

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ И МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИСПЕРГИРОВАНИЯ В РАСПЫЛИТЕЛЬНОЙ СУШКЕ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПОРОШКОВЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПОЗИЦИЙ

© 2024 г. Е. А. Лебедев, Н. В. Меньшутина*

РХТУ им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия

**e-mail: menshutina.n.v@muctr.ru*

Поступила в редакцию 24.06.2024

После доработки 19.08.2024

Принята в печать 30.09.2024

В работе представлены теоретические и экспериментальные исследования технологии распылительной сушки для производства сухих порошкообразных фармацевтических препаратов для ингаляционного применения. Представлено численное моделирование потоков распыляющего воздуха в сопле пневматической форсунки и в непосредственной близости от него, которое затем используется для определения ключевых параметров процесса распыла, а именно скорости распыляющего воздуха относительно скорости подачи жидкости. Были определены диапазон допустимых скоростей распыляющего воздуха и влияние данного параметра на размер образующихся частиц. На основании полученных результатов моделирования предложен метод производства микрочастиц со средним размером 2.6 мкм и распределением от 1 до 4 мкм.

Ключевые слова: распылительная сушка, вычислительная гидродинамика (CFD), размер частиц, параметры сушки, порошковый ингалятор

DOI: 10.31857/S0040357124060058 **EDN:** VITIGU

ВВЕДЕНИЕ

Разработка технологии распылительной сушки для производства фармацевтических порошков для ингаляции в настоящее время является важной и необходимой задачей. Существует более двадцати видов заболеваний, связанных с поражением дыхательных путей человека. Заболевания нижних дыхательных путей считаются более серьезными, так как часто протекают с осложнениями. К таким заболеваниям, например, относятся бронхит, бронхиальная астма, пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), саркоидоз, эмфизема легких и другие. Среди наиболее значимых заболеваний дыхательной системы — туберкулез. Однако технологические недостатки в получении фармацевтических продуктов заставляют искать новые формы препаратов для борьбы с туберкулезом и методы их активного и прямого применения.

Ингаляционная доставка лекарств и биофармацевтических препаратов имеет значительный потенциал как терапия заболеваний дыхательных путей. Лекарственные вещества в форме микропорошков обладают высокими терапев-

тическими возможностями при лечении различных заболеваний легких, поскольку они более стабильны, обеспечивают более быстрое начало действия и высокую биодоступность, увеличивают активную поверхность препарата, депонируют его в подслизистом слое (богатом кровеносными и лимфатическими сосудами), создают высокие концентрации препаратов непосредственно в очаге поражения. Кроме того, минуя печень, лекарственные вещества в неизменной форме действуют более эффективно. Порошковые ингаляторы относительно просты и удобны в использовании [1, 2].

Исследования показали, что для эффективной доставки препарата в легкие оптимальный размер частиц должен быть в диапазоне от 1 до 5 мкм [3, 4]. Для получения частиц определенной формы и распределения по размерам широко используются различные технологические методы, и один из таких методов — распылительная сушка.

Распылительная сушка широко используется во многих отраслях, включая фармацевтическую, пищевую и химическую, для получения твердых частиц из жидких растворов, эмульсий

и суспензий. Процесс производства ингаляционных фармацевтических препаратов методом распылительной сушки можно контролировать с помощью различных параметров, таких как состав растворителя, концентрация растворенного вещества, соотношение потоков воздуха и раствора, температура и относительная влажность, размеры капель и так далее [5, 6]. Пардеши с соавторами [7] представили обширный обзор технологии распылительной сушки как метода разработки порошков для ингаляции. Ряд исследований продемонстрировал успешное применение метода распылительной сушки для производства мелких частиц, получения ингаляционных противотуберкулезных препаратов [8, 9].

Известно, что полученные с помощью распыления частицы обладают разнообразными структурными характеристиками, которые зависят как от физических и химических свойств материала в растворе или суспензии, так и от условий сушки, начальной концентрации вещества и размеров капель [10–12]. Размер частиц в основном определяется процессом распыления, который осуществляется с помощью форсунок различного типа [11, 13, 14]. Одними из самых распространенных являются пневматические форсунки (или двухпоточковые форсунки), в которых относительная скорость между жидкостью и воздухом является главной движущей силой процесса распыления и регулируется скоростями подачи жидкого сырья и распыляющего воздуха, а также конструкцией форсунки [15–17].

Моделирование в настоящее время является наиболее распространенным инструментом для теоретического изучения различных технологических процессов. Получение частиц заданного размера, формы и структуры – это сложная технологическая задача. Однако решить эту проблему только с помощью эмпирических подходов сложно. Поэтому активно ведутся работы по сочетанию процесса численного и компьютерного моделирования с экспериментальными исследованиями [18–21]. Распылительные сушилки обычно моделируются с использованием последовательной процедуры [22, 23], в которой модели потоков выступают как основа комплексной модели процесса [24]. Моделирование процесса распылительной сушки, в частности моделирование потоков распыляющего воздуха, процесса распыления жидкости, образования капель и формирования сухих частиц продукта, позволяет прогнозировать свойства частиц и способствует производству частиц с контролируемыми характеристиками. Разми с соавторами [25] отметили в своем обзоре, что последние разработки в об-

ласти моделирования распылительной сушки сосредоточены на более сложных явлениях, таких как агломерация, кристаллизация и прогнозирование качества частиц [26]. Исследование, представленное в данной статье, является шагом вперед к изучению более сложных зависимостей характеристик продукта от условий распылительной сушки. В ряде статей Кемпа и его сотрудников отражены математические расчеты и эмпирические корреляции между размерами капель и параметрами диспергирования [15, 27, 28]. Изучая время пребывания и скорость сушки капли в распылительной сушилке Büchi B – 290 (Büchi Labortechnik AG, Швейцария), авторы пришли к выводу, что крупные капли с меньшей вероятностью выходят из камеры в виде сухих частиц [28]. Это показывает, что процесс диспергирования является ключевым этапом для формирования качественного сухого продукта.

В данной работе представлен процесс получения микропорошков из фармацевтических соединений (переведенных в жидкую форму) методом распылительной сушки. Численное моделирование потоков распыляющего воздуха внутри форсунки и в пределах внутреннего объема камеры распылительной сушилки Büchi Mini Spray Dryer B – 290 (Büchi Labortechnik AG, Швейцария) было выполнено с использованием инструментов вычислительной гидродинамики (CFD). Основная цель заключалась в определении ключевого параметра распылительной сушки – скорости потока распыляющего воздуха, который влияет на размер капель. Кроме того, размеры частиц были рассчитаны с использованием эмпирических уравнений, и даны корреляции между размерами капель и скоростью распыляющего воздуха. Проведенные эксперименты с рассчитанными оптимальными параметрами позволили получить микрочастицы, размер которых соответствует требованиям для фармацевтических препаратов в виде сухого порошка, пригодного для ингаляции.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Получение исходных растворов. Объектами исследования были выбраны композиции, состоящие из активного фармацевтического ингредиента (**АФИ**) и вспомогательного вещества, такого как полимолочная кислота (PLA, Sigma–Aldrich) или α -лактоза моногидрат (Sigma–Aldrich, чистота 99%). В качестве модельного **АФИ** использовались препараты первой линии противотуберкулезной терапии. Порошки получали методом распылительной сушки растворов,

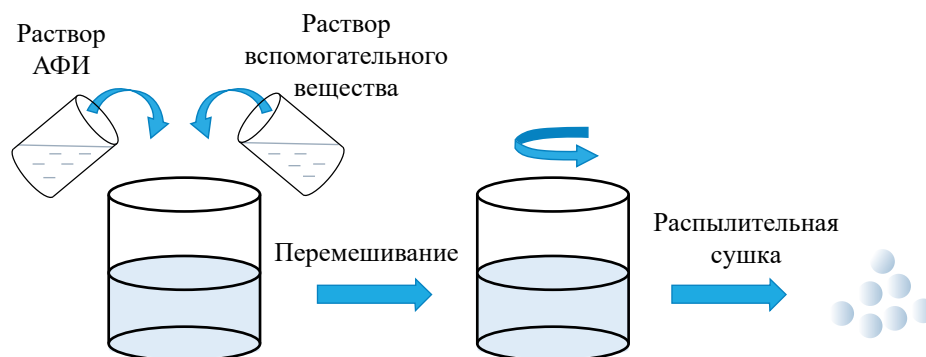


Рис. 1. Принципиальная схема получения микроразмерных порошков.

состоящих из АФИ и вспомогательного вещества. Принципиальная схема получения микропорошка из модельного раствора представлена на рис 1.

Были проведены две группы экспериментов. В первой группе исходные растворы были получены путем смешивания 2%-го раствора АФИ, в котором в качестве растворителя использовался изопропанол (Русхим, чистота 99.5%), и раствора PLA различной концентрации: 0.5, 1.0 и 1.5 % масс. Дихлорметан (Русхим, чистота 99.95%) использовали в качестве растворителя. Массовое соотношение растворителей составляло 1 : 5, в то время как массовое соотношение АФИ : PLA составляло 1 : 1. Исходный раствор перемешивали с помощью лабораторной магнитной мешалки при температуре 35°C до получения прозрачного раствора. Во второй группе экспериментов исходный раствор получали путем смешивания 2%-го раствора АФИ в деионизированной воде, полученной с помощью установки Arium Pro (Sartorius, Германия), и раствора моногидрата лактозы в деионизированной воде в концентрациях 1.0, 5.0 и 10.0% по массе. Массовое соотношение АФИ и моногидрата лактозы составляло 1 : 5. Исходный раствор тщательно перемешивали лабораторной магнитной мешалкой до получения прозрачного раствора.

Распылительная сушка. Сухие порошки были получены на установке Büchi Mini Spray Dryer B-290 (Büchi, Labortechnik AG, Switzerland), показанной на рис. 2.

Принципиальная схема установки Büchi Mini Spray Dryer B-290 показана на рис. 3.

Лабораторное оборудование включает следующие компоненты: металлический каркас с интегрированным блоком управления, перистальтический насос 9 и электрический нагреватель (максимальная температура нагрева ограничена

220°C) 2, фильтр грубой очистки для входящего воздуха (забор воздуха производится непосредственно из помещения) 1, стеклянную сушильную камеру 4 с приемником частиц, установленным внизу, пневматическую форсунку 3, оснащенную иглой для очистки форсунки непосредственно во время процесса сушки, циклон 5 со сборником сухих частиц, установленным внизу 6, рукавный фильтр 7 с установленным дифференциальным манометром для контроля засорения фильтра, aspirатор 8 с максимальной производительностью до 35 м³/ч.

Основные этапы распылительной сушки: нагрев входящего сушильного агента до заданной



Рис. 2. Установка Büchi Mini Spray Dryer B-290.

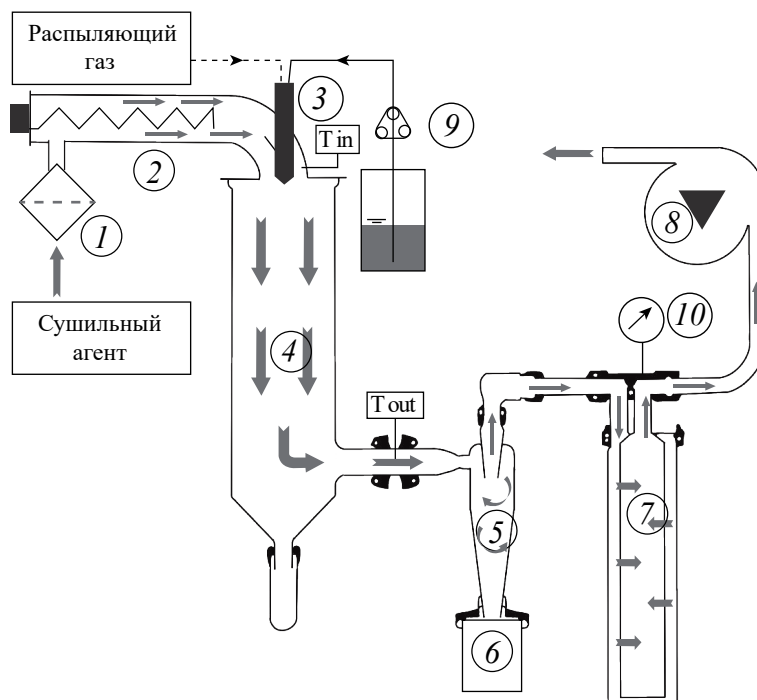


Рис. 3. Принципиальная схема установки Büchi Mini Spray Dryer B-290.

температуры; подача распыляющего воздуха и сырья через пневматическую форсунку в сушильную камеру для образования капель; удаление растворителя в сушильной камере путем тепломассообмена между сушильным агентом и каплями; отделение сухих микрочастиц готового продукта от сушильного агента в циклоне; очистка отработанных газов в фильтре.

Распыление осуществлялось с помощью двухпоточковой форсунки с отверстием 0.7 мм. Распыляющий воздух и исходный раствор смешиваются вне корпуса форсунки. Как уже упоминалось, было проведено две группы экспериментов. Соответствующие параметры процесса для каждой экспериментальной группы указаны в табл. 1.

Моделирование движения распыляющего воздуха. Выполненное численное моделирование описывает поведение непрерывной фазы – распыляющего воздуха. Реализация модели была выполнена с использованием программного обеспечения ANSYS Fluent 17.0.

В моделировании были сделаны следующие допущения:

дисперсная фаза не рассматривается, соответственно отсутствует массообмен, и система представляет собой однокомпонентную среду;

отсутствие внешнего тепломассообмена через стенки сушильной камеры;

Таблица 1. Параметры распылительной сушики

Параметр	Группа 1	Группа 2
Скорость подачи сырья, мл/мин	4	4
$T_{вх}$, °C	170	50
Расход сушильного агента, м ³ /ч	32	32
Избыточное давление распыляющего воздуха, бар	0.55	0.55

процесс протекает в стационарном режиме.

Для описания явлений, связанных с наличием турбулентности, использовалась модель Realizable k-epsilon.

Электронная модель конструкции внутреннего объема сопла пневматической форсунки и части сушильной камеры была реализована с использованием ANSYS Design Modeler. Полученная электронная модель была использована для описания гидродинамики потоков распыляющего воздуха внутри форсунки и вблизи выходного отверстия (рис. 4).

Поверхности изображенной фигуры ограничивают исследуемую область внутри сушильной камеры, а также внутренние каналы форсунки.

Полученное пространство моделирования было разделено на расчетные ячейки, что требуется для применения численного метода решения системы уравнений, реализованного в ANSYS Fluent. Расчетная сетка состоит из 323694

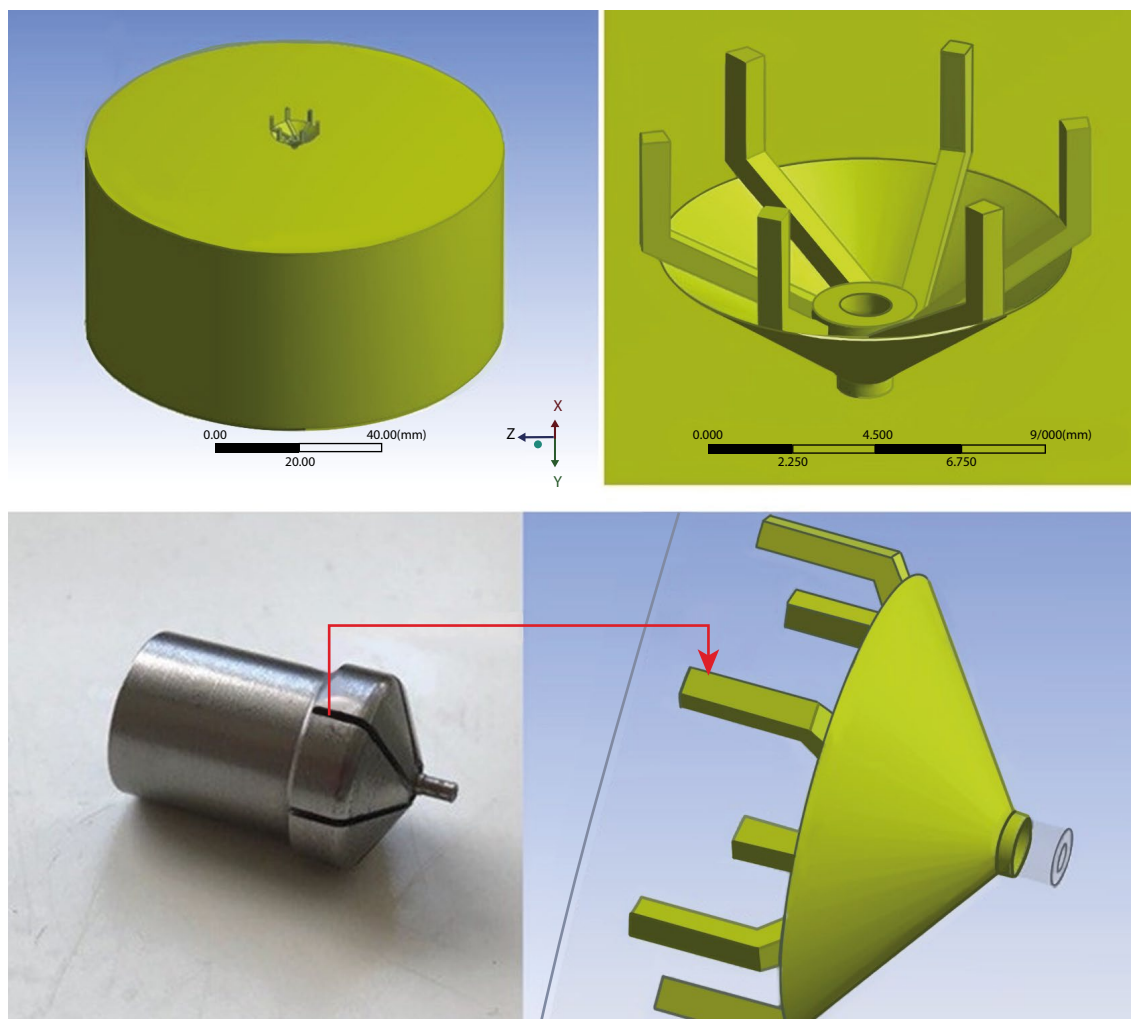


Рис. 4. Электронная модель сопла форсунки и части сушильной камеры.

ячеек и 70085 узлов. Решение системы уравнений модели осуществлялось для стационарной задачи с использованием совместного алгоритма, который подразумевает одновременное решение уравнения сохранения импульса и уравнения неразрывности. Для расчета градиентов характеристик потока был применен узловой метод Грина-Гаусса. Вычисление значений переменных на гранях ячеек расчетной сетки проводилось с использованием значений в центрах масс ячеек, расположенных вверх по потоку, с применением схемы второго порядка. Релаксационные коэффициенты и число Куранта были уменьшены в 10 раз по сравнению со значениями по умолчанию для повышения устойчивости решения.

Однако было обнаружено, что ячейки исходной расчетной сетки на выходе из форсунки имеют слишком высокую асимметрию, неприемлемую для метода конечных объемов, используемого для решения уравнений модели, в связи

с чем размеры локальных ячеек были уменьшены для получения сетки необходимого качества. Точность полученного решения была улучшена с помощью процедуры адаптации расчетной сетки (рис. 5). Адаптация заключалась в дроблении ячеек в тех областях, где наблюдался резкий рост градиента скорости, и проводилась до тех пор, пока профили скорости вдоль центральной оси модели переставали значительно изменяться.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты моделирования. В результате расчетов были получены поля векторов скорости распыляющего воздуха, распределение скоростей на выходе из сопла (рис. 6) и график скорости распыляющего воздуха вдоль вертикальной оси аппарата (рис. 7).

Проверка адекватности модели. Для проверки адекватности разработанной модели был прове-

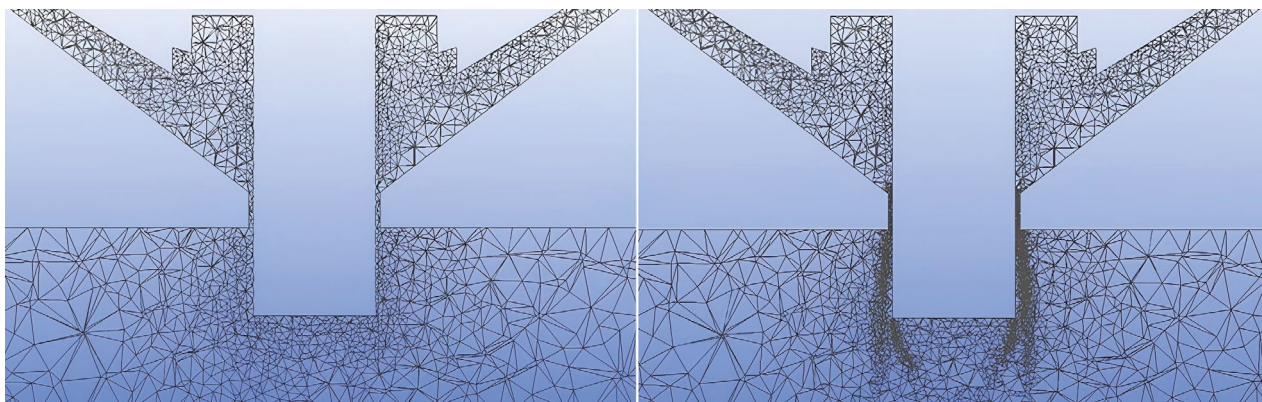


Рис. 5. Расчетные сетки: слева — исходная, справа — адаптированная.

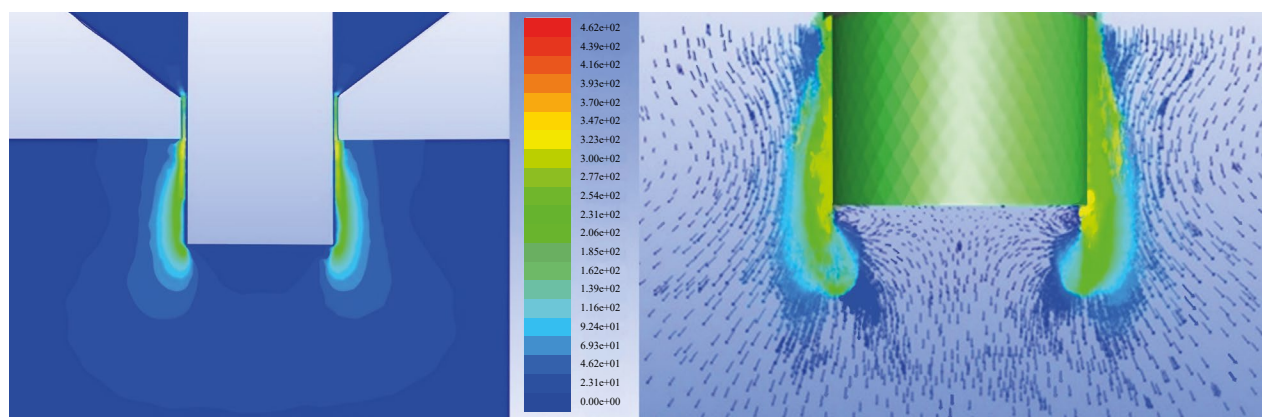


Рис. 6. Профиль скоростей (слева) и поле векторов скоростей (справа) распыляющего воздуха.

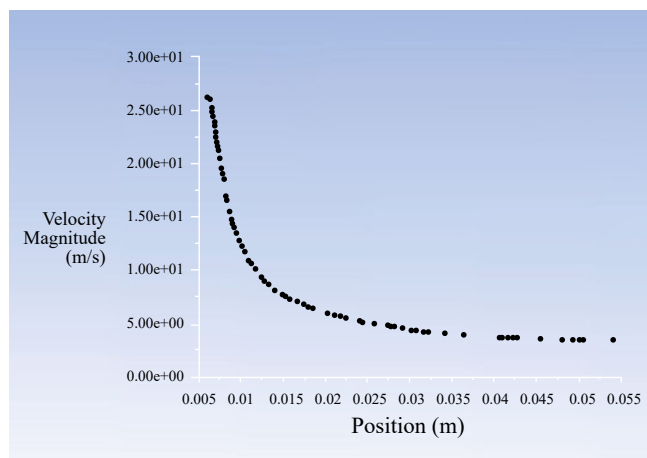


Рис. 7. Фрагмент окна программы: скорость распыляющего воздуха вдоль вертикальной оси аппарата.



Рис. 8. Измерение скорости распыляющего воздуха.

ден ряд экспериментов по измерению скорости распыляющего воздуха с помощью анемометра Актаком АТТ-1004 (НПП “ЭЛИКС”, Россия) (рис. 8).

Анемометр позволяет измерять скорость воздуха в диапазоне 0.5–20 м/с. Измерения проводились на расстоянии 10–50 мм от сопла, где скорость распыляющего воздуха не выходит за

пределы диапазона измерений прибора. Скорость, рассчитанная с помощью ANSYS Fluent 17.0, была сопоставлена со значениями, полученными в ходе эксперимента. Соответствующий график и измеренные значения показаны на рис. 9.

Точки на рис. 9 показывают экспериментальные значения, сплошная линия соответствует

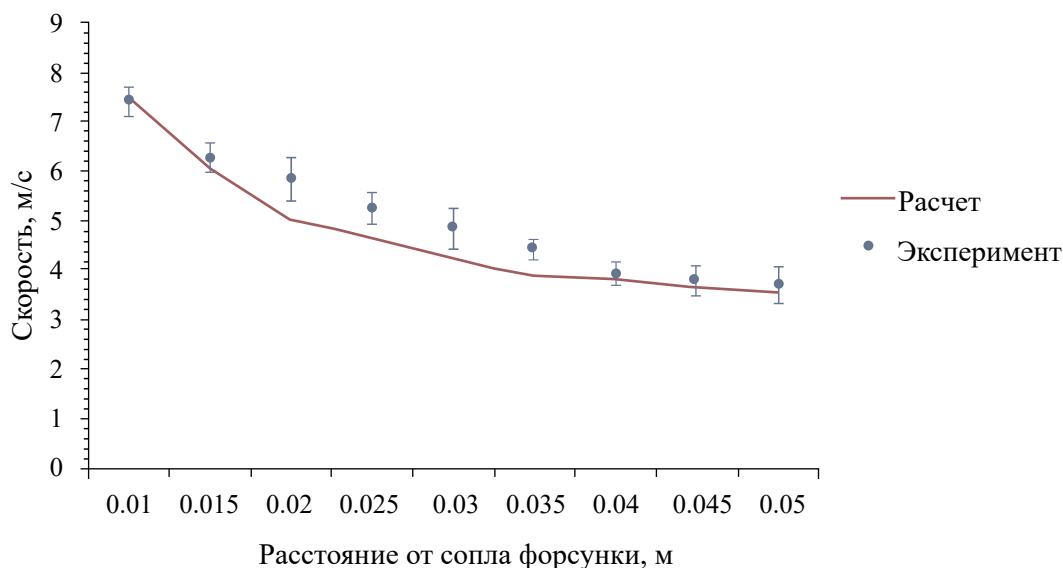


Рис. 9. Измеренные значения и график расчетной скорости распыляющего воздуха.

расчетным значениям. Как видно, кривые достаточно близки друг к другу. Относительная погрешность, рассчитанная по формуле (1), составляет 8.1%.

$$\bar{A} = \frac{1}{N} \sum_i^N \frac{|X_i - \hat{X}_i|}{X_i} 100\%. \quad (1)$$

Выявление закономерностей каплеобразования при различной скорости течения воздуха и жидкости в сопле. В пневматических форсунках с внешним смешением взаимодействие потоков жидкости и воздуха происходит вне форсунки, непосредственно вблизи выходного отверстия. Основным параметром, влияющим на диспергирование капель, является скорость распыляющего воздуха [29, 30]. Следующее эмпирическое

уравнение, взятое из работы Котабаррена и др. [31], было использовано для определения диаметра диспергированных капель:

$$D_k = d_0 \left[\frac{We}{\left(1 + \frac{1}{G/L}\right)^2} \right]^A (1 + Boh). \quad (2)$$

$$Oh = \frac{\mu_{\text{ж}}}{\sqrt{\sigma_{\text{ж}} \rho_{\text{ж}} d_0}}. \quad (3)$$

$$We = \frac{d_0 \rho_{\text{ж}} U^2}{\sigma_{\text{ж}}}. \quad (4)$$

Диаметр частицы рассчитывался по уравнению [32]:

$$d_q = D_k \sqrt[3]{\frac{\rho_{\text{ж}}}{\rho_{\text{ч}}}}. \quad (5)$$

Рассчитанные значения среднего диаметра капли и размера частицы приведены в табл. 2.

На рис. 10 представлена зависимость размера капли от скорости распыляющего воздуха, а также приведены размеры частиц, соответствующие диаметру капли.

Таким образом, допустимые значения скорости распыляющего воздуха, при которых получают частицы необходимого размера, лежат в диапазоне 10–30 м/с. Исходя из рассчитанных значений скорости распыляющего воздуха, определено оптимальное значение избыточного давления воздуха, подаваемого на форсунку (табл. 1).

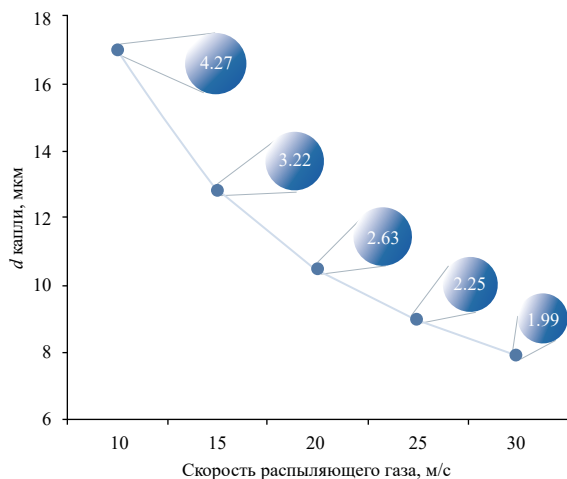


Рис. 10. Зависимость размера капли от скорости распыляющего воздуха.

Таблица 2. Влияние скорости распыляющего воздуха на размер капель

U , м/с	D_c , мкм	d_q , мкм
10	16.99	4.27
15	12.80	3.22
20	10.48	2.63
25	8.97	2.25
30	7.90	1.99

Аналитическое исследование частиц. С помощью оптического микроскопа Micros MCX-100 Scorus и камеры Горяева проводилось исследование размеров и дисперсных характеристик полученных частиц. Дисперсионный анализ частиц был выполнен на основе обработки фотографий (рис. 11), сделанных с помощью оптического микроскопа [33]. Для обработки снимков использовалась программа Image J.

На рис. 11а приведены фотографии частиц, в которых вспомогательным веществом является PLA с концентрацией 1.5% масс. (группа 1, эксперимент 3); а на рис. 11б – фотографии частиц, в которых вспомогательным веществом является моногидрат лактозы с концентрацией 10% масс. (группа 2, эксперимент 3).

Средний диаметр частиц \bar{d}_q , а также стандартное отклонение S рассчитывались по следующим уравнениям:

$$\bar{d}_q = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n d_{q,i} \quad S = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (\bar{d}_q - d_{q,i})^2}.$$

Результаты измерений размеров частиц на основании анализа десяти фотографий для каждого эксперимента представлены в табл. 3.

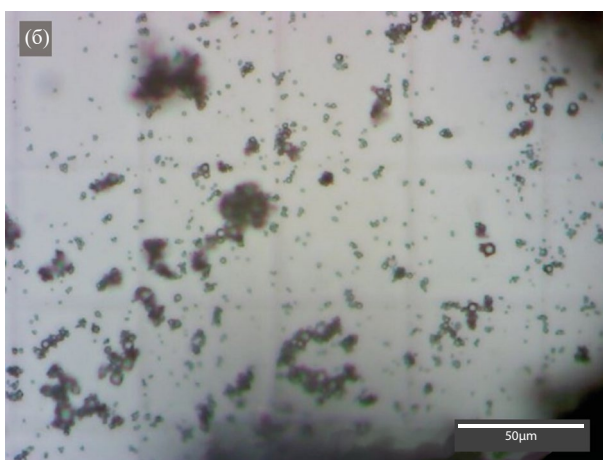
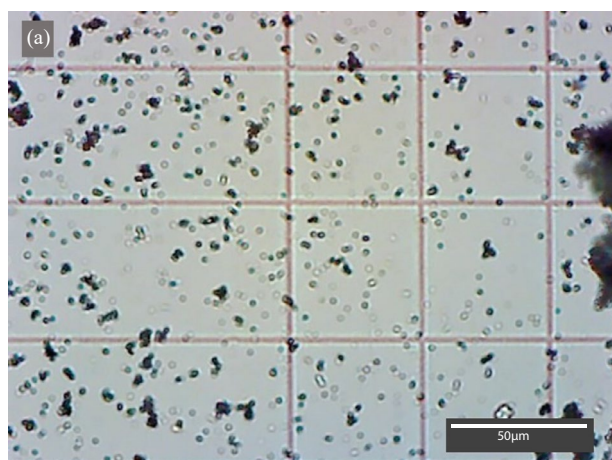
Гистограммы распределения частиц по размерам и соответствующие интегральные кривые для одного эксперимента каждой группы с наи-

Таблица 3. Размер частиц

№ эксперимента	\bar{d} , мкм	S , мкм
Группа 1		
1	1.96	0.58
2	2.29	0.56
3	2.60	0.35
Группа 2		
1	1.98	0.76
2	2.20	1.03
3	2.18	0.62

меньшим значением стандартного отклонения представлены на рис. 12 и 13.

Представленные графики относятся к наиболее узкому из всех полученных в ходе экспериментов распределений частиц по размерам, а именно характеризуют частицы, сформировавшиеся в экспериментах 3 из первой и второй групп, где массовая концентрация вспомогательного вещества в растворе является самой высокой: 1.5%-ный раствор PLA и 10%-ный раствор моногидрата лактозы. Из приведенных распределений видно, что диаметр частиц находится в диапазоне от 1 до 4 микрометров. Кроме того, интегральная кривая шире для частиц второй группы, где в качестве вспомогательного вещества использовался моногидрат лактозы, что, вероятно, связано с более широким распределением капель по размерам и различной химической природой используемых вспо-

**Рис. 11.** Фотографии продукта, полученного в результате эксперимента 3: а – группа 1, б – группа 2.

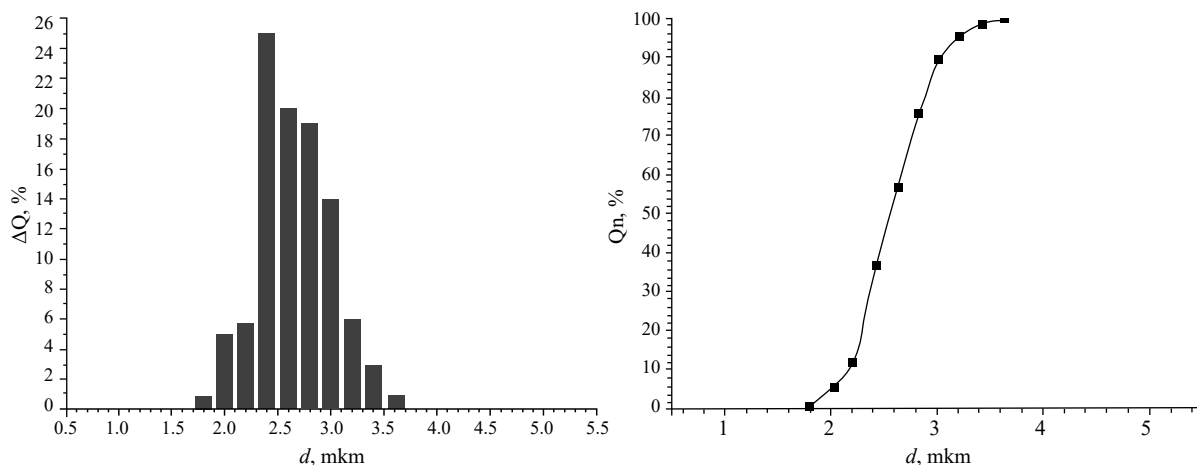


Рис. 12. Гистограмма распределения частиц по размерам (слева) и интегральная кривая распределения микрочастиц по размерам (справа) для группы 1, эксперимент 3.

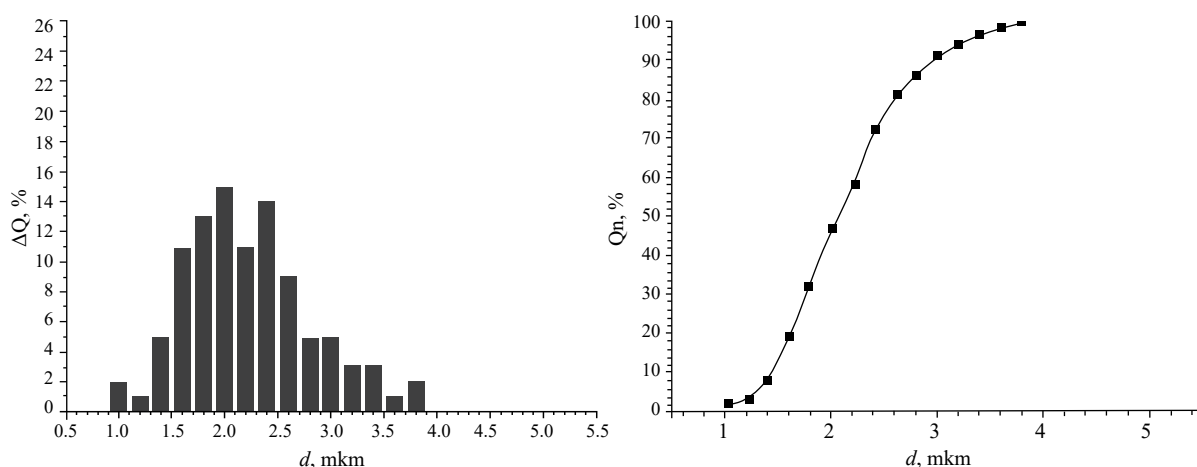


Рис. 13. Гистограмма распределения частиц по размерам (слева) и интегральная кривая распределения микрочастиц по размерам (справа) для группы 2, эксперимент 3.

могательных веществ. Так как в данной работе не исследовалось влияние природы вспомогательных веществ на характеристики продукта, дополнительно можно опереться на данные, представленные Лешантюром и др. [34]. В своем обзоре авторы отметили большое влияние температуры стеклования сахаров при распылительной сушке на поведение порошкообразных частиц. Сахара с низкой молекулярной массой и низкой температурой стеклования (например, лактоза) более гигроскопичны, что приводит к повышенной влажности и, как следствие, к агломерации частиц [35]. В данном исследовании в табл. 3 показан размер отдельных частиц, но не агломератов. В статье Ке и др. [36] представлены результаты обширного исследования влияния растворителя, используемого при распылительной сушке лактозы. Основной

проблемой распылительной сушки является физическая стабильность порошка из-за перехода в аморфное состояние. Порошки лактозы, полученные распылительной сушкой из водного раствора, адсорбировали большое количество влаги и перекристаллизовывались при относительной влажности 60%. Между частицами также имелись твердые перемычки, из-за чего авторы предположили, что перекристаллизация могла произойти во время распылительной сушки или вскоре после нее.

В отличие от сахаров, синтетические полимеры обладают более предсказуемыми свойствами [12]. Примел и др. [37] заключили рифампицин в оболочку из полимолочной кислоты, получив стабильные порошки с повышенной скоростью высвобождения лекарственного средства. Шерлисс и Янке [38] представили разработку компо-

зиции, которую можно вводить путем ингаляции сухого порошка, используя в качестве носителя сополимер молочной-гликолевой кислот. Композиции были превращены в сухой порошок путем распылительной сушки. Исследование показало, что состав порошка при одинаковых условиях сушки существенно влияет на его размер частиц.

Как сообщается в работе Менкедика и др. [39], на размер вдыхаемых частиц маннита влияла скорость вращения вихревого потока распыляющего воздуха в усовершенствованном ламинарно-роторном распылителе. Специально оборудованный распылитель обеспечивал скорость вращения вихревого потока распыляющего воздуха, что позволяло получать частицы с более узким распределением по размерам. Тсе и соавторы [40] изучали влияние параметров процесса распылительной сушки (температура на входе, скорость подачи и скорость распыляющего воздуха) на фракцию мелких частиц, используя методологию “ответной поверхности”. Было обнаружено, что расход распыляющего воздуха является критическим фактором из-за его значительного влияния на размер капель. Было отмечено, что скорость распыляющего воздуха должна иметь оптимальное значение, поскольку чрезвычайно высокое значение скорости неблагоприятно для предотвращения статических зарядов частиц сухого продукта, хотя и выгодно для получения мелких частиц.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе рассмотрены материалы и методы получения микрочастиц лекарственной композиции для ингаляторной формы.

Основной стадией является распылительная сушка, которая определяет размеры частиц, основное требование к ним — размер от 1 и до 5 мкм, а также узкое гранулометрическое распределение, при котором не менее 80% частиц имеют диаметры в пределах плюс-минус 0.75 мкм от среднего значения. Экспериментально подобраны параметры проведения процесса распылительной сушки. Эксперименты проводились на аппарате Mini Spray Dryer B-290 (Büchi, Switzerland). Для определения оптимальных параметров процесса была разработана модель на основе положений механики сплошных сред с дополнительными уравнениями по каплеобразованию. Модель реализована в программном пакете Ansys Fluent. Проведены расчеты скоростей распыляющего воздуха на выходе из сопла форсунки и в объеме аппарата. Адекватность модели проверялась сравнением значений

рассчитанной скорости и экспериментально измеренной с помощью анемометра Актаком АТТ-1004. На основании расчетов была определена оптимальная скорость распыляющего воздуха 23.1 м/с, что обеспечивает нужный размер капли, а в последующем — требуемый размер высушенных частиц.

Проведенные эксперименты при рассчитанных оптимальных параметрах позволили получить микрочастицы, имеющие средние размеры частиц 2.6 мкм и распределение от 1 до 4 мкм.

Дальнейшие исследования будут связаны с изучением аэродинамических характеристик лекарственного порошка с помощью измерительных систем SprayView, Spraytec и импинджера, а также с выбором конструкции ингалятора.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках научной тематики FSSM-2022-0004.

ОБОЗНАЧЕНИЯ

\bar{A}	относительная погрешность;
N	количество сравниваемых пар значений “рассчитанное-экспериментальное”;
X_i	i -е рассчитанное значение;
\tilde{X}_i	i -е экспериментальное значение;
d_0	диаметр канала;
ρ	истинная плотность;
U	скорость распыляющего воздуха;
μ	динамическая вязкость;
σ	поверхностное натяжение;
Oh	число Онезорге;
We	критерий Вэбера;
G	массовый расход воздуха;
L	массовый расход жидкости;
A, B	коэффициенты;
d	диаметр;
D_k	диаметр капли по Заутеру;
c	концентрация раствора;
\bar{d}	средний диаметр;
n	число измерений;
S	стандартное отклонение.

ИНДЕКСЫ

ж	индекс величин, относящихся к жидкости;
ч	индекс величин, относящихся к частице.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hickey. A.J., Durham P.G., Dharmadhikari A., Nardell E.A. Inhaled Drug Treatment for Tuberculosis: Past Progress and Future Prospects // *Journal of Controlled Release*. 2015, 240. P. 127. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.11.018.
2. Pilcer G., Wauthoz N., Amighi K. *Lactose*. Characteristics and the Generation of the Aerosol // *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2012. N 64 (3). P. 233. DOI: 10.1016/j.addr.2011.05.003.
3. Heyder J., Gebhart J., Rudolf G., Schiller C. F., Stahlhofen W. Deposition of Particles in the Human Respiratory Tract in the Size Range 0.005–15 μm // *Journal of Aerosol Science*. 1986. № 17 (5). P. 811. DOI: 10.1016/0021-8502(86)90035-2.
4. AboulFotouh K., Zhang Y., Maniruzzaman M., Williams R. O., Cui Z. Amorphous Solid Dispersion Dry Powder for Pulmonary Drug Delivery: Advantages and Challenges // *Int. J. Pharm.* 2020. № 587. P. 119711. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119711.
5. Vehring R. Pharmaceutical Particle Engineering via Spray Drying // *Pharmaceutical Research*. 2008. № 25. P. 999. DOI: 10.1007/s11095-007-9475-1.
6. Miller D.A., Ellenberger D., Gil M. Spray-Drying Technology // *Formulating Poorly Water Soluble Drugs*. 2016. P. 437. DOI: 10.1007/978-3-319-42609-9_10.
7. Pardeshi S., More M., Patil P., Pardeshi C., Deshmukh P., Mujumdar A., Naik J. A Meticulous Overview on Drying-Based (Spray-, Freeze-, and Spray-Freezing) Particle Engineering Approaches for Pharmaceutical Technologies // *Dry. Technol.* 2021. № 39 (11). P. 1447. DOI: 10.1080/07373937.2021.1893330.
8. Joshi M., Prabhakar B. Development of Respirable Rifampicin Loaded Bovine Serum Albumin Formulation for the Treatment of Pulmonary Tuberculosis // *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2020. № 61. P. 102197. DOI: 10.1016/j.jddst.2020.102197.
9. Gomez M., McCollum J., Wang H., Ordoubadi M., Jar C., Carrigy N. B., Barona D., Tetreau I., Archer M., Gerhardt A., Press C. Development of a Formulation Platform for a Spray-Dried, Inhalable Tuberculosis Vaccine Candidate // *Int. J. Pharm.* 2020. № 593. P. 120121. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.120121.
10. Handscomb C.S., Kraft M., Bayly A.E. A New Model for the Drying of Droplets Containing Suspended Solids after Shell Formation // *Chemical Engineering Science*. 2009. № 64 (2). P. 228. DOI: 10.1016/j.ces.2008.10.019.
11. Vehring R., Snyder H., Lechuga-Ballesteros D. Spray Drying. Ch 7. pp. 179–216. In: *Drying Technologies for Biotechnology and Pharmaceutical Applications*. Ohtake, S.; Izutsu, K.; Lechuga-Ballesteros, D. (Eds). Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. 2020. DOI: 10.1002/9783527802104.ch7.
12. Alhajj N., O'Reilly N.J., Cathcart H. Designing Enhanced Spray Dried Particles for Inhalation: A Review of the Impact of Excipients and Processing Parameters on Particle Properties // *Powder Technology*. 2021. № 384. P. 313. DOI: 10.1016/j.powtec.2021.02.031.
13. Vicente J., Pinto J., Menezes J., Gaspar F. Fundamental Analysis of Particle Formation in Spray Drying // *Powder Technology*. 2013. № 247. P. 1. DOI: 10.1016/j.powtec.2013.06.038.
14. Ploeger K.J., Adack P., Sundararajan P., Valente, P.C., Henriques J.G., Rosenberg K.J. Spray Drying and Amorphous Dispersions // *Chemical Engineering in the Pharmaceutical Industry*. 2019. P. 267. DOI: 10.1002/9781119600800.ch62.
15. Kemp I.C., Wadley R., Hartwig T., Cocchini U., See-Toh Y., Gorringer L., Fordham K., Ricard F. Experimental Study of Spray Drying and Atomization with a Two-Fluid Nozzle to Produce Inhalable Particles // *Dry. Technol.* 2013. № 31. P. 930. DOI: 10.1080/07373937.2012.710693.
16. Paudel A., Worku Z.A., Meeus J., Guns S., Van den Mooter G. Manufacturing of Solid Dispersions of Poorly Water Soluble Drugs by Spray Drying: Formulation and Process Considerations // *Int J Pharm.* 2013. № 453 (1). P. 253. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.07.015.
17. Gallo L., Ramírez-Rigo M.V., Bucala V. Development of Porous Spray-Dried Inhalable Particles Using an Organic Solvent-Free Technique // *Powder Technology*. 2019. № 342. P. 642. DOI: 10.1016/j.powtec.2018.10.041.
18. Longest P.W., Farkas D., Hassan A., Hindle M. Computational Fluid Dynamics (CFD) Simulations of Spray Drying: Linking Drying Parameters with Experimental Aerosolization Performance // *Pharm Res.* 2020. № 37. P. 101. DOI: 10.1007/s11095-020-028006-y.
19. Poozesh S., Lu K., Marsac P.J. On the Particle Formation in Spray Drying Process for Bio-Pharmaceutical Applications: Interrogating a New Model via Computational Fluid Dynamics // *Int. J. Heat Mass Transf.* 2018. № 122. P. 863. DOI: 10.1016/j.ijheatmasstransfer.2018.02.043.
20. Menshutina N., Lebedev E., Gordienko M. CFD Analysis of the Dispersed Phase Behavior for Micropowders Production via Spray Drying and Ultrasonic Atomization // *Dry. Technol.* 2019. № 37 (15). P. 1891. DOI: 10.1080/07373937.2018.1541903.
21. Seydel P., Blömer J., Bertling J. Modeling Particle Formation at Spray Drying Using Population Balances // *Dry. Technol.* 2006. № 24 (2). P. 137. DOI: 10.1080/07373930600558912.
22. Fletcher D. Computational Fluid Dynamics Simulation of Spray Dryers. An Engineer's Guide. Book Review // *Dry. Technol.* 2017. № 35 (7). P. 903. DOI: 10.1080/07373937.2017.1282261.
23. Jaskulski M., Wawrzyniak P., Zbicinski I. CFD Model of Particle Agglomeration in Spray Drying // *Dry. Technol.* 2015. № 33 (15–16). P. 1971. DOI: 10.1080/07373937.2015.1081605.

24. *Hernandez B., Fraser B., Martinde Juan L., Martin M.* Computational Fluid Dynamics (CFD) Modeling of Swirling Flows in Industrial Counter-Current Spray-Drying Towers under Fouling Conditions // *Ind. Eng. Chem. Res.* 2018. № 57. P. 11988. DOI: 10.1021/acs.iecr.8b02202.
25. *Razmi R., Jubaer H., Krempski-Smejda M., Jaskulski M., Xiao J., Dong Chen X., Wai Woo M.* Recent Initiatives in Effective Modeling of Spray Drying // *Dry. Technol.* 2021. № 39 (11). P. 1614. DOI: 10.1080/07373937.2021.1902344.
26. *Wang B., Liu F., Xiang J., He Y., Zhang Z., Cheng Z., Liu W., Tan S.* A Critical Review of Spray-Dried Amorphous Pharmaceuticals: Synthesis, Analysis and Application // *International Journal of Pharmaceutics*. 2021. № 594. P. 120165. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.120165.
27. *Kemp I. C., Hartwig T., Hamilton P., Wadley R., Bisten A.* Production of Fine Lactose Particles from Organic Solvent in Laboratory and Commercial-Scale Spray Dryers // *Dry. Technol.* 2016. № 34 (7). P. 830. DOI: 10.1080/07373937.2015.1084314.
28. *Kemp C., Hartwig T., Herdman R., Hamilton P., Bisten A., Bermingham S.* Spray Drying with a Two-Fluid Nozzle to Produce Fine Particles: Atomisation, Scale-Up and Modelling // *Dry. Technol.* 2015. № 34 (10). P. 1243. DOI: 10.1080/07373937.2015.1103748.
29. *Al-Zaitone B., Al-Zahrani A., Al-Shahrani S., Lamprecht A.* Drying of a single droplet of dextrin: Drying kinetics modeling and particle formation // *Int. J. Pharm.* 2020, № 574. P. 118888. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118888.
30. *Saha D., Nanda S. K., Yadav D. N.* Optimization of Spray Drying Process Parameters for Production of Groundnut Milk Powder // *Powder Technology*. 2019. № 355. P. 417. DOI: 10.1016/j.powtec.2019.07.066.
31. *Cotabarren I. M., Bertin D., Razuc M., Ramirez-Rigo M. V., Piña J.* Modelling of the Spray Drying Process for Particle Design // *Chemical Engineering Research and Design*. 2018. № 132. P. 1091. DOI: 10.1016/j.cherd.2018.01.012.
32. *Elversson J., Millqvist-Fureby A.* Particle Size and Density in Spray Drying – Effects of Carbohydrate Properties // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2005. № 94. P. 2049. DOI: 10.1002/jps.20418.
33. *Гаврилова Н.Н., Назаров В.В., Яровая О.В.* Микроскопические методы определения размеров частиц дисперсных материалов; ПХТУ им. Д.И. Менделеева Изд.: Москва, 2012 [*Gavrilova N.N.; Nazarov V.V.; Yarovaya O.V. Microscopic Methods for Determining the Size of Particles of Dispersed Materials*; Mendelev University of Chemical Technology of Russia Publ.: Moscow, Russia, 2012].
34. *Lechanteur A., Evrard B.* Influence of Composition and Spray-Drying Process Parameters on Carrier-Free DPI Properties and Behaviors in the Lung: A review // *Pharmaceutics*. 2020. № 12. P. 55. DOI: 10.3390/pharmaceutics12010055.
35. *Zhang L., Zeng X., Fu N., Tang X., Sun Y., Lin L.* Maltodextrin: A Consummate Carrier for Spray-Drying of Xylooligosaccharides // *Food Res. Int.* 2018. № 106. P. 383. DOI: 10.1016/j.foodres.2018.01.004.
36. *Ke W.-R., Chang R. Y. K., Kwok P. C. L., Chen D., Chan H.-K.* Spray Drying Lactose from Organic Solvent Suspensions for Aerosol Delivery to the Lungs // *International Journal of Pharmaceutics*. 2020. № 591. P. 119984. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119984.
37. *Priemel P. A., Wang Y., Bohr A., Water J. J., Yang M., Morck Nielsen H.* Poly (Ethylene Carbonate)-Containing Polylactic Acid Microparticles with Rifampicin Improve Drug Delivery to Macrophages // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2018. № 70 (8). P. 1009. DOI: 10.1111/jphp.12937.
38. *Scherließ R., Janke J.* Preparation of Poly-Lactic-Co-Glycolic Acid Nanoparticles in a Dry Powder Formulation for Pulmonary Antigen Delivery // *Pharmaceutics*. 2021. № 13. P. 1196. DOI: 10.3390/pharmaceutics13081196.
39. *Mönckedieck M., Kamplade J., Fakner P., Urbanetz N. A., Walzel P., Steckel H., Scherließ R.* Spray Drying of Mannitol Carrier Particles with Defined Morphology and Flow Characteristics for Dry Powder Inhalation // *Dry. Technol.* 2017. № 35 (15). P. 1843. DOI: 10.1080/07373937.2017.1281291.
40. *Tse J. Y., Kadota K., Imakubo T., Uchiyama H., Tozuka Y.* Enhancement of the Extra-Fine Particle Fraction of Levofloxacin Embedded in Excipient Matrix Formulations for Dry Powder Inhaler Using Response Surface Methodology // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2020. № 156. P. 105600. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105600.