

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **040323**(13) **B1**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2022.05.19**

(21) Номер заявки  
**201800054**

(22) Дата подачи заявки  
**2017.12.26**

(51) Int. Cl. **A61J 3/00** (2006.01)  
**A61K 9/12** (2006.01)  
**A61K 9/72** (2006.01)  
**A61M 15/00** (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) **2017000147 (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)**

(56) US-B2-6694975  
US-A-6131570  
US-A1-20110056492  
US-A-5522385  
JOSHUA D. RABINOWITZ et al. Fast onset medications through thermally generated aerosols. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2004, Vol. 309, No. 2. cc. 769-775, [онлайн], [найдено 07.06.2018], Найдено из Интернета: <http://jpet.aspetjournals.org/content/309/2/769.long> <doi: 10.1124/jpet.103.062893>

(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 равномерную подачу через микропомпу атмосферного воздуха в нагревательный канал, пропускание подогретого воздуха через камеру с размещенным лекарственным средством, термическую возгонку исходной субстанции лекарственного средства с последующей нуклеацией полученного пересыщенного пара и конденсационным ростом образованных аэрозольных частиц, дополнительную подачу атмосферного воздуха в образовавшийся аэрозоль и подачу через выходной патрубок в легкие пациенту в виде аэрозоля. Положительный эффект предложенного способа достигается за счет использования микропомпы для подачи воздуха с постоянной скоростью в испарительную камеру с лекарственным средством. Во время вдоха пациента дополнительный поток воздуха примешивается к аэрозольному потоку через специальные отверстия в камере аэрозолеобразования, не возмущая поток воздуха через испарительную камеру. Преимущества: поддерживается постоянный размер аэрозольных частиц и постоянная массовая скорость подачи аэрозоля в легкие пациента, что в итоге позволяет точно контролировать дозировку аэрозольной формы лекарственного средства.

**B1****040323****040323****B1**

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

Аэрозольная терапия становится все более популярным средством лечения различных заболеваний. Данный способ доставки лекарственного агента применяется для лечения как респираторных [1-3], так и системных болезней [4-7]. При администрировании системных лекарств аэрозольная ингаляция имеет ряд преимуществ по сравнению с оральным способом введения. В частности, респираторное введение позволяет избежать потерь в желудочно-кишечном тракте и метаболизма в печени. В отличие от инъекций ингаляционная терапия является неинвазивной и потому более удобна и безопасна. С другой стороны, аэрозольная доставка не имеет ограничений, связанных с использованием водонерастворимых лекарственных средств в отличие от инъекционной терапии.

Эффективность доставки аэрозольных частиц в альвеолярную область является функцией размера частиц. Наибольшую эффективность осаждения имеют частицы диаметром 10-20 нм - известно из опубликованных материалов [8-15]. В первую очередь представляет интерес исследовать воздействие частиц на организм в данном размерном диапазоне. В настоящее время на рынке систем доставки лекарственных средств доступны ингаляторы отмеренных доз, порошковые ингаляторы и небулайзеры. Все эти ингаляторы позволяют получить аэрозоль размером не ниже 1 мкм. Очевидно, что для эффективной аэрозольной терапии необходимо развивать альтернативные методы генерации наночастиц, такие как термоконденсационный метод, основанный на нуклеации из пересыщенного пара [16, 17]. Достоинством термоконденсационного метода является высокая счетная концентрация аэрозольных частиц (до  $10^8 \text{ см}^{-3}$ ), в то время как традиционные ингаляторы позволяют достичь концентрацию не более  $10^5 \text{ см}^{-3}$ . Кроме того термоконденсационные генераторы обладают высокой стабильностью, что очень важно для точного контроля терапевтической дозы. Такой высокой стабильности, как правило, не могут дать небулайзеры из-за использования растворов с разной летучестью компонентов. Из-за различной летучести концентрация раствора в процессе ингаляции монотонно меняется. Еще хуже стабильность у порошковых ингаляторов из-за неизбежной неоднородности порошковой субстанции и у ингалятора отмеренных доз из-за нестабильности распыления при высоких давлениях. Помимо вышесказанного очевидным достоинством термоконденсационных генераторов является простота и плавность регулировки размера и концентрации частиц.

Правильный расчет дозы лекарственного средства является одной из важнейших задач в медицине. Важность правильного дозирования определяется тем, что недостаточная доза делает терапию неэффективной, а в случае превышения дозы возрастает риск развития токсических эффектов. К сожалению, в современной медицинской практике регистрируется высокая частота ошибок при дозировании лекарственных средств, что служит причиной почти 70% нежелательных лекарственных реакций, которые можно было бы предотвратить при правильной дозировке [18-21].

К настоящему времени опубликованы описания термоконденсационных устройств, позволяющих осуществить возгонку лекарственных средств с образованием аэрозоля. Известен способ генерации аэрозоля с помощью испарения лекарственных средств в трубчатой печи, с последующим охлаждением полученного пара путем его разбавления воздухом или инертными газами [22]. Недостатком данного устройства является сложность определения массы возгонанного лекарственного средства.

Известно устройство для генерации лекарственного аэрозоля, в котором элемент генерации пара представлен в виде прессованного вспененного графита, пропитанного жидким составом, содержащим лекарственные вещества [23]. Недостатком данного устройства является сложность изготовления элемента генерации пара, непостоянство состава аэрозоля в ходе испарения и невозможность использования веществ, изначально находившихся в твердом состоянии.

Известен портативный электронный ингалятор [24], в котором аэрозоль лекарственного средства образуется в результате нагрева жидкой субстанции, что приводит к образованию пересыщенного пара с последующим аэрозолеобразованием и конденсационным ростом частиц. Недостатком данного устройства является формирование потока воздуха через испарительный блок ингалятора с помощью засасывания воздуха при вдохе пациентом. В результате скорость потока непрерывно меняется во время вдоха, что приводит к сильной вариации температуры испарения и скорости генерации пара лекарственного вещества. Вследствие вариации температуры функция распределения аэрозольных частиц по размерам сильно меняется в ходе вдоха пациента, что не позволяет определять ингаляционную дозу с необходимой точностью.

Известен персональный ингалятор аэрозольного действия [25], 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. Недостатком данного ингалятора является сильное изменение дисперсности генерируемого аэрозоля во время вдоха.

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 [26]. 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 невозможность поддерживать стабильную концентрацию аэрозоля в течение нескольких минут.

Задачей предлагаемого изобретения является разработка эффективного способа доставки лекарственных средств в виде аэрозоля, использующего испарение исходной субстанции лекарственного средства и позволяющего поддерживать постоянными средний размер и функцию распределения генерируемого аэрозоля по размерам во время ингаляционного введения и обеспечивать постоянную массовую скорость подачи аэрозоля в легкие.

Предлагается способ генерации лекарственного средства в виде аэрозоля, включающий нагревание и подачу атмосферного воздуха на исходную субстанцию лекарственного средства, испарение исходной субстанции лекарственного средства с последующей нуклеацией полученного пересыщенного пара и конденсационным ростом образованных частиц и подачу их в легкие пациента в виде аэрозоля. Согласно изобретению подачу атмосферного воздуха обеспечивают принудительно с постоянной скоростью, при этом индивидуальную (требуемую) скорость вдоха конкретного пациента обеспечивают дополнительной подачей атмосферного воздуха в область аэрозолеобразования.

Положительный эффект предложенного способа достигается за счет использования принудительной подачи атмосферного воздуха с постоянной скоростью для испарения лекарственного средства любым из известных устройств, например микровентилятора или микропомпы. Для обеспечения индивидуальной скорости вдоха конкретного пациента во время его вдоха подается дополнительный поток воздуха в область аэрозолеобразования, который не возмущает поток воздуха испарительной области. В результате поддерживается постоянный размер аэрозольных частиц и постоянная массовая скорость подачи аэрозоля в легкие пациента, что в итоге позволяет точно контролировать дозировку аэрозольной формы лекарственного средства.

Способ генерации аэрозоля лекарственного средства реализуется следующим образом.

На вход в ингаляционное устройство принудительно с постоянной объемной скоростью потока в диапазоне от 0,2 до 2,0 л/мин подается атмосферный воздух для генерации аэрозоля. Далее воздух нагревается до необходимой температуры, указанной на графиках (см. фиг. 1-3). Для широкого диапазона лекарственных средств температура нагрева воздуха находится в диапазоне от 80 до 220°C. Затем нагретый воздух подается на исходную субстанцию лекарственного средства. В результате испарения лекарственного средства происходит образование насыщенного пара. Далее пар вместе с потоком воздуха поступает в область аэрозолеобразования, где происходит его остывание. В результате пар становится пересыщенным, что приводит к гомогенной нуклеации, т.е. к аэрозолеобразованию - стадия фазового перехода. Далее пар оседает на поверхность образовавшихся частиц, что приводит к их конденсационному росту, затем конденсационный рост заканчивается ввиду истощения пара. Во время вдоха пациента через патрубков атмосферный воздух дополнительно подмешивается к аэрозолю в области аэрозолеобразования в количестве, необходимом для обеспечения требуемой (индивидуальной) скорости вдоха конкретного пациента. При этом не нарушается постоянная скорость подачи воздуха в область испарения, что обеспечивает постоянство температуры испарения и скорости генерации пара. В результате лекарственный аэрозоль имеет постоянную функцию распределения по размеру и постоянную массовую скорость подачи в легкие пациента, что обеспечивает точный контроль дозы вводимого лекарственного средства.

На фиг. 1 - график зависимости температуры нагрева потока воздуха от напряжения питания нагревателя;

на фиг. 2 - график зависимости концентрации аэрозоля, полученного возгонкой лекарственного средства - изониазида, от температуры нагрева потока воздуха;

на фиг. 3 - график зависимости среднего размера аэрозоля изониазида от температуры нагрева потока воздуха.

Пример осуществления способа генерации аэрозольного лекарственного средства.

Были проведены эксперименты для подтверждения реализации способа с лекарственным средством - изониазидом в виде таблетки. Способ генерации аэрозоля лекарственного средства - изониазида осуществляли на лабораторной установке. Резистивный нагреватель выполнен из нихрома с сопротивлением 3 Ом. Результаты экспериментальных исследований приведены на фиг. 1-3, показаны зависимости температуры нагрева потока воздуха от напряжения питания нагревателя, а также концентрации и среднего диаметра аэрозольных частиц от температуры нагрева потока воздуха. Для контроля концентрации и размера аэрозольных частиц лекарственных средств был использован аэрозольный спектрометр [27]. Спектрометр снабжен насосом, засасывающим воздух с постоянной объемной скоростью 1 л/мин в измерительную систему.

Положительным результатом является то, что при использовании предлагаемого способа генерация лекарственного средства в виде аэрозоля осуществляется со стабильным распределением по размеру лекарственного средства и с постоянной массовой скоростью подачи его в легкие пациента, не возмущая поток воздуха через испарительную камеру.

Преимущества: поддерживается постоянный размер аэрозольных частиц и постоянная массовая

скорость подачи аэрозоля в легкие пациента, что в итоге позволяет точно контролировать дозировку аэрозольной формы лекарственного средства.

Источники информации.

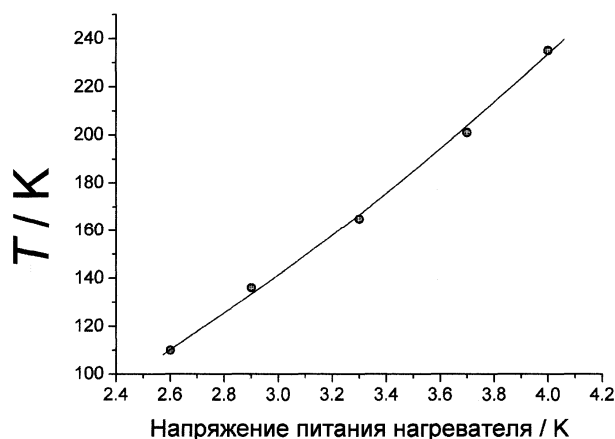
1. Bailey, M.M., & Berkland, C.J. (2009). Nanoparticle Formulations in Pulmonary Drug Delivery. *Medicinal Research Reviews*, 29, 196 -212.
2. Gagnadoux, F., Pape, A.L., Lemaire, E., Lerondel, S., Valo, I., Leblond, V., Racineux, J.-L., & Urban, T. (2005). Aerosol delivery of chemotherapy in an orthotopic 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.
18. Bailey S., Pandit A., Yin S. et al. Predictors of misunderstanding pediatric liquid medication instructions. *Fam. Med.*, 2009, 41 (10), 715-721.
19. Frush K.S., Luo X., Hutchinson P., Higgins J.N. Evaluation of a method to reduce over-the-counter medication dosing error. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 2004, 158 (7), 620-624.
20. Caldwell N.A., Rackham O. Children's doses should be measurable. *Arch. Dis. Child.*, 2009, 94 (7), 542-545.

21. McMahon S.R., Rimsza M.E., Bay R.C. Parents can dose liquid medication accurately. *Pediatrics*, 1997, 100 (3 Pt. 1), 330-333.
8. 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.
17. Onischuk, A. A., Tolstikova, T. G., An'kov, S. V., Baklanov, A. M., Valiulin, S. V., Khvostov, M. V., Sorokina, I. V., Dultseva, G. G., Zhukova N. A. (2016) Ibuprofen, indomethacin and diclofenac sodium nanoaerosol: Generation, inhalation delivery and biological effects in mice and rats, *J. Aer. Sci.* 100:164–177.
16. Onischuk, A.A., Tolstikova, T.G., Baklanov, A.M., Khvostov, M.V., Sorokina, I.V., Zhukova, N.A., An'kov, S.V., Borovkova, O.V., Dultseva, G.G., Boldyrev, V. V., Fomin, V.M., &Huang, G.S. (2014) Generation, inhalation delivery and anti-hypertensive effect of nisoldipine nanoaerosol. *Journal of Aerosol Science*, 78, 41–54.
9. 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.
10. Hinds, W.C., (1999). *Aerosol Technology. Properties, Behavior, and Measurement of Airborn Particles*. Second Edition, second ed. John Wiley & Sons, Inc., New York.
11. 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.
12. 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.
13. Oberdörster, G., Oberdörster, E., & Oberdörster, J. (2005). Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environmental Health Perspectives*. 113: 823 - 839.
14. Wong, B.A. (2007). Inhalation Exposure Systems: Design, Methods and Operation. *Toxicologic Pathology* 35, 3–14.
15. 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.
22. Серебренников Б. В., Вельяминов А. и др. Генератор аэрозолей, Полезная модель патент RU № 105564, МПК A01G15/00, опубл. 20.06.2011
23. Стернин Ю. И., Окуневский М. Б., Москалев Е. В., Электронный ингалятор, Авторское свидетельство № 2014135145/12, МПК A61M 11/00, опубл. 10.10.2015.

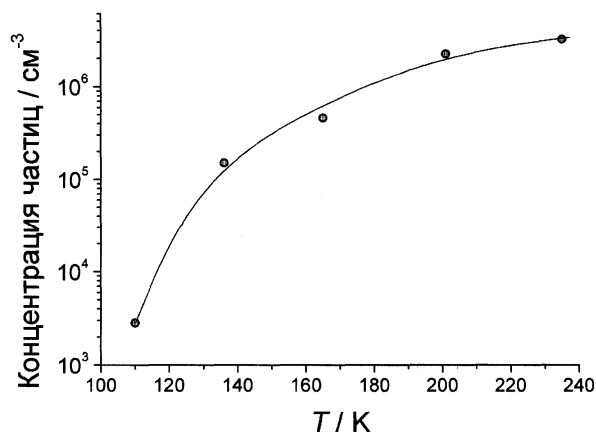
24. Новиков Н. В. ПОРТАТИВНЫЙ ЭЛЕКТРОННЫЙ ИНГАЛЯТОР, Авторское свидетельство № 2013106400/12, МПК A24F 47/00, опубл. 27.06.2013.
25. Тверезовский А. И., Стрельников В. А., Чистяков М. М. Персональный ингалятор аэрозольного действия (варианты), Авторское свидетельство № 2012121757/14, МПК A61M 15/00 , опубл. 10.11.2012.
26. 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.
27. 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

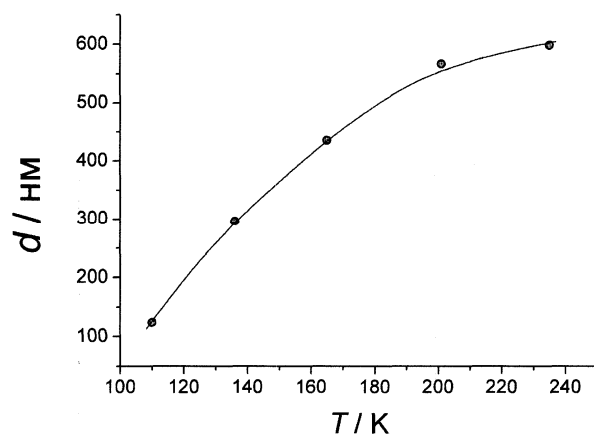
Способ генерации лекарственного средства в виде аэрозоля, включающий нагревание и подачу атмосферного воздуха на исходную субстанцию лекарственного средства, испарение исходной субстанции лекарственного средства с последующей нуклеацией полученного пересыщенного пара и конденсационным ростом образованных частиц и подачу образованных частиц в легкие пациента в виде аэрозоля, отличающийся тем, что подачу атмосферного воздуха обеспечивают принудительно с постоянной скоростью, при этом индивидуальную требуемую скорость вдоха пациента обеспечивают дополнительной подачей атмосферного воздуха в области аэрозолеобразования.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

