

**ОБОСНОВАНИЕ ТРЕБОВАНИЙ К ПЕРСПЕКТИВНЫМ ТЕХНИЧЕСКИМ  
СРЕДСТВАМ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ  
ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ НА ЭТАПАХ МЕДИЦИНСКОЙ ЭВАКУАЦИИ**

Иванов И.М.<sup>1</sup>, Никифоров А.С.<sup>1</sup>, Чепур С.В.<sup>1</sup>, Джикирба А.В.<sup>2</sup>, Павлова В.С.<sup>2</sup>,

Свентицкая А.М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной  
медицины Министерства обороны РФ (Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4)

<sup>2</sup> ООО «ИФК «Сильвер Фарм» (Россия, г. Санкт-Петербург, Индустриальный пр., д. 45,

лит. А, оф. 216)

*e-mail: [sventiciy2008@yandex.ru](mailto:sventiciy2008@yandex.ru)*

**Резюме.** В обзоре проведен анализ современного уровня технического развития индивидуальных портативных систем ингаляционной доставки лекарственных средств в форме сухого порошка. В ходе изучения материалов было установлено, что индивидуальные портативные ингаляторы сухого порошка могут рассматриваться в качестве перспективных технических средств для применения на этапах медицинской эвакуации. Авторами сформулированы требования, которые необходимо учитывать при разработке удобных и простых в использовании ингаляторов для постановки на снабжение в структуры и ведомства, принимающие участие в ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций.

**Ключевые слова.** Медицинские средства защиты, ингаляционный путь введения лекарственных средств, ингалятор сухого порошка, респирательная фракция, сопротивление дыханию.

**SUBSTANTIATION OF REQUIREMENTS FOR PERSPECTIVE TECHNICAL MEANS  
OF INHALATIONAL DELIVERY OF MEDICINES FOR APPLICATION AT THE  
STAGES OF MEDICAL EVACUATION**

Ivanov I.M.<sup>1</sup>, Nikiforov A.S.<sup>1</sup>, Chepur S.V.<sup>1</sup>, Djikirba A.V.<sup>2</sup>, Pavlova V.S.<sup>2</sup>,

Sventickaya A.M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> State Scientific Research Testing Institute of the Military Medicine (Lesoparkovaya Str., 4,  
St. Petersburg, 195043, Russia)

<sup>2</sup> LLC «Innovative Pharmaceutical Company "Silver Pharm"» (Industrialnyiy Ave., 45,  
St. Petersburg, 195279, Russia)

*e-mail: [sventiciy2008@yandex.ru](mailto:sventiciy2008@yandex.ru)*

**Abstract.** In the review the current level of technical development of individual portable systems for inhalational drug delivery in the form of dry powder is analyzed. In the course of literature analysis it was found that individual portable dry powder inhalers can be considered as promising technical means for application at the stages of medical evacuation. The authors formulated the requirements that must be taken into account when developing convenient and easy-to-use inhalers for provision in structures and departments involved in emergency response.

**Key words:** medical remedies, inhalation route of administration of drugs, dry powder inhaler, respirable fraction, resistance to breathing.

### Введение

Ингаляционный способ введения лекарственных средств (ЛС) из различных фармакологических групп может быть перспективной альтернативой пероральным и инъекционным методам при оказании неотложной медицинской помощи на догоспитальных этапах. В ряде случаев именно ингаляционный способ введения медицинских средств защиты (МСЗ) может существенно повысить их эффективность.

Спектр патологических состояний, для терапии которых в условиях военных действий и чрезвычайных ситуаций можно применять ингаляционные лекарственные формы в качестве МСЗ, разнообразен. В то же время ингаляционное применение ЛС в рамках оказания самопомощи на догоспитальных этапах имеет ограничения, которые детерминированы свойствами лекарственных препаратов и конкретных лекарственных форм, особенностями нарушений дыхательной функции и функций центральной нервной системы при патологиях различной этиологии, а также конструктивными особенностями технических средств генерации лекарственного аэрозоля. При выборе технических средств для введения МСЗ следует учитывать их портативность, универсальность для различных классов фармакологических препаратов, независимость от внешних источников питания и многодозовость. Учитывая многообразие представленных на фармацевтическом рынке подобных средств ингаляционной доставки ЛС, особую актуальность приобретает анализ существующего уровня техники.

Следует отметить, что за рубежом уделяют большое внимание разработке систем ингаляционной доставки МСЗ. В армиях стран НАТО на снабжение приняты ингаляционные препараты для лечения поражений пульмонотоксикантами, в том числе кортикостероиды, противовоспалительные и бронхорасширяющие препараты. Ингаляционные формы антидотов фосфорорганических веществ (ФОВ) и средств экстренной вакцинопрофилактики и терапии особо опасных инфекций находятся на стадии клинического изучения. Вышеперечисленными ингаляционными средствами защиты

укомплектованы (либо запланированы к укомплектованию) индивидуальные аптечки раннего использования военнослужащих армии США для оказания само- и взаимопомощи и доврачебной помощи.

В то же время в Российской Федерации (РФ) в структурах и ведомствах, принимающих участие в ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций, а также в Вооруженных Силах, на снабжении отсутствуют как ингаляционные средства медицинской защиты, так и устройства ингаляционной доставки лекарственных средств, что определяет актуальность разработок в данных областях.

В настоящее время в гражданском здравоохранении ингаляционные устройства широко применяют при ингаляционной доставки препаратов бета-адреноблокаторов короткого и длительного действия, глюкокортикоидов и холинолитиков, предназначенных для лечения астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

### **Цель исследования**

Провести анализ современного уровня технического развития индивидуальных портативных систем ингаляционной доставки лекарственных средств в форме сухого порошка и сформулировать требования к подобным устройствам, предназначенным для применения на догоспитальных этапах медицинской эвакуации и при ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций.

### **Материалы и методы**

В исследовании выполнен обзор публикации, посвященных техническому устройству современных ингаляторов сухого порошка.

### **Результаты и их обсуждение**

***Обоснование возможности применения систем ингаляционной доставки ЛС в составе медицинских средств защиты.*** Интерес к ингаляционному пути введения МСЗ в рамках оказания само- и взаимопомощи на догоспитальных этапах обусловлен рядом преимуществ перед пероральными и инъекционными методами [12]:

1) малоинвазивный путь введения, который не требует обязательного присутствия обученного медицинского персонала, соблюдения стерильных условий и применения сложного оборудования. Использование простого в обращении портативного индивидуального ингалятора не создает физического или психологического дискомфорта;

2) быстрое начало терапевтического действия (время достижения максимальной концентрации в плазме крови для средств, оказывающих влияние на центральную нервную систему и органы дыхания, составляет 5-15 мин, что превосходит пероральный способ введения и сопоставимо с внутривенным и внутримышечным путями введения);

- 3) высокая биодоступность лекарственного средства, которая соответствует внутривенному введению для большинства синтетических препаратов;
- 4) отсутствие эффекта первого прохождения через печень;
- 5) снижение среднеэффективной дозы для препаратов центрального действия;
- 6) высокая терапевтическая эффективность комплексообразователей токсикантов, радионуклидов и средств коррекции патологии дыхания за счет непосредственного воздействия на бронхоальвеолярные структуры.

Весомым аргументом в пользу выбора технологий ингаляционной доставки для применения МСЗ послужило то, что на территории РФ существует большое число производителей ингаляционных препаратов и зарегистрированных лекарственных форм, в то время как инъекционная технология (шприц-тюбики, автоинъекторы) остается более специфической и ориентированной на военное здравоохранение, имеет более узкую производственную базу и меньшее количество аналогов и зарегистрированных лекарственных форм в гражданской сфере. Этим определяется более высокая вероятность успешного внедрения МСЗ в ингаляционной форме в систему оказания медицинской помощи при возникновении чрезвычайных ситуаций.

Появление ингаляционных форм МСЗ в системе медицинского обеспечения может иметь существенные преимущества при следующих вероятных сценариях их применения:

- угроза радиационного поражения (высокая скорость наступления эффекта при профилактическом введении радиопротекторов);
- первичная реакция на облучение (ПРО) (возможность введения средств купирования ПРО при начавшейся рвоте и высокая скорость наступления эффекта);
- ингаляционное поражение радиоактивными аэрозолями (местный эффект в области поражения при применении комплексообразователей);
- ингаляционные поражения пульмонотоксикантами, продуктами горения и отравляющими веществами (ОВ) раздражающего действия (высокая скорость наступления эффекта и местный эффект в области поражения при применении местных анестетиков, противовоспалительных препаратов и бронхолитиков);
- ингаляционное поражение ОВ нервно-паралитического действия (местный эффект в области поражения при применении бронхолитиков и холинолитиков);
- болевой синдром (ингаляционная доставка опиоидных или комбинированных анальгетиков может значительно снизить эффективную дозировку, повысить скорость наступления эффекта и уменьшить выраженность побочных последствий; при возобновлении болевого синдрома возможно самостоятельное повторное применение ингалятора);

- заражение особо опасными инфекциями (экстренная ингаляционная вакцинопрофилактика может иметь преимущества за счет высокой стабильности биотехнологических препаратов в форме сухого порошка и высокой иммуногенности вакцин при местном применении).

Развитие технических средств ингаляционной доставки лекарственных препаратов направлено на их компактизацию и повышение эффективности доставки, что приводит к появлению образцов, перспективных для применения на догоспитальных этапах медицинской помощи.

Ингаляционное введение ЛС технически реализуют в различных типах ингаляторов: небулайзеры водного аэрозоля, дозированные аэрозольные баллончики и ингаляторы сухого порошка (дозированные порошковые ингаляторы).

Среди рассматриваемых технологий преимущество лекарственной формы (ЛФ) сухого порошка для ингаляций заключается в более высокой стабильности при хранении по сравнению с растворами, что особенно актуально для труднорастворимых химических соединений и биотехнологических препаратов (белки, вакцины). Кроме того, при помощи порошковых ингаляционных лекарственных форм возможна доставка в дыхательные пути и в системный кровоток более обширного спектра фармакологически активных веществ, чем при ингалировании жидких аэрозолей. Нагрузочная способность ДПИ может составлять до 50-100 мг за 1-2 вдоха, что недостижимо при других способах ингаляции. Ввиду того, что применительно к полевым условиям и чрезвычайным ситуациям ингаляторы сухого порошка характеризуются рядом преимуществ перед другими техническими средствами ингаляционной доставки, представлялось целесообразным провести анализ технических и медико-тактических характеристик образцов ДПИ, отражающих современный уровень техники в этой области.

Принцип действия ДПИ заключается в том, что во время вдоха ЛС, находящееся в капсуле или другом резервуаре, переводится в состояние твердого аэрозоля, который вместе с потоком воздуха попадает на слизистую оболочку бронхоальвеолярного тракта. Размер частиц аэрозоля (2-5 мкм) обеспечивает проникновение лекарственного препарата на уровень терминальных бронхиол и альвеол [3].

В настоящее время большинство доступных ДПИ представляют собой пассивные системы, при применении которых пациент должен прилагать усилия для перевода порошка в состояние аэрозоля. Эффективность работы этих устройств зависит от свойств лекарственной формы, внутренней геометрии ингалятора и параметров дыхательного маневра пользователя. Эти системы доставки, как правило, спроектированы под конкретное коммерческое наименование активного начала.

Кроме того, существуют модели активных ДПИ, в которых создание аэрозольного облака происходит не за счет силы вдоха пациента, а за счет других источников энергии. Эти подходы значительно повышают эффективность доставки лекарственных средств у пациентов с ослабленным дыханием. Более подробная характеристика активных порошковых ингаляторов, по-видимому, выходит за рамки настоящего исследования ввиду их малой применимости на догоспитальных этапах медицинской эвакуации.

***Анализ современного уровня технического развития систем ингаляционной доставки ЛС.***

Современный ДПИ, как правило, включает в себя следующие составные части:

- устройство для дозирования (капсула / лента с ячейками / блистер / дозатор резервуарного типа);
- устройство для диспергирования порошка (вращение / вибрация капсулы / система для создания турбулентного потока воздуха / сетки из различных материалов для разбивания частиц порошка);
- мундштук.

Рассмотрение особенностей функционирования различных типов ингаляторов целесообразно предварить краткой характеристикой основных понятий, связанных с оценкой эффективности данных технических устройств. К ним можно отнести следующие: лекарственная форма, высвобожденная доза, внутренняя форма ингалятора, дыхательное усилие пациента, объемная скорость вдоха пациента (инспираторный поток), сопротивление дыханию, перепад давления на вдохе [12].

Также представляется важным дать предварительную оценку необходимости учета тех или иных показателей при разработке устройства, предназначенного для применения на догоспитальном этапе.

*Лекарственная форма* в ДПИ представляет собой мелкодисперсный порошок. Лекарственные формы в ДПИ могут содержать либо препарат в виде микронизированного порошка (частицы с размером  $< 5$  мкм), смешанный с более крупными (50-100 мкм) частицами-носителями (обычно лактоза) для предотвращения агрегации и повышения степени сыпучести порошка до аэролизации, либо чистый препарат без инертного носителя. В зарубежной научной литературе первый подход носит название «carrier-based formulations», а второй – «drug-only formulations».

Традиционный подход к разработке лекарственной формы для ДПИ предполагает использование в лекарственной форме предварительно микронизированного порошка, при этом диспергирование порошка и преодоление сил взаимодействия между микроразмерными частицами достигаются посредством энергии воздушного потока,

достаточную интенсивность которого обеспечивают за счет сложной внутренней геометрии ингаляционного устройства и инспираторного усилия пациента [3].

Между тем, именно между частицами респирабельного геометрического размера (2-5 мкм) в наибольшей степени выражены силы взаимодействия Ван-дер-Ваальса, которые затрудняют диспергирование порошка. При других равных условиях, при увеличении геометрического размера частиц сила Ван-дер-Ваальса уменьшается. Одним из ранних подходов к повышению эффективности деагломерации частиц респирабельной фракции было применение инертного носителя более крупного размера (лактозы), а также изменение геометрии частиц и морфологии их поверхности. Например, показано, что удлиненная форма частиц способствует увеличению мелкодисперсной фракции ввиду менее выраженной аггломерации [14]. В случае лекарственных форм с инертным носителем наличие неровной поверхности препятствует тесному взаимодействию частиц и облегчает их отделение друг от друга при генерации аэрозоля [15].

Однако в работах Peart и Clarke, Koushik и Kompella предложен и другой подход, согласно которому для достижения должной эффективности ингаляционной доставки основная нагрузка технологичности производства перенесена с ингаляционного устройства на лекарственную форму за счет создания «инженерных частиц» определенного размера, формы, плотности и морфологии поверхности. Например, создание пористых частиц низкой плотности с большим геометрическим, но с маленьким аэродинамическим диаметром [5, 8].

Разработка «инженерных частиц», как правило, связана с использованием дополнительных вспомогательных веществ, таких как аминокислоты, углеводы, фосфолипиды, и применения технологий формирования эмульсий и распылительной сушки (в противоположность традиционному подходу с использованием технологий помола). Данный подход в настоящее время считают наиболее перспективным и интенсивно развивающимся. Главное преимущество технологии «инженерных частиц» состоит в возможности достичь высокие показатели ингаляционной доставки при одновременном упрощении конструкции ингалятора и снижении его внутреннего сопротивления дыханию [5].

*Респирабельной фракцией*, осаждающейся преимущественно в нижних отделах дыхательных путей, считают порцию аэрозоля с масс-медианным аэродинамическим диаметром (ММАД) менее 5 мкм [11]. Как правило, доля этой фракции не превышает 50 % от высвобожденной дозы из-за трудностей диспергирования порошка из единицы дозирования.

Условно распределение частиц аэрозоля в дыхательных путях в зависимости от их ММАД можно представить следующим образом: 5-10 мкм – осаждение в ротоглотке, гортани и трахее; 2-5 мкм – осаждение в нижних дыхательных путях; 0,5-2 мкм – осаждение в альвеолах; менее 0,5 мкм – практически не осаждаются в легких.

Доза активного начала для одной ингаляции может составлять от 50 мкг до 20 мг, при этом для удобства наполнения и дозирования высокоактивных препаратов используют инертный носитель [9]. В настоящее время интенсивно развиваются технологии, направленные на повышение нагрузочной способности лекарственных форм для ингаляции, а величина отмерянной дозы с использованием этих подходов может составлять до 50-100 мг [16].

*Высвобожденная доза* составляет обычно 50-80 % от дозы, находящейся в капсуле или ином дозирующем устройстве, и ее постоянство является важной характеристикой ингалятора.

*Внутреннюю форму ингалятора* конструируют таким образом, чтобы создать турбулентный поток, облегчающий диспергирование порошка. Роль технических решений в устройствах ДПИ состоит в диспергировании порошковой смеси в мелкую респирабельную фракцию аэродинамическими средствами. Аэродинамические характеристики ДПИ определяются их конструкцией, размером и геометрией функционально разработанных деталей устройства, таких как отверстие для впуска/выпуска воздуха (воздухозаборник), сопротивление ингалятора, механизмы дезагрегирования порошковой смеси (геликоид, решето, циклонный канал) и высвобождение дозы (эффект Вентури, импакционные тела, каналы сброса давления, центробежная сила, вращение/скручивание) [11]. Например, размер воздухозаборника оказывает значительное влияние на дисперсию порошка при различной интенсивности вдоха путем изменения турбулентности потока воздуха у входного отверстия и скорости взаимодействия частиц [17].

*Дыхательное усилие* (перепад давления на вдохе, инспираторное усилие), которое может создать здоровый человек на вдохе, составляет около 8 кПа. Величина инспираторного усилия, как правило, не должна превышать 50 % от максимально возможного для того, чтобы пользование ингалятором было комфортным. При тестировании ингаляторов *in vitro* принято значение перепада давления 4 кПа.

*Инспираторный поток* (объемная скорость вдоха) у здорового человека может достигать 180 л/мин. У пострадавших величина объемной скорости вдоха может быть снижена, например, за счет рестриктивных нарушений при поражении органов дыхания.

Тестирование ингаляторов *in vitro* проводят при нескольких фиксированных значениях скорости инспираторного потока (30, 60 и 100 л/мин), при этом нижнее значение скорости потока соответствует показателям пациентов с ослабленным дыханием (например, применительно к военному здравоохранению или медицине катастроф, при ингаляционном поражении пульмонотоксикантами).

При оценке *сопротивления дыханию* следует учитывать, что чем выше этот показатель, тем больше энергии расходуется на диспергирование порошка, и тем выше респираторная фракция, однако процесс ингаляции становится менее комфортным и требует от пользователя большего усилия на вдохе. При исследовании ингаляторов один из подходов к оценке сопротивления дыханию заключается в измерении перепада давления в ингаляторе (DP). Связь этого параметра с сопротивлением дыханию (R) и скоростью инспираторного потока отражена в формуле (1):

$$DP=(Airflow \cdot R)^2 \quad (1)$$

где:

DP – перепад давления в ингаляторе, кПа;

Airflow – инспираторный поток, л/мин;

R – сопротивление дыханию,  $\text{кПа}^{0,5} \text{ мин/л}$ .

По уровню перепада давления в ингаляторе ДПИ принято классифицировать на изделия с высоким ( $>10$  кПа), средним (5-10 кПа) и низким ( $<5$  кПа) сопротивлением дыханию.

Среди наиболее распространенных ДПИ к первой группе относятся HandyHaler; Easyhaler и Twisthaler, ко второй группе - Turbohaler; Accuhaler/Diskus, Ellipta, Novolizer, Genuair, к третьей - Aerolizer и Breezhaler [4]

Таким образом, эффективность генерации аэрозоля в устройстве зависит от двух главных параметров: инспираторного потока, создаваемого пациентом и силами турбулентности, возникающими в устройстве, которые, в свою очередь, зависят от его внутреннего сопротивления дыханию. Только эти два фактора оказывают непосредственное влияние на степень дезагрегации порошка, диаметр образующихся частиц аэрозоля, величину и постоянство доставляемой дозы ЛС.

В исследованиях по оценке приверженности пациентов ингаляционной терапии установлено, что больные с обструктивной патологией дыхания предпочли ингаляторы с минимальным сопротивлением ( $0,015 \text{ кПа}^{0,5} \text{ мин/л}$ ), в то время как здоровые добровольцы свободно использовали модели с уровнем сопротивления дыханию не более  $0,032 \text{ кПа}^{0,5} \text{ мин/л}$  [4]. По всей вероятности, указанный уровень сопротивления дыханию

(не более  $0,030 \text{ кПа}^{0,5} \text{ мин/л}$ ) можно считать оптимальным для ингаляторов, которые планируют применять у пострадавших без нарушений дыхания.

Ввиду того, что инспираторное усилие и объемная скорость потока связаны между собой показателем сопротивления дыханию, величина которого для различных ингаляторов колеблется в широких пределах, необходимо рассмотреть два крайних варианта нарушения дыхательной функции. Во-первых, это невозможность создать необходимое инспираторное усилие (травма грудной клетки, поражение дыхательной мускулатуры). В этой ситуации наиболее предпочтительно применение ингаляторов с низким сопротивлением дыханию (типа Aerolizer). Во-вторых, наличие рестриктивных явлений и снижение объемно-скоростных параметров вдоха (термический, химический ожог дыхательных путей, поражение пульмонотоксикантами) при сохраненной силе вдоха. В этих обстоятельствах остается возможность эффективного применения ингаляторов с высоким сопротивлением дыханию (типа HandyHaler).

Показано, что для получения аэрозоля с достаточной респирабельной фракцией от ДПИ с низким сопротивлением требуется создание скорости потока  $>90 \text{ л/мин}$ , от ДПИ со средним сопротивлением -  $50\text{--}60 \text{ л/мин}$ , с высоким сопротивлением -  $<50 \text{ л/мин}$  [18].

Несмотря на общепринятое мнение, что ДПИ с высоким внутренним сопротивлением обеспечивают более интенсивное осаждение аэрозоля в легких [18], вероятно, наиболее универсальным решением для возможности применения у пострадавших с различными видами нарушений дыхания, являются устройства со средним показателем сопротивления, которые при относительно невысокой объемной скорости вдоха обеспечивают достаточную величину респирабельной фракции аэрозоля.

**Внешняя среда.** Свойства окружающей среды, особенно температура и влажность - важные факторы, которые могут воздействовать на стабильность ЛФ и эффективность ДПИ, особенно в полевых условиях, в условиях чрезвычайных ситуаций и стихийных бедствий. Воздействие этих факторов учитывают на ранних стадиях разработки изделий. В основном, существующие на рынке ДПИ предназначены для использования в узком диапазоне температуры и влажности (комнатные условия), и ограничено применимы в полевых условиях. При сравнении различных типов устройств по устойчивости к негативным воздействиям внешней среды наиболее защищены многодозовые устройства с размещением единиц дозирования в блистерах. Следует отметить, что ДПИ резервуарного типа в наибольшей степени подвержены воздействию повышенной влажности, несмотря на наличие вторичной упаковки и адсорбента внутри изделия.

При эксплуатации в условиях низкой относительной влажности (жаркий сухой климат) однодозовые ДПИ капсульного типа могут обладать недостатком, связанным с

образованием осколков при прокалывании желатиновой капсулы. Капсулы, выполненные из гипромеллозы, в меньшей степени подвержены этому эффекту [19].

**Количество единиц дозирования.** Типы ДПИ по механизму деагломерации лекарственного препарата из лекарственной формы и перевода в состояние аэрозоля можно классифицировать на однократные (с повторным зарядом или однократные) и многократные (с отдельными единицами дозирования или с резервуаром).

Для применения однократного ингалятора пациенту перед каждой ингаляцией необходимо поместить в устройство одну твердую желатиновую капсулу с порошком. Это наиболее распространенный на настоящий момент тип устройства ДПИ (Aerolizer, HandiHaler, BreezeHaler). Однократным вариантом однократного ингалятора может быть устройство, в котором размещены 1-2 единицы дозирования и не предусмотрено возможности перезарядки (Cricket, DirectHaler, TwinCaps). В многократных устройствах индивидуальные дозы поступают из предварительно заряженных сменных блистеров, дисков, лунок или трубок (цилиндров). Многократные резервуарные ингаляторы содержат большое количество лекарственного порошка и механизм отмеривания разовых и индивидуальных доз при каждом приведении ингалятора в действие. Многократные ингаляторы блистерного типа, вероятно, обладают наилучшими показателями однородности дозирования и устойчивости ЛФ к внешним факторам, однако они более сложны и дороги в производстве [10].

По-видимому, в полевых условиях недостаток однократного ингалятора связан с необходимостью выполнения манипуляций по снаряжению его необходимым в конкретной оперативной обстановке лекарственным препаратом, что препятствует наиболее раннему применению ЛС и может быть затруднительно для пострадавшего при наличии повреждений и травм. С точки зрения удобства применения многократный ингалятор в чрезвычайной ситуации имеет преимущества, однако сценарии оказания само- и взаимопомощи, как правило, не предполагают многократного дозирования, в связи с чем использование многократного ингалятора с большим количеством доз представляется избыточным.

**Однократные модели порошковых ингаляторов.** Наиболее простые модели портативных ингаляторов сухих порошков - однократные (с устройством для дозирования в виде желатиновых капсул). В таблице 1 представлены некоторые модели ДПИ этого типа.

Таблица 1. Модели коммерческих пассивных однократных порошковых ингаляторов с капсульным дозированием [1]

| Модель ингалятора | Компания-производитель | Лекарственный препарат, используемый в ингаляторе |
|-------------------|------------------------|---------------------------------------------------|
| Spinhaler         | Aventis                | Кромогликат натрия                                |
| Rotahaler         | GlaxoSmithKline        | Сальбутамол<br>Белкометазон                       |
| Inhalator         | Boeringher Ingelheim   | Фенотерол                                         |
| Handihaler        | Boeringher Ingelheim   | Тиотропий                                         |
| Aerolizer         | Novartis               | Формотерол                                        |
| FlowCaps          | Hovione                | Различные препараты по лицензии                   |
| TwinCaps          | Hovione                | Занамивир                                         |

Наиболее распространенными моделями является ингалятор «Handihaler» (производства компании «Boeringher Ingelheim») и ингалятор «Aerolizer/Cyclohaler» (компания «Novartis»), изображения которых представлены на рисунке 1.



Рисунок 1. Изображение ДПИ «Handihaler» (А) и ДПИ «Aerolizer/Cyclohaler» (Б)

Представленные модели отражают два крайних «полюса» классификации ДПИ с точки зрения их внутреннего сопротивления дыханию. ДПИ Handihaler относится к устройствам с высоким сопротивлением, в то время как Aerolizer – к устройствам с низким.

В обеих моделях для дозирования используют капсулы, наполненные микронизированным порошком. Перед вдохом капсулу помещают в ингалятор и прокалывают специальным пробойником (кнопки на корпусе ингаляторов) в двух (Handihaler) или четырех (Aerolizer) местах, через проколы в процессе ингаляции высвобождается содержимое капсулы. Помимо микронизированного порошка, в ингаляторах реализованы технические решения, направленные на улучшение диспергирования крупных агломератов частиц и на увеличение полноты высвобождения лекарственного препарата из капсулы:

- металлическая (Handihaler) или пластиковая (Aerolizer) сеточка на выходе из камеры, которая предотвращает вылет крупных осколков капсулы;

- камера специальной формы, в которой капсула вибрирует (Handihaler) или вращается перпендикулярно своей оси (Aerolizer) при прохождении воздушного потока.

Обе модели характеризуются сходным показателем высвобождаемой дозы (до 60-70%). Достаточная величина респирабельной фракции достигается при объемной скорости воздушного потока 20-30 л/мин (Handihaler) или свыше 60 л/мин (Aerolizer).

Таким образом, в рассмотренных моделях относительно простых по устройству однократных пассивных ДПИ для дозирования применяют капсулу, для диспергирования используют вибрацию или вращение капсулы в потоке воздуха, а также дополнительные сетки на пути аэрозольных частиц. Уменьшение сопротивления дыханию за счет широкой внутренней формы приводит к увеличению процента высвобожденной дозы, однако вызывает уменьшение доли мелкодисперсной респирабельной фракции, а также повышает требования к объемной скорости потока, создаваемой пользователем при вдохе. Напротив, в ингаляторе с высоким сопротивлением дыханию более интенсивно происходит диспергирование порошка (увеличение мелкодисперсной фракции), однако полноценное высвобождение всей дозы препарата может быть затруднено [1].

Хотя вышеперечисленные однократные ингаляторы с успехом применяют в клинической практике в течение многих лет, их главным недостатком является необходимость помещения капсулы в ингалятор и последующее ее извлечение. Эти особенности затрудняют использование подобных технических средств в неотложных ситуациях, в полевых условиях, без достаточного навыка пользования ингаляторами, а также при поражениях, травмах и воздействиях различными токсическими веществами.

Например, применение HandiHaler требует выполнения минимум 7 этапов. Кроме того, некоторым пациентам для получения терапевтической дозы требуется две ингаляции, что также усложняет использование данного устройства. Таким образом, применение устройств Aerolizer и HandiHaler на догоспитальных этапах при возникновении чрезвычайных ситуаций может быть ограничено их техническими особенностями.

**ДПИ однократного использования.** В ингаляционной медицине существует тенденция внедрения универсальных устройств для ингаляционного введения препаратов разных фармакологических групп для лечения астмы и ХОБЛ [20]. Ввиду хронической природы этих заболеваний предпочтение при разработке технических средств отдано изделиям многократного применения. В то же время открывающиеся новые возможности применения ингаляционной терапии (вакцинация, средства экстренной терапии, ферментные и белковые препараты) требуют создания новых средств доставки, в том

числе одноразового применения. В этом аспекте следует отметить тенденции разработки универсальных систем ингаляционной доставки («платформ») для широкого спектра лекарственных препаратов. Важно отметить, что важнейшие характеристики таких систем состоят в их одноразовости, максимальной простоте и интуитивно понятном алгоритме применения, при этом высокую эффективность и воспроизводимость показателей доставки обеспечивают в основном за счет оптимизации лекарственной формы (вспомогательные вещества и «инженерные частицы»).

Наиболее «зрелой» технологией универсальной «платформы» для доставки препаратов посредством ДПИ является одноразовый ингалятор капсульного типа TwinCaps (производства Novione), изображение и схема устройства которого представлена на рисунке 2.



Рисунок 1. Изображение и схема устройства ДПИ «TwinCaps»

Данная технология (при снаряжении противовирусным средством Inavir®) обеспечивает высвобождение до 95 % дозы при скорости потока свыше 25 л/мин, максимальная загрузка ингалятора составляет до 100 мг (в двух капсулах), при этом респирабельная фракция может составлять от 25 % до 70 % (при скорости потока не менее 35 л/мин) [13].

При оценке возможности применения одноразовых ДПИ для ингаляционной доставки МСЗ в рамках оказания само- и взаимопомощи на догоспитальных этапах в качестве преимуществ технологии следует отметить простоту устройства и интуитивно понятный алгоритм применения, кроме того одноразовость не противоречит философии МСЗ как средств, многие из которых не предполагают повторного использования.

**Многодозовые модели пассивных порошковых ингаляторов.** В клинической практике терапии хронических заболеваний органов дыхания важную роль отводят

многодозовым порошковым ингаляторам, разработка которых за рубежом активизирована на протяжении последнего десятилетия.

Многодозовые ингаляторы отличаются более сложной конструкцией, однако с точки зрения простоты и удобства в использовании также могут быть перспективны для применения в качестве МСЗ на этапе оказания само- и взаимопомощи при ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций. В качестве устройств для дозирования применяют резервуары, блистерные диски, ленты с ячейками и т.д. Основные модели многодозовых ингаляторов представлены в таблице 2.

Таблица 2. Модели коммерческих многодозовых пассивных порошковых ингаляторов [21]

| Модель ингалятора | Компания-производитель | Способ дозирования | Лекарственный препарат, используемый в ингаляторе      |
|-------------------|------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------|
| Diskhaler         | GlaxoSmithKline        | Блистер            | Сальметерол<br>Беклометазон<br>Флутиказон<br>Зенамивир |
| Diskus            | GlaxoSmithKline        | Лента с ячейками   | Сальбутамол<br>Сальметерол<br>Флутиказон               |
| Turbuhaler        | Astra Zeneca           | Резервуар          | Сальбутамол<br>Тербуталин<br>Будесонид                 |
| Easyhaler         | Orion Pharma           |                    | Сальбутамол<br>Беклометазон                            |
| Novolizer         | ASTA                   |                    | Будесонид                                              |
| Taifun            | LAB Pharma             |                    | Сальбутамол                                            |
| Clickhaler        | Innoveta Biomed        |                    | Сальбутамол<br>Беклометазон                            |
| Twisthaler        | Schering-Plough        |                    | Мометазон                                              |

Наиболее распространёнными многодозовыми ДПИ резервуарного типа являются Turbuhaler и Twisthaler [9]. Общий принцип построения ДПИ резервуарного типа состоит в размещении в ингаляторе большого количества лекарственного препарата (как правило, в виде спрессованного блока), от которого необходимую дозу отделяют механическим способом в дозирующую камеру перед выполнением ингаляции. Устройства подобного типа могут работать при умеренной скорости инспираторного потока (до 60 л/мин), формируют респирабельную фракцию аэрозоля с выходом 20-40 %, и предназначены для использования в комплексе как со свободным препаратом,

так и с лекарственными формами, содержащими лактозу в качестве инертного наполнителя.

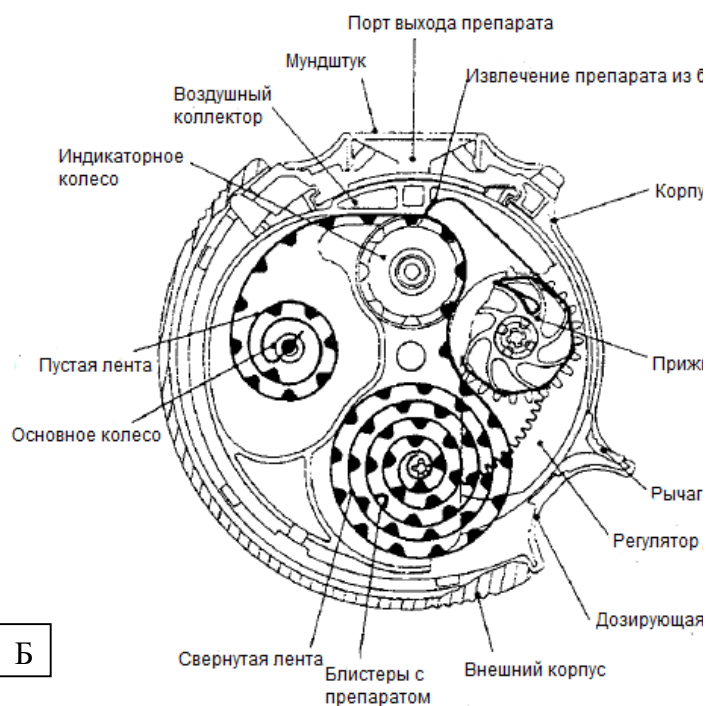
К числу важнейших недостатков рассматриваемых моделей ДПИ, ограничивающих возможности их применения в качестве МСЗ, следует отнести большое количество отмерянных доз (как правило, 30-60 доз), низкую устойчивость к влажным условиям среды (даже несмотря на наличие адсорбента) и сравнительно большие габариты этих технических средств, которые определяют их низкую портативность и совместимость с существующими образцами обмундирования, наборами и укладками, предназначенными для оказания медицинской помощи.

Принцип многодозовости в ДПИ может быть реализован посредством блистерной ленты, в которой дозы расположены в пронумерованных алюминиевых ячейках, открывающихся непосредственно перед вдохом пациента [2].

К числу таких устройств относят сходные по техническому устройству ДПИ Diskus и Gyrohaler, имеющие широкое распространение. Изделия применяют для доставки сальметерола, флутиказона и их комбинаций, они содержат до 60 доз лекарственного средства. Применение блистерной ленты обеспечивает постоянство доставляемой дозы [6]. Устройства характеризуются уровнем высвобождаемой дозы до 80 %, низким сопротивлением потоку и отсутствием выраженного влияния скорости потока на величину мелкодисперсной фракции частиц, которая составляет 23-30 % в диапазоне 30-60 л/мин. На рисунке 3 представлен многодозовый ДПИ Gyrohaler и схема внутреннего устройства ДПИ Diskus.



А



Б

Рисунок 3. Изображение ДПИ Gyrohaler (А) и схема устройства (Б) ДПИ Discus

Несмотря на высокие технические характеристики, применение многодозовых ДПИ типа Discus на догоспитальных этапах медицинской эвакуации нерационально из-за большого количества доз в блистерной ленте.

В многодозовом ингаляторе с блистерным диском небольшое количество единиц дозирования размещено на вращающейся фольгированной подложке и полностью изолировано от внешней среды до момента ингаляции. В качестве примера такого устройства можно привести ДПИ «Diskhaler» (компания «Glaxo»), который характеризуется постоянством доставляемой дозы и устойчивостью к негативному воздействию внешних факторов (рисунок 4).

Ингалятор содержит круглый блистерный диск, содержащий 4 или 8 ячеек с сухим порошком, которые в момент ингаляции прокалывает пластиковая игла. В качестве технических решений для лучшего диспергирования порошка предложены обходные каналы и пластиковая решетка в мундштуке. Ингалятор характеризуется низким сопротивлением потоку, мелкодисперсная фракция частиц ( $< 5$  мкм) составляет 23-30 %.



Рисунок 4 – Изображение (А) и схема устройства (Б) ДПИ Diskhaler

Устройство не получило широкого применения в клинической практике для доставки противоастматических препаратов, так как в диске содержится мало доз, а процесс перезарядки сложен для пациентов. Однако модификация устройства на 4 дозы успешно применяется для ингаляционной доставки противовирусного препарата для лечения заболеваний вирусом гриппа.

Следует отметить, что технические решения, примененные в данной модели, могут быть использованы при дальнейшей разработке многодозовых ДПИ, содержащих несколько лекарственных препаратов по 1-2 единицы дозирования, которые будут

предоставлять пользователю возможность выбора препарата, введение которого необходимо в данный момент в зависимости от симптомов поражения.

**Сравнительная характеристика ингаляторов.** Следует отметить, что использование различных моделей ДПИ подразумевает применение различной техники для достижения соответствующего терапевтического эффекта. Многодозовые модели проще и удобнее в обращении, что подтверждается результатами исследования, в котором более 60 % (n=254) пожилых пациентов успешно освоили многодозовый ДПИ «Diskus» и только 30 % пациентов – однодозовый HandiHaler [7].

Очевидно, что для эффективного использования современных пассивных ДПИ необходима четкая инструкция по применению, предварительная тренировка и обучение со стороны медицинского персонала, при этом их применение при возникновении чрезвычайных ситуаций представляется перспективным. При этом наиболее привлекательными в качестве прототипа для технического средства ингаляционной доставки МСЗ выглядят многодозовые ингаляторы с небольшим числом доз, размещенных в герметичных блистерах, исключая влияние внешних факторов на активное начало лекарственного препарата. Не менее интересным направлением может быть создание набора одноразовых однодозовых ингаляторов с различными препаратами.

Проведенный анализ характеристик существующих моделей ингаляторов позволил провести их сопоставление с точки зрения достоинств и недостатков (таблица 3).

Таблица 3. Сравнительная характеристика моделей пассивных ингаляторов  
[1, 3]

| Тип ингалятора                                     | Достоинства                                                                                                                              | Недостатки                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Однодозовые ДПИ<br>(типа HandiHaler,<br>Aerolizer) | - простая конструкция;<br>- универсальность для разных препаратов;<br>- отсутствуют специальные требования по хранению (влажность)       | - необходимость большого количества манипуляций перед использованием;<br>- зависимость величины поглощенной дозы от силы вдоха |
| Одноразовые<br>однодозовые ДПИ<br>(типа TwinCaps)  | - наиболее простая конструкция;<br>- универсальность для разных препаратов - отсутствуют специальные требования по хранению (влажность); | - зависимость величины поглощенной дозы от силы вдоха                                                                          |
| Многодозовые с<br>резервуаром (типа<br>Jethaler)   | - более удобны в использовании, чем однодозовые;                                                                                         | - усложнение конструкции;<br>- специальные требования по хранению (влажность),                                                 |

|                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>либо<br/>использование<br/>адсорбента;<br/>- зависимость величины<br/>поглощенной дозы от<br/>силы вдоха;<br/>- не универсальны<br/>(применимы для<br/>ингалирования одного<br/>препарата);<br/>- большое количество доз</p> |
| <p>Многодозовые с<br/>блистром/лентой (типа<br/>Discus, Gyrohaler)</p> | <p>- более удобны в использовании,<br/>чем однодозовые;<br/>- отсутствуют специальные<br/>требования по хранению<br/>(влажность);<br/>- ингаляторы с блистерным диском<br/>могут быть модифицированы для<br/>выбора препарата в зависимости от<br/>показаний</p> | <p>- усложнение<br/>конструкции;<br/>- зависимость величины<br/>поглощенной дозы от<br/>силы вдоха;<br/>- не универсальны<br/>(применимы для<br/>ингалирования одного<br/>препарата)</p>                                        |

### Выводы

Проведенный анализ современного уровня развития систем ингаляционной доставки лекарственных средств в форме сухого порошка показал, что указанные устройства позволяют быстро и с высокой эффективностью вводить фармакологические препараты без участия медицинского персонала. Необходимыми условиями успешного применения пассивного ДПИ являются наличие у пользователя навыков его эксплуатации, сохранённое сознание и отсутствие выраженных нарушений дыхания. Технология производства лекарственных форм для снаряжения ингаляторов относительно проста и широко используется на фармацевтических производствах в РФ (в большей степени это справедливо для ингаляторов с капсулами). Спектр зарегистрированных в РФ лекарственных средств в формах для ингаляционного применения достаточно обширен и включает бронхорасширяющие средства, глюкокортикоидные гормоны, противовоспалительные средства, антибиотики, противовирусные средства, иммуномодуляторы и вакцины. Эти обстоятельства позволяют рассматривать системы ингаляционной доставки в качестве перспективных технических средств для применения МСЗ и антидотов при поражениях сильнодействующими ядовитыми веществами и аварийно химически опасными веществами, а также для применения других лекарственных препаратов в полевых условиях, в условиях чрезвычайных ситуаций и стихийных бедствий. Эти предположения подтверждены наличием за рубежом образцов МСЗ для ингаляционного применения, в том числе антидотов пульмонотоксикантов, антидотов ФОВ, средств экстренной вакцинопрофилактики и терапии особо опасных инфекций.

Однако существующие на рынке коммерческие образцы ДПИ, несмотря на свое многообразие, не в полной мере применимы в качестве средств доставки МСЗ, ввиду того, что они изначально были спроектированы для использования по другим показаниям. Эти обстоятельства актуализируют разработку соответствующих технических средств. В то же время при выборе технических решений, позволяющих создавать простые в производстве и удобные в обращении портативные устройства, следует учитывать ряд медико-технических требований:

- портативность и совместимость с существующими образцами обмундирования, наборами и укладками, предназначенными для оказания медицинской помощи. При рассмотрении ингалятора как технического средства, предназначенного для само- и взаимопомощи, следует предполагать его размещение в обмундировании или в носимых образцах аптечек, что диктует наиболее высокие требования к портативности. В этой связи многодозовые ингаляторы (в особенности резервуарного типа), активные

ингаляторы с механическим нагнетателем сжатого воздуха, ингаляторы с большим спейсером ввиду своих габаритов нельзя рассматривать в качестве изделий выбора;

- независимость от источников энергии. Ряд современных технических подходов, используемых в ДПИ для генерации аэрозоля (пьезоэлектрические распылители) и для индикации успешности ингаляции и остатка доз, предполагает наличие в устройстве источника электрического тока. По-видимому, эти подходы неприменимы к устройствам, предназначенным для одно-двукратного использования после длительного хранения и, возможно, после воздействия неблагоприятных условий внешней среды. Очевидно, что ингалятор как техническое средство, применяемое для само- и взаимопомощи в чрезвычайных ситуациях и в полевых условиях, должен быть полностью механическим. Применение активных ингаляторов (главным преимуществом которых следует считать высокую эффективность доставки ЛП при ослабленном дыхании) целесообразно рассматривать только на специализированных этапах медицинской эвакуации с участием медицинского персонала и для ограниченного числа пострадавших;

- универсальная лекарственная форма для фармакологических препаратов разных классов. Данное требование, в основном, определяет необходимость унификации лекарственной формы для использования различных препаратов в комплекте с одним ингалятором. Важным аспектом унификации является возможность использования существующих на отечественных фармацевтических предприятиях технологий и оборудования. Следует отметить, что среди разновидностей лекарственных форм для снаряжения ингалятора (капсулы, резервуары с порошком, единицы дозирования в блистерных дисках и лентах) в наибольшей степени этому требованию соответствует желатиновая капсула;

- кратность и особенности дозирования. Проведенный анализ литературы показывает, что однократные ингаляторы являются наиболее простыми устройствами в сравнении с многократными. Кроме того, вероятные сценарии применения ингаляционной терапии в рамках само- и взаимопомощи на передовых этапах медицинской эвакуации как в ВС РФ, так и в системе МЧС при ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций и стихийных бедствий часто не предполагают многократного ингаляционного введения фармакологических средств пострадавшим. В то же время, особенности технологии указывают на нецелесообразность использования существующих моделей однократных ингаляторов без модификации, в первую очередь, из-за продолжительного времени подготовки к применению (в существующих однократных ингаляторах единица дозирования хранится отдельно и помещается в ингалятор перед применением), а также ввиду их недостаточной защищенности от условий внешней среды. Однократные

однодозовые ДПИ имеют преимущества с точки зрения скорости подготовки к применению и устойчивости к факторам внешней среды.

Вариабельность сценариев поражений диктует потребность в обеспечении возможности быстрого выбора пользователем лекарственного препарата, применение которого необходимо в конкретной оперативной обстановке, а также возможности последовательного введения нескольких лекарственных средств. Для удовлетворения этих требований и формулирования концепции технического средства выбора для ингаляционной доставки лекарственных препаратов на этапах медицинской эвакуации можно предложить два подхода. Первый связан с наличием набора одноразовых однодозовых ингаляторов с соответствующей тактильно-цветовой маркировкой, предназначенных для применения по различным показаниям. В наибольшей степени этим требованиям соответствует система доставки ингаляционных препаратов «TwinCaps». В качестве иного подхода можно рассматривать многодозовый ингалятор, содержащий несколько лекарственных препаратов (4-6 наименований) по 1-2 единицы дозирования. При этом ингалятор должен предоставлять пользователю возможность выбора препарата, введение которого необходимо в данный момент в зависимости от симптомов поражения или заболеваний. В наибольшей степени этим требованиям соответствует модель ингалятора «Diskhaler». Технические решения, примененные в данных моделях, по-видимому, следует использовать при разработке перспективных образцов отечественных ингаляторов.

Неразрешенной пока проблемой применения ингаляционных форм МСЗ является их несовместимость со средствами защиты органов дыхания изолирующего типа. Однако следует, учитывая, что при нахождении пострадавшего в противогазе возможности применения МСЗ ограничены инъекционными формами (в настоящее время в РФ это шприц-тюбик), в которых доступны обезболивающие препараты и антитоксические фосфорорганические веществ.

### Литература

1. Varghese V. M, Kumar G.S. Advancements in devices and particle engineering in dry powder inhalation technology // Curr Top Med Chem – 2016. – Vol. 16, №18. – Pp. 1990-2008.
2. Chrystyn H. The Diskus: a review of its position among dry powder inhaler // Int J Clin Pract. – 2007. – Vol. 61, №6. – Pp. 1022–1036.
3. Yang M.Y., Chan J.G., Chan H.K. Pulmonary drug delivery by powder aerosols // J Control Release. – 2014. – № 193. – Pp. 228-240.
4. Kourmatzis A., Cheng S., Chan H.K. Airway geometry, airway flow, and particle measurement methods: implications on pulmonary drug delivery // Expert Opin. Drug Deliv. – 2018. – Vol. 15, № 3. – Pp. 271–282.
5. Hoppentocht M., Hagedoorn P., Frijlink H.W., de Boer A.H. Technological and practical challenges of dry powder inhalers and formulations. // Adv Drug Deliv Rev. – 2014. – № 75. – Pp. 18–31.
6. Bosnic-Anticevich S.Z. Continued Innovation in Respiratory Care: The Importance of Inhaler Devices // Tuberc Respir Dis (Seoul). – 2018. – Vol. 81, № 2. – Pp. 91–98.
7. Dekhuijzen P.N., Lavorini F., Usmani O.S. Patients' perspectives and preferences in the choice of inhalers: the case for Respimat® or HandiHaler® // Patient Prefer Adherence. – 2016. – № 10. – Pp. 1561–1572.
8. Mehta P. Dry powder inhalers: a focus on advancements in novel drug delivery systems // J Drug Deliv. – 2016. – Pp. 1–17.
9. Rahimpour Y., Kouhsoltani M., Hamishehkar H. Alternative carriers in dry powder inhaler formulations // Drug Discov. Today. – 2014. – Vol. 19, N 5. – Pp. 618-626.
10. Cordts E., Steckel H. Formulation considerations for dry powder inhalers // Ther Deliv. – 2014. – Vol. 5, № 6. – Pp. 675–689.
11. Lin Y.W., Wong J., Qu L., Chan H.K., Zhou Q.T. Powder production and particle engineering for dry powder inhaler formulations // Curr Pharm Des. – 2015. – Vol. 21, № 27. – Pp. 3902-3916.
12. Weers J.G., Miller D.P. Formulation design of dry powders for inhalation // J Pharm Sci. – 2015. – Vol. 104, № 10. – Pp. 3259-3288.
13. TwinCaps, market approved disposable inhaler | Hovione <http://www.hovione.com/products-and-services/contract-manufacturing-services/drug-product/inhalation-drug-delivery-device-0>

14. Hassan MS, Lau R. Effect of particle formulation on dry powder inhalation efficiency // *Curr Pharm Des.* – 2010. – №16 – Pp. 2377–2387.
15. Tong Z., Yu A., Chan H.K., Yang R. Discrete modelling of powder dispersion in dry powder inhalers - a brief review // *Curr Pharm Des.* – 2015. – Vol. 21, № 27. – Pp. 3966-3973.
16. Scherließ R, Etschmann C. DPI formulations for high dose applications - Challenges and opportunities. // *Int J Pharm.* –2018. – Vol. 548, № 1. – Pp. 49-53.
17. de Boer A.H., Hagedoorn P., Hoppentocht M., Buttini F., Grasmeyer F., Frijlink H.W. Dry powder inhalation: past, present and future // *Expert Opin Drug Deliv.* – 2017. – Vol. 14, № 4. – Pp. 499-512.
18. Azouz W., Chrystyn H. Clarifying the dilemmas about inhalation techniques for dry powder inhalers: integrating science with clinical practice // *Prim Care Respir J.* – 2012. – №21. – Pp. 208–213.
19. Lavorini F., Pistolesi M., Usmani O.S. Recent advances in capsule-based dry powder inhaler technology // *Multidiscip Respir Med.* – 2017. – Vol. 12, № 11. – Pp. 1-7.
20. Lavorini F, Ninane V, Haughney J, Bjermer L, Molimard M, Dekhuijzen RP. Switching from branded to generic inhaled medications: potential impact on asthma and COPD. *Expert Opin Drug Deliv.* – 2013. – Vol. 10, №12. – Pp. 1597–1602.
21. Yadav N., Lohani A. Dry powder inhalers: a review // *Indo Global. J. Pharm. Scien.* – 2013. – Vol. 3, № 2. – Pp. 142-155.