



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 76295

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/185

A61K 9/70

A61P 29/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ НА ОСНОВІ ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ У ФОРМІ ПЛАСТИРУ

1

2

(21) 20040706334

(22) 29.07.2004

(24) 17.07.2006

(46) 17.07.2006, Бюл. № 7, 2006 р.

(72) Георгієвський Віктор Петрович, Губіна Тетяна
Миколаївна, Шитєєва Тетяна Олексіївна, Назарова
Олена Сергіївна, Чайка Леонід Олександрович,
Лібіна Вікторія Віталіївна, Зубченко Тамара Мико-
лаївна(73) ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО "ДЕРЖАВНИЙ
НАУКОВИЙ ЦЕНТР ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ"

(56) US 4738848 A

US 6723337 A

(57) Лікарський засіб у формі пластиру, що містить
натрію диклофенак та матричну основу, який від-

різняється тим, що матрична основа містить же-
латин, похідне поліакрилової кислоти, крохмаль,
пропіленгліколь, спирт етиловий, гліцерин, кислоту
саліцилову, кислоту лимонну, воду очищену при
такому співвідношенні компонентів, мас. %:

натрію диклофенак	3,00 - 8,00
желатин	5,00- 20,00
похідне поліакрилової кислоти	2,00- 12,00
крохмаль	1,00- 10,00
пропіленгліколь	10,00- 40,00
спирт етиловий	0,50- 5,00
гліцерин	10,00-30,00
кислота саліцилова	0,10- 1,00
кислота лимонна	0,20 - 2,00
вода очищена	решта.

Вінахід відноситься до медицини і хіміко-
фармацевтичної промисловості, зокрема, до ство-
рення, виробництва і застосування лікарських
засобів у формі пластиру, що містять нестероїдні
протизапальні засоби, зокрема, натрію диклофе-
нак.

З розвитком прогресу в розробці нових
лікарських препаратів до них пред'являються все
більш жорсткі вимоги щодо їх ефективності, якості
та безпеки: у переважній більшості країн світу, які
здійснюють виробництво готових лікарських
засобів, офіційно визнані вимоги до стандартизації
та контролю якості лікарських засобів, засновані
на стандартах GLP, GMP, GCP, які гарантують їх
максимальну безпеку та фармакологічну дію.

При використанні лікарських засобів у багать-
ох випадках спостерігаються такі серйозні побічні
дії, які можуть перевищити терапевтичну цінність
цих засобів. Тому проблема створення ефектив-
них препаратів з одночасною мінімізацією побічної
дії активних речовин стає все більш важливою, і

вирішенню цієї проблеми в останні роки
приділяється все більша увага.

Запалення являє собою один з найважливіших
патогенетичних процесів, що лежать в основі
великої кількості захворювань. В останні роки
відмічається тенденція поширення запальних за-
хворювань в усьому світі. В Україні щорічно на
5,2% збільшується кількість хворих на
ревматоїдний артрит, що становить 9 тис. осіб
різного віку, у яких вперше діагностовано ці недуги.
Лікування запальних захворювань опорно-рухової
системи було і є однією з найактуальніших про-
блем сучасної медицини. При вирішенні цієї про-
блеми в клінічній та амбулаторній практиці широке
застосування знайшли нестероїдні протизапальні
засоби, серед яких часто перевагу віддають дик-
лофенаку натрію, як „золотому стандарту”
протизапальної терапії. Але більшість застосову-
ваних засобів на основі нестероїдних протиза-
пальних засобів викликають побічні ефекти, що
обмежує можливість їхнього використання, особ-
ливо при тривалому терміні застосування, що ха-

(13) C2

(11) 76295

(19) UA

рактерно при запальних захворюваннях опорно-рухової системи. При цьому набуває великого значення створення безпечних лікарських засобів пролонгованої дії. Одним з напрямків зменшення побічної дії лікарських засобів є удосконалення вже існуючих лікарських форм та шляху введення препарату, що дозволяє суттєво оптимізувати його фармакотерапевтичні, токсикодинамічні та споживчі властивості. Лікувальні засоби з диклофенаком натрію представлені в медичній практиці в різних формах, кожна з яких має свої недоліки. Так, прийом таблеток та ін'єкцій викликає ураження шлунково-кишкового тракту, а трансдермально застосовувані мазі та гелі не мають пролонгуючої дії.

Усунути ці недоліки можливо завдяки використанню диклофенаку натрію у формі трансдермальних терапевтичних систем (ТТС), яка забезпечує тривале, контрольоване надходження лікарських засобів в організм у необхідній дозі з одночасним зменшенням її побічної дії. При цьому спостерігається як місцева, так і загально - системна дія лікарської речовини.

Для фармацевтичного ринку України ця лікарська форма є достатньо новою. На сьогодні в нашій країні зареєстровані всього шість ТТС закордонного виробництва різної направленості дії, серед яких засоби протизапальної дії відсутні. В Україні ТТС не виробляються. Повільне просування ТТС у вітчизняне виробництво пояснюється недостатнім рівнем інформованості населення, "нульовим станом" технічного забезпечення виробництв, необхідністю витрат на першому етапі значних капітальних вкладень та прагненням виробників якнайшвидше повернути затрачені кошти, що в даному випадку потребує деякого часу. Але темпи зростання світового ринку ТТС та розвитку вітчизняної фармацевтичної технології дозволяють прогнозувати подальшу появу нових більш удосконалених лікарських форм - трансдермальних терапевтичних систем вітчизняного виробництва.

Відомий протизапальний засіб пролонгованої дії у формі таблеток або брикетів, покритих захисною оболонкою, що містять натрію диклофенак у полімерному носії, лактозу, стеарат та кальцію та інші допоміжні речовини, що є необхідними для процесу таблетування або брикетування. Склад компонентів засобу забезпечує підтримання терапевтичного рівня концентрації діючої речовини у крові і оптимальну пролонгацію її дії (1).

Відомий протизапальний засіб у формі мазі, що містить натрію диклофенак - вольтарен, бензилбензоат як компонент маzewої основи та ряд інших домішок - структуроутворювач рідкозшитий акриловий сополімер, який нейтралізують неорганічним або органічним основаниєм, Твін-80, ніпагін, ніпазол та вода дистильована. Склад засобу дозволяє підвищити протизапальну активність та подовжити термін дії активної речовини (2).

Відомий протизапальний засіб у формі мазі для місцевого застосування у ревматології при лікуванні дегенеративних захворювань та навколосуглобових м'яких тканин. Засіб містить диметілсульфоксид, глікозамноглікано-

полісульфат, як протизапальний агент - натрію диклофенак, ланолін і вазелін. Застосування засобу забезпечує зменшення термінів лікування, підвищення ефективності протизапальної дії і запобігання рецидивів захворювання за рахунок хондропротективного ефекту (3).

Відомі ректальні супозиторії "Дикловіт", містять як активну речовину ортофен (натрію диклофенак), а як основу - суппорин або вітепсол при такому співвідношенні компонентів (г на супозиторій масою 1,15-1,40г): ортофен 0,045-0,055, основа - решта. Супозиторії "Дикловіт" мають протизапальну, анальгезуючу та жарознижуючу дію і можуть застосовуватись при лікуванні захворювань шлунку та дванадцятипалої кишки, при ураженнях печінки та нирок (4).

Відома гідрофільна фармацевтична композиція, що має протизапальну дію і містить диклофенак або індометацин та гідрофільну основу на базі гелів синтетичних високомолекулярних сполук - поліетиленоксидів (ди-мексід, поліетиленоксид-1500, поліетиленоксид - 400, пропіленгліколь, мочеви́на, ментол, вода). Склад засобу сприяє проникненню активної речовини крізь шкіру, створюючи терапевтичні концентрації у місці застосування (5).

Відомий лікарський засіб "Диклоран - плюс" у формі гелю, що містить диетиламіну диклофенак, метилсалицилат, ментол, льняну олію, консервант - бензиловий спирт, та гелеву основу, що містить пропіленгліколь, карбомер-940, динатрію едетат, цетмакроголь, цетостеариловий спирт, воду очищену (6).

Відомий склад лікарського засобу у формі пластиру з активним інгредієнтом диклофенаком, введеним у матричну основу, що містить компоненти, які забезпечують адгезивний ефект основи (2-етилгексил-акрилат, метоксиетилакрилат, вінілацетат, азобисисобутиронитрил). В одержаний сополімерний розчин вводять диклофенак (7).

Найбільш близьким до заявляемого є склад засобу у формі пластиру з активним інгредієнтом диклофенаком, введеним у матричну основу, яка містить акриловий полімер, неіонну поверхньоактивну речовину як посилювач всмоктування, терпен, домішку, що сприяє розчиненню активного інгредієнта та інші компоненти (8).

До недоліків прототипу слід віднести необхідність введення до матричної основи значно більшої (у порівнянні з заявляемим засобом) кількості активної речовини - диклофенаку для досягнення високого рівня і необхідного терміну пролонгації специфічної дії, складність технологічного процесу виготовлення лікарської форми, недоступність складових компонентів для вітчизняного виробника. Окрім того, нема даних, що свідчать про промислове виробництво цієї лікарської форми диклофенаку.

В основу винаходу поставлено завдання створення засобу на основі диклофенаку натрію у формі пластиру на такій матричній основі, якісний і кількісний склад якої дозволив би досягти високого рівня і необхідного терміну пролонгації специфічної дії при значно меншій дозі активної речовини, забезпечити можливість доступності складових компонентів при промислового

виробництві вітчизняного засобу диклофенаку у формі пластиру.

Поставлене завдання вирішується тим, що у лікарському засобі у формі пластиру, що містить натрію диклофенак та матричну основу, згідно з винаходом, матрична основа містить желатин, похідне поліакрилової кислоти, крохмаль, пропіленгліколь, спирт етиловий, гліцерин, кислоту саліцилову, кислоту лимонну, воду очищену при такому співвідношенні компонентів, мас. %:

натрію диклофенак	3,00-8,00
желатин	5,00-20,00
похідне поліакрилової кислоти	2,00-12,00
крохмаль	1,00-10,00
пропіленгліколь	10,00-40,00
спирт етиловий	0,50-5,00
гліцерин	10,00-30,00
кислота саліцилова	0,10-1,00
кислота лимонна	0,20-2,00
вода очищена	решта

Технічний результат, який отримують при здійсненні винаходу, полягає у досягненні високого рівня і необхідного терміну пролонгації специфічної дії при значно меншій дозі активної речовини, забезпеченні можливості доступності складових компонентів при промисловому виробництві вітчизняного засобу диклофенаку у формі пластиру.

Наводимо конкретні приклади здійснення винаходу. Приклад 1. Для приготування маси для ґрунтовки до ємкості № 1 завантажують розплавлений желатин, водний розчин похідного поліакрилової кислоти (Фармакрил-РТ) та нагрітий гліцерин. Одержану суміш перемішують до однорідності, потім охолоджують. Для приготування матричної основи у ємкості № 2 розплавляють желатин, додають водний розчин похідного поліакрилової кислоти (Фармакрил-РТ), потім готують спиртовий розчин кислоти саліцилової і кислоти лимонної при перемішуванні до повного їх розчинення. До ємкості № 3 завантажують пропіленгліколь та натрію диклофенак, перемішують до повного його розчинення, після чого вводять крохмаль картопляний і спиртовий розчин кислот. Одержану суміш перемішують при нагріванні, потім послідовно вводять до неї приготовлені розчини желатину та Фармакрилу-РТ, продовжуючи перемішувати до отримання однорідної маси. Одержану матричну основу наносять на проґрунтовану тканину, висушують, нарізають на окремі ТТС завданого розміру і упаковують.

Заявляємий засіб має таке співвідношення компонентів, мас. %:

натрію диклофенак	3,00
желатин	20,00
похідне поліакрилової кислоти (Фармакрил-РТ)	2,00
крохмаль	1,00
пропіленгліколь	10,00
спирт етиловий	0,50
гліцерин	30,00
кислота саліцилова	1,00
кислота лимонна	1,80
вода очищена	решта

Приклад 2. Для приготування маси для ґрунтовки до ємкості № 1 завантажують розплавлений желатин, водний розчин похідного поліакрилової кислоти (Фармакрил-РТ) та нагрітий гліцерин. Одержану суміш перемішують до однорідності, потім охолоджують. Для приготування матричної основи у ємкості № 2 розплавляють желатин, додають водний розчин похідного поліакрилової кислоти (Фармакрил-РТ), потім готують спиртовий розчин кислоти саліцилової і кислоти лимонної при перемішуванні до повного їх розчинення. До ємкості № 3 завантажують пропіленгліколь та натрію диклофенак, перемішують до повного його розчинення, після чого вводять крохмаль картопляний і спиртовий розчин кислот. Одержану суміш перемішують при нагріванні, потім послідовно вводять до неї приготовлені розчини желатину та Фармакрилу-РТ, продовжуючи перемішувати до отримання однорідної маси. Одержану матричну основу наносять на проґрунтовану тканину, висушують, нарізають на окремі ТТС завданого розміру і упаковують.

Заявляємий засіб має таке співвідношення компонентів, мас. %:

натрію диклофенак	5,80
желатин	9,20
похідне поліакрилової кислоти (Фармакрил-РТ)	8,00
крохмаль	3,50
пропіленгліколь	34,00
спирт етиловий	2,00
гліцерин	20,00
кислота саліцилова	0,20
кислота лимонна	1,20
вода очищена	решта

Приклад 3. Для приготування маси для ґрунтовки до ємкості № 1 завантажують розплавлений желатин, водний розчин похідного поліакрилової кислоти (Фармакрил-РТ) та нагрітий гліцерин. Одержану суміш перемішують до однорідності, потім охолоджують. Для приготування матричної основи у ємкості № 2 розплавляють желатин, додають водний розчин похідного поліакрилової кислоти (Фармакрил-РТ), потім готують спиртовий розчин кислоти саліцилової і кислоти лимонної при перемішуванні до повного їх розчинення. До ємкості № 3 завантажують пропіленгліколь та натрію диклофенак, перемішують до повного його розчинення, після чого вводять крохмаль картопляний і спиртовий розчин кислот. Одержану суміш перемішують при нагріванні, потім послідовно вводять до неї приготовлені розчини желатину та Фармакрилу-РТ, продовжуючи перемішувати до отримання однорідної маси. Одержану матричну основу наносять на проґрунтовану тканину, висушують, нарізають на окремі ТТС завданого розміру і упаковують.

Заявляємий засіб має таке співвідношення компонентів, мас. %:

натрію диклофенак	8,00
желатин	5,00
похідне поліакрилової кислоти (Фармакрил-РТ)	12,00
крохмаль	8,00

пропіленгліколь	40,00
спирт етиловий	5,00
гліцерин	10,00
кислота саліцилова	0,50
кислота лимонна	0,50
вода очищена	решта

Як відомо, механізм дії трансдермальних терапевтичних систем (ТТС) полягає у тому, що активна речовина повинна дифундувати з матриці, потім пройти крізь шкіру, потрапити у системний кровоток і проявити оптимальну терапевтичну дію. Основною задачею, що вирішується при застосуванні ТТС, є контроль швидкості надходження активної речовини (АР) в організм у терапевтичній дозі. При цьому намагання розробників направлені на створення такої системи, яка б забезпечувала постійний рівень подачі АР на протязі всього часу аплікації. Підчас цього процесу на поверхні шкіри АР знаходиться у концентрації, рівень якої визначається як швидкістю її вивільнення з лікформи, так і швидкістю її проникнення крізь шкіру. Якщо швидкість вивільнення значно перевищує швидкість проникнення, на шкірі через деякий час утворюється, так зване, „депо“ АР, концентрація якої досягає небажаного рівня насиченості. Показник швидкості проникнення АР крізь шкіру залежить у значній мірі від індивідуальних особливостей пацієнта і є варіабельним. У разі високого значення коефіцієнту проникності шкіри неефективність системи буде виражатись у витрачанні зайвої кількості АР, а у разі низького значення коефіцієнту проникності шкіри, використання такої системи буде недоцільним. Якщо ж вивільнення АР з ТТС відбувається значно повільніше, ніж її проникнення крізь шкіру, то така система також буде відрізнятись недостатньою ефективністю роботи, бо її застосування не надасть потрібної терапевтичної дії. „Ідеальною“, з точки зору забезпечення постійного рівня концентрації АР в організмі, є система, швидкість вивільнення АР з якої зрівноважена зі швидкістю проникнення цієї речовини крізь шкіру.

Не менш важливою, задачею дії ТТС, яка вирішується при її розробці, є пролонгація дії АР, що дозволяє оптимізувати терапевтичний ефект препарату та звести до мінімуму його побічні ефекти. Тривалість подачі АР обумовлюється швидкістю її вивільнення, яка залежить від вмісту АР у препараті, а також від складу носію.

Таким чином, при створенні ТТС необхідно враховувати взаємозв'язок таких показників, як швидкість вивільнення АР з лікарської форми та швидкість проникності її крізь шкіру, збалансованість яких зумовлює ефективність ТТС. Ці фактори залежать від фізико-хімічних властивостей діючої речовини, її концентрації, властивостей допоміжних матеріалів, які входять до складу системи та типу її конструкції.

Ще одним важливим етапом дослідження при створенні ТТС є вивчення їх терапевтичного ефекту в процесі тривалого застосування, а також безпеки по відношенню до їх місцевої та системної дії. Для з'ясування цього аспекту, а також для виявлення, чи зберігають свої значення характеристики крізьшкіряної абсорбції, отримані *in vitro*, при

застосуванні препарату стає необхідним проведення фармакологічних та фармакокінетичних досліджень. Комплексний підхід до вивчення трансепідермальної дифузії ЛР *in vitro* і *in vivo* та достатня кореляція результатів цих досліджень є основою для раціонального вибору складу та конструкції ТТС у процесі її розробки та підтвердження відповідності її заданим параметрам.

При створенні заявляемого засобу - пластиру на основі натрію диклофенаку, були проведені дослідження з вивчення фізико-хімічних властивостей субстанції активного інгредієнта щодо його спроможності долати шкіряний бар'єр та чинників, які впливають на цей процес.

На декількох моделях експерименту було встановлено, що використання диклофенаку натрію у концентраціях 5мг/мл та 10мг/мл виявляється неефективним (велика кількість речовини буде витрачатися для насичення мембрани, тобто шкіри у разі практичного використання). У межах концентрацій диклофенаку натрію від 15мг/мл до 30мг/мл для останньої були отримані найвищі значення всіх кінетичних параметрів процесу проникності. Крім того, відносні відхилення цих параметрів при даній концентрації диклофенаку натрію були найменшими ($\pm 1,7\%$). Збільшення концентрації диклофенаку натрію до 40мг/мл практично не змінює величину потоку у порівнянні з концентрацією диклофенаку натрію 30мг/мл, яку прийняли як оптимальну.

При розробці заявляемого засобу „Диклодерм“ були проведені комплексні дослідження по обґрунтуванню складу допоміжних речовин для створення матричної основи.

Одним із шляхів створення високоефективних лікарських форм пролонгованої дії є використання як основи полімерів, що можуть розчинятися у воді або біологічних рідинах із заданою швидкістю. Відомо, що значний вплив на швидкість вивільнення АР з препарату має природа та структура полімерної основи. Полімерні матриці, що використовуються у якості носіїв АР в ТТС матричного типу, повинні мати комплекс властивостей, які відповідають вимогам для терапевтичного застосування. Насамперед, вони повинні бути інертними та при застосуванні не повинні викликати розвитку будь-яких патологічних процесів. Матеріал матриці та АР повинні бути сумісними. Створення гідрофільних матриць має значні переваги в технологічному, економічному та екологічному аспектах. Як відомо, використання водорозчинних матеріалів не потребує використання дорогих органічних розчинників, значно знижує енергетичні та матеріальні витрати на їх видалення, не викликає забруднення навколишнього середовища. При цьому швидкість вивільнення АР з гідрофільних матриць більша, ніж з гідрофобних.

В процесі досліджень з вибору клеючої композиції на основі водорозчинних полімерів авторами був визначений склад ґрунтовки, що містить желатин, поліакрилат натрію, гліцерин та вода. Як підложку застосовували ацетатну тканину.

До складу матричної основи входить активний інгредієнт натрію диклофенак, а також розчинники,

структурують речовини, наповнювачі, пластифікатори, адгезиви, які обумовлюють її фізико-хімічні властивості. Саме оптимальний склад матричної основи визначає основні фармацевтичні параметри ефективності препарату, а саме, забезпечення оптимального режиму вивільнення АР у контрольованій терапевтичній дозі достатньо тривалий час.

При розробці складу матричної основи ТТС „Диклодерм“ автори досліджували у якості структурують полімерів метилцелюлозу (МЦ), натрій карбоксиметилцелюлоза (Na-KMЦ), полівініловий спирт (ПВС), желатин. Для поліпшення технологічних властивостей основи до її складу вводили пластифікатори (гліцерин, лимонну кислоту, поліетиленоксид-400 (ПЕО-400) і Твін-80 та наповнювачі (оксид титану, оксид цинку, крохмаль картопляний, каолін легкий). Для надання матриці липкості у склад матриці вводили похідне акрилової кислоти Фармакрил-РТ, що за хімічною природою є водним розчином поліакрилату натрію. Вибір вищевказаних речовин зумовлений доступністю сировинної бази та широким застосуванням їх у технології лікарських форм пролонгованої дії та пластирів.

Підбір компонентів матричної основи, взятих у різних концентраціях та співвідношеннях проводили за показниками однорідності, пластичності отриманої маси та сумісності маси з підложкою. Властивості ламінатів оцінювали за органолептичними показниками, основними з яких були рівномірність нанесеного шару, відсутність промокання підложки, адгезія до шкіри.

В результаті проведених досліджень процесу проникності диклофенаку натрію *in vitro* були визначені якісні та кількісні параметри складу розроблюваної матричної основи:

- концентрація диклофенаку натрію у складі матричної основи має складати 3-8%;
- як посилювачі проникності натрію диклофенаку для введення в матричну основу запропонована суміш розчинників: вода-пропіленгліколь - спирт.

Для надання матричній основі оптимальних адгезивних властивостей до складу всіх досліджуваних матричних основ вводили похідне поліакрилової кислоти (поліакрилат натрію) у концентрації 2-25%. Вміст у матричній основі інших допоміжних речовин варіювали у наступних межах: структуро-утворюючих полімерів - 2-25%, пластифікаторів - 5-50%, наповнювачів -2-5%. не можливо.

В результаті дослідження більше ніж 100 композицій матричних основ та отриманих на їх основі ламінатів було показано, що технологічні та адгезивні властивості ламінатів залежать від концентрації використовуваних полімерів. Так, при нанесенні композицій на основі будь-якого структуро-утворюючого полімеру в концентраціях менше 4% спостерігалось пропитування підложки. Зі збільшенням у складі композиції концентрації структуро-утворюючого полімеру (Na-KMЦ та ПВС до 15%, желатину - до 25%) усувається пропитування та маркість підложки, підвищується адгезія до шкіри, але збільшуються жорсткість та крихкість ламінатів на основі всіх полімерів, посилюється

подроздрення шкіри при їх аплікації. Найнижчу адгезією до шкіри мали ламінати на основі МЦ та ПВС (2 та 3 бали), найвищу - ламінати на основі желатину (4-5 балів). Було відмічено, що додавання до складу композицій 1-2% лимонної кислоти підвищувало адгезію ламінатів до шкіри. Найкращим пластифікатором виявився гліцерин, застосування якого дозволило отримати еластичні, м'які ламінати з найкращими адгезивними властивостями (5 балів). Додавання до складу матричних основ поліетиленгліколю (ПЕГ-400) або твіну-80 призводило до втрати адгезивних властивостей ламінатів (2 бали). При застосуванні у якості наповнювачів крохмалю картопляного або окису цинку були одержані ламінати з кращою адгезією до шкіри (4-5 балів), на відміну від ламінатів, що були одержані з композицій, де у якості наповнювачів були використані оксид титану або каолін (3-2 бали).

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать, що найкращу адгезію до шкіри мають ламінати на основі желатину. Незважаючи на те, що гліцерин виявився найкращим пластифікатором і ламінати з його вмістом показали найвищий бал адгезії до шкіри, але враховуючи попередньо отримані дані щодо значного зниження проникності диклофенаку натрію з модельних сумішей з цим розчинником, автори прийняли за доцільне не вводити гліцерин у склад матричної основи, але використати його у складі ґрунтовки.

В результаті проведених робіт для отримання матриці ТТС з натрію диклофенаком, що відповідає необхідним вимогам щодо показників пластичності та адгезії до шкіри, а також показників швидкості вивільнення активної речовини, авторами були запропоновані для введення у склад матричної основи: як структуроутворюючу речовину - желатин (5-20%); як наповнювач - крохмаль картопляний (4-10%), як пластифікатор - гліцерин (10-30%), а також похідне поліакрилової кислоти (2-12%), що забезпечує оптимальні адгезивні властивості матриці ТТС з натрію диклофенаком, кислота саліцилова (0,1-1%), кислота лимонна (0,2-2%), вода очищена - решта.

Проведені доклінічні і клінічні дослідження підтвердили оптимальність складу заявляемого засобу „Диклодерм“ у формі пластиру, який забезпечує пролонгуючу дію натрію диклофенаку протягом 48 годин та рівномірне надходження середньодобової дози препарату до організму протягом 24 годин.

Джерела інформації:

1. Патент Российской Федерации №2070034, кл. А61К 9/22, А61К31/135.Опубл. Официальн. бюллетень "Изобретения" от 10.12.1996.
2. Патент Российской Федерации №2008002, кл. А61К 31/185. Опубл. Официальн. бюллетень "Изобретения" от 20.02.1994.
3. Патент Российской Федерации №2085194, кл. А61К 31/73, А61К9/06, А61К 31/195, А61К 31/10, А61К 47/44. Опубл. Официальн. бюллетень "Изобретения" от 27.07.1997.
4. Патент Российской Федерации №2104690, кл. А61К 9/02, А61К 31/195. Опубл. Официальн. бюллетень "Изобретения" от 20.02.1998.

11

76295

12

5. Патент Российской Федерации №2140258, кл. А61К 9/06, А61К 31/19, А61К 31/405. Оpubл. Официальн. бюллетень "Изобретения" от 27.10.1999.

6. Русский медицинский журнал (РМЖ), Том 10 №22, 2002, № 1031

7. Патент США № 4738848, кл. А61F 013/02; А61F 013/00; А61F 015/16; А61К 009/14. Оpubл. "Official Gazette", April 20, 2004 (прототип).

8. Патент США № 6723337, кл. А61F 13/02, А61F 013/00, А61F 015/16, А61К 9/14. Оpubл. "Official Gazette", April 20, 2004.