

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291911** (13) **A2**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.01.31

(51) Int. Cl. *A61K 31/722* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.07.10

(54) **СРЕДСТВО И СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ**

(31) **2021120764**

(72) Изобретатель:

(32) **2021.07.14**

**Троицкий Александр Васильевич
(RU)**

(33) **RU**

(71) Заявитель:

(74) Представитель:

**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"ИННОВАЦИОННЫЕ
ТЕХНОЛОГИИ ЗДОРОВЬЯ" (RU)**

Белоусова Е.В. (RU)

(57) Изобретение относится к медицине, в частности к средствам и способам профилактики интерстициальных пневмоний различного генеза, сопровождающихся острым респираторным дистресс-синдромом. В качестве профилактического средства используется низкомолекулярный хитозан с молекулярной массой менее 50 кДа в виде водного раствора с концентрацией 0,2-1,4 мас.%. Способ введения профилактического средства ингаляционный. Технический результат - снижение степени выраженности патоморфологических изменений в легочной ткани, характерных для интерстициальной пневмонии.

202291911

A2

A2

202291911

Средство и способ профилактики интерстициальной пневмонии

Изобретение относится к медицине, в частности к средствам и способам профилактики интерстициальных пневмоний различного генеза, сопровождающихся острым респираторным дистресс-синдромом.

Интерстициальная пневмония - прогрессирующий воспалительный процесс, затрагивающий стенки альвеол и соединительную ткань паренхимы легких, с возможной вторичной внутри альвеолярной экссудацией и исходом в фиброзную перестройку легочных структур. Наиболее часто интерстициальная пневмония развивается как осложнение различных инфекций верхних дыхательных путей (синуситов, фарингитов, трахеитов, бронхитов). Несмотря на то, что классические подходы в профилактике и лечении пневмоний достаточно детально разработаны и применяются в клинической практике, вопросы профилактики интерстициальных пневмоний по-прежнему остаются актуальными. Во многом это обусловлено ростом вирусных заболеваний. В частности, пандемия COVID-19 в значительной степени актуализировала поиск новых способов профилактики интерстициальной пневмонии, так как именно пневмония при этой вирусной инфекции определяет тяжесть заболевания, остаточные явления в виде фиброза легких и даже относительно высокий процент смертности. Особенностью патогенеза интерстициальной пневмонии при COVID-19 является гиперергический иммунологический ответ на вирус SARS-CoV-2 с быстрым развитием генерализованного воспалительного процесса в легких, множественными тромбозами альвеолярных сосудов, множественными очаговыми кровоизлияниями, которые в последующем за счет активного фиброобразования трансформируются в ателектазы с нарушением нормальной оксигенации и развитием тяжелой гипоксии. Такое сочетание патофизиологических признаков характеризуется как острый респираторный дистресс-синдром. Классические противовоспалительные средства, к которым

следует прежде всего отнести нестероидные противовоспалительные препараты (ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, диклофенак и т.д.) при таком развитии патологического процесса мало эффективны. Применение глюкокортикоидов также ограничено, ввиду большого количества побочных реакций. Как правило глюкокортикоиды используются кратковременными курсами в особо тяжелых случаях, когда есть риск развития тяжелой дыхательной недостаточности. Для профилактики интерстициальной пневмонии при COVID-19 глюкокортикоиды как правило не используются ввиду значительного числа побочных эффектов. Кроме того, применение глюкокортикоидов всегда сопряжено с риском развития бактериальных и микотических суперинфекций из-за снижения иммунологической резистентности и прежде всего клеточного звена иммунитета. Для профилактики вторичного инфицирования при интерстициальной пневмонии вирусного генеза широко используют антибактериальные и фунгистатические препараты, однако их токсичность и аллергогенность для большинства подобных препаратов связана с резорбцией в системный кровоток при ингаляционном введении. В настоящее время отсутствуют эффективные антибактериальные и антимикотические препараты, которые бы действовали локально на уровне слизистых оболочек дыхательных путей и не резорбировались в системный кровоток при ингаляционном введении.

Для лечения воспалительных заболеваний легких предложено использовать агонисты никотиновых рецепторов из группы никотина, диметилфенилпиперазиния (DMPP), эпibatидина, цитизина и их производных. Введение агонистов никотиновых рецепторов ингаляционно позволяет предупреждать или останавливать развитие фиброза в дыхательных путях и легких, а также минимизировать побочные явления, свойственные многим группам препаратов, применяемых при данной патологии [патент на изобретение РФ № 2299731 «Агонисты никотиновых рецепторов для лечения воспалительных заболеваний», опублик. 27.05.2007 Бюл. №15]. Определяющим существенным недостатком заявляемых средств является высокая

токсичность предложенной группы агонистов никотиновых рецепторов. Терапевтическая эффективность этих соединений при воспалительных заболеваниях легких в основном определяется миорелаксирующим действием в отношении гладкой мускулатуры, что позволяет частично снимать бронхоспазм и улучшать реологию альвеолярного сосудистого русла. Эти соединения не обладают антибактериальным и фунгистатическим действием, они также не обладают мукоадгезивными свойствами в связи с чем при ингаляционном введении они быстро резорбируются в системный кровоток. Но даже такие эффекты агонистов никотиновых рецепторов из предложенной группы в значительной степени перекрываются токсичностью этих соединений. В связи с этим данные соединения не являются перспективными средствами для профилактики интерстициальной пневмонии, в том числе при ее сочетании с острым респираторным дистресс-синдромом.

Для лечения и профилактики легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), острых повреждений легких (ОПЛ), острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), эмфиземы легких, опосредованных активностью нейтрофильной эластазы (HNE) предложены новые производные 4-(4-циано-2-тиоарил) - дигидропиримидин-2-она. Эти соединения являются эффективными ингибиторами нейтрофильной эластазы, которая рассматривается в качестве одного из повреждающих легочную ткань агентов. Определяющим существенным недостатком предложенных соединений является воздействие только на одно звено патогенеза интерстициальной пневмонии. Кроме того, нейтрофильные эластазы, равно как и другие протеиназы, участвуют не только в разрушении эластиновых волокон, но также являются одним из физиологических факторов регуляции репаративной регенерации и фагоцитоза. Нейтрофильная эластаза не обладает антибактериальным и фунгистатическим действием. [патент на изобретение РФ № 2497813 «4-(циано-2-тиоарил) -дигидропиримидиноны и их применение», опубл. 10.11.2013 Бюл. №31].

Предложены способы, включающие введение субъекту эффективного количества ингибитора альфа1-протеиназы, очищенного при использовании хроматографии путем ежедневной ингаляции в течение долгосрочного периода времени от 21 дня до 10 лет. Отличительным определяющим недостатком предложенного способа является длительность курса введения ингибитора альфа1-протеиназы, что не позволяет рассматривать этот способ в качестве перспективного для профилактики интерстициальной пневмонии с острым респираторным дистресс-синдромом. Предложенный способ потенциально перспективен только для профилактики и лечения легочных заболеваний, ассоциированных с генетически детерминированным дефицитом ингибитора альфа1-протеиназы. Предложенные ингибиторы альфа1-протеиназы не обладают антибактериальным и фунгистатическим действием [патент на изобретение РФ № 2635482 «Ингибитор альфа-1 протеиназы для задержки начала или прогрессирования легочных обострений», опублик. 13.11.2017 Бюл. №31].

Для профилактики интерстициальной пневмонии, как осложнений острых респираторных вирусных инфекций, применяются иммуномодуляторы, которые обладают комплексным фармакологическим действием (противовоспалительным, антиоксидантным, иммуностимулирующим, интерферон индуцирующим и т.д.). К таким соединениям можно отнести азоксимера бромид (полиоксидоний). Общим определяющим недостатком приведенных иммуномодуляторов является их недостаточная эффективность для профилактики интерстициальных пневмоний в сочетании с острым респираторным дистресс-синдромом, а также отсутствие антибактериальных и фунгистатических свойств. Также с фармакологической точки зрения приведенные иммуномодуляторы являются классическими стимуляторами интерфероногенеза и их дополнительные фармакологические эффекты во многом опосредованы через стимуляцию выработки эндогенного интерферона иммунными клетками [Булгакова В.А. Иммуномодуляторы для профилактики и лечения острых респираторных

инфекций: эффективность Азоксимера бромиды // Терапевтический архив. 2014. Т.86. № 12, С.92-97] и циклоферон [патент на изобретение РФ № 2281097 «Лекарственное средство, включающее циклоферон, способ его приготовления и применения», опубл. 10.08.2006 Бюл. №22].

Описан способ профилактики пневмонии и респираторного дистресс-синдрома взрослых при аспирации желудочного содержимого. В данном случае этиологическим фактором развития пневмонии является химический фактор (соляная кислота) и пепсин желудочного сока. Способ заключается в интубации больного, перевода на искусственную вентиляцию легких, проведения санационной бронхоскопии. Из медикаментозных средств вводят глюкокортикоиды и антибиотики и не позднее 12 ч – дегочной сурфактант в виде препарата «Сурфактант-VL», сеансами по 4-6 часов в течение 2-3 дней. Способ обеспечивает быструю стабилизацию состояния больных и повышает их выживаемость при использовании небольших суммарных курсовых доз сурфактанта. Определяющим существенным недостатком способа является отсутствие доказательства профилактического действия при интерстициальной пневмонии бактериального и вирусного генеза, а также отсутствие антибактериальных и фунгистатических свойств [патент на изобретение РФ №2149018 «Способ профилактики пневмонии и респираторного дистресс-синдрома взрослых при аспирации желудочного содержимого», опубл. 20.05.2000, Бюл. №14].

В качестве средства профилактики интерстициальной пневмонии, вызываемой *Streptococcus pneumoniae PspA, Spr 1895, PsaA*, предложено использовать вакцины на основе гибридного белка из различных иммуногенных эпитопов, на которые вырабатывается специфический иммунный ответ с формированием иммунологической памяти, а также компонентов флагеллина в качестве адьюванта, соединенные гибкими мостиками. Недостатком предложенного технического решения является применимость для профилактики интерстициальной пневмонии, вызываемой только определенным видом патогенного микроорганизма [патент на

изобретение РФ №2510281 «Вакцина против пневмонии, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*, на основе гибридного белка», опубл. 27.03.2014, Бюл. №9]. Близкое техническое решение использовано при создании живой вакцины на основе штамма *Enterococcus faecium L3* для профилактики и лечения пневмонии, вызываемой пневмококками *Streptococcus pneumoniae*. Для этого в структуру пилей *Enterococcus faecium L3* включают антиген клинически актуального патогенного микроорганизма. Это достигается введением гена *pspf* патогенных пневмококков в хромосомную ДНК пробиотического штамма *Enterococcus faecium L3*. Вакцина, созданная на основе пробиотического штамма микроорганизмов, обладает выраженным иммуногенным и протективным эффектами в отношении любого серологического штамма пневмококка. Недостатком заявляемого способа является его эффективность только в отношении интерстициальной пневмонии, вызываемой только пневмококками, в отношении других микроорганизмов данная вакцина, ввиду ее узкой селективности, неэффективна [патент на изобретение РФ №2701733 «Живая вакцина на основе штамма пробиотиков *Enterococcus faecium L3* для профилактики инфекции, вызванной *Streptococcus pneumoniae*», опубл. 01.10.2019, Бюл. №28].

Для профилактики интерстициальной пневмонии предложено использовать ингаляции водных растворов окисленного декстрана с молекулярной массой от 10 до 50 килоДальтон (кДа) с концентрациями 0,5 – 10,0 масс. %. Недостатком предложенного способа является отсутствие антибактериальных и фунгистатических свойств у окисленного декстрана. Его фармакологическое действие при ингаляционном введении в основном направлено на стимуляцию фагоцитоза и активацию макрофагов, локализованных в подслизистом слое бронхоальвеолярного дерева легких. При этом окисленный декстран не обладает мукоадгезивными свойствами ввиду того, что муцин слизи представлен в основном кислыми мукополисахаридами и они с декстраном обладают одноименным

отрицательным зарядом. Дополнительно за счет отсутствия мукоадгезивных свойств окисленный декстран при ингаляционном введении может обладать резорбтивным действием и всасываться в системный кровоток [патент на изобретение РФ №2747550 «Средство для профилактики интерстициальной пневмонии», опубл. 06.05.2021, Бюл. №13].

Для профилактики и лечения COVID-19 предложено использовать гексапептид формулы $\text{H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg-OH}$ (I) или его фармацевтически приемлемой соли [патент на изобретение РФ № 2728938 «Применение даларгина для производства средств лечения профилактики пневмонии», опубл. 03.08.2020, Бюл. №22 и патент на изобретение РФ № 2728939 «Применение даларгина для производства средств лечения коронавирусной инфекции Covid-19», опубл. 03.08.2020 Бюл. №22]. Учитывая сложность моделирования данного заболевания *in vivo*, предложено использовать модель пневмонии, индуцированной внутри трахеальным введением липополисахарида (ЛПС-индуцированная пневмония), которая также, как и COVID-19 развивается в виде интерстициальной пневмонии с преобладанием острого респираторного дистресс-синдрома. Подобная экспериментальная модель детально описана во многих источниках [Рыбакова А.В., Макарова М.Н., Соколов В.Д., Крышень К.Л, Ходько С.В., Макаров В.Г. Методические указания по экспериментальному Моделированию ЛПС индуцированной острой пневмонии у крыс // Международный вестник ветеринарии, 2013. № 4, С. 106-116; Кательникова А.Е. и соавт. Экспериментальные модели острого бронхита на животных // Лабораторные животные для научных исследований, 2019, №1, С. 127-150; Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Сундуков Д.В., Голубев М. А. Морфологическая характеристика легких при ингаляции липополисахарида и перфторана // Общая реаниматология, 2015, Том 11, №1, С. 7-13].

Наиболее близким к заявляемому техническим решением (прототипом) является применение неспецифического лекарственного средства, содержащего гексапептид формулы $\text{H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg-OH}$ (I) или

его фармацевтически приемлемую соль, для профилактики интерстициальной пневмонии [патент на изобретение РФ № 2728938 «Применение даларгина для производства средств лечения профилактики пневмонии», опубл. 03.08.2020, Бюл №22]. В заявляемом лекарственном средстве гексапептид формулы (I) содержится в количестве 0,01 – 1,0 масс. %, остальное фармацевтические наполнители и вспомогательные вещества. Примеры вспомогательных веществ: очищенная вода, вода для инъекций, пропелленты, растворители, антимикробные консерванты, поверхностно-активные вещества, стабилизирующие агенты, эмульгаторы, буферные компоненты для поддержания значения pH на уровне 3,0-8,5. В соответствии с прототипом гексапептид формулы (I) вводят интраназально, внутримышечно или ингаляционно. Заявленное лекарственное средство применяют в количестве от 0,1 до 50 мг в одной дозе. К не эксклюзивным примерам возбудителей пневмонии, при которой гексапептид формулы (I) профилактирует пневмонию, являются вирусы гриппа Alpha influenza virus (серотипы H1N1, H1N2, H2N2, H3N2, H5N1, H7N9) и Beta influenza virus; коронавирусы SARS-CoV, SARS-CoV-2, MERS; респираторно-синцитиальный вирус человека Human orthopneumovirus; бактерии *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Escherichia coli*; грибы *Aspergillus*, *Mucor*, *Candida*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Pneumocystis*, *C. albicans*, *P. Carinii*. Профилактическую эффективность гексапептида формулы (I) тестировали на модели пневмонии у мышей, индуцированной эндотрахеальным введением липополисахарида. После введения липополисахарида и индуцирования пневмонии гексапептид формулы (I) вводился мышам опытных групп интраназально, внутримышечно и ингаляционно в дозе 10 мкг/кг в течение 5 дней. Через 120 часов после индукции пневмонии у животных извлекали легкие, высушивали до постоянного веса и определяли соотношение сухого веса к влажному весу легкого (критерий оценки – отек легкого). Профилактическое введение гексапептида формулы (I) достоверно предупреждало отек легких, один из

симптомов развивающейся интерстициальной пневмонии. Определяющим недостатком средства-прототипа является его недостаточная профилактическая эффективность при интерстициальной пневмонии и ингаляционном введении, отсутствие антибактериальных и фунгистатических свойств, а также отсутствие мукоадгезивных свойств и возможность резорбтивного действия при ингаляционном введении, что значительно повышает риск развития аллергических реакций.

Задачей, на решение которой направлено заявляемое изобретение, является повышение качества целевого продукта.

Техническим результатом, достигаемым при осуществлении изобретения, является снижение степени выраженности патоморфологических изменений в легочной ткани, характерных для интерстициальной пневмонии.

Решение поставленной задачи достигается тем, что в заявляемом способе в качестве профилактического средства используют раствор низкомолекулярного хитозана (менее 50 кДа) с концентрацией 0,2 – 1,4 масс. %, который вводится ингаляционным способом.

Раскрытие сущности изобретения

Способ профилактики интерстициальной пневмонии включающий ингаляционное введение раствора низкомолекулярного хитозана (менее 50 кДа) с концентрацией 0,2 – 1,4 масс. %.

В качестве фармацевтически приемлемого растворителя может быть использована вода очищенная.

Для сравнительной оценки профилактического действия заявляемого средства и гексапептида в виде фармакопейного препарата «Даларгин», описанного в прототипе, проводили гистологическое исследование легких мышей линии АСR при профилактике ЛПС-индуцированной интерстициальной пневмонии ингаляционным способом. Исследование проведено на 30 мышах-самцах линии АСR, которым интраназально вводили 20 мкл раствора (концентрация 20 мг/мл) липополисахарида (ЛПС) *Escherichia*

coli с последующим ингаляционным введением в опытных группах окисленного декстрана или гексапептида формулы (I) в течение 5 минут с последующим выведением из эксперимента через 24 часа. Все животные в исследовании были разделены на 5 групп: 1 группа - контрольная - мыши-самцы линии ACR с интраназальным введением 20 мкл раствора ЛПС (2 мг/мл) и последующим выведением из эксперимента через 24 часа; 2 группа - мыши-самцы линии ACR с интраназальным введением 20 мкл раствора ЛПС (2 мг/мл) с последующим ингаляционным введением раствора гексапептида формулы (I) с концентрацией 1 мг/мл (фармакопейный препарат «Даларгин») в течение 5 мин. и выведением из эксперимента через 24 часа; 3 группа - мыши-самцы линии ACR с интраназальным введением 20 мкл раствора ЛПС (2 мг/мл) с последующим ингаляционным введением 0,2 масс. % раствора низкомолекулярного хитозана (менее 50 кДа) в течение 5 мин. и выведением из эксперимента через 24 часа; 4 группа - мыши-самцы линии ACR с интраназальным введением 20 мкл раствора ЛПС (2 мг/мл) с последующим ингаляционным введением 1,4 масс. % раствора низкомолекулярного хитозана (менее 50 кДа) в течение 5 мин. и выведением из эксперимента через 24 часа. Материалом для гистологического исследования служили образцы легочной ткани (правая нижняя доля), которые подвергали стандартной гистологической обработке с последующим окрашиванием гематоксилином и эозином для визуализации методом прямой световой микроскопии. Гистологические исследования проводили с помощью микроскопа Axio Imager A1 с фотокамерой Axio Cam MRc (Carl Zeiss, Германия). При этом в срезах образцов легочной ткани мышей оценивали следующие патоморфологические изменения: степень выраженности интерстициального и альвеолярного отека, гемоциркуляторных нарушений, клеточной воспалительной инфильтрации, деструктивных изменений (участков эмфиземы, ателектазов, дистрофии и некроза эпителия бронхов).

Результаты сравнительного исследования профилактического действия заявленного средства и средства по прототипу представлены в Таблице 1.

Таблица 1. Сравнительный морфометрический анализ патоморфологических изменений на срезах образцов легочной ткани мышей при ЛПС-индуцированной интерстициальной пневмонии

Параметры исследования	Группы исследования			
	1 группа (контроль ная)	2 группа (средство прототип)	3 группа (заявляемое средство), 0,2% раствор низкомолекулярн ого хитозана (менее 50 кДа)	4 группа (заявляемое средство), 1,4% раствор низкомолекулярн ого хитозана (менее 50 кДа)
Степень выраженности интерстициально го и альвеолярного отека	+++	++/+++	++	+
Степень выраженности гемоциркуляторн ых нарушений (полнокровие, стаз, агрегация эритроцитов, тромбообразован ие в сосудах легких,	+++	++/+++	++	+

кровоизлияния)				
Степень выраженности клеточной воспалительной инфильтрации межальвеолярны х перегородок	+++	+++	++	++
Степень выраженности деструктивных изменений (участков эмфиземы, ателектазов, дистрофии и некроза эпителия bronхов) в образцах легких	+++	+++	+	+

Примечание: +++ - резко выраженные изменения, ++ - умеренные изменения, + слабые изменения. Когда стоит смешанный вариант, например, "++/+++", то это значит, что изменения носят в зависимости от полей зрения на препарате под микроскопом от слабых изменений до умеренных.

Как видно из представленных результатов заявляемое средство по морфологическим критериям оценки обладает в сравнении со средством-прототипом, более выраженным профилактическим действием на модели ЛПС-индуцированной интерстициальной пневмонии.

Дополнительно исследовали антибактериальную активность средства прототипа и растворов низкомолекулярного хитозана в отношении

Staphylococcus aureus, *Proteus vulgaris* и *Candida albicans* [Raafat D., Barga K., Haas A. et al. Insights into the mode of action of chitosan as an antibacterial compound // Appl. Environ. Microbiol. 2008. Vol. 74. P. 3764–3773; Куликов, С.Н. Антимикотическая активность низкомолекулярного хитозана и его влияние на морфологию клеток *Candida albicans* / С.Н.Куликов, Р.З.Хайруллин, Д.Р.Шакирова, Е.А.Степнова, В.Е.Тихонов, С.А.Лопатин, В.П. Варламов // Материалы 10-ой международной конференции «Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана». Нижний Новгород, 2010. С. 213-217]. Результаты исследования представлены в Таблице 2.

Таблица 2

Ингибирующая активность	Средство прототип	0,2% раствор низкомолекулярного хитозана (менее 50 кДа)	1,4% раствор низкомолекулярного хитозана (менее 50 кДа)
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	+++	+++
<i>Proteus vulgaris</i>	-	++	++
<i>Candida albicans</i>	-	++	+++

Примечание: +++ - резко выраженная ингибирующая активность, ++ - умеренная ингибирующая активность, + слабая ингибирующая активность, - отсутствие ингибирующей активности.

Также оценивали резорбцию раствора низкомолекулярного хитозана (с молекулярной массой менее 50 кДа) с концентрацией 1,4 масс. % при его ингаляционном введении мышам линии АСР. Для этого в хитозан вводили флуоресцентный зонд (акридонуксусная кислота) и оценивали резорбцию низкомолекулярного хитозана по флуоресценции крови на спектрофлуориметре Varioskan Flash» при длине волны возбуждения/эмиссии - 390/445 нм. Как показали исследования низкомолекулярный хитозан (молекулярной массой менее 50 кДа) при ингаляционном введении

практически не резорбируется в системный кровоток, что коррелирует с его мукоадгезивными свойствами. Положительно заряженный низкомолекулярный хитозан образует ионные комплексы с отрицательно заряженными мукополисахаридами муцина.

Выбранный в заявляемом техническом решении диапазон концентраций низкомолекулярного хитозана (с молекулярной массой менее 50 кДа) подобран экспериментально. При концентрациях раствора менее 0,2 масс. % профилактическое действие в отношении интерстициальной пневмонии снижается, а использование растворов свыше 1,4 масс. % нецелесообразно ввиду высокой вязкости, снижающей образование стабильных аэрозолей при ингаляции стандартными небулайзерами.

Неочевидность заявляемого технического решения вытекает из отсутствия в современной научно технической литературе сведений относительно эффективности ингаляционного введения растворов низкомолекулярного хитозана (с молекулярной массой менее 50 кДа) для профилактики интерстициальной пневмонии. Дополнительно растворы низкомолекулярного хитозана при ингаляционном введении действуют только на уровне слизистых оболочек дыхательных путей, не подвергаясь резорбтивному действию и не проникая в системный кровоток, что значительно снижает риск развития аллергических реакций. Мукоадгезивные свойства низкомолекулярного декстрана при ингаляционном введении также потенциально перспективны для профилактики вторичного инфицирования при интерстициальной пневмонии за счет того, что низкомолекулярный хитозан обладает выраженными антибактериальным и фунгистатическим действием. При этом подобный эффект будет локальным в области слизистой оболочки бронхоальвеолярного дерева без резорбции низкомолекулярного хитозана в системный кровоток, что с одной стороны повышает качество профилактики интерстициальной пневмонии и ее осложнений, с другой стороны минимизирует потенциальный риск побочных эффектов аллергического характера.

Осуществление изобретения

Заявляемое техническое решение иллюстрируется следующими примерами конкретного выполнения.

Пример 1. Приготовление лекарственного средства для ингаляций.

Таблица 3

Состав	Содержание, масс. %
Низкомолекулярный хитозан (с молекулярной массой менее 50 кДа)	0,2
Вода очищенная	До 100

Для приготовления лекарственного средства для ингаляций, низкомолекулярный хитозан (с молекулярной массой менее 50 кДа) растворяют в очищенной воде в соотношениях, указанных в таблице 3, затем разливают во флаконы по 30 мл. Для профилактики интерстициальной пневмонии полученный раствор вводится субъекту, нуждающемуся в этом, ингаляционно в виде аэрозоля с помощью небулайзера в стандартной дозе (3-5 мл в зависимости от типа небулайзера).

Пример 2. Приготовление лекарственного средства для ингаляций.

Таблица 4

Состав	Содержание, масс. %
Низкомолекулярный хитозан (с молекулярной массой менее 50 кДа)	0,7
Вода очищенная	До 100

Для приготовления лекарственного средства для ингаляций, низкомолекулярный хитозан (молекулярной массой менее 50 кДа) растворяют в очищенной воде в соотношениях, указанных в таблице 4, затем разливают во флаконы по 30 мл. Для профилактики интерстициальной пневмонии

полученный раствор вводится субъекту, нуждающемуся в этом, ингаляционно в виде аэрозоля с помощью небулайзера в стандартной дозе (3-5 мл в зависимости от типа небулайзера).

Пример 3. Приготовление лекарственного средства для ингаляций.

Таблица 5

Состав	Содержание, масс. %
Низкомолекулярный хитозан (молекулярной массой менее 50 кДа)	1,0
Вода очищенная	До 100

Для приготовления лекарственного средства для ингаляций, низкомолекулярный хитозан (молекулярной массой менее 50 кДа) растворяют в очищенной воде в соотношениях, указанных в таблице 5, затем разливают во флаконы по 30 мл. Для профилактики интерстициальной 5пневмонии полученный раствор вводится субъекту, нуждающемуся в этом, ингаляционно в виде аэрозоля с помощью небулайзера в стандартной дозе (3-5 мл в зависимости от типа небулайзера).

Пример 4. Приготовление лекарственного средства для ингаляций.

Таблица 6

Состав	Содержание, масс. %
Низкомолекулярный хитозан (молекулярной массой менее 50 кДа)	1,4
Вода очищенная	До 100

Для приготовления лекарственного средства для ингаляций, низкомолекулярный хитозан (молекулярной массой менее 50 кДа) растворяют в очищенной воде в соотношениях, указанных в таблице 6, затем разливают во флаконы по 30 мл. Для профилактики интерстициальной пневмонии полученный раствор вводится субъекту, нуждающемуся в этом, ингаляционно в виде аэрозоля с помощью небулайзера в стандартной дозе (3-5 мл в зависимости от типа небулайзера).

Формула изобретения

1. Способ профилактики интерстициальной пневмонии, включающий применение низкомолекулярного хитозана с молекулярной массой менее 50 кДа в виде водного раствора с концентрацией 0,2 – 1,4 масс. %.

2. Способ профилактики интерстициальной пневмонии по п.1, отличающийся тем, что средство применяется в виде ингаляций.