

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) **BG**

(11) **64919 B1**  
(51) Int.Cl.



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

*A61K 9/00 (2006.01)*  
*A61K 31/35 (2006.01)*  
*A61K 31/40 (2006.01)*  
*A61K 31/56 (2006.01)*  
*A61K 47/02 (2006.01)*  
*A61K 47/18 (2006.01)*  
*A61K 47/26 (2006.01)*  
*A61K 47/38 (2006.01)*

(21) Регистров № 104020  
(22) Заявено на 15.12.1999  
(24) Начало на действие  
на патента от: 21.04.1999

Приоритетни данни

(31) 10-110887 (32) 21.04.1998 (33) JP  
10-110888 21.04.1998 JP

(41) Публикувана заявка в  
бюлетин № 5 на 31.05.2000  
(45) Отпечатано на 29.09.2006  
(46) Публикувано в бюлетин № 9  
на 29.09.2006  
(56) Информационни източници:  
WO1992/014473; WO1997/001337;  
WO1998/000178; JP 60-34925;  
JP 63-303931; JP 60-123426  
(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприетател(и):  
**TEIJIN LTD., OSAKA, 6-7, MINAMI-  
HOMMACHI 1-CHOME, CHUO-KU (JP)**

(72) Изобретател(и):  
**Yoshihisa Nishibe  
Wataru Kinoshita  
Hiroyuki Kawabe  
Tokyo (JP)**

(74) Представител по индустриална  
собственост:  
**Фани Владимирова Божинова,  
1000 София, п. к. 728**

(86) № и дата на PCT заявка:  
**PCT/JP1999/002126, 21.04.1999**

(87) № и дата на PCT публикация:  
**WO1999/053899, 28.10.1999**

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧНИ СЪСТАВИ ЗА ПРИЛАГАНЕ ВЪРХУ МУКОЗА**

(57) Съставите се използват в лекарствената терапия. Съдържат водно неразтворима и/или слабо разтворима субстанция, медикамент и водна среда и има осмотично налягане, по-малко от 290 mOsm. Те имат подобрена ефективност и висока проницаемост през мукозата към кръвния ток. Изобретението се отнася и до фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза, съдържащ хемостатичен агент и медикамент, който е по-добър от конвенционалните фармацевтични състави за прилагане върху мукоза, тъй като има повишена проницаемост и способност за задържане върху мукозата.

32 претенции, 4 фигури

**BG 64919 B1**

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧНИ СЪСТАВИ ЗА ПРИЛАГАНЕ ВЪРХУ МУКОЗА****Област на приложение**

Настоящото изобретение се отнася до фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза, което се използва в лекарствената терапия с водно неразтворима и/или слабо разтворима, субстанция, медикамент и водна среда, което има осмотично налягане по-малко от 290 mOsm. По-специално настоящото изобретение се отнася до фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза, който съдържа водно неразтворима и/или трудно разтворима субстанция, лекарствено средство и водна среда и има осмотично налягане по-малко от 290 mOsm, който е по-добър от конвенционални фармацевтични състави за прилагане върху мукоза, определящо ефикасност и висока проникваемост от мукозата в кръвта. Настоящото изобретение също се отнася до фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза, съдържащ хемостатичен агент и лекарствено средство. По-специално настоящото изобретение се отнася до фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза, в който медикаментът е смесен с хемостатичен агент и който е по-добър от конвенционалните фармацевтични състави за прилагане върху мукоза с висока проникваемост и способност за задържане върху мукозата.

**Предшестващо ниво на техника**

Прилагането върху мукоза като метод на лекарствена терапия се определя като полезен начин на медикация при следните случаи: 1/ то позволява пряко прилагане върху локалната засегната от болестта област като назална мукоза (лигавица на носа), орална мукоза (лигавица на устата), вагинална мукоза (лигавица на вагината); 2/ неговите бързи ефекти за хронични болести могат да се очакват при използване на назален спрей върху назална мукоза и супозитории при ректалната мукоза, както и 3/ неговото прилагане е лесно сравнимо с инжекцията спрямо орално прилаганите лекарствени средства върху чревната мукоза и подобни. Например фармацевтични препарати за прилагане върху мукоза са вече известни

като търговски продукти по две причини 1/ в случаи на назални спрейове за лечение на алергични ринити и 2/ в случай на супозитории при съответна болка.

5 Като фармацевтични препарати за локални мукозни заболявания, Saunders et al., (WO1992/014473), например предлагат суспензионен препарат, съдържащ Типредан като основно лекарствено средство във фармацевтичен препарат за лечение на алергични ринити. Също, Helzner (WO1997/001337) предлага фармацевтичен препарат, съдържащ антихистаминово средство, стероид и вода като фармацевтичен препарат за лечение на алергични ринити. Като фармацевтичен препарат за локални мукозни заболявания, Kim. Et al., (WO1998/000178) предлага препарат-суспензия с тиксотропни свойства като фармацевтичен препарат, приложим върху назална мукоза.

20 Suzuki et al., (Japanese Examined Patent Publication (Kokoku) No 60 (1985)-34925) също описва фармацевтичен препарат с постоянно освобождаване приложим в носната кухина, така че се позволява ефективно добавяне на лекарствено средство в концентрация достатъчна за постигане на терапевтичен ефект.

25 Фармацевтични препарати за хронични заболявания се предлагат в няколко метода, които усилват абсорбцията на лекарствените средства през мукозата.

30 Nagata et al., (Japanese Unexamined Patent Publication (Kokai) No 63(1988)-303931), например, описва приложение в назална кухина - на растежен хормон освобождаващ фактор в течна форма, която има съотношение на осмотичното налягане 1 (осмотично налягане 290 mOsm) или по-ниско, като метод за повишаване скоростта и ефикасността на абсорбцията на растежен хормон - освобождаващия фактор през назалната мукоза към кръвната циркулация.

40 Също така Ohwaki et al. (Japanese UPP (Kokai) No 60(1985)-123426) предлага приложение върху назална кухина на разтвор на секретин със съотношение на осмотично налягане от 1 до 5/осмотично налягане от 290-1450 mOsm) и рН 2 до 5 като метод за постигане на бърза абсорбция на секретин през назалната мукоза към кръвната циркулация. Освен това

предлага приложение на фармацевтичен разтвор върху назална мукоза, в който полиоксетилен 9-лаурилетер се добавя като абсорбиционен ускорител, както и метод за постигане на достатъчна абсорбция на гранулоцитна колония - стимулиращ фактор през назалната мукоза към кръвната циркулация.

Въпреки това, когато тези фармацевтични препарати се прилагат върху мукозата, може да се наблюдава отделяне на капки, или фармацевтичните препарати се отделят бързо навън от мукозната тъкан, продукт на мукоциларната почистваща функция, т.е. преди адекватно транспортиране или проникване в мукозната тъкан.

Поради това транспорта на адекватно количество от лекарственото средство в кръвта не може да се извършва, когато има постоянно прилагане чрез пренасяне в кръвната циркулация. Освен това използването на абсорбиционен усилвател е все още нереализуемо поради проблема с дразненето на назалната лигавица. От друга страна, когато се използва локално прилагане чрез пенетрация на лекарственото средство в мукозната тъкан, не може да бъде натрупано в тъканта адекватно количество от лекарственото средство. В допълнение, дори ако проблемът с натрупването може да бъде решен, проникването в мукозната тъкан не е адекватно.

Много силно е желано усъвършенстването на фармацевтичен препарат за приложение върху мукоза, който да позволява пренасяне на адекватно количество лекарствено средство през мукозата към кръвната циркулация след прилагането му. Алтернативно, много силно е желано да се усъвършенства фармацевтичен препарат за прилагане върху мукоза, така, че да е възможно пренасяне и задържане в мукозната тъкан на адекватно количество от лекарственото вещество, когато се прилага върху мукоза.

#### Техническа същност на изобретението

Първият обект на настоящото изобретение представлява фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза, който има ефикасна и висока проникваемост през мукозата към кръвния ток при приложение. Вторият обект

на изобретението е фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза, който има ефективност и висока проникваемост през мукозата и задържаща способност при прилагане.

5 След интензивни изследвания за постигане на по-горе описания първи обект, настоящите изобретатели откриха, че е възможно да се създаде фармацевтичен препарат за прилагане върху мукоза, който да е по-добър от конвенционалните течни състави. Той притежава ефективна и висока проникваемост през мукозата към кръвта и чрез формулиране на това лекарствено средство, съдържащо водно разтворима и/или слабо разтворима субстан-

10

15

20

25

30

35

40

45

50

ция, и което има осмотично налягане по-малко от 290 mOsm реализира настоящото изобретение.

Повишена абсорбция на лекарствено средство през мукозата чрез контролиране на осмотичното налягане на фармацевтичния препарат е разкрита в патент на Ohwasaki и е отражен в статия на Awazu et al. (Pharm. Res. Vol 10. No. 91372-1393. Res. Vol.). Въпреки това, тези феномени са изследвани само във водни разтвори, които не съдържат водно неразтворими и/или слабо разтворими субстанции, поради което са твърде различни от препаратите съгласно настоящото изобретение, в които включването на водно разтворими и/или слабо разтворими субстанции е специфично. Освен това в патент на Osada, е показана абсорбцията на растежен хормон - освобождаващ фактор през назалната мукоза на плъхове, която е по-висока, когато препаратът има коефициент на осмотично налягане 1 (осмотичното налягане е 290 mOsm) или по-ниско. В патента на Ohwasaki абсорбцията е по-висока, когато секретина има коефициент на осмотично налягане 1 (осмотичното налягане е 290 mOsm) или повече, а в патента на Awazu абсорбцията на гранулоцитния колоно-стимулиращ фактор е по-висока, когато препаратът има осмотично налягане от 285 mOsm до 174 mOsm. Тези изследвания показват, че не е лесно да се предвидят съгласно изобретението решенията с повишена абсорбция, без значение на типа на използваните лекарствени средства. В тези водно разтворими препарати, степента на повишението на абсорбцията чрез контролиране на осмотичното налягане е максимум 3-кратно, в

сравнение с изотонични фармацевтични препарати, и във връзка с това степента от 10 до 20-кратно увеличение е изненадваща.

Патентни заявки съгласно Saunders (WO1992/014473) и Helzer (WO1997/001337) 5 отразяват по-горе от описаните фармацевтично препарати, съдържащи водно неразтворими и/или слабо разтворими субстанции. Въпреки това, патентната заявка на Saunders (WO1992/014473) не отразява осмотичното налягане на фармацевтичните препарати най-общо, и в малка степен споменава, че добавката на изотоничен агент е препоръчителна. В тези патенти, обаче в нито един не се очаква драстично повишение на абсорбцията при ниско осмотично налягане. 15

Учудващо е, че ефектът на повишаваща лекарствена абсорбция през мукозата е драстичен, когато водно неразтворима и слабо разтворима във вода субстанция е едновременно присъстваща. Въпреки съществуващите съобщения, че ефект на ниско осмотично налягане е наблюдаван в някои препарати - разтвори, съгласно настоящото изобретение учудващо е установено, че този ефект може да бъде наблюдаван чрез добавяне на водно неразтворима или слабо разтворима субстанция и ефектът не зависи от типа на използваните лекарствени средства. 20

Ето защо, първият аспект на настоящото изобретение е воден фармацевтичен състав за прилагане върху мукозата, съдържащ една или повече водно неразтворими и/или слабо разтворими субстанции и един или повече медикамента, и имащ осмотично налягане по-малко от 290 mOsm. Съставът е по-добър от конвенционалните фармацевтични състави за прилагане върху мукоза и притежава достатъчна ефикасност и висока проникваемост през мукозата към кръвния ток. 25

След интензивни изследвания за създаване на втория обект, настоящите изобретатели откриват, че чрез формулиране на фармацевтичен препарат, в който е добавен хемостатичен агент към препарат, съдържащ медикамент, фармацевтичният състав за прилагане върху мукоза има добра ефикасност и висока проникваемост към кръвния ток и способност за задържане върху мукозата съгласно настоящото изобретение. 30

Във втори аспект настоящото изобретение се отнася до фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза, съдържащ един или повече хемостатични агенти и един или повече медикамента, и по-специално воден фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза, съдържащ един или повече хемостатични агенти, една или повече водно неразтворими субстанции и един или повече медикамента и имащи осмотично налягане по-малко от 290 mOsm. Фармацевтичният състав за прилагане върху мукоза е по-добър от конвенционалните фармацевтични състави за прилагане върху мукоза, тъй като има изразена ефикасност и висока проникваемост и способност за задържане върху мукозата. 35

#### Кратко описание на чертежите

Фигура 1 е графика, показваща връзката между осмотичното налягане и бионаличността в резултата на сравнение на абсорбцията на флуорисцин в работен пример 1 и сравнителен пример 1. 40

Фигура 2 е графика, която показва връзката между осмотичното налягане и бионаличността при сравнение на абсорбцията на 5-карбоксии флуорисцин в работен пример 2 и сравнителен пример 2. 45

Фигура 3 е графика, показваща връзката между осмотичното налягане и бионаличността, като резултата на сравняване на абсорбцията на калцитонин от съомга в работен пример 3 и сравнителен пример 3. 50

Фигура 4 е снимка, показваща разширението на състава, когато съставът съгласно изобретението има осмотично налягане от 10 mOsm /A/ или състав, който има осмотично налягане 290 mOsm /изотонично налягане/ се добавя към физиологичен разтвор, имащ същото осмотично налягане като слюзта /чрез симулиране на слюз/ върху мукозата. 55

Като медикамент съгласно настоящото изобретение може да се включи хипнотично сънотворно средство, транквилизиращо средство, антиконвулсивно средство, аналгетичен антипиретик, локален анестетик, спазмолитик, кардиален стимулант, диуретик, вазоконстриктор, вазодилататор, бронходилататор, лекарствено средство за лечение на пептични язви, 60

средство за аналгезия, хормонен препарат, антидот, ваксина, антибиотик, хемотерапевтик, антипаркинсоново лекарствено средство, психоневрологично средство, мускулен релаксант, антиаритмично средство, антихипертензивно средство, хиполипидемично средство, респираторен стимулатор, експекторант, средство против метеоризъм, витамини, антиалергично средство и т.н. Между тях, съответно мастно-разтворимите агенти са препоръчителни специфични случаи включват мастно-разтворими витамини, стероиди и простагландини. Между силно водно разтворимите агенти, са препоръчителни тези, които имат високо молекулно тегло, като специфични случаи включват протеини и пептиди.

Агенти, които усъвършенстват полезните ефекти при присъствието си в мукозата, например антиалергични средства като траниласт, амлексанокс, репиринаст, ибудиласт, тазанолласт, пемироласт, оксатомид, азеластин хидрохлорид, терфенадин, астемизол, натриев хромогликат, кетотифен фумарат, емедастин фумарат, епинастин хидрохлорид, меквитазин, ъуплатаст тозилат, озагрел, сератородаст, пранвукаст, 5-липоксигеназа инхибитори, плателет активиращи антагонисти; стероиди за лечение на ринити и астма, като например беклометазон дипропионат, флутиказон пропионат, флунизолид и мометазон; ваксини като инфлуенца НА ваксина, и агенти за генетична терапия като антисенс, рибозоми и вектори.

В първия аспект на настоящото изобретение, водно неразтворимата и/или слабо разтворимата субстанция е съществен компонент, а във втория аспект на изобретението, съставът за предпочитане съдържа водно неразтворима и/или слабо разтворима субстанция. Такава водно неразтворима и/или слабо разтворима субстанция може да бъде всяка субстанция, за предпочитане примери, които включват целулоза и по-предпочитани кристална целулоза.

Концентрацията на водно неразтворима и/или слабо разтворимата субстанция, която присъства като твърди частици във водната среда според първия аспект на изобретението е за предпочитане 0.1% w/w или повече по отношение на общото количество на препарата, и още по-добре 1% до 10% w/w.

Концентрацията на водно неразтворима и/или слабо разтворимата субстанция, която присъства като твърди частици във водната среда според втория аспект на изобретението е за предпочитане 0.1 % w/w или повече по отношение общото количество на препарата, и още по-добре от 1% до 10% w/w.

Според всеки един от аспектите на изобретението, за предпочитане е водно неразтворима и/или слабо разтворима субстанция, присъстваща като твърди частици във водната среда да бъде хомогенно диспергирана.

Според всеки един от аспектите на изобретението, за предпочитане е да бъде добавен допълнително водно-разтворим полимер към състава. По-специално могат да бъдат отбелязани галгинова киселина, пропиленгликол, полиетилен гликол, глицерин, полиоксиетилен полиоксипропилен гликол, пектин, ниско метоксил пектин, гуар гума, арабска гума, карагинан, метил целулоза, натриева карбоксиметил целулоза, ксантанова гума, хидроксипропил целулоза, хидроксипропил метил целулоза, както и други подобни. За предпочитане са карбоксиметил целулоза - натрий, ксантанова гума и хидроксипропил целулоза. Споменатият по-горе полиоксиетилен полиоксипропилен гликол е серия полимери, в които етилен оксид е допълнително полимеризиран до полипропилен гликол, получен чрез полимеризация на пропилен оксид и те са класифицирани в няколко типа чрез диференциране по отношение на степента на полимеризация на пропилен оксид и етилен оксид, като всеки тип е използваем съгласно изобретението. В допълнение, като препоръчани комбинации на водно разтворими полимери и водно неразтворима и/или слабо разтворима субстанция могат да бъдат споменати кристална целулоза натриева кармелоза, която е смес от натриева карбоксиметил целулоза и кристална целулоза. Препоръчително е концентрацията на тези водно-разтворими полимери, които се добавят, да бъде 1% w/w до 30% w/w по отношение на водно неразтворимата и/или слабо разтворима субстанция.

Съществено условие съгласно първия аспект на изобретението е, осмотичното налягане на фармацевтичния препарат да бъде по-малко от 290 mOsm и за предпочитане да бъде

150 mOsm или по-ниско, най- добре 60 mOsm или по-ниско. 30 mOsm или по-ниско и оптимално 10 mOsm или по-ниско. Според втория аспект на изобретението, не е предвиден контрол на осмотичното налягане, но за предпочитане е да бъде по-ниско от осмотичното налягане на слюзта на мукозата, избрана за място за приложение, като по-специално да е по-ниско от 290 mOsm, за предпочитане 150 mOsm или по-ниско, още по за предпочитане 60 mOsm или по-ниско, по-добре 30 mOsm или по-ниско, най-добре 10 mOsm или по-ниско.

Съгласно настоящото изобретение не е специално препоръчана добавка на субстанция за контролиране на осмотичното налягане /осмотично налягане - контролиращ фактор/, но когато се добави може да бъде използвана всяка субстанция. Специфични примери включват соли като натриев хлорид, водно разтворими захари като глюкоза, като за предпочитане е натриевият хлорид.

Хемостатичният агент, използван според втория аспект на изобретението може да бъде всяко лекарствено средство, като специфичните случаи включват транексаминова киселина, епсилон аминокарбонова киселина, карбазохром, карбазохром сулфонат, карбазохром натриев сулфонат, фитонадион, етамсилат, моноетанол аминоклеат, тромбин, хемо-коагулаза, адренохром моноаминогуанидин мезилат и други. Когато се добави по-горе споменатия водно-разтворим полимер, хемостатичният агент или медикамент за предпочитане трябва да е високо мастрозтворим и специфичните примери включват: карбазохром, карбазохром сулфонат и карбазохром натриев сулфонат като хемостатичен агент и мастрозтворими витамини, стероиди и простагландини като медикаменти. Когато е включен най-силно водно разтворимият медикамент, за предпочитане е да присъства високо молекулно съединение като протеини и пептиди.

Съгласно настоящото изобретение може да бъде добавен известно повърхностно активно вещество, като например полисорбат 80, глицерин моностеарат, лауромакрогол, сорбитан олеат, естери на сукроза мастрозна киселина и други. Между тях, полисорбат 80 е най-предпочитан.

Количеството на медикамента, който се

използва в настоящото изобретение е терапевтично ефективно количество и може определено да зависи от типа на прилаганото лекарствено средство, типа и силата на заболяването, възрастта и теглото на пациента и други. Най-общо се използва от 1 до 20 пъти повече количество лекарствено средство, отколкото за инжекционна употреба, за предпочитане от един до 10 пъти повече.

Концентрацията на медикамента съгласно настоящото изобретение е за предпочитане да бъде от 0.01% w/w до 1% w/w спрямо общото количество на фармацевтичния препарат и най-добре от 0.05% w/w до 0.5% w/w. Могат да се добавят за подобряване на физическите свойства, външния вид или миризмата на състава на настоящото изобретение: известен антисептик, рН контролиращ агент, консервант, буфер, багрилно вещество, коригиращо аромата вещество и други такива по желание. Например могат да бъдат добавени бензалкониев хлорид като антисептик, солна киселина като рН контролиращ агент, аскорбинова киселина като консервант, лимонена киселина и нейни соли като буфер, Red. No 2 като оцветител, ментол като ароматизатор.

Мукозата върху която се прилага настоящото изобретение, може да бъде всякаква мукоза. Отделни примери включват: чревна мукоза, стомашна мукоза, назална мукоза, трахеална /бронхиална/ пулмонарна мукоза, мукоза на устната кухина, ректална мукоза, вагинална мукоза, и други, като назалната мукоза е за предпочитане.

Съставът съгласно настоящото изобретение може да бъде формулиран в дозирана форма, подходяща за прилагане като фармацевтичен препарат. Той може да съдържа индиректна дозирана форма, като форма за орално приложение с действие върху стомашната лигавица /мукоза/. За предпочитане съставът съгласно настоящото изобретение се прилага директно върху мукозата и най-добре е дозирана форма, която може да бъде пулверизирана като облак. В такъв случай, съставът съгласно изобретението може да бъде включен в капсули за стомашно или чревно приложение, като например съставът да се насочи на желаното място върху мукозата. Друг вид дозирана форма, която се прилага върху ректална

та мукоза, съгласно настоящото изобретение може да бъде включена в капсула за единична дозирана форма, която да се прилага като супозитория. Когато се прилага върху орална мукоза, назална мукоза или вагинална мукоза, съставът съгласно изобретението може да бъде включен в пулверизиращ тип контейнер, определено количество от който да се пулверизира в устната кухина, носа или вагината. Когато се прилага в трахео /бронхо/ пулмонарна мукоза, настоящото изобретение може да се включи в инхалационен - тип контейнер, който се инхалира в трахеята, бронхите или белите дробове.

### Примери

Настоящото изобретение ще бъде разяснено в следващите примери.

Флуоресцин и карбокси флуоресцин, използвани в настоящото изобретение са субстанции, използвани най-общо като модел - лекарствено средство на мастно-разтворимо с ниско молекулно тегло и съответно водно разтворимо с ниско молекулно тегло лекарствени средства. Като пример за водно разтворимо лекарствено средство с високо молекулно тегло се използва калцитонин от съомга. Флуоресцин е получен от Wako Pure Chemicals, 5-карбокси флуоресцин е от молекулярни проби, калцитонин от съомга от Bachem, кристал-

на целулоза натриева кармелоза от Aviel™RC-591NF произведена от Asahi Chemical Industry, Co., Ltd., полисорбат 80е от Wako Pure Chemicals, бензалкониев хлорид от Nakalai Tesque, глюкоза от Wako Pure Chemicals, натриев хлорид също от Wako Pure Chemicals, натриева карбоксиметил целулоза от Wako Pure Chemicals, карбазохром и транексаминова киселина също от Wako Pure Chemicals.

### Пример 1.

Приготвят се флуоресцинови състави от 1 до 10 за прилагане върху мукоза, които съдържат компонентите, описани в следващата таблица 1. За всеки фармацевтичен препарат се измерва осмотичното налягане посредством микро-осмометър модел ЗМО от Advance Instruments, Inc. Резултатите са показани в таблица 1.

100 µl от всеки от съставите от 1 до 10 за приложение върху назална мукоза се пулверизират върху едностранна носна кухина на зайци (бели японски, мъжки, тегло 3 kg) чрез известно суспензионно устройство. При 5, 10, 15, 30, 60 и 120 min след прилагането 0.5 ml кръв се взима от всяка вена и плазменото ниво на флуоресцина се определя чрез HPLC. По кривата на зависимостта време-концентрация, 120 min след впръскването се определя  $AUC_{0-120 \text{ min}}$  и се изчислява бионаличността (В.А) за интравенозната инжекция. Стойностите при три заека са показани в таблица 1.

ТАБЛИЦА 1

№ на състава	Състав	Осмотично налягане (mOsm)	В.А.- бионаличност (%)
1	Флуоресцин: 0.1% w/w кристална целулоза кармелоза -натрий: 1.7% w/w полисорбат 80: 0.1% w/w Бензалкониев хлорид - 0.03% w/w	5	63
2	Флуоресцин: 0.1% w/w кристална целулоза кармелоза -натрий: 1.7% w/w полисорбат 80: 0.1% w/w Бензалкониев хлорид - 0.03% w/w натриев хлорид: 0.08%	30	47
3	Флуоресцин: 0.1% w/w кристална целулоза кармелоза -натрий: 1.7% w/w полисорбат 80: 0.1% w/w Бензалкониев хлорид - 0.03% w/w натриев хлорид: 0.2%	72	16
4	Флуоресцин: 0.1% w/w кристална целулоза кармелоза -натрий: 1.7% w/w Полисорбат 80: 0.1% w/w Бензалкониев хлорид - 0.03% w/w натриев хлорид: 0.4%	128	13
5	Флуоресцин: 0.1% w/w кристална целулоза кармелоза -натрий: 1.7% w/w полисорбат 80: 0.1% w/w Бензалкониев хлорид - 0.03% w/w глюкоза: 0.5% ..... .....	30	29



6	Флуоресцин: 0.1% w/w кристална целулоза кармелоза -натрий: 1.7% w/w полисорбат 80: 0.1% w/w Бензалкониев хлорид - 0.03% w/w глюкоза :1.2%	72	10
7	Флуоресцин: 0.1% w/w кристална целулоза кармелоза -натрий: 1.7% w/w полисорбат 80: 0.1% w/w Бензалкониев хлорид - 0.03% w/w глюкоза: 2.1 %	128	9
8	Флуоресцин: 0.1% w/w кристална целулоза кармелоза -натрий: 0.1% w/w полисорбат 80: 0.1% w/w Бензалкониев хлорид - 0.03% w/w	0	22
9	Флуоресцин: 0.1% w/w кристална целулоза кармелоза -натрий: 0.5% w/w полисорбат 80: 0.1% w/w Бензалкониев хлорид - 0.03% w/w	0	37
10	Флуоресцин: 0.1% w/w кристална целулоза кармелоза -натрий: 13.0% w/w полисорбат 80: 0.1% w/w Бензалкониев хлорид - 0.03% w/w	7	53

## Сравнителен пример 1.

Приготвят се флуоресцинови състави от 11 до 16 за прилагане върху мукоза, съдържащи компоненти, описани в следващата таблица 2. За всеки фармацевтичен препарат се измерва осмотичното налягане чрез микро-ос-

мометър модел ЗМО от Advance Instruments, Inc.

Резултатите са показани в таблица 2.

Бионаличността (В.А.) на съставите 11 до 16, определени по метода от работния пример 1 също са показани в таблица 2.

ТАБЛИЦА 2

№ на състава	Състав	Осмотично налягане (mOsm)	В.А. (%)
11	флуоресцин: 0.1% w/w кристална целулоза кармелоза – натрий: 1.7% w/w полисорбат 80: 0.1% w/w бензалкониев хлорид -0.03% w/w натриев хлорид: 0.9% w/w	290	7
12	Флуоресцин: 0.1% w/w кристална целулоза кармелоза –натрий: 1.7% w/w полисорбат 80: 0.1% w/w бензалкониев хлорид -0.03% w/w глюкоза : 5% w/w	340	7
13	Флуоресцин: 0.1% w/w кристална целулоза кармелоза –натрий: 1.7% w/w полисорбат 80: 0.1% w/w бензалкониев хлорид -0.03% w/w глюкоза: 67% w/w	4000	4
14	Флуоресцин: 0.1% w/w карбоксиметил целулоза –натрий: 0.2% w/w полисорбат 80: 0.1% w/w бензалкониев хлорид -0.03% w/w	5	7
15	Флуоресцин: 0.1% w/w карбоксиметил целулоза –натрий: 0.2% w/w полисорбат 80: 0.1% w/w бензалкониев хлорид -0.03% w/w натриев хлорид 0.08% w/w	30	5
16	Флуоресцин: 0.1% w/w карбоксиметил целулоза –натрий: 0.2% w/w полисорбат 80: 0.1% w/w бензалкониев хлорид -0.03% w/w      глюкоза: 0.5% w/w	30	5

## Пример 2.

Приготвят се състави с 5-карбокси флуоресцин от 17 до 18 за прилагане върху мукоза, съдържащи компоненти, описани в следващата таблица 3. За всеки фармацевтичен препарат се измерва осмотичното налягане посредством микро-осмометър ЗМО на Advance

Instruments, Inc. Резултатите са показани в Таблица 3. Бионаличността /В.А./ на съставите 17 и 18, определени посредством метод, описан в работен пример 1 са показани в таблица 3.

ТАБЛИЦА 3

№ на състава	Състав	Осмотично налягане (mOsm)	В.А. (%)
17	5-карбокси флуоресцин: 0.1% w/w кристална целулоза кармелоза - натрий: 1.7% w/w полисорбат 80: 0.1% w/w бензалкониев хлорид: 0.03%	6	52
18	Флуоресцин: 0.1% w/w кристална целулоза кармелоза - натрий: 1.7% w/w полисорбат 80: 0.1% w/w бензалкониев хлорид - 0.03% w/w глюкоза: 0.4%	30	47

## Сравнителен пример 2.

Приготвя се състав с 5-карбокси флуоресцин от 19 до 22 за прилагане върху мукоза, съдържащ компоненти, описани в следващата таблица 4. За всеки фармацевтичен препарат се измерва осмотичното налягане чрез микро-

осмометър модел ЗМО на Advance Instruments, Inc. Резултатите са показани в таблица 4. Бионаличността /В.А./ на съставите 19 до 22, определена по описания в работен пример 1 метод, също са показани в таблица 4.

ТАБЛИЦА 4

№ на състава	Състав	Осмотично налягане (mOsm)	В.А. (%)
19	5- карбокси флуоресцин: 0.1% w/w кристална целулоза кармелоза -натрий: 1.7% w/w полисорбат 80: 0.1% w/w бензалкониев хлорид :0.03% глюкоза: 5%	340	5
20	5-карбокси флуоресцин: 0.1% w/w кристална целулоза кармелоза -натрий: 1.7% w/w полисорбат 80: 0.1% w/w бензалкониев хлорид - 0.03% глюкоза: 67%	4000	3
21	5- карбокси флуоресцин: 0.1% w/w карбокси метил целулоза - натрий: 0.2 % w/w полисорбат 80: 0.1% w/w Бензалкониев хлорид - 0.03% w/w	6	7
22	5-карбокси флуоресцин: 0.1% w/w карбокси метил целулоза - натрий: 0.2% w/w полисорбат 80: 0.1% w/w бензалкониев хлорид - 0.03% глюкоза : 0.4%	30	3

## Пример 3.

Приготвя се състав, съдържащ калцитонин от съомга с № от 23 до 24, за прилагане върху мукоза, съдържащ компонентите, описани в следващата таблица 5. За всеки фарма-

цевтичен препарат се измерва осмотичното налягане чрез микро-осмометър ЗМО на Advance Unstruments, Inc. Резултатите са показани в таблица 5. Бионаличността (В.А) на съставите 23-24, определени по описания в работен пример 1 метод също са показани в таблица 5.

ТАБЛИЦА 5

№ на състава	Състав	Осмотично налягане	(В.А.)- бионаличнос т
23	Калцитонин от съомга: 0.008 % w/w кристална целулоза кармелоза -натрий: 1.7% w/w полисорбат 80: 0.1 % w/w бензалкониев хлорид - 0.03% w/w	10	52
24	Калцитонин от съомга: 0.008 % w/w кристална целулоза кармелоза -натрий: 1.7% w/w полисорбат 80: 0.1 % w/w бензалкониев хлорид - 0.03% глюкоза: 0.4 %	30	47

Сравнителен пример 3.

Приготвят се състави 25 и 26, съдържащи калцитонин от съомга за прилагане върху мукоза, съдържащи компоненти описани в следващата таблица 6. За всеки фармацевти-

чен препарат се измерва осмотичното налягане посредством микро-осмометър модел ЗМО на Advance Instruments, Inc. Резултатите са показани в таблица 6. Бионаличността (В.А) на съставите 25-28, определени по описания в работен пример 1 метод, също са показани в таблица 6.

ТАБЛИЦА 6

№ на състава	Състав	Осмотично налягане (mOsm)	(В.А.)-бионаличност (%)
25	Калцитонин от съомга: 0.008% w/w кристална целулоза кармелоза – натрий: 1.7% w/w полисорбат 80: 0.1% w/w бензалкониев хлорид -0.03% w/w глюкоза: 5%	340	3
26	Калцитонин от съомга: 0.008% w/w кристална целулоза кармелоза – натрий: 1.7% w/w полисорбат 80: 0.1% w/w Бензалкониев хлорид -0.03% w/w глюкоза :67% w/w	4000	2
27	Калцитонин от съомга: 0.008% w/w Натрий-карбокси метил целулоза : 0.2% w/w полисорбат 80: 0.1% w/w Бензалкониев хлорид -0.03%	6	5
28	Калцитонин от съомга: 0.008% w/w Натрий-карбоксиметил целулоза кармелоза –натрий: 0.2% w/w полисорбат 80: 0.1% w/w Бензалкониев хлорид -0.03% глюкоза :0.4% w/w	30	5

Когато лекарственото средство-модел е мастно-разтворима нискомолекулна субстанция, флуоресцинът, или плазменото ниво на флуоресцин на зайци, които са третирани с фармацевтичен препарат с ниско осмотично налягане от 5 mOsm (състав № 1) върху лигавицата на носа, е значително по-високо от тези при зайци, които са третирани с фармацевтичен препарат с изотонично осмотично налягане от 340 mOsm (състави 11-12) или с фармацевтичен препарат с високо осмотично налягане от 4000 mOsm (състав № 3) и, както е показано в таблица 1, бионаличността е повишена от 8 до 15 пъти. Бионаличността се намалява с уве-

личение на осмотичното налягане и при 30 (състав № 2) тя е три четвърти от тази на 5 (състав № 1) и при по-високо налягане 72 (състав № 3) тя намалява до голяма степен. Дори при 128 (състав № 4), бионаличността е два пъти по-висока отколкото на фармацевтичен препарат с 290 mOsm или по-високо (състави № 11-13). Това също показва, че дори когато при изотонично и по-ниско осмотично налягане, соли като натриев хлорид (състави № 2-4) имат по-висока бионаличност, отколкото водно разтворими соли като глюкоза (състави № 5-7). Освен това, това показва, че до около 1.5%, по-високата концентрация на водно неразтворими или слабо разтворими суб-

станции има и по-висока бионаличност (сравнение между състави № 8 и 9 и състав № 1). Дори за фармацевтични препарати с ниско осмотично налягане, плазмените нива са почти еднакви с тези на фармацевтичните препарати с изотонично или високо осмотично налягане, когато те не съдържат водно неразтворима или слабо разтворима субстанция (състави № 14-16).

Тези резултати показват, че “ефекта на осмотично налягане” на фармацевтичен препарат с изотонично или по-ниско налягане върху проницаемостта на водно слабо разтворима субстанция към кръвта през мукозата се наблюдава съществено, само когато е включена водно неразтворима или слабо разтворима субстанция, и по този начин се демонстрира ефект на водния фармацевтичен състав за прилагане върху мукозата, съгласно изобретението.

Когато моделът - лекарствено средство е водно разтворима ниско молекулна субстанция, 5-карбокси флуоресцина или плазмените нива на 5-хидрокси флуоресцин при зайци, които са третирани върху назалната мукоза с фармацевтичен препарат с ниско осмотично налягане от 6 mOsm (състав № 17) е по-висок, отколкото при зайци, които са третирани с фармацевтичен препарат с почти изотонично осмотично налягане 340 mOsm (състав № 19).

При фармацевтичен препарат с високо осмотично налягане от 4000 (състав № 20) и както е показано в таблица 3, бионаличността е повишена от 9 до 17 пъти. Освен това, дори за фармацевтични препарати с ниско осмотично налягане, плазмените нива са почти еднакви на тези на фармацевтични препарати с изотонично или високо осмотично налягане, когато те не съдържат водно- неразтворима или слабо разтворима субстанция (състави № 21-22).

Тези резултати показват, че ефектът на осмотично налягане на фармацевтичния препарат, който е изотоничен или с по-ниско осмотично налягане, по отношение на проницаемостта на мукозата към кръвния ток е значителен, само когато е включена водно неразтворима или слабо разтворима субстанция, и най-вече тогава се демонстрира ефектът на водния фармацевтичен състав за прилагане върху мукозата, съгласно настоящото изобретение.

Когато лекарственото средство е водно-

разтворим високо молекулен калцитонин от съомга, плазмените нива на калцитонина при зайци, който се прилага чрез впръскване на фармацевтичен препарат с ниско осмотично налягане от 10 (състав № 23) върху назална мукоза са значително по-високи, отколкото тези при зайци, които са третирани с фармацевтичен препарат с почти изотонично осмотично налягане от 340 (състав № 25) или с фармацевтичен препарат с високо осмотично налягане от 4000 (състав № 26) и както е показано в таблица 5, бионаличността се повишава от 13 до 19 пъти.

Дори за фармацевтични препарати с ниско осмотично налягане, плазмените нива са почти еднакви на тези на фармацевтични препарати с изотонично или високо осмотично налягане, когато те не съдържат водно неразтворим или слабо разтворима субстанция (състав № 27-28).

Тези резултати сочат, че ефектът на осмотично налягане на фармацевтичен препарат с изотонично или по-ниско осмотично налягане по отношение на проницаемостта на слабо водно разтворима субстанция през мукозата към кръвния ток е съществена, само когато са включени водно неразтворимата субстанция или слабо разтворимата субстанция, и най-вече тогава се демонстрира ефектът на водния фармацевтичен състав съгласно изобретението.

При сравняване на резултата за абсорбцията на флуоресцина в пример 1 и сравнителния пример 1 е установена зависимостта между осмотичното налягане и бионаличността, отразена във фигура 1. Също по резултатите на абсорбцията на 5-карбокси флуоресцин в пример 2 и сравнителен пример 2 е установена зависимостта между осмотичното налягане и бионаличността, показана във фигура 2. Също сравнителните резултати на абсорбцията на калцитонин от съомга в пример 3 и сравнителен пример 3, показват зависимост между осмотичното налягане и бионаличността, отразено във фигура 3. Това показва, че при всяко лекарствено средство, бионаличността се повишава с намаляване на осмотичното налягане и че водно неразтворими или слабо разтворими субстанции, представени като кристална целулоза-кармелоза-натрий са пре-

поръчани за постигане на висока бионаличност.

Фигура 4 е снимка, която показва разширението на състава, когато състав с осмотично налягане от 10 mOsm и осмотично налягане 290 mOsm (изотонично), съгласно изобретението, се добавя към физиологичен разтвор със същото осмотично налягане на слухта на мукозата (чрез стимулиране на слух). Фигурата показва, че съставът с ниско осмотично налягане остава на мястото, докато изотоничните състави бързо се разпръскват.

Пример 4.

Приготвят се флуоресцинови състави № 29-33 за прилагане върху мукоза, съдържащи описаните във следващата таблица 7, компоненти. За всеки фармацевтичен препарат, ос-

мотичното налягане се измерва с микро-осмометър модел ЗМО на Advance Instruments, Inc. Резултатите са показани в таблица 7. Бионаличността (В.А.) на състави № 29-33 е определена по описания в Работен пример 1 метод, и също е показана в Таблица 7. След 120 min се отделя кръвта от зайците и назалната кухина се промива с 500 ml воден разтвор на 4 mM NaOH, след това се определя концентрацията на флуоресцин в промития разтвор чрез HPLC. Изчислява се съотношението между количеството на флуоресцин в промития разтвор и даденото количество, като остатъчно съотношение в назалната кухина. Стойностите на остатъчното съотношение в назалната кухина при три зайци е показано в таблица 7.

ТАБЛИЦА 7

№ на състава	Състав	Осмотично налягане (MOsm)	Остатъчно съотношение в назална кухина (%)	В.А (%)
29	Флуоресцин: 0.1% w/w Карбазохром: 0.1% кристална целулоза кармелоза -натрий: 1.7% w/w полисорбат 80: 0.1% w/w Бензалкониев хлорид - 0.03%	5	49	30
30	Флуоресцин: 0.1% w/w карбазохром: 0.1% кристална целулоза кармелоза -натрий: 1.7% w/w полисорбат 80: 0.1% w/w бензалкониев хлорид - 0.03% натриев хлорид: 0.08%	30	32	22
31	Флуоресцин: 0.1% w/w карбазохром :0.1% кристална целулоза кармелоза -натрий: 1.7% w/w полисорбат 80: 0.1% w/w бензалкониев хлорид - 0.03% натриев хлорид: 0.2 %	72	10	10



32	Флуоресцин: 0.1% w/w карбазохром: 0.1% кристална целулоза кармелоза -натрий: 1.7% w/w полисорбат 80: 0.1% w/w бензалкониев хлорид - 0.03% натриев хлорид: 0.4 %	128	9	7
33	Флуоресцин: 0.1% w/w транексаминова k-на: 0.1% кристална целулоза кармелоза -натрий: 1.7% w/w полисорбат 80: 0.1% w/w бензалкониев хлорид - 0.03%	7	51	28

Сравнителен пример 4.

Приготвят се флуоресцинови състави № 34-38 за прилагане върху мукоза, съдържащи компоненти, описани в следващата таблица 8. Измерва се осмотичното налягане на всеки фармацевтичен препарат посредством микро-

осмометър модел ЗМО на Advance Instruments, Inc. Бионаличността (В.А.) и остатъчното съотношение в назалната кухина на съставите № 34-38 се определят по метод, описан в работен пример 4, а резултатите са показани в таблица 8.

ТАБЛИЦА 8

№ на състава	състав	Осмoticно налягане	Остатъчно съотношение в назална кухина (%)	В.А (%)
34	Флуоресцин: 0.1% w/w кристална целулоза кармелоза -натрий: 1.7% w/w полисорбат 80: 0.1% w/w бензалкониев хлорид - 0.03%	5	23	63
35	Флуоресцин: 0.1% w/w кристална целулоза кармелоза -натрий: 1.7% w/w полисорбат 80: 0.1% w/w бензалкониев хлорид - 0.03% натриев хлорид: 0.08%	30	15	47
36	Флуоресцин: 0.1% w/w кристална целулоза кармелоза -натрий: 1.7% w/w полисорбат 80: 0.1% w/w бензалкониев хлорид - 0.03% натриев хлорид: 0.2 %	72	5	16
37	Флуоресцин: 0.1% w/w кристална целулоза кармелоза -натрий: 1.7% w/w полисорбат 80: 0.1% w/w бензалкониев хлорид - 0.03% натриев хлорид: 0.4%	128	4	13

Остатъчното съотношение в назалната кухина и задържащата способност в назалната мукоза на лекарственото средство – модел - флуоресцин са по-високи от 2 до 3 пъти в примерите на настоящото изобретение (състави № 29-33), съдържащи хемостатичен агент (карбазохром или транексаминова киселина) в сравнение със сравнителните примери (състави № 34-37), не съдържащи хемостатичен агент. В частност, когато осмотичното налягане е ниско, като например 5 (състав № 29) или 7 (състав № 33), остатъчното съотношение в назалната кухина е много високо около 50%. Резултатът показва, че лекарствено средство, което прониква в кръвта след еднократното му прилагане, остава върху мукозата без да преминава в кръвта, когато е прилагано едновременно с хемостатичен агент. По този начин е показана ползата от настоящото изобретение за лекарствени средства, чиято ефективност зависи от количеството на лекарственото средство, като времето на задържане от мукозата може да води до странични ефекти.

Освен това, е показано, че количеството, оставащо в мукозата е по-голямо при фармацевтични препарати с ниско осмотично налягане, за които количеството преминаващо в кръвта е по-голямо и ползата от фармацевтични препарати с ниско осмотично налягане е по-голяма, съгласно изобретението.

#### Индустриална приложимост

Първият аспект на настоящото изобретение се отнася до състав за прилагане върху мукоза, който има ефикасност и висока проницаемост на лекарственото средство през мукозата към кръвта. Чрез използване на такъв състав, съгласно изобретението за прилагане върху мукоза, ефектите еднакви или по-големи от тези, получени с конвенционални състави, могат да бъдат постигнати дори при по-малки дози или по-рядко третиране, отколкото по конвенционалните методи. Това може да доведе до намаляване на страничните ефекти.

Вторият аспект на настоящото изобретение се отнася до състав за прилагане върху мукоза, който има ефективност и висока проницаемост към кръвния ток и задържаща способност на мукозата. Чрез използване на състав съгласно изобретението за прилагане върху мукоза, ефектите, еднакви или по-високи

от тези при конвенционалните състави, могат да бъдат получени при по-малки дози или намалена честота на прилагане, отколкото при конвенционалните методи. Това може да води до намаляване на страничните ефекти.

Ето защо, настоящото изобретение е извънредно полезно по отношение на терапевтични и икономически ефекти за лекарствена терапия, която изисква прилагане върху мукоза.

#### Патентни претенции

1. Воден фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза, съдържащ една или повече водно неразтворими и/или слабо разтворими субстанции и един или повече медикаменти, който има осмотично налягане от 150 mOsm или по-ниско.

2. Воден фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза, съдържащ един или повече хемостатични агенти, една или повече водно неразтворими или слабо разтворими субстанции и един или повече медикаменти с осмотично налягане от 150 mOsm или по-ниско.

3. Фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза съгласно претенциите 1 или 2, характеризиращ се с това, че осмотичното налягане е 128 mOsm или по-ниско.

4. Фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза съгласно претенциите 1 или 2, характеризиращ се с това, че осмотичното налягане е 60 mOsm или по-ниско.

5. Фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза съгласно претенциите 1 или 2, характеризиращ се с това, че осмотичното налягане е 30 mOsm или по-ниско.

6. Фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза съгласно претенциите 1 или 2, характеризиращ се с това, че осмотичното налягане е 10 mOsm или по-ниско.

7. Фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза съгласно претенциите от 1 до 6, характеризиращ се с това, че допълнително съдържа агент, контролиращ осмотично налягане.

8. Фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза съгласно претенция 7, характеризиращ се с това, че агентът, контролиращ осмотичното налягане, е сол.

9. Фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза съгласно претенция 8, характеризиращ се с това, че агентът, контролиращ осмотичното налягане, е натриев хлорид.
10. Фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза съгласно претенция 7, характеризиращ се с това, че агентът, контролиращ осмотичното налягане, е водно разтворима захар.
11. Фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза съгласно претенция 10, характеризиращ се с това, че агентът, контролиращ осмотичното налягане, е глюкоза.
12. Фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза съгласно всяка една от претенциите от 1 до 11, характеризиращ се с това, че водно неразтворимата или слабо разтворимата субстанция е целулоза.
13. Фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза съгласно претенция 12, характеризиращ се с това, че целулозата е кристална целулоза.
14. Фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза съгласно всяка една от претенциите от 1 до 11, характеризиращ се с това, че една или повече водно неразтворими или слабо разтворими субстанции присъстват като твърди частици във водната среда.
15. Фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза съгласно всяка една от претенциите от 1 до 11, характеризиращ се с това, че една или повече водно неразтворими или слабо разтворими субстанции са диспергирани като твърди частици във водната среда.
16. Фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза съгласно всяка една от претенциите от 1 до 15, допълнително съдържащ водно разтворима полимерна субстанция.
17. Фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза съгласно претенция 16, характеризиращ се с това, че водно разтворимият полимер е един или повече от групата, съдържаща алгинова киселина, полиетилен, гликол, глицерин, полиоксиетилен полиоксипропилен гликол, пропилен гликол, пектин, ниско метоксил пектин, гуарова гума, арабска гума, карагенан, метилцелулоза, натриева карбоксиметил целулоза, ксантанова гума, хидроксипропил целулоза и хидроксипропил метил целулоза.
18. Фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза съгласно претенция 17, характеризиращ се с това, че водно разтворимият полимер е натриева карбоксиметил целулоза.
19. Фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза съгласно претенция 17, характеризиращ се с това, че водно разтворимият полимер е ксантанова гума.
20. Фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза съгласно претенция 17, характеризиращ се с това, че водно разтворимият полимер е хидроксипропил метил целулоза.
21. Фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза съгласно претенция 16, характеризиращ се с това, че водно разтворимият полимер е кристална целулоза кармелоза натрий.
22. Фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза съгласно всяка една от претенциите от 1 до 21, характеризиращ се с това, че допълнително съдържа повърхностно активно вещество.
23. Фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза съгласно претенция 22, характеризиращ се с това, че повърхностно активно вещество е полисорбат 80.
24. Фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза съгласно всяка една от претенциите от 1 до 23, характеризиращ се с това, че медикаментът е водно разтворим медикамент.
25. Фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза съгласно всяка една от претенциите от 1 до 23, характеризиращ се с това, че медикаментът е мастноразтворим медикамент.
26. Фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза съгласно всяка една от претенциите от 1 до 25, характеризиращ се с това, че мукозата е назална мукоза.
27. Фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза съгласно всяка една от претенциите от 2 до 26, характеризиращ се с това, че хемостатичният агент е един или повече избрани от групата, съдържаща транексаминова киселина, епсилон аминокaproнова киселина, карбазохром, карбазохром сулфонат, карбазохром натриев сулфонат, фитонадион, хемокоаглата и адренохром моноаминогуанидин мезилат.
28. Фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза съгласно всяка една от претен-

циите от 2 до 27, характеризираш се с това, че лекарственото средство, различно от хемостатичния агент, е едно или повече, избрано от групата, съдържаща антиалергично средство, антихистаминно средство, антихолинергично средство, стероид, ваксина и субстанция за генна терапия, като мукозата е назална.

29. Фармацевтичен състав за прилагане върху назална мукоза съгласно претенция 28, характеризираш се с това, че средството, различно от хемостатичния агент, е стероид.

30. Фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза съгласно всяка една от претенциите от 1 до 6, характеризираш се с това, че концентрацията на водно неразтворимата и/или трудно разтворима субстанция е 1% w/w до 10% w/w по отношение на цялото количество

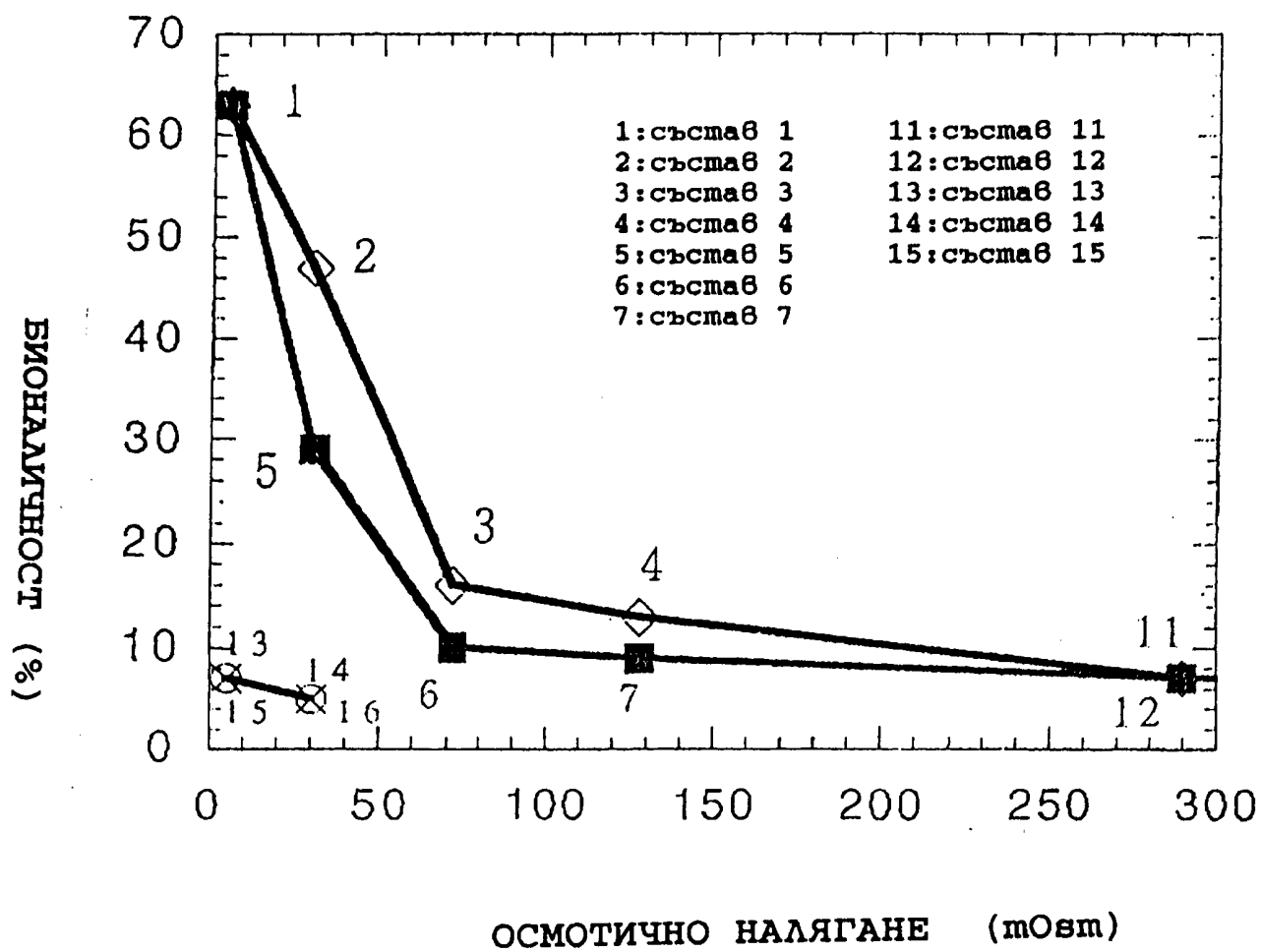
на фармацевтичния състав, а концентрацията на лекарственото средство е 0.01% до 1% w/w по отношение на общото количество на фармацевтичния състав.

31. Фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза съгласно претенция 30, характеризираш се с това, че концентрацията на лекарственото средство е 0.01% w/w до 0.5% w/w по отношение на общото количество на фармацевтичния състав.

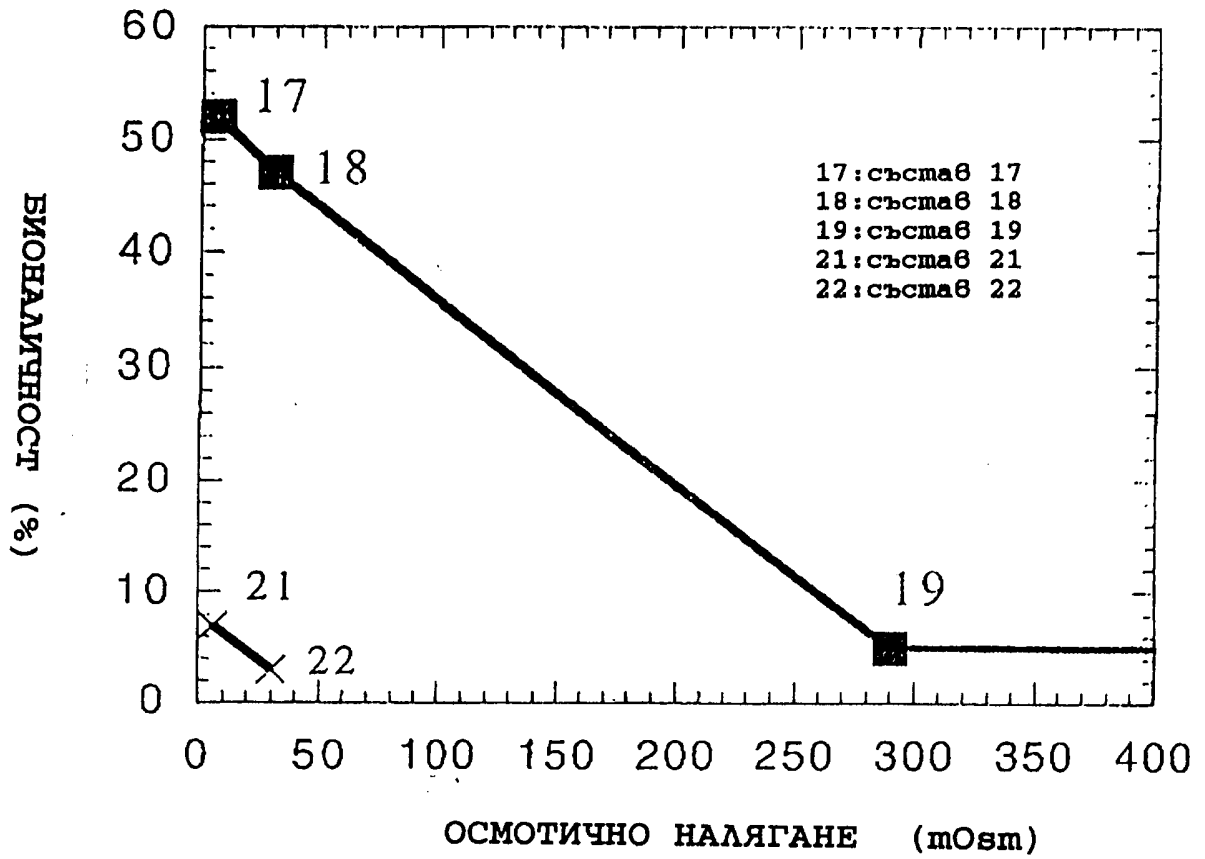
32. Фармацевтичен състав за прилагане върху мукоза съгласно претенция 30, характеризираш се с това, че концентрацията на лекарственото средство е 0.05% w/w до 0.5% w/w по отношение на общото количество на фармацевтичния състав.

**Приложение: 4 фигури**

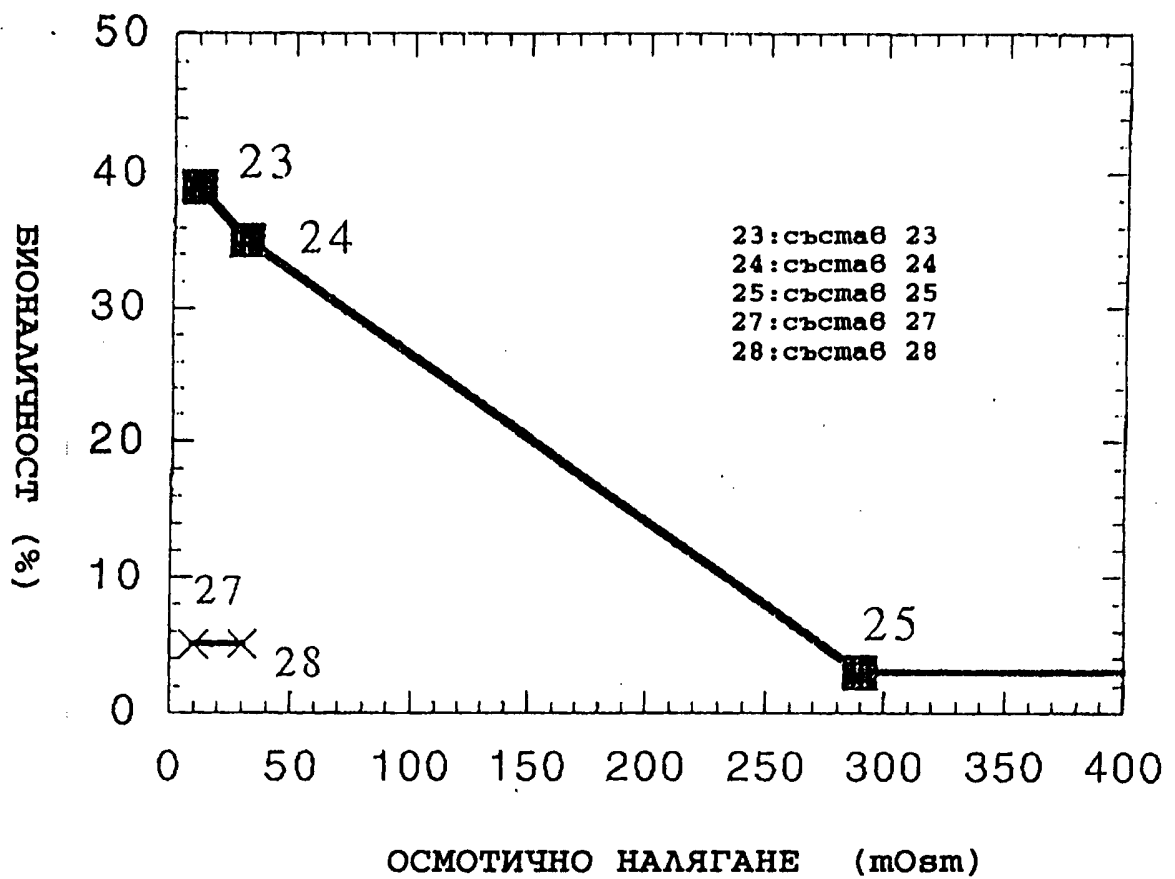
ФИГУРА 1



ФИГУРА 2



ФИГУРА 3

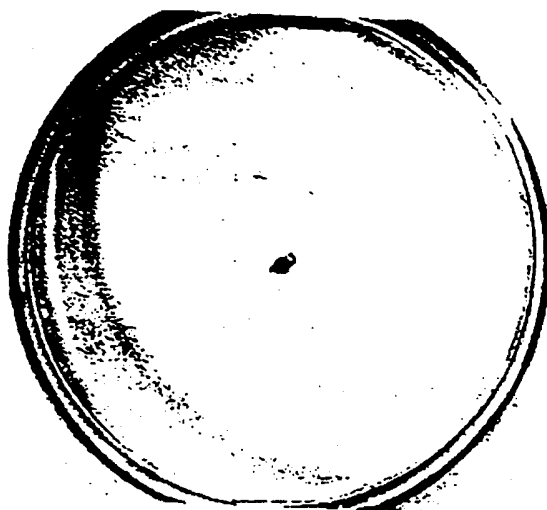




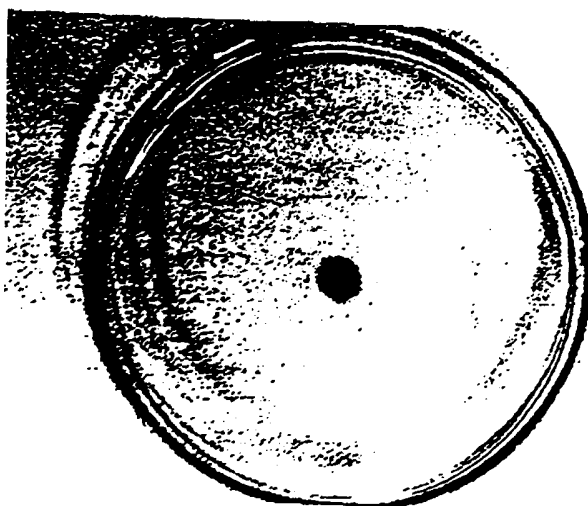
64919

ФИГУРА 4

(А)



(B)



---

Издание на Патентното ведомство на Република България  
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: М.Станкова

Редактор: В.Алтаванова

---

Пор. № 43327

Тираж: 40 СР