

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037169**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.02.15

(21) Номер заявки
201800051

(22) Дата подачи заявки
2017.12.26

(51) Int. Cl. *A61K 9/12* (2006.01)
A61K 9/72 (2006.01)
A61M 15/00 (2006.01)
A61J 3/00 (2006.01)
B05B 7/16 (2006.01)
B05B 17/04 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(54) СПОСОБ ГЕНЕРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА В ВИДЕ АЭРОЗОЛЯ

(43) 2019.06.28

(96) 2017000144 (RU) 2017.12.26

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ
ИННОВАЦИОННЫЙ
ВНЕДРЕНЧЕСКИЙ ЦЕНТР" (RU)**

(56) US-B2-6694975
US-A-6131570
US-A1-20110056492
US-A-5522385

(72) Изобретатель:
**Бакланов Анатолий Максимович,
Валиулин Сергей Владимирович,
Онищук Андрей Александрович,
Абдиев Олег Раджабович (RU)**

(74) Представитель:
Болотова А.Ю. (RU)

(57) Изобретение относится к способам получения лекарственного аэрозоля. Задача заключается в разработке более эффективного способа генерации лекарственных средств в виде аэрозоля, которая решается благодаря генерации лекарственного средства в виде аэрозоля и включает подачу подогретого воздуха на исходную субстанцию лекарственного средства в виде многослойной таблетки, испарении исходной субстанции лекарственного средства с последующей нуклеацией полученного пересыщенного пара и конденсационным ростом образованных аэрозольных частиц и подаче полученного аэрозоля в легкие пациенту. Согласно способу исходная субстанция лекарственного средства выполнена в виде многослойной, например трехслойной, таблетки, верхний и нижний слои которой образованы лекарственным средством, а средний слой представляет собой спрессованную целлюлозу, адгезионные свойства которой позволяют удерживать в ходе генерации аэрозоля лекарственное средство, исходно находившееся не только в твердом состоянии, но и в жидком либо перешедшее из твердого в жидкое состояние в результате нагрева. Положительный эффект предложенного способа достигается за счет того, что исходная субстанция лекарственного средства - многослойная таблетка - позволяет эффективно возгонять широкий спектр лекарственных средств, находящихся как в твердом, так и жидком состояниях, включая те, которые испытывают плавление в ходе нагрева. Преимущества изобретения заключаются в строгом дозировании количества лекарственного вещества, переведенного в аэрозоль, а также; позволяют увеличить эффективность конверсии лекарственных средств исходной субстанции в аэрозоль.

037169 B1

037169 B1

Изобретение относится к способам получения лекарственного аэрозоля и может быть использовано в медицине для лечения как респираторных заболеваний, так и заболеваний системного характера.

Современные терапевтические методы лечения различных заболеваний все шире используют аэрозольные средства доставки лекарственных средств в легкие пациента. Данный способ доставки лекарственного средства применяется для лечения респираторных заболеваний, таких как астма, бронхит, кистозный фиброз, бактериальная или грибковая инфекция, хронические обструктивные заболевания легких, первичная легочная гипертензия. Из уровня техники известны такие способы доставки лекарственных средств [1-3], а также ингаляционное введение лекарственного средства обладает большим потенциалом для лечения системных заболеваний [4-7]. Основными преимуществами ингаляционной доставки лекарственных средств являются быстрота достижения терапевтического эффекта, легкость введения, отсутствие необходимости в медицинском персонале, отсутствие болевых ощущений. Кроме того, метаболизм в легких проявляется в гораздо меньшей степени, чем в желудочно-кишечном тракте. Помимо этого, аэрозольная доставка не имеет ограничений, связанных с использованием водонерастворимых лекарственных средств в отличие от инъекционной терапии.

Успешная ингаляционная терапия зависит от точности доставки лекарства в нужную область дыхательных путей. Оптимальным местом доставки системных лекарств через дыхательную систему является альвеолярный отдел легких благодаря высокой площади поверхности, обильному кровоснабжению и высокой проницаемости стенок альвеол, что способствует прямому попаданию лекарств в малый, а затем и в большой круг кровообращения. Аэрозольные способы введения не только ускоряют наступление терапевтического эффекта препарата по сравнению с пероральными формами, но и позволяют снизить вводимую дозу, что может способствовать уменьшению нежелательных побочных эффектов препаратов.

Эффективность доставки аэрозольных частиц в альвеолярный отдел легких является функцией размера частиц. Наибольшую эффективность осаждения имеют частицы диаметром 10-20 нм - известно из опубликованных материалов [5, 8-14]. Доля частиц этого размера, оседающих в альвеолярной области, достигает 50%. В диапазоне размеров 200-500 нм эффективность осаждения в области альвеол имеет минимум, достигая величины менее 10%, однако для частиц диаметром 1-3 мкм наблюдается повышение эффективности альвеолярного осаждения до 20%. В современной практике аэрозольной терапии применяются ингаляторы трех типов: небулайзеры, дозированные аэрозольные ингаляторы и порошковые ингаляторы. Все эти ингаляторы позволяют получить аэрозоль размером не ниже 1-3 мкм. Очевидно, что для эффективной аэрозольной терапии важным дополнением будут альтернативные методы генерации наночастиц, позволяющие достигать высокой стабильной концентрации частиц в более широком размерном диапазоне, включая наноразмерную область. Таким альтернативным подходом является термоконденсационный метод, основанный на испарении исходной субстанции лекарственного средства с последующей нуклеацией пересыщенного пара и конденсационном ростом образованных аэрозольных частиц. Термоконденсационный метод позволяет получить аэрозоль в размерном диапазоне от 3 нм до 10 мкм с концентрацией до 10^8 см^{-3} . Такая высокая концентрация позволяет за минимально необходимое время доставить в организм пациента достаточную дозу для достижения желаемого терапевтического эффекта.

Одной из проблем, связанных с развитием аэрозольного способа введения лекарственных средств, является точность дозировки. Поэтому необходимо развивать такие способы аэрозольной доставки лекарственных средств в организм, которые позволяют увеличить эффективность конверсии лекарственных средств исходной субстанции в аэрозоль и точность определения массы лекарственного средства, доставленного в организм.

К настоящему времени известно большое количество устройств позволяющих осуществить возгонку лекарственных средств органической субстанции с образованием аэрозоля. Известен способ генерации аэрозоля с помощью возгонки и испарения лекарственных средств в трубчатой печи, с последующим охлаждением полученного пара путем его разбавления воздухом или инертными газами [15]. Недостатком данного устройства является сложность определения массы возгонанного лекарственного средства.

Известны способ и устройство для генерации лекарственного аэрозоля, в котором элемент генерации пара представлен в виде прессованного вспененного графита, пропитанного жидким составом, содержащим лекарственные вещества [16]. Недостатком данного устройства является сложность изготовления элемента генерации пара, непостоянство состава аэрозоля в ходе испарения и невозможность использования лекарственных веществ в твердом состоянии

Наиболее близким к заявленному изобретению является способ генерации лекарственного средства в виде аэрозоля с помощью быстрого нагрева исходной субстанции лекарственного средства, нанесенного тонким слоем на твердую поверхность металлического цилиндра [17]. Данный способ позволяет за время от 50 до 300 мс осуществить испарение нанесенного вещества и превращение его в аэрозоль размером от нескольких нанометров до нескольких микрон. Недостатком данного способа является возможность нанесения лекарственных средств только в виде твердофазных тонких пленок.

Задачей предлагаемого изобретения является разработка эффективного способа генерации лекарственных средств в виде аэрозоля, использующего испарение исходной субстанции лекарственного средства, нанесенного на твердую поверхность носителя и позволяющего осуществлять возгонку лекарствен-

ных средств не только в твердом состоянии, но и перешедшее из твердого в жидкое состояние в результате нагрева.

Достижимый технический результат: аэрозольные способы введения не только ускоряют наступление терапевтического эффекта препарата по сравнению с пероральными формами, но и позволят снизить вводимую дозу, что может способствовать уменьшению нежелательных побочных эффектов препаратов.

Предлагаемый способ генерации лекарственного средства в виде аэрозоля включает подачу подогретого воздуха на исходную субстанцию лекарственного средства, испарение исходной субстанции лекарственного средства с последующей нуклеацией полученного пересыщенного пара и подачу в легкие пациента в виде аэрозоля. Согласно изобретению исходная субстанция лекарственного средства помещается на инертный носитель (например целлюлозу) в виде двух- или трехслойной таблетки, изготовленной с помощью пресс-формы, при этом в матрицу пресс-формы помещают с чередованием дозированное количество лекарственного средства и целлюлозы затем прессуют при давлении в диапазоне от 0,5 до 20 атм, так, что лекарственное средство расположено либо с одной стороны, либо с двух сторон от целлюлозы.

Положительный эффект предложенного способа достигается за счет того, что исходная субстанция лекарственного средства - многослойная таблетка - позволяет эффективно испарять широкий спектр лекарственных средств, находящихся как в твердом состоянии, так и те, которые испытывают плавление в ходе нагрева. Жидкая фаза удерживается на пористой поверхности прессованной целлюлозы за счет сил адгезии. Кроме того, использование таблетки позволяет

строго дозировать количество лекарственного вещества, переведенного в аэрозоль;

позволяют увеличить эффективность конверсии лекарственных средств исходной субстанции в аэрозоль.

На фиг. 1 представлен пример трехслойной таблетки с лекарственным средством и прессованной целлюлозой: 1 - лекарственное средство, 2 - спрессованная целлюлоза, адгезионные свойства которой позволяют удерживать в ходе генерации аэрозоля лекарственное средство, исходно находившееся не только в твердом состоянии, но и в жидком либо перешедшее из твердого в жидкое состояние в результате нагрева.

На фиг. 2 показан график зависимости концентрации аэрозоля, полученного возгонкой лекарственного средства - изониазида, от температуры нагрева потока воздуха в генераторе.

На фиг. 3 показан график зависимости среднего размера аэрозоля изониазида от температуры нагрева потока воздуха в генераторе.

Способ генерации аэрозоля лекарственного средства реализуется следующим образом. На вход ингаляционного устройства для генерации аэрозоля подают воздух, прогревают до необходимой температуры, указанной на графиках (см. фиг. 2 и 3). Для широкого диапазона лекарственных средств температура нагрева воздуха находится в диапазоне от 80 до 220°C. Далее нагретый воздух подается на лекарственную субстанцию в виде многослойной таблетки с лекарственным средством 1 и слоем прессованной целлюлозы 2. В результате испарения лекарственного средства с поверхности таблетки происходит образование насыщенного пара. Далее пар вместе с потоком воздуха поступает в зону нуклеации, где происходит его остывание. В результате пар становится пересыщенным, что приводит к гомогенной нуклеации, т.е. к аэрозолеобразованию - стадия фазового перехода. Полученный аэрозоль лекарственного средства вместе с потоком воздуха выводят для терапевтического воздействия в дыхательные органы пациента.

Важным элементом генерации аэрозоля является таблетка с лекарственным средством 1 и слоем целлюлозы 2. Таблетка представляет собой "сэндвич", верхний и нижний слои которого состоят из лекарственного средства 1, внутренний слой состоит из прессованной целлюлозы 2. Таблетка изготовлена с помощью пресс-формы следующим образом. В матрицу последовательно помещают с чередованием слой лекарственного средства, слой - целлюлозы, слой - лекарственного средства и т.д. Далее происходит прессование при давлении в диапазоне от 0.5 до 20 атм. В результате получается прочная, например, трехслойная таблетка с дозированным количеством лекарственного средства в ней. Дозированное количество лекарственного средства в таблетке позволяет строго дозировать количество лекарственного средства образованного аэрозоля и, как следствие, ингаляционную дозу.

Пример осуществления способа генерации аэрозольного лекарственного средства.

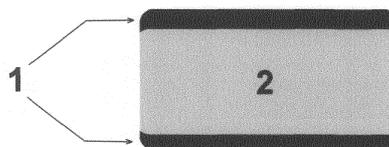
Были проведены эксперименты для подтверждения реализации способа с лекарственным средством - изониазида. Была изготовлена таблетка, в которой нижний слой лекарственного средства составлял 50 мг порошкового изониазида, средний - 100 мг целлюлозы, верхний слой лекарственного средства 50 мг порошкового изониазида. Способ генерации аэрозоля лекарственного средства - изониазида осуществляли на экспериментальной установке. Результаты экспериментальных исследований приведены на фиг. 2, 3, на которых показаны зависимости концентрации и размера аэрозольных частиц изониазида, полученных вышеописанным методом, от температуры нагрева воздуха. Для контроля концентрации и размера аэрозольных частиц лекарственных средств был использован аэрозольный спектрометр [18].

Источники информации:

1. Bailey, M.M., & Berkland, C.J. (2009). Nanoparticle Formulations in Pulmonary Drug Delivery. *Medicinal Research Reviews*, 29, 196 -212.
2. Gagnadoux, F., Pape, A.L., Lemarie, E., Lerondel, S., Valo, I., Leblond, V., Racineux, J.-L., & Urban, T. (2005). Aerosol delivery of chemotherapy in an orthotopic model of lung cancer. *Eur. Respir. J.* 26, 657–661.
3. Ruge, C.A., Kirch, J., & Lehr, C.-M. (2013). Pulmonary drug delivery: from generating aerosols to overcoming biological barriers - therapeutic possibilities and technological challenges. *The Lancet Respiratory Medicine*, 1, 402–413.
4. Agu, R.U., Ugwoke, M.I., Armand, M., Kinget, R., & Verbeke, N. (2001). The lung as a route for systemic delivery of therapeutic proteins and peptides. *Respir. Res.*, 2, 198–209.
5. Labiris, N.R., & Dolovich, M.B. (2003). Pulmonary drug delivery. Part I: Physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *J. Clin. Pharmacol.* 56, 588–599.
6. Laube, B.L. (2005). The Expanding Role of Aerosols in Systemic Drug Delivery, Gene Therapy, and Vaccination. *Respiratory Care* 50, 1161 - 1176.
7. Patton, J.S., Fishburn, C.S., & Weers, J.G. (2004). The Lungs as a Portal of Entry for Systemic Drug Delivery. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 1, 338–344.
8. Edwards, D.A., Valente, A.X., Man, J., & Tsapis, N. (2003). Recent Advances Related to the Systemic Delivery of Therapeutic Molecules by Inhalation, in: Hickey, A.J. (Ed.) *Pharmaceutical Inhalation Aerosol Technology*, CRC Press, pp. 541 - 550.
9. Hinds, W.C., (1999). *Aerosol Technology. Properties, Behavior, and Measurement of Airborne Particles*. Second Edition, second ed. John Wiley & Sons, Inc., New York.
10. Heyder, J., (2004). Deposition of Inhaled Particles in the Human Respiratory Tract and Consequences for Regional Targeting in Respiratory Drug Delivery. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 1, 315–320.
11. Hussain, M., Madl, P., & Khan, A. (2011). Lung deposition predictions of airborne particles and the emergence of contemporary diseases Part-I. *theHealth* 2, 51-59.
12. Oberdörster, G., Oberdörster, E., & Oberdörster, J. (2005). Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environmental Health Perspectives*. 113: 823 - 839.
13. Wong, B.A. (2007). *Inhalation Exposure Systems: Design, Methods and Operation*. *Toxicologic Pathology* 35, 3–14.
14. Jaques, P.,A., & Kim, C.S. (2000). Measurement of total lung deposition of inhaled ultrafine particles in healthy men and women, *Inhalation Toxicology*. 12, 715-731.
15. Серебрянников Б. В., Вельяминов А. и др. Генератор аэрозолей, Полезная модель патент RU № 105564, МПК А01G15/00, опубл. 20.06.2011
16. Стернин Ю. И., Окуневский М. Б., Москалев Е. В., Электронный ингалятор, Авторское свидетельство № 2014135145/12, МПК А61М 11/00, опубл. 10.10.2015
17. Rabinowitz, J. D., M. Wensley, P. Lloyd, D. Myers, W. Shen, A. Lu, C. Hodges, R. Hale, D. Mufson, and A. Zaffaroni. (2004) Fast onset medications through thermally generated aerosols. *The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics* 309: 769–775.
18. Dubtsov, S., Ovchinnikova, T., Valiulin, S., Chen, X., Manninen, H.E., Aalto, P.P., Petäjä, T. (2017) Laboratory verification of Aerosol Diffusion Spectrometer and the application to ambient measurements of new particle formation, *Journal of Aerosol Science*, 105: 10 - 23.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ генерации лекарственного средства в виде аэрозоля, включающий подачу подогретого воздуха на исходную субстанцию лекарственного средства, испарение исходной субстанции лекарственного средства с последующей нуклеацией полученного пересыщенного пара и подачу в легкие пациента в виде аэрозоля, отличающийся тем, что исходная субстанция лекарственного средства выполнена в виде многослойной таблетки, изготовленной с помощью пресс-формы, при этом в матрицу пресс-формы помещают с чередованием дозированное количество лекарственного средства и инертного носителя, затем прессуют при давлении в диапазоне от 0,5 до 20 атм.



Фиг. 1

