



(51) МПК

A61N 1/44 (2006.01)*A61N 1/00* (2006.01)*A61N 1/04* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2014116606/14, 25.04.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
25.04.2014

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 25.04.2014

(43) Дата публикации заявки: 27.10.2015 Бюл. № 30

(45) Опубликовано: 10.02.2016 Бюл. № 4

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2297254 C2, 20.04.2007. RU 33013 U1, 10.10.2003. RU 2271230 C2, 10.03.2006. EA 5396 B1, 24.02.2005. CN 202933042 U, 15.05.2013. МЕЛАЙ А. М. и др. "Пути повышения лечебного воздействия аэроионов", сб. Аккредитация и лицензирование медицинской и фармакологической деятельности", 1998, с 215-216. ХАДАРЦЕВ А. А. "Информационные технологии в (см. прод.)

Адрес для переписки:

300012, г.Тула, пр. Ленина, 92, ТулГУ, патентно-лицензионный отдел (ТулГУ)

(72) Автор(ы):

Хрупачев Александр Геннадьевич (RU),
Хадарцев Александр Агубечирович (RU),
Наумова Эльвина Муратовна (RU),
Валентинов Борис Геннадьевич (RU),
Сазонов Альберт Сергеевич (RU),
Несмеянов Анатолий Александрович (RU),
Алешичева Лариса Ивановна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Тулский государственный университет" (ТулГУ) (RU)

(54) СПОСОБ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ТРАНСПОРТИРОВКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к физиотерапии, и касается проведения ионофореза. Способ трансдермальной транспортировки лекарственного вещества включает наложение двух электродов - активного и пассивного, нанесение лекарственного вещества на дерму пациента, подачу на электроды однонаправленного тока. Ионизацию лекарственного вещества осуществляют методом его бомбардировки аэроионами высокой энергии непосредственно на дерме пациента в активном

электроде. В качестве последнего выступает генератор аэроионов высокой энергии и нанесенное на дерму вещество при обеспечении зазора между ними 20-25 мм. Способ позволяет повысить эффективность введения электронейтральных лекарственных веществ за счет их ионизации непосредственно на кожных покровах пациента при обеспечении их проникновения в глубокие слои кожи при использовании малых токов. 2 пр., 4 ил.

(56) (продолжение):

медицине", ТулГУ, 2006, 271 с. "Восстановительная медицина" под ред. ХАДАРЦЕВА А. А., Тула, 2010-2011, 232 с.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61N 1/44 (2006.01)*A61N 1/00* (2006.01)*A61N 1/04* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2014116606/14, 25.04.2014**(24) Effective date for property rights:
25.04.2014

Priority:

(22) Date of filing: **25.04.2014**(43) Application published: **27.10.2015** Bull. № 30(45) Date of publication: **10.02.2016** Bull. № 4

Mail address:

300012, g.Tula, pr. Lenina, 92, TulGU, patentno-litsenzionnyj otdel (TulGU)

(72) Inventor(s):

**Khrupachev Aleksandr Gennad'evich (RU),
Khadartsev Aleksandr Agubechirovich (RU),
Naumova Ehl'vina Muratovna (RU),
Valentinov Boris Gennad'evich (RU),
Sazonov Al'bert Sergeevich (RU),
Nesmejanov Anatolij Aleksandrovich (RU),
Aleshicheva Larisa Ivanovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe
obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Tul'skij gosudarstvennyj
universitet" (TulGU) (RU)****(54) METHOD FOR TRANSDERMAL DRUG DELIVERY**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to physical therapy, and concerns conducting ionophoresis. A method for transdermal drug delivery involves applying two electrodes - active and passive, coating patient's derma with a drug, supplying unidirectional current onto the electrodes. The drug is ionised by high-energy air ion bombardment on the patient's derma directly in the active electrode. The

latter is a high-energy air ion generator and a substance applied on the derma with a gap in between of 20-25 mm.

EFFECT: method enables providing more effective introduction of electrically neutral drugs by ionising them directly on the patient's skin with providing the penetration thereof into deep skin with using low current.

2 ex, 4 dwg

Изобретение относится к медицине, а именно к способам трансдермального приема лекарственных веществ через дерму с помощью ионофореза.

Введение лекарственных веществ, имеющих терапевтический эффект, непосредственно через кожу пациента известно с древних времен. Однако эффективность такого метода
5 невелика в связи с малой концентрацией и неглубоким их проникновением через кожный барьер.

Известен способ трансдермального введения лекарственных веществ с помощью электрофореза (ионофореза). При этом осуществляют направленное перемещение ионов в электропроводящем растворе под действием внешнего электрического поля
10 (БМЭ. М. «СЭ».1986, том 28, ст. Электрофорез, стр. 115-118). При лекарственном электрофорезе вводимые вещества проникают на небольшую глубину и могут достигать лишь подкожного жирового слоя. Недостатком предлагаемого способа введения лекарственных средств является то, что глубокому проникновению вводимых постоянным током лекарственных веществ препятствует сложная мембранная структура
15 кожи и ее электрохимическая активность, наличие свободных высокоподвижных ионов в поверхностных тканях, выраженная поляризация в коже, связывание вводимых лекарств полиэлектролитными структурами кожи. При этом невозможно таким способом вводить электронейтральные и полимерные лекарственные вещества.

В качестве наиболее близкого аналога по технической сущности является способ
20 трансдермального введения лекарственных веществ с помощью ионофореза, описанный в [Патент РФ 2271230 «Устройство для ионофореза лекарства и способ приема лекарства с его использованием»].

Активные соединения различного рода, в том числе и лекарственные вещества, можно принимать с помощью ионофореза путем наложения двух электродов на тело
25 пациента, на одном из которых расположено средство для удержания раствора, содержащего активное соединение, которое принимают, в то время как другой электрод представляет собой металлическую пластину. Эти два электрода электрически соединены с генератором тока, обычно пульсирующего однонаправленного. При этом генерируются ионы, которые проходят через барьер, представленный эпидермисом, и
30 поступают в расположенные ниже ткани, где они впитываются телом пациента. Токи, используемые при таких технологиях приема, могут иметь различную форму.

Введение лекарственных веществ с помощью ионофореза позволяет ввести их в глубокие слои кожи, так как гальванический ток повышает проницаемость биологических тканей. К тому же вещества, вводимые с помощью ионофореза, находятся
35 в более активном состоянии благодаря действию на них гальванического тока, что повышает их эффективность. При этом каждый препарат вводится со своего электрода - положительного или отрицательного.

Недостатком предлагаемого способа трансдермального введения лекарственных веществ является невозможность введения большого количества лекарственных веществ, исходно не имеющих дефицита ионов и потому не проводящих ток. Для большинства лекарственных веществ для проведения ионофореза требуется их предварительная ионизация. При этом время живучести ионизированных веществ мало и не превышает нескольких минут. Для повышения эффективности этого процесса необходимо применять большие токи, что небезопасно для пациента.

Технической задачей предлагаемого изобретения является повышение эффективности введения электронейтральных лекарственных веществ за счет их ионизации непосредственно на кожных покровах пациента при обеспечении их проникновения в
45 глубокие слои кожи при использовании малых токов.

Техническая задача решена в предлагаемом изобретении тем, что в способе трансдермальной транспортировки лекарственного вещества, включающем использование активного и пассивного электродов, нанесение лекарственного вещества на кожу пациента, подачу на электроды однонаправленного тока, проводят ионизацию лекарственного вещества путем воздействия генератора аэроионов высокой энергии, выступающего с веществом в форме активного электрода, при обеспечении зазора между ними 20-25 мм.

Сущность изобретения поясняется фигурами, где на фиг. 1 изображена схема устройства для реализации предлагаемого способа. Поз. 1 обозначен высоковольтный блок питания; поз. 2 - генератор аэроионов высокой энергии; поз. 3 - лекарственное вещество; поз. 4 - ионный транспортный канал; поз. 5 - пассивный электрод.

На фиг. 2 представлены результаты применения способа-прототипа, а именно фрагмент дермы крысы после введения адреналина, окрашена Profiline INK canon universal black, гемотоксилин-эозион $\times 10$.

На фиг. 3 и фиг. 4 представлены результаты применения способа по изобретению примеры 1 и 2 соответственно, а именно фрагмент дермы крысы после введения адреналина, окрашена Profiline INK canon universal black, гемотоксилин-эозион, $\times 10$. Поз. 1 обозначены молекулы лекарственного вещества, поз. 2 - поверхность дермы.

Предлагаемый способ осуществляют следующим образом. Лекарственный препарат наносят непосредственно на кожные покровы, или раствором смачиваются салфетки, которые накладываются на кожу пациента. От гальванически развязанного от питающей сети высоковольтного блока питания электрический ток с малой силой тока подается на активный электрод, являющийся анодом. Формируют активный электрод, размещая генератор направленных высокоэнергетических аэроионов непосредственно над поверхностью лекарственного вещества с гарантированным зазором от нее. При этом зазор составляет от 20 до 25 мм. Так как в генератор аэроионов для его работы подают напряжение не менее 20 кВ, то зазор для безопасной работы должен быть не менее 20 мм. При зазоре более 25 мм аэроионы не будут попадать на лекарственный препарат с необходимой энергией.

В качестве генератора направленных высокоэнергетических аэроионов может быть использована конструкция, например, описанная в [М.Н. Лившиц. Аэроификация: Практическое применение. Промышленное применение. М.: Стройиздат, 1990, с. 92], базирующаяся на способе получения аэроионизированного газа (воздуха) за счет эффектов образования носителей заряда в электрическом разряде. Ионизация осуществляется на металлических остриях коронирующего электрода над плоским электродом, между которыми прикладывается высокое напряжение. Наибольшая часть направленных высокоэнергетических аэроионов образуется в так называемом чехле короны электрического разряда в очень узкой области, не превышающей 0,1 мм от коронирующего острия. Этим определяется ограничение плотности потока генерируемых направленных высокоэнергетических аэроионов. Для получения необходимой и достаточной плотности потока направленных высокоэнергетических аэроионов блок генератора направленных высокоэнергетических аэроионов должен иметь большое количество коронирующих игл. Отрицательно заряженные частицы (электроны) могут как покинуть молекулу, так и присоединиться к ней, в результате чего происходит ионизация - эндотермический процесс образования ионов из нейтральных атомов или молекул. В газовой среде такой заряженный атом называется легким аэроионом. Потенциалы основных газов, образующих воздух, составляют для азота 14,5 эВ и 13,6 эВ для кислорода. Ионизатор генерирует легкие аэроионы,

образуемые при минимальной энергии, и способ получения потока обеспечивает высокую плотность потока и, следовательно, получение высокоактивного ионизированного раствора лекарственного вещества. Поток направленных высокоэнергетических аэроионов не представляет опасности для пациента.

5 Лекарственное вещество ионизируется и при этом совместно с генератором аэроионов выполняет роль активного электрода. Пассивный электрод присоединяют к положительной клемме генератора высокого напряжения, и электрический ток подается на пассивный электрод. При этом под действием возникающего электростатического поля создается ионный транспортный поток ионизированных частиц лекарственного
10 вещества через дерму, который транспортируется по образованному ионному транспортному каналу в направлении пассивного электрода. При этом ионизированные частицы транспортируются на молекулах или атомах в теле пациента, а лекарственное вещество глубоко вводится в тело пациента.

15 Более подробно техническая сущность изобретения и достигаемые эффекты могут быть проиллюстрированы следующими примерами, которые не исчерпывают все возможные варианты способа, но помогают нагляднее продемонстрировать его свойства.

Эксперименты проводились на биологическом материале, а именно на дерме экспериментального материала животного происхождения, а именно крысы. Процессы,
20 происходящие в дерме экспериментального материала животного происхождения, сходны с процессами, протекающими в дерме пациента. Сопротивление поверхностного слоя дермы указанного экспериментального материала аналогично сопротивлению верхнего слоя дермы пациента. Результаты экспериментов оценивались по глубине и плотности проникновения электронейтрального лекарственного вещества в дерму
25 крысы. Лабораторный материал в виде микросрезов фотографировали под микроскопом.

При реализации способа-прототипа электронейтральное лекарственное вещество наносилось непосредственно на дерму экспериментального материала, затем над
30 поверхностью дермы размещали анод, а под образцом размещали пассивный электрод и подавали электрический ток от генератора. Проводили процесс в течение 15 минут.

При реализации способа по изобретению электронейтральное лекарственное вещество наносилось непосредственно на дерму крысы, затем над поверхностью материала с
35 гарантированным зазором размещали генератор направленных высокоэнергетических аэроионов, подавали электрический ток от генератора на генератор направленных высокоэнергетических аэроионов и пассивный электрод. Проводили процесс в течение 15 минут. Затем микросрез фотографировали под микроскопом и оценивали глубину и плотность проникновения электронейтрального вещества.

Пример 1. В качестве электронейтрального лекарственного вещества использовали адреналин. Гарантированный зазор составлял 20 мм.

40 Пример 2. В качестве электронейтрального лекарственного вещества использовали адреналин. Гарантированный зазор составлял 25 мм.

Результаты экспериментов показали, что применение предложенного способа позволяет повысить глубину проникновения лекарственного вещества по сравнению с применением способа-прототипа. Глубина проникновения увеличивается с 2 мм при
45 применении способа-прототипа до 6 мм при применении способа по изобретению, т.е. в 2-3 раза, что отчетливо видно на микросрезках, представленных на фиг. 2, 3, 4. Также существенно возрастает плотность проникновения электронейтрального лекарственного вещества, качественная картина представлена на фиг. 2, 3, 4. Таким образом,

предлагаемый в изобретении способ позволяет повысить эффективность введения электронейтральных лекарственных веществ за счет их ионизации непосредственно на кожных покровах пациента при обеспечении их проникновения в глубокие слои кожи при использовании малых токов.

5

Формула изобретения

Способ трансдермальной транспортировки лекарственного вещества, включающий использование активного и пассивного электродов, нанесение лекарственного вещества на кожу пациента, подачу на электроды однонаправленного тока, отличающийся тем, что проводят ионизацию лекарственного вещества путем воздействия генератора аэроионов высокой энергии, выступающего с веществом в форме активного электрода, при обеспечении зазора между ними 20-25 мм.

15

20

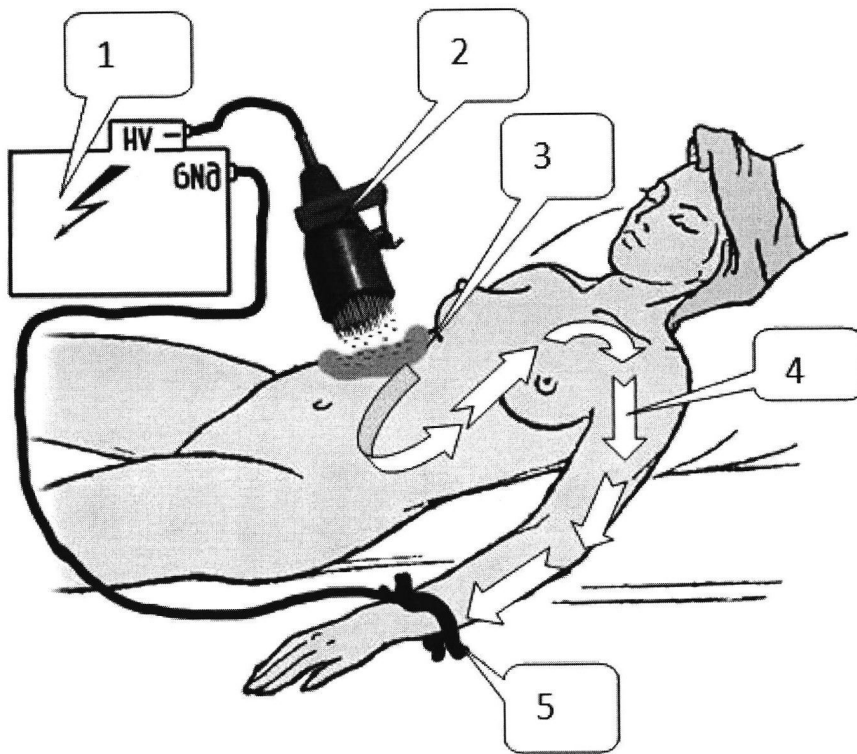
25

30

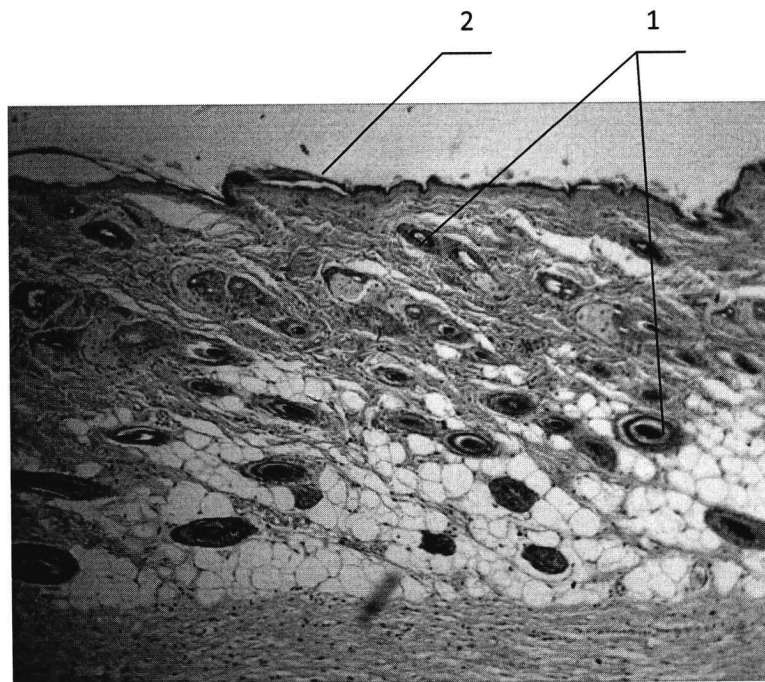
35

40

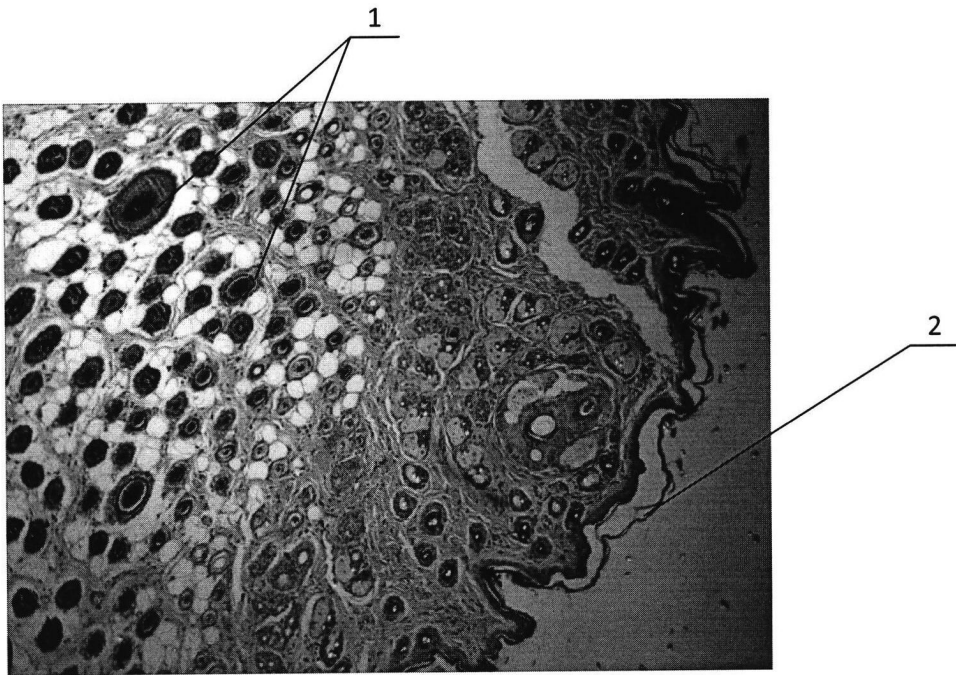
45



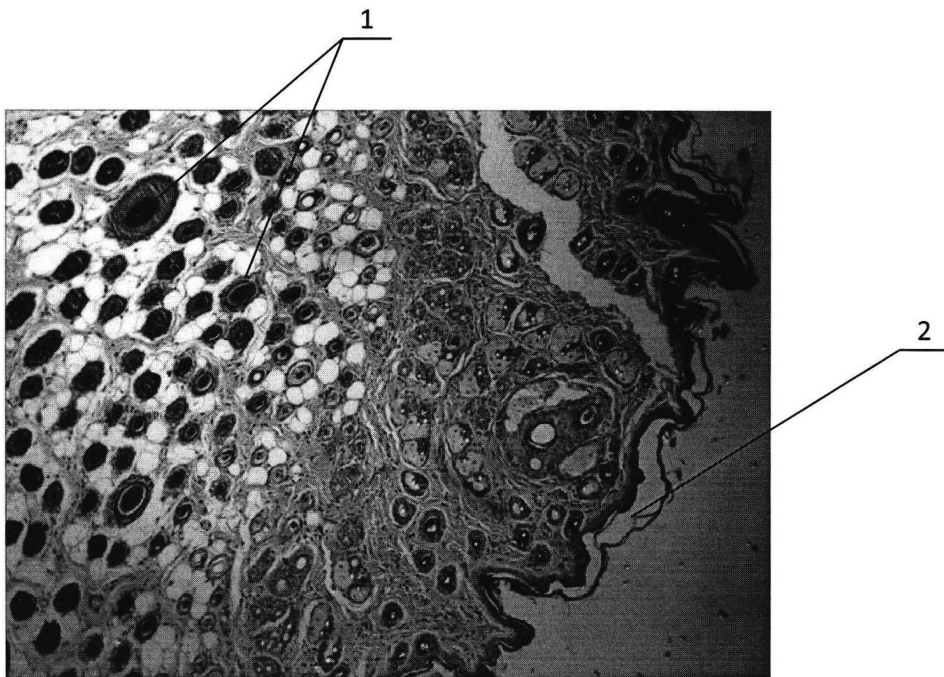
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4