Профилактическая медицина
2025, т. 28, №8, с. 115–122
https://doi.org/10.17116/profmed202528081115

Russian Journal of Preventive Medicine
2025, vol. 28, no. 8, pp. 115–122
https://doi.org/10.17116/profmed202528081115

Технологическая эволюция ингаляторов: интеллектуальные системы и управляемая доставка лекарственных средств в дыхательные пути

© О.В. НАГАТКИНА[1, 2], Е.С. СОКОЛОВА[1, 2], О.А. СУВОРОВА[1, 2], Д.В. АНТОНОВ[2]

[1]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» Минобрнауки России, Томск, Россия

РЕЗЮМЕ

Ингаляционная терапия является ведущим методом лечения заболеваний дыхательных путей. Ее эффективность зависит от многих факторов — терапевтических свойств аэрозолей, конструкции ингаляторов (дозаторов), корректной техники ингаляции, которые влияют на ожидаемые результаты лечения. В связи с этим представляется актуальной разработка инновационных решений по оптимизации доставки ингаляционных лекарственных средств (ИЛС) в легкие, обеспечивающих эффективность терапии.

Цель исследования. Проанализировать представленные в отечественных и зарубежных публикациях инновационные и перспективные технологии, применяемые в устройствах доставки ИЛС, с учетом их физических и технологических свойств, потенциала распределения в легких (депозиции) при лечении болезней органов дыхания.

Материалы и методы. Выполнен обзор публикаций, доступных в международных базах данных научного цитирования eLibrary, Web of Science, Scopus, PubMed. В анализ включены исследования, посвященные достижениям и перспективам в области разработки устройств целевой доставки ИЛС, физических принципов, преимуществ и недостатков данных устройств. При поиске публикаций использованы отдельные ключевые слова или их сочетания: «ингаляционные лекарственные средства», «ингалятор», «аэрозоли», «технология целевой доставки», «заболевания дыхательных путей», «хронические обструктивные болезни легких».

Результаты. Анализ публикаций показал наличие нескольких перспективных инновационных технологий, применяемых в целевой доставке ингаляционных препаратов, включая «умные» ингаляторы и цифровые технологии. Это открывает возможности для мониторинга использования соответствующих устройств и персонализированной терапии. В числе таких инновационных возможностей — контролируемое дозированное высвобождение ингаляционных лекарств и их целевая доставка, что увеличивает потенциал для точности, эффективности и персонализации ингаляционной терапии.

Заключение. Широкомасштабное эффективное внедрение в клиническую практику «умных» ингаляторов обусловливает необходимость дальнейших междисциплинарных исследований, направленных на интеграцию современных технологических разработок с индивидуальными особенностями пациента и конкретными клиническими задачами.

Ключевые слова: *ингаляционные препараты, ингалятор, аэрозоли, технология целевой доставки, болезни органов дыхания, хронические обструктивные болезни легких*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Нагаткина О.В. — https://orcid.org/0009-0006-2412-5336
Соколова Е.С. — https://orcid.org/0000-0001-7986-8010
Суворова О.А. — https://orcid.org/0000-0001-9661-7213
Антонов Д.В. — https://orcid.org/0000-0002-2763-2708
Автор, ответственный за переписку: Нагаткина О.В. — e-mail: nagatkina_o_v@staff.sechenov.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Нагаткина О.В., Соколова Е.С., Суворова О.А., Антонов Д.В. Технологическая эволюция ингаляторов: интеллектуальные системы и управляемая доставка лекарственных средств в дыхательные пути. *Профилактическая медицина*. 2025;28(8):115–122. https://doi.org/10.17116/profmed202528081115

Technological evolution of inhalers: intelligent systems and controlled delivery to the respiratory tract

© O.V. NAGATKINA[1, 2], E.S. SOKOLOVA[1, 2], O.A. SUVOROVA[1, 2], D.V. ANTONOV[2]

[1]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;
[2]National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

ABSTRACT

Inhalation therapy is the most common treatment for respiratory diseases. Its effectiveness depends on several factors, including the therapeutic properties of aerosols, the design of inhalers (dispensers), and the correct inhalation technique, all of which affect the expected treatment results. Therefore, it is crucial to develop innovative solutions that optimize the delivery of inhaled products (IPs) to the lungs, thereby ensuring the effectiveness of therapy.

Objective. To analyze the innovative and promising technologies used in inhaled product delivery devices described in Russian and international publications, considering their physical and technological properties, and the potential for distribution in the lungs (deposition) in the treatment of respiratory diseases.
Materials and methods. We reviewed the publications available in the international scientific citation databases eLibrary, Web of Science, Scopus, and PubMed. The analysis included studies on advancements and prospects in the development of devices for the targeted delivery of IDs, as well as physical principles, advantages, and disadvantages of these devices. When searching for publications, individual keywords or their combinations were used, including inhaled products, inhalers, aerosols, targeted delivery technology, respiratory tract diseases, and chronic obstructive pulmonary diseases.
Results. The literature review showed several promising innovative technologies used in the targeted delivery of inhaled products, including «smart» inhalers and digital technologies. It opens up opportunities for monitoring the use of appropriate devices and personalized therapy. Such innovative opportunities include the controlled release of inhaled products and their targeted delivery, which increases the accuracy, effectiveness, and personalization of inhalation therapy.
Conclusion. The widespread use of «smart» inhalers in clinical practice supports further interdisciplinary research aimed at integrating modern technological developments with the individual characteristics of patients and specific clinical tasks.

Keywords: *inhaled products, inhaler, aerosols, targeted delivery technology, respiratory diseases, chronic obstructive pulmonary diseases*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Nagatkina O.V. — https://orcid.org/0009-0006-2412-5336
Sokolova E.S. — https://orcid.org/0000-0001-7986-8010
Suvorova O.A. — https://orcid.org/0000-0001-9661-7213
Antonov D.V. — https://orcid.org/0000-0002-2763-2708
Corresponding author: Nagatkina O.V. — e-mail: nagatkina_o_v@staff.sechenov.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Nagatkina OV, Sokolova ES, Suvorova OA, Antonov DV. Technological evolution of inhalers: intelligent systems and controlled delivery to the respiratory tract. *The Russian Journal of Preventive Medicine.* 2025;28(8):115–122. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/profmed202528081115

Введение

В последние годы ингаляционная терапия заняла ведущие позиции в лечении заболеваний дыхательных путей благодаря преимуществам перед пероральным и инъекционным введением лекарственных средств (ЛС). Ингаляционные ЛС (ИЛС) обеспечивают быстрое достижение терапевтических концентраций в легких, минимизируя системные побочные эффекты [1]. В то же время на эффективность таких методов терапии влияют размер, физико-химические свойства и состав частиц ИЛС (аэрозоля), конструкция устройства доставки, создающая комфортные условия для удобства и точности дозирования ЛС, правильная техника проведения ингаляционной терапии, особенности дыхания пациента [1, 2]. Таким образом, ведущая задача заключается в обеспечении целевой доставки препаратов, что связано с необходимостью применения инновационных физических принципов и инженерных решений [3].

Цель исследования — проанализировать представленные в отечественных и зарубежных публикациях инновационные и перспективные технологии, применяемые в устройствах доставки ИЛС, с учетом их физических и технологических свойств, потенциала распределения в легких (депозиции) при лечении болезней органов дыхания.

Материалы и методы

Данный обзор выполнен с использованием открытых источников, доступных в международных базах данных научного цитирования eLibrary, Web of Science, Scopus, PubMed. Изучены работы, посвященные текущим достижениям и перспективам в области разработки ингаляционных устройств доставки ЛС, физических принципов их функционирования, преимуществ и недостатков, в том числе в обеспечении целевой доставки ИЛС. В процессе поиска соответствующих публикаций использованы отдельные ключевые слова или их сочетания: «ингаляционные лекарственные средства», «ингалятор», «аэрозоли», «технология целевой доставки», «болезни органов дыхания», «хронические обструктивные болезни легких». Проанализированы 1 отечественная и 32 зарубежные работы, опубликованные в период с 2001 г. по март 2025 г.

Результаты

В исследованиях по изучению инновационных и перспективных устройств целевой доставки ИЛС в дыхательные пути представлены технические и физические возможности таких устройств, нацеленные на оптимизацию доставки, обеспечение дисперсии и стабильности депозиции ИЛС в дыхательных путях. Рассмотрены требования к основным физико-химическим свойствам и размерам частиц ИЛС, способность их взаимодействия со слизистой оболочкой дыхательных путей и клетками легочной ткани [1, 2].

«Умные» ингаляторы (Smart Inhalers)

«Умные»/интеллектуальные ингаляторы — инновационная интеграция цифровых технологий с традиционными ингаляторными устройствами, разработаны для улучшения контроля над хроническими неинфекционными легочными заболеваниями, такими как бронхиальная астма (БА) и хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ). Они включают электронные системы мониторинга, которые

регистрируют использование ИЛС, оценивают технику ингаляции и предоставляют обратную связь в режиме реального времени пациентам и медицинским работникам. Интеллектуальные ингаляторы оснащены встроенными датчиками, которые фиксируют время и частоту использования, измеряют скорость вдоха и анализируют параметры, такие как давление, вибрации и звуковые сигналы, для оценки техники ингаляции. Модели с дополнительными функциями учитывают факторы окружающей среды, включая качество и температуру воздуха, уровень пыльцы, а также индивидуальные особенности пациента и его физическую активность, предоставляя пациентам информацию о триггерах и динамике симптомов. Данные, собранные «умными» ингаляторами, могут передаваться медицинским работникам, что позволяет персонализировать корректировку лечения и осуществлять удаленный мониторинг. Применение данной технологии способствует лучшему контролю заболеваний, сокращению количества случаев госпитализации и улучшению самоконтроля пациентов над заболеванием [4, 5]. Так, K. Cruden Hughes и соавт. показали улучшение приверженности приему базисных ИЛС, сокращение использования ингаляторов «скорой помощи» более чем на 70% и снижение частоты обострений, приводящих к госпитализации [6]. Доказательства многообещающие, но в текущих исследованиях продолжается оценка долгосрочных клинических преимуществ и экономической эффективности применения ингаляторов в повседневной медицинской помощи [7].

Таким образом, «умные» ингаляторы воплощают в себе прогресс в респираторной медицине, объединяя цифровые технологии с доставкой ИЛС. Дальнейшие поиски в сфере оптимизации конфиденциальности данных, удобства использования и издержек, ассоциированных с приобретением подобных устройств, позволят стать «умным» ингаляторам стандартным компонентом персонализированной респираторной помощи уже в ближайшем будущем [4].

Адаптивные системы доставки ингаляционных лекарственных средств с обратной связью

Адаптивные ингаляторы с функцией обратной связи представляют собой передовые устройства, сочетающие инновационные механизмы доставки ИЛС, цифровые сенсоры и алгоритмы аналитики данных для повышения эффективности терапии органов дыхания, в частности при БА и ХОБЛ. Согласно результатам клинических исследований, применение таких систем повышает уровень приверженности терапии на 12—17% по сравнению с традиционными устройствами без обратной связи [8].

Интеграция сенсоров с мобильными устройствами через Bluetooth позволяет регистрировать параметры, такие как дата и время приема дозы ИЛС, продолжительность вдоха и инспираторный поток [6, 8]. Использование алгоритмов искусственного интеллекта на базе этих данных дает возможность предсказывать риск обострений за 3—7 дней до появления клинических симптомов, как, например, реализовано в системе *InspirerMundi* [9]. Использование механизмов адаптивной аэрозолизации дает возможность менять размер частиц аэрозоля в зависимости от возможностей/силы вдоха или инспираторного потока воздуха пациента, минимизируя осаждение ИЛС в ротоглоточной области и повышая его доставку в мелкие бронхи. Высвобождение аэрозоля синхронизируется с вдохом — обычно в пределах первых 50% объема вдоха, когда депозиция ИЛС в легких наиболее эффективна [10].

Аудиовизуальное сопровождение и корректирующая обратная связь в реальном времени позволяют устранить распространенные ошибки ингаляции: недостаточный поток (<30 л/мин для DPI), короткую задержку дыхания (<5 с) и неправильное положение устройства [6].

Некоторые системы, например I-neb («Philips Respironics Inc.», США) и AKITA («Aktivaero GmbH», Германия), автоматически адаптируют подачу ИЛС к индивидуальному участку дыхательного пути пациента. При этом ИЛС высвобождается только при достижении оптимальных параметров вдоха, а завершение дозы сопровождается звуковым сигналом, что снижает риск передозировки и повышает удобство использования [11].

Несмотря на высокие показатели приверженности при использовании адаптивных систем доставки ИЛС (60—75%), остаются технические проблемы, включая стабильность соединения между устройством и мобильным приложением, а также необходимость снижения частоты ложных срабатываний датчиков движения [6].

Технология электрогидродинамического распыления аэрозолей

Электрогидродинамическое распыление аэрозолей (ЭГДА) — это передовая технология, применяемая в ингаляционных устройствах и обеспечивающая оптимизацию целевой доставки ИЛС в дыхательные пути. Потенциал этой технологии изначально предполагал создание портативных устройств. Однако для клинического внедрения требовалось решить проблемы с нейтрализацией заряда частиц и адаптацией к применению водных растворов. В основе принципа действия метода ЭГДА лежит применение электрического поля для распыления жидких ЛС и генерации монодисперсных аэрозолей с узким распределением частиц (1,58—4,55 мкм с GSD <1,3), т.е. с однородными по размеру каплями [12, 13]. Основной технологический принцип данного метода представлен на **рис. 1** и заключается в том, что высокое напряжение подается на сопло, прикладывается к жидкости, образуя конус Тейлора, который выпускает мелкий поток заряженных капель (1—10 мкм). Размер капель ЛС зависит от свойств жидкости (плотность, проводимость) и скорости потока. Заряд снижает коалесценцию (процесс слияния двух или более дисперсных частиц в единую крупную фазу, сопровождающийся снижением общей межфазной поверхности) и улучшает депозицию в легких за счет электростатических сил [12]. Далее заряженные капли нейтрализуются с помощью коронного разряда для предотвращения отталкивания и обеспечения эффективной депозиции в легких.

Компания «Gilbert Technologies» (Нидерланды) разработала интеллектуальный прецизионный ингалятор, основанный на технологии ЭГДА. Устройство представляет собой портативную платформу для генерации настраиваемых монодисперсных аэрозолей, активируемую дыханием пациента. Особенности конструкции включают мягкую подачу аэрозоля в виде тумана и интеграцию с мобильным приложением для мониторинга терапии. Это обеспечивает

целевую доставку с возможностью регулирования размера частиц для оптимальной депозиции в верхних или нижних отделах дыхательных путей. Перспективы применения данной технологии связаны с доставкой также противоопухолевых препаратов, биологических агентов, антибактериальных средств и ингаляционных вакцин. Однако реализация ЭГДА сопряжена с рядом технических ограничений. В частности, в традиционных установках возможны затруднения при работе с водными растворами из-за их низкой электропроводности. Разрабатываются многосопловые конфигурации, которые позволяют значительно повысить производительность процесса за счет параллельной работы нескольких капилляров или микроотверстий, обеспечивая масштабируемость технологии без ухудшения однородности аэрозольных частиц [14] Это особенно актуально для создания ингаляционных лекарственных форм, когда критичны такие параметры, как размер частиц (в диапазоне 1—5 мкм), равномерность дозирования и стабильность препарата. Дополнительным ограничением метода является высокая чувствительность к вязкости раствора, которая может вызывать нестабильность потока и засорение устройства [12].

Несмотря на ограничения, ЭГДА представляет собой значительный прогресс в области технологий ингаляционной терапии, предлагая высокоточную, адаптируемую и ориентированную на пациента платформу доставки ИЛС.

Магнитнонаправляемая доставка ингаляционных лекарственных средств

Магнитнонаправляемая доставка ИЛС в легкие предполагает использование магниточувствительных носителей (обычно микрочастиц или наночастиц), которые управляются внешним магнитным полем для целенаправленного высвобождения препарата в нужном участке дыхательных путей и ткани легкого. Новейшие разработки включают композитные материалы на основе железо-родиевого сплава с термочувствительным полимером, который под действием магнитного поля меняет свои свойства и высвобождает ЛС. Такой подход позволяет использовать магнитные поля, создаваемые стандартными медицинскими томографами (до 3 Тл) для активации высвобождения препарата [15]. Технология находится на стадии исследований, обладает высокой стоимостью и технологической сложностью производства: большинство работ выполнено *in vitro* или на животных моделях. Клинические испытания проводятся в онкологии, лечении идиопатического легочного фиброза и оптимизации доставки антимикробных препаратов [16, 17].

Магнитноуправляемое высвобождение ЛС в легких усовершенствовано с помощью носителей — порошковых систем нано-в-микрочастицах (NIM), содержащих суперпарамагнитные наночастицы оксида железа (SPION). В отличие от жидких аэрозолей порошковые NIM предотвращают диссоциацию SPION и ЛС во время доставки, обеспечивая более эффективное целенаправленное действие: концентрация препарата в намагниченных участках в 3 раза выше [18]. Применение магнитного поля с помощью внешнего магнита 0,58 Тл, расположенного на 1 мм выше левого легкого, перенаправляло загруженные SPION NIM во время эндотрахеальной ингаляции. Кроме того, хирургическое воздействие на легкое (с применением торакотомии) увеличивало силу магнитного поля в конкретном участке — целевом месте [19]. В связи с тем, что доксорубицинсодержащие NIM сохраняли цитотоксичность после распыления в виде пудры, появилась необходимость в проведении локализованной химиотерапии с пониженной системной токсичностью. Метод флюоресценции подтвердил эффективность излучения: 44,5% — в целевых областях легких и 14,3% — в нецелевых областях [18]. При ингаляции сухого порошка часть частиц осаждалась в трахее из-за инерционного удара. В то же время в отличие от порошковых ИЛС жидкостные средства обеспечивали менее стабильное целевое действие, что подчеркивало превосходство платформ, применяющих порошковые ИЛС [18]. Этот подход также

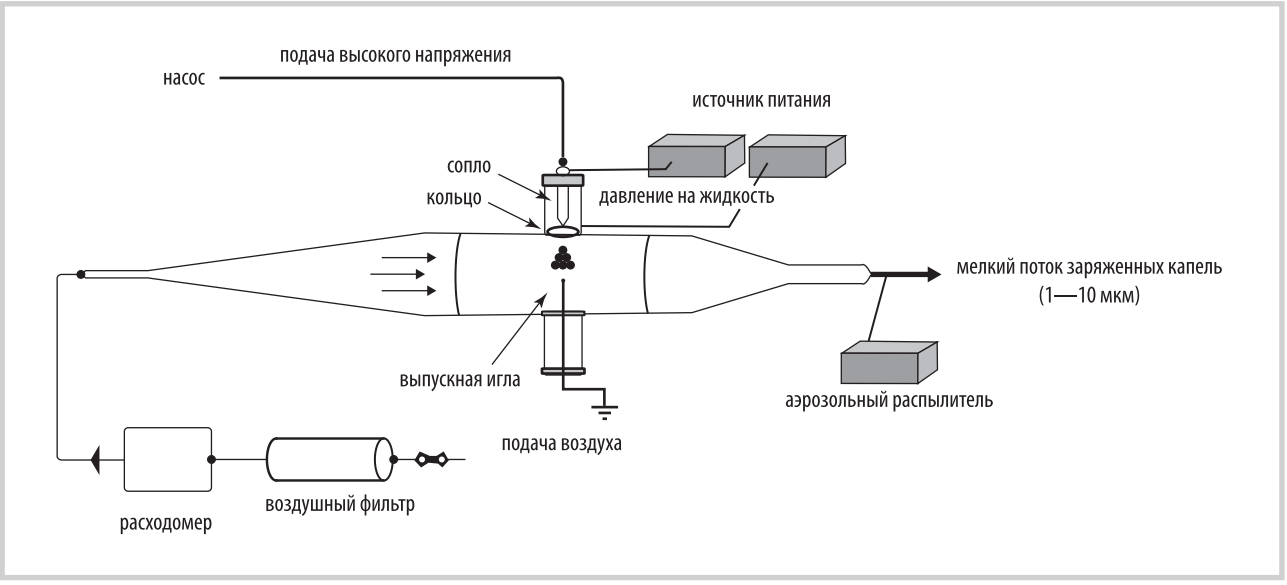

Рис. 1. **Технология метода электрогидродинамического распыления аэрозолей (ЭГДА).**

Fig. 1. **Electrohydrodynamic spraying (EHDS) method technology.**

демонстрирует потенциал для лечения рака легких путем увеличения концентрации химиотерапевтических средств в областях, прилегающих к опухоли, при сохранении интактной здоровой ткани [18]. В то же время подчеркивается необходимость разработки безопасных и биосовместимых магнитных носителей, поскольку есть риск токсичности материалов (например, гадолиния) [20]. Равномерное распределение и удержание частиц в целевых зонах легких осложняется аэродинамическими факторами: внешние магниты помогают направлять частицы, но эффективность зависит от дальности и глубины проникновения магнитного поля.

Технология использования сверхкритических флюидов в ингаляционных устройствах доставки

Сверхкритический флюид (СКФ) — это агрегатное состояние вещества, при котором температура и давление превышают критические значения, в результате чего исчезает граница между жидкой и газовой фазами. Например, для диоксида углерода (CO_2) критическая точка составляет 31 °C и 7,38 МПа. В медицине СКФ начали использовать с 80-х годов XX века, особенно для создания ИЛС, в которых ключевую роль сыграла способность сверхкритически жидкого CO_2 формировать микрочастицы и наночастицы с контролируемым размером. Основные этапы применения СКФ в ингаляционных устройствах: 1) растворение действующего вещества: CO_2 в сверхкритическом состоянии может выступать в роли растворителя для некоторых лекарственных веществ, включая липофильные соединения; 2) при резком снижении давления или температуры происходит быстрое испарение CO_2, что приводит к осаждению микро- и наночастиц с размером, как правило, в пределах 1–5 мкм — диапазон, оптимальный для проникновения в легкие; 3) тонкая настройка параметров: контроль давления и температуры позволяет регулировать плотность и растворяющую способность СКФ, что критично для точного управления морфологией и размером частиц [21]. Предложено несколько методов создания наночастиц с применением СКФ. Например, метод RESS (Rapid Expansion of Supercritical Solutions) основан на растворении препарата в сверхкритическом CO_2 с последующим резким снижением давления с образованием мелких частиц. В то же время метод SAS (Supercritical Anti-Solvent) предполагает осаждение частиц за счет смешивания раствора препарата с СКФ, что снижает растворимость ЛС и формирует нано-/микропорошки **(рис. 2)**. Способ PGSS (Particles from Gas-Saturated Solutions) используется для термолабильных веществ, когда СКФ смешивается с расплавом ЛС. Технология СКФ имеет ряд преимуществ, в том числе возможность контроля размера и морфологии частиц, улучшение биодоступности лекарственного вещества, отсутствие остаточных органических растворителей [21, 22].

Технология СКФ активно исследуется в аэрозольной медицине как платформа для создания ингаляторов с высокой легочной депозицией ИЛС. Доказано, что СКФ обеспечивают микронизацию термолабильных веществ, сохраняя биологическую активность белков и пептидов, что критично для ингаляционных вакцин. Сверхкритические флюиды позволяют инкапсулировать мРНК в липидные наночастицы, модифицированные лигандом для селективного связывания с рецепторами альвеол. Это делает возможной адресную доставку в легочную ткань [23]. Преимуществами метода являются обеспечение точного контроля размера частиц, исключение применения токсичных органических растворителей, а также обеспечение стерильности процесса благодаря бактерицидным свойствам диоксида углерода в состоянии СКФ. К ограничениям данного подхода относятся высокая стоимость оборудования, технологическая сложность масштабирования процессов и необходимость использования материалов, устойчивых к высокому давлению и взаимодействию с диоксидом углерода. В то же время перспективы развития технологии связаны с миниатюризацией СКФ-реакторов, персонализированным дозированием и интеграцией с цифровыми ингаляторами.

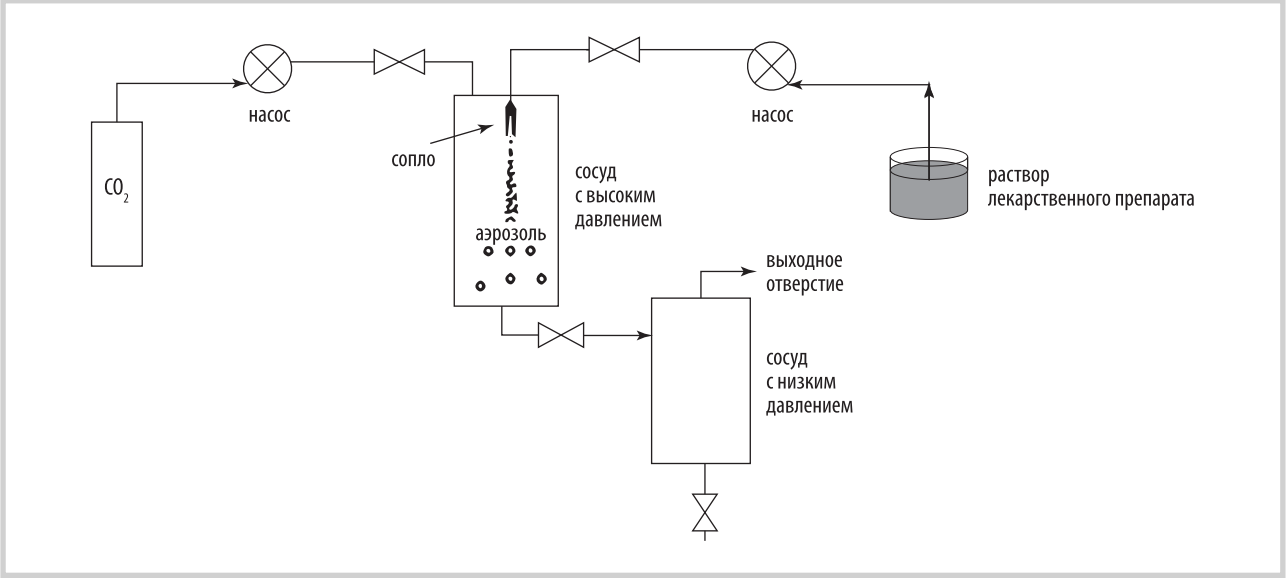

Рис. 2. **Технология метода сверхкритических флюидов (СКФ).**

Fig. 2. **Supercritical fluid method (SCF) technology.**

Акустические небулайзеры

Одними из перспективных методов доставки ЛС в дыхательные пути являются акустические технологии (surface acoustic waves — SAW). При таких технологиях в ингаляторах используют ультразвуковые волны (частотой ~1 МГц) на пьезоэлектрической подложке для генерации аэрозолей с контролируемым размером частиц (1—5 мкм), оптимальным для доставки в нижние отделы дыхательных путей [24]. Таким образом, размер капель регулируется мощностью, частотой, скоростью потока жидкости, а мелкодисперсные частицы формируются при мощности выше 4,17 Вт и низком расходе жидкости, что облегчает уменьшение размера частиц — их миниатюризацию [25]. В экспериментах с сальбутамолом такая технология обеспечивала 60—80% доставки в нижние дыхательные пути, имитируя двухступенчатое воздействие в легких (*in vitro*-модель легких).

В настоящее время успешно тестируется технология для ингаляционной доставки стволовых клеток и ДНК-вакцин без повреждения биологических структур [25]. Преимуществами данной технологии являются: 1) точность дозирования (автоматизация процесса исключает ошибки, связанные с координацией вдоха и активации устройства); 2) энергоэффективность — низкая потребляемая мощность (по сравнению с ультразвуковыми небулайзерами) и отсутствие нагрева сохраняют стабильность термолабильных препаратов; 3) компактность — микрочиповая архитектура позволяет создавать портативные устройства для домашнего использования; 4) универсальность — подходит для жидкостей разной вязкости, включая суспензии и белковые растворы [24, 25]. Перспективы такой технологии будут связаны с интеграцией интеллектуальных систем мониторинга и адаптацией для педиатрических пациентов. Однако, как подчеркивают авторы, для широкого внедрения потребуются дополнительные клинические исследования безопасности и долгосрочной эффективности [24, 25].

3D-печатные ингаляторы

3D-печатные ингаляторы, усовершенствованные с помощью методов вычислительной гидродинамики (Computational Fluid Dynamics — CFD), представляют собой инновационный подход к целевой доставке ИЛС, сочетающий быстрое прототипирование с точной оптимизацией воздушного потока. Эта интеграция решает критические проблемы аэрозольной терапии, особенно для пациентов с нарушенной функцией дыхания.

Первый метод 3D-печати — моделирование методом послойного наплавления (Fused Deposition Modeling — FDM). Он доминирует в прототипировании ингаляторов благодаря низкой стоимости, универсальности материалов (например, пластик — акрилонитрилбутадиенстирол, Acrylonitrile Butadiene Styrene — ABS) и высокой механической прочности получаемых конструкций [26]. Второй метод — стереолитография (Stereolithography — SLA): обеспечивает высокое разрешение внутренних элементов изделий, включая каналы микронного масштаба, и используется с биосовместимыми фотополимерными смолами, такими как BioMed Clear, подходящими для медицинского применения [27].

Интеграция CFD позволяет моделировать воздушные потоки, дисперсию частиц и градиенты давления внутри ингаляторов с целью оптимизации доставки ЛС [26]. Эти модели проходят валидацию с использованием экспериментальных данных (например, по изображению скоростей частиц), что повышает точность прогнозов эффективности применения ИЛС [28]. В практическом применении данная технология устройств доставки ИЛС ориентирована на пациентов с ХОБЛ, БА и представляет собой дополнительные устройства для дозирования в порошковых ингаляторах (например, Accuhaler), увеличивающие дозы ИЛС на 15—20% для пациентов с низкой скоростью вдыхаемого потока воздуха/ИЛС [26]. Кроме того, применение данной технологии возможно для лечения детей и пожилых пациентов с помощью настраиваемых мундштуков и эргономичных конструкций [26].

Технология CFD способствует развитию передовых тест-систем, а 3D-печатные модели легких воспроизводят физиологические условия (влажность, температуру) для оценки осаждения частиц *in vitro*. Валидированное прототипирование позволяет тестировать ингаляторы, исследовать профили ингаляции и распределения аэрозоля в клинических условиях. Преимуществами технологии над традиционными устройствами доставки являются: низкая стоимость, быстрая воспроизводимость и создание индивидуального дизайна, персонализированный дизайн с учетом индивидуальной геометрии дыхательных путей, повышение эффективности препарата в связи с прицельным увеличением депозиции до 44,5% [27]. В то же время инновация 3D-печати позволяет обеспечить производство по требованиям: больницы/аптеки могут производить индивидуальные компоненты ингаляторов с помощью внутренних 3D-принтеров [29]. Вместе с этим модели технологии CFD на основе искусственного интеллекта, «цифровые близнецы», позволяют прогнозировать эффективность ингаляторов, снижая зависимость от испытаний на животных [25].

Таким образом, синергия 3D-печати и CFD упрощает доступ к передовым методам респираторной терапии, одновременно ускоряя циклы научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ в области легочной медицины.

Заключение

Разработка устройств доставки ингаляционных лекарственных средств демонстрирует значительный прогресс, обусловленный как совершенствованием технологий самих устройств, так и созданием новых ингаляционных лекарственных средств, что позволяет повысить эффективность доставки и удобство их использования, а также приверженность пациентов терапии [30, 31]. Особое внимание уделяется интеграции цифровых технологий в систему здравоохранения, что открывает возможности для мониторинга использования устройств доставки и дозирования ингаляционных лекарственных средств, персонализированной терапии. Однако необходимы дальнейшие исследования экономической эффективности и клинической значимости этих решений [30].

Разработка новых носителей — липосом, микрочастиц, наночастиц и клеточно-проникающих пептидов — способствует более точному и контролируемому высвобождению лекарственных средств, расширяя спектр заболеваний, при которых ингаляционная доставка может быть эффективной не только при болезнях органов дыха-

ния, но и при других системных заболеваниях [3, 32]. Важным направлением остается совершенствование инженерии частиц аэрозоля — носителя лекарственных средств и стабилизаторов для оптимизации целевого распределения лекарственных средств и повышения их биодоступности [33, 34]. Одновременно растет интерес к комбинированным устройствам и новым формам лекарственных средств, способным доставлять биомолекулы, пептиды и труднорастворимые соединения [32, 35].

Благодарности: авторы выражают благодарность академику РАН С.Н. Авдееву и проф. С.С. Сажину за экспертные комментарии и выбор направлений для исследований.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования — Нагаткина О.В., Антонов Д.В.; сбор и обработка материала — Соколова Е.С., Суворова О.А.; анализ данных — Нагаткина О.В., Антонов Д.В., Соколова Е.С.; написание текста — Нагаткина О.В., Антонов Д.В., Соколова Е.С., Суворова О.А.; научное редактирование — Нагаткина О.В., Антонов Д.В.

Финансирование: *исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект 24-45-00012).*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

В перспективе дальнейшее развитие устройств доставки ингаляционных лекарственных средств будет определяться интеграцией цифровых решений, совершенствованием носителей для целевой и системной терапии, а также учетом индивидуальных особенностей пациента и конкретного заболевания. Для реализации этих перспектив необходимы междисциплинарные исследования, направленные на повышение эффективности, безопасности и доступности ингаляционной терапии.

Acknowledgments: the authors would like to thank Academician of the Russian Academy of Sciences S.N. Avdeev and Prof. S.S. Sazhin for their expert comments and selection of research directions.

Authors contribution: concept and design of the study — Nagatkina O.V., Antonov D.V.; data collection and processing — Sokolova E.S., Suvorova O.A.; data analysis — Nagatkina O.V., Antonov D.V., Sokolova E.S.; text writing— Nagatkina O.V., Antonov D.V., Sokolova E.S., Suvorova O.A.; scientific editing — Nagatkina O.V., Antonov D.V.

Financial Support: *the research was carried out with financial support from a grant Russian Science Foundation (project 24-45-00012).*

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Matuszak M, Ochowiak M, Włodarczak S, et al. State-of-the-art review of the application and development of various methods of aerosol therapy. *International Journal of Pharmaceutics.* 2022;614:121432. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121432
2. Hickey AJ. Dry Powder Inhalers: An Overview. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*. 2023;36(6):316-323. https://doi.org/10.1089/jamp.2023.29104.ajh
3. Courrier HM, Butz N, Vandamme TF. Pulmonary drug delivery systems: recent developments and prospects. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems.* 2002;19(4-5):425-498. https://doi.org/10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.v19.i45.40
4. Zabczyk C, Blakey JD. The Effect of Connected «Smart» Inhalers on Medication Adherence. *Frontiers in Medical Technology.* 2021;3:657321. https://doi.org/10.3389/fmedt.2021.657321
5. Van de Hei SJ, Stoker N, Flokstra-de Blok BMJ, et al. Anticipated barriers and facilitators for implementing smart inhalers in asthma medication adherence management. *NPJ primary care respiratory medicine.* 2023;33(1):22. https://doi.org/10.1038/s41533-023-00343-w
6. Cruden Hughes KC, Chan AHY. The Impact of Smart Inhalers on Personalized Asthma Management. *touchREVIEWS in Respiratory and Pulmonary Diseases*. 2025;10(1):1-6. https://doi.org/10.17925/USPRD.2025.10.1.1
7. Van de Hei SJ, Kim CH, Honkoop PJ, et al. Long-term cost-effectiveness of digital inhaler adherence technologies in difficult-to-treat asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology. In practice.* 2023;11:3064-3073. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.06.051
8. Chan AHY, Pleasants RA, Dhand R, et al. Digital Inhalers for Asthma or Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Scientific Perspective. *Pulmonary Therapy.* 2021;7(2):345-376. https://doi.org/10.1007/s41030-021-00167-4
9. Ferreira A, Oliveira G, Pinto E, et al. InspirerMundi: a digital ecosystem to improve asthma control. *Journal of Medical Internet Research*. 2020; 22(5):e16975. https://doi.org/10.2196/16975
10. Newman SP. Principles of metered-dose inhaler design. *Respiratory Care*. 2005;50(9):1177-1190.
11. Авдеев С.Н. Современные возможности небулайзерной терапии: принципы работы и новые технические решения. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2013;21(19):945-952. Avdeev SN. Modern possibilities of nebulizer therapy: principles of operation and new technical solutions. *RMZh. Medicinskoe obozrenie*. 2013;21(19): 945-952. (In Russ.).
12. Ijsebaert JC, Geerse KB, Marijnissen JC, et al. Electro-hydrodynamic atomization of drug solutions for inhalation purposes. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*. 2001;91(6):2735-2741. https://doi.org/10.1152/jappl.2001.91.6.2735
13. Chen L, Ru C, Zhang H, et al. Progress in Electrohydrodynamic Atomization Preparation of Energetic Materials with Controlled Microstructures. *Molecules*. 2022;27(7):2374. https://doi.org/10.3390/molecules27072374
14. Arnanthigo Y, Yurteri CU, Biskos G, et al. Out-scaling electrohydrodynamic atomization systems for the production of well-defined droplets. *Powder Technology*. 2011;214(3):382-387. https://doi.org/10.1016/j.powtec.2011.08.036
15. Arruebo M, Fernández-Pacheco R, Ibarra MR, et al. Magnetic nanoparticles for drug delivery. *Nano Today.* 2007;2(3):22-32. https://doi.org/10.1016/s1748-0132(07)70084-1
16. Guarín-González YA, Cabello-Guzmán G, Reyes-Gasga J, et al. Dual-Action Gemcitabine Delivery: Chitosan-Magnetite-Zeolite Capsules for Targeted Cancer Therapy and Antibacterial Defense. *Gels.* 2024;10(10):672. https://doi.org/10.3390/gels10100672
17. D'Onofrio I, De Giorgio G, Sajapin R, et al. Inhalable drug-loaded silk fibroin carriers for pulmonary drug delivery. *RSC Advances.* 2024;14(37):27288-27297. https://doi.org/10.1039/d4ra03324h
18. Price DN, Stromberg LR, Kunda NK, et al. In Vivo Pulmonary Delivery and Magnetic-Targeting of Dry Powder Nano-in-Microparticles. *Molecular Pharmaceutics*. 2017;14(12):4741-4750. https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00532
19. McBride AA, Price DN, Muttil P. Pulmonary Delivery of Magnetically Targeted Nano-in-Microparticles. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*. 2017;1530:369-378. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6646-2_23

20. Dobson J. Magnetic nanoparticles for drug delivery. *Drug Development Research*. 2006;67(1):55-60.
21. Parhi R, Suresh P. Supercritical Fluid Technology: A Review. *Journal of Advanced Pharmaceutical Science and Technology.* 2013;1(1):13-36. https://doi.org/10.14302/issn.2328-0182.japst-12-145
22. Kankala RK, Zhang YS, Wang SB, et al. Supercritical Fluid Technology: An Emphasis on Drug Delivery and Related Biomedical Applications. *Advanced Healthcare Materials.* 2017;6(16):10.1002/adhm.201700433. https://doi.org/10.1002/adhm.201700433
23. Girotra P, Singh SK, Nagpal K. Supercritical fluid technology: A promising approach in pharmaceutical research. *Current Pharmaceutical Design*. 2012; 18(1):22-32. https://doi.org/10.3109/10837450.2012.726998
24. Gumani D, Newmarch W, Puopolo A, et al. Inhaler Technology. *International Journal of Respiratory and Pulmonary Medicine.* 2016;3:064. https://doi.org/10.23937/2378-3516/1410064
25. Huang QY, Le Y, Hu H, et al. Experimental research on surface acoustic wave microfluidic atomization for drug delivery. *Scientific Reports*. 2022; 12:7930. https://doi.org/10.1038/s41598-022-11132-9
26. Suwanpitak K, Lim LY, Singh I, et al. Development of an Add-On Device Using 3D Printing for the Enhancement of Drug Administration Efficiency of Dry Powder Inhalers (Accuhaler). *Pharmaceutics*. 2022;14(9):1922. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14091922
27. Wang S, Chen X, Han X, et al. A Review of 3D Printing Technology in Pharmaceutics: Technology and Applications, Now and Future. *Pharmaceutics*. 2023;15(2):416. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020416
28. Fletcher DF, Chaugule V, Gomes dos Reis L, et al. On the Use of Computational Fluid Dynamics (CFD) Modelling to Design Improved Dry Powder Inhalers. *Pharmaceutical Research*. 2021;38:277-288.
29. Huanbutta K, Burapapadh K, Sriamornsak P, et al. Practical Application of 3D Printing for Pharmaceuticals in Hospitals and Pharmacies. *Pharmaceutics*. 2023;15(7):1877. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071877
30. Cazzola M, Cavalli F, Usmani OS, et al. Advances in pulmonary drug delivery devices for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2020;17(5):635-646. https://doi.org/10.1080/17425247.2020.1739021
31. Dolovich MB, Dhand R. Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. *Lancet*. 2011;377(9770):1032-1045. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60926-9
32. Gomes Dos Reis L, Traini D. Advances in the use of cell penetrating peptides for respiratory drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2020; 17(5):647-664. https://doi.org/10.1080/17425247.2020.1739646
33. Chow AH, Tong HH, Chattopadhyay P, et al. Particle engineering for pulmonary drug delivery. *Pharmaceutical Research*. 2007;24(3):411-437. https://doi.org/10.1007/s11095-006-9174-3
34. Rogueda P. Novel hydrofluoroalkane suspension formulations for respiratory drug delivery. *Expert Opinion On Drug Delivery*. 2005;2(4):625-638. https://doi.org/10.1517/17425247.2.4.625
35. Nanjwade BK, Adichwal SA, Gaikwad KR, et al. Pulmonary drug delivery: novel pharmaceutical technologies breathe new life into the lungs. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology.* 2011;65(5):513-534.

Поступила 06.06.2025
Received 06.06.2025
Принята к печати 20.06.2025
Accepted 20.06.2025