

Оценка размеров частиц порошковых ингаляционных композиций, полученных распылительной сушкой

Варвара А. Чмыхова ¹	chmykhova.v.a@muctr.ru	 0009-0002-3291-570X
Мария Г. Гордиенко ¹	gordienko.m.g@muctr.ru	 0000-0002-8485-9861
Анастасия А. Уварова ¹	anastasia.uvarova2@ya.ru	 0000-0003-4208-7063

¹ Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Миусская пл., 9, г. Москва, 125047, Россия

Аннотация. Молнупиравир - противовирусный лекарственный препарат, использующийся для лечения новой коронавирусной инфекции - COVID-19, вызываемой вирусом SARS-CoV-2. На текущий момент выпускается только в пероральной форме. Разработка альтернативной ингаляционной лекарственной формы может позволить повысить биодоступность препарата за счет направленного действия на наиболее поражаемые инфекцией органы и снизить при этом дозировку действующего вещества, уменьшив риск возникновения системных побочных эффектов. Цель настоящего исследования - оценить влияние L-лейцина и моногидрата лактозы на гранулометрический состав и ключевые аэродинамические характеристики полученных прототипов ингаляционных порошков, выбрать состав-лидер текущего этапа разработки. В качестве основной технологии получения образцов выбрана распылительная сушка. В работе представлена методика получения порошков методом распылительной сушки, обеспечивающая необходимую дисперсность и однородность получаемого продукта, в соответствии с которой изготовлены 2 образца, содержащие модельное вещество и вспомогательные компоненты (для образца 1 – поллоксамер 188 и гидроксипропилметилцеллюлоза, для образца 2 – поллоксамер 188, гидроксипропилметилцеллюлоза и L-лейцин). Дополнительно для части образца 1 использована технология механического смешения с введением носителя (моногидрата лактозы). Для порошковых композиций исследовано распределение частиц по размерам с применением оптического микроскопа (оценка гранулометрического состава) и каскадного импактора нового поколения (оценка аэродинамических характеристик). Оценено влияние аминокислоты (L-лейцина) и носителя (моногидрата лактозы) на характеристики состава. По результатам сравнительного анализа выбран промежуточный состав-лидер (образец 1 с добавлением моногидрата лактозы) и определен план дальнейшего развития композиции (введение в состав моногидрата лактозы с различными массовыми процентами, комбинация лейцина и моногидрата лактозы).

Ключевые слова: молнупиравир, COVID-19, ингаляционная лекарственная форма, порошок для ингаляций, распылительная сушка, аэродинамические характеристики, L-лейцин, моногидрат лактозы.

Evaluation of particle size in powder inhalation compositions obtained by spray drying

Varvara A. Chmykhova ¹	chmykhova.v.a@muctr.ru	 0009-0002-3291-570X
Maria G. Gordienko ¹	gordienko.m.g@muctr.ru	 0000-0002-8485-9861
Anastasia A. Uvarova ¹	anastasia.uvarova2@ya.ru	 0000-0003-4208-7063

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

Abstract. Molnupiravir is an antiviral drug used to treat the novel coronavirus infection, COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 virus. Currently, it is available only in oral form. Developing an alternative inhalation dosage form could increase the drug's bioavailability through targeted action on the organs most affected by the infection, while simultaneously reducing the dosage of the active ingredient and minimizing the risk of systemic side effects. The aim of this study is to evaluate the influence of L-leucine and lactose monohydrate on the particle size distribution and key aerodynamic characteristics of the resulting inhalation powder prototypes, and to select the leading formulation for the current development stage. Spray drying was chosen as the primary technology for obtaining the samples. The paper presents a spray-drying technique that ensures the necessary dispersion and uniformity of the product. Following this method, two samples were prepared containing a model substance and excipients (Sample 1: Poloxamer 188 and Hypromellose; Sample 2: Poloxamer 188, Hypromellose, and L-leucine). Additionally, a portion of Sample 1 underwent mechanical blending with a carrier (lactose monohydrate). The particle size distribution of the powder compositions was studied using an optical microscope (granulometric analysis) and a Next Generation Cascade Impactor (aerodynamic characterization). The effects of the amino acid (L-leucine) and the carrier (lactose monohydrate) on the formulation characteristics were evaluated. Based on the comparative analysis, an intermediate leading formulation was selected (Sample 1 with the addition of lactose monohydrate), and a plan for further development was established (incorporating lactose monohydrate at various weight percentages and exploring a combination of leucine and lactose monohydrate).

Keywords: molnupiravir, COVID-19, inhalation dosage form, inhalation powder, spray drying, aerodynamic characteristics, L-leucine, lactose monohydrate.

Для цитирования

Чмыхова В.А., Гордиенко М.Г., Уварова А.А. Оценка размеров частиц порошковых ингаляционных композиций, полученных распылительной сушкой // Вестник ВГУИТ. 2026. Т. 88. № 2. С. 364–370. doi:10.20914/2310-1202-2026-2-364-370

For citation

Chmykhova V.A., Gordienko M.G., Uvarova A.A. Evaluation of particle size in powder inhalation compositions obtained by spray drying. Vestnik VGUIT [Proceedings of VSUET]. 2026. vol. 88. no. 2. pp. 364–370. (in Russian). doi:10.20914/2310-1202-2026-2-364-370

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License

Введение

Распылительная сушка – одна из основных технологий получения ингаляционных порошков, позволяющая контролировать такие важные характеристики продукта, как морфология, плотность, размер частиц, поверхностная энергия, фазовое состояние вещества и остаточное содержание растворителей. Форма, морфология частиц и их распределение по размерам являются критически важными характеристиками порошков для ингаляций, поскольку определяют возможность их доставки в нижние дыхательные пути (в первую очередь, в легкие). К преимуществам распылительной сушки также относятся: высокая скорость сушки, легкость масштабирования процесса и высокая производительность (в основном, из-за возможности проводить процесс непрерывно). Дополнительным преимуществом распылительной сушки является рентабельность при масштабировании, достигаемая за счет меньшей энергоемкости оборудования [1–3]. Распылительная сушка используется для производства широкого спектра активных фармацевтических субстанций в виде порошков, используемых в различных системах доставки лекарственных средств.

В 2019 году началась пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванная новым вирусом SARS-CoV-2. Отсутствие должного эффекта от разработанных схем лечения привело к необходимости экстренной разработки новых противовирусных препаратов. Впоследствии были созданы лекарственные препараты прямого действия, в основу которых легли такие действующие вещества, как ремдесивир, молнупиравир, фавипиравир, а также комбинация нирматрелвира и ритонавира. Молнупиравир – это пролекарство, метаболизирующееся в организме человека до активного метаболита, который подавляет репликацию вируса, вызывая мутации в вирусной РНК [4–10].

Ингаляционные лекарственные формы, в частности, сухие порошки, широко применяются в клинической практике для осуществления как местного, так и системного терапевтического воздействия. Одним из ключевых преимуществ данного пути введения в терапии респираторных заболеваний является возможность создания высокой локальной концентрации действующего вещества непосредственно в очаге поражения с одновременной минимизацией системных побочных эффектов [11].

Одним из контролируемых параметров ингаляционных порошков является размер частиц и аэродинамический диаметр (аэродинамическое распределение частиц по размерам), поскольку эффективная доставка лекарственного препарата происходит при соответствии частиц респираторной фракции (1–5 мкм,

наиболее предпочтительным является диапазон 1–3 мкм) [12–16].

Вспомогательные вещества, вводимые в состав раствора или суспензии, подвергающихся распылительной сушке, способны влиять на различные физико-химические свойства продукта, в том числе и на параметры, связанные с размером частиц. Одной из групп таких веществ являются гидрофобные аминокислоты, такие как лейцин, улучшающие диспергируемость порошка [17–18].

Однако не всегда при получении порошков рассматриваемой технологией вспомогательные вещества вводят непосредственно перед процессом. Например, носители, такие как моногидрат лактозы, вводят в уже готовый состав. Основная роль подобных компонентов – минимизация когезионного взаимодействия частиц для улучшения реологических свойств слаботекучих порошков [19–20].

Цель работы – оценка влияния моногидрата лактозы и L-лейцина на распределение частиц по размерам и аэродинамические характеристики ингаляционных порошковых композиций, полученных методом распылительной сушки, а также выбор состава-лидера текущего этапа разработки.

Материалы и методы

В качестве основного компонента порошков было использовано модельное вещество, в качестве вспомогательных веществ – полксамер 188 (P188) (BASF Pharma, Германия), гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) (Фармасинтез, Россия), L-лейцин (для образца 2) (Suzhou Vitajoy Bio-Tech Co., Ltd., Китай), моногидрат лактозы (для образца 1, вводилось методом смешения) (Meggler, Германия), в качестве растворителя – смесь метанола (осч.) с водой очищенной.

Методика получения образцов порошков. В качестве основной технологии получения порошковых композиций использовали метод распылительной сушки. На первом этапе приготавливали исходные растворы. В роли растворителя использовали смесь метанола и воды в объемном соотношении 60:40. В полученную смесь последовательно вводили гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), полксамер 188 (P188), L-лейцин (при его наличии в соответствии с планом наработки), модельное вещество. Вносили компоненты при постоянном перемешивании на магнитной мешалке до полного растворения. Полученные растворы подвергали распылительной сушке с использованием установки Mini Spray Dryer B-290 (Büchi, Швейцария). Образующийся порошок собирали из циклона и сборной емкости в пенициллиновые флаконы и укупоривали алюминиевыми крышками с тефлоновыми прокладками.

Выход продукта определялся как отношение массы порошка, полученного после процесса распылительной сушки, к общей массе сухих компонентов, добавленных для приготовления исходного раствора (1):

$$\varphi = m_{\text{прод}} \cdot 100\% / m_{\text{сух. комп.}}, \quad (1)$$

где φ – выход продукта; $m_{\text{прод}}$ – масса порошка, полученного в ходе процесса; $m_{\text{сух. комп.}}$ – суммарная масса сухих компонентов раствора, переданного на распылительную сушку.

В часть образца 1 после распылительной сушки вносили моногидрат лактозы (Inhalac® 120) в количестве 7,07 мг (1 масс. % для навески композиции массой 700 мг) методом механического смешения. Для этого навески порошка и носителя, предварительно взвешенные на аналитических весах, помещали в пластиковую коническую пробирку и перемешивали на шейкере Vortex в течение 10 мин с периодическим переворачиванием пробирки.

Методика определения аэродинамического диаметра частиц. Перед испытанием проводили подготовку импактора нового поколения (NGI, Copley Scientific, Великобритания, оборудование предоставлено ООО «Ферринг Продакшн»). Чаши импактора предварительно промывали водой очищенной, высушивали, после чего на их поверхность наносили раствор поверхностно-активного вещества. После полного высыхания чаши взвешивали на аналитических весах с фиксацией массы ступеней.

Для корректного моделирования процесса применения порошковых лекарственных композиций пациентами было разработано дозирующее порошковое ингаляционное устройство (ДПИ) (использующийся прототип представлен работе [21]), а также специальный переходник в узле «импактор – дозирующее устройство», имитирующий верхние дыхательные пути. Схема подключения основных узлов установки представлена на рисунке 1.

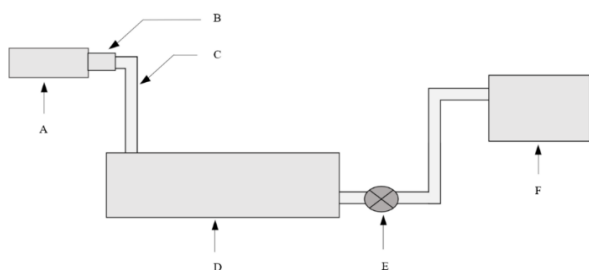


Рисунок 1. Основные конструктивные элементы экспериментальной установки: А – ДПИ; В – пластиковый материал; С – индукционный порт; D – корпус импактора; E – клапан контроля воздушного потока; F – насос

Figure 1. The main structural elements of the experimental installation are: A – DPI; B – plastic material; C – induction port; D – impactor housing; E – air flow control valve; F – pump

Перед проведением испытания взвешивали массу переходника и пустого ДПИ. В нижнюю часть устройства помещали навеску образца массой $100 \pm 0,01$ мг, после чего фиксировали массу ДПИ с навеской. Скорость потока воздуха устанавливали на уровне $60 \text{ л/мин} \pm 0,05 \text{ л/мин}$ (контролировали с помощью расходомера). По завершении испытания ДПИ, переходник и каждую ступень импактора повторно взвешивали. Эксперимент повторяли не менее трех раз, значения для расчета аэродинамических характеристик усредняли между сериями.

Методика определения размеров частиц методом оптической микроскопии. На предметное стекло наносили навеску порошка массой не менее 15 мкг и равномерно диспергировали, избегая образования выраженных агломератов и многослойных скоплений частиц. Полученную пробу исследовали с помощью камеры оптического микроскопа. Для каждой пробы выполняли не менее пяти репрезентативных снимков с использованием различных объективов (не менее двух). Выбор объективов осуществляли на основании визуальных характеристик частиц, начиная с объектива с увеличением $\times 10$. В случае, если границы частиц были отчетливо различимы при данном увеличении, выполняли от двух до трех фотоснимков. При наличии в поле зрения частиц, размеры которых превышали допустимые для данного увеличения, объектив заменяли на $\times 4$. Если частицы, напротив, имели размеры, недостаточные для корректной визуализации при увеличении $\times 10$, применяли объектив с увеличением $\times 40$. При получении двух–трех репрезентативных изображений с использованием объектива $\times 10$ дополнительные фотоснимки с другими объективами выполняли в зависимости от фактических размеров частиц по аналогичному принципу выбора увеличения. Участки изображений, содержащие крупные нехарактерные агломераты или многослойные скопления материала, исключали из анализа во избежание искажения фактического распределения размеров частиц. Обработку изображений осуществляли вручную: каждую частицу обводили в программном обеспечении ProView с использованием инструмента «многоугольник».

На основании рассчитанных программой площадей частиц и с учетом приближения (сферической формы частиц) рассчитывали эквивалентный диаметр (2):

$$d = \sqrt{4S/\pi}, \quad (2)$$

где d – эквивалентный диаметр частицы, S – площадь частицы.

Результаты и обсуждение

Получены 2 образца распылительной сушкой, состав которых приведен в таблице 1, параметры процесса приведены в таблице 2.

Дополнительно к ранее полученным образцам, был наработан образец из состава 1 для оценки влияния лактозы на процесс агломерации частиц, как следствие, на распределение частиц по размерам.

В часть образца 1 была внесена лактоза марки InhaLac® 120 в количестве 1 масс. % ($7,07 \pm 0,01$ мг) с гранулометрическим составом: $D_{10} = 70 - 105$ мкм, $D_{50} = 110 - 155$ мкм, $D_{90} = 160 - 215$ мкм.

Результаты анализа гранулометрического состава порошковых композиций представлены в таблице 3.

Таблица 1.

Составы наработанных с применением распылительной сушки композиций (сухой остаток)

Table 1.

Compositions of compositions accumulated using spray drying (dry residue)

Образец Sample	Масса ГПМЦ, г Mass of HPMC, g	Масса полоксамера 188, г Mass of poloxamer 188, g	Масса модельного вещества, г Mass of model substance, g	Масса L-лейцина, г Mass of L-leucine, g
1	0,0634	0,0422	4,2276	-
2	0,0933	0,0621	6,2140	0,1305

Таблица 2.

Параметры проведения процесса распылительной сушки, выход получаемых порошковых композиций

Table 2.

Spray drying process parameters and yield of resulting powder compositions

Параметр Parameter		Образец 1	Sample 2
Температура сушильного агента на входе в камеру, °C Inlet drying gas temperature, °C		110	
Температура сушильного газа на выходе из камеры, °C Outlet drying gas temperature, °C	В начале процесса At the start of the process	83	73
	В конце процесса At the end of the process	70	60
Мощность работы аспиратора, % Aspirator rate, %		85	
Мощность вращения вала перистальтического насоса, % Peristaltic pump speed, %		30	
Расход образца, г/мин Sample feed rate, g/min		6,6	7,2
Выход продукта, % Product yield, %		42	44

Таблица 3.

Результаты распределения частиц по размерам, полученные с помощью оптического микроскопа

Table 3.

Particle size distribution results obtained by optical microscopy

Образец Sample	Средний размер частиц, мкм Mean particle size, μm	Dv10, мкм (μm)	Dv50, мкм (μm)	Dv90, мкм (μm)
1	11	3	9	22
1 с добавлением лактозы (with lactose)	11	4	8	24
2	8	2	6	17

При анализе экспериментальных данных можно отметить следующее:

Образец 1 и 1 с добавлением лактозы имеют схожее распределение частиц (разница в значениях Dv10, Dv50, Dv90 в 1–2 мкм, сопряженная с идентичным средним размером частиц – 11 мкм, может являться следствием минимального влияния лактозы на размер частиц, сама разница может быть обусловлена человеческим фактором, как следствием обработки частиц оператором вручную).

Добавка моногидрата лактозы могла повлиять на свойства композиции, не оказывая при этом значимого влияния на размеры частиц. В частности, присутствие лактозы может способствовать изменению насыпной плотности, текучести порошка, характера межчастичных взаимодействий и иных параметров, что потенциально отражается на аэродинамических характеристиках и процессе высвобождения порошка из дозирующего устройства.

Образец 2 обладает меньшими размерами частиц, как по процентильным значениям, так и по среднему размеру по сравнению с другими образцами серии, что указывает на влияние добавления L-лейцина в раствор перед стадией распылительной сушки на свойства порошка (смещение распределения частиц по размерам в сторону респираторной фракции).

Несмотря на сравнительно небольшие размеры частиц анализируемых порошков, требованиям нормативной документации для ингаляционных лекарственных форм соответствуют только значения Dv_{10} для всех составов, а также значение Dv_{50} для образца 2.

В таблице 4 представлены результаты серии экспериментов по определению аэродинамического диаметра частиц.

Таблица 4.

Результаты исследований аэродинамических характеристик образцов ингаляционных порошков

Table 4.

Aerodynamic performance results of inhalation powder samples

Показатель Parameter	Образец Sample		
	1	1 с добавлением лактозы (with lactose)	2
Доля порошка, оставшаяся в ДПИ от загрузки, % Powder fraction remaining in the DPI, %	38,0	35,3	21,4
Доля порошка, осевшая в переходнике от загрузки, % Powder fraction deposited in the adapter, %	26,0	27,6	21,0
Доля порошка, оставшаяся на чашах от загрузки, % Powder fraction deposited on collection cups, %	25,9	26,6	44,3
Доля порошка, оставшаяся в системе от загрузки, % Powder fraction remaining in the system, %	10,1	10,5	13,3
Распределение композиций по ступеням от доли порошков, поступивших в импактор, % Stage-wise distribution as a percentage of the powder entering the impactor, %			
Ступень 1: $d_{aэрод.} > 8,06$ мкм Stage 1: $d_{ae} > 8,06$ μm	45,0	44,1	70,7
Ступень 2: $d_{aэрод.} = 4,46-8,06$ мкм Stage 2: $d_{ae} = 4,46-8,06$ μm	25,9	24,2	14,8
Ступень 3: $d_{aэрод.} = 2,82-4,46$ мкм Stage 3: $d_{ae} = 2,82-4,46$ мкм	11,1	10,3	5,4
Ступень 4: $d_{aэрод.} = 1,66-2,82$ мкм Stage 4: $d_{ae} = 1,66-2,82$ μm	6,8	6,9	3,8
Ступень 5: $d_{aэрод.} = 0,94-1,66$ мкм Stage 5: $d_{ae} = 0,94-1,66$ μm	4,5	4,7	1,8
Ступень 6: $d_{aэрод.} = 0,55-0,94$ мкм Stage 6: $d_{ae} = 0,55-0,94$ μm	3,7	3,9	1,4
Ступень 7: $d_{aэрод.} = 0,34-0,52$ мкм Stage 7: $d_{ae} = 0,34-0,52$ μm	2,3	3,8	1,3
Микроаэрозольный сборник (МДС): $d_{aэрод.} < 0,34$ мкм Micro-Orifice Collector (MOC): $d_{ae} < 0,34$ μm	0,9	2,1	0,8

Анализ результатов испытаний по определению аэродинамического диаметра частиц порошковых композиций показал, что независимо от состава максимальная доля порошка, высвободившегося из дозирующего устройства и осевшая на чашах, регистрируется на первой ступени импактора, соответствующей частицам с аэродинамическим диаметром более 8,06 мкм. Для образцов 1 и 1 с добавлением лактозы массовая доля таких частиц была сопоставима и составила 45,0 и 44,1% соответственно, тогда как для образца 2 данный показатель составляет 70,7%, что свидетельствует о наличии устойчивых агломератов, не разбивающихся при высвобождении из используемого дозирующего порошкового ингалятора.

Поскольку ингаляционные порошки должны обладать частицами с аэродинамическим диаметром в диапазоне от 1 до 5 мкм, для каждого из образцов была посчитана массовая доля целевой фракции, обеспечивающей прохождение порошков в нижние отделы дыхательных путей и соответствующей в текущих условиях 3, 4 и 5 ступени каскадного импактора. Суммарный массовый процент частиц, осевших на данных

ступенях, для образца 1 составил 22,4%, для образца 1 с добавлением лактозы – 21,9%, тогда как для образца 2 данный показатель не превышал 11% (что коррелирует с ранее выдвинутым выводом о наличии в образце 2 агломератов, закономерно оседающих на первых ступенях).

Одним из важных для оценки параметров является доля порошка, высвободившегося из дозирующего устройства. Для образца 1 с добавлением лактозы отмечено снижение доли порошка, оставшегося в дозирующем устройстве, по сравнению с образцом 1 – с 38,0% до 35,3%, что свидетельствует об улучшении сыпучести композиции и снижении адгезионного взаимодействия частиц с материалами конструктивных элементов ингалятора. Данный эффект может быть обусловлен присутствием моногидрата лактозы, способствующей уменьшению межчастичных взаимодействий и, как следствие, более эффективному высвобождению порошка из ДПИ.

Образец 2 характеризуется наименьшей среди исследуемых композиций долей порошка, оставшейся в дозирующем устройстве. Однако в совокупности с результатами распределения

частиц по ступеням импактора это может свидетельствовать о том, что L-лейцин в составе композиции способствует снижению адгезии порошка к материалам корпуса, не обеспечивая при этом эффективного разрушения скоплений частиц. В результате порошок высвобождается преимущественно в виде стабильных агрегатов и агломератов, что приводит к смещению распределения в сторону более крупных частиц.

Заключение

В рамках разработки ингаляционной порошковой композиции были наработаны порошки методом распылительной сушки, которые охарактеризовали по следующим параметрам: аэродинамическое распределение частиц по размерам (с определением их аэродинамических диаметров), а также распределение размеров частиц, полученное методом оптической микроскопии. На основании результатов

аналитических исследований выбран промежуточный лидер – состав 1 с добавлением моногидрата лактозы (1 масс. %), так как он имеет наиболее оптимальные результаты по рассматриваемым параметрам. С точки зрения разработки состава необходимо опробовать введение более высоких массовых процентов лактозы как в состав 1, так и в состав 2 (для данного состава необходимо начать с 1 масс. %, так как введение лактозы не применялось). Таким образом необходимо исследовать введение в состав и L-лейцина, и моногидрата лактозы, поскольку оба компонента оказали положительное влияние на целевые свойства состава.

Благодарности

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

Литература

- 1 Poozesh S., Connaughton P., Sides S., Lechuga-Ballesteros D. et al. Spray drying process challenges and considerations for inhaled biologics // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2025. V. 114. № 2. P. 766–781. doi: 10.1016/j.xphs.2024.11.028
- 2 Baumann J.M., Adam M.S., Wood J.D. Engineering advances in spray drying for pharmaceuticals // *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering*. 2021. V. 12. P. 217–240. doi: 10.1146/annurev-chembioeng-091720-034106
- 3 Poozesh S., Bilgili E. Scale-up of pharmaceutical spray drying using scale-up rules: a review // *International Journal of Pharmaceutics*. 2019. V. 562. P. 271–292. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.03.047
- 4 Alves M.C.S., da Silva R.C.C., de Leitão-Júnior S.S.P., de Balbino V.Q. Therapeutic approaches for COVID-19: a review of antiviral treatments, immunotherapies, and emerging interventions // *Advances in Therapy*. 2025. V. 42. № 7. P. 3045–3058. doi: 10.1007/s12325-025-03218-3
- 5 Casadevall A., Pirofski L.A. The convalescent sera option for containing COVID-19 // *The Journal of Clinical Investigation*. 2020. V. 130. № 4. P. 1545–1548. doi: 10.1172/JCI138003
- 6 Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C., Peacock S.J. et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of COVID-19 // *JAMA*. 2020. V. 324. № 8. P. 782–793. doi: 10.1001/jama.2020.12839
- 7 Pooladanda V., Thatikonda S., Godugu C. The current understanding and potential therapeutic options to combat COVID-19 // *Life Sciences*. 2020. V. 254. P. 117765. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117765
- 8 Pourkarim F., Pourtaghi-Anvarian S., Rezaee H. Molnupiravir: a new candidate for COVID-19 treatment // *Pharmacology Research & Perspectives*. 2022. V. 10. № 1. P. e00909. doi: 10.1002/prp2.909
- 9 Singh A.K., Singh A., Singh R., Misra A. Molnupiravir in COVID-19: a systematic review of literature // *Diabetes & Metabolic Syndrome*. 2021. V. 15. № 6. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102329
- 10 Syed Y.Y. Molnupiravir: first approval // *Drugs*. 2022. V. 82. № 4. P. 455–460. doi: 10.1007/s40265-022-01684-5
- 11 Щербакова Л.А., Петрикова Е.А., Сафаров Р.Р., Гордиенко М.Г. Обоснование эффективности ингаляционного препарата с пролонгированным высвобождением изониазида методами моделирования фармакокинетики и фармакодинамики // *Вестник ВГУИП*. 2025. Т. 87. № 3. С. 198–206. doi: 10.20914/2310-1202-2025-3-198-206
- 12 Al-Assaf H.A., Papadimitriou S.A., Rahman A., Badhan R. et al. Advanced manufacturing methods for high-dose inhalable powders // *Pharmaceutics*. 2025. V. 17. № 3. P. 359. doi: 10.3390/pharmaceutics17030359
- 13 Fertaki S., Orkoula M., Kontoyannis C. Determination of particle size of active pharmaceutical ingredients in dry powder inhaler formulations // *Pharmaceutics*. 2026. V. 19. № 4. P. 543. doi: 10.3390/ph19040543
- 14 Mehta T., Najafian S., Patel K., Lacombe J. et al. Optimization of carrier-based dry powder inhaler performance: a review // *Pharmaceutics*. 2025. V. 17. № 1. P. 96. doi: 10.3390/pharmaceutics17010096
- 15 Chang R.Y.K., Chan H.K. Advancements in particle engineering for inhalation delivery of small molecules and biotherapeutics // *Pharmaceutical Research*. 2022. V. 39. № 12. P. 3047–3061. doi: 10.1007/s11095-022-03363-2
- 16 Lipworth B., Zambelli E., Agazzi R., Piraino A. Relative particle size and distribution of inhaled triple therapies // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2025. doi: 10.1016/j.anai.2025.12.016
- 17 Jansen E.M., van der Koog L., Frijlink H.W., Hinrichs W.L.J. Leucine protects dry powders for inhalation against irreversible moisture-induced aggregation // *Pharmaceutics*. 2025. V. 17. № 11. P. 1391. doi: 10.3390/pharmaceutics17111391
- 18 Dieplinger J., Afonso Urich A.I., Mohsenzada N., Pinto J.T. et al. Influence of L-leucine content on the aerosolization stability of spray-dried protein dry powder inhalation (DPI) // *International Journal of Pharmaceutics*. 2024. V. 666. P. 124822. doi: 10.1016/j.ijpharm.2024.124822
- 19 Hebbink G.A., Jaspers M., Peters H.J.W., Dickhoff B.H.J. Recent developments in lactose blend formulations for carrier-based dry powder inhalation // *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2022. V. 189. P. 114527. doi: 10.1016/j.addr.2022.114527
- 20 Nguyen T.H., Ma C.Y., Styliari I.D., Gajjar P. et al. Structure, morphology and surface properties of α -lactose monohydrate in relation to its powder properties // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2025. V. 114. № 1. P. 507–519. doi: 10.1016/j.xphs.2024.10.031
- 21 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.

References

- 1 Poozesh S., Connaughton P., Sides S., Lechuga-Ballesteros D. et al. Spray drying process challenges and considerations for inhaled biologics. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2025. vol. 114. no. 2. pp. 766–781. doi: 10.1016/j.xphs.2024.11.028.
- 2 Baumann J.M., Adam M.S., Wood J.D. Engineering advances in spray drying for pharmaceuticals. *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering*. 2021. vol. 12. pp. 217–240. doi: 10.1146/annurev-chembioeng-091720-034106.
- 3 Poozesh S., Bilgili E. Scale-up of pharmaceutical spray drying using scale-up rules: a review. *International Journal of Pharmaceutics*. 2019. vol. 562. pp. 271–292. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.03.047.
- 4 Alves M.C.S., da Silva R.C.C., de Leitão-Júnior S.S.P., de Balbino V.Q. Therapeutic approaches for COVID-19: a review of antiviral treatments, immunotherapies, and emerging interventions. *Advances in Therapy*. 2025. vol. 42. no. 7. pp. 3045–3058. doi: 10.1007/s12325-025-03218-3.
- 5 Casadevall A., Pirofski L.A. The convalescent sera option for containing COVID-19. *The Journal of Clinical Investigation*. 2020. vol. 130. no. 4. pp. 1545–1548. doi: 10.1172/JCI138003.
- 6 Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C., Peacock S.J. et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of COVID-19. *JAMA*. 2020. vol. 324. no. 8. pp. 782–793. doi: 10.1001/jama.2020.12839.
- 7 Pooladanda V., Thatikonda S., Godugu C. The current understanding and potential therapeutic options to combat COVID-19. *Life Sciences*. 2020. vol. 254. article 117765. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117765.
- 8 Pourkarim F., Pourtaghi-Anvarian S., Rezaee H. Molnupiravir: a new candidate for COVID-19 treatment. *Pharmacology Research & Perspectives*. 2022. vol. 10. no. 1. article e00909. doi: 10.1002/prp2.909.
- 9 Singh A.K., Singh R., Misra A. Molnupiravir in COVID-19: a systematic review of literature. *Diabetes & Metabolic Syndrome*. 2021. vol. 15. no. 6. [Online first]. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102329.
- 10 Syed Y.Y. Molnupiravir: first approval. *Drugs*. 2022. vol. 82. no. 4. pp. 455–460. doi: 10.1007/s40265-022-01684-5.
- 11 Shcherbakova L.A., Petrikova E.A., Safarov R.R., Gordienko M.G. Substantiation of the effectiveness of an inhaled drug with prolonged release of isoniazid by methods of pharmacokinetics and pharmacodynamics modeling. *Bulletin of VSUET*. 2025. vol. 87. no. 3. pp. 198–206. doi: 10.20914/2310-1202-2025-3-198-206 (in Russian).
- 12 Al-Assaf H.A., Papadimitriou S.A., Rahman A., Badhan R. et al. Advanced manufacturing methods for high-dose inhalable powders. *Pharmaceutics*. 2025. vol. 17. no. 3. article 359. doi: 10.3390/pharmaceutics17030359.
- 13 Fertaki S., Orkoula M., Kontoyannis C. Determination of particle size of active pharmaceutical ingredients in dry powder inhaler formulations. *Pharmaceutics*. 2026. vol. 19. no. 4. article 543. doi: 10.3390/ph19040543.
- 14 Mehta T., Najafian S., Patel K., Lacombe J. et al. Optimization of carrier-based dry powder inhaler performance: a review. *Pharmaceutics*. 2025. vol. 17. no. 1. article 96. doi: 10.3390/pharmaceutics17010096.
- 15 Chang R.Y.K., Chan H.K. Advancements in particle engineering for inhalation delivery of small molecules and biotherapeutics. *Pharmaceutical Research*. 2022. vol. 39. no. 12. pp. 3047–3061. doi: 10.1007/s11095-022-03363-2.
- 16 Lipworth B., Zambelli E., Agazzi R., Piraino A. Relative particle size and distribution of inhaled triple therapies. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2025. [Online first]. doi: 10.1016/j.anai.2025.12.016.
- 17 Jansen E.M., van der Koog L., Frijlink H.W., Hinrichs W.L.J. Leucine protects dry powders for inhalation against irreversible moisture-induced aggregation. *Pharmaceutics*. 2025. vol. 17. no. 11. article 1391. doi: 10.3390/pharmaceutics17111391.
- 18 Dieplinger J., Afonso Urich A.I., Mohsenzada N., Pinto J.T. et al. Influence of L-leucine content on the aerosolization stability of spray-dried protein dry powder inhalation (DPI). *International Journal of Pharmaceutics*. 2024. vol. 666. Article 124822. doi: 10.1016/j.ijpharm.2024.124822.
- 19 Hebbink G.A., Jaspers M., Peters H.J.W., Dickhoff B.H.J. Recent developments in lactose blend formulations for carrier-based dry powder inhalation. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2022. vol. 189. article 114527. doi: 10.1016/j.addr.2022.114527.
- 20 Nguyen T.H., Ma C.Y., Styliari I.D., Gajjar P. et al. Structure, morphology and surface properties of α -lactose monohydrate in relation to its powder properties. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2025. vol. 114. no. 1. pp. 507–519. doi: 10.1016/j.xphs.2024.10.031.
- 21 Saitgareeva A.I., Abramov A.A., Shcherbakova L.A., Gordienko M.G. Development of a design of a powder dosing inhaler. *Advances in Chemistry and Chemical Technology*. 2024. vol. 38. no. 9. pp. 74–76. (in Russian).

Сведения об авторах

Варвара А. Чмыхова магистрант, кафедра экспертизы в допинг- и наркоконтроле, Российский химико-технологический университета имени Д.И. Менделеева, Миусская пл., 9, г. Москва, 125047, Россия, chmykhova.v.a@muctr.ru

 <https://orcid.org/0009-0002-3291-570X>

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

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

Анастасия А. Уварова младший научный сотрудник, кафедра химического и фармацевтического инжиниринга, Российский химико-технологический университета имени Д.И. Менделеева, Миусская пл., 9, г. Москва, 125047, Россия, anastasia.uvarova2@ya.ru

 <https://orcid.org/0000-0003-4208-7063>

Вклад авторов

Все авторы в равной степени принимали участие в написании рукописи и несут ответственность за плагиат

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about authors

Varvara A. Chmykhova Master's student, Department of Expertise in Doping and Drug Control, FSBEI HE D.I. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Miusskaya sq., 9 Moscow, 125047, Russia, chmykhova.v.a@muctr.ru

 <https://orcid.org/0009-0002-3291-570X>

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

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

Anastasia A. Uvarova junior research assistant, chemical and pharmaceutical engineering department, FSBEI HE D.I. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Miusskaya sq., 9 Moscow, 125047, Russia, anastasia.uvarova2@ya.ru

 <https://orcid.org/0000-0003-4208-7063>

Contribution

All authors are equally involved in the writing of the manuscript and are responsible for plagiarism

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Поступила 17/03/2026	После редакции 08/04/2026	Принята в печать 20/04/2026
Received 17/03/2026	Accepted in revised 08/04/2026	Accepted 20/04/2026