



(51) МПК
A61K 31/442 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)
A61K 9/72 (2006.01)
A61M 11/00 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
B82B 3/00 (2006.01)
B82Y 5/00 (2011.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2014150853/15, 15.12.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
15.12.2014

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 15.12.2014

(43) Дата публикации заявки: 10.07.2016 Бюл. № 19

(45) Опубликовано: 27.07.2016 Бюл. № 21

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: SU 1165410 А, 07.07.1985. RU 2445119 С2, 20.03.2012. RU 2491072 С2, 27.08.2013. US 6521212 В1, 18.02.2003. М.П.Анисимов и др. Наноаэрозоли в интенсивной терапии. Современные подходы к поиску эффективных средств адресной доставки лекарственных препаратов у критических пациентов., Журнал "Медицина и образование в Сибири", 2012, N 6. БАКЛАНОВ А.М. (см. прод.)

Адрес для переписки:

630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, 4/1,
 Институт теоретической и прикладной
 механики им. С.А. Христиановича Сибирского
 отделения Российской академии наук (ИТПМ
 СО РАН)

(72) Автор(ы):

Фомин Василий Михайлович (RU),
 Болдырев Владимир Вячеславович (RU),
 Онищук Андрей Александрович (RU),
 Толстикова Татьяна Генриховна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
 учреждение науки Институт теоретической
 и прикладной механики им. С.А.
 Христиановича Сибирского отделения
 Российской академии наук (ИТПМ СО РАН)
 (RU)

**(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПУТЕМ ИНГАЛЯЦИОННОГО
ВВЕДЕНИЯ АЭРОЗОЛЯ ГИПОТЕНЗИВНОГО ПРЕПАРАТА**

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к способу лечения артериальной гипертензии у млекопитающих, включая людей, и может быть использовано для экстренного лечения острых гипертонических состояний, например гипертонического криза. Согласно предлагаемому способу осуществляют ингаляционное введение аэрозольного гипотензивного препарата в терапевтически эффективном количестве из группы антагонистов кальция в наноаэрозольной форме с размером частиц в пределах 5-200 нм и их концентрацией в

диапазоне 10^3 - 10^8 см⁻³. В качестве гипотензивного препарата используют нифедипин или нисолдипин. Техническим результатом настоящего изобретения является быстрое снижение (на 25%) артериального давления за счет ингаляционной доставки лекарственного средства в форме наноразмерного аэрозоля, повышение эффективности лечения артериальной гипертензии за счет высокой биодоступности применяемых препаратов в наноаэрозольной форме и снижения их терапевтической дозы, 7 ил., 4 табл.

(56) (продолжение):

Свойства наноаэрозоля, образующегося при нагреве органических соединений. АВТОРЕФЕРАТ диссертации на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук, Новосибирск, 26.12.2014. A.A.Onischuk et al., Generation, inhalation delivery and antihypertensive effect of nisoldipine nanoaerosol, Journal of aerosol Science, 2014, vol.78, 41-54.

R U 2 5 9 3 0 1 6 C 2

R U 2 5 9 3 0 1 6 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/4422 (2006.01)*A61K 9/12* (2006.01)*A61K 9/72* (2006.01)*A61M 11/00* (2006.01)*A61P 9/12* (2006.01)*B82B 3/00* (2006.01)*B82Y 5/00* (2011.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2014150853/15, 15.12.2014**(24) Effective date for property rights:
15.12.2014

Priority:

(22) Date of filing: **15.12.2014**(43) Application published: **10.07.2016** Bull. № 19(45) Date of publication: **27.07.2016** Bull. № 21

Mail address:

**630090, g. Novosibirsk, ul. Institutskaja, 4/1, Institut
teoreticheskoj i prikladnoj mekhaniki im. S.A.
KHristianovicha Sibirskogo otdelenija Rossijskoj
akademii nauk (ITPM SO RAN)**

(72) Inventor(s):

**Fomin Vasilij Mikhajlovich (RU),
Boldyrev Vladimir Vyacheslavovich (RU),
Onishshuk Andrej Aleksandrovich (RU),
Tolstikova Tatyana Genrikhovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe byudzhetnoe
uchrezhdenie nauki Institut teoreticheskoj i
prikladnoj mekhaniki im. S.A. KHristianovicha
Sibirskogo otdeleniya Rossijskoj akademii nauk
(ITPM SO RAN) (RU)**

(54) METHOD FOR TREATING ARTERIAL HYPERTENSION BY INHALATION DELIVERY OF HYPOTENSIVE PREPARATION AEROSOL

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: present invention relates to medicine, particularly to a method for treating arterial hypertension in mammals, including humans, and can be used for emergency treatment of acute hypertension conditions, for example, hypertensive crisis. Disclosed method involves the pulmonary administration of aerosol hypotensive preparation in a therapeutically effective amount consisting of calcium antagonist group in nano-sized aerosol form with the particle size of 5-

200 nm and their concentration in the range of 10^3 - 10^8 cm^{-3} . Nifedipine or nisoldipin is used as a hypotensive preparation.

EFFECT: technical result: is fast reduction (by 25 %) of blood pressure by inhalation delivery of a drug in the form of nano-sized aerosol, higher efficiency of arterial hypertension treatment due to high bioavailability of used preparations in nano-sized aerosol form and reduction of their therapeutic dose.

1 cl, 7 dwg, 4 tbl

Изобретение относится к медицине, в частности к способам лечения артериальной гипертензии у млекопитающих, включая людей путем ингаляционного введения аэрозольных лекарственных препаратов, и может быть использовано для купирования острых гипертонических состояний, например гипертонического криза.

5 Артериальная гипертензия является одной из самых актуальных проблем терапии. В настоящее время в мире 30% населения имеют повышенное артериальное давление (АД), т.е. систолическое кровяное давление более 140 мм ртутного столба (мм рт. ст.) или диастолическое кровяное давление более 90 мм рт. ст. Кроме того, пациенты с кровяным давлением 120/80 мм рт. ст. или выше составляют группу повышенного риска
10 развития гипертензии и рассматриваются как пациенты с состоянием предгипертензии. Известные способы лечения артериальной гипертензии имеют целью снизить повышенное артериальное давление АД для больных молодого и среднего возраста до 130/85 мм рт. ст., для лиц пожилого возраста до 140/90 мм рт. ст.

Наиболее часто для лечения гипертензии применяются пероральные формы введения
15 лекарственных средств для лечения гипертензии. Используются препараты основных классов (диуретики, бета-блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты ангиотензиновых рецепторов, альфа-блокаторы [1-3]. Достоинством орального способа является удобство, так как он не требует специальных приспособлений и квалифицированного труда медицинского
20 персонала. К недостаткам этого способа относят сравнительно медленное развитие фармакологического эффекта (30-60 мин), низкая биодоступность лекарственных препаратов (40-60%), что делает его непригодным для терапии неотложных состояний, и низкую биодоступность лекарственных препаратов (40-60%). Увеличение дозы препаратов при пероральном введении может сопровождаться развитием побочных
25 эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

В лечебной практике получили также распространение инъекционные способы введения лекарственных препаратов. Зачастую они являются незаменимыми, особенно при неотложных состояниях, если требуется достижение быстрого лечебного эффекта в условиях, когда состояние больного не позволяет осуществить их введение с помощью
30 других способов. Для инъекционных путей введения характерна высокая биодоступность препаратов (до 100%), быстрое развитие терапевтического эффекта, возможность точного дозирования. В частности, применяется инъекционное введение лекарственных препаратов при лечении артериальной гипертензии [4, 5]. Недостатками инъекционных путей введения являются частое развитие флебитов и тромбозов, инфекционных
35 осложнений в виде абсцессов, возможное развитие воздушной эмболии, негативное психоэмоциональное восприятие, связанное с болезненностью инъекций. Применение инъекционного способа требует наличия специальных инструментов и оборудования, медицинских навыков и нередко может проводиться только в условиях стационара. Кроме того, инъекционное введение практически неприменимо для водонерастворимых
40 субстанций ввиду невозможности приготовления водного раствора, а использование эмульгаторов зачастую приводит к такому негативному побочному действию, как тромбозэмболии.

В течение последних трех десятков лет появились новые наноаэрозольные формы доставки лекарственных средств. В частности, быстро расширяется спектр системных
45 лекарств наноразмерного диапазона, которые могут быть доставлены ингаляционным путем. При доставке 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 [6-9]. Оптимальным местом доставки 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. Одним из критических параметров, влияющих на эффективность осаждения 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 [10-17]. Кроме того, важным фактором является время растворения частиц лекарственного средства в альвеолярной области. После растворения субстанция проникает в кровоток чрезвычайно быстро, в течение минуты для липофильных молекул и порядка десятка минут для водорастворимых субстанций [9, 18]. Время растворения для наноразмерных частиц гораздо более короткое, чем для частиц субмикронного и микронного диапазонов. Поэтому время достижения лекарственного действия существенно короче и точность дозировки выше для наночастиц по сравнению с микронными.

Известен способ ингаляционного введения лекарственного препарата (фармацевтической композиции) по патенту [19], действующего на сердечно-сосудистую систему, который предусматривает введение препаратов в виде сухого или жидкого аэрозоля с масс-медианным аэродинамическим диаметром частиц от 0,8 до 2,0 мкм, обеспечивающий гипотензивный эффект при ингаляционном введении композиции, включающей нифедипин.

Недостатком данного способа является крупный размер частиц аэрозоля, что приводит к тому, что не более 20% частиц осаждаются в альвеолах, не индивидуальная субстанция нифедипина, а композиция. Кроме того, такие крупные частицы обладают относительно большим временем растворения в альвеолах по сравнению с наночастицами. В результате, использование крупного размера частиц для ингаляционной доставки лекарственного средства приводит к большой неопределенности в дозировке.

Наиболее близким к заявленному изобретению, является способ лечения гипертонических кризов, описанный в авторском свидетельстве [20] и принятый за прототип, в котором описан ингаляционный способ лечения гипертонических кризов путем аэрозольного введения гипотензивного препарата ганглиоблокатора гигрония с размером частиц 0,5-5 мкм. Лекарственные аэрозоли вводят посредством ультразвуковых серийных генераторов.

К недостаткам прототипа следует отнести крупный размер частиц аэрозоля, приводящий к большой неопределенности в дозировке.

Задачей предлагаемого изобретения является повышение эффективности лечения артериальной гипертонии введением наноаэрозольной формы лекарственных препаратов, за счет повышения биодоступности препаратов, а также снижения их терапевтически эффективного количества при ингаляционном введении, точности контроля количества поступившего лекарственного средства.

Предлагаемый способ включает введение аэрозольного гипотензивного препарата в терапевтически эффективном количестве, новым является то, что вводят препарат, из группы антагонистов кальция, в наноаэрозольной форме с размером частиц в пределах 5-200 нм и их концентрацией в диапазоне 10^3 - 10^8 см⁻³.

Положительный эффект достигается в быстром снижении (на 25%) артериального давления за счет ингаляционной доставки лекарственного средства в наноаэрозольной форме.

В заявляемом способе используют препараты в наноаэрозольной форме, полученные методом нуклеации пересыщенного пара, позволяющим получать наночастицы с высокой концентрацией и стабильностью, посредством разработанного генератора.

Установлено, что в случае аэрозольной доставки понижение давления наблюдается уже при 0,1 мг на кг живого веса. Наблюдается одинаковое снижение давления при аэрозольном и внутривенном введении при одинаковых дозах. Это указывает на то, что ингаляционная доза соответствует системно доставленной дозе. Было обнаружено, что при аэрозольной ингаляции наблюдается такой же гипотензивный эффект, что и при оральном введении но при дозе на два порядка меньшей оральной.

Предлагаемое изобретение иллюстрируется чертежами, на которых изображены:
на фиг. 1 - схема образования наноаэрозоля в аэрозольном генераторе;
на фиг. 2 - схема ингаляционной установки;
на фиг. 3 - хроматограммы исходной субстанции нисолдипина и аэрозольных частиц, полученных возгонкой исходной субстанции;
на фиг. 4 - изображение лабораторных крыс в камерах «NoseOnly» при проведении ингаляционных экспериментов;
на фиг. 5 - относительное понижение артериального давления $(P_0 - P)/P_0$ для крыс ВИСТАР и НИСАГ (P_0) и P - давление до и после воздействия нисолдипина или нифедипина. соответственно) в зависимости от дозы лекарственного средства; использовались камеры типа "Whole Body";
на фиг. 6 - легкие лабораторных крыс контрольной группы (которым не вводилось лекарственное средство);
на фиг. 7 - легкие лабораторных крыс после ингаляции наночастиц нисолдипина средним диаметром 120 нм.

Способ реализуется следующим образом.

Лекарственные гипотензивные наноаэрозоли, такие как (нифедипин или нисолдипин), получают методом гомогенной нуклеации посредством разработанного генератора с дозирующим устройством, генерирующего наноаэрозоль с размером частиц в пределах 5-200 нм и их концентрацией $10^3 - 10^8 \text{ см}^{-3}$. Полученный аэрозоль вводят в организм в терапевтически эффективном количестве путем ингаляции.

Возможность достижения положительного эффекта от использования изобретения подтверждается проведенными экспериментами *in vivo*.

Осуществление настоящего изобретения основано на полученном антигипертензивном эффекте при использовании гипотензивных препаратов в наноаэрозольной форме с размером частиц в пределах 5-200 нм при проведении ингаляционных экспериментов на лабораторных животных. Данный способ позволяет быстро, легко и безопасно доставить препарат в легкие, как млекопитающего, так и человека.

Принцип генерации наноаэрозоля гипотензивных средств показан на фиг. 1. Генератор аэрозоля представляет собой цилиндрический канал с внешним нагревом 1, внутри которого находится исходная субстанция гипотензивного препарата 2. Фильтрованный воздух подают на вход генератора. Внутри генератора на выходе из зоны нагрева образуется пересыщенный пар 3. В области пересыщения образуется наноаэрозоль в результате наступления стадии нуклеации 4 из пересыщенного пара 3.

В случае если субстанция подвержена термическому разложению при нагреве до высоких температур, используется принцип затопленной струи (т.е. пар лекарственного средства, выходящий через сопло из зоны нагрева, смешивается со встречным потоком холодного воздуха) для достижения условий аэрозолеобразования при относительно низких температурах нагрева исходной субстанции 2.

5 Схема ингаляции включает аэрозольный генератор 5, ингаляционные камеры 6 для крыс, и аэрозольный спектрометр 7 для измерения аэрозольной концентрации и распределения частиц по размерам (фиг. 2). Поток аэрозоля из генератора 5 подается в ингаляционную камеру 6. Счетная концентрация частиц и их средний диаметр
10 варьировались в диапазонах 5-200 нм и 10^5 - 10^7 см⁻³, соответственно, изменением температуры генератора 5. Спектры частиц хорошо описывались логнормальным распределением со стандартным геометрическим отклонением $\sigma_g=1.4$.

Хроматографические измерения показали химическую идентичность наночастиц и исходной субстанции. Пример хроматографических спектров приведен на фиг. 3.

15 Ингаляционные эксперименты проводились на крысах линий ВИСТАР и НИСАГ с массой тела 190-210 и 330-370 г, соответственно (крысы Вистар (Wistar) - гибридная альбиносная линия, выведенная в Вистаровском институте в 1906 г.; крысы НИСАГ (ISIAN) - крысы с наследственно-индуцированной стрессом артериальной гипертензией),
20 полученных из вивария Института цитологии и генетики СО РАН.

Для ингаляции использовалась камера "Whole Body" (WB) объемом 2000 см³ (в которую помещалась лабораторная крыса целиком), выполненная из кварца и нержавеющей стали и "Nose Only" (NO). В камере WB находилось по одному лабораторному животному не ограниченному в перемещении по камере. В камере NO
25 тело крысы было изолировано от аэрозоля, и в аэрозольном потоке находился только нос животного (фиг. 4).

Далее, в качестве примера описаны эксперименты по измерению понижения артериального давления в результате ингаляционной доставки нисолдипина или нифедипина. Животных делили на четыре группы. Первую группу подвергали
30 воздействию аэрозоля в камерах WB или NO в течение 40 мин. Второй группе вводили внутривенно субстанцию нисолдипина или нифедипина, при этом доза варьировалась от 5×10^{-3} до 3.5×10^{-1} мг на кг живого веса. Животным третьей группы нисолдипин или нифедипин вводился орально от 3.5×10^{-3} до 35 мг на кг живого веса (мг/кг).

35 Четвертая группа подвергалась воздействию чистого воздуха в течение 40 мин в камере (контроль). Поток аэрозоля или чистого воздуха через камеры составлял 45 см³/с. Время экспозиции составляло 40 мин. Крысы первой и четвертой групп экспонировались в одних и тех же условиях (четвертая группа - чистым воздухом, первая - аэрозолем). Перед экспозицией и непосредственно после экспозиции
40 проводилось неинвазивное автоматическое измерение артериального давления с помощью хвостовой манжеты на приборе LE 5007 (Panlab, Испания).

Относительное понижение давления определялось как разность между исходным давлением и давлением после экспозиции, отнесенная к исходному давлению. Результаты измерений приведены в таблицах 1-4, где P_0 и P - давление до и после воздействия
45 лекарственного средства, соответственно; n - счетная концентрация аэрозоля, d_a - средний арифметический диаметр.

Таблица 1. Результаты измерений гипотензивного эффекта для крыс группы 1 (аэрозольное введение).

№	Линия	P_0 / мм рт. ст.	P / мм рт. ст.	$n/\text{см}^3$	d_a / нм	Камера	доза (мг/кг)	$(P_0-P)/P_0$
1.	ВИСТАР	142.6	112	9.3E6	123.1	WB	0.23	0.215
2.	ВИСТАР	141.5	112.8	1.1E7	120.1	WB	0.32	0.203
3.	ВИСТАР	138.8	123.4	1.2E7	110.7	WB	0.29	0.111
4.	ВИСТАР	134.5	120.3	1.1E7	115.2	WB	0.25	0.106
5.	ВИСТАР	144	121	7.6E6	98.7	WB	0.15	0.160
6.	ВИСТАР	139.7	123.5	9.5E6	84.8	WB	0.13	0.116
7.	ВИСТАР	144	132.8	9.4E6	92.6	WB	0.15	0.078
8.	ВИСТАР	128.4	103.8	1.0E7	129.5	WB	0.31	0.192
9.	ВИСТАР	128.3	120.2	1.1E7	106.1	WB	0.23	0.063
10.	ВИСТАР	136.8	124.6	1.1E7	130.3	WB	0.30	0.089
11.	ВИСТАР	124.7	102.7	1.3E7	78.8	WB	0.16	0.176
12.	ВИСТАР	138.3	103.8	1.3E7	161.7	WB	0.53	0.249
13.	ВИСТАР	136.5	107.3	1.2E7	85.3	WB	0.17	0.214
14.	ВИСТАР	132.7	100	1.4E7	128.6	WB	0.43	0.246
15.	ВИСТАР	126.2	102.3	4.7E6	35.2	WB	8.8E-3	0.189
16.	ВИСТАР	113.0	103.5	5.3E6	32.7	WB	8.2E-3	0.084
17.	ВИСТАР	135.2	137	1.1E6	20.71	WB	5.8E-4	-0.013

№	Линия	P_0 /мм рт. ст.	P /мм рт. ст.	$n/\text{см}^3$	$d_a/\text{нм}$	Камера	доза (мг/кг)	$(P_0-P)/P_0$
18.	ВИСТАР	125.3	128.3	4.5E6	56.33	WB	0.028	-0.024
19.	ВИСТАР	136.8	119.7	5.1E6	119.95	WB	0.14	0.125
20.	ВИСТАР	133.5	145	3.5E6	32.64	WB	5.5E-3	-0.086
21.	ВИСТАР	133	140.8	2.7E6	32.05	WB	3.7E-3	-0.059
22.	ВИСТАР	137.7	118.5	3.7E6	115.49	WB	0.092	0.139
23.	ВИСТАР	131.4	134.3	3.3E6	109.33	WB	0.078	-0.022
24.	ВИСТАР	132.3	129.2	4.2E6	140.93	WB	0.14	0.023
25.	ВИСТАР	141.0	122	1.6E6	77.2	NO	0.014	0.134
26.	ВИСТАР	134.33	107	1.6E6	121.4	NO	0.040	0.203
27.	ВИСТАР	156.75	120.25	1.6E6	202.5	NO	0.39	0.233
28.	ВИСТАР	166	110.2	1.7E6	205	NO	0.41	0.336
29.	НИСАГ	228.58	169	5.6E6	88.4	WB	0.043	0.261
30.	НИСАГ	196.5	152.5	5.3E6	113	WB	0.06	0.224
31.	НИСАГ	206.5	171.8	5.3E6	139.2	WB	0.085	0.168
32.	НИСАГ	210.8	157.8	5.1E6	139.7	WB	0.079	0.251
33.	НИСАГ	207.7	199.7	5.5E6	132.2	WB	0.073	0.039
34.	НИСАГ	193.8	193	3.0E6	25	WB	1.1E-3	0.004
35.	НИСАГ	242.0	192.7	4.59E6	43.3	WB	6.8E-3	0.204
36.	НИСАГ	183.3	182.5	4.6E6	56.5	WB	0.013	0.004
37.	НИСАГ	207.3	165.8	5.0E6	44.4	WB	7.6E-3	0.200
38.	НИСАГ	176	151	4.8E6	43.3	WB	6.4E-3	0.142

Таблица 2. Результаты измерений гипотензивного эффекта для крыс группы 2 (внутривенное введение).

№	Линия	P_0 /мм рт. ст.	P /мм рт. ст.	Доза (мг/кг)	$(P_0-P)/P_0$
1.	ВИСТАР	165	159	0.022	0.036
2.	ВИСТАР	113	113	0.022	0
3.	ВИСТАР	145	145	0.06	0
4.	ВИСТАР	127	133	0.06	-0.047
5.	ВИСТАР	159	133	0.22	0.163
6.	ВИСТАР	156	150	0.22	0.038
7.	ВИСТАР	154	127	0.22	0.175
8.	ВИСТАР	147	119	0.35	0.190
9.	ВИСТАР	152	122	0.35	0.197

Таблица 3. Результаты измерений гипотензивного эффекта для крыс группы 3 (оральное введение)

№	Линия	P_0 /мм рт. ст.	P /мм рт. ст.	Доза (мг/кг)	$(P_0-P)/P_0$
1	ВИСТАР	105	107	0.0035	-0.02
2	ВИСТАР	108	112	0.0035	-0.04
3	ВИСТАР	109	98	0.0035	0.10
4	ВИСТАР	116	114	0.035	0.02
5	ВИСТАР	114	113	0.035	0.01
6	ВИСТАР	107	107	0.035	0.0
7	ВИСТАР	95	82	0.35	0.14
8	ВИСТАР	96	108	0.35	-0.13
9	ВИСТАР	104	92	0.35	0.12
10	ВИСТАР	99	100	0.35	-0.01
11	ВИСТАР	100	105	0.35	-0.05
12	ВИСТАР	104	110	0.35	-0.06
13	ВИСТАР	95	115	0.35	-0.21
14	ВИСТАР	101	99	0.35	0.02
15	ВИСТАР	98	92	1.0	0.06
16	ВИСТАР	116	95	1.0	0.18
17	ВИСТАР	100	83	1.0	0.17
18	ВИСТАР	102	84	1.0	0.18
19	ВИСТАР	102	89	1.0	0.12
20	ВИСТАР	100	98	1.0	0.02
21	ВИСТАР	108	109	3.5	-0.01
22	ВИСТАР	116	90	3.5	0.22
23	ВИСТАР	127	106	3.5	0.17
24	ВИСТАР	115	101	3.5	0.12
25	ВИСТАР	116	126	3.5	-0.09
26	ВИСТАР	97	71	10	0.27
27	ВИСТАР	102	90	10	0.11
28	ВИСТАР	99	72	35	0.27
29	ВИСТАР	99	64	35	0.35
30	ВИСТАР	99	79	35	0.20

Таблица 4. Результаты измерений гипотензивного эффекта для крыс группы 4 (контроль).

№	Линия	P_0 /мм рт. ст.	P /мм рт. ст.	Камера	$(P_0-P)/P_0$
1	ВИСТАР	121	126	WB	0.036
2	ВИСТАР	131	131	WB	0.0
3	ВИСТАР	140	137	WB	0.021
4	ВИСТАР	144	148	WB	-0.029
5	НИСАГ	184	206	WB	-0.12

На фиг. 5 для крыс ВИСТАР и НИСАГ проведено сравнение относительного понижения давления для различных способов доставки лекарственного средства в зависимости от дозы нисолдипина или нифедипина. Можно увидеть, что в случае аэрозольной доставки понижение давления наблюдается уже при дозах 0.1 мг на кг. Важно отметить хорошее совпадение дозозависимых эффектов для аэрозольного и внутривенного способов доставки. Это совпадение говорит о том, что ингаляционная доза примерно равна системно доставленной дозе. Важно также отметить, что при аэрозольной ингаляции наблюдается такой же гипотензивный эффект, что и при оральной доставке, но при ингаляционной дозе на два порядка меньшей, чем оральная доза.

Для того, чтобы выявить возможные морфологические изменения в легких после ингаляционной доставки, был проведен гистологический анализ. Животные подверглись ингаляции аэрозоля со средним диаметром частиц 80, 120 и 200 нм, что соответствовало ингаляционной дозе 0,04, 0,12 и 1,2 мг/кг, соответственно (фиг. 6 и 7). Гистоморфологический анализ образцов тканей легких животных не выявил

патологических отклонений от нормы.

Все манипуляции с животными проводились согласно Женевской конвенции (Страсбург, 1986 года).

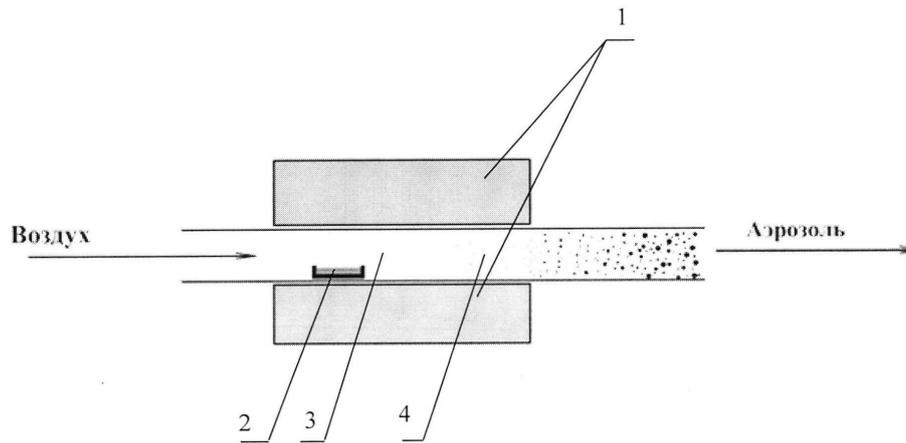
Таким образом, предлагаемым изобретением показано повышение эффективности лечения артериальной гипертонии при ингаляционном введении наноаэрозоля гипотензивного препарата за счет высокой биодоступности применяемых препаратов и снижения (на два порядка) их терапевтической дозы.

Источники информации:

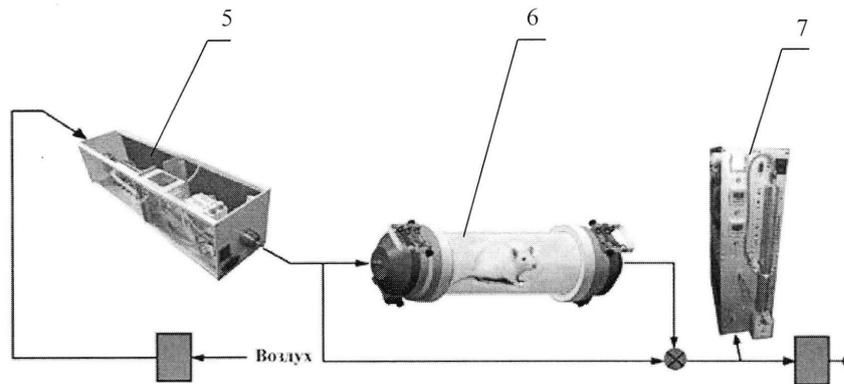
1. Патент США №5071642, МПК А61К 31/44, А61К 31/455, А61К 47/00, опублик. 10.12.1991.
2. Патент США №2009214664, МПК А61К 31/4422, А61К 9/16, опублик. 27.08.2009.
3. Патент Китая №101516352, МПК А61К 31/4422, А61К 9/16, А61К 9/24, опублик. 26.08.2008.
4. Патент №2391980, МПК А61К 31/4422, А61Р 9/02, опублик. 22.10.2008.
5. Патент США №4481191, МПК А61К 38/00, А61Р 9/06, А61Р 9/12, опублик. 06.11.1984.
6. 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.
7. 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.
8. Laube, B.L. (2005). The Expanding Role of Aerosols in Systemic Drug Delivery. *Gene Therapy, and Vaccination. Respiratory Care* 50, 1161-1176.
9. 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.
10. 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.
11. Hinds, W.C., (1999). *Aerosol Technology. Properties, Behavior, and Measurement of Airborn Particles. Second Edition, second ed.* John Wiley & Sons. Inc., New York.
12. 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.
13. Hussain, M., Madl, P., & Khan, A. (2011). Lung deposition predictions of airborne particles and the emergence of contemporary diseases Part-1. *the Health* 2, 51-59.
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. 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.
16. Oberdörster. G., Oberdörster, E., & Oberdörster, J. (2005). Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environmental Health Perspectives*. 113: 823-839.
17. Wong, B.A. (2007). *Inhalation Exposure Systems: Design, Methods and Operation.* *Toxicologic Pathology* 35, 3-14.
18. Rabinowitz, J.D., Wensley. M., Lloyd. P., Myers. D., Shen, W., Lu. A., Hodges, C., Hale, R., Mufson. D., & Zaffaroni. A. (2004). Fast onset medications through thermally generated aerosols. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 309, 769-775.
19. Патент №2445119, МПК А61К 47/40, А61К 47/30, А61К 9/12, А61К 9/72, А61К 9/

1

Способ лечения артериальной гипертензии путем ингаляционного введения аэрозоля гипотензивного препарата

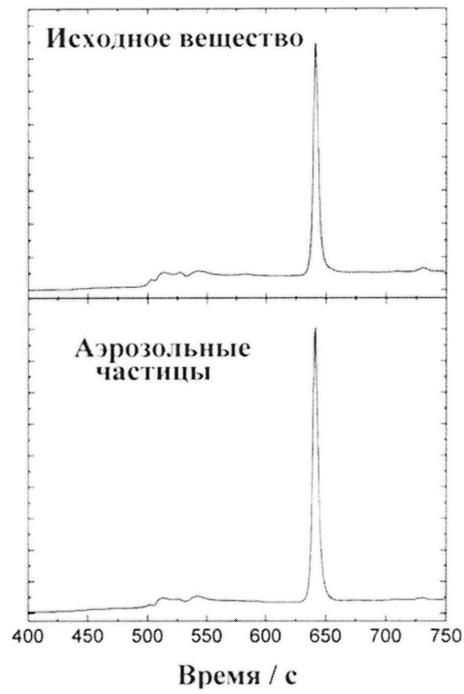


Фиг.1

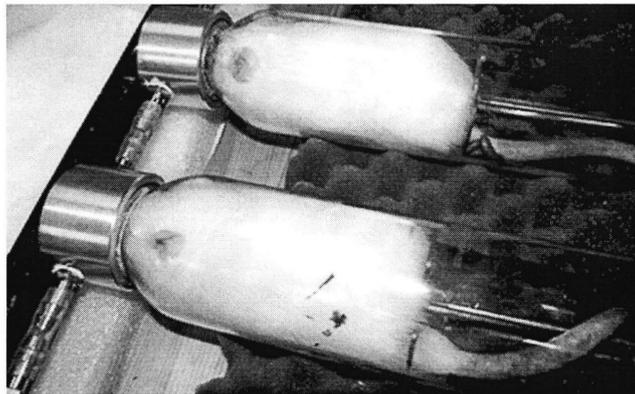


Фиг. 2

Способ лечения артериальной гипертензии путем ингаляционного введения аэрозоля гипотензивного препарата

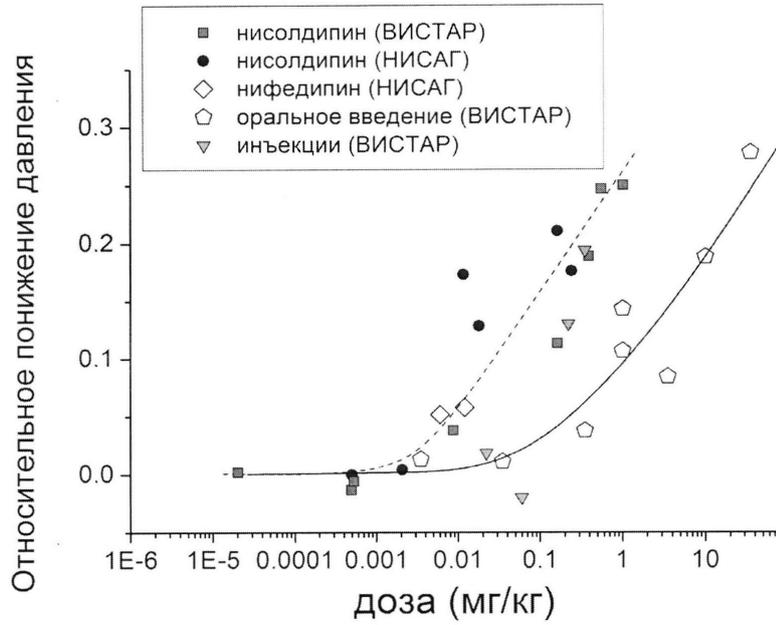


Фиг. 3

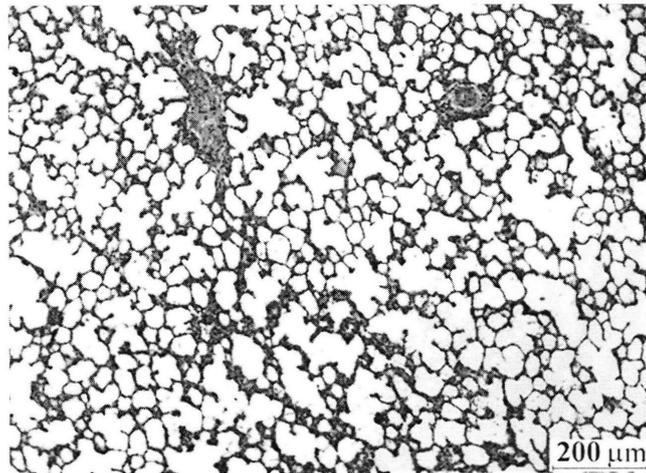


Фиг. 4

Способ лечения артериальной гипертензии путем ингаляционного введения аэрозоля гипотензивного препарата

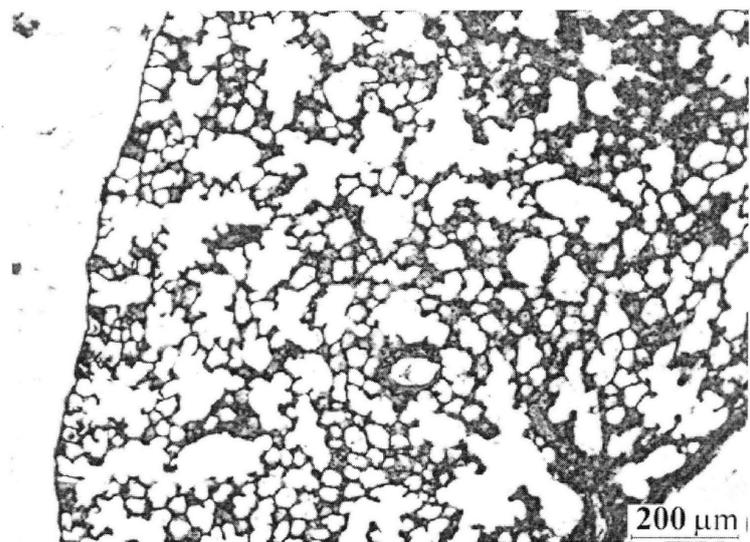


Фиг. 5



Фиг. 6

Способ лечения артериальной гипертензии путем ингаляционного введения аэрозоля гипотензивного препарата



Фиг. 7