

Данное изобретение относится к фармацевтической композиции для нанесения на слизистую оболочку, предназначенной для применения в фармакотерапии, содержащей нерастворимое в воде и/или слаборастворимое в воде вещество, лекарственное средство, и водную среду и имеющей осмотическое давление менее 290 мОсм. В частности, данное изобретение относится к фармацевтической композиции для нанесения на слизистую оболочку, содержащей нерастворимое в воде и/или слаборастворимое в воде вещество, лекарственное средство, и водную среду и имеющей осмотическое давление менее 290 мОсм, которая превосходит общепринятые фармацевтические композиции для нанесения на слизистую оболочку вследствие эффективной и высокой проникаемости в кровь в слизистой оболочке.

Данное изобретение относится также к фармацевтической композиции для нанесения на слизистую оболочку, содержащей гемостатический агент и лекарственное средство. Более конкретно, данное изобретение относится к фармацевтической композиции для нанесения на слизистую оболочку, в которой лекарственное средство было смешано с гемостатическим агентом и которая превосходит общепринятые фармацевтические композиции для нанесения на слизистую оболочку вследствие высокой проникаемости и удерживаемости в слизистой оболочке.

Нанесение на слизистую оболочку как способ фармакотерапии было признано в качестве ценного способа лекарственной терапии в силу того, что (1) оно делает возможным прямое нанесение на пораженный участок при заболевании локальных участков, таких как слизистая оболочка носа, слизистая оболочка рта и влагалищная слизистая оболочка, (2) его прямые эффекты для системных заболеваний могут ожидать, например, в случае применения назального распыления в слизистую оболочку носа и в случае суппозитория, вводимого в ректальную слизистую оболочку, и (3) его применение легко сравнимо с инъекцией, например, введение перорального лекарственного средства, нацеленного на слизистую оболочку кишечника, и т.п. Например, фармацевтические препараты для нанесения на слизистую оболочку уже были доступны вследствие причины (1) в случае назальных спреев для лечения аллергического ринита и вследствие причины (2) в случае суппозитория для облегчения боли.

В качестве фармацевтических препаратов для локальных заболеваний, связанных со слизистой оболочкой, Saunders et al., (WO 92-14473), например, обеспечивает суспензионный препарат, содержащий Типредан в качестве основного лекарственного средства, в виде фармацевтического препарата для лечения аллергического ринита. Также Helzner (WO 97-01337) обеспечивает фармацевтический препарат, со-

держащий антигистаминное лекарственное средство, стероид и воду, в качестве фармацевтического препарата для лечения аллергического ринита. Кроме того, в качестве фармацевтического препарата для локальных заболеваний, связанных со слизистой оболочкой, Kim et al., (WO 98-00178) обеспечивает суспензионный препарат, обладающий тиксотропным свойством, в виде фармацевтического препарата для нанесения на слизистую оболочку носа. Suzuli et al., (Japanese Examined Patent Publication (Kokoku) No. 60 (1985)-34925) также обеспечивает фармацевтический препарат пролонгированного действия для введения в полость носа, который делает возможной эффективную доставку лекарственного средства в концентрации, достаточной для получения терапевтического эффекта.

В качестве фармацевтических препаратов для системных заболеваний были обеспечены несколько способов, которые усиливают всасывание лекарственных средств через слизистую оболочку. Nagata et al., (Japanese Unexamined Patent Publication (Kokai) No.63 (1988) - 303931), например, обеспечивает способ нанесения в полость носа высвобождающего гормон роста фактора в жидкой форме, имеющей коэффициент осмотического давления 1 (осмотическое давление 290 мОсм) или ниже, в качестве способа, обеспечивающего быстрое и эффективное всасывание высвобождающего гормон роста фактора через слизистую оболочку носа в кровотоки. Кроме того, Ohwaki et al., (Japanese Unexamined Patent Publication (Kokai) No. 60 (1985) - 123426) обеспечивает способ нанесения в полость носа раствора секретина, имеющего коэффициент осмотического давления 1-5 (осмотическое давление 290-1450 мОсм) и pH 2-5, в качестве способа, обеспечивающего быстрое всасывание секретина через слизистую оболочку носа в кровотоки. Далее, Awatsu et al., (Pharm. Res. Vol. 10, No. 9, 1372-1377, 1993) обеспечивает способ нанесения на слизистую оболочку носа фармацевтического раствора, к которому был добавлен в качестве усилителя всасывания лауриловый простой эфир полиоксиэтилена (9), в качестве способа, делающего возможным эффективное всасывание гранулоцитарного колониестимулирующего фактора через слизистую оболочку носа в кровообращение.

Однако при нанесении этих фармацевтических препаратов на слизистую оболочку может происходить стекание жидкости по каплям или фармацевтические препараты могут быстро выделяться наружу из ткани слизистой оболочки вследствие функции мукоцилиарного клиренса и т.д. перед адекватным транспортом или проникновением в ткань слизистой оболочки. Вследствие этого перенос адекватного количества лекарственного средства в кровь не может быть осуществлен при попытке системного введения через транспорт в кровообращение. Кро-

ме того, способ применения усилителя всасывания до сих пор не реализован вследствие того, что усилитель всасывания связан раздражением слизистой оболочки носа. С другой стороны, при попытке локального введения через удержание лекарственного средства в ткани слизистой оболочки адекватное количество этого лекарственного средства не может быть удержано в этой ткани. Кроме того, даже в случае решения проблемы удерживаемости проникновение в ткань слизистой оболочки является неадекватным.

Таким образом, необходима разработка фармацевтического препарата для нанесения на слизистую оболочку, который делает возможным перенос адекватного количества лекарственного средства через слизистую оболочку в кровотоки после нанесения на слизистую оболочку. Альтернативно, необходима разработка фармацевтического препарата для нанесения на слизистую оболочку, который делает возможными транспорт и удержание в ткани слизистой оболочки адекватного количества лекарственного средства при нанесении на слизистую оболочку.

Таким образом, целью данного изобретения является создание фармацевтической композиции для нанесения на слизистую оболочку, которая имеет эффективную и высокую проникаемость через слизистую оболочку в кровь при нанесении на слизистую оболочку.

Целью данного изобретения является также обеспечение фармацевтической композиции для нанесения на слизистую оболочку, которая имеет эффективную и высокую проникаемость в слизистую оболочку и удерживаемость в слизистой оболочке при нанесении на слизистую оболочку.

В результате активных исследований для достижения вышеупомянутой первой цели авторы данного изобретения обнаружили, что можно обеспечить фармацевтический препарат для нанесения на слизистую оболочку, который превосходит общепринятую жидкую композицию вследствие эффективной и высокой проникаемости через слизистую оболочку в кровь, путем приготовления лекарственного средства, которое содержит нерастворимое в воде и/или слабо растворимое в воде вещество и которое имеет осмотическое давление менее 290 мОсм.

Усиленное всасывание лекарственного средства через слизистую оболочку посредством регуляции осмотического давления фармацевтического препарата описано в патенте Ohwaki и было сообщено в статье Awazu et al., (Pharm. Res. Vol. 10, No. 9, 1372-1377, 1993). Однако эти явления наблюдаются только в препаратах, являющихся водными растворами, которые не содержат нерастворимого в воде и/или слабо растворимого в воде вещества, и, следовательно, существенно отличаются от фармацевтического препарата согласно изобретению, в

котором включение нерастворимого в воде и/или слабо растворимого в воде вещества является существенным. Кроме того, в патенте Osada было показано, что всасывание через слизистую оболочку носа крысы фактора, высвобождающего гормон роста, было более высоким, когда этот препарат имеет коэффициент осмотического давления 1 (осмотическое давление 290 мОсм) или ниже, и в патенте Ohwaki оно является более высоким, когда секретин имеет коэффициент осмотического давления 1 (осмотическое давление 290 мОсм) или выше, и в патенте Awazu всасывание гранулоцитарного колониестимулирующего фактора является более высоким, когда этот препарат имеет осмотическое давление 285 мОсм, чем в случае, когда оно равно 174 мОсм. Эти наблюдения, следовательно, предполагают, что нельзя просто думать, что данное изобретение позволяет усиливать всасывание независимо от типа используемого лекарственного средства. В этих препаратах в виде водных растворов степень усиления всасывания путем регуляции осмотического давления является максимально 3-кратной в сравнении с изотоническими фармацевтическими препаратами, и, следовательно, степень усиления в 10-20 раз данного изобретения является неожиданной.

Патентные заявки Saunders (WO 92-14473) и Helzner (WO 97-01337), упомянутые выше, описывают фармацевтические препараты, содержащие нерастворимое в воде и/или слабо растворимое в воде вещество. Однако патентная заявка Saunders (WO 92-14473) не указывает осмотическое давление фармацевтических препаратов в общем, в формуле изобретения, и упоминает только в описании, что предпочтительна изотоничность, и патентная заявка Helzner не указывает осмотическое давление фармацевтических препаратов в общем, в формуле изобретения, и упоминает только в описании, что предпочтительно добавление изотонического агента. Таким образом, на основании этих патентов нельзя ожидать сильного усиления всасывания при низких осмотических давлениях.

Таким образом, неожиданным является то, что эффект усиления всасывания лекарственного средства через слизистую оболочку является значительным при совместном присутствии нерастворимого в воде и/или слабо растворимого в воде вещества. То есть, хотя имеются сообщения о том, что в некоторых препаратах, являющихся водными растворами, наблюдается эффект низкого осмотического давления, мы неожиданно обнаружили, что этот эффект мог наблюдаться путем добавления нерастворимого в воде и/или слабо растворимого в воде вещества и этот эффект не зависел от типа используемого лекарственного средства.

Таким образом, объектом изобретения является водная фармацевтическая композиция

для нанесения на слизистую оболочку, содержащая одно или несколько нерастворимых в воде и/или слаборастворимых в воде веществ и одно или несколько лекарственных средств и имеющая осмотическое давление менее 290 мОсм. Эта композиция является фармацевтической композицией для нанесения на слизистую оболочку, которая превосходит известные фармацевтические композиции для нанесения на слизистую оболочку вследствие заметно эффективной и высокой проницаемости в кровь в слизистой оболочке.

В результате исследований для достижения вышеупомянутой второй цели авторы изобретения обнаружили, что путем приготовления фармацевтического препарата, в котором к фармацевтическому препарату, содержащему лекарственное средство, был добавлен гемостатический агент, может быть обеспечена фармацевтическая композиция для нанесения на слизистую оболочку, имеющая эффективную и высокую проницаемость в слизистую оболочку и удерживаемость в слизистой оболочке.

Таким образом, вторым объектом изобретения является фармацевтическая композиция для нанесения на слизистую оболочку, содержащая один или более гемостатических агентов и одно или несколько лекарственных средств, и, более конкретно, водная фармацевтическая композиция для нанесения на слизистую оболочку, содержащая один или несколько гемостатических агентов, одно или несколько нерастворимых в воде и/или слаборастворимых в воде веществ и одно или несколько лекарственных средств и имеющую осмотическое давление менее 290 мОсм. Эта композиция является фармацевтической композицией для нанесения на слизистую оболочку, которая превосходит общепринятые фармацевтические композиции для нанесения на слизистую оболочку вследствие более эффективной и высокой проницаемости и удерживаемости в слизистой оболочке.

Краткое описание рисунков

Фиг. 1 представляет собой график, показывающий зависимость между осмотическим давлением и биодоступностью в результате, который сравнивает коэффициент поглощения (абсорбционную способность) флуоресцеина в рабочем примере 1 и сравнительном примере 1.

Фиг. 2 представляет собой график, показывающий зависимость между осмотическим давлением и биодоступностью в результате, который сравнивает коэффициент поглощения (абсорбционную способность) 5-карбоксивфлуоресцеина в рабочем примере 2 и сравнительном примере 2.

Фиг. 3 представляет собой график, показывающий зависимость между осмотическим давлением и биодоступностью в результате, который сравнивает коэффициент поглощения (абсорбционную способность) кальцитонина лосо-

ся в рабочем примере 3 и сравнительном примере 3.

Фиг. 4 представляет собой фотографию, показывающую распространение композиции, когда композицию данного изобретения, имеющую осмотическое давление 10 мОсм (А), или композицию, имеющую осмотическое давление 290 мОсм (изотоническое давление), добавляют к физиологическому солевому раствору, имеющему такое же осмотическое давление, которое имеет слизь (тем самым стимулируя слизь) на слизистой оболочке.

Согласно изобретению в качестве лекарственного средства может быть применен любой агент, такой как, например, снотворное средство, средство против страха, противосудорожное средство, анальгезирующее жаропонижающее средство, местное анестезирующее средство, спазмолитическое средство, стимулирующее деятельность сердца, диуретическое (мочегонное) средство, сосудосуживающее средство, сосудорасширяющее средство, бронхолитическое средство, лекарственное средство против пептической язвы, анальгезирующее (болеутоляющее) средство, гормональный препарат, противоядие, вакцина, антибиотик, химиотерапевтическое средство, лекарственное средство против болезни Паркинсона, психоневротическое средство, миорелаксант, средство против аритмии, гипотензивное средство, гиполипидемическое средство, респираторный стимулятор, отхаркивающее средство, устраняющее метеоризм (ветрогонное) средство, витамин, антиаллергическое средство и т.п. Среди них предпочтительными являются относительно липорастворимые агенты, и характерные примеры включают в себя липорастворимые витамины, стероиды и простагландины. Среди высокорастворимых в воде агентов предпочтительными являются агенты, имеющие высокую молекулярную массу, и характерные примеры включают в себя белки и пептиды.

Агенты, обнаруживающие полезные эффекты при их присутствии в слизистой оболочке, включают в себя, например, противоаллергические лекарственные средства, такие как травиласт, амлексанокс, репиринаст, ибудиласт, тазаноласт, пемироласт, оксатомид, гидрохлорид азеластина, терфенадин, астемизол, кромогликат натрия, фумарат кетотифена, фумарат эмедастина, гидрохлорид эпинастина, меквитазин, тозилат суплатаста, озагрел, сератородаст, пранлукаст, ингибиторы 5-липоксигеназы и активирующие тромбоциты антагонисты; стероиды для ринита и астмы, такие как дипропионат беклометазона, пропионат флутиказона, флунизолид и мометазон; вакцины, такие как вакцина гриппа НА, и агенты для генной терапии, такие как антисмысловые нуклеиновые кислоты, рибозим и векторы.

В первом аспекте данного изобретения нерастворимое в воде и/или слаборастворимое в

воде вещество является основным компонентом, и во втором аспекте данного изобретения эта композиция предпочтительно содержит нерастворимое в воде и/или слабо растворимое в воде вещество. Такое нерастворимое в воде и/или слабо растворимое в воде вещество может быть любым веществом и предпочтительные примеры включают в себя целлюлозы и, более предпочтительно, кристаллические целлюлозы.

Концентрация нерастворимого в воде и/или слабо растворимого в воде вещества, которое присутствует в виде твердых частиц в водной среде в первом аспекте данного изобретения, равна предпочтительно 0,1% м/м или более относительно общего количества препарата и, более предпочтительно, равна 1 - 10% м/м. Концентрация нерастворимого в воде и/или слабо растворимого в воде вещества, которое присутствует в виде твердых частиц в водной среде во втором аспекте данного изобретения, равна предпочтительно 0,1% м/м или более относительно общего количества препарата и, более предпочтительно, равна 1 - 10% м/м.

В любом из аспектов данного изобретения предпочтительно нерастворимое в воде и/или слабо растворимое в воде вещество, которое присутствует в виде твердых частиц в водной среде, гомогенно диспергировано в этой водной среде.

В любом аспекте данного изобретения к этой композиции предпочтительно добавляют водорастворимый полимер. В частности, могут быть упомянуты альгиновая кислота, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин, полиоксиэтиленполиоксипропиленгликоль, пектин, низший метоксилпектин, гуаровая (хьюаровая) камедь, аравийская камедь, каррагенан, метилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, ксантановая камедь, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза и т.п. и, предпочтительно, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, ксантановая камедь и гидроксипропилцеллюлоза. Вышеупомянутый полиоксиэтиленполиоксипропиленгликоль представляет собой ряд полимеров, в которых этиленоксид был полимеризован присоединением с пропиленгликолем, полученным полимеризацией пропиленоксида, и они классифицируются на несколько типов по различию в средней степени полимеризации пропиленоксида и этиленоксида, причем любой тип применим согласно изобретению. Кроме того, в качестве предпочтительных комбинаций водорастворимых полимеров и нерастворимого в воде и/или слабо растворимого в воде вещества может быть упомянута кристаллическая целлюлоза-натрий-кармеллоза, которая представляет собой смесь натрийкарбоксиметилцеллюлозы и кристаллической целлюлозы. Предпочтительно, концентрация этих водорастворимых полимеров в случае их добавления равна 1 - 30% м/м относительно нерастворимого в воде и/или слабо растворимого в

воде и/или слабо растворимого в воде вещества.

Неотъемлемым требованием в первом аспекте данного изобретения является то, что осмотическое давление фармацевтического препарата равно менее 290 мОсм, и предпочтительно оно равно 150 мОсм или ниже, более предпочтительно 60 мОсм или ниже, более предпочтительно 30 мОсм или ниже и наиболее предпочтительно 10 мОсм или ниже. Регуляция осмотического давления не требуется во втором аспекте данного изобретения, но оно является предпочтительно меньше, чем осмотическое давление слизи на слизистой оболочке целевого сайта введения, и конкретно оно менее 290 мОсм, предпочтительно 150 мОсм или ниже, более предпочтительно 60 мОсм или ниже, более предпочтительно 30 мОсм или ниже и наиболее предпочтительно 10 мОсм или ниже.

В данном изобретении добавление вещества, регулирующего осмотическое давление (агента регуляции осмотического давления), не является особенно необходимым, но, в случае его добавления, может быть использовано любое вещество. Характерные примеры включают в себя соли, такие как хлорид натрия, и водорастворимые сахара, такие как глюкоза, и среди них предпочтительны соли, такие как хлорид натрия.

Гемостатическим агентом для применения во втором аспекте данного изобретения может быть любой агент, и характерные примеры включают в себя транексамовую кислоту, эпсилонаминокапроновую кислоту, карбазохром, карбазохромсульфонат, карбазохромнатрийсульфонат, фитонадион, этамсилат, олеат моноэтаноламина, тромбин, гемокоагулазу, мезилат адренохроммоногуанидина и т.п. При добавлении водорастворимого полимера гемостатический агент или лекарственное средство является предпочтительно высоко растворимым в липидах, и характерные примеры включают в себя карбазохром, карбазохромсульфонат и карбазохромнатрийсульфонат в качестве гемостатического агента, и липорастворимые витамины, стероиды и простагландины в качестве лекарственного средства. В качестве высоко растворимого в воде лекарственного средства предпочтительно высокомолекулярное соединение, и характерные примеры включают в себя белки и пептиды.

Согласно изобретению может быть добавлено известное поверхностно-активное вещество и характерные примеры включают в себя полисорбат 80, моностеарат глицерина, полиоксилстеарат, Лауромакрогол, сорбитанолеат, эфиры сахарозы и жирных кислот и т.п. Среди них, наиболее предпочтительным является полисорбат 80.

Количество лекарственного средства для применения согласно изобретению является терапевтически эффективным количеством и

может быть определено в зависимости от типа вводимого лекарственного средства, типа и степени заболевания, возраста и веса пациента и т.п. Обычно используют от обычно используемого для инъекции до в 20 раз большего количества, в сравнении с количеством каждого лекарственного средства, более предпочтительно от обычного до в 10 раз большего количества.

Концентрация лекарственного средства согласно изобретению равна предпочтительно 0,01 - 1% м/м относительно общего количества фармацевтического препарата и наиболее предпочтительно 0,05% - 0,5% м/м.

Для улучшения физических свойств, вида или запахов композиции данного изобретения могут быть добавлены, если желательно, известный антисептик, регулирующий pH агент, консервант, буфер, краситель, корректор запаха и т.п. В этой связи могут быть упомянуты бензалконийхлорид в качестве антисептика, соляная кислота в качестве регулирующего pH агента, аскорбиновая кислота в качестве консерванта, лимонная кислота и ее соли в качестве буфера, красный № 2 в качестве красителя, ментол в качестве корректора запаха.

Слизистой оболочкой, на которую может быть нанесена композиция согласно изобретению, может быть любая слизистая оболочка. Характерные примеры включают в себя слизистую оболочку кишечника, слизистую оболочку желудка, слизистую оболочку носа, слизистую оболочку трахеи/bronхов/легких и т.п., и наиболее предпочтительной является слизистая оболочка носа.

Композиция согласно изобретению может быть приготовлена в дозированной форме, пригодной для введения в качестве фармацевтического препарата. Она может содержать непрямую дозированную форму, такую как пероральная композиция, для введения в слизистую оболочку желудка и кишечника, но композицию данного изобретения предпочтительно вводят непосредственно на слизистую оболочку и, наиболее предпочтительно, она имеет дозированную форму, которая может быть распылена в виде тумана. В этом случае композиция данного изобретения может быть помещена, например, в желудочную или кишечную капсулу, и эта композиция экспонируется на желательном участке слизистой оболочки. В качестве другой дозированной формы, для ректальной слизистой оболочки композиция данного изобретения может быть помещена в капсулу в стандартной дозированной форме при введении в виде суппозитория. При подаче к слизистой оболочке полости рта, носа или влажной слизистой оболочки композиция согласно изобретению может быть помещена в кон-

тейнер спрей-типа, при помощи которого фиксированное количество распыляется в полость рта, носа или влажной слизистой оболочки. При подаче к слизистой оболочке трахеи/bronхов/легких композиция данного изобретения может быть помещена в контейнер ингаляторного типа, который делает возможной ингаляцию в трахею, бронх или легкое.

Примеры

Данное изобретение будет объяснено со ссылкой на следующие примеры.

Флуоресцеин и карбоксифлуоресцеин, используемые в данном изобретении, являются веществами, обычно используемыми в качестве модельного лекарственного средства или порастворимого низкомолекулярного лекарственного средства и водорастворимого низкомолекулярного лекарственного средства, соответственно. В качестве примера водорастворимого высокомолекулярного лекарственного средства использовали кальцитонин лосося. Флуоресцеин получали из Wako Pure Chemicals, 5-карбоксифлуоресцеин был из Molecular Probes, кальцитонин лосося был из Bachem, кристаллическая целлюлоза-натрий-кармеллоза была из Aviel™ RC-591NF, производимого Asahi Chemical Industry, Co., Ltd., Полисорбат 80 был из Wako Pure Chemicals, бензалконийхлорид был из Nakalai Tesque, глюкоза была из Wako Pure Chemicals, хлорид натрия был из Wako Pure Chemicals, натрий-карбоксиметилцеллюлоза была из Wako Pure Chemicals, карбазохром был из Wako Pure Chemicals, транексамовая кислота была из Wako Pure Chemicals.

Пример 1.

Готовили композиции флуоресцеина с номерами 1-10 для нанесения на слизистую оболочку, содержащие компоненты, описанные в следующей табл. 1. Для каждого фармацевтического препарата осмотическое давление измеряли при помощи микроосмометра модели ЗМО из Advance Instruments, Inc. Этот результат показан в табл. 1.

Сто мкл каждой из композиций 1-10 для нанесения на слизистую оболочку носа распыляли в одностороннюю назальную полость кроликов (Японские белые, самцы, весом 3 кг) при помощи коммерчески доступного суспендирующего устройства. При 5, 10, 15, 30, 60 и 120 мин после введения из ушной вены брали 0,5 мл крови и определяли уровень флуоресцеина в плазме при помощи ВЖХ. Из кривой зависимости концентрации от времени до 120 мин после нанесения распылением определяли $AUG_{0-120 \text{ мин}}$ и рассчитывали биодоступность (В.А.) для внутривенной инъекции. Средние величины для трех кроликов показаны в табл. 1.

Таблица 1

№ компози-ции	Композиция, % м/м	Осмотическое давление (мОсм)	В.А. (%)
1	Флуоресцеин: 0,1 Кристаллическая целлюлоза натрий-кармеллоза: 1,7 Полисорбат 80: 0,1 Бензалконийхлорид: 0,03	5	63
2	Флуоресцеин: 0,1 Кристаллическая целлюлоза натрий-кармеллоза: 1,7 Полисорбат 80: 0,1 Бензалконийхлорид: 0,03 Хлорид натрия: 0,08	30	47
3	Флуоресцеин: 0,1 Кристаллическая целлюлоза- натрий-кармеллоза: 1,7 Полисорбат 80: 0,1 Бензалконийхлорид: 0,03 Хлорид натрия: 0,2	72	16
4	Флуоресцеин: 0,1 Кристаллическая целлюлоза натрий-кармеллоза: 1,7 Полисорбат 80: 0,1 Бензалконийхлорид: 0,03 Хлорид натрия: 0,4	128	13
5	Флуоресцеин: 0,1 Кристаллическая целлюлоза- натрий-кармеллоза: 1,7 Полисорбат 80: 0,1 Бензалконийхлорид: 0,03 Глюкоза: 0,5	30	29
6	Флуоресцеин: 0,1 Кристаллическая целлюлоза- натрий-кармеллоза: 1,7 Полисорбат 80: 0,1 Бензалконийхлорид: 0,03 Глюкоза: 1,2	72	10
7	Флуоресцеин: 0,1 Кристаллическая целлюлоза натрий-кармеллоза: 1,7 Полисорбат 80: 0,1 Бензалконийхлорид: 0,03 Глюкоза: 2,1	128	9
8	Флуоресцеин: 0,1 Кристаллическая целлюлоза натрий-кармеллоза: 0,1 Полисорбат 80: 0,1 Бензалконийхлорид: 0,03	0	22
9	Флуоресцеин: 0,1 Кристаллическая целлюлоза натрий-кармеллоза: 0,5 Полисорбат 80: 0,1 Бензалконийхлорид: 0,03	0	37
10	Флуоресцеин: 0,1 Кристаллическая целлюлоза натрий-кармеллоза: 3,0 Полисорбат 80: 0,1 Бензалконийхлорид: 0,03	7	53

Сравнительный пример 1.

Готовили композиции флуоресцеина с номерами 11-16 для нанесения на слизистую оболочку, содержащие компоненты, описанные в следующей табл. 2. Для каждого фармацевтического препарата осмотическое давление измеряли при помощи микроосмометра модели ЗМО из Advance Instruments, Inc. Этот результат показан в табл. 2. Биодоступность (В.А.) композиций 11-16, определенная по способу, описанному в рабочем примере 1, также показана в табл. 2.

Таблица 2

№ компози-ции	Композиция, % м/м	Осмотическое давление (мОсм)	В.А. (%)
11	Флуоресцеин: 0,1 Кристаллическая целлюлоза натрий-кармеллоза: 1,7 Полисорбат 80: 0,1 Бензалконийхлорид: 0,03 Хлорид натрия: 0,9	290	7
12	Флуоресцеин: 0,1 Кристаллическая целлюлоза натрий-кармеллоза: 1,7 Полисорбат 80: 0,1 Бензалконийхлорид: 0,03 Глюкоза: 5	340	7
13	Флуоресцеин: 0,1 Кристаллическая целлюлоза натрий-кармеллоза: 1,7 Полисорбат 80: 0,1 Бензалконийхлорид: 0,03 Глюкоза: 67	4000	4
14	Флуоресцеин: 0,1 Натрий-карбоксиметил- целлюлоза: 0,2 Полисорбат 80: 0,1 Бензалконийхлорид: 0,03	5	7
15	Флуоресцеин: 0,1 Натрий-карбоксиметил- целлюлоза: 0,2 Полисорбат 80: 0,1 Бензалконийхлорид: 0,03 Хлорид натрия: 0,08	30	5
16	Флуоресцеин: 0,1 Натрий-карбоксиметил- целлюлоза: 0,2 Полисорбат 80: 0,1 Бензалконийхлорид: 0,03 Глюкоза: 0,5	30	5

Пример 2.

Готовили композиции 5-карбоксифлуоресцеина с номерами 17-18 для нанесения на слизистую оболочку, содержащие компоненты, описанные в следующей табл. 3. Для каждого фармацевтического препарата осмотическое давление измеряли при помощи микроосмометра модели ЗМО из Advance Instruments, Inc. Этот результат показан в табл. 3. Биодоступность (В.А.) композиций 17-18, определенная по способу, описанному в рабочем примере 1, также показана в табл. 3.

Таблица 3

№ компози-ции	Композиция, % м/м	Осмотическое давление (мОсм)	В.А. (%)
17	5-Карбоксифлуоресцеин: 0,1 Кристаллическая целлюлоза натрий-кармеллоза: 1,7 Полисорбат 80: 0,1 Бензалконийхлорид: 0,03	6	52
18	5-Карбоксифлуоресцеин: 0,1 Кристаллическая целлюлоза натрий-кармеллоза: 1,7 Полисорбат 80: 0,1 Бензалконийхлорид: 0,03 Глюкоза: 0,4	30	47

Сравнительный пример 2.

Готовили композиции 5-карбоксифлуоресцеина с номерами 19-22 для нанесения на слизистую оболочку, содержащие компоненты, описанные в следующей табл. 4. Для каждого фармацевтического препарата осмотическое давление измеряли при помощи микроосмометра модели ЗМО из Advance Instruments, Inc. Этот результат показан в табл. 4. Биодоступность (В.А.) композиций 19-22, определенная по способу, описанному в рабочем примере 1, также показана в табл. 4.

Таблица 4

№ композиции	Композиция, % м/м	Осмотическое давление (мОсм)	В.А. (%)
19	5-Карбоксифлуоресцин: 0,1 Кристаллическая целлюлоза натрий-кармеллоза: 1,7 Полисорбат 80: 0,1 Бензалконийхлорид: 0,03 Глюкоза: 5	340	5
20	5-Карбоксифлуоресцин: 0,1 Кристаллическая целлюлоза натрий-кармеллоза: 1,7 Полисорбат 80: 0,1 Бензалконийхлорид: 0,03 Глюкоза: 67	4000	3
21	5-Карбоксифлуоресцин: 0,1 Натрий-карбоксиметилцеллюлоза: 0,2 Полисорбат 80: 0,1 Бензалконийхлорид: 0,03	6	7
22	5-Карбоксифлуоресцин: 0,1 Натрий-карбоксиметилцеллюлоза: 0,2 Полисорбат 80: 0,1 Бензалконийхлорид: 0,03 Глюкоза: 0,4	6	7

Пример 3.

Готовили композиции кальцитонина лосося с номерами 23-24 для нанесения на слизистую оболочку, содержащие компоненты, описанные в следующей табл. 5. Для каждого фармацевтического препарата осмотическое давление измеряли при помощи микроосмометра модели ЗМО из Advance Instruments, Inc. Этот результат показан в табл. 5. Биодоступность (В.А.) композиций 23-24, определенная по способу, описанному в рабочем примере 1, также показана в табл. 5.

Таблица 5

№ композиции	Композиция, % м/м	Осмотическое давление (мОсм)	В.А. (%)
23	Кальцитонин лосося: 0,008 Кристаллическая целлюлоза натрий-кармеллоза: 1,7 Полисорбат 80: 0,1 Бензалконийхлорид: 0,03	10	52
24	Кальцитонин лосося: 0,008 Кристаллическая целлюлоза натрий-кармеллоза: 1,7 Полисорбат 80: 0,1 Бензалконийхлорид: 0,03 Глюкоза: 0,4	30	47

Сравнительный пример 3.

Готовили композиции кальцитонина лосося с номерами 25-28 для нанесения на слизистую оболочку, содержащие компоненты, описанные в следующей табл. 6. Для каждого фармацевтического препарата осмотическое давление измеряли при помощи микроосмометра модели ЗМО из Advance Instruments, Inc. Этот результат показан в табл. 6. Биодоступность (В.А.) композиций 25-28, определенная по способу, описанному в рабочем примере 1, также показана в табл. 6.

Таблица 6

№ композиции	Композиция, % м/м	Осмотическое давление (мОсм)	В.А. (%)
25	Кальцитонин лосося: 0,008 Кристаллическая целлюлоза натрий-кармеллоза: 1,7 Полисорбат 80: 0,1 Бензалконийхлорид: 0,03 Глюкоза: 5	340	3
26	Кальцитонин лосося: 0,008 Кристаллическая целлюлоза-натрий-кармеллоза: 1,7 Полисорбат 80: 0,1 Бензалконийхлорид: 0,03 Глюкоза: 67	4000	2
27	Кальцитонин лосося: 0,008 Натрийкарбоксиметилцеллюлоза: 0,2 Полисорбат 80: 0,1 Бензалконийхлорид: 0,03	6	5
28	Кальцитонин лосося: 0,008 Натрийкарбоксиметилцеллюлоза: 0,2 Полисорбат 80: 0,1 Бензалконийхлорид: 0,03 Глюкоза: 0,4	30	5

Когда модельным лекарственным средством является липорастворимое низкомолекулярное вещество, флуоресцеин, уровни флуоресцеина в плазме в кроликах, которые получили фармацевтический препарат, имеющий низкое осмотическое давление 5 мОсм (композицию № 1), распылением на слизистую оболочку носа, были явно более высокими, чем уровни в кроликах, которые получали распылением фармацевтический препарат, имеющий почти изотоническое осмотическое давление 340 мОсм (композиции с номерами 11 и 12), или фармацевтический препарат, имеющий высокое осмотическое давление 4000 мОсм (композицию № 13), и, как показано в табл. 1, биодоступность увеличивается в 8-15 раз. Биодоступность уменьшалась с увеличением осмотического давления и при 30 мОсм (композиция № 2) она была равна трем четвертям биодоступности при 5 мОсм (композиция № 1) и при более высоком осмотическом давлении 72 мОсм (композиция № 3) она уменьшается в высокой степени. Даже при 128 мОсм (композиция № 4) она проявляет биодоступность приблизительно вдвое более высокую, чем биодоступность фармацевтического препарата, имеющего 290 мОсм или более

(композиции с номерами 11-13). Было также показано, что даже при изотоничности при низком осмотическом давлении, соли, такие как хлорид натрия (композиции с номерами 2-4) имеют более высокую биодоступность, чем водорастворимые соли, такие как глюкоза (композиции с номерами 5-7). Кроме того, это показывает, что до приблизительно 1,5%, чем выше концентрация нерастворимых в воде или слабо-растворимых в воде веществ, тем выше биодоступность (сравнение между композициями с номерами 8 и 9 и композицией № 1). Даже для фармацевтических препаратов, имеющих низкое осмотическое давление, уровни в плазме почти равны уровням фармацевтических препаратов, имеющих изотоническое или высокое осмотическое давление, когда они не содержат нерастворимых в воде или слабо-растворимых в воде веществ (композиции с номерами 14-16). Эти результаты показывают, что действие осмотического давления фармацевтического препарата, который является изотоническим или имеет более низкое осмотическое давление, на проникаемость вещества с низкой растворимостью в воде в кровь в слизистой оболочке заметно проявляется только в том случае, когда включено нерастворимое в воде и/или слабо-растворимое в воде вещество, и тем самым продемонстрирован эффект водной фармацевтической композиции данного изобретения для нанесения на слизистую оболочку.

Когда модельным лекарственным средством является водорастворимое низкомолекулярное вещество, 5-карбоксихлорофлуоресцеин, уровни 5-карбоксихлорофлуоресцеина в плазме в кроликах, которые получили фармацевтический препарат, имеющий низкое осмотическое давление 6 мОсм (композицию № 17), распылением на слизистую оболочку носа, были явно более высокими, чем уровни в кроликах, которые получали распылением фармацевтический препарат, имеющий почти изотоническое осмотическое давление 340 мОсм (композицию № 19), или фармацевтический препарат, имеющий высокое осмотическое давление 4000 мОсм (композицию № 20), и, как показано в табл. 3, биодоступность увеличивается в 9-17 раз. Кроме того, даже для фармацевтических препаратов, имеющих низкое осмотическое давление, уровни в плазме были почти равными с фармацевтическими препаратами, имеющими изотоническое или высокое осмотическое давление, когда они не содержат нерастворимого в воде и/или слабо-растворимого в воде вещества (композиции с номерами 21-22).

Эти результаты показывают, что действие осмотического давления фармацевтического препарата, который является изотоническим или имеет более низкое осмотическое давление, на проникаемость вещества с низкой растворимостью в воде в кровь в слизистой оболочке заметно проявляется только в том случае, когда

включено нерастворимое в воде и/или слабо-растворимое в воде вещество, и тем самым продемонстрирован эффект водной фармацевтической композиции данного изобретения для нанесения на слизистую оболочку.

Когда модельным лекарственным средством является водорастворимое высокомолекулярное вещество, кальцитонин лосося, уровни кальцитонина лосося в плазме в кроликах, которые получили фармацевтический препарат, имеющий низкое осмотическое давление 10 мОсм (композицию № 23), распылением на слизистую оболочку носа, были явно более высокими, чем уровни в кроликах, которые получали распылением фармацевтический препарат, имеющий почти изотоническое осмотическое давление 340 мОсм (композицию № 25), или фармацевтический препарат, имеющий высокое осмотическое давление 4000 мОсм (композицию № 26), и, как показано в табл. 5, биодоступность увеличивается в 13-19 раз.

Даже для фармацевтических препаратов, имеющих низкое осмотическое давление, уровни в плазме были почти равными с фармацевтическими препаратами, имеющими изотоническое или высокое осмотическое давление, когда они не содержат нерастворимого в воде и/или слабо-растворимого в воде вещества (композиции с номерами 27 и 28).

Эти результаты показывают, что действие осмотического давления фармацевтического препарата, который является изотоническим или имеет более низкое осмотическое давление, на проникаемость вещества с низкой растворимостью в воде в кровь в слизистой оболочке заметно проявляется только в том случае, когда включено нерастворимое в воде и/или слабо-растворимое в воде вещество, и тем самым продемонстрирован эффект водной фармацевтической композиции данного изобретения для нанесения на слизистую оболочку.

Что касается результата, который сравнивает коэффициент поглощения (абсорбционную способность) флуоресцеина в примере 1 и сравнительном примере 1, зависимость между осмотическим давлением и биодоступностью показана на фиг. 1. Также, что касается результата, который сравнивает коэффициент поглощения (абсорбционную способность) 5-карбоксихлорофлуоресцеина в примере 2 и сравнительном примере 2, зависимость между осмотическим давлением и биодоступностью показана на фиг. 2. Также, что касается результата, который сравнивает коэффициент поглощения (абсорбционную способность) кальцитонина лосося в примере 3 и сравнительном примере 3, зависимость между осмотическим давлением и биодоступностью показана на фиг. 3. Очевидно, что в случае любого из этих лекарственных средств биодоступность увеличивается с понижением осмотического давления и что для получения высокой биодоступности требуется нераствори-

мое в воде и/или слабо растворимое в воде вещество, представленное кристаллической целлюлозой-натрий-кармеллозой.

Фиг. 4 является фотографией, которая показывает распространение композиции при добавлении композиции согласно изобретению, имеющей осмотическое давление 10 мОсм, и композиции, имеющей осмотическое давление 290 мОсм (изотоническое), к физиологическому солевому раствору, имеющему одинаковое осмотическое давление со слизью на слизистой оболочке (таким образом, при стимуляции слизи). Эта фигура показывает, что композиция данного изобретения, имеющая низкое осмотическое давление, остается в месте добавления, тогда как изотонические композиции легко распределяются (диспергируются).

Пример 4.

Готовили композиции флуоресцеина с номерами 29-33 для нанесения на слизистую оболочку, содержащие компоненты, описанные в следующей табл. 7. Для каждого фармацевтического препарата осмотическое давление измеряли при помощи микроосмометра модели ЗМО из Advance Instruments, Inc. Этот результат показан в табл. 7. Биодоступность (В.А.) композиций 29-33, определенная по способу, описанному в рабочем примере 1, также показана в табл. 7. Через 120 мин после этого у кроликов брали кровь, назальную полость промывали 500 мл 4 мМ раствора NaOH в воде и затем концентрацию флуоресцеина в промывном растворе определяли при помощи ВЖХ. Количество флуоресцеина в промывном растворе относительно предоставленного количества рассчитывали как среднее отношение в назальной полости и среднее остаточное отношение в назальной полости для трех кроликов показано в табл. 7.

Таблица 7

№ композиции	Композиция, % м/м	Осмотическое давление (мОсм)	Остаточн. отнош. в полости носа (%)	В.А.
29	Флуоресцеин: 0,1 Карбазохром: 0,1 Кристаллическая целлюлоза-натрий-кармеллоза: 1,7 Полисорбат 80: 0,1 Бензалконийхлорид: 0,03	5	49	30
30	Флуоресцеин: 0,1 Карбазохром: 0,1 Кристаллическая целлюлоза-натрий-кармеллоза: 1,7 Полисорбат 80: 0,1 Бензалконийхлорид: 0,03 Хлорид натрия: 0,08	30	32	22
31	Флуоресцеин: 0,1 Карбазохром: 0,1 Кристаллическая целлюлоза-натрий-кармеллоза: 1,7 Полисорбат 80: 0,1 Бензалконийхлорид: 0,03 Хлорид натрия: 0,2	72	10	10

32	Флуоресцеин: 0,1 Карбазохром: 0,1 Кристаллическая целлюлоза-натрий-кармеллоза: 1,7 Полисорбат 80: 0,1 Бензалконийхлорид: 0,03 Хлорид натрия: 0,4	128	9	7
33	Флуоресцеин: 0,1 Транексамовая кислота: 0,1 Кристаллическая целлюлоза-натрий-кармеллоза: 1,7 Полисорбат 80: 0,1 Бензалконийхлорид: 0,03	7	51	28

Сравнительный пример 4.

Готовили композиции флуоресцеина с номерами 34-38 для нанесения на слизистую оболочку, содержащие компоненты, описанные в следующей табл. 8. Для каждого фармацевтического препарата осмотическое давление измеряли при помощи микроосмометра модели ЗМО из Advance Instruments, Inc.

Биодоступность (В.А.) и остаточное отношение в назальной полости композиций 34-38, определяемые по способу, описанному в рабочем примере 4, также показаны в табл. 8.

Таблица 8

№ композиции	Композиция, % м/м	Осмотическое давление (мОсм)	Остаточн. отнош. в полости носа (%)	В.А.
34	Флуоресцеин: 0,1 Кристаллическая целлюлоза-натрий-кармеллоза: 1,7 Полисорбат 80: 0,1 Бензалконийхлорид: 0,03	5	23	63
35	Флуоресцеин: 0,1 Кристаллическая целлюлоза-натрий-кармеллоза: 1,7 Полисорбат 80: 0,1 Бензалконийхлорид: 0,03 Хлорид натрия: 0,08	30	15	47
36	Флуоресцеин: 0,1 Кристаллическая целлюлоза-натрий-кармеллоза: 1,7 Полисорбат 80: 0,1 Бензалконийхлорид: 0,03 Хлорид натрия: 0,2	72	5	16
37	Флуоресцеин: 0,1 Кристаллическая целлюлоза-натрий-кармеллоза: 1,7 Полисорбат 80: 0,1 Бензалконийхлорид: 0,03 Хлорид натрия: 0,4	128	4	13

Остаточное отношение в назальной полости и удерживаемость в слизистой оболочке носа модельного лекарственного средства флуоресцеина являются более высокими в 2-3 раза в примерах данного изобретения (композиции с номерами 29-33), содержащими гемостатический агент (карбазохром или транексамовую кислоту), чем эти показатели в сравнительных примерах (композиции с номерами 34-37), не содержащими гемостатического агента. В частности, когда осмотическое давление является таким низким, как 5 мОсм (композиция № 29) или 7 мОсм (композиция № 33), остаточное отношение в назальной полости является очень

высоким при приблизительно 50%. Этот результат показывает, что лекарственное средство, которое проникает в кровь после отдельного введения этого лекарственного средства, остается в слизистой оболочке, без проникновения в кровь при совместном введении с гемостатическим агентом, и посредством этого была показана применимость данного изобретения для лекарственных средств, эффективность которых зависит от количества лекарственного средства и от времени удерживания в данном участке слизистой оболочки, что может приводить к побочным действиям. Кроме того, было показано, что количество, остающееся в слизистой оболочке, является более высоким для фармацевтических препаратов, имеющих низкое осмотическое давление, для которых количество, проникающее в кровь, является более высоким, и, следовательно, полезность данного изобретения становится даже еще большей в том случае, когда фармацевтический препарат имеет низкое осмотическое давление.

Промышленная применимость

Таким образом, первый аспект данного изобретения обеспечивает композицию для нанесения на слизистую оболочку, которая имеет эффективную и высокую проникаемость лекарственного средства через слизистую оболочку в кровь. С использованием такой композиции данного изобретения для нанесения на слизистую оболочку могут быть получены эффекты, равные или более высокие, чем эффекты, получаемые даже при более малых дозах или при меньшей частоте введения, чем в случае общепринятых способов. Это может приводить к уменьшению побочных эффектов.

Второй аспект данного изобретения обеспечивает композицию для нанесения на слизистую оболочку, которая имеет эффективную и высокую проникаемость в кровь и удерживаемость в слизистой оболочке. С применением композиции данного изобретения для нанесения на слизистую оболочку могут быть получены равные или более высокие эффекты, чем эффекты, получаемые с общепринятыми композициями, даже при более малых дозах или при более низких частотах введения, чем в случае общепринятых способов. Это может приводить к уменьшению побочных эффектов.

Таким образом, данное изобретение является чрезвычайно полезным в смысле терапевтических и экономических эффектов для способов фармакотерапии, использующих нанесение на слизистую оболочку.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Водная фармацевтическая композиция для нанесения на слизистую оболочку, содержащая одно или несколько нерастворимых в воде и/или слаборастворимых в воде веществ и

одно или более лекарственных средств и имеющая осмотическое давление от 0 до 290 мОсм.

2. Водная фармацевтическая композиция для нанесения на слизистую оболочку по п.1, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит один или несколько гемостатических агентов.

3. Фармацевтическая композиция для нанесения на слизистую оболочку по п.1 или 2, отличающаяся тем, что осмотическое давление равно или менее 150 мОсм.

4. Фармацевтическая композиция для нанесения на слизистую оболочку по п.1 или 2, отличающаяся тем, что осмотическое давление равно или менее 60 мОсм.

5. Фармацевтическая композиция для нанесения на слизистую оболочку по п.1 или 2, отличающаяся тем, что вышеупомянутое осмотическое давление равно или менее 30 мОсм.

6. Фармацевтическая композиция для нанесения на слизистую оболочку по п.1 или 2, отличающаяся тем, что вышеупомянутое осмотическое давление равно или менее 10 мОсм.

7. Фармацевтическая композиция для нанесения на слизистую оболочку по п.1 или по любому из пп. 2-6, отличающаяся тем, что дополнительно содержит регулирующий осмотическое давление агент.

8. Фармацевтическая композиция для нанесения на слизистую оболочку по п.7, отличающаяся тем, что регулирующий осмотическое давление агент представляет собой соль.

9. Фармацевтическая композиция для нанесения на слизистую оболочку по п.8, отличающаяся тем, что регулирующий осмотическое давление агент представляет собой хлорид натрия.

10. Фармацевтическая композиция для нанесения на слизистую оболочку по п.7, отличающаяся тем, что регулирующий осмотическое давление агент представляет собой водорастворимый сахар.

11. Фармацевтическая композиция для нанесения на слизистую оболочку по п.10, отличающаяся тем, что регулирующий осмотическое давление агент представляет собой глюкозу.

12. Фармацевтическая композиция для нанесения на слизистую оболочку по п.1 или по любому из пп.2-11, отличающаяся тем, что нерастворимое в воде и/или слаборастворимое в воде вещество является целлюлозой.

13. Фармацевтическая композиция для нанесения на слизистую оболочку по п.12, отличающаяся тем, что целлюлоза является кристаллической целлюлозой.

14. Фармацевтическая композиция для нанесения на слизистую оболочку по п.1 или по любому из пп.2-11, отличающаяся тем, что одно или несколько нерастворимых в воде и/или слаборастворимых в воде веществ присутствуют в виде твердых частиц в водной среде.

15. Фармацевтическая композиция для нанесения на слизистую оболочку по п.1 или по любому из пп.2-11, отличающаяся тем, что одно или несколько нерастворимых в воде и/или слаборастворимых в воде веществ диспергированы в виде твердых частиц в водной среде.

16. Фармацевтическая композиция для нанесения на слизистую оболочку по п.1 или по пп.2-15, отличающаяся тем, что дополнительно содержит водорастворимое полимерное вещество.

17. Фармацевтическая композиция для нанесения на слизистую оболочку по п.16, отличающаяся тем, что водорастворимое полимерное вещество является одним или несколькими полимерами, выбранными из группы, состоящей из альгиновой кислоты, полиэтиленгликоля, глицерина, полиоксиэтиленполиоксипропиленгликоля, пропиленгликоля, пектина, низшего метоксилпектина, гуаровой камеди, аравийской камеди, каррагенана, метилцеллюлозы, натрий-карбоксиметилцеллюлозы, ксантановой камеди, гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы.

18. Фармацевтическая композиция для нанесения на слизистую оболочку по п.17, отличающаяся тем, что водорастворимый полимер является натрийкарбоксиметилцеллюлозой.

19. Фармацевтическая композиция для нанесения на слизистую оболочку по п.17, отличающаяся тем, что водорастворимый полимер является ксантановой камедью.

20. Фармацевтическая композиция для нанесения на слизистую оболочку по п.17, отличающаяся тем, что водорастворимый полимер является гидроксипропилметилцеллюлозой.

21. Фармацевтическая композиция для нанесения на слизистую оболочку по п.16, отличающаяся тем, что комбинация нерастворимого в воде вещества и водорастворимого полимера представляет собой кристаллическую целлюлозу-натрийкармеллозу.

22. Фармацевтическая композиция для нанесения на слизистую оболочку по пп. 1 или 2-21, отличающаяся тем, что дополнительно содержит поверхностно-активное вещество.

23. Фармацевтическая композиция для нанесения на слизистую оболочку по п.22, отличающаяся тем, что поверхностно-активное вещество является полисорбатом 80.

24. Фармацевтическая композиция для нанесения на слизистую оболочку по любому из пп.1 или 2-23, отличающаяся тем, что лекарственное средство является водорастворимым лекарственным средством.

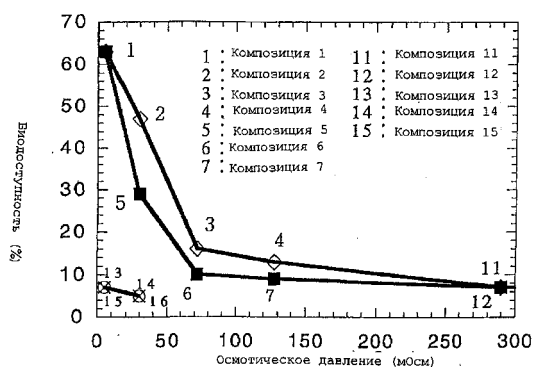
25. Фармацевтическая композиция для нанесения на слизистую оболочку по любому из пп.1 или 2-23, отличающаяся тем, что лекарственное средство является липорастворимым лекарственным средством.

26. Фармацевтическая композиция для нанесения на слизистую оболочку по любому из пп.1 или 2-25, отличающаяся тем, что вышеупомянутая слизистая оболочка является слизистой оболочкой носа.

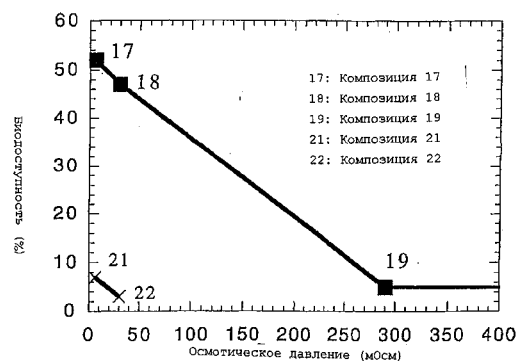
27. Фармацевтическая композиция для нанесения на слизистую оболочку по любому из пп.2-26, отличающаяся тем, что гемостатический агент является одним или несколькими агентами, выбранными из группы, состоящей из транексамовой кислоты, эпсилонаминокапроновой кислоты, карбазохрома, карбазохромсульфоната, карбазохромнатрийсульфоната, фитонадиона, этамсилата, олеата моноэтаноламина, тромбина, гемокоагулазы и мезилата адренхроммоноаминогуанидина.

28. Фармацевтическая композиция для нанесения на слизистую оболочку по любому из пп.2-27, отличающаяся тем, что агент, иной чем вышеуказанный гемостатический агент, является одним или несколькими агентами, выбранными из группы, состоящей из противоаллергического агента, антигистаминного агента, антихолинергического агента, стероида, вакцины и вещества для генной терапии, а слизистая оболочка является слизистой оболочкой носа.

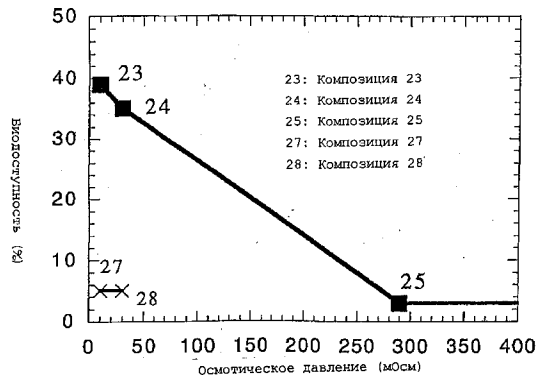
29. Фармацевтическая композиция для нанесения на слизистую оболочку носа по п.28, отличающаяся тем, что агент, иной чем гемостатический агент, является стероидом.



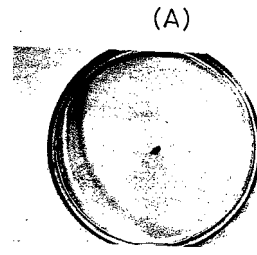
Фиг. 1



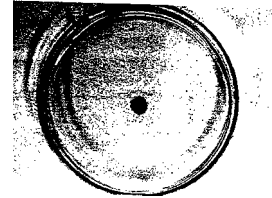
Фиг. 2



Фиг. 3



(B)



Фиг. 4

