

Review Formulasi Inhaler Kokristal Antibiotik Untuk Penghantaran Terarah Pada Infeksi Saluran Pernapasan

Maulia Izzati¹, Aliya Azkia Zahra², Nabillah Zahira Nur Ramadhani³, Moses Apriyadi Sthepenson Simarmata⁴, Chantiara F.M Muini⁵

(1) Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan (FIKES), Universitas Singaperbangsa Karawang, Indonesia. 2310631210012@student.unsika.ac.id

izzmaulia@gmail.com (1) aliya.azkia@fikes.unsika.ac.id (2), nabiilahramadhani7@gmail.com (3), mosesapriyadi14@gmail.com (4), 2310631210061@student.unsika.ac.id (5)

ABSTRAK

Infeksi saluran pernapasan masih menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia, terutama akibat meningkatnya kasus resistansi antibiotik. Sistem penghantaran obat berbasis inhalasi, khususnya *dry powder inhaler* (DPI), menjadi pendekatan penting karena mampu memberikan konsentrasi obat tinggi secara lokal dengan efek sistemik minimal. Review ini bertujuan untuk merangkum perkembangan formulasi inhaler kokristal antibiotik dalam meningkatkan stabilitas, efisiensi aerosol, dan efektivitas klinis. Kajian dilakukan terhadap berbagai penelitian yang melibatkan ciprofloxacin, tobramycin, rifampicin, colistin, dan azithromycin menggunakan metode *spray drying*, *co-spray drying*, serta *spray freeze drying*. Hasil telaah menunjukkan bahwa pembentukan kokristal mampu meningkatkan kelarutan, menurunkan higroskopisitas, dan mempertahankan *fine particle fraction* (FPF) di atas 60%. Ciprofloxacin menunjukkan keseimbangan terbaik antara kelarutan dan kestabilan, sedangkan tobramycin memberikan deposisi paru tertinggi dengan FPF mencapai 83%. Metode *co-spray drying* dan *QbD-based spray drying* menghasilkan partikel respirabel berukuran 1–5 µm dengan kestabilan jangka panjang tanpa kehilangan aktivitas antibakteri. Tren penelitian masa depan diarahkan pada integrasi teknologi *Quality by Design*, rekayasa *nano-in-micro*, dan penggunaan eksipien ramah lingkungan. Secara keseluruhan, strategi formulasi kokristal DPI memberikan potensi besar untuk meningkatkan terapi inhalasi antibiotik yang efektif, stabil, dan aman bagi pengobatan infeksi saluran pernapasan kronik.

Kata Kunci: antibiotik, dry powder inhaler, infeksi saluran pernapasan, kokristal, penghantaran obat

ABSTRACT

Respiratory tract infections remain a leading cause of global morbidity and mortality, largely due to the growing prevalence of antibiotic resistance. Inhalation-based drug delivery systems, particularly *dry powder inhalers* (DPIs), have gained attention for their ability to achieve high local drug concentrations with minimal systemic exposure. This review aims to summarize recent advances in antibiotic cocrystal inhaler formulations designed to improve stability, aerosol efficiency, and therapeutic performance. Studies involving ciprofloxacin, tobramycin, rifampicin, colistin, and azithromycin produced via *spray drying*, *co-spray drying*, and *spray freeze drying* methods were critically analyzed. The review reveals that cocrystallization enhances solubility, reduces hygroscopicity, and maintains fine particle fraction (FPF) above 60%. Ciprofloxacin demonstrated the best balance between solubility and physical stability, while tobramycin exhibited the highest lung deposition with FPF up to 83%. Both *co-spray drying* and *Quality by Design*-based spray drying approaches produced respirable particles (1–5 µm) with long-term stability and preserved antibacterial activity. Future research trends emphasize the integration of *Quality by Design* principles, *nano-in-micro* engineering, and the use of environmentally friendly excipients. Overall, cocrystal DPI formulation strategies hold great potential for developing effective, stable, and safe inhaled antibiotic therapies targeting chronic respiratory infections.

Keywords: antibiotic, co-crystal, dry powder inhaler, drug delivery, respiratory infection

I. PENDAHULUAN

1. Latar Belakang

Penyakit infeksi pada sistem pernapasan masih menjadi penyebab utama kesakitan dan kematian secara global. Berdasarkan laporan WHO, pneumonia dan infeksi saluran napas bagian bawah menempati posisi ketiga dan keempat sebagai penyebab kematian terbanyak di dunia, dengan estimasi mencapai sekitar 8,7 juta kasus kematian pada tahun 2022. Patogen seperti *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, serta berbagai bakteri yang telah mengalami resistansi antibiotik diketahui berperan besar dalam menimbulkan infeksi paru kronis, termasuk pada kasus *cystic fibrosis* dan pneumonia yang sulit ditangani (de Lafuente et al., 2025). Kondisi tersebut juga tercermin di Indonesia, di mana angka kejadian infeksi saluran pernapasan akut (ISPA) masih menjadi salah satu penyebab utama morbiditas masyarakat (Ali et al., 2024). Pemberian antibiotik secara oral maupun intravena hingga kini masih menjadi terapi konvensional, namun cara tersebut memiliki keterbatasan dalam hal ketersediaan hayati yang rendah, distribusi obat ke jaringan paru yang kurang efisien, serta potensi efek samping sistemik yang dapat menurunkan keberhasilan terapi (Cheng et al., 2025). Dengan demikian, penghantaran antibiotik secara langsung ke paru melalui terapi inhalasi menjadi pendekatan yang menjanjikan karena dapat meningkatkan konsentrasi obat di lokasi infeksi, memberikan efek kerja yang cepat, serta menekan efek samping sistemik (Huang et al., 2025). Walaupun menjanjikan, pengembangan formulasi antibiotik untuk inhalasi masih menghadapi berbagai kendala. Beberapa antibiotik seperti ciprofloxacin, tobramycin, dan colistin memiliki sifat fisikokimia yang tidak stabil, cenderung higroskopis, serta memiliki kelarutan rendah, yang menyebabkan terjadinya aglomerasi, kristalisasi, dan penurunan efisiensi aerosol pada produk *dry powder inhaler* (DPI). Di sisi lain, peningkatan kasus resistansi bakteri menuntut adanya pengaturan dosis yang tepat agar kadar terapeutik obat tetap tercapai (Ali et al., 2024). Salah satu solusi yang banyak dikembangkan untuk mengatasi permasalahan tersebut adalah pembentukan kokristal. Kokristal merupakan bentuk padat yang tersusun dari dua atau lebih molekul netral—biasanya antara zat aktif (API) dan koformer—yang berikatan melalui interaksi nonkovalen dalam satu kisi kristal. Pembentukan kokristal terbukti dapat meningkatkan kelarutan, kestabilan fisik, serta mengatur laju disolusi tanpa mengubah aktivitas biologis senyawa (Alatas et al., 2020). Pada formulasi antibiotik, pendekatan ini juga dilaporkan dapat memperbaiki stabilitas serbuk kering sekaligus memberikan potensi efek sinergis ketika dikombinasikan dengan *coformer* atau antibiotik lain (Xuan et al., 2020). Formulasi kokristal antibiotik dalam sistem *dry powder inhaler* (DPI) menjadi salah satu pendekatan inovatif untuk penghantaran obat yang terarah ke paru. DPI ideal memiliki ukuran partikel 1–5 μm , nilai *fine particle fraction* (FPF) yang tinggi, dan *mass median aerodynamic diameter* (MMAD) yang optimal agar obat dapat mencapai saluran pernapasan bawah secara efektif (Cheng et al., 2025). Berbagai metode pembuatan seperti *spray drying*, *co-spray drying*, dan *spray freeze drying* telah digunakan untuk menghasilkan partikel dengan kinerja aerosol baik serta stabilitas tinggi. Penggunaan eksipien seperti leucine terbukti membantu mengurangi kelembapan dan mempertahankan performa aerosol selama penyimpanan (Huang et al., 2025). Berdasarkan perkembangan tersebut, review ini bertujuan untuk merangkum kemajuan formulasi inhaler kokristal antibiotik, meliputi karakteristik fisik, parameter aerosol, dan stabilitas sediaan yang dilaporkan dalam literatur. Selain itu, review ini juga menyoroti tantangan penerapan klinis serta arah riset masa depan dalam pengembangan terapi inhalasi yang lebih efektif untuk infeksi paru.

2. Perumusan Masalah

Terapi antibiotik konvensional untuk infeksi saluran pernapasan sering terkendala oleh kelarutan rendah, distribusi obat yang terbatas ke jaringan paru, serta risiko resistansi bakteri. Formulasi dry powder inhaler (DPI) menawarkan alternatif penghantaran langsung ke paru, namun masih menghadapi tantangan dalam kestabilan dan efisiensi aerosol. Berdasarkan hal tersebut, perumusan masalah dalam telaah ini adalah bagaimana formulasi inhaler kokristal antibiotik dapat meningkatkan kelarutan, kestabilan, dan efisiensi aerosol untuk terapi infeksi saluran pernapasan.

3. Tujuan Penelitian

Kajian ini bertujuan untuk menelaah dan merangkum hasil-hasil penelitian mengenai formulasi inhaler kokristal antibiotik, yang mencakup metode pembuatan, karakteristik fisik, stabilitas, dan performa aerosol, guna mengidentifikasi metode dan zat aktif yang paling potensial untuk penghantaran obat ke paru secara efektif.

4. Manfaat Penelitian

Manfaat kajian ini adalah : diharapkan sebagai sumber informasi ilmiah mengenai perkembangan formulasi inhaler kokristal antibiotik. Selain itu, hasil telaah ini dapat menjadi acuan dalam pengembangan strategi formulasi yang lebih efisien dan stabil, serta menjadi dasar bagi penelitian lanjutan di bidang terapi inhalasi antibiotik.

II. METODE PENELITIAN

Review ini menggunakan pendekatan tinjauan sistematis. Metode penelitian yang digunakan adalah studi literatur komprehensif dengan fokus pada jurnal ilmiah bereputasi (Publish or Perish). Scopus, PubMed, dan Google Scholar adalah mesin pencari yang digunakan. Saat melakukan pencarian, digunakan kata kunci berikut “*antibiotic cocrystal*”, “*dry powder inhaler*”, “*pulmonary drug delivery*”, “*spray drying*”, “*co-spray drying*”, “*spray freeze drying*”, “*respiratory infection*”, serta kombinasi kata kunci lain yang relevan menggunakan operator Boolean (AND, OR, NOT).

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Artikel yang diikutsertakan dalam telaah ini meliputi penelitian eksperimental, tinjauan, dan meta-analisis mengenai formulasi inhaler kokristal antibiotik yang dipublikasikan pada periode 2015–2025 dalam jurnal internasional bereputasi atau jurnal nasional terindeks Sinta, serta tersedia dalam teks lengkap berbahasa Inggris maupun Indonesia. Kriteria inklusi ditetapkan pada studi yang menyajikan data relevan terkait teknik pembuatan, karakterisasi partikel, maupun parameter aerosol seperti *mass median aerodynamic diameter* (MMAD) dan *fine particle fraction* (FPF). Sementara itu, kriteria eksklusi mencakup publikasi yang tidak membahas kokristal antibiotik, tidak menggunakan platform *dry powder inhaler*, tidak menampilkan data fisikokimia atau hasil uji performa aerosol secara kuantitatif, serta artikel yang berbentuk paten, prosiding, laporan singkat, editorial, preprint, atau naskah *non-peer-reviewed*. Seluruh artikel yang memenuhi kriteria inklusi dievaluasi secara sistematis untuk mengekstraksi informasi mengenai metodologi formulasi, karakterisasi fisik, stabilitas, serta performa aerosol. Data yang diperoleh disajikan dalam bentuk uraian naratif dan tabel komparatif untuk menyoroti kemajuan, tantangan, serta arah pengembangan terkini dalam terapi inhalasi antibiotik berbasis kokristal untuk infeksi saluran pernapasan.

Diagram PRISMA Flow menunjukkan proses seleksi literatur dimulai dari identifikasi 270 artikel melalui basis data PubMed (n = 148) dan Google Scholar (n = 122). Setelah proses penyaringan awal, 94 artikel dieksklusi karena tidak relevan dengan topik. Dari 178 artikel yang diseleksi untuk ditelaah lebih lanjut, 102 tidak dapat diakses dalam bentuk teks lengkap. Sebanyak 74 artikel kemudian dinilai kelayakannya, dan 38 di antaranya

dikeluarkan dengan alasan metodologi yang tidak sesuai (n = 38), populasi yang tidak memenuhi kriteria (n = 10), serta luaran yang tidak relevan (n = 12). Proses seleksi ini menghasilkan 14 studi akhir yang dimasukkan ke dalam analisis dalam tinjauan sistematis berjudul “Formulasi Inhaler Kokristal Antibiotik: Penghantaran Terarah untuk Infeksi Saluran Pernapasan”. Kriteria inklusi dan eksklusi yang sudah ditentukan digunakan sebagai proses seleksi data sesuai dengan kerangka PICO yang sudah dibuat.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Hasil *literature review*

Zat aktif	Metode	Morfologi & Ukuran Partikel	Paramet er Aerosol (FPF, MMAD)	Durasi & Kondisi Stabilita s	Temuan utama	Penulis dan tahun
Ciprofloxacin – Manitol & Leucine	<i>Co-spray drying</i>	Berpori, halus, 2.8 μm	FPF 72%, MMAD 2.8 μm	6 bulan, 25 °C/60 % RH	Stabil secara fisik dan kimia, performa aerosol konsisten	Sabuj et al., 2022
Ciprofloxacin	<i>Spray drying</i>	Amorf, halus, 1–3 μm	FPF 67%, MMAD 2.4 μm	2 bulan, 25 °C	Terjadi rekristalisasi setelah 60 hari, penurunan efisiensi aerosol	Sabuj et al., 2018
Ciprofloxacin – laktosa	<i>Spray drying (QbD)</i>	Sferis, 2.8 μm	FPF 66.8%, MMAD 3.0 μm	3 bulan, 25 °C/60 % RH	Stabilitas baik, morfologi tetap, tanpa degradasi signifikan	Liu et al., 2025
Ciprofloxacin – Nanopartikel kompleks	<i>Spray drying vs SFD</i>	1–3 μm ; berpori (SFD)	FPF 78% (SFD), MMAD 1.8 μm	1 bulan, 25 °C	SFD lebih stabil dan efisien dibanding spray drying	Yu et al., 2016
Ciprofloxacin – Nanopartikel lipid	<i>Spray drying</i>	2–4 μm , berpori	FPF 69%, MMAD 2.7 μm	3 bulan, 25 °C/60 % RH	Stabilitas baik, tanpa perubahan morfologi	Party et al., 2025
Ciprofloxacin – Manitol & Leucine	<i>Spray drying</i>	2–3 μm , berpori	FPF 71%, MMAD 2.7 μm	60 hari, 25 °C	Stabilitas fisik baik, degradasi kimia minimal	Shetty et al., 2019
Tobramycin	<i>Spray</i>	Amorf,	FPF	3 bulan,	Stabilitas	Cheng

	<i>drying (excipient-free)</i>	halus, 1–3 μm	83%, MMAD 1.31 μm	25 °C/60 % RH	fisik baik, efisiensi deposisi tinggi	et al., 2025
Tobramycin - Hyaluronic acid, sodium hyaluronate	<i>Co-spray drying</i>	Sferis halus, 2.5 μm	FPF 74%, MMAD 2.5 μm	2 bulan, 25 °C/60 % RH	Stabilitas fisik tinggi, tidak ada degradasi kimia	De Lafuente et al., 2025
Tobramycin - Colistin	<i>Co-spray drying</i>	Agregat halus, 3 μm	FPF 77%, MMAD 2.6 μm	28 hari, 25 °C/60 % RH	Stabilitas terbatas akibat higroskopisitas tinggi	Pathak et al., 2022
Rifampicin - Karbohidrat (mannitol, laktosa)	<i>Spray drying</i>	Nano- mikropartikel, 1–5 μm	FPF 63%, MMAD 2.9 μm	2 bulan, 25 °C/60 % RH	Stabilitas kimia terjaga, sedikit penurunan FPF	Mehanna et al., 2019
Rifampicin – Polimer PVA	<i>Spray drying</i>	Sferis, 1–3 μm	FPF 61%, MMAD 3.2 μm	3 bulan, 40 °C/75 % RH	Stabilitas termal baik, degradasi minimal	Naz et al., 2022
Rifampicin & Isoniazid – Mannitol, leucine	<i>Spray drying</i>	Berpori, 2.8 μm	FPF 69%, MMAD 2.9 μm	3 bulan, 25 °C/60 % RH	Stabilitas fisik baik, tanpa degradasi termal	Eedara et al., 2023
Theophylline – Asam oksalat	<i>Spray freeze drying</i>	Berpori, ringan, 2–4 μm	FPF 60%, MMAD 3.1 μm	1 bulan, 25 °C	Stabil terhadap kelembapan, rapuh pada suhu tinggi	Tanaka et al., 2020
Azithromycin - Laktosa	<i>Spray drying</i>	Mikropartikel berpori, 2–4 μm	FPF 68%, MMAD 3.0 μm	2 bulan, 25 °C	Stabilitas baik, performa aerosol konsisten	Molina et al., 2025
Colistin – Leucine/trileucine	<i>Co-spray drying</i>	Partikel berpori, 2.5–3 μm	FPF 70%, MMAD 2.6 μm	3 bulan, 25 °C/60 % RH	Stabilitas fisik tinggi, peningkatan FPF, tidak ada degradasi kimia	Huang et al., 2025

Perkembangan teknologi penghantaran obat melalui paru menjadi salah satu pendekatan penting dalam mengatasi keterbatasan terapi antibiotik sistemik. Formulasi *dry powder inhaler* (DPI) menawarkan pengantaran langsung ke paru-paru dengan bioavailabilitas tinggi dan efek samping minimal. Pendekatan kokristal antibiotik hadir sebagai solusi untuk memperbaiki kelarutan, stabilitas, serta efisiensi deposisi partikel. Berbagai metode pembuatan seperti *spray drying*, *co-spray drying*, dan *spray freeze drying* digunakan untuk menghasilkan partikel ideal bagi terapi inhalasi (Liu et al., 2025). Penelitian mutakhir menunjukkan adanya korelasi kuat antara teknik pembuatan dengan karakteristik fisik dan kinerja aerosol dalam menentukan efektivitas pengantaran obat (Cheng et al., 2025). Pemilihan zat aktif dalam pengembangan kokristal DPI didasarkan pada kendala farmakokinetik dan biofarmasetika yang sulit diatasi dengan formulasi konvensional. Ciprofloxacin digunakan karena kelarutannya rendah meskipun memiliki spektrum luas, sehingga pembentukan kokristal dapat meningkatkan laju disolusi dan efisiensi deposisi (Eedara et al., 2023). Tobramycin banyak digunakan karena efektivitasnya terhadap *Pseudomonas aeruginosa*, sedangkan rifampicin dimanfaatkan untuk terapi *Mycobacterium tuberculosis* dengan fokus pada peningkatan kestabilan kimia (Sabuj et al., 2018). Zat aktif seperti azitromisin, isoniazid, dan teofilin dikembangkan untuk memperluas variasi terapi infeksi paru dengan berbagai profil kelarutan dan stabilitas. Rasionalisasi pemilihan ini menegaskan urgensi pengembangan DPI kokristal sebagai solusi untuk infeksi saluran pernapasan kronis. Metode pembuatan memiliki pengaruh signifikan terhadap struktur fisik dan kinerja aerosol dari formulasi. Teknik *spray drying* menghasilkan partikel halus dan seragam dengan efisiensi proses tinggi (Tanaka et al., 2020).

IV. KESIMPULAN

Keseluruhan hasil review menunjukkan bahwa pengembangan formulasi antibiotik dalam bentuk *Dry Powder Inhaler* (DPI) kokristal berhasil meningkatkan efektivitas penghantaran obat ke paru melalui optimalisasi ukuran partikel, kelarutan, serta kestabilan fisik dan kimia. Berdasarkan tabel hasil dan pembahasan, formulasi dengan metode *spray drying* dan *co-spray drying* terbukti memberikan keseimbangan terbaik antara morfologi partikel yang respirabel, kestabilan termal, dan efisiensi aerosol dengan rentang FPF 65–83% serta MMAD 1–3 μm . Zat aktif seperti ciprofloxacin, tobramycin, dan colistin menunjukkan performa paling unggul karena mampu mempertahankan stabilitas struktur dan aktivitas antibakteri meski diuji pada kondisi kelembapan dan suhu yang berbeda. Hasil stabilitas selama 28–90 hari memperlihatkan bahwa penggunaan eksipien seperti leucine, mannitol, dan hyaluronic acid berperan penting dalam menjaga kestabilan dan mencegah rekristalisasi. Dibandingkan metode lain, *spray freeze-drying* menghasilkan FPF lebih tinggi, tetapi menurun dari sisi kestabilan penyimpanan, sehingga metode *spray drying* menjadi pendekatan paling efisien dan praktis untuk formulasi DPI antibiotik kokristal. Secara keseluruhan, penelitian-penelitian ini menegaskan bahwa interaksi molekuler antara obat dan koformer, dikombinasikan dengan optimasi metode pembuatan, menjadi kunci utama dalam menghasilkan sistem penghantaran inhalasi yang efektif, stabil, dan berpotensi besar untuk terapi infeksi paru kronis seperti tuberkulosis dan cystic fibrosis.

DAFTAR PUSTAKA

Alatas, F., Hermanto, F., & Hanako, F. (2020). Kelarutan dan Aktivitas Antimalaria Kokristal Pirimetamin-Ibuprofen. *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia)*, 17(2), 415.

- Alhajj, N., O'Reilly, N. J., & Cathcart, H. (2023). Quality by design – Spray drying of ciprofloxacin-quercetin fixed-dose combination intended for inhalation. *International Journal of Pharmaceutics*, 642(June), 123151.
- Ali, I. H., Hamka, H., & Male, S. N. (2024). Karakteristik Epidemiologi Penyakit Infeksi Saluran Pernapasan Akut (Ispa) Di Puskesmas Telaga Biru. *Healthy Tadulako Journal (Jurnal Kesehatan Tadulako)*, 10(3), 370–378.
- Cheng, S., Huang, H., Zhang, Z., Chen, M., Zhang, Y., Lin, M., Yang, G., Kanye, L. T., Zhang, Q., Xue, N., Shi, K., Dong, B., & Li, H. (2025). Pulmonary delivery of excipient-free tobramycin DPIs for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* lung infection with CF. *Frontiers in Pharmacology*, 16(June), 1–18.
- de Lafuente, Y., Quarta, E., Magi, M. S., Apas, A. L., Pagani, J., Palena, M. C., Páez, P. L., Sonvico, F., & Jimenez-Kairuz, A. F. (2025). Polyelectrolyte Complex Dry Powder Formulations of Tobramycin with Hyaluronic Acid and Sodium Hyaluronate for Inhalation Therapy in Cystic Fibrosis-Associated Infections. *Antibiotics*, 14(2), 1–24.
- Eedara, B. B., Fan, C., Sinha, S., Khadka, P., & Das, S. C. (2023). Inhalable Combination Powder Formulations for Treating Latent and Multidrug-Resistant Tuberculosis: Formulation and In Vitro Characterization. *Pharmaceutics*, 15(9).
- Good, D. J. (2010). *Pharmaceutical cocrystal eutectic analysis: Study of thermodynamic stability, solubility, and phase behavior* (Doctoral dissertation, The University of Michigan). Ann Arbor, MI: The University of Michigan.
- Hickey, A. J., & Mansour, H. M. (Eds.). (2019). *Inhalation aerosols: Physical and biological basis for therapy* (3rd ed.). New York, NY: CRC Press, Taylor & Francis Group.
- Huang, Y., Arte, K. S., Patil, C. D., Zhou, Q., & Qu, L. (2025). Impact of Co-Spray Drying with Leucine or Trileucine on Aerosol Performance, In Vitro Dissolution, and Cellular Uptake of Colistin Powder Formulations for Inhalation. *Pharmaceutics*, 17(2).
- Liu, S., Gaisford, S., & Williams, G. R. (2025). Ciprofloxacin-Loaded Spray-Dried Lactose Particles: Formulation Optimization and Antibacterial Efficacy. *Pharmaceutics*, 17(3), 1–19.
- Mehanna, M. M., Mohyeldin, S. M., & Elgindy, N. A. (2019). Rifampicin-carbohydrate spray-dried nanocomposite: A futuristic multiparticulate platform for pulmonary delivery. *International Journal of Nanomedicine*, 14, 9089–9112.
- Molina, G., Serrano, D. R., Dea-Ayuela, M. A., Rodriguez, C., González-Burgos, E., & Anaya, B. J. (2025). Lung Delivery of Lactose-Free Microparticles Loaded with Azithromycin for the Treatment of Bacterial Infections. *Pharmaceutics*, 17(6), 1–18.
- Naz, F. F., Shah, K. U., Niazi, Z. R., Zaman, M., Lim, V., & Alfatama, M. (2022). Polymeric Microparticles: Synthesis, Characterization and In Vitro Evaluation for Pulmonary Delivery of Rifampicin. *Polymers*, 14(12).

Accepted Date	Revised Date	Decided Date	Accepted to Publish
07 November 2025	15 November 2025	22 November 2025	Ya