



УКРАЇНА

(19) UA (11) 97529 (13) C2

(51) МПК (2012.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/196 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61P 29/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) НОВИЙ БЕЗВОДНИЙ РОЗЧИН ДИКЛОФЕНАКУ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ ТА ПРОЦЕС ЙОГО ПРИГОТУВАННЯ

1

2

(21) а201000120

(22) 09.06.2008

(24) 27.02.2012

(86) РСТ/IN2008/000363, 09.06.2008

(31) 1092/MUM/2007

(32) 08.06.2007

(33) IN

(46) 27.02.2012, Бюл.№ 4, 2012 р.

(72) ПАТЕЛ КЕТАН Р., IN

(73) ТРОІКАА ФАРМАСЬЮТІКАЛС ЛТД., IN

(56) WO 2007/016766 A, 15.02.2007

(57) 1. Композиція безводного розчину місцевого застосування, яка має в'язкість в діапазоні приблизно від 10 до 50 спз і містить:

ефективну кількість фармацевтично прийнятної солі диклофенаку;

приблизно від 10 до 30 об. % коротколанцюгового спирту як інтенсифікатора усмоктування та реагенту, що сприяє розчинності;

розчинник, вибраний із пропіленгліколю, глікофуролу або їхньої суміші,

причому розчинник використаний у кількості, що доводить об'єм композиції до 100 %.

2. Композиція згідно з п. 1, у якій ефективна кількість фармацевтично прийнятної солі диклофенаку знаходиться в діапазоні від приблизно 1,16 до приблизно 5 % (маса/об'єм), краще - від приблизно 1,16 до приблизно 2,32 % (маса/об'єм).

3. Композиція згідно з п. 1, у якій фармацевтично прийнятною сіллю диклофенаку є діетиламінова сіль диклофенаку.

4. Композиція згідно з п. 1, у якій вказаний коротколанцюговий спирт має довжину вуглецевого ланцюга від C₂ до C₅ і краще вибирається із етилового спирту, пропанолу, ізопропілового спирту та ще краще є етиловим спиртом.

5. Композиція згідно з п. 1, у якій краща концентрація вказаного коротколанцюгового спирту знаходиться в діапазоні приблизно від 10 до 20 об. %.

6. Композиція згідно з п. 1, яка, при необхідності, містить додатковий інтенсифікатор усмоктування, причому додатковий інтенсифікатор усмоктування вибирається з насичених і ненасичених довголан-

цюгових жирних кислот, їхніх складних ефірів, алкілзаміщених азотовмісних гетероциклічних сполук окремо або їхніх комбінацій, а краще - вибирається з етилового спирту, пропанолу, ізопропілового спирту, олеїнової кислоти, ізопропілміристату, ізопропілпальмітату, N-метилпіролідону (NMP), 2-метилпіролідону або 1-метилпіролідону окремо або їхніх комбінацій.

7. Композиція згідно з п. 1, яка містить антиоксидант, краще вибраний з монотіогліцерину та токоферолу.

8. Композиція згідно з п. 6, у якій вказаний додатковий інтенсифікатор усмоктування використовується в кількості приблизно від 1 до 5 % (маса/об'єм).

9. Композиція згідно з п. 1, яка, при необхідності, містить змочувальний засіб, який вибирається з групи, що містить гліцерин, пропіленгліколь, триацетат гліцерил, багатоатомні спирти, полімерні багатоатомні спирти, молочну кислоту, сечовину окремо або їх комбінації, а найкраще вибирається із гліцерину та/або сечовини окремо або їхньої комбінації.

10. Композиція згідно з п. 9, у якій вказаний змочувальний засіб використовується в кількості приблизно від 2 до 5 % (маса/об'єм).

11. Композиція згідно з п. 1, яка характеризується наявністю ефективного проникнення диклофенаку у частини тіла, до яких її застосовують, без дратування, без дегідратації шкіри ссавця або без утворення сальної плівки на ній при зовнішньому застосуванні розчину.

12. Композиція згідно з п. 1, яка додатково містить один або більше протиподразнювальних засобів.

13. Композиція згідно з п. 12, у якій вказаний протиподразнювальний засіб вибирається із групи, що містить метилсаліцилат, капсаїцин, ментол, олію грушанки, камфору, евкаліпт, суміш для гірчичників і скипидар, а найкраще - вибирається з метилсаліцилату, ментолу, капсаїцину та камфори окремо або їхніх комбінацій.

(13) C2

(11) 97529

(19) UA

14. Спосіб приготування композицій безводного розчину місцевого застосування з в'язкістю в діапазоні від приблизно 10 до 50 спз, за п. 1, в якому:

- а) готують розчин фармацевтично прийнятної солі диклофенаку в розчиннику;
- б) готують розчин інтенсифікатора усмоктування та реагенту, що сприяє розчинності;
- в) додають при постійному перемішуванні розчин, отриманий на етапі (б), в розчин етапу (а);
- г) додають достатню кількість розчинника для доведення об'єму композиції до 100 %.

15. Спосіб згідно з п. 14, у якому, при необхідності, до розчину, отриманого на етапі (б), додають додатковий інтенсифікатор усмоктування, який вибирають з насичених і ненасичених довголанцюгових жирних кислот, їхніх складних ефірів, алкілзаміщених азотовмісних гетероциклічних сполук окремо або їхніх комбінацій, а краще - вибирають з етилового спирту, пропанолу, ізопропілового спирту, олеїнової кислоти, ізопропілміристату, ізопропілпальмітату, N-метилпіролідону (NMP), 2-метилпіролідону або 1-метилпіролідону окремо або їхніх комбінацій.

16. Спосіб за п. 14, у якому, при необхідності, до розчину, отриманого на етапі (в), додають змочувальний засіб.

17. Спосіб приготування композиції безводного розчину місцевого застосування з в'язкістю в діапазоні від приблизно 10 до 50 спз, за п. 12, в якому:

- а) готують розчин терапевтично ефективної кількості фармацевтично прийнятної солі диклофенаку в розчиннику;
- б) готують розчин протиподразнювального засобу в інтенсифікаторі усмоктування та реагенті, що сприяє розчинності;
- в) додають при постійному перемішуванні розчин, отриманий на етапі (б), до розчину диклофенаку в розчиннику для одержання чистого прозорого однорідного розчину; і
- г) додають достатню кількість розчинника для доведення об'єму композиції до 100 %.

18. Спосіб за п. 17, у якому, при необхідності, розчиняють додатковий інтенсифікатор усмоктування та антиоксидант у розчині, отриманому на етапі (б).

Взагалі цей винахід належить до нової композиції диклофенаку для місцевого застосування. Зокрема, цей винахід забезпечує створення композиції безводного розчину місцевого застосування, що містить фармацевтично прийнятну сіль диклофенаку, та спосіб її одержання.

Розробка нових або поліпшених лікарських форм і систем доставки терапевтично активних препаратів була та буде предметом науково-дослідних робіт як для існуючих, так і для нових препаратів. Частіше певна система доставки постачає надмірну кількість лікарського засобу, ніж це фактично потрібно, що приводить до збільшеної концентрації лікарської речовини в плазмі крові та викликає відповідні побічні ефекти. Причин для таких теоретично надмірних доз багато та, серед інших, вони включають спосіб введення фізіологічно активних інгредієнтів.

Останнім часом збільшилися дослідження відносно трансдермальної або місцевої системи доставки ліків, внаслідок чого з'явився ряд комерційно життєздатних продуктів для застосування різних фізіологічно активних протизапальних засобів з поліпшеною біодоступністю та всмоктуванням. Диклофенак - це один з таких протизапальних і безпечних засобів, широко застосованих при купюванні болю. Диклофенак і його фармацевтично прийнятні солі найчастіше представлені у формі таблеток, розчинів для ін'єкцій, гелів і, останнім часом, як прозорий водний розчин місцевого застосування. При пероральному застосуванні препаратів диклофенаку, як відомо, виникають побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту. Була проведена науково-дослідна робота із лікарськими формами диклофенаку місцевого застосування з метою надання локалізованої дії в

місці болю за допомогою різних систем місцевої доставки.

Роберт, С.М. (Robert, S.M.) і Уолкер, М. (Walker M.) (1993, *Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement*, 1-30) описали, що проникність фармацевтично активного інгредієнта збільшується у присутності води через гідратацію шкіри та сольватації міжклітинних ліпідів. Одним із запропонованих механізмів для полегшення перенесення є перенесення водою, що поглинається роговим шаром, де вона діє як пластифікатор у його зв'язаному стані. З урахуванням вищевказаної теорії, всі препарати солей диклофенаку місцевого застосування, такі як креми, гелі, лосьйони та розчини виготовляють із використанням води як суттєвого компонента з метою сприяння проникненню активного лікарського засобу.

Дослідження *ex-vivo* Minghetti, P. (Minghetti, P.) та ін. *J. Pharm Sci.* 2007, Apr; 96(4): 814-23 показали, що водні композиції, які містять сіль диклофенаку на органічній основі, виявилися кращими для сприяння проникненню при зовнішніх застосуваннях. Причому дослідження виконувалися з використанням людської шкіри для різних солей диклофенаку, а саме, натрію, калію, диетиламіну і еполаміну, і розчинників а саме, води, пропіленгліколю, олеїнової кислоти та трансуктолу.

Інше дослідження, проведене Нішихата Т. (Nishihata, T.) та ін. *Int. J. Pharm.*; 1988; 46; 1-7 показало, що дорсальне усмоктування диклофенаку натрію через шкіру у щурів збільшувалося зі збільшенням концентрації диклофенаку натрію в застосованому водному розчині, але його біодоступність була поганою. Далі, додавання 10 мас. % етилового спирту у водний розчин, що містить диклофенак натрію, явно збільшило усмоктування через шкіру диклофенаку, і це було віднесено до

збільшення концентрації диклофенаку натрію, що існує в застосованому розчині. Далі, вивчення, проведені Ho Ho (Хо-Хо), et al. J. Pharm. Pharmacol. 1994; 46; 636-42), показали, що максимальний коефіцієнт проникнення був виявлений в транспортному засобі, що містить воду та етиловий спирт при відношенні 3:1.

У патенті США № 4,353,896 описується проникнення лікарського засобу місцевого застосування, придатного для лікування спортивних травм або інших хворобливих підшкірних станів. Причому композиція являла собою лікарську форму на водній основі, що містить гідрокортизон, диметилсульфоксид, метилсаліцилат та спирт.

У патенті США № 4,933,184 описуються водні композиції, які містять ментол, що викликає збільшення трансдермальної доставки ліків.

У патенті США № 4,652,557 описуються фармацевтичні розчини, що містять активні фармацевтичні компоненти, включаючи диклофенак, у розчині, що містить диметилсульфоксид як інтенсифікатор усмоктування поряд із гліцерином, пропіленгліколем і водою.

У патенті США № 7,026,360 розкриваються фармацевтичні композиції, які містять нестероїдні протизапальні препарати, включаючи диклофенак з поліпшеним усмоктуванням активних інгредієнтів. Фосфатідилхолін використовується для посилення всмоктування активних інгредієнтів. Посилення всмоктування активного інгредієнта домоглися шляхом додавання 0,1-20 мас. % фосфатідилхоліну.

У патенті США № 5,093,133 досліджується спосіб приготування водно-спиртового гелю ібупрофену для кризьшкірної доставки. Причому, гель містить ібупрофен поряд зі спиртом, нелетучим розчинником, желатинізуючими речовинами, достатньою кількістю основи та води.

У патентах США №№ 5,318,960 і 5,985,860 описується композиція для трансдермальної доставки безпечного нестероїдного протизапального засобу (НСПЗ), такого як ібупрофен, метотрексат, капсаїцин, дифенілгідромін, метилнікотинат, індометацин, кетопрофен, аспірин, диклофенак натрію, і т.д. та їхні комбінації. Композиції утворюють шляхом змішування відповідної кількості поверхнево-активної речовини та сорозчинника, тобто спирту, для одержання безводної фази. Далі, поступово додають відповідну кількість дистильованої води для утворення прозорого маслянистого однорідного розчину.

Патент США № 5,654,337 стосується композиції фармацевтично активної речовини, що містить протизапальний засіб і швидко проникає через шкіру. Сполука містить полярний ліпід, такий як лецитин, поверхнево-активну речовину, воду та сечовину з рН, який дорівнює приблизно 6-8.

У патенті США № 6,054,484 описується прозорий водний розчин диклофенаку натрію, розчинений у змішаному розчиннику диалкілоламиду жирної кислоти та води. Заявляється, що цей водний розчин має більш високе проникнення.

У патенті США № 6,193,996 описується чутливий до тиску пластр для трансдермальної доставки диклофенаку. Композиція включає ефективну

кількість диклофенаку або його фармацевтично прийнятних солей у суміші клейких речовин з інтенсифікатором усмоктування.

У публікації WO9857624 розкривається винахід, що стосується фармацевтичного препарату місцевого застосування, який містить спирт поряд з коротколанцюговим n-алкілпірролідом та принаймні одним пірролідом, заміщеним довголанцюговим алкільним радикалом з достатньою кількістю води.

У патенті США № 5,665,378 викладається використання композицій, які для полегшення болю містять капсаїцин і памабром. Водні композиції використовуються або як пластири, або у вигляді кремів.

У патенті США № 4,704,406 розкривається безводна композиція розчину аріалканної кислоти або її солей як рідин, що розбризкуються. Ця мета досягається при використанні двокомпонентної несучої системи, яка містить летучий і нелетучий розчинники та у якій концентрація летучих розчинників (етиловий спирт, ізопропіловий спирт і пропанол) висока в порівнянні з нелетучими розчинниками. Відповідно, відношення летучих розчинників до нелетучих розчинників знаходиться в діапазоні від 1:1 до 20:1 за масою. Істотні ознаки цього винаходу повинні забезпечувати швидке охолодження та плівкоутворення на місці застосування внаслідок швидкого випарювання летучого розчинника.

Диклофенак або його фармацевтично прийнятні солі та інші НСПЗ здійснюють свою протизапальну безпечну дію шляхом придушення синтезу простагландину. З іншого боку, протиподразнювальні засоби, такі як ментол і метилсаліцилат, створюють відчуття теплоти на місці застосування через підвищення кровообігу в тканинах. З огляду на різний механізм дії диклофенаку та протиподразнювальних засобів, комбінація диклофенаку або його фармацевтично прийнятних солей із протиподразнювальними засобами була також представлена у вигляді кремів, гелів і аерозолів, щоб вигідно використовувати різні механізми їхньої дії. Цей механізм дії допомагає полегшити біль і запалення. Всі ці препарати фармацевтично прийнятних солей диклофенаку із протиподразнювальними засобами, описані в рівні техніки, включають воду як істотний компонент композиції.

Далі з рівня техніки стає очевидним, що кожний винахідник зосередився на тому, щоб досягти посилення проникнення за допомогою використання одного або більше інтенсифікаторів усмоктування та представити їх в одній або більше вищевказаних лікарських формах, а саме: кремах, гелях, аерозолях, лосьйонах, емульсіях, водних та безводних розчинах. Нажаль, у рівні техніки не розкривається вибір бажаної лікарської форми, придатної для солі диклофенаку для місцевої доставки з поліпшеними проникненням і біодоступністю.

У більшості винаходів винахідники спробували одну або більше лікарських форм для даної трансдермальної композиції, причому, очевидно, що винахідники точно знають про вимогу щодо характеру лікарської форми, необхідної для поліпшено-

го проникнення через шкіру і, отже він або вона намагаються готувати одну або більше лікарських форм для однієї композиції. Крім того, у винаходах, які описують множинні лікарські форми для однієї композиції, не наводять ніяких доказів їхньої переваги над розробленими лікарськими формами при їх порівнянні з лікарськими формами, доступними на ринку.

Серед переважної більшості розчинів місцевого застосування з поліпшеним трансдермальним усмоктуванням, розкритих у рівні техніки, більшість з них у якості одного з істотних інгредієнтів у транспортному засобі використовують воду з метою досягнення більш високого проникнення через шкіру шляхом гідратації рогового шару. Зокрема, воду використовують через її розчинюючі властивості. Типові креми готують шляхом розчинення водорозчинних інгредієнтів у водній фазі та маслорозчинних інгредієнтів у масляній фазі. Для одержання крему змішуються ці дві фази разом з відповідною поверхнево-активною речовиною. У випадку водних розчинів вода використовується поряд з іншими со-розчинниками та поверхнево-активними речовинами для розчинення водорозчинних інгредієнтів композиції, а також як гідратуючий засіб для шкіри, та у деяких випадках вода також допомагає знизити в'язкість розчину.

Далі, безводні розчини місцевого застосування, розкриті в патенті США № 4,704,406, виключають воду, тому що природа композицій не виправдує використання в композиції води. Основні задачі цих патентів полягають у тому, щоб забезпечити швидке охолодження та плівкоутворення на місці застосування шляхом випарювання розчину, присутнього в описаному розпилювальному розчині місцевого застосування.

Тому існує потреба виготовити стійку, нетоксичну, малов'язку, безводну, нежирну композицію місцевого застосування фармацевтично прийнятної солі диклофенаку з поліпшеним проникненням диклофенаку в шкіру на місці застосування вказаної композиції.

Основним аспектом цього винаходу є створення безводного, нежирного, малов'язкого розчину місцевого застосування, який не подразнює та не дегідратує, який містить фармацевтично прийнятну сіль диклофенаку та проявляє поліпшене проникнення через шкіру, підвищуючи, у результаті, рівень вказаного лікарського засобу в плазмі крові.

Іншим аспектом цього винаходу є створення безводного розчину місцевого застосування з поліпшеним проникненням, поглинанням і біодоступністю.

Ще одним аспектом цього винаходу є створення безводного розчину місцевого застосування фармацевтично прийнятної солі диклофенаку разом з фармацевтично прийнятними добавками.

Вищевказані та інші аспекти досягаються у відповідності з наступними варіантами втілення. Однак, цей винахід не обмежений кращими варіантами, описаними нижче.

Згідно з першим варіантом втілення цього винаходу, створений безводний розчин місцевого застосування, який містить ефективну кількість

фармацевтично прийнятної солі диклофенаку, краще діапазоні приблизно від 1,16 % до приблизно 5 % (маса/об'єм), а ще краще - в діапазоні від приблизно 1,16 % до приблизно 2,32 % (маса/об'єм).

Згідно з іншим варіантом втілення цього винаходу створений безводний розчин місцевого застосування диетиламінової солі диклофенаку разом з фармацевтично прийнятними добавками.

Згідно з ще одним варіантом втілення цього винаходу, створена нова композиція безводного розчину місцевого застосування, що містить ефективну кількість фармацевтично прийнятної солі диклофенаку, приблизно 10-30 об. % коротколанцюгового спирту як інтенсифікатора усмоктування та реагенту, що сприяє розчинності, розчинник, що вибирається з пропіленгліколю, глікофуrolу або їхньої суміші та, при необхідності, змочувальний засіб, антиоксидант та додатковий інтенсифікатор усмоктування. Причому зазначений коротколанцюговий спирт має довжину вуглецевого ланцюга C₂-C₅ як інтенсифікатор усмоктування та реагент, що сприяє розчинності, а кращим коротколанцюговим спиртом є етиловий спирт у кількості приблизно 10-20 об. %.

Згідно з ще одним варіантом втілення цього винаходу, створена нова композиція безводного розчину місцевого застосування, що містить ефективну кількість фармацевтично прийнятної солі диклофенаку, приблизно 10-30 об. % коротколанцюгового спирту як інтенсифікатора усмоктування та реагенту, що сприяє розчинності, розчинник, що вибирається із пропіленгліколю, глікофуrolу або їхньої суміші, один або більше протиподразнювальних засобів і, при необхідності, змочувальний засіб, антиоксидант та додатковий інтенсифікатор усмоктування. Причому зазначений коротколанцюговий спирт має довжину вуглецевого ланцюга C₂-C₅ як інтенсифікатор усмоктування та реагент, що сприяє розчинності, а з коротколанцюгових спиртів країни етиловий спирт у кількості приблизно 10-20 об. %.

Згідно з подальшим варіантом втілення цього винаходу, створена безводна композиція розчину місцевого застосування, що одержана за допомогою способу, який містить такі етапи (а) готування розчину терапевтично ефективної кількості фармацевтично прийнятної солі диклофенаку в розчиннику, (b) готування розчину інтенсифікатора усмоктування та реагенту, що сприяє розчинності, (c) при необхідності, додавання додаткового інтенсифікатора усмоктування в розчин, отриманий на етапі (b), (d) додавання, при постійному перемішуванні, розчину, отриманого на етапі (c), до розчину етапу (a), (e) додавання, якщо це необхідно, змочувальної речовини до отриманого розчину етапу (d) для одержання чистого прозорого однорідного розчину та (f) додавання достатньої кількості розчинника для доведення об'єму композиції до 100 %.

Згідно з іншим варіантом втілення цього винаходу створена безводна композиція розчину місцевого застосування, що одержана за допомогою способу, який містить такі етапи: (a) готування розчину терапевтично ефективної кількості фарма-

цєвтично прийнятної солі диклофєнаку в розчиннику, (b) готування розчину протиподразнювального засобу та реагенту, що сприяє розчинності, (c) при необхідності, додавання додаткового інтенсифікатора усмоктування та антиоксиданту в розчин, отриманий на етапі (b), (d) додавання, при постійному перемішуванні, розчину, отриманого на етапі (c) до розчину етапу (a) для одержання чистого прозорого однорідного розчину та (e) додавання достатньої кількості розчинника для доведення об'єму композиції до 100 %.

У той час, як цей опис завершується формулою, яка, зокрема, вказує на і чітко заявляє те, що розглядається як винахід, очікується, що цей винахід може бути більш легко зрозумілий через читання подальшого детального опису та вивчення наведених прикладів.

Згідно з цим винаходом, розкривається безводний розчин місцевого застосування фармацевтично прийнятної солі диклофєнаку. Композиція розчину місцевого застосування при застосуванні на шкірі ссавця є нежирною, не подразнює її та не дегідратує. Далі, цей розчин місцевого застосування демонструє поліпшене проникнення через шкіру, у результаті чого спостерігається більш високі рівні фармацевтично прийнятної солі диклофєнаку в плазмі крові, ніж для будь-якої іншої існуючої композиції, відомої з рівня техніки.

Далі, терапевтично ефективна кількість фармацевтично прийнятної солі диклофєнаку використовується для приготування композиції розчину місцевого застосування разом з різними фармацевтично прийнятними добавками, причому терапевтично ефективна кількість солі диклофєнаку знаходиться в діапазоні від приблизно 1,16 % до приблизно 5 % (маса/об'єм) та краще - в діапазоні від приблизно 1,16 % до приблизно 2,32 % (маса/об'єм).

Використовуваний термін "терапевтично ефективна кількість" являє собою величину або кількість активного компонента, якого досить для досягнення необхідного або бажаного терапевтичного відклику.

Використовуваний термін "фармацевтично прийнятна добавка" призначений для позначення будь-якого матеріалу, що істотно забезпечує будь-яку профілактичну та/або терапевтичну дію існуючої фармацевтичної композиції, або використовується добавка може бути інертною. Така добавка додається з метою уможливлення одержання фармацевтичної композиції, що має прийнятні технічні властивості та підвищену біодоступність.

Згідно з цим винаходом, фармацевтично прийнятні добавки, що використовують для приготування розчину солі диклофєнаку місцевого застосування, вибираються з реагенту, що сприяє розчинності, інтенсифікатора проникнення, розчинника, протиподразнювального засобу, змочувального засобу, антиоксиданту та т.д.

Використовуваний в цьому винаході протиподразнювальний засіб краще вибирати з групи, що містить метилсаліцилат, капсаїцин, ментол, олію грушанки, камфору, евкаліпт, суміш для гірчичників та скипидар, а ще краще - з метилсаліцилату, ментолу, капсаїцину та камфори.

Термін "додатковий" або "при необхідності", або "з або без" означає, що описані далі добавки або умови, можуть бути або не бути присутніми, отже опис містить приклади, де наповнювачі або умови можуть або не можуть бути присутніми.

Використовувана тут фраза "фармацевтично прийнятні солі" стосується нетоксичних солей композиції згідно з цим винаходом, які як правило, утворюються шляхом реакції вільної кислоти з відповідною органічною або неорганічною основою, або які отримують шляхом реакції вільної основи з відповідною кислотою. Типові солі містять солі лужних металів, таких як алкільні або діалкіламінні похідні, натрій, калій і солі лужноземельних металів, таких як кальцій і магній. Краще для приготування розчину місцевого застосування вказаній солі диклофєнаку використовувати диетиламінову сіль диклофєнаку.

Придатний фармацевтично прийнятний реагент, що сприяє розчинності, для готування розчину диклофєнаку місцевого застосування, вибирається із групи, що містить коротколанцюговий спирт, який має довжину вуглецевого ланцюга від C₂ до C₅, краще вибирається із групи, яка містить етиловий спирт, пропанол і ізопропанол. Кількість кращого реагенту, що сприяє розчинності, - етилового спирту - знаходиться в діапазоні приблизно 10-30 об. %, краще - 10-20 об. % та найкраще - 10 об. %, причому етиловий спирт також служить ефективним інтенсифікатором усмоктування для посилення біодоступності розчину місцевого застосування диетиламінової солі диклофєнаку. Реагент, що сприяє розчинності, або інтенсифікатор усмоктування, що використані тут, не містять води.

Використаний додатковий інтенсифікатор усмоктування вибирається із групи, що містить насичені та ненасичені довголанцюгові жирні кислоти, їхні складні ефіри, окремі алкілзаміщені азотомісні гетероциклічні сполуки або їхні комбінації, і краще вибирається з олеїнової кислоти, ізопропілпальмітату, N-метилпірролідону (НМП), 2-метилпірролідону або 1-метилпірролідону окремо або їхніх комбінацій. Краще, щоб кількість додаткового інтенсифікатора усмоктування, такого як олеїнова кислота, знаходилася в діапазоні від приблизно 1 до приблизно 5 % (маса/об'єм).

Використовуваний тут змочувальний засіб, що при необхідності додається в композицію фармацевтично прийнятної солі диклофєнаку, вибирається з групи, що містить гліцерин, пропіленгліколь, триацетат гліцерилу, багатоатомні спирти, полімерні багатоатомні спирти, молочну кислоту, сечовину окремо або їхні комбінації, а краще вибирається із гліцерину та/або сечовини окремо або їхньої комбінації. Змочувальний засіб використовується в кількості від приблизно 2 до приблизно 5 % (маса/об'єм).

Використаний розчинник для поповнення об'єму композиції безводного розчину місцевого застосування переважно вибирається із групи, що містить ефірну похідну поліетиленгліколю або алкандіоли, і краще - з глікофуrolу або пропіленгліколю окремо або їхньої комбінації.

Далі, у наших дослідженнях несподівано було виявлено, що безводний розчин місцевого засто-

сування фармацевтично прийнятних солей диклофенаку забезпечує збільшене трансдермальне усмоктування та збільшений вміст диклофенаку в крові, в порівнянні з водними композиціями фармацевтично прийнятних солей диклофенаку. Поліпшене трансдермальне усмоктування прямо пов'язано зі збільшеною кількістю поглиненого диклофенаку, у порівнянні з будь-якими іншими звичайними лікарськими формами.

Поліпшена біодоступність і проникнення розчину місцевого застосування фармацевтично прийнятної солі диклофенаку характеризуються вищою безпечністю дією в місці його застосування. Краща біодоступність оцінюється різними фармакокінетичними параметрами включаючи, але не обмежуючи, збільшеними величинами AUC і C_{max} .

Використовуваний термін " C_{max} " стосується максимальної концентрації диклофенаку або його фармацевтично прийнятної солі в плазмі/крові, досягнутої після його місцевого застосування.

Використовуваний термін "AUC" (Площа Під Кривою) вказує на загальну кількість диклофенаку або його фармацевтично прийнятної солі, поглиненої кровотоком за певний час, як правило, за 24 години. AUC - це міра біодоступності і розраховується шляхом інтегрування рівня концентрації солі диклофенаку в плазмі за часом.

Типова безводна композиція розчину місцевого застосування фармацевтично прийнятної солі диклофенаку розкривається як Тип 1 і Тип 2. Причому Тип 1 - нова композиція безводного розчину місцевого застосування, яка містить:

(a) ефективну кількість фармацевтично прийнятної солі диклофенаку;

(b) приблизно 10-30 об. % коротколанцюгового спирту як інтенсифікатора усмоктування та реагенту, що сприяє розчинності;

(c) розчинник, вибраний із пропіленгліколю, глікофуrolу або їхньої суміші; і

(d) при необхідності, змочувальний засіб, антиоксидант і додатковий інтенсифікатор усмоктування.

Характерний Тип-2 являє собою іншу нову композицію безводного розчину місцевого застосування, що містить:

(a) ефективну кількість фармацевтично прийнятної солі диклофенаку;

(b) принаймні один або більше протиподразнювальних засобів;

(c) приблизно 10-30 об. % коротколанцюгового спирту як інтенсифікатора усмоктування та реагенту, що сприяє розчинності;

(d) розчинник, вибраний із пропіленгліколю, глікофуrolу або їхньої суміші та

(e) при необхідності змочувальний засіб, антиоксидант і додатковий інтенсифікатор усмоктування.

Спосіб одержання композиції Типу 1 містить етапи а) готування розчину фармацевтично прийнятної солі диклофенаку в розчиннику, б) готування розчину інтенсифікатора усмоктування та реагенту, що сприяє розчинності, с) додавання, якщо це необхідно, додаткового інтенсифікатора усмоктування в розчин, отриманий на етапі (b), d)

додавання при постійному перемішуванні, розчину, отриманого на етапі (c), до розчину етапу (a), e) при необхідності додавання змочувального засобу до розчину, отриманому на етапі (d), і f) додавання достатньої кількості розчинника для доведення об'єму композиції до 100 %.

Спосіб одержання композиції Типу-2 містить етапи: а) готування розчину терапевтично ефективної кількості фармацевтично прийнятної солі диклофенаку в розчиннику, б) готування розчину протиподразнювального засобу з використанням реагенту, що сприяє розчинності, с) при необхідності розчинення додаткового інтенсифікатора усмоктування та антиоксиданту в розчині, отриманому на етапі (b), d) додавання при постійному перемішуванні розчину, отриманого на етапі (c), до розчину етапу (a) і e) додавання достатньої кількості розчинника для доведення об'єму композиції до 100 %. Весь процес одержання композиції розчину місцевого застосування Типів 1 і 2 виконується в середовищі азоту.

Згідно з альтернативним варіантом втілення цього винаходу, розчин місцевого застосування солі диклофенаку одержують за допомогою способу, що включає (a) готування розчину диклофенаку диетиламіну в пропіленгліколі з безперервним перемішуванням, (b) розчинення протиподразнювального засобу ментолу в іншому протиподразнювальному засобі, такому як метилсаліцилат та подальше розчинення цієї суміші в етиловому спирті при безперервному перемішуванні, (c) додавання розчину, отриманого на етапі (b), до розчину, отриманого на етапі (a), для одержання чистого прозорого однорідного розчину місцевого застосування та (d) доведення об'єму остаточного розчину пропіленгліколем для одержання розчину місцевого застосування. Весь описаний тут спосіб одержання розчину місцевого застосування солі диклофенаку із протиподразнювальним засобом, проводять в азотному середовищі.

Згідно з ще одним альтернативним варіантом втілення цього винаходу розчин місцевого застосування солі диклофенаку одержують за допомогою способу, що включає (a) готування розчину диклофенаку диетиламіну в пропіленгліколі при безперервному перемішуванні, (b) розчинення протиподразнювального засобу ментолу в іншому протиподразнювальному засобі, такому як метилсаліцилат, при безперервному перемішуванні та подальше розчинення суміші в етиловому спирті при безперервному перемішуванні, (c) розчинення додаткового інтенсифікатора усмоктування, такого як олеїнова кислота, ізопропілмірістат та/або п-метилпірролідон в розчині етилового спирту, отриманому на етапі (b), для одержання розчину протиподразнювального засобу та додаткових інтенсифікаторів усмоктування в етиловому спирті, (d) додавання розчинів, отриманих на етапі (c), при безперервному перемішуванні до розчину, отриманого на етапі (a), для одержання чистого прозорого однорідного розчину місцевого застосування та (e) доведення об'єму остаточного розчину, отриманого на етапі (d) пропіленгліколем для одержання розчину місцевого застосування. Весь описаний тут процес одержання розчину місцевого

застосування солі диклофенаку із протиподразнювальним засобом здійснюють в азотному середовищі.

З'ясувалося, що різні типи описаних тут композицій розчину місцевого застосування рівномірно розподілялися на шкірі ссавця і при цьому зазначений розчин місцевого застосування формує на шкірі гладкий нежирний шар для проникнення в роговий шар. Достатня кількість пропіленгліколю та змочувальних засобів, таких як гліцерин і сечовина, гарантує, що після застосування не буде відбуватися дегідратація шкіри. В результаті випарювання спирту з безводної композиції розчину місцевого застосування формується плівка на поверхні шкіри, яка стабілізована наявністю використовуваної великої кількості розчинника пропіленгліколю. Це гарантує стійке проникнення в шкіру ссавця солей диклофенаку, розчинених у пропіленгліколі.

Безводна композиція розчину місцевого застосування відповідно до цього винаходу має більш високу біодоступність, ніж будь-яка інша лікарська форма диетиламінової солі диклофенаку, відома з рівня техніки, причому композиція відповідно до цього винаходу одержана без будь-якого додавання води.

Далі, фармацевтично прийнятні наповнювачі/добавки, використані в цьому винаході, є безпечними та широко використовуваними в різних лікарських формах фармацевтично прийнятних препаратів.

Згідно з цим винаходом створена композиція, що має швидко проникаючі розчини (ШПР) активних препаратів місцевого застосування, які не приводять до дегідратації шкіри та мають оптимальну в'язкість і консистенцію для однорідного розподілу на поверхні шкіри.

В'язкість розчину місцевого застосування згідно з цим винаходом досить висока, щоб полегшити застосування та зчеплення цього розчину зі шкірою ссавця, і гарантовано, що його в'язкість не погіршує проникнення через шкіру. Величина в'язкості знаходиться у межах від приблизно 10 до приблизно 50 спз.

Приклад 1

Спосіб оцінки трансдермального усмоктування різних композицій фармацевтично прийнятних солей диклофенаку:

Мета дослідження.

Оцінку трансдермального усмоктування фармацевтично прийнятних композицій розчинів місцевого застосування диетиламінової солі диклофенаку (Тип 1 і Тип 2) проводили на трьох або п'яти здорових дорослих чоловіках натще, причому вказана оцінка здійснювалася у вигляді одиничного або подвійного сліпого, збалансованого, рандомізованого перехресного дослідження біоеквівалентності одиничної дози з подвійною обробкою, двома послідовностями, двома періодами.

План дослідження

Аналіз фармацевтично прийнятної солі диклофенаку виконується на 3 або 5 здорових добровольцях чоловічої статі у віці між 18 і 40 роками. Їхня історія хвороби, аналізи крові та сечі велися протягом 15 днів до участі в клінічних досліджен-

нях. Після ретельного дослідження необхідних медичних звітів лікарем, здорові добровольці були визнані придатними за станом здоров'я для участі в цьому оцінному дослідженні.

Ці дослідження були розділені на дві різні частини: Період 1 і Період 2. Весь проект для кожного дослідження був закінчений через 15-20 днів від дня початку Періоду 1. Далі, між цими двома періодами була перерва принаймні 7 днів. Під час кожного періоду суб'єктів просили залишатися в нашому клінічному відділенні. У кожний період суб'єктів просили залишатися в нашому клінічному відділенні принаймні від 12 годин до застосування досліджуваного лікарського засобу до принаймні 24 годин після застосування досліджуваного лікарського засобу. Під час цього періоду їм заборонили залишати клінічне відділення, де проводилося дослідження та рекомендували дотримуватися правил і умов проведення клінічних випробувань.

Кожне дослідження полягало в призначенні двох композицій у два різних періоди (Період 1 і Період 2). В обох періодах суб'єкти застосовували одну з композицій, Досліджувану або Порівнювану, відповідно до графіка рандомізації. Ці дві композиції застосовувалися в достатніх кількостях, щоб забезпечувати застосування рівної кількості активного інгредієнта. Обидві композиції наносилися по всій спині добровольців і м'яко втиралися протягом 40 секунд для одержання рівномірного нанесення на шкіру.

Після застосування лікарських засобів або композицій вказаного лікарського засобу в кожному періоді збиралися проби крові в різні часові інтервали для визначення наявності активного інгредієнта. Аналізи крові також були зроблені до застосування композиції на шкірі добровольців. Далі, були взяті проби крові через 15 хвилин, 30 хвилин, 45 хвилин, 1 годину, 2 години, 3 години, 4 години, 5 годин, 6 годин, 7 годин, 8 годин, 9 годин, 10 годин, 11 годин, 12 годин, 14 годин і 16 годин після застосування композиції лікарського засобу в кожному періоді.

Щоб зробити процес збору крові менш болісним, у вену передпліччя добровольців був вставлений катетер. Катетер постійно підтримувався до завершення дослідження шляхом введення 0,5 мл фізіологічного розчину та 0,2 мл гепарину після кожного відбирання проби. Перші 0,2 мл гепаринізованої крові бракувалися у всіх наступних відбираннях. Коли введення катетера було неможливим, проби крові відбиралися за допомогою окремої венепункції.

Під час дослідження для забезпечення безпеки добровольців медичний працівник безупинно контролював їхні основні показники стану організму, такі як температура в ротовій порожнині, кров'яний тиск у положенні сидячи та радіальний кров'яний тиск. Контроль за добровольцями виконувався при реєстрації, до застосування пробоної дози та через 2 години, 4 години, 8 годин і 12 годин після застосування проб у кожному періоді. Далі, клінічний огляд добровольця проводився під час реєстрації та контролю, а також під час кожного періоду. Всі суб'єкти були опитані про їхнє здоров'я під час клінічних оглядів.

Нормоване харчування відповідно до необхідних умов дослідження було надано під час їхньої участі в період дослідження або оцінювання. Під час перебування добровольців у клініці їм були надані журнали, газети, перегляд телебачення/кінофільмів, прослуховування музики та кімнатні ігри як карамболь, шахи та карти.

Всі проби, зібрані таким чином, негайно центрифугувалися, плазма збиралася в пластмасових ємностях (3 мл) і спочатку зберігалася при температурі -20 °C, згодом при -80 °C, доти поки не проаналізуються за допомогою Високоєфективної Рідинної хроматографії (ВЕРХ), щоб визначити концентрацію досліджуваних або порівняльних лікарських засобів.

Сіль диклофенаку вибиралася з аліквоти людської плазми шляхом використання методу екстрагування рідини рідиною та уводилася у ВЕРХ. Для кількісного аналізу диклофенаку використався внутрішньоклінічний стандартний метод. Викорис-

товувалася модель лінійної регресії найменшого квадрата ($Y=Ax+b$, без 0, 0) для визначення концентрації досліджуваних або порівняльних лікарських засобів.

Несподівано було виявлено що диетиламінова сіль диклофенаку, композиції безводного розчину, викликає значно більш високе проникнення через шкіру в порівнянні з композицією водного розчину. Це було продемонстровано відносно безводної Композиції № 11 (вміст диетиламінової солі диклофенаку 2,32 % (маса/об'єм), етилового спирту 10 % (маса/об'єм), пропіленгліколю quantum sufficit) і водної Композиції № 14 (вміст диетиламінової солі диклофенаку 2,32 % (маса/об'єм), етилового спирту 10 % (маса/об'єм), дистильованої води 50 % (маса/об'єм), пропіленгліколю quantum sufficit) при дослідженні їх відповідної біоеквівалентності згідно з процедурою вказаною вище.

Результати вказаного експериментального дослідження наведені в Таблиці 1.

Таблиця 1

Однобічне сліпе дослідження

No.	Композиція № 11 (Безводна, Досліджувана)			Композиція № 14 (Водна, Порівняльна)		
	AUC ng/ml.hr	Cmax ng/ml	Tmax/Hr	AUC ng/ml.hr	Cmax ng/ml	Tmax/Hr
1.	1482,47	213,45	8	1572,66	206,39	7
2.	534,83	52,42	9	405,00	47,19	9
3.	1207,00	153,08	9	845,03	111,52	7
4	480,74	55,90	11	366,10	35,54	9
5	1123,35	139,44	11	707,81	81,81	7
Середнє	965,66	122,86	9,60	779,32	96,49	7,80

Отримані результати з вищевказаного дослідження ясно показують, що проникнення через шкіру композиції безводного розчину значно вище, ніж водної композиції. AUC безводної композиції приблизно на 24 % вище, ніж відповідної водної композиції. Далі, Cmax безводної композиції приблизно на 28 % вище, ніж композиції водного розчину.

В іншому дослідженні біоеквівалентності було продемонстровано, що безводна композиція розчину показала значно більш високе проникнення через шкіру, ніж композиція водного розчину, що

доступна на ринку під назвою Pennsaid (Ньюво Рісърч Інк., Канада (Nuvo Research Inc., Canada)). Причому вказана водна композиція розчину місцевого застосування містить 45 % (маса/об'єм) води. Описана безводна композиція розчину (тобто Композиція № 2) містить диетиламінової солі диклофенаку 2,32 % (маса/об'єм), етилового спирту 10 % (маса/об'єм), олеїнової кислоти 2 % (маса/об'єм), пропіленгліколю quantum sufficit. Результати, отримані в цьому дослідженні, показані в Таблиці 2.

Таблиця 2

No.	Композиція № 2 (Безводна, Досліджувана)			PENNSAID (Водна, Порівняльна)		
	AUC ng/ml.hr	Cmax ng/ml	Tmax/Hr	AUC ng/ml.hr	Cmax ng/ml	Tmax/Hr
1	312,14	75,99	7	580,55	105,39	8
2	1014,93	245,99	9	214,51	47,58	8
3	821,46	141,09	6	557,42	82,47	7
Середнє	716,18	154,33	7,33	450,83	78,48	7,66

Наступне дослідження біоеквівалентності було проведено, щоб порівняти проникнення через шкіру композиції водного гелю (наприклад, Voveran, Novartis) і композиції безводного розчину (Компо-

зиція № 11), яка одержана згідно з цим винаходом і містить диетиламінової солі диклофенаку 2,32 % (маса/об'єм), етилового спирту 10 % (маса/об'єм), пропіленгліколю quantum sufficit.

Результати, отримані в цьому дослідженні, наведені в Таблиці 3.

Таблиця 3

No.	Композиція № 11 (Безводна, Досліджувана)			Voveran Gel (Водна, Порівняльна)		
	AUC µg/ml.hr	Cmax µg/ml	Tmax/Hr	AUC µg/ml.hr	Cmax µg/ml	Tmax/Hr
1.	2622,6	438,01	5	68,95	9,88	8
2.	1254,9	173,84	6	15,63	6,54	7
3.	2570,8	410,59	6	149,68	20,85	4
4.	1305,2	207,14	6	121,59	15,06	6
Середнє	1938,38	307,40	5,75	88,96	13,08	6,25

З отриманих результатів стає очевидним, що композиція безводного розчину, описана в цьому винаході, має набагато краще проникнення через шкіру, ніж композиція водного гелю Воверан Гель (Voveran Gel), доступного на ринку.

Інше дослідження біоеквівалентності проводилося, щоб порівняти проникнення через шкіру

композиції водного гелю (Воверан (Voveran)) з композицією безводного розчину, тобто Композицією № 2, що містить диклофенак диетиламіну 2,32 % (маса/об'єм), етиловий спирт 10 % (маса/об'єм), олеїнову кислоту 2 % (маса/об'єм), пропіленгліколь quantum sufficit. Результати, отримані в цьому дослідженні, наведені в Таблиці 4.

Таблиця 4

No.	Композиція № 2 (Безводна, Досліджувана)			Voveran Emulgel (Водна, Порівняльна)		
	AUC ng/ml.hr	Cmax ng/ml	Tmax/Hr	AUC ng/ml.hr	Cmax ng/ml	Tmax/Hr
1.	2100,2	341,6	6	BDL*	BDL*	BDL*
2.	747,3	109,99	8			
3.	1833,3	278,61	7			
4.	1319,9	199,58	7			
5.	1245,2	207,06	6			
Середнє	1449,18	227,36	6,8			

*BDL - Нижче Рівня Виявлення

Результати, отримані у вищевказаному дослідженні, демонструють, що в добровольців цієї окремої групи ймовірно був товстий або міцний бар'єр рогового шару. Причому композиція безводного розчину місцевого застосування продемонструвала значне проникнення через шкіру, незважаючи на товстий або міцний бар'єр рогового шару. Проте, водна композиція гідрогелю (наприклад, Воверан Гель) не в змозі створити рівні активного інгредієнта лікарського засобу, які можна виявити.

Ще одне дослідження біоеквівалентності проводилося, щоб порівняти проникнення через шкіру безводного розчину (Композиція № 1, яка виготовлена згідно з цим винаходом, що містить диетиламінової солі диклофенаку 2,32 % (маса/об'єм), метилсаліцилату 20 % (маса/об'єм), ментолу 10 % (маса/об'єм), етилового спирту 10 % (маса/об'єм), пропіленгліколю quantum sufficit) із кремом (Композиція № 3 на основі крему, що містить диклофенаку диетиламіну 1,16 % (маса/об'єм), метилсаліцилату 10 % (маса/об'єм), ментолу 5 % (маса/об'єм)).

Результати наведені в Таблиці 5.

Таблиця 5

No.	Композиція № 1 (Безводна, Досліджувана)			Композиція № 3 (Водна, Порівняльна)		
	AUC ng/ml.hr	Cmax ng/ml	Tmax/Hr	AUC ng/ml.hr	Cmax ng/ml	Tmax/Hr
1.	975,82	167,19	4	532,73	75,8	7
2.	1091,55	154,5	8	415,83	53,61	6
3.	2751,84	353,49	4	985,66	89,06	9
Середнє	1606,40	225,06	5,33	644,74	72,82	7,33

Результати, отримані із цього дослідження, показують, що AUC диклофенаку, отриманого з

безводного розчину, який виготовлений згідно з цим винаходом, майже в три рази більше, ніж від

звичайного крему з активним інгредієнтом, подібним тому, що є у вказаній композиції безводного розчину.

Хоча відомо, що етиловий спирт у водних розчинах підсилює трансдермальне усмоктування препаратів таких, як диклофенак, необхідно було визначити діапазон ефективної концентрації етилового спирту, що створює оптимальне трансдермальне усмоктування диклофенаку в нових безводних розчинах.

Отже, наступне дослідження біоеквівалентності проводилося, щоб визначити ефект збільшеної

концентрації етилового спирту в композиції безводного розчину. Спочатку порівнювалася композиція безводного розчину Композиція № 4, що містить диетиламінової солі диклофенаку 2,32 % (маса/об'єм), етилового спирту 3 % (маса/об'єм), олеїнової кислоти 2 % (маса/об'єм), пропіленгліколю quantum sufficit з композицією безводного розчину Композиція № 2, що містить диетиламінової солі диклофенаку 2,32 % (маса/об'єм), етилового спирту 10 % (маса/об'єм), олеїнової кислоти 2 % (маса/об'єм), пропіленгліколю quantum sufficit.

Результати дослідження наведені в Таблиці 6

Таблиця 6

No.	Композиція № 2 (Безводна)			Композиція № 4 (Безводна)		
	AUC ng/ml.hr	Cmax ng/ml	Tmax/Hr	AUC ng/ml.hr	Cmax ng/ml	Tmax/Hr
1	488,62	91,7	7	1002,42	122,35	12
2	822,44	174,76	4	491,44	66,86	6
3	736,81	199,84	4	431,96	73,95	5
4	808,99	113,51	7	963,4	128,69	8
5	1834,76	295,72	6	575,19	69,99	7
Середнє	938,32	175,10	5,6	692,88	92,36	7,6

Результати явно демонструють, що скорочення концентрації етилового спирту з 10 % (маса/об'єм) до 3 % (маса/об'єм) значно знизило проникнення через шкіру. Отже, концентрація етилового спирту прямо пов'язана із проникненням через шкіру вказаної композиції розчину місцевого застосування.

Наступне дослідження біоеквівалентності проводилося з метою виявлення залежності між збільшеною концентрацією етилового спирту та проникненням через шкіру композиції розчину місцевого застосування, що містить сіль диклофенаку. Порівнювалася композиція безводного роз-

чину місцевого застосування - Композиція № 9, що містить диклофенаку диетилмонію 2,32 % (маса/об'єм), етилового спирту 20 % (маса/об'єм), олеїнової кислоти 2 % (маса/об'єм), пропіленгліколю quantum sufficit з однієї з композицій безводного розчину місцевого застосування - Композицією № 2, що містить диклофенаку диетилмонію 2,32 % (маса/об'єм), етилового спирту 10 % (маса/об'єм), олеїнової кислоти 2 % (маса/об'єм), пропіленгліколю quantum sufficit.

Результати цього дослідження біоеквівалентності наведені в Таблиці 7.

Таблиця 7

No.	Композиція № 2 (Безводна)			Композиція № 9 (Безводна)		
	AUC ng/ml.hr	Cmax ng/ml	Tmax/Hr	AUC ng/ml.hr	Cmax ng/ml	Tmax/Hr
1	1053,32	148,53	7	1429,95	260,73	7
2	3063,59	527,61	4	3702,53	767,56	4
Середнє	2058,45	225,38	5,5	2566,24	514,14	5,5

Наведені вище результати явно демонструють, що збільшення концентрації етилового спирту з 10 % (маса/об'єм) до 20 % (маса/об'єм) збільшило б проникнення через шкіру розчину композиції солей диклофенаку місцевого застосування.

Подальшою метою дослідження біоеквівалентності було визначення, чи приведе додаткове збільшення концентрації етилового спирту до збільшення проникнення через шкіру розчину солі диклофенаку місцевого застосування, чи ні. Результати дослідження біоеквівалентності композиції безводного розчину місцевого застосування - Композиції № 9, що містить диклофенаку диетилмонію 2,32 % (маса/об'єм), етилового спирту

20 % (маса/об'єм), олеїнової кислоти 2 % (маса/об'єм), пропіленгліколю quantum sufficit, у порівнянні з однієї з композицій безводного розчину місцевого застосування - Композицією № 10, що містить диклофенаку диетилмонію 2,32 % (маса/об'єм), етилового спирту 30 % (маса/об'єм), олеїнової кислоти 2 % (маса/об'єм), пропіленгліколю quantum sufficit.

Отримані результати цього дослідження біоеквівалентності ясно вказують, що збільшення концентрації етилового спирту з 20 % до 30 % не призводить до збільшення проникнення через шкіру розчину композиції місцевого застосування.

Результати дослідження наведені в Таблиці 8.

Таблиця 8

No.	Композиція № 9 (Безводна)			Композиція № 10 (Безводна)		
	AUC ng/ml.hr	Cmax ng/ml	Tmax/Hr	AUC ng/ml.hr	Cmax ng/ml	Tmax/Hr
1	1246,82	187,6	5	839,23	139,5	7
2	2046,85	373,36	4	942,72	140,88	7
3	1586,42	304,44	6	3002,02	577,72	5
4	944,0	120,02	7	827,72	129,3	8
5	669,32	99,51	6	765,25	93,04	8
Середнє	1298,68	216,98	5,6	1275,38	216,08	7

Безсумнівно, для тих, хто знайомий з трансдермальним лікарським засобом і медикаментозними системами доставки, стануть легко зрозумілими численні варіації та модифікації винаходу.

Отже, об'єм цього винаходу не повинен розглядатися як обмежений відображеними та описаними окремими прикладами, а визначений доданою до цього формулою винаходу.