



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **100509** (13) **C2**  
(51) МПК (2013.01)

**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61K 31/192** (2006.01)  
**A61K 31/196** (2006.01)  
**A61K 31/407** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2006.01)  
**A61K 47/44** (2006.01)  
**A61P 29/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2009 10111</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Девіс Едріан Френсіс (GB)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>15.02.2008</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ФУТУРА МЕДІКАЛ ДІВЕЛОПМЕНТС ЛІМІТІД,</b> Surrey Technology Centre, 40 Occam Road, The Surrey Research Park, Guildford, Surrey GU2 7YG, United Kingdom (GB)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>10.01.2013</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Слободянюк Олександр Валентинович, реєстр. №138</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>0704846.5</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: EP 0245126 A, 11.11.1987 WO 2005/027977 A, 31.03.2005 WO 2004/017998 A, 04.03.2004 US 2005/0074414 A1, 07.04.2005
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>13.03.2007</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>GB</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>10.12.2009, Бюл.№ 23</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.01.2013, Бюл.№ 1</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ <b>РСТ/GB2008/000540, 15.02.2008</b>	

## (54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ НЕСТЕРОЇДНОГО ПРОТИЗАПАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ

### (57) Реферат:

Винахід стосується композиції для зовнішнього застосування нестероїдного протизапального препарату (НСПЗП) – композиція, яка містить розчин або суспензію НСПЗП, як активний компонент, у системі-носії, яка складається з багатоатомного спирту, що містить гліколь, простого ефіру гліколю, що містить ефір діетиленгліколю, та складного ефіру вищої жирної кислоти, що містить розгалужений алкільний ефір C<sub>12</sub>-C<sub>20</sub>, насичений карбоною кислотою, в якому НСПЗП вибраний з диклофенаку, кеторолаку та кетопрофену, причому система-носії являє собою єдину фазу при кімнатній температурі.

UA 100509 C2



Цей винахід належить до категорії фармацевтичних композицій для місцевого застосування та, по суті, є лікарською формою для зовнішнього застосування нестероїдного протизапального препарату (НСПЗП) для його місцевого введення крізь шкіру до підшкірної тканини з метою знеболення.

Вже відомі лікарські рецептури, які містять НСПЗП, у формі гелів, кремів та спреїв, які призначені для зовнішнього застосування для місцевого введення препарату до підшкірної тканини з метою полегшення болю, запалення та відновлення рухливості. Однак, у деяких НСПЗП спостерігаються небажані побічні ефекти під час їх самостійного застосування або внаслідок їх взаємодії з іншими лікарськими препаратами, тому існує необхідність надати лікарську форму для зовнішнього застосування, яка забезпечить необхідну терапевтичну дію на необхідній ділянці тканини під місцем нанесення препарату, та, у той саме час, запобігатиме його накопиченню у загальній системі кровообігу. Метою є забезпечити місцеву ефективність без можливого виникнення систематичних негативних наслідків, пов'язаних з впливом на шлунково-кишковий тракт, печінку та нирки. Відомі лікарські форми для зовнішнього застосування є не більш ефективними за подібні композиції для перорального застосування; які, однак, накопичуються у загальній системі кровообігу.

Багато з НСПЗП препаратів були розроблені для зовнішнього регіонального введення, у тому числі: саліцилати, індометацин, піроксикам, кетопрофен, диклофенак та ін... Для ефективною зовнішньої терапії, чи то з метою місцевого шкірного, регіонального або трансдермального лікування, необхідно досягти концентрації лікувального препарату на необхідній ділянці; така ефективність також залежить від активності препарату та глибини його проникнення до шкіри. З метою зовнішнього регіонального застосування перевага надається диклофенаку, кеторолаку та кетопрофену; зокрема, коефіцієнт ефективності диклофенаку вищий за такий піроксикаму на позначку  $10^3$ , що демонструє важливість вибору правильного лікарського препарату. Перевага особливо надається диклофенаку та кетопрофену завдяки їх швидшому виведенню з організму, порівняно з іншими препаратами. В загалом, серед НСПЗП для зовнішнього регіонального застосування перевага надається диклофенаку. Дослідження застосування 1 % гелю диклофенак-натрію для лікування остеоартрита підтвердили ефективність та безпечність його застосування, однак інші форми диклофенаку є менш ефективними, порівняно з тими, які мають пероральне застосування. Одна з існуючих форм відома на ринку під назвою "Вольтарол Емульгель П" ("Voltarol Emulgel P"), яка містить 1,16 % диклофенак діетиламіну, що дорівнює 1 г диклофенак-натрію на 100 г гелю.

Для досягнення оптимальної ефективності препарату після його зовнішнього застосування, необхідно урахувати рівень метаболізму в шкірі (при чому прискорений метаболізм зменшує потенційну місцеву дію препарату) та виведення препарату з організму (при чому повільне виведення з організму приводить до накопичення рівня препарату у плазмі), які показники значним чином відрізняються для різних лікарських препаратів. Під час випробувань на організмі людини було виявлено, що при зовнішньому застосуванні 4 % гелю диклофенак-натрію концентрація препарату в шкірі у 2-3 рази вища, ніж під час перорального прийому 15 мг диклофенаку 3 рази на день протягом трьох днів, але концентрація в плазмі нижча приблизно на 60 разів.

Окремі існуючі форми солей диклофенаку базуються на використанні нелетучого розчинника, як пропіленгліколь, у поєднанні з летучим розчинником, як етанол або ізопропанол або їх суміші. Летучий розчинник застосовують з метою підвищення здатності до розчинності та зменшення об'єму при випаровуванні під час застосування, що, таким чином, приводить до підвищення концентрації диклофенаку на незмінній заключній фазі. Може трапитися перенасичення солей диклофенаку на заключній фазі але, у будь-якому випадку, саме ступінь насичення на заключній фазі керує процесом проникнення крізь шкіру, оскільки дифузія є в більшому ступені функцією хімічного потенціалу ніж абсолютної концентрації диклофенаку. Наприклад, гранична розчинність кислоти диклофенаку у поліетилен-гліколі складає 11,18 % у масовому співвідношенні, коли у пропіленгліколі гранична розчинність складає лише 1,16 % у масовому співвідношенні. Незважаючи на це, немає значної різниці між надходженням диклофенаку з цих відповідних систем та, насправді, через те, що гранична розчинність натрієвої солі кислоти диклофенаку у пропіленгліколі складає приблизно 50 % у масовому співвідношенні, дуже важко досягти насичення, ще складніше — перенасичення, якщо не вживаються надто високі концентрації солі або не застосовується дуже низький відсоток розчинника заключної фази.

Каррара (US2005/0244522) описує використання натуральних підсилювачів трансдермального проникнення (рослинного походження) у поєднанні з простим ефіром діетилен-гліколя та, на вибір, пропіленгліколем для введення ряду лікарських препаратів, в

тому числі амонію диклофенак-діетилю, у формі крему. Коефіцієнт проникнення диклофенаку, отриманий у штучних умовах, приблизно удвічі краще ніж проникнення гелю Волтарол. Бауер (EP1588 697) посилається на те, що акрилатні гідрогелі, які містять оксіетилен, або емульсована ліпофільна фаза оксіпропілену, яка може містити пропіленгліколь та ізопропілмірістат, переносять ряд лікарських препаратів, серед яких - кислота диклофенаку та лізінова сіль, у формі крему.

У попередніх дослідженнях, проведених Обатою та ін. (Int. J. Pharm; 89 (32), 191-198)), було зазначено, що солі диклофенаку здатні переносити крізь шкіру більш активні інгредієнти ніж кислоту диклофенаку, незважаючи на їх знижений коефіцієнт трансдермального проникнення. Так трапляється через те, що іонізовані форми кислоти диклофенаку краще розчиняються у водних розчинниках, і тому їх можна вводити у більших концентраціях, таким чином у певній мірі компенсуючи знижений коефіцієнт проникнення крізь шкіру солей. З цієї причини багато з існуючих лікарських форм для зовнішнього застосування з вмістом диклофенаку використовують сольову форму. Однак, з високими концентраціями активного інгредієнту існує ризик надмірної абсорбції препарату, що може призвести до місцевих або системних побічних ефектів, особливо у випадках, коли місцеве ушкодження шкіри спричиняє вищий за очікуваний рівень проникнення крізь шкіру. Тому для форми зовнішнього застосування перевага віддається кислоті диклофенаку за умови, що її можна доставити до цільової ділянки тканини у ефективній кількості, незважаючи на її нижчу розчинність порівняно з іонізованими формами.

Були спроби застосувати кислоту диклофенаку у сумішах вода-етанол та гліцерол-пропіленгліколь, виходячи з розрахунку концентрації кислоти диклофенаку між 2,5 та 5 % на масу лікарської форми. Було розраховано, що така доза має доставляти ефективну кількість препарату та, головним чином, не системно, а до певної ділянки, припускаючи, що норма застосування препарату становить 2,5 мг/см<sup>2</sup>/годину. Однак, оскільки гранична розчинність кислоти диклофенаку складає лише 5 % у масовому співвідношенні навіть у чистому етанолі, та оскільки гранична розчинність у пропіленгліколі є досить високою - приблизно 1 % у масовому співвідношенні, зрозуміло, що можливо досягти лише низьких рівнів поглинання доки не застосовується низький процентний вміст пропіленгліколю. Незважаючи на те, що вищі спирти, як наприклад пропанол або ізопропанол, можуть застосовуватись для часткового або повного заміщення етанолу, було виявлено, що відповідні показники граничної розчинності кислоти диклофенаку коливаються у рамках 3-4 % і, таким, чином, нижчі ніж з етанолом.

Таким чином, метою цього винаходу є забезпечити прийнятну лікарську форму для зовнішнього застосування для введення НСПЗП, зокрема кислоти диклофенаку, у ефективній кількості до цільової зони.

З одного боку, цей винахід забезпечує композицію для зовнішнього застосування НСПЗП, композицію, яка складається з розчину або суспензії НСПЗП у якості активного інгредієнту у системі-носії з вмістом багатоатомного спирту, простого ефіру гліколя та складного ефіру вищої жирної кислоти, при чому система-носія існує як єдина фаза при кімнатній температурі.

В загалом, вода відсутня у композиціях за цим винаходом, окрім певної кількості у якості домішок, хоча, ці композиції є водорозчинними. Було встановлено, що наявність води у кількості, яка перевищує припустимий рівень домішок, негативно впливає на рівень проникнення до шкіри, оскільки вона суперечить однофазній системі. Після зовнішнього нанесення композицій за цим винаходом на ушкоджену або інфіковану ділянку шкіри, вони абсорбуються крізь роговий шар шкіри до підшкірної тканини для утворення заключної фази, яка поступово вивільняє активні компоненти протягом певного часу задля безперервного подання дози препарату до потрібної ділянки. Композиції за цим винаходом переважно подаються у формі лосьйонів, кремів або гелів та містять інші необхідні формоутворюючі компоненти.

НСПЗП, якому надається перевага під час застосування у якості активного компоненту у композиціях за цим винаходом, є диклофенак завдяки його циклооксигеназній дії на біль та запалення та завдяки тому, що його числове відношення проникнення крізь шкіру до потенційно можливого вище за такий коефіцієнт більшості, якщо не усіх, НСПЗП. Перевага надається використанню диклофенака у формі кислоти диклофенаку тому що було встановлено, що у композиціях за цим винаходом кислота має значно вищий коефіцієнт проникнення крізь мембрану, ніж сольові форми, таким чином, компенсуючи досить низький коефіцієнт розчинності. До інших НСПЗП, які можна використовувати у цьому винаході, відносять кеторолак та кетопрофен.

Серед компонентів системи-носія композицій за цим винаходом, багатоатомний спирт, переважно гліколь, сприяє розчиненню активного компонента на роговому шарі шкіри та підвищує коефіцієнт розчинності складного ефіру. Складний ефір, бажано полярний ліпід,

сприяє підвищенню коефіцієнту дифузії або перенесення крізь роговий шар шкіри. Однак, багатоатомний спирт та складний ефір не придатні до змішування та, таким чином, не утворюють однорідну однофазову систему-носії для активного компонента. Простий ефір гліколя додається у якості допоміжного розчинника та має полярність між полярністю

багатоатомного спирту та складного ефіру, та міститься у кількості, достатній для підвищення розчинності інших двох компонентів та забезпечення однорідної однофазової системи-носія.

Полярний ліпід, як типовий підклас складних ефірів вищої жирної кислоти, може містити ланцюги алілових ефірів з зі C12 до C20 насиченої карбонової кислоти, як ізопропілмірістат або ізопропілпалмітат. Простим ефіром гліколя, який застосовують для зручності у якості

допоміжного розчинника з багатоатомним спиртом, має бути, бажано, простий ефір діетиленгліколю, наприклад моноетиловий ефір діетиленгліколю.

Композиції, за цим винаходом, мають містити компоненти системи-носія у наступній кількості, процентна доля яких вказана у масовому відношенні:-

Багатоатомний спирт 5-70 %

Простий ефір гліколя 20-60 %

Складний ефір 2-70 %

із зауваженням, що система-носії існує як єдина фаза за умови кімнатних температур. Під "кімнатними температурами" маєтись на увазі кімнатна температура за більшості кліматичних умов, скажімо, з 5 °C до 40 °C, але виключаючи можливість температури нижче 0 °C з урахуванням можливості зберігання у холодильнику.

Доля НСПЗП у композиціях за цим винаходом може складати до 10 % у масовому відношенні, бажано — до 5 % у масовому відношенні, але ще краще — до 2,5 % у масовому відношенні.

Як було вказано вище, серед НСПЗП перевага надається кислоті диклофенаку у формі вільної кислоти.

У рамках вищезазначеного інтервалу концентрації компонентів системи-носія, відношення багатоатомного спирту до простого ефіру гліколя має бути у рамках 80:20 до 30:70, але краще — 70:30 до 40:60, з долею складного ефіру — від 2 до 20 %, але ще краще — від 3 до 10 % у масовому відношенні. Наприклад, лікарська форма, за цим винаходом, містить пропіленгліколь та Транскутол у масовому відношенні 70:30 з 3-3,5 % ізопропілмірістату за масою.

У доданих кресленнях:

На Фіг. 1 подана фазова діаграма системи-носія, яка містить пропіленгліколь, транскутол та ізопропілмірастат;

Фіг. 2 — це гістограма, яка демонструє здатність кислоти диклофенаку розчинятися у різних системах-носіях;

Фіг. 3 — це гістограма, яка демонструє прогнозоване проникнення кислоти диклофенаку у шкіру з різних систем-носіїв; та

Фіг. 4 — це графік, який порівнює результати проникнення до шкіри композицій за цим винаходом та Волтарола.

Відповідно до Фіг. 1, яка є фазовою діаграмою та ілюструє користь від додання допоміжного розчинника (транскутола) до сумішей пропіленгліколю та ізопропілмірастату (полярного ліпиду), межа розділу фаз представлена кривою, яка поєднує точки однофазної системи, де полярний ліпід перебуває у питомій термодинамічній активності при насиченні. Зона, розташована зліва від межі розділу фаз, граничить з однофазними системами та, якщо далі дотримувати кривої межі розділу фаз з 70:30 гліколь:Транскутол до 10:90 гліколь:Транскутол, концентрацію полярного ліпиду можна збільшити, якщо підтримувати насиченість.

Різні системи-носії, які, відповідно до фазової діаграми, можливі завдяки додаванню полярного ліпиду у дозі насичення, мають різну здатність розчиняти кислоту диклофенаку.

На наступній Фіг. 2 зображена гістограма, яка ілюструє розчинність кислоти диклофенаку у системах з фазовими межами під час підвищення вмісту допоміжного розчинника (середній показник трьох у масових відсотках) (для систем, багатих гліколем) та потім під час його зниження (для систем, багатих полярними ліпідами). Помітно, що розчинність кислоти диклофенаку у першу чергу залежить від вмісту допоміжного розчинника; отже, відношення гліколю до полярного ліпиду за наявності допоміжного розчинника, здійснює вторинний вплив на його розчинність.

Стосовно концентрації кислоти диклофенаку у композиції, бажано забезпечити рівень дозування, достатній для сприяння процесу його поглинання крізь шкіру та для досягнення терапевтичних рівнів у тканинах у необхідному місці, що має привести до переважаючої концентрації у рамках IC90-99. Ураховуючи плато концентрації, швидкість виведення- кислоти диклофенаку з організму та зону, до якої зазвичай застосовують лікарську форму для

зовнішнього застосування, композиції, за цим винаходом, можуть бути сформовані таким чином, щоб забезпечити цільове надходження до організму у межах між 5 та 25, а бажано - 10-20 мкг/см<sup>2</sup>/годину, за умов режиму дозування за схемою два рази на день (12 годин), та необхідна концентрація кислоти диклофенаку має бути приблизно 2,5 % у масовому відношенні, а у ширших рамках - від 1 до 5 % у масовому відношенні.

Композиції за цим винаходом можуть додатково містити летучий розчинник, який, у поєднанні з іншими компонентами системи-носія, підвищує розчинність активного інгредієнту на рівнях насичення та випаровується після нанесення препарату на шкіру, тим самим спричиняючи перенасичення активного компонента на заключній фазі, що сприяє підвищеному поглинанню активного компонента. До летучих розчинників, які підходять для використання у цьому винаході, належать нижчі спирти, які містять до 5 атомів вуглецю, наприклад, етанол, та кетони рідкої фази.

У цьому контексті під "рідкою фазою" відносно кетонів мається на увазі кетон з формулою

$R-C(O)-R$ , який є рідким при кімнатній температурі, та у якому R групи однакові або різні, та є алкільними групами, які можуть бути замінені на OH, галоген, ацетил (відповідно до чого кетон є ацетил-ацетоном), або іншою групою, яка за своїми хімічними властивостями або впливом на розподіл електронів підвищує здатність розчинника до розчинення або рівень його випаровування після застосування. Таким чином, незважаючи на те, що можуть бути застосовані гомологи вищі за ацетон, наприклад, метилетилкетон або діетилкетон, ацетон вважається найбільш ефективним через його здатність піддаватися кето-енольній таутомерії, де форма етанолу є більш стійкою. Насправді, ацетил ацетон, який також піддається кето-енольній таутомерії, головним чином існує як форма фенолу.

Для підвищення стабільності перенасиченої заключної фази, яка може мати схильність до нестабільності, бажано, щоб така композиція також містила агент, який би заважав утворенню ядер кристалізації, щоб протидіяти рекристалізації компонентів препарату, що приводить до засвоєння лише його незначної кількості. Утворення ядер кристалізації та рекристалізація може бути найбільш проблематичним, коли на заключній фазі спостерігаються вищі рівні перенасичення. Протиядерні агенти можуть містити протиядерні полімери, в тому числі целюлозу, наприклад, гідроксипропілметилцелюлозу, етилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу ацетат сукцинат, та гідроксипропілметилцелюлозу фталат; піролідони, наприклад, полівінілпіролідон та полівінілпіролідон вінілацетат сополімер; та акрилати/метакрилати.

Композиції, відповідно до цього винаходу, можуть також містити сенсорні сигнали, наприклад, ментолову або евкаліптову олію. Майже одразу після застосування таких агентів на шкірі з'являється відчуття охолодження, яке подобається споживачам та є передвісником полегшення болю. До композицій за цим винаходом можна додати інші додаткові інгредієнти, відомі у цій справі, задля виготовлення певної лікарської форми відповідно до заданого способу застосування, в тому числі згущувачі та желюючі агенти, розпилюючі речовини (пропеленти) для засобів у формі спреїв та ін..

Загалом, для забезпечення рівня насичення кислоти диклофенаку в районі приблизно з 1,0 % до 5,0 % концентрації у масовому відношенні та оптимізації вмісту компонентів гліколя та полярного ліпиду, доцільним є задіяти систему-носію, розташовану на або близько до межі розділу фаз, та, відповідно, багату на гліколь, тобто, системи, які розташовані у верхній частині фазової діаграми на Фіг. 1.

Для того, щоб передбачити рівень проникнення препарату до шкіри людини у природних умовах, зазвичай проводяться експерименти у штучних умовах, оскільки існує доведена паралель між показниками діяльності у природних та у штучних умовах. Було виявлено, що такі системи, як показано на Фіг. 1, забезпечують оптимальний рівень проникнення крізь шкіру людини, та значне збільшення рівня проникнення порівняно з Волтаролом, що проілюстровано завдяки отриманим результатами у Таблиці 1:

Таблиця 1

Форма	Стабільне проникнення (з t=6г-24г) мкг/см <sup>2</sup> /г (середнє ± Методична погрішність, n=6-7) нормалізоване при 2,5 % кислоти диклофенаку
F1, 70:30	2,21±0,24
F2, 60:40	1,90±0,11
F4, 40:60	0,61±0,04
F7, 25:75	1,19±0,16
Вольтарол	0,01±0,00

Вважається, що композиції за цим винаходом отримують кращі результати проникнення до шкіри через наступні фактори: висока термодинамічна активність кислоти диклофенаку у якості насиченого або перенасиченого розчину, що приводить до кращого проникнення; здатність гліколю збільшувати розчинність кислоти диклофенаку та полярного ліпиду у роговому шарі шкіри; та дія полярного ліпиду у роговому шарі, яка підвищує коефіцієнт дифузії кислоти диклофенаку. Оскільки кожний з цих факторів не залежить від іншого, збільшення показника одного з них матиме помножений ефект на інші.

У таблиці 2 наведені лікарські форми лише для компонентів системи-носія. У формах з вмістом диклофенаку та інших допоміжних речовин співвідношення трьох допоміжних розчинників є заданим, але їх абсолютні рівні регулюються відповідно.

Таблиця 2

	Лікарська форма - лише допоміжні речовини				
	F1: 70-30	F2: 60-40	F4: 40-60	F6: 30-70	F7: 25-75
Пропіленглі коль	67,56	57,25	34,72	18,18	8,33
Транскутол	28,96	38,36	52,09	42,43	25,00
Ізопромілмі рістат	3,48	4,39	13,19	39,39	66,67
Разом	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

В процесі експериментальних досліджень у штучних умовах було виявлено, що композиції за цим винаходом забезпечують результат епідермального проникнення протягом періоду до 24 год., що у 100 або більше разів краще за показники Вольтарола.

Наступна Фіг. 3 демонструє прогнозоване середнє сукупне проникнення диклофенаку на одиницю поверхні за певний час (8 годин та 24 год.) з композиції, яка містить 2,5 % диклофенаку у масовому відношенні, порівняно з Волтаролом. Дані, наведені на Фіг. 3, були розраховані із застосуванням Рівнянь 1 та 2:

Рівняння 1

Насичена розчинність кожної лікарської форми (% у мас. відн.)

Поправочний коефіцієнт =

Задана доза 2,5 (у масовому відношенні) Рівняння 2

Сукупна кількість на одиницю поверхні (мкг/см<sup>2</sup>) Прогнозоване проникнення =

Поправочний коефіцієнт

Прогнозовані дані стосовно відносного надходження з композиції зі вмістом 2,5 % (у масовому відношенні) диклофенаку, наведені у Таблиці 3 у порівнянні з Волтаролом. Лікарська форма F8 базується на F1 з додаванням 3 % ментолу та 1,5 % евкаліптової олії.

Таблиця 3

Лікарська форма	Проникнення (t=6г-24г) мкг/см <sup>2</sup> /г (середнє ± Методична погрішність, n=6-7)
F1: 70-30	2,21±0,24
F2: 60-40	1,90±0,11
F4: 40-60	0,61±0,04
F6: 30-70	1,90±0,16

Продовження таблиці 3

Лікарська форма	Проникнення (t=6г-24г) мкг/см <sup>2</sup> /г (середнє ± Методична погрішність, n=6-7)
F7: 25-75	1,19±0,16
F8: 70-30 + сенсорні сигнали	1,64±0,11
Волтарол	0,01±0,00

- 5 У таблиці 4 демонструється коефіцієнт проникнення до шкіри людини трьох концентрацій кислоти диклофенаку для F8, порівняно з F1 (без сенсорних сигналів (S)) та з Волтаролом. Усі дозування демонструють значно краще проникнення до шкіри порівняно до Волтарола. До цих лікарських форм у незначній кількості були додані допоміжні компоненти: речовина проти клейкості та желючий компонент гідроксипропілцелюлоза. Рецепттури цих гелів наведені у таблиці 4:

Таблиця 4

Лікарська форма F1: (70-30). Ака DCL100C гелі.

Форма	Кислота диклофенаку	Пропілен-гліколь (%)	Транс-кутол (%)	Ізопроміл Мірістат (%)	ментол	Евкаліпт	Діметікон	Гідрокси-пропіл целюлоза	разом
DCL100C 1 % + S	1,0	59,42	28,52	3,57	3,0	1,5	1,5	1,5	100,01
DCL100C 2,5 % + S	2,50	58,44	28,05	3,51	3,0	1,5	1,5	1,5	100,0
DCL100C 5,0 % + S	5	56,82	27,27	3,41	3,0	1,5	1,5	1,5	100,00
DCL100C 2,50 % - S Гель	2,50	61,36	29,46	3,68			1,5	1,5	100,0

10

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 15 1. Композиція для зовнішнього застосування нестероїдного протизапального препарату (НСПЗП) - композиція, яка містить розчин або суспензію НСПЗП як активний компонент, у системі-носії, яка складається з багатоатомного спирту, що містить гліколь, простого ефіру гліколю, що містить ефір діетиленгліколю, та складного ефіру вищої жирної кислоти, що містить розгалужений алкільний ефір C<sub>12</sub>-C<sub>20</sub>, насичений карбоною кислотою, в якому НСПЗП вибраний з диклофенаку, кеторолаку та кетопрофену, причому система-носіє являє собою
- 20 єдину фазу при кімнатній температурі.
2. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що як НСПЗП, як активний компонент, присутній диклофенак.
3. Композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що диклофенак присутній як кислота диклофенаку.
- 25 4. Композиція за будь-яким попереднім пунктом, яка **відрізняється** тим, що багатоатомний спирт містить пропіленгліколь.
5. Композиція за будь-яким попереднім пунктом, яка **відрізняється** тим, що простий ефір гліколю містить моноетиловий ефір діетиленгліколю.
- 30 6. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що багатоатомним спиртом є пропіленгліколь, простим ефіром гліколю є моноетиловий ефір діетиленгліколю (Транскутол) та складним ефіром вищої жирної кислоти є ізопропілмірістат.
7. Композиція за будь-яким попереднім пунктом, яка **відрізняється** тим, що компоненти системи-носія присутні в системі-носії в наступних концентраціях, відсоток подається у масовому співвідношенні:
- 35 багатоатомний спирт 5-70 %  
простий ефір гліколю 20-60 %



складний ефір 2-70 %.

8. Композиція за будь-яким попереднім пунктом, яка **відрізняється** тим, що вміст НСПЗП становить до 10 % у масовому співвідношенні, краще - до 5 % у масовому співвідношенні, а ще краще - до 2,5 % у масовому співвідношенні.

5 9. Композиція за будь-яким попереднім пунктом, яка **відрізняється** тим, що відношення багатоатомного спирту до простого ефіру гліколю знаходиться у межах 80:20 до 30:70, з вмістом складного ефіру - від 2 до 20 % у масовому співвідношенні.

10. Композиція за п. 9, яка **відрізняється** тим, що відношення багатоатомного спирту до простого ефіру гліколю становить від 70:30 до 40:60, та вміст складного ефіру - в межах від 3 до 10 % у масовому співвідношенні.

11. Композиція за будь-яким попереднім пунктом, яка **відрізняється** тим, що додатково містить леткий розчинник.

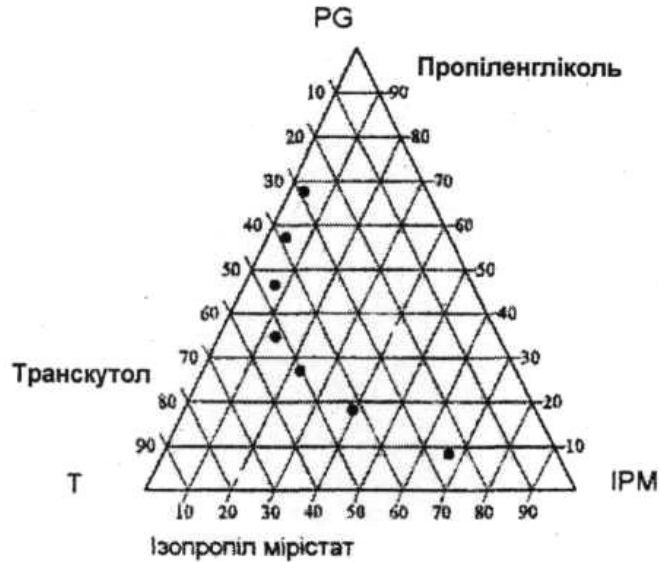
12. Композиція за п. 11, яка **відрізняється** тим, що леткий розчинник складається з нижчого спирту, який містить до 5 атомів вуглецю, наприклад, етанол або кетон рідкої фази.

15 13. Композиція за будь-яким попереднім пунктом, яка **відрізняється** тим, що додатково містить агент, протидіючий утворенню ядер кристалізації.

14. Композиція за будь-яким попереднім пунктом, яка **відрізняється** тим, що додатково містить сенсорні сигнали.

15. Застосування багатоатомного спирту, що містить гліколь, простого ефіру гліколю, що містить ефір діетиленгліколю, та складного ефіру вищої жирної кислоти, що містить розгалужений алкільний ефір  $C_{12}-C_{20}$  насичений карбоною кислотою, для приготування композиції для зовнішнього застосування для введення НСПЗП до потрібної ділянки тіла людини або тварини, в якому НСПЗП вибраний з диклофенаку, кеторолаку та кетопрофену, причому композиція знаходиться у єдиній фазі при кімнатній температурі.

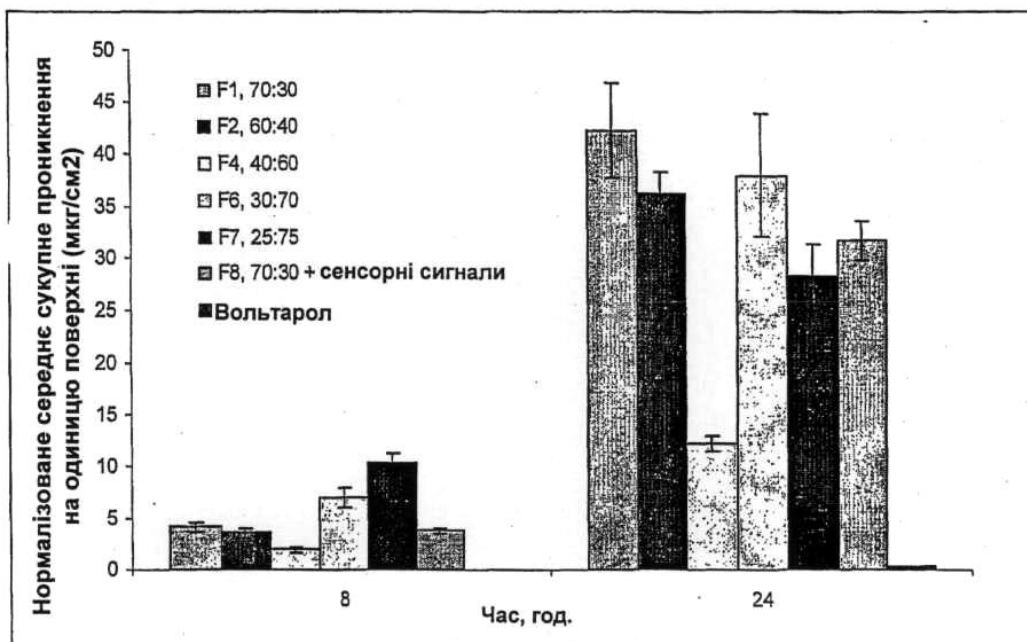
25 16. Композиція для зовнішнього застосування відповідно до будь-якого з пп. 1-14 для використання з метою полегшення болю та запалення шляхом її нанесення на потрібну ділянку тіла людини або тварини.



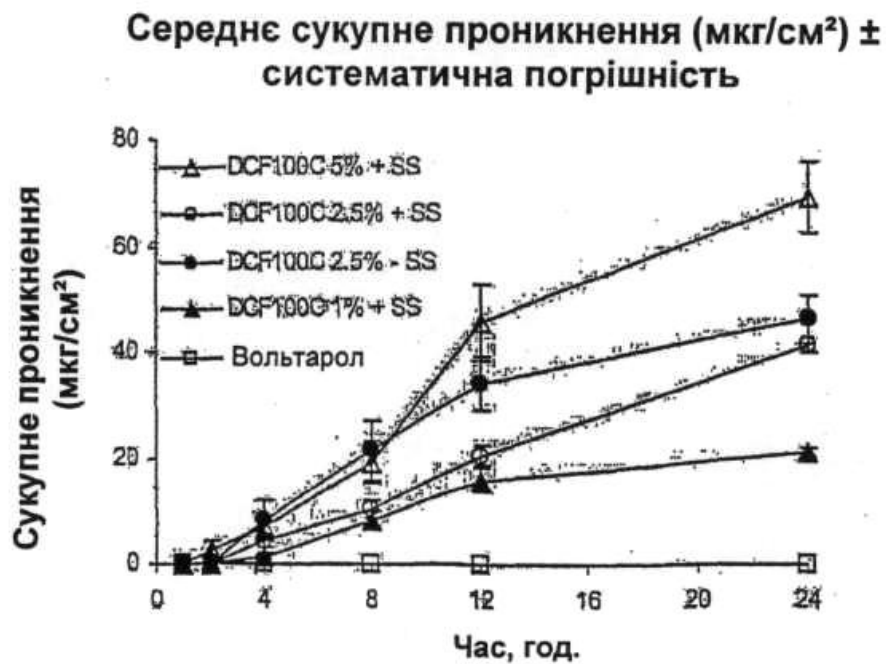
Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4