

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **040309**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента	2022.05.19	(51) Int. Cl.	<i>A61K 9/12</i> (2006.01) <i>A61K 9/72</i> (2006.01) <i>A61K 47/02</i> (2006.01) <i>A61M 15/00</i> (2006.01) <i>A61J 3/00</i> (2006.01) <i>B05B 7/16</i> (2006.01) <i>B05B 17/04</i> (2006.01) <i>A61P 11/00</i> (2006.01)
(21) Номер заявки	201800053		
(22) Дата подачи заявки	2017.12.26		

(54) **СПОСОБ ГЕНЕРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА В ВИДЕ АЭРОЗОЛЯ**

(43) 2019.06.28	(56) US-B2-6694975 US-A-3258015 US-A-6131570 US-A1-20110056492 US-A-5522385
(96) 2017000146 (RU) 2017.12.26	
(71)(73) Заявитель и патентовладелец: ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ИННОВАЦИОННЫЙ ВНЕДРЕНЧЕСКИЙ ЦЕНТР" (RU)	
(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 - разработка более эффективного способа доставки лекарственных средств в виде аэрозоля, решается благодаря генерации лекарственного средства в виде аэрозоля и включает подачу затравочных наночастиц вместе с атмосферным воздухом в нагревательный канал ингаляционного устройства, подачу нагретого воздуха с затравочными частицами к лекарственному средству, испарение исходной субстанции лекарственного средства с последующей гетерогенной нуклеацией полученного пересыщенного пара и конденсационным ростом образованных аэрозольных частиц и подачу в легкие пациенту в виде аэрозоля. Положительный эффект предложенного способа достигается тем, что затравочные частицы NaCl являются ядрами гетерогенной нуклеации, существенно ускоряя образование целевых аэрозольных частиц при пониженных температурах. Преимущества: исключается термическое разложение исходного вещества, что, в свою очередь, позволяет избежать побочных продуктов разложения в целевом аэрозоле.

040309 B1

040309 B1

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

Создание новых аэрозольных форм традиционных лекарственных препаратов, а также совершенствование устройств их доставки в легкие пациента, является одной из современных тенденций развития фармацевтики и фармакотерапии. Аэрозольные лекарственные формы рассматриваются как альтернатива для инвазивного и перорального способов введения в организм, особенно для препаратов слабо растворимых в воде. Одним из критических параметров, влияющих на эффективность осаждения лекарственных средств в виде аэрозольных частиц в респираторной части легких, является их размер. Известно, что частицы диаметром 10-20 нм осаждаются в альвеолярной части легких человека в несколько раз эффективнее, чем частицы микронного диапазона. Вместе с тем, современные ингаляторы, представленные на рынке медицинского оборудования, как правило, генерируют аэрозольные частицы размером 1-5 мкм, что заметно снижает эффективность их доставки. Альтернативой современным ингаляторам могут быть устройства, использующие термоконденсационный метод образования наночастиц [1], позволяющий генерировать частицы размером 1-1000 нм при счетной концентрации до 10^8 см^{-3} . Суть термоконденсационного метода заключается в том, что исходное вещество нагревают в зоне испарения, пропуская через нее поток воздуха или инертного газа. При этом поток газа насыщается паром исходного вещества. При выходе из зоны испарения поток охлаждается и пар становится пересыщенным. В результате начинается гомогенная нуклеация пересыщенного пара с образованием критических зародышей, что приводит к образованию аэрозольных частиц требуемого размера. Однако применение термоконденсационного метода для генерации лекарственного аэрозоля имеет свои ограничения. Дело в том, что как правило, в качестве действующих лекарственных веществ используются органические субстанции. Для того чтобы обеспечить высокую конверсию пара в частицы необходимо достижение высокой степени пересыщения пара. Чем выше пересыщение, тем меньше размер критического зародыша, а значит, тем меньше высота потенциального барьера процесса нуклеации, или, другими словами, тем выше частота возникновения критических зародышей. При относительно малых пересыщениях, при низкой частоте генерации критических зародышей основная масса пара осаждается на стенках генератора в процессе конденсации. Повышение пересыщения пара связано с увеличением температуры испарения исходного вещества. Однако не все лекарственные субстанции термически устойчивы при температурах, необходимых для достижения высоких пересыщений пара, что создает ограничение на количество лекарственных средств, пригодных для использования в термоконденсационном методе.

К настоящему времени опубликованы описания достаточно большого количества различных термоконденсационных устройств позволяющих осуществить возгонку как лекарственных средств, так и других субстанций с образованием аэрозоля. Известен способ генерации аэрозоля нагревом лекарственных средств в проточной нагревательной камере, с последующим охлаждением полученного пара за счет его разбавления воздухом или инертным газом [2].

Известно устройство для генерации лекарственного аэрозоля, в котором исходное вещество распределено в пористом графите [3].

Известен портативный электронный ингалятор [4] в котором аэрозоль лекарственного средства образуется в результате нагрева жидкой субстанции, что приводит к образованию пересыщенного пара с последующим аэрозолеобразованием и конденсационным ростом частиц.

Известен персональный ингалятор аэрозольного действия [5], содержащий корпус с каналом, выполненным от отверстия для всасывания наружного воздуха к мундштуку, капсулу или ампулу с жидкостным наполнителем, представляющим собой лекарственный раствор для образования аэрозоля, нагревающее устройство, расположенное в корпусе для нагревания лекарственного раствора и образования паров, подаваемых от капсулы или ампулы по указанному каналу к мундштуку вместе с потоком втягиваемого воздуха при всасывании через мундштук.

Основным недостатком описанных устройств является необходимость нагрева исходного вещества до высоких температур с целью достижения высокого пересыщения пара, что ограничивает число действующих веществ, пригодных к использованию для генерации аэрозоля.

Наиболее близким к заявленному изобретению является способ генерации лекарственного аэрозоля с помощью быстрого нагрева исходной субстанции лекарственных средств, нанесенных тонким слоем на твердую поверхность металлического цилиндра [6]. 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 необходимость перегрева вещества для обеспечения быстрого испарения.

Задачей предлагаемого изобретения является разработка эффективного способа доставки лекарственных средств в виде аэрозоля, использующего испарение исходной субстанции лекарственного средства, и позволяющего расширить класс веществ, пригодных для образования аэрозоля термоконденсационным методом.

Предлагаемый способ генерации лекарственного средства в виде аэрозоля, включает подачу и нагревание атмосферного воздуха на исходную субстанцию лекарственного средства, размещенного в ин-

галяционном устройстве, испарение исходной субстанции лекарственного средства с последующей нуклеацией полученного пересыщенного пара, конденсационным ростом образованных частиц и подачу их в легкие пациента в виде аэрозоля. Согласно изобретению, вместе с подачей атмосферного воздуха на вход ингаляционного устройства, дополнительно подают инертные наноаэрозольные затравочные частицы, образованные испарением затравочного вещества при локальном нагреве поверхности пористого керамического субстрата, ранее пропитанного раствором затравочного вещества и высушенного, при этом затравочные частицы, становятся центрами гетерогенной нуклеации образования аэрозольных частиц лекарственного средства.

В предлагаемом способе для генерации затравочных частиц выбран хлористый натрий (NaCl).

Хлористый натрий является подходящим веществом для генерации затравочных частиц, поскольку он инертен, безвреден и не вызывает побочного действия у пациентов. Данное вещество стабильно и, поскольку масса аэрозоля, произведенного в ходе однократной генерации, пренебрежимо мала по сравнению с массой вещества, нанесенного на поверхность керамического пористого носителя, данный метод позволяет воспроизводимо получать затравочные наночастицы хлористого натрия NaCl в течение неограниченного времени.

Положительный эффект предложенного способа достигается за счет того, что подаваемые в область испарения исходной субстанции лекарственного средства затравочные наночастицы NaCl, являются ядрами гетерогенной нуклеации. Использование этих ядер нуклеации позволяет достигнуть высокой скорости аэрозолеобразования при относительно низких пересыщениях пара исходного лекарственного средства и, потому, при относительно низких температурах испарения. В результате существенно расширяется диапазон лекарственных средств, пригодных для использования в термоконденсационном методе генерации аэрозоля.

На фиг. 1 показан спектр размеров затравочных наночастиц NaCl;

на фиг. 2 - спектр размеров аэрозоля лекарственного средства изониазида, полученного гетерогенной нуклеацией на затравочных частицах NaCl.

Способ генерации аэрозоля лекарственного средства реализуется следующим образом. Данный способ можно назвать термоконденсационным методом получения аэрозольных лекарственных средств. На вход в ингаляционное устройство вместе с подачей атмосферного воздуха, дополнительно подают инертные наноаэрозольные затравочные частицы. Затравочные частицы образованы испарением при локальном нагреве поверхности пористого керамического субстрата, ранее пропитанного раствором затравочного вещества и высушенного. При нагреве NaCl происходит возгонка пара NaCl с последующей нуклеацией и конденсационным ростом аэрозольных частиц. Далее затравочные частицы, становятся центрами гетерогенной нуклеации образования аэрозольных частиц лекарственного средства. Для генерации затравочных частиц может быть выбран хлористый натрий (NaCl) или другое вещество, не вызывающее побочного действия.

В результате нагрева и испарения лекарственного средства происходит образование насыщенного пара. Далее пар вместе с затравочными частицами поступает в область нуклеации, где происходит его остывание. В результате пар становится пересыщенным, что приводит к гетерогенной нуклеации на затравочных частицах NaCl. Полученный аэрозоль лекарственного средства вместе с потоком воздуха поступает в дыхательные органы пациента для терапевтического воздействия.

Пример осуществления способа генерации аэрозольного лекарственного средства. Были проведены эксперименты для подтверждения реализации способа с лекарственным средством - изониазидом. Способ генерации аэрозоля лекарственного средства -изониазида осуществляли на ингаляционном устройстве. Результаты экспериментальных исследований приведены на фиг. 1, 2 - показаны спектры размеров затравочных частиц NaCl и финального аэрозоля изониазида, полученного гетерогенной нуклеацией на затравочных частицах. Для контроля концентрации и размера аэрозольных частиц лекарственных средств был использован аэрозольный спектрометр [7]. Средний размер затравочных частиц NaCl, спектр которых приведен на фиг. 1 составляет 6 нм. При этом средний размер частиц изониазида (фиг. 2) составляет 117 нм; это означает, что масса затравки составляет 0.01% от массы изониазида в частице.

Положительным результатом является то, что использование затравок инертного вещества в следовых количествах в качестве ядер гетерогенной нуклеации позволяет снизить температуру нагрева испаряемой исходной субстанции лекарственного средства.

Преимущества: данный метод позволяет генерировать аэрозоль, не приводя к деструкции исходной субстанции лекарственного средства, что, в свою очередь, позволяет избежать побочных продуктов разложения лекарственного средства в аэрозоле.

Источники информации:

1. A. A. Onischuk, T. G. Tolstikova, S. V. An'kov, A. M. Baklanov, S. V. Valiulin, M. V. Khvostov, I. V. Sorokina, G. G. Dultseva, N. A. Zhukova, Ibuprofen, Indomethacin and Diclofenac Sodium Nanoaerosol: Generation, Inhalation Delivery and Biological Effects in Mice and Rats, Journal of Aerosol Science 2016, 100, 164-177.

2. Серебренников Б. В., Вельяминов А. и др. Генератор аэрозолей, Полезная модель патент RU № 105564, МПК A01G15/00, опублик. 20.06.2011.

3. Стернин Ю. И., Окуневский М. Б., Москалев Е. В., Электронный ингалятор, Авторское свидетельство № 2014135145/12, МПК А61М 11/00, опубл. 10.10.2015.

4. Новиков Н. В. Портативный электронный ингалятор, Авторское свидетельство № 2013106400/12, МПК А24F 47/00, опубл. 27.06.2013.

5. Тверезовский А. И., Стрельников В. А., Чистяков М. М. Персональный ингалятор аэрозольного действия (варианты), Авторское свидетельство № 2012121757/14, МПК А61М 15/00, опубл. 10.11.2012.

6. 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.

7. 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

1. Способ генерации лекарственного средства в виде аэрозоля, включающий нагревание атмосферного воздуха и его подачу на исходную субстанцию лекарственного средства, размещенного в ингаляционном устройстве, испарение исходной субстанции лекарственного средства с последующей нуклеацией полученного пересыщенного пара, конденсационным ростом образованных частиц и подачу их в легкие пациента в виде аэрозоля, отличающийся тем, что вместе с подачей атмосферного воздуха на вход ингаляционного устройства дополнительно подают инертные наноаэрозольные затравочные частицы, полученные испарением при локальном нагреве поверхности пористого керамического субстрата, пропитанного раствором затравочного вещества и высушенного, при этом затравочные частицы, становятся центрами гетерогенной нуклеации, что приводит к образованию аэрозольных частиц лекарственного средства.

2. Способ генерации лекарственного средства в виде аэрозоля по п.1, отличающийся тем, что инертные наноаэрозольные затравочные частицы представляют собой частицы хлористого натрия (NaCl).

