

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1999-4604**
(22) Přihlášeno: **21.04.1999**
(30) Právo přednosti: **21.04.1998 JP 1998/110887**
21.04.1998 JP 1998/110888
(40) Zveřejněno: **17.05.2000**
(Věstník č. 5/2000)
(47) Uděleno: **30.08.2007**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **10.10.2007**
(Věstník č. 41/2007)
(86) PCT číslo: **PCT/JP1999/002126**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1999/053899**

(11) Číslo dokumentu:

298 466

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61K 31/35 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 38/23 (2006.01)
A61P 39/00 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
EP 496308 A1; CZ 284045; CZ 281942.

(73) Majitel patentu:
TEIJIN LIMITED, Osaka, JP

(72) Původce:
Nishibe Yoshihisa, Hino-shi, JP
Kinoshita Wataru, Hino-shi, JP
Kawabe Hiroyuki, Tokyo, JP

(74) Zástupce:
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000

(54) Název vynálezu:
**Vodná farmaceutická kompozice vhodná pro
aplikaci na sliznici**

(57) Anotace:
Vodná farmaceutická kompozice vhodná pro aplikaci na sliznici, kterou je možné použít při terapii léky. Vodná farmaceutická kompozice vhodná pro aplikaci na sliznici obsahuje jednu nebo více ve vodě nerozpustných a/nebo ve vodě málo rozpustných látek a jeden nebo více medikamentů a její osmotický tlak je 150 mOsm nebo menší. Tato kompozice je lepší než běžné farmaceutické kompozice vhodné pro aplikaci na sliznici, což je způsobeno účinnou a vyšší prostupností kompozice sliznicí do krve. Další vodná farmaceutická kompozice vhodná pro aplikaci na sliznici obsahuje jedno nebo více hemostatických činidel, jednu nebo více ve vodě nerozpustných a/nebo ve vodě málo rozpustných látek a jeden nebo více medikamentů a její osmotický tlak je 150 mOsm nebo menší.

CZ 298466 B6

Vodná farmaceutická kompozice vhodná pro aplikaci na slizniciOblast techniky

5

Vynález popisuje farmaceutickou kompozici vhodnou pro aplikaci na sliznici, která se používá při terapii léčivy, jenž obsahují ve vodě rozpustnou nebo málo rozpustnou látku, léčivo a jejíž osmotický tlak je menší než 150 mOsm. Vynález dále popisuje farmaceutickou kompozici vhodnou pro aplikaci na sliznici, která obsahuje ve vodě nerozpustnou nebo málo rozpustnou látku, medikament a vodné médium a jejíž osmotický tlak je menší než 150 mOsm. Tato vlastnost ji činí lepší ve srovnání s běžnými farmaceutickými kompozicemi, které se aplikují na sliznici. Způsobuje to účinná a vysoká prostupnost sliznicí do krve.

Vynález popisuje farmaceutickou kompozici vhodnou pro aplikaci na sliznici obsahující hemostatické činidlo a medikament. Vynález popisuje farmaceutickou kompozici vhodnou pro aplikaci na sliznici, kde se medikament míchá s hemostatickým činidlem, což tuto kompozici činí lepší ve srovnání s běžnými farmaceutickými kompozicemi, které se aplikují na sliznici. Způsobuje to vysoká prostupnost a zadržení v sliznici.

20

Dosavadní stav techniky

Aplikace na sliznici, jako metoda terapie léčivy (1) umožňuje přímou aplikaci na poškozenou oblast onemocnění lokálních oblastí, jako je nosní, ústní a vaginální sliznice, (2) v případě použití nosního spreje na nosní sliznici a v případě čípků pro sliznici rektu je možné očekávat okamžité účinky u systémových onemocnění; (3) Aplikace kompozice může probíhat injekcí, jako orální lék cílený na sliznici střev a podobně. Farmaceutické přípravky pro aplikaci na sliznici jsou běžně dostupné (1) v případě nosního spreje pro léčbu alergických rým a (2) v případě čípků pro zmírnění bolestí.

30

Farmaceutické přípravky pro lokální mukózní onemocnění (popisuje se v dokumentu Saunders et. al., (WO 92-14 473) zahrnují suspenze obsahující jako hlavní medikament tipredan. Tento přípravek se používá při léčbě alergické rýmy. Také v dokumentu Helzner (WO 97-01 337) se popisuje farmaceutický přípravek obsahující antihistaminovou látku, steroid a vodu, který je farmaceutickým přípravkem pro léčbu alergické rýmy. Jako farmaceutickým přípravkem pro léčbu alergické rýmy. Jako farmaceutický přípravek pro léčbu lokálního mukózního onemocnění (popisuje se v dokumentu Kim et al., (WO 98-00 178) se popisuje suspenze, která vykazuje tixotropní vlastnosti. Tato suspenze se používá jako farmaceutický přípravek pro aplikaci na nosní sliznici. Suzuki et al. (v dokumentu přihláška japonského patentu (Kokoku) 60 (1985)-34925) také popisuje nepřerušovaně uvolňovaný farmaceutický přípravek pro aplikaci do nosní dutiny, který umožňuje dodat dostatečnou dávku léku při koncentraci, která je vyhovující, aby se dosáhlo terapeutického účinku.

Řada farmaceutických přípravků pro systémové onemocnění se zakládá na zvýšené absorpci léčiv sliznicí. Nagata et al. (japonská patentová přihláška (Kokai) 63 (1988)-303931) například popisuje metody aplikace faktoru uvolňujícího růstový hormon v kapalně formě do nosní dutiny, přičemž poměr osmotického tlaku je 1 (osmotický tlak je 290 mol/m³) nebo nižší. Tato metoda umožňuje rychlou a účinnou absorpci faktoru uvolňujícího růstový hormon nosní sliznicí do krevního oběhu. Dále Ohwaki et al. (japonská patentová přihláška (Kokai) 60 (1985)-123426) popisuje způsob aplikace roztoku sekretinu do nosní dutiny, přičemž poměr osmotického tlaku je 1 až 5 (osmotický tlak je 290 až 1450 mol/m³) a hodnota pH je 2 až 5. Tato metoda umožňuje rychlou absorpci sekretinu do krevního oběhu nosní sliznicí. Awatsu et al., (v publikaci Pharm. Res. Vol. 10. č. 9, 1372-1377, 1993) popisuje metodu aplikace farmaceutického roztoku na nosní sliznici, ke kterému se přidal jako zesilovač absorpce polyoxyetylen-9-lauryleter.

55

Tato metoda umožňuje účinnou absorpci faktoru stimulujícího kolonie granulocytů nosní mukózou do krevního oběhu. Když se však tyto farmaceutické přípravky aplikují na sliznici, dříve než jsou adekvátně transportovány do tkáně sliznice, dochází k egutaci nebo se farmaceutické přípravy rychle vylučují mimo tkáň sliznice, což způsobuje mukociliární čisticí funkce atd.

5 Vzhledem k tomu nemůže být ovlivněn transport adekvátního množství léčiva do krve, když je nutná systémová aplikace transportem do krevního oběhu. V tomto případě nelze použít způsob použití zesilovače absorpce, protože činidlo zesilující absorpci dráždí nosní sliznici. Na druhé straně, když dojde k lokální aplikaci prostřednictvím retence léčiva na tkáň sliznice, tkáň nemůže zadržet adekvátní množství léčiva. Dokonce, když se vyřeší problém zadržování, prostupnost

10 do tkáně mukózy není adekvátní. Proto je nutné vyvinout farmaceutický přípravek pro případ aplikace na sliznici, který umožňuje transport adekvátního množství léčiva sliznicí do krevního oběhu. V jiném případě je nutné vyvinout farmaceutický přípravek vhodný pro aplikaci na sliznici, který umožňuje transport a retenci adekvátního množství léčiva do tkáně sliznice.

15

Podstata vynálezu

Vynález popisuje farmaceutickou kompozici pro aplikaci na sliznici, která je účinná a snadno prostupuje sliznicí do krve (předmět vynálezu I).

20

Dále vynález popisuje farmaceutickou kompozice pro aplikaci na sliznici, která je účinná a vykazuje vysokou prostupnost a zadržování sliznicí (předmět vynálezu II).

Po intenzivním studiu se došlo k závěru, že je možné připravit farmaceutický přípravek pro aplikaci na sliznici, který je lepší než běžná kapalná kompozice, což je způsobeno účinnou vysokou prostupností sliznicí do krve. Připraví se léčivo, které obsahuje ve vodě nerozpustnou nebo málo rozpustnou látku a jehož osmotický tlak je menší než 510 mOsm, čímž vyhovuje vynálezu.

V dokumentu (patent (Ohwaki) a v publikaci Awazu et al., Pharm. Res. Vol. 10, 9, 1372–1377, 1993) se popisuje zvýšená absorpce léčiva sliznicí tím že se řídí osmotický tlak farmaceutického přípravku. Tento jev je však možné pozorovat pouze ve vodných přípravcích, které neobsahují ve vodě nerozpustnou a/nebo ve vodě málo rozpustnou látku, čímž se podstatně liší od farmaceutického přípravku podle vynálezu, kde je podstatná inkluze ve vodě nerozpustné a/nebo ve vodě málo rozpustné látky. Dále se v patentu (Osada) ukázalo, že absorpce faktoru uvolňujícího

30 růstový hormon krysí nosní sliznicí je vyšší, když přípravek má poměr osmotického tlaku 1 (osmotický tlak je 290 mOsm) nebo nižší. V patentu (Ohwaki) je absorpce sekretinu vyšší, když poměr osmotického tlaku je 1 (osmotický tlak je 290 mOsm) nebo vyšší a v patentu (Awazu) je absorpce faktoru stimulujícího kolonie granulocytů vyšší, když přípravek má osmotický tlak spíše 285 mOsm než 174 mOsm. Toto pozorování naznačuje, že není jednoduché, aby vynález

35 umožňoval zvýšenou absorpci bez ohledu na typ použitého léčiva. U těchto přípravků ve vodném roztoku je stupeň zvýšení absorpce řízení osmotického tlaku maximálně přibližně třikrát vyšší ve srovnání s izotonickými farmaceutickými přípravky a proto deseti až dvaceti násobné zvýšení podle vynálezu je překvapující.

45 Shora v textu patentové přihlášky (Sauders, WO 92/14 473 a Helzner, WO 97/01 337) popisují farmaceutické přípravky obsahující ve vodě nerozpustnou a/nebo ve vodě málo rozpustnou látku. Saudersova patentová přihláška (WO 92/11 473) obecně nepopisuje v nárocích osmotický tlak farmaceutických přípravků a v popisu uvádí, že se preferuje, je-li roztok izotonický. Helznerova patentová přihláška neuvádí osmotický tlak farmaceutických přípravků, ale v popisu uvádí, že se preferuje, aby byl roztok izotonický. Na základě těchto patentů se proto nedá očekávat drastické

50 zvýšení absorpce při nízkém osmotickém tlaku.

Je proto překvapující, že účinek zvyšující se absorpce sliznicí je drastický v případě ko-existence ve vodě nerozpustné nebo ve vodě málo rozpustné látky. Ačkoli existují správy, že se pozoroval účinek osmotického tlaku v některých přípravcích ve formě vodného roztoku, zjistilo se, že

55

účinek je možné pozorovat po přidání ve vodě nerozpustné a/nebo ve vodě málo rozpustné látky a účinek nezávisí na typu použitého léčiva.

5 Vynález popisuje vodnou farmaceutickou kompozici vhodnou pro aplikaci na sliznici, která obsahuje jednu nebo více ve vodě nerozpustných látek a/nebo ve vodě málo rozpustných látek a jednoho nebo více medikamentů, jejíž osmotický tlak je 150 mOsm nebo menší. Kompozici je farmaceutická kompozice vhodná pro aplikaci na sliznici, která je lepší než běžné farmaceutické kompozice vhodné pro aplikaci na sliznici, což je způsobeno značně účinnou a vysokou prostup-

10

Vynález dále popisuje, formulaci farmaceutického přípravku obsahujícího medikament, do které se přidalo hemostatické činidlo. Může se tak připravit farmaceutická kompozice podle vynálezu, která je vhodná pro aplikaci na sliznici s účinnou a vysokou prostupností sliznice.

15 Vynález popisuje farmaceutickou kompozici vhodnou pro aplikaci na sliznici, která obsahuje jedno nebo více hemostatických činidel a jeden nebo více medikamentů. Jde o vodnou farmaceutickou kompozici, která je vhodná pro aplikaci na sliznici a obsahuje jedno nebo více hemostatických činidel, jednu nebo více ve vodě nerozpustných látek a/nebo jednu nebo více ve vodě málo rozpustných látek a jeden nebo více medikamentů. Její osmotický tlak je 150 mOsm nebo
20 menší. Kompozice je farmaceutická kompozice vhodná pro aplikaci na sliznici, je lepší než běžné kompozice vhodné pro aplikaci na sliznici, což způsobuje znatelně účinnější a vyšší prostupnost sliznice.

25 Jako medikament podle vynálezu se může použít libovolné činidlo, které zahrnuje například sedativní hypnotikum, antianxietní léčivo, antikonvulzivum, analgetické antipyretikum, lokální anestetikum, antispazmodikum, kardiální stimulant, diuretikum, vazokonstriktor, vasodilatátor, bronchodilatans, léčivo na peptické vředy, analgetikum, hormonální přípravek, antidotum, vakcínu, antibiotikum, chemoterapeutikum, léčivo pro Parkinsonovu nemoc, psychoneurotikum, přípravek na uvolnění svalstva, látku proti arytmiím, léčivo proti vysokému tlaku, hypolipidemové
30 léčivo, respirační stimulant, lék na usnadnění vykašlávání, antifatuent, vitaminy, léky proti alergiím a podobně. Mezi nimi se preferují léky rozpustné v tucích. Specifické příklady zahrnují vitaminy steroidy a prostaglandiny rozpustné v tucích. Mezi činidly, které se rozpouští ve vodě se preferují ty s vysokou molekulovou hmotností. Jsou to zvláště proteiny a peptidy.

35 Činidla, která pozitivně působí, jsou-li přítomny na sliznici zahrnují například léky proti alergiím, jako je tranilant, amlexanox, repirinast, ibudilast, tazanolast, pemirolast, oxatonid, azelastinhydrochlorid, terfenadin, pemirolast, oxatonid, azelastinhydrochlorid, terfenadin, astemizol, kromoglikát sodný, fumarát ketotifenu, fumarát emedastinu, epinastinhydrochlorid, muquitazin, supretasttosilat, ozagrel, seratodast, pranlukast, inhibitory 5-lipoxygenázy a antagonisty aktivující krevní destičky; steroidy proti rýmě a astma, jako jsou dipropionát beklometasonu, propionát flutikasonu, flunisolid a mometason; vakcíny, jako je chřipková HA vakcína a činidla pro
40 genovou terapii, jako je antisense, ribozym nebo vektory.

Vynález popisuje, že ve vodě nerozpustná a/nebo ve vodě málo rozpustná látka je podstatný
45 komponent kompozice a podle vynálezu kompozice přednostně obsahuje ve vodě nerozpustnou a/nebo ve vodě málo rozpustnou látku. Ve vodě nerozpustnou a/nebo ve vodě málo rozpustnou látkou může být libovolná látka. Preferované příklady zahrnují celulózu a více se preferují krystalické celulózy.

50 Koncentrace ve vodě nerozpustné a/nebo ve vodě málo rozpustné látky, která je přítomna na pevných částicích ve vodném médiu podle vynálezu je s výhodou 0,1 % (hmotn.) nebo vyšší vzhledem k celkovému množství přípravku. Více se preferuje koncentrace 1 až 10 % (hmotn.). Koncentrace ve vodě nerozpustné a/nebo ve vodě málo rozpustné látky, která je přítomna jako pevné částice ve vodném médiu, v kompozici podle vynálezu je s výhodou 0,1 % (hmotn.) nebo

vyšší vzhledem k celkovému množství přípravku. Více se upřednostňuje koncentrace 1 až 10 % (hmotn.).

5 V libovolné kompozici podle vynálezu se preferuje, když ve vodě nerozpustná nebo ve vodě málo rozpustná látka, která je přítomná jako pevné částice ve vodném médiu, je ve formě homogenní disperze ve vodném médiu.

U libovolného předmětu vynálezu je výhodné, aby se do kompozice podle vynálezu dále přidal ve vodě rozpustný polymer. Jsou to zvláště kyselina alginová, propylenglykol, polyetylen glykol, glycerin, polyoxyetylenpolyoxypropylenglykol, pektin, metoxylpektin, guarový polysacharid, arabská guma, karagen, metylcelulóza, karboxymethylcelulóza sodná, xantanová guma, hydroxypropylcelulóza, hydroxylpropylmethylcelulóza. A upřednostňuje se karboxylmethylcelulóza sodná, xantanová guma a hydroxypropylcelulóza. Shora polyoxyetylenpolyoxypropylenglykol je série polymerů, ve kterých etylenoxid se dále polymerizoval k propylenglykolu získanému polymerizací propylenoxidu. Rozděluje se do několika typů podle stupně polymerizace propylenoxidu a etylenoxidu s libovolným typem, který lze použít podle vynálezu. Jako preferované kombinace ve vodě rozpustných polymerů a ve vodě nerozpustné a/nebo ve vodě málo rozpustné látky, se může podle vynálezu uvádět krystalická celulóza–karmelóza sodná, což je směs karboxymethylcelulózy sodné a krystalické celulózy. Upřednostňuje se, aby koncentrace těchto ve vodě rozpustných polymerů byla 1 % (hmotn.) až 30 % (hmotn.) vzhledem k množství ve vodě nerozpustné a/nebo ve vodě málo rozpustné látce.

Podstatný požadavek předmětu podle vynálezu I je, že osmotický tlak farmaceutického přípravku je 150 mOsm nebo menší. Více se upřednostňuje hodnota osmotického tlaku 60 mOsm nebo menší a nejvýhodnější je 10 mOsm nebo menší. U druhého předmětu podle vynálezu není nutné řídit osmotický tlak, ale upřednostňuje se, aby byl nižší než osmotický tlak hlenu na sliznici cíleného místa aplikace. Osmotický tlak je 150 mOsm nebo menší. Více se upřednostňuje, aby hodnota osmotického tlaku byla 60 mOsm nebo nižší, nebo 30 mOsm nebo nižší a nejvíce se upřednostňuje hodnota 10 mOsm nebo nižší.

Podle vynálezu není nutné přidat látku, která řídí osmotický tlak (čínidlo řídící osmotický tlak), ale když se přidá, může se použít libovolná látka. Specifické příklady zahrnují sole, jako jsou chlorid sodný a ve vodě rozpustné cukry, jako je glukóza. Preferují se sole takové, jako je chlorid sodný. Hemostatickým činidlem vhodným pro použití v případě druhého předmětu vynálezu může být libovolné činidlo. Specifickými příklady jsou kyselina tranexamová, kyselina epsilon-aminokapronová, karbazochrom, karbazomchromsulfonát, karbazomchromsulfonát sodný, fytonadion, etamsylát, monoetanolaminoleát, trombin, hemokoagláza, adrenochrommonoamino-guanidinmesilát a podobně. Po přidání ve vodě rozpustného polymeru, hemostatické činidlo nebo medikament je přednostně velmi rozpustný v tucích. Specifické příklady zahrnují karbazochrom, karbazomchromsulfonát, karbazomchromsulfonát sodný, jako hemostatické činidlo a v tucích rozpustné vitaminy, steroidy a prostaglandiny jako medikament. Jako ve vodě dobře rozpustné medikamenty se preferují látky s vysokou molekulovou hmotností. Specifické příklady takových látek zahrnují proteiny a peptidy.

Podle vynálezu se do kompozice může přidat známé povrchově aktivní činidlo. Specifickým příkladem takového činidla je například polysorbát 80, glycerinmonostearát, polyoxylstearát, laurmakrogol, oleát sorbitanu, estery mastných kyselin a sacharózy a podobně. Nejvíce se preferuje polysorbát 80. Množství medikamentu vhodné pro použití podle vynálezu je terapeuticky účinné množství a může se stanovit v závislosti na typu aplikovaného léku, typu a stupni onemocnění, na věku a hmotnosti pacienta a podobně. Je to pravděpodobně stejné množství nebo až dvacetinásobek množství každého léku, které se běžně používá při aplikaci injekce. Upřednostňuje se stejné množství až desetinasobek uvedeného množství. Koncentrace medikamentu podle vynálezu je s výhodou 0,01 % (hmotn.) až 1 % (hmotn.) vzhledem k celkovému množství farmaceutického přípravku a více se upřednostňuje koncentrace 0,05 až 0,5 % (hmotn.).

Za účelem zlepšení fyzikální vlastnosti, vnější vzhled nebo zápach kompozice podle vynálezu se může přidat známé antiseptické činidlo, činidlo upravující hodnotu pH, konzervační, tlumicí činidlo, barvící, činidlo pro odstranění zápachu a podobně. Antiseptické činidlo je například chlorid benzoalkonia. Činidlem pro úpravu hodnot pH je kyselina chlorovodíková. Konzervačním činidlem je kyselina askorbová. Kyselina askorbová a její sole se používají jako tlumicí činidlo. Jako barvivo se používá červeň č. 2. Pro úpravu zápachu se používá mentol.

Sliznicí, na kterou je možné aplikovat kompozici podle vynálezu, může být libovolná sliznice. Specifické příklady zahrnují sliznici střev, žaludeční sliznici a nosní sliznici, tracheální, bronchiální a pulmorální sliznici, sliznici ústní dutiny, sliznici rekta, vaginální sliznici a podobně. Nejvíce se preferuje nosní sliznice.

Kompozice podle vynálezu se může formulovat v dávkové formě, která je vhodná pro aplikaci jako farmaceutický přípravek. Může obsahovat nepřímou dávkovou formu, jako je ústní formulace pro aplikace na žaludeční a střevní sliznici. Kompozice podle vynálezu se přednostně aplikuje přímo na sliznici a nejvíce se upřednostňuje aplikace dávkové formy, která existuje jako aerosol. Kompozice podle vynálezu se může plnit do žaludečních nebo střevních kapsulí a kompozice se exponuje na požadované místo sliznice. Jiné dávkovací formy se uplatňují v případě zavedení do rekta. Kompozici je možné plnit do kapsulí ve formě jednotlivé dávky, které se aplikují jako čípky. Když se kompozice aplikuje na ústní, nosní nebo vaginální sliznici, může se kompozice podle vynálezu plnit do kontejnerů sprejového typu. Pak se sprejem zavádí jednotné množství kompozice do ústní dutiny, nosu nebo vagíny. Jestliže se kompozice zavádí na tracheální, bronchiální a pulmonární sliznici může se podle vynálezu plnit do kontejneru vhodného pro inhalaci, který umožňuje inhalaci do trachei, na průdušky nebo do plic.

Přehled obrázků na výkresech

Na obrázku č. 1 je znázorněn graf ukazující vztah mezi osmotickým tlakem a biologickou dostupností. Porovnává se zde absorpce fluoresceinu v pracovním příkladu 1 a v porovnávacím příkladu 1.

Na obrázku č. 2 je graf ukazující vztah mezi osmotickým tlakem a biologickou dostupností, kde se porovnává absorpce 5–karboxyfluoresceinu v pracovním příkladu 2 a v porovnávacím příkladu 2.

Na obrázku č. 3 je graf ukazující vztah mezi osmotickým tlakem a biologickou dostupností, kde se porovnává absorpce kalcitoninu lososa v pracovním příkladu 3 a v porovnávacím příkladu 3.

Obrázek č. 4 je fotografie znázorňující rozšíření kompozice v případě, že kompozice podle vynálezu má osmotický tlak 10 mOsm (A) nebo kompozice s osmotickým tlakem 290 mOsm (izotonický tlak) se přidala do fyziologického roztoku, který vykazuje stejný osmotický tlak jako mukus (příčemž stimuluje mukus) na sliznici.

Příklady provedení vynálezu

Fluorescein a karboxyfluorescein používaný podle vynálezu je látka obecně používaná jako modelový lék představující v tucích rozpustný lék s malou molekulovou hmotností respektive ve vodě rozpustný lék s malou molekulovou hmotností. Jako příklad ve vodě rozpustného léku s velkou molekulovou hmotností se používá kalcitonin. Fluorescein se získal od Wako Pure Chemicals, 5–karboxyfluorescein se získal od Molekular Probes, kalcitonin lososa se získal od Bachem, krystalická celulóza–karmelóza sodná se získala z AvielTM – 519NF vyrobeného firmou Asahi Chemical Industry, Co., Ltd.. Polysorbát 80 pochází od Wako Pure Chemicals. Chlorid

benzalkonia pochází od Nakalai Tesque, glukóza je z Wako Pure Chemicals, chlorid sodný je od Wako Pure Chemicals, karboxymethylcelulóza je od Wako Pure Chemicals, karbazochrom je od Wako Pure Chemicals, kyselina tranexamová je od Wako Pure Chemicals.

5

Příklad 1

Připravily se kompozice fluoresceinu č. 1 až 10 vhodné pro aplikaci na sliznici obsahující komponenty popisované v následující tabulce č. 1. V případě každého farmaceutického přípravku se měřil osmotický tlak za použití mikro-osmometru model 3MO od firmy Advance Instruments, Inc.. Výsledky jsou zobrazeny v tabulce č. 1.

100 µl každé kompozice 1 až 10 vhodných pro aplikaci na sliznici se nanoslo sprejem do unilaterální nosní dutiny zajíců (japonský bílý králík, samec, o hmotnosti 3 kg) za použití komerčně dostupného zařízení pro suspenzi. 5, 10, 15, 30, 60 a 120 minut po aplikaci se odebralo z ušní žíly 0,5 ml krve a v plazmě se stanovilo množství fluoresceinu pomocí HPLC. Z křivky koncentrace proti času až do 120 minut aplikace sprejem se stanovila hodnota $AUC_{0-120min}$ a vypočítala se biologická dostupnost (B.A) pro intravenózní injekci. Střední hodnoty tří králíků jsou uvedeny v tabulce č. 1.

20

Tabulka č. 1

Kompozice č.	Kompozice	Osmotický tlak (mol/m ³)	B.A. (%)
1	Fluorescein: 0,1 % (hmotn.) Krystalická celulóza-karmelóza sodná : 1,7 % (hmotn.) Polysorbát 80: 0,1 % (hmotn.) Chlorid benzalkonia: 0,03 % (hmotn.)	5	63
2	Fluorescein: 0,1 % (hmotn.) Krystalická celulóza-karmelóza sodná : 1,7 % (hmotn.) Polysorbát 80: 0,1 % (hmotn.) Chlorid benzalkonia: 0,03 % (hmotn.) Chlorid sodný: 0,08 % (hmotn.)	30	47
3	Fluorescein: 0,1 % (hmotn.) Krystalická celulóza-karmelóza sodná : 1,7 % (hmotn.) Polysorbát 80: 0,1 % (hmotn.) Chlorid benzalkonia: 0,03 % (hmotn.)	72	16

	Chlorid sodný: 0,2 % (hmotn.)		
4	Fluorescein: 0,1 % (hmotn.) Krystalická celulóza-karmelóza sodná : 1,7 % (hmotn.) Polysorbát 80: 0,1 % (hmotn.) Chlorid benzalkonia: 0,03 % (hmotn.) Chlorid sodný: 0,4 % (hmotn.)	128	13
5	Fluorescein: 0,1 % (hmotn.) Krystalická celulóza-karmelóza sodná : 1,7 % (hmotn.) Polysorbát 80: 0,1 % (hmotn.) Chlorid benzalkonia: 0,03 % (hmotn.) glukóza: 0,5 % (hmotn.)	30	29
6	Fluorescein: 0,1 % (hmotn.) Krystalická celulóza-karmelóza sodná : 1,7 % (hmotn.) Polysorbát 80: 0,1 % (hmotn.) Chlorid benzalkonia: 0,03 % (hmotn.) glukóza: 1,2 % (hmotn.)	72	10
7	Fluorescein: 0,1 % (hmotn.) Krvstálická celulóza-karmelóza sodná : 1,7 % (hmotn.) Polysorbát 80: 0,1 % (hmotn.) Chlorid benzalkonia: 0,03 % (hmotn.) glukóza: 2,1 % (hmotn.)	128	9
8	Fluorescein: 0,1 % (hmotn.) Krystalická celulóza-karmelóza sodná : 0,1 % (hmotn.) Polysorbát 80: 0,1 % (hmotn.) Chlorid benzalkonia: 0,3 %	0	22

	(hmotn.)		
9	Fluorescein: 0,1 % (hmotn.) Krystalická celulóza-karmelóza sodná : 0,5 % (hmotn.) Polysorbát 80: 0,1 % (hmotn.) Chlorid benzalkonia: 0,1 % (hmotn.)	0	37
10	Fluorescein: 0,1 % (hmotn.) Krystalická celulóza-karmelóza sodná : 3,0 % (hmotn.) Polysorbát 80: 0,1 % (hmotn.) Chlorid benzalkonia: 0,03 % (hmotn.)	7	53

Porovnávací příklad 1

5

Připravily se kompozice fluoresceinu č. 11 až 16 vhodné pro aplikaci se sliznici obsahující komponenty popsané v následující tabulce č. 2. V případě každé farmaceutické kompozice se měřil osmotický tlak měřený za použití mikroosmometru model 3MO z firmy Advance Instruments, Inc.. Výsledek je uveden v tabulce č. 2. Biologická dostupnost (B.A.) kompozic č. 11 až

10

16 se stanovila způsobem popsaným v pracovním příkladu č. 1, jak se uvádí v tabulce č. 2.

Tabulka č. 2

Kompozice č.	Kompozice	Osmotický tlak (mOsm)	B.A. (%)
11	Fluorescein: 0,1 % (hmotn.) Krystalická celulóza-karmelóza sodná : 1,7 % (hmotn.) Polysorbát 80: 0,1 % (hmotn.) Chlorid benzalkonia: 0,03 % (hmotn.)	290	7

15

	Chlorid sodný: 0,9 % (hmotn.)		
12	Fluorescein: 0,1 % (hmotn.) Krystalická celulóza-karmelóza sodná : 1,7 % (hmotn.) Polysorbát 80: 0,1 % (hmotn.) Chlorid benzalkonia: 0,03 % (hmotn.) glukóza: 0,5 % (hmotn.)	340	7
13	Fluorescein: 0,1 % (hmotn.) Krystalická celulóza-karmelóza sodná : 1,7 % (hmotn.) Polysorbát 80: 0,1 % (hmotn.) Chlorid benzalkonia: 0,03 % (hmotn.) glukóza: 67 % (hmotn.)	4 000	4
14	Fluorescein: 0,1 % (hmotn.) Krystalická celulóza-karmelóza sodná : 0,2 % (hmotn.) Polysorbát 80: 0,1 % (hmotn.) Chlorid benzalkonia: 0,03 % (hmotn.)	5	7
15	Fluorescein: 0,1 % (hmotn.) Krystalická celulóza-karmelóza sodná : 0,2 % (hmotn.) Polysorbát 80: 0,1 % (hmotn.) Chlorid benzalkonia: 0,03 % (hmotn.) Chlorid sodný: 0,08 % (hmotn.)	30	5
16	Fluorescein: 0,1 % (hmotn.) Krystalická celulóza-karmelóza sodná : 0,2 % (hmotn.) Polysorbát 80: 0,1 % (hmotn.) Chlorid benzalkonia: 0,03 % (hmotn.) glukóza: 0,5 % (hmotn.)	30	5

Příklad 2

- 5 Přípravily se kompozice 5-karboxyfluoresceinu č. 17 až 18 vhodné pro aplikaci na sliznici obsahující komponenty popisované v následující tabulce č. 3. V případě každého farmaceutického přípravku se měřil osmotický tlak za použití mikro-osmometru model 3MO od firmy Advance Instruments, Inc.. Výsledky jsou zobrazeny v tabulce č. 3. Biologická dostupnost (B.A.) kompozic č. 17 až 18 se stanovila způsobem popsaným v pracovním příkladu č. 1, jak se také
- 10 uvádí v tabulce č. 3.

Tabulka č. 3

Kompozice č.	Kompozice	Osmotický tlak (mol/m ³)	B.A. (%)
17	Fluorescein: 0,1 % (hmotn.) Krystalická celulóza-karmelóza sodná : 1,7 % (hmotn.) Polysorbát 80: 0,1 % (hmotn.) Chlorid benzalkonia: 0,03 % (hmotn.)	6	52
18	Fluorescein: 0,1 % (hmotn.) Krystalická celulóza-karmelóza sodná : 1,7 % (hmotn.) Polysorbát 80: 0,1 % (hmotn.) Chlorid benzalkonia: 0,03 % (hmotn.) glukóza: 0,4 % (hmotn.)	30	47

15

Porovnávací příklad 2:

- 20 Přípravily se kompozice 5-karboxyfluoresceinu č. 19 až 22 vhodné pro aplikaci na sliznici obsahující komponenty popsané v následující tabulce č. 4. V případě každého farmaceutického přípravku se měřil osmotický tlak za použití mikro-osmometru model 3MO firmy Advance Instruments, Inc.. Výsledek je uveden v tabulce č. 4. Biologická dostupnost (B.A.) kompozic č. 19 až 33 se stanovila způsobem popsaným v pracovním příkladu č. 1, jak se také uvádí v tabulce
- 25 č. 4.

Tabulka č. 4

Kompozice č.	Kompozice	Osmotický tlak (mol/m ³)	B.A. (%)
19	5-karboxyfluorescein: 0,1 % (hmotn.) Krystalická celulóza-karmelóza sodná : 1,7 % (hmotn.) Polysorbát 80: 0,1 % (hmotn.) Chlorid benzalkonia: 0,03 % (hmotn.) Glukóza: 5 % (hmotn.)	340	5
20	5-karboxyfluorescein: 0,1 % (hmotn.) Krystalická celulóza-karmelóza sodná : 1,7 % (hmotn.) Polysorbát 80: 0,1 % (hmotn.) Chlorid benzalkonia: 0,03 % (hmotn.) Glukóza: 67 % (hmotn.)	4 000	3
21	5-karboxyfluorescein: 0,1 % (hmotn.) karboxymetylcelulóza sodná : 0,2 % (hmotn.) Polysorbát 80: 0,1 % (hmotn.) Chlorid benzalkonia: 0,03 % (hmotn.)	6	7
22	5-karboxyfluorescein: 0,1 % (hmotn.) Karboxymetylcelulóza sodná : 0,2 % (hmotn.) Polysorbát 80: 0,1 % (hmotn.) Chlorid benzalkonia: 0,03 % (hmotn.) Glukóza: 0,4% (hmotn.)	30	3

Příklad 3

- 5 Připravily se kompozice kalcitoninu lososa č. 23 až 24 vhodné pro aplikaci na sliznici obsahující komponenty popisované v následující tabulce č. 5. V případě každého farmaceutického přípravku se měřil osmotický tlak za použití mikro-osmometru model 3MO od firmy Asvance Instruments, Inc.. Výsledky jsou zobrazeny v tabulce č. 5. Biologická dostupnost (B.A.) kompozic č. 23 až 24 se stanovila způsobem popsaným v pracovním příkladu č. 1, jak se také uvádí v tabulce č. 5.

10 Tabulka č. 5

Kompozice č.	Kompozice	Osmotický tlak (mol/m ³)	B.A. (%)
23	Kalcitonin lososa: 0,008 % (hmotn.) Krystalická celulóza-karmelóza sodná : 1,7 % (hmotn.) Polysorbát 80: 0,1 % (hmotn.) Chlorid benzalkonia: 0,03 % (hmotn.)	10	52
24	Kalcitonin lososa: 0,008 % (hmotn.) Krystalická celulóza-karmelóza sodná : 1,7 % (hmotn.) Polysorbát 80: 0,1 % (hmotn.) Chlorid benzalkonia: 0,03 % (hmotn.) glukóza: 0,4 % (hmotn.)	30	47

15 Porovnávací příklad 3

- Připravily se kompozice kalcitoninu lososa č. 25 až 28 vhodné pro aplikaci na sliznici obsahující komponenty popsané v následující tabulce č. 6. V případě každého farmaceutického přípravku se měřil osmotický tlak za použití mikro-osmometru model 3MO firmy Advance Instruments, Inc..
 20 Výsledek je uveden v tabulce č. 6. Biologická dostupnost (B.A.) kompozic č. 25 až 28 se stanovila způsobem popsaným v pracovním příkladu č. 1, jak se také uvádí v tabulce č. 6.

Kompozice č.	Kompozice	Osmotický tlak [mol/m ³]	B.A. (%)
25	Kalcitonin lososa: 0,008 % (hmotn.) Krystalická celulóza-karmelóza sodná : 1,7 % (hmotn.) Polysorbát 80: 0,1 % (hmotn.) Chlorid benzalkonia: 0,03 % (hmotn.) Glukóza: 5 % (hmotn.)	340	3
26	Kalcitonin lososa: 0,008 % (hmotn.) Krystalická celulóza-karmelóza sodná : 1,7 % (hmotn.) Polysorbát 80: 0,1 % (hmotn.) Chlorid benzalkonia: 0,03 % (hmotn.) glukóza: 6,7 % (hmotn.)	4 000	2
27	Kalcitonin lososa: 0,008 % (hmotn.) Karboxymethylcelulóza sodná : 0,2 % (hmotn.) Polysorbát 80: 0,1 % (hmotn.) Chlorid benzalkonia: 0,03 % (hmotn.)	6	5
28	Kalcitonin lososa: 0,008 % (hmotn.) Karboxymethylcelulóza sodná : 0,2 % (hmotn.) Polysorbát 80: 0,1 % (hmotn.) Chlorid benzalkonia: 0,03 % (hmotn.) Glukóza: 0,4 % (hmotn.)	30	5

- 5 V případě, že modelovým lékem je fluorescein, což je látka rozpustná v tucích a má nízkou molekulovou hmotnost, pak množství fluoresceinu v plazmě u králíků, kterým se aplikoval farmaceutický přípravek s nízkým osmotickým tlakem 5 mol/m³ (kompozice č. 1) sprejováním na nosní sliznici, je značně vyšší než u králíků, kterým se aplikovala sprejováním kompozice s prakticky

izotonickým osmotickým tlakem 340 mol/m³ (kompozice č. 11 a 12) nebo farmaceutická kompozice s vysokou hodnotou osmotického tlaku 4 000 mol/m³ (kompozice č. 13). Jak je uvedeno v tabulce č. 1, biologická dostupnost se zvýší 8 až 15 krát. Biologická dostupnost klesá se zvyšujícím se osmotickým tlakem a při hodnotě osmotického tlaku 30 mOsm (kompozice č. 2) tvoří tři čtvrtiny hodnoty biologické dostupnosti při osmotickém tlaku 5 mol/m³ (kompozice č. 1). Při osmotickém tlaku vyšším než 72 mol/m³ (kompozice č. 3) se biologická dostupnost sníží ve velkém rozsahu. Dokonce při tlaku 128 mol/m³ (kompozice č. 4) se vykazuje biologická dostupnost hodnotu přibližně dvakrát tak vysoká ve srovnání s kompozicí, jejíž hodnota osmotického tlaku je 290 mol/m³ nebo vyšší (kompozice č. 11 až 13). Také se ukázalo, že dokonce když je kompozice izotonická při nízkém osmotickém tlaku, pak sole, jako je například chlorid sodný (kompozice č. 2 až 4) mají vyšší biologickou dostupnost než sole rozpustné ve vodě, jako je glukóza (kompozice č. 5 až 7). To ukazuje, že až do přibližné koncentrace 1,5 % platí, že čím je vyšší koncentrace ve vodě nerozpustné ve vodě málo rozpustné látky, tím vyšší je biologická dostupnost (porovnávají se kompozice č. 8 a 9 a kompozice č. 1). Dokonce v případě farmaceutických přípravků, které mají nízký osmotický tlak, bylo jejich množství v plazmě skoro stejné jako v případě farmaceutických přípravků, které mají izotonický nebo vysoký osmotický tlak, když neobsahují ve vodě nerozpustné nebo ve vodě málo rozpustné látky (kompozice č. 14 až 16). Tyto výsledky ukazují, že účinek osmotického tlaku farmaceutického přípravku, který je izotonický nebo vykazuje nižší prostupnost sliznice do krve, je značně zřejmý pouze, když přípravek zahrnuje ve vodě nerozpustnou nebo ve vodě málo rozpustnou látku, čímž se demonstruje účinek vodné farmaceutické kompozice podle vynálezu pro aplikaci na sliznici.

V případě, že modelový lék je 5-karboxyfluorescein, což je ve vodě rozpustná látka s nízkou molekulovou hmotností, pak množství této látky v plazmě králíků, kterým se farmaceutický přípravek, jehož osmotický tlak je 6 mol/m³ (kompozice č. 17), aplikoval sprejováním na nosní sliznici, je značně vyšší než u králíků, kterým se sprejováním aplikoval farmaceutický přípravek, který vykazuje skoro izotonický osmotický tlak, 340 mol/m³ (kompozice č. 19) nebo farmaceutický přípravek, jehož osmotický tlak je 4000 mol/m³ (kompozice č. 20). Jak se ukazuje v tabulce č. 3, biologická dostupnost se zvýšila 9 až 17 krát. Dokonce v případě farmaceutických přípravků, které mají nízký osmotický tlak, bylo jejich množství v plazmě skoro stejné jako v případě farmaceutických přípravků, které mají izotonický nebo vysoký osmotický tlak, když neobsahují ve vodě nerozpustné nebo ve vodě málo rozpustné látky (kompozice č. 21 až 22). Tyto výsledky ukazují, že účinek osmotického tlaku farmaceutického přípravku, který je izotonický nebo vykazuje nižší prostupnost ve vodě málo rozpustné látky do krve, je značně zřejmý pouze, když zahrnuje ve vodě nerozpustnou nebo ve vodě málo rozpustnou látku, čímž se demonstruje účinek vodné farmaceutické kompozice podle vynálezu vhodné pro aplikaci na sliznici.

V případě, že lékem je ve vodě rozpustný kalcitonin lososa s vysokou molekulovou hmotností, pak jeho množství v plazmě králíků, kterým se sprejováním aplikoval na nosní sliznici farmaceutický přípravek, jehož osmotický tlak je 10 mol/m³ (kompozice č. 23), je značně vyšší než u králíků, kterým se sprejováním aplikoval farmaceutický přípravek, který vykazuje skoro izotonický osmotický tlak 340 mol/m³ (kompozice č. 25) nebo farmaceutický přípravek, jehož osmotický tlak je 4000 mol/m³ (kompozice č. 26). Jak se ukazuje v tabulce č. 5, biologická dostupnost se zvýšila 13 až 19 krát. Dokonce v případě farmaceutických přípravků, které mají nízký osmotický tlak, bylo jejich množství v plazmě skoro stejné jako v případě farmaceutických přípravků, které mají izotonický nebo vysoký osmotický tlak, pokud neobsahují ve vodě nerozpustnou nebo ve vodě málo rozpustnou látku (kompozice č. 27 až 28). Tyto výsledky ukazují, že účinek osmotického tlaku farmaceutického přípravku, který je izotonický nebo vykazuje nižší prostupnost ve vodě málo rozpustné látky do krve, je značně zřejmý pouze když zahrnuje ve vodě nerozpustnou nebo ve vodě málo rozpustnou látku, čímž se demonstruje účinek vodné farmaceutické kompozice podle vynálezu vhodné pro aplikaci na sliznici.

S ohledem na výsledky při porovnání absorpce fluoresceinu v příkladu 1 a porovnávacího příkladu 1, vztah mezi osmotickým tlakem a biologickou dostupností je zobrazen na obrázku č. 1.

S ohledem na výsledky při porovnání absorpce 5–karboxyfluoresceinu v příkladu 2 a v porovnávacího příkladu 2, vztah mezi osmotickým tlakem a biologickou dostupností je zobrazen na obrázku č. 2. Také s ohledem na výsledky při porovnání absorpce kalcitoninu lososa v příkladu 3 a porovnávacího příkladu 3, vztah mezi osmotickým tlakem a biologickou dostupností je zobrazen na obrázku č. 3. Je zřejmé, že u libovolného z léků biologická dostupnost roste s klesajícím osmotickým tlakem a že ve vodě nerozpustná nebo ve vodě málo rozpustná látka reprezentovaná krystalickou celulózoouarmelózou sodíku je nutná, aby se získala vysoká biologická dostupnost.

Na obrázku č. 4 je fotografie, která znázorňuje rozšíření kompozice v případě, že kompozice podle vynálezu vykazuje osmotický tlak 10 mol/m^3 a 290 mol/m^3 (je izotonická), když se přidá do fyziologického roztoku, který má stejný osmotický tlak jako hlen na sliznici (tak může simulovat mukus). Obrázek ukazuje, že kompozice podle vynálezu si zachovávají svůj nízký osmotický tlak, zatímco izotonické kompozice snadno tvoří disperze.

Příklad 4

Připravily se kompozice fluoresceinu č. 29 až 33 vhodné pro aplikaci na sliznici, která obsahují komponenty popsané v následující tabulce č. 7. V případě každého farmaceutického přípravku se měřil osmotický tlak za použití mikro–osmometru model 3MO z firmy Advance Instruments, Inc.. Výsledek je uveden v tabulce č. 7. Biologická dostupnost (B.A.) kompozic č. 29 až 33 se stanovila způsobem popsaným v pracovním příkladu č. 1 a je také uvedena v tabulce č. 7. 120 minut po té se nechaly králíci vykrváct a nosní dutina se promyla 500 ml 4 mM roztoku NaOH ve vodě. Pak se stanovila pomocí HPLC koncentrace fluoresceinu v promývacím roztoku. Množství fluoresceinu v promývacím roztoku vzhledem k aplikovanému množství se vypočítalo jako zbytkový poměr v nosní dutině. Průměrný zbytkový poměr v nosní dutině v případě tří králíků je uveden v tabulce č. 7.

Tabulka č. 7

Kompozice č.	Kompozice	Osmotický tlak (mol/m^3)	Zbytkový poměr v nosní dutině (%)	B.A. (%)
29	Fluorescein: 0,1 % (hmotn.) Karbazochrom: 0,1% (hmotn.) Krystalická celulóza-karmelóza sodná : 1,7 % (hmotn.) Polysorbát 80: 0,1 % (hmotn.) Chlorid benzalkonia: 0,03 % (hmotn.)	5	49	30

30	Fluorescein: 0,1 % (hmotn.) Karbazochrom: 0,1% (hmotn.) Krystalická celulóza- karmelóza sodná : 1,7 % (hmotn.) Polysorbát 80: 0,1 % (hmotn.) Chlorid benzalkonia: 0,03 % (hmotn.) Chlorid sodný: 0,008 % (hmotn.)	30	32	22
31	Fluorescein: 0,1 % (hmotn.) Karbazochrom: 0,1% (hmotn.) Krystalická celulóza- karmelóza sodná: 1,7 % (hmotn.) Polysorbát 80: 0,1 % (hmotn.) Chlorid benzalkonia: 0,03 % (hmotn.) Chlorid sodný: 0,2 % (hmotn.)	72	10	10
32	Fluorescein: 0,1 % (hmotn.) Karbazochrom: 0,1% (hmotn.) Krystalická celulóza- karmelóza sodná : 1,7 % (hmotn.) Polysorbát 80: 0,1 % (hmotn.) Chlorid benzalkonia: 0,03 % (hmotn.) Chlorid sodný: 0,4 % (hmotn.)	128	9	7

33	Fluorescein: 0,1 % (hmotn.) Karbazochrom: 0,1% (hmotn.) Krystalická celulóza- karmelóza sodná : 1,7 % (hmotn.) Polysorbát 80: 0,1 % (hmotn.) Chlorid benzalkonia: 0,03 % (hmotn.)	7	51	28
----	---	---	----	----

Porovnávací příklad č. 4

- 5 Připravily se kompozice fluoresceinu č. 34 až 38 vhodné pro aplikaci na sliznici obsahující komponenty popsané v následující tabulce č. 8. V případě každého farmaceutického přípravku se měřil osmotický tlak za použití mikro-osmometru model 3MO z firmy Advance Instruments, Inc.. Výsledek je uveden v tabulce č. 4. Biologická dostupnost (B.A.) kompozic č. 34 až 38 se stanovila způsobem popsaným v pracovním příkladu č. 4 a také se uvádí v tabulce č. 8.

10

Tabulka č. 8

Kompozice č.	Kompozice	Osmotický tlak (mol/m ³)	Zbytkový poměr v nosní dutině (%)	B.A. (%)
34	Fluorescein: 0,1 % (hmotn.) Krystalická celulóza- karmelóza sodná : 1,7 % (hmotn.) Polysorbát 80: 0,1 % (hmotn.) Chlorid benzalkonia: 0,03 % (hmotn.)	5	23	63
35	Fluorescein: 0,1 % (hmotn.) Krystalická celulóza- karmelóza sodná : 1,7 % (hmotn.) Polysorbát 80: 0,1 % (hmotn.) Chlorid benzalkonia: 0,03 % (hmotn.) Chlorid sodný: 0,008 % (hmotn.)	30	15	47

36	Fluorescein: 0,1 % (hmotn.) Krystalická celulóza- karmelóza sodná : 1,7 % (hmotn.) Polysorbát 80: 0,1 % (hmotn.) Chlorid benzalkonia: 0,03 % (hmotn.) Chlorid sodný: 0,2 % (hmotn.)	72	5	16
37	Fluorescein: 0,1 % (hmotn.) Krystalická celulóza- karmelóza sodná : 1,7 % (hmotn.) Polysorbát 80: 0,1 % (hmotn.) Chlorid benzalkonia: 0,03 % (hmotn.) Chlorid sodný: 0,4 % (hmotn.)	128	4	13

Zbytkový poměr v nosní dutině a retentivita nosní sliznice modelového léku fluoresceinu je
 dvakrát až třikrát vyšší v příkladech uvedeného vynálezu (kompozice č. 29 až 33), které obsahují
 5 hemostatické činidlo (karbozochrom nebo kyselinu tranexomovou), než v porovnávacích příkla-
 dech (kompozice č. 34 až 37), kde kompozice neobsahující žádné hemostatické činidlo. Zvláště
 v případě, že osmotický tlak je tak nízký jako 5 mol/m³ (kompozice č. 33), pak zbytkový poměr
 v nosní dutině je velmi vysoký přibližně 50 %. Výsledek ukazuje, že lék prostupující do krve,
 když se aplikuje dohromady s hemostatickým činidlem, zůstává po jediné aplikaci na sliznici,
 10 aniž projde do krve. To naznačuje, že vynález nelze použít v případě léků, jejichž účinnost závisí
 na množství léku a na čase zadržení na lokální sliznici, což může mít vedlejší účinky.

Dále se ukázalo, že množství zbývající se sliznici je vyšší v případě farmaceutických přípravků,
 které mají nízký, osmotický tlak, což znamená, že množství, které se dostalo do krve je vyšší. To
 15 naznačuje, že použitelnost vynálezu je větší v případě farmaceutických přípravků, které mají
 nízký osmotický tlak.

Průmyslová využitelnost

20 Vynález je výhodné použít vzhledem k jeho terapeutickým a ekonomickým účinkům v případě
 terapie formou léků, které se aplikují na sliznici tedy ve farmaceutickém průmyslu.

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Vodná farmaceutická kompozice vhodná pro aplikaci na sliznici, **vyznačující se tím**, že obsahuje jednu nebo více ve vodě nerozpustných a/nebo ve vodě málo rozpustných látek a jeden nebo více medikamentů a její osmotický tlak je 150 mOsm nebo menší.

10

2. Vodná farmaceutická kompozice vhodná pro aplikaci na sliznici podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že obsahuje jedno nebo více hemostatických činidel, jednu nebo více ve vodě nerozpustných a/nebo ve vodě málo rozpustných látek a jeden nebo více medikamentů a její osmotický tlak je 150 mOsm nebo menší.

15

3. Farmaceutická kompozice vhodná pro aplikaci na sliznici podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že osmotický tlak je 128 mOsm nebo menší.

4. Farmaceutická kompozice vhodná pro aplikaci na sliznici podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že osmotický tlak je 60 mOsm nebo menší.

20

5. Farmaceutická kompozice vhodná pro aplikaci na sliznici podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že osmotický tlak je 30 mOsm nebo menší.

25

6. Farmaceutická kompozice vhodná pro aplikaci na sliznici podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že osmotický tlak je 10 mOsm nebo menší.

7. Farmaceutická kompozice vhodná pro aplikaci na sliznici podle některého z nároků 1 až 6, **vyznačující se tím**, že dále obsahuje činidlo, které řídí osmotický tlak.

30

8. Farmaceutická kompozice vhodná pro aplikaci na sliznici podle nároku 7, **vyznačující se tím**, že činidlo řídící osmotický tlak je sůl.

9. Farmaceutická kompozice vhodná pro aplikaci na sliznici podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že činidlo řídící osmotický tlak je chlorid sodný.

35

10. Farmaceutická kompozice vhodná pro aplikaci na sliznici podle nároku 7, **vyznačující se tím**, že činidlo řídící osmotický tlak je ve vodě rozpustný cukr.

40

11. Farmaceutická kompozice vhodná pro aplikaci na sliznici podle nároku 10, **vyznačující se tím**, že činidlo řídící osmotický tlak je glukóza.

12. Farmaceutická kompozice vhodná pro aplikaci na sliznici podle některého z nároků 1 až 11, **vyznačující se tím**, že ve vodě nerozpustná a/nebo ve vodě málo rozpustná látka je celulóza.

45

13. Farmaceutická kompozice vhodná pro aplikaci na sliznici podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že celulóza je krystalická celulóza.

50

14. Farmaceutická kompozice vhodná pro aplikaci na sliznici podle některého z nároků 1 až 11, **vyznačující se tím**, že jedna nebo více ve vodě nerozpustných a/nebo ve vodě málo rozpustných látek je přítomna ve formě pevných částic ve vodném médiu.

55

15. Farmaceutická kompozice vhodná pro aplikaci na sliznici podle některého z nároků 1 až 11, **vyznačující se tím**, že jedna nebo více ve vodě nerozpustných a/nebo ve vodě málo rozpustných látek je rozptýlena jako pevné částice ve vodném médiu.

16. Farmaceutická kompozice vhodná pro aplikaci na sliznici podle některého z nároků 1 až 15, **vyznačující se tím**, že dále obsahuje ve vodě rozpustnou polymerní látku.
- 5 17. Farmaceutická kompozice vhodná pro aplikaci na sliznici podle nároku 16, **vyznačující se tím**, že ve vodě rozpustný polymer je jeden nebo více polymerů vybraných ze skupiny zahrnující kyselinu alginovou, polyetylglykol, glycerin, polyoxyetylenpolyoxypropylenglykol, propylenglykol, pektin, nízký metoxylpektin, guarový polysacharid, arabskou gumu, karagen, metylcelulózu, karboxymethylcelulózu sodnou, xantanovou gumu, hydroxylpropylcelulózu a hydroxypropylmethylcelulózu.
- 10 18. Farmaceutická kompozice vhodná pro aplikaci na sliznici podle nároku 17, **vyznačující se tím**, že ve vodě rozpustný polymer je karboxymethylcelulóza sodná.
- 15 19. Farmaceutická kompozice vhodná pro aplikaci na sliznici podle nároku 17, **vyznačující se tím**, že ve vodě rozpustný polymer je xantanová guma.
- 20 20. Farmaceutická kompozice vhodná pro aplikaci na sliznici podle nároku 17, **vyznačující se tím**, že ve vodě rozpustný polymer je hydroxylpropylmethylcelulóza.
21. Farmaceutická kompozice vhodná pro aplikaci na sliznici podle nároku 16, **vyznačující se tím**, že kombinace ve vodě nerozpustné látky a ve vodě rozpustného polymeru je krystalická celulóza–karmelóza sodná.
- 25 22. Farmaceutická kompozice vhodná pro aplikaci na sliznici podle některého z nároků 1 až 21, **vyznačující se tím**, že dále obsahuje povrchově aktivní činidlo.
- 30 23. Farmaceutická kompozice vhodná pro aplikaci na sliznici podle nároku 22, **vyznačující se tím**, že povrchově aktivní činidlo je polysorbat 80.
- 35 24. Farmaceutická kompozice vhodná pro aplikaci na sliznici podle některého z nároků 1 až 23, **vyznačující se tím**, že medikament je ve vodě rozpustný medikament.
25. Farmaceutická kompozice vhodná pro aplikaci na sliznici podle některého z nároků 1 až 24, **vyznačující se tím**, že medikament je v tučích rozpustný medikament.
- 40 26. Farmaceutická kompozice vhodná pro aplikaci na sliznici podle některého z nároků 1 až 25, **vyznačující se tím**, že sliznice je nosní sliznice.
- 45 27. Farmaceutická kompozice vhodná pro aplikaci na sliznici podle libovolného z nároků 2 až 26, **vyznačující se tím**, že hemostatické činidlo jedno nebo více činidel vybraných ze skupiny zahrnující kyselinu tranexamovou, kyselinu epsilon–aminokapronovou, karbazochrom, karbazochromsulfonát, karbazochromsulfonát sodný, fytonadion, etamsylát, monoetanol–aminoleát, trombin, hemokoagláza a adrenochrom–monoaminoguanidin–mesilát.
- 50 28. Farmaceutická kompozice vhodná pro aplikaci na sliznici podle některého z nároků 2 až 27, **vyznačující se tím**, že činidlo, které je jiné než hemostatické činidlo, je jeden nebo více činidel vybraných ze skupiny zahrnující antialergické činidlo, antihistaminové činidlo, anticholinergikum, steroid, vakcínu a látku vhodnou pro genovou terapii, a sliznici je nosní sliznice.
- 55 29. Farmaceutická kompozice vhodná pro aplikaci na sliznici podle nároku 28, **vyznačující se tím**, že činidlo, které je jiné než hemostatické činidlo je steroid.
30. Farmaceutická kompozice vhodná pro aplikaci na sliznici podle některého z nároků 1 až 6, **vyznačující se tím**, že koncentrace ve vodě nerozpustných a/nebo ve vodě málo

rozpustných látek je 1 až 10 % hmotnostních vztaženo k celkové hmotnosti kompozice a koncentrace medikamentu je 0,01 až 1 % hmotnostní vztaženo k celkové hmotnosti kompozice.

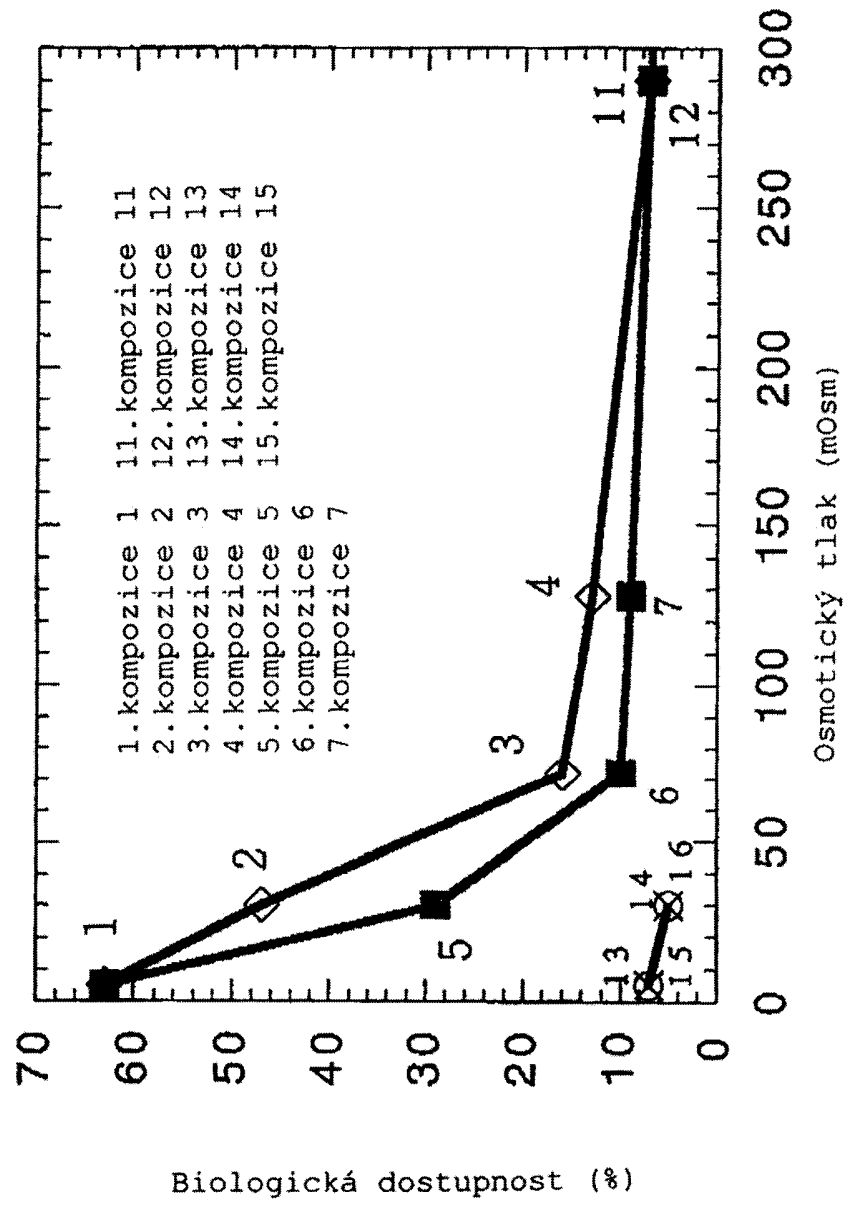
5 **31.** Farmaceutická kompozice vhodná pro aplikaci na sliznici podle nároku 30, **v y z n a -
č u j í c í s e t í m**, že koncentrace medikamentu je 0,01 až 0,5 % hmotnostního vztaženo
k celkové hmotnosti kompozice.

10 **32.** Farmaceutická kompozice vhodná pro aplikaci na sliznici podle nároku 30, **v y z n a -
č u j í c í s e t í m**, že koncentrace medikamentu je 0,05 až 0,5 % hmotnostního vztaženo
k celkové hmotnosti kompozice.

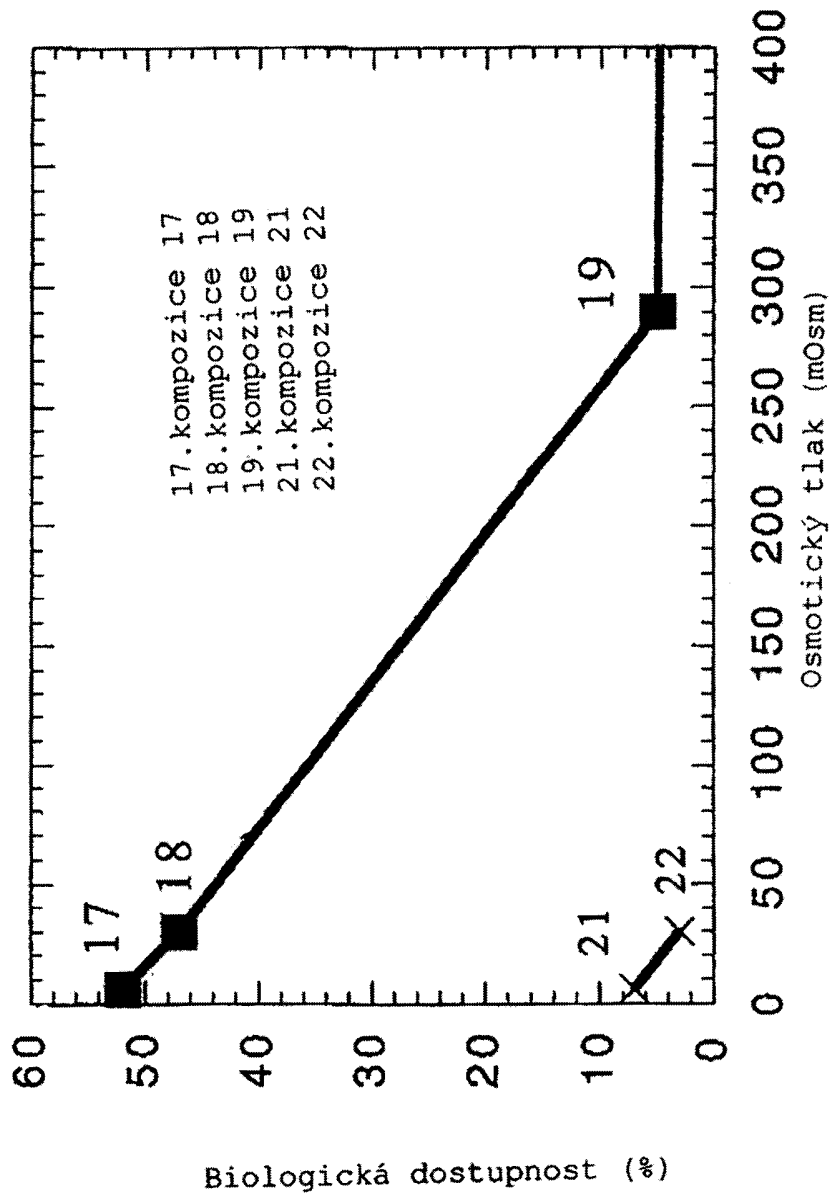
4 výkresy

15

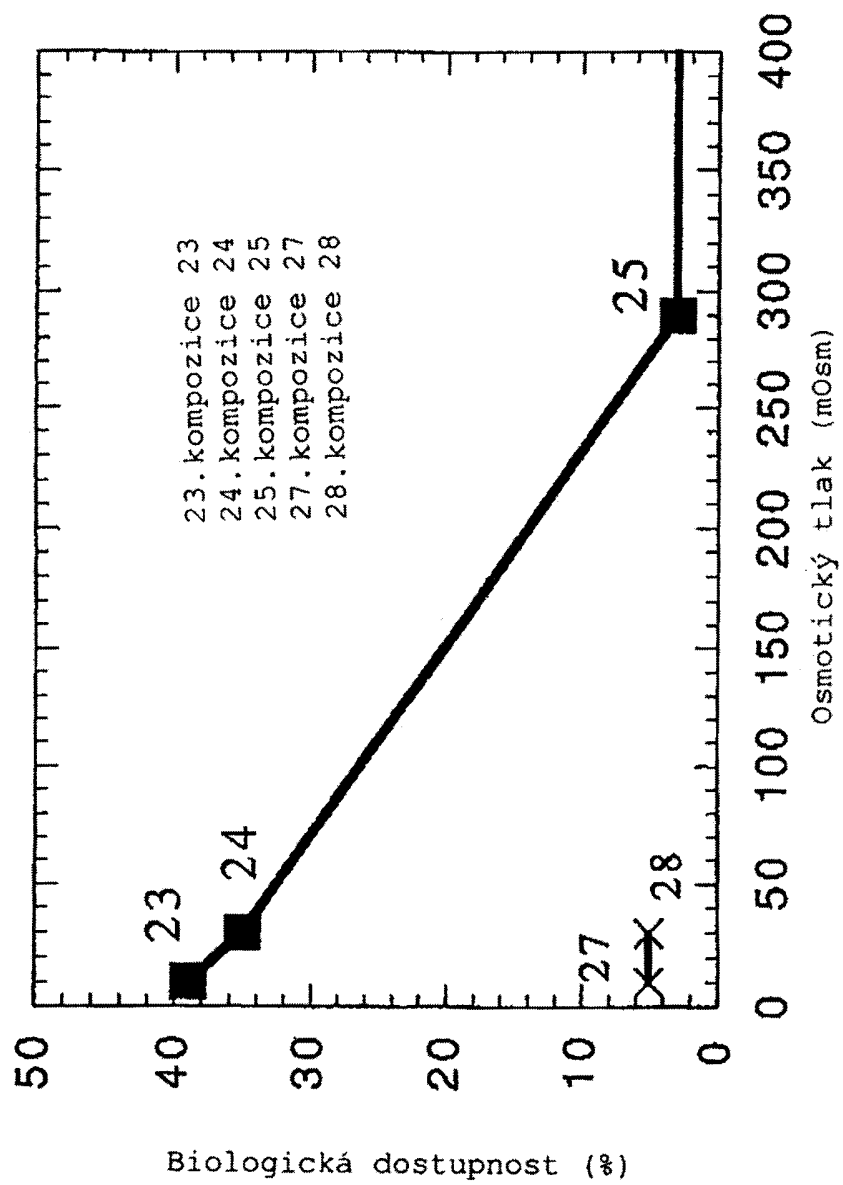
Obrázek č. 1



Obrázek č. 2

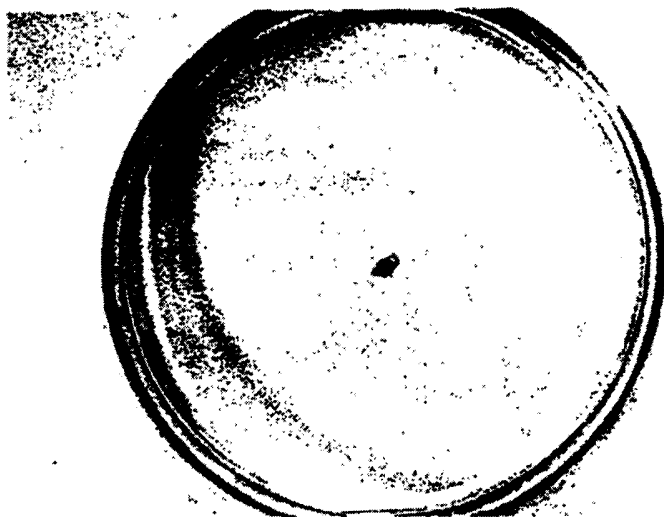


Obrázek č. 3

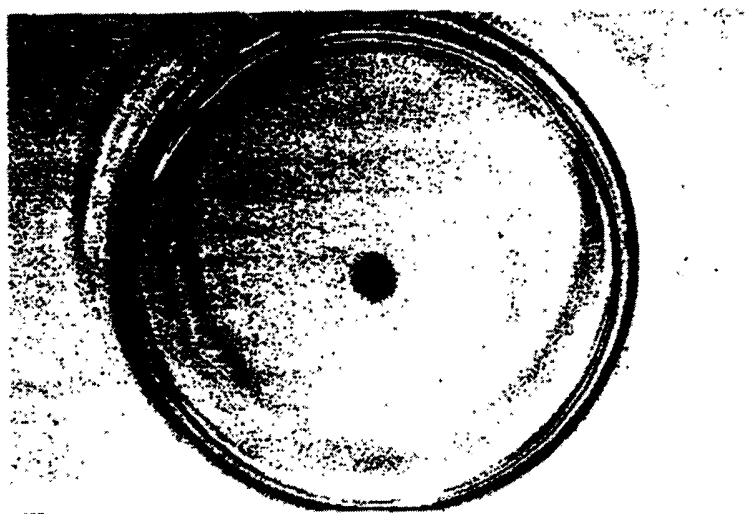


Obrázek č. 4

(A)



(B)



Konec dokumentu
