

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991537 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.03.12

(22) Дата подачи заявки
2017.12.20

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)

(54) ТОПИЧЕСКИЕ РАСПЫЛЯЕМЫЕ КОМПОЗИЦИИ КЕТОРОЛАКА ТРОМЕТАМИНА

(31) 201641043639

(32) 2016.12.21

(33) IN

(86) PCT/IB2017/058185

(87) WO 2018/116190 2018.06.28

(71) Заявитель:
ДР. РЕДДИ'З ЛАБОРАТОРИЗ
ЛИМИТЕД (IN)

(72) Изобретатель:
Паниграхи Лалатенду, Самал Алок
Раньян, Бехера Джитеш Кумар,
Манаса Ануmula, Тели Абхиджит
Ашок (IN)

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(57) Изобретение относится к топическим распыляемым композициям кеторолака трометамина, композиции, содержащей один или несколько растворителей, усилитель проникновения и буферный агент. Также обеспечены способы получения таких композиций. Кроме того, настоящее изобретение относится к применению таких топических распыляемых композиций для лечения острой боли, поражающей суставы и окружающие ткани, такие как сухожилия, мышцы и связки.

201991537 A1

201991537

A1

ТОПИЧЕСКИЕ РАСПЫЛЯЕМЫЕ КОМПОЗИЦИИ КЕТОРОЛАКА ТРОМЕТАМИНА

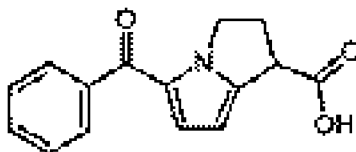
Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к топическим распыляемым композициям кеторолака трометамин. Изобретение также обеспечивает способ получения таких композиций. Кроме того, изобретение относится к применению указанных композиций для лечения острой боли, поражающей суставы и окружающие ткани, такие как сухожилия, мышцы и связки.

Предпосылки создания изобретения

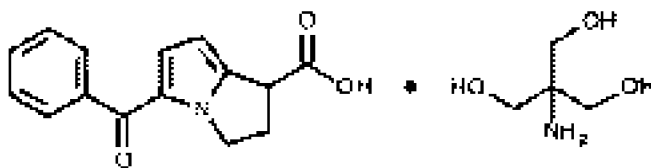
Кеторолак представляет собой нестероидный противовоспалительный агент. Он проявляет анальгетическую, противовоспалительную и жаропонижающую активность. Он предназначен, главным образом, для непродолжительного управления острой болью.

«Кеторолак» относится к соединению, имеющему химическое название $(\pm)$ -5-бензоил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-1-карбоновая кислота и следующую структурную формулу (1).



(1)

Термин кеторолак охватывает свободную кислоту, ее фармацевтически приемлемые соли и сложные эфиры. Фармацевтически приемлемая соль относится к таким солям, которые сохраняют биологическую активность и свойства свободной кислоты, и которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Коммерчески используемой фармацевтически приемлемой солью является «трометаминовая» соль кеторолака, т.е. кеторолака трометамин (2), доступный в различных лекарственных формах, например, таблетках, инъекционных препаратах, геле для наружного применения, интраназальном спрее и офтальмологическом растворе.



(2)

Коммерческий продукт, содержащий кеторолака трометамин для лечения острой

боли, доступен в форме 2% геля для наружного применения. Этот гель для наружного применения неудобен для нанесения на большие участки кожи и имеет более медленное начало действия. Быстрое начало действия и мгновенное облегчение необходимы при некоторых состояниях, особенно при острой боли, вызванной повреждением ткани в спорте или во время физических упражнений. Поэтому часто предпочтительной является топическая композиция, которая легко наносится и обеспечивает мгновенное облегчение.

Для топических композиций кеторолака трометамин основной проблемой является ее рекристаллизация. Кеторолак трометамин обладает очень хорошей растворимостью в неводных растворителях, которые быстро испаряются после нанесения и приводят к его рекристаллизации. Это влияет на эффективность композиции, так как все лекарственное средство не проникает через кожу. Поэтому требуется определенное соотношение водных и неводных растворителей.

Другим недостатком, обусловленным быстрым испарением растворителей из топических композиций, является сухость кожи, которая, в конечном итоге, раздражает кожу. Таким образом, остается неудовлетворенная потребность в топической композиции, которая обеспечивает мгновенное облегчение, удобство применения, отсутствие раздражения и отсутствие рекристаллизации кеторолака трометамин во время применения.

В попытке разработать новые композиции кеторолака трометамин, авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что композиция, содержащая один или несколько растворителей, усилитель проникновения и буферный агент, доставляемая в виде топического спрея, обеспечивает быстрое начало действия и мгновенное облегчение, тем самым создавая удобство для пациента, а также проявляет эффективность, по меньшей мере сопоставимую с гелевыми композициями для наружного применения, существующими в настоящее время на рынке. Такие композиции являются эффективными для лечения боли, поражающей суставы и окружающие ткани, такие как сухожилия, мышцы и связки.

Раскрытие изобретения

Настоящее описание относится к топической распыляемой композиции кеторолака трометамин, содержащей один или несколько растворителей, усилитель проникновения и буферный агент.

В одном аспекте настоящее описание относится к топической распыляемой композиции, содержащей:

- (i) кеторолака трометамин;

(ii) один или несколько растворителей;

(iii) усилитель проникновения;

(iv) буферный агент; и

(v) необязательно один или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В другом аспекте настоящее описание относится к топической распыляемой композиции, содержащей:

(i) 1-5 масс.% кеторолака трометамин;

(ii) 10-95 масс. % одного или нескольких растворителей;

(iii) 1-10 масс.% усилителя проникновения;

(iv) 0,1-5 масс.% буферного агента; и

(v) 0-20 масс.% одного или нескольких фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В другом аспекте настоящее описание обеспечивает стабильную и прозрачную топическую распыляемую композицию кеторолака трометамин

В еще одном аспекте, топическую распыляемую композицию в соответствии с настоящим описанием можно применять для лечения боли, поражающей суставы и окружающие ткани, такие как сухожилия, мышцы и связки

Осуществление изобретения

Настоящее описание относится к топической распыляемой композиции кеторолака трометамин, содержащей один или несколько растворителей, усилитель проникновения и буферный агент.

В одном аспекте настоящее описание относится к топической распыляемой композиции, содержащей:

(i) кеторолака трометамин;

(ii) один или несколько растворителей;

(iii) усилитель проникновения;

(iv) буферный агент; и

(v) необязательно один или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В другом аспекте настоящее описание относится к топической распыляемой композиции, содержащей:

(i) 1-5 масс.% кеторолака трометамин;

(ii) 10-95 масс.% одного или нескольких растворителей;

- (iii) 1-10 масс.% усилителя проникновения;
- (iv) 0,1-5 масс.% буферного агента; и
- (v) 0-20 масс.% одного или нескольких фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В другом аспекте настоящее описание относится к топической распыляемой композиции, содержащей:

- (i) 2 масс.% кеторолака трометамин;
- (ii) 40-50 масс.% изопропилового спирта; 10-20% пропиленгликоля; 20-30% очищенной воды;
- (iii) 5-10 масс.% диметилсульфоксида;
- (iv) 0,1-2 масс.% буфера, содержащего ацетата натрия тригидрат/ледяную уксусную кислоту; и
- (v) 0-20 масс.% одного или нескольких фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Используемый в настоящем документе термин «кеторолак» означает по меньшей мере одну форму кеторолака, выбранную из его свободной кислоты, основания, активных метаболитов, его комплексов, его фармацевтически приемлемых солей. Примером является кеторолака трометамин. Концентрация кеторолака трометамин, используемая в настоящем описании, составляет 1-5 масс.%, например, 2 масс.% (от массы) композиции.

Используемый в настоящем документе термин «топические распыляемые композиции» относится к композиции кеторолака, которая обеспечивает удобное нанесение в форме топического спрея на наружную поверхность тела.

Используемый в настоящем документе термин «растворители» относится к любому фармацевтически приемлемому растворителю, например, водным или неводным растворителям или их комбинациям. Водный растворитель представляет собой очищенную воду. Соотношение водных и неводных растворителей, используемых в настоящем описании, составляет от 1:1 до 1:10, например, 1:2, 1:8. Диапазон одного или нескольких растворителей, используемых в настоящем описании, составляет от 10 до 95 масс.% (от массы) композиции.

Подходящие «растворители» могут быть выбраны из очищенной воды или неводных растворителей. Неводный растворитель может быть выбран из алифатического спирта, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля 400, N-метилпирролидона, ацетона, этилацетата, этилформиата, метилацетата, метилэтилкетона или их комбинаций. Алифатический спирт может быть выбран из метанола, этанола, пропанола,

изопропилового спирта, бутанола или их комбинаций. Диапазон очищенной воды, который может быть использован в настоящем описании, составляет 5-40 масс.% от массы композиции. Диапазон одного или нескольких неводных растворителей, которые могут быть использованы в настоящем описании, составляет 20-90 масс.%, например, 40-80 масс.% от массы композиции. Диапазон изопропилового спирта, который может быть использован в настоящем описании, составляет 30-70 масс.%, например, 50 масс.% от массы композиции. Диапазон пропиленгликоля, который может быть использован в настоящем описании, составляет 10-30 масс.%, например, 15 масс.% от массы композиции.

Используемый в настоящем документе термин «усилитель проникновения» относится к веществу, которое увеличивает проникновение композиции в кожу. Усилители проникновения, используемые в настоящем описании, могут быть одиночными или комбинацией двух или более, выбранные, но без ограничения, из липофильных растворителей, поверхностно-активных веществ, сложных эфиров жирных кислот и многоатомных спиртов. Усилители проникновения могут быть выбраны из диметилсульфоксида, моноэтилового эфира диэтиленгликоля, глицерина, бензилового спирта, цетилового спирта, изопропилизостеарата, стеариновой кислоты, изобутилпальмитата, изоцетилстеарата, олеилового спирта или их комбинаций. Усилитель проникновения, как описано выше, может быть использован в настоящем описании в диапазоне концентраций 1-15 масс.%, например, 5-10 масс.% от массы композиции.

Используемый в настоящем документе термин «буферный агент» относится к фармацевтически приемлемому агенту, который обеспечивает достаточную буферную способность в требуемом диапазоне pH. Примеры буферов, применимых в настоящем описании, включают, но без ограничения, ацетат, глутамат, цитрат, тартрат, бензоат, лактат, глюконат, фосфат и глицин, и их сопряженные кислоты. Буферный агент, который может быть использован в настоящем описании, содержит ацетата натрия тригидрат и ледяную уксусную кислоту при концентрации в диапазоне 0,1-5 масс.%, например 0,1-2 масс.% от массы композиции.

Композиция согласно настоящему описанию необязательно содержит одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, используемых в косметических средствах или в фармацевтической области, таких как поверхностно-активные вещества, связывающие агенты, антиоксиданты, консерванты, наполнители, электролиты, увлажнители, красители, обычные минеральные или органические кислоты или основания, отдушки, эфирные масла, косметические активные агенты, увлажнители,

витамины, незаменимые жирные кислоты, сфинголипиды, соединения для искусственного загара, такие как ДНА (дигидроацетон), и успокаивающие и защитные агенты для кожи, такие как аллантоин. Нет необходимости говорить, что специалист в данной области сможет выбрать один или несколько необязательных вспомогательных веществ и/или их количество.

Эти вспомогательные вещества могут присутствовать в композиции в диапазоне 0-20 масс.% от массы композиции.

Примеры ароматизаторов включают растительные экстракты и эфирные масла, такие как эвкалипт, лимон, апельсин, корица, мята, мандарин, грейпфрут, мята курчавая, мята перечная, гвоздика или розмариновое масло, или синтетические отдушки, такие как ваниль и «тихая долина» (calm valley).

Примеры консервантов включают бензалкония хлорид, феноксиэтанол, бензиловый спирт, диазолидинилмочевину и парабены или их комбинации.

В еще одном аспекте, топическая распыляемая композиция кеторолака трометамин упакована в бутылку из полиэтилена высокой плотности (HDPE), снабженную распыляющей помпой, или представлена в виде набора, содержащего бутылку из HDPE и распыляющую помпу, которую нужно надеть на бутылку, удаляя навинчивающийся колпачок, перед первым применением.

В еще одном аспекте топическая композиция кеторолака трометамин может доставляться в виде спрея на наружную поверхность тела.

В еще одном аспекте настоящее описание обеспечивает способ получения топической распыляемой композиции кеторолака трометамин. Способ получения может представлять собой любой обычный подходящий способ, включающий смешивание кеторолака трометамин с другими вспомогательными веществами композиции.

В еще одном аспекте топическую распыляемую композицию в соответствии с настоящим описанием можно применять для лечения боли, поражающей суставы и окружающие ткани, такие как сухожилия, мышцы и связки.

Далее изобретение будет описано более подробно со ссылкой на следующие неограничивающие примеры.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

Ингредиенты	Концентрация (масс.%)
Кеторолака трометамин	2,00
Диметилсульфоксид (DMSO)	5,00
Calm Valley TSG14-00794	0,50

Пропиленгликоль	15,00
Этанол	47,50
Ацетата натрия тригидрат	0,73
Ледяная уксусная кислота	0,03
Очищенная вода	29,23

Способ:

1. В первом сосуде готовят буферный раствор, смешивая ацетата натрия тригидрат и ледяную уксусную кислоту в очищенной воде. Кеторолак добавляют к этому буферному раствору с получением раствора лекарственного средства.

2. В отдельном сосуде готовят смесь растворителей путем смешивания DMSO в этаноле с последующим добавлением пропиленгликоля.

3. На конечной стадии в смесь растворителей добавляют раствор лекарственного средства с последующим добавлением ароматизатора Calm Valley с получением прозрачного раствора, и этот раствор разливают в бутылки из HDPE.

Пример 2

Ингредиенты	Концентрация (масс.%)
Кеторолака трометамин	2,00
Диметилсульфоксид (DMSO)	5,00
Calm Valley TSG14-00794	0,50
Пропиленгликоль	15,00
Изопропиловый спирт	47,50
Ацетата натрия тригидрат	0,73
Ледяная уксусная кислота	0,03
Очищенная вода	29,23

Способ:

1. В первом сосуде готовят буферный раствор, смешивая ацетата натрия тригидрат и ледяную уксусную кислоту в очищенной воде. Кеторолак добавляют к этому буферному раствору с получением раствора лекарственного средства

2. В отдельном сосуде готовят смесь растворителей путем смешивания DMSO в изопропиловом спирте с последующим добавлением пропиленгликоля.

3. На конечной стадии в смесь растворителей добавляют раствор лекарственного средства с последующим добавлением ароматизатора Calm Valley с образованием прозрачного раствора, и этот раствор разливают в бутылки из HDPE, снабженные распыляющей отмеренную дозу помпой.

Пример 3-5

Ингредиенты	Пример 3 Концентрация (масс.%)	Пример 4 Концентрация (масс.%)	Пример 5 Концентрация (масс.%)
Кеторолака трометамин	2,0	2,0	2,0
Диметилсульфоксид (DMSO)	5,00	5,00	5,00
Calm Valley TSG14-00794	0,50	0,50	0,50
Пропиленгликоль	15,00	15,00	20,00
Изопропиловый спирт	67,50	47,50	47,50
Этанол	-	20,00	10,00
Ацетата натрия тригидрат	0,73	0,73	0,73
Ледяная уксусная кислота	0,03	0,03	0,03
Очищенная вода	9,23	9,23	14,23

Способ:

1. В первом сосуде смешивают ацетата натрия тригидрат и ледяную уксусную кислоту в очищенной воде с получением буферного раствора. К этому буферному раствору добавляют кеторолак с получением раствора лекарственного средства.

2. В отдельном сосуде смешивают DMSO в изопропиловом спирте или смеси изопропилового спирта и этанола с получением смеси растворителей, и затем к смеси растворителей добавляют пропиленгликоль.

3. На конечной стадии к смеси растворителей добавляют раствор лекарственного средства с последующим добавлением ароматизатора Calm Valley с получением прозрачного раствора и заливают этот раствор в бутылки из HDPE, снабженные распыляющей отмеренную дозу помпой.

Исследование стабильности

Стабильность топических распыляемых композиций согласно настоящему описанию оценивали посредством исследований стабильности методом «ускоренного старения». Готовили композицию с составом и способом по примеру 2, и подвергали исследованию на стабильность в условиях с различной температурой и влажностью. Было обнаружено, что композиция является стабильной в условиях «ускоренного старения». В таблице 1 представлены данные результатов исследования.

Таблица 1. Исследование стабильности

Условие	Анализ			Родственные примеси			
	Кеторолака трометамин	DMSO	Изопропи- ловый спирт	Кет- гидрокси аналог	Кето- аналог	Макс. содерж. отдельной примеси	Общее содерж. примесей
25°C/60RH 1 месяц	99,3	99,5	98,4	ND	ND	0,018	0,050

30°C/65RH 1 месяц	102,1	99,4	98,0	ND	ND	0,075	0,160
40°C/75RH 2 месяца	99,8	98,9	97,8	ND	ND	0,149	0,170
25°C/60RH 2 месяца	99,4	99,26	97,3	0,0061	0,0018	0,0816	0,1542
30°C/65RH 2 месяца	101,4	101,12	96,2	0,0089	0,0032	0,093	0,2073
40°C/75RH 2 месяца	99,5	99,74	96,2	0,0157	0,0037	0,213	0,3914

* ND: Не обнаружено

* RH: Относительная влажность

Оценка окрашивающего свойства:

Окрашивающее свойство композиции согласно настоящему описанию оценивали распыляя композицию, приготовленную в соответствии с примером 2, на белой хлопковой ткани, выдерживая в течение нескольких минут и наблюдения за окрашиванием. Исследование проводили на исходном образце (комнатная температура) и образец для оценки стабильности выдерживали при 40°C/75% RH в течение 1 месяца. Окрашивания не наблюдалось в обоих образцах после распыления. Эти исследования указывают на то, что отсутствие окрашивающего свойства композиции сохранялось при комнатной температуре и в условиях «ускоренного старения» (40°C/75% RH).

Измерение объема распыления:

Объем распыления композиции на нажатие согласно настоящему описанию оценивали с использованием аналитического баланса. Интенсивность распыления оценивали путем взятия исходных масс бутылей для распыления и массы, которая приходится на каждое нажатие. Количество доставленной жидкости соответствовало разности между начальной и конечной массой. Исследование повторяли 10 раз для каждой распыляющей помпы, и пять помп было отобрано для различных экспериментов. В таблице 2 представлены данные по объему распыления.

Таблица 2. Объем распыления на нажатие

Интенсивность распыления кеторолака					
Номер распыления	Помпа-1	Помпа-2	Помпа-3	Помпа-4	Помпа-5
1	172,8	168,3	173,6	170,87	176,71
2	168,8	167,7	174,9	167,77	177,43
3	176,5	170,9	174,8	171,20	177,58
4	177,0	170,6	172,8	170,75	177,42
5	178,2	170,1	169,4	170,10	178,90
6	178,4	169,2	170,4	171,12	177,64
7	177,3	169,5	173,9	171,54	177,34
8	176,2	169,6	176,3	171,90	176,78

9	178,7	171,3	176,2	173,93	177,75
10	176,5	171,5	174,6	171,93	179,16
Средняя, мг	176,04	169,87	173,69	171,11	177,76
мкл	183,37	176,94	180,92	178,24	185,07
%RSD	1,73	0,74	1,31	0,91	0,45
масса/мл в составе 0,960					

Эти исследования указывают на то, что помпы способны доставлять $180 \pm 5\%$ мкл раствора лекарственного раствора при разных нажатиях, что свидетельствует о равномерности дозы продукта.

Сравнительное исследование биодоступности:

Биодоступность топической распыляемой композиции в соответствии с настоящим описанием сравнивали с эталонным продуктом в виде геля, представляющим собой топическую композицию в виде геля 2% кеторолака. Эталонный продукт получали согласно составу, представленному в таблице 3, используя обычные способы.

Таблица 3. Состав эталонного продукта в виде геля

Кетололак гель (Ингредиенты)	Масс.%
Кеторолака трометамин	2
Диметилсульфоксид (DMSO)	15
Пропиленгликоль	30
Этанол	5
Трометамин	1,5
Очищенная вода	39
Dreamon Independent (ароматизатор)	0,3
Метилгидроксibenзоат натрия	0,18
Пропилгидроксibenзоат натрия	0,02
Карбомер 974 Р (Карбопол 974Р)	2
Глицерин	5

Тестируемый распыляемый продукт по настоящему описанию и эталонный продукт в виде геля подвергали рандомизированному, открытому, сбалансированному, с однократным применением, состоящему из 2 периодов, двухкогортному перекрестному исследованию биологической доступности у 24 здоровых взрослых субъектов-людей. После ночного голодания в течение по меньшей мере 10 часов субъектам наносили либо тестируемый, либо эталонный продукт в положении сидя согласно схеме рандомизации, как описано в таблице 4.

Таблица 4. Дозирование в исследовании сравнительной биодоступности

Название	Тестируемый продукт (Т)	Эталонный продукт (R)
	Кеторолака трометамин, спрей, 2 масс.%	Кеторолак, гель, 2 масс.%
Доза:	12 доз при нажатии (6 нажатий на каждое колено)	Кеторолак, гель, 2 масс.%. Доза 2 г (1 г на каждое колено)

	40,32 мг (Каждое нажатие спрея кеторолака, 2 масс.%, доставляет 3,36 мг кеторолака трометамина)	40 мг (1 грамм геля кеторолака трометамина содержит 20 мг кеторолака трометамина)
--	--	---

Доза: Для количественного определения концентраций кеторолака в образцах плазмы сравнительно более высокую дозу тестируемого и эталонного состава (приблизительно 40 мг кеторолака трометамина – 12 нажатий спрея (тестируемый) и 2 г геля (эталонный)) по сравнению с клинически рекомендованной дозой вводили во время исследования. Серийные образцы крови брали через 24 ч после дозирования в каждый период, и образцы плазмы анализировали на кеторолак с использованием устоявшегося способа LC-MS/MS. Результаты показаны в таблице 5.

Таблица 5. Сравнительное исследование биодоступности

Параметр (Единицы измерения)	Геометрическое среднее, рассчитанное методом наименьших квадратов		% Отношение T/R
	Тестируемый продукт (T) (n=12)	Эталонный продукт (R) (n=12)	
$C_{\max}$ (нг/мл)	3,02	3,08	97,94
AUC_{0-t} (нг.ч/мл)	37,84	31,47	120,23

Результаты исследования биодоступности показывают, что тестируемый продукт (кеторолака трометамин, спрей, 2 масс.%) и эталонный продукт (кеторолак, гель, 2 масс.%) хорошо переносились в исследовании и имели сравнимый фармакокинетический профиль с отношением T/R для $C_{\max}$ и AUC_{0-t} в пределах приемлемого диапазона от 80,00 до 125,00%.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Топическая распыляемая композиция, содержащая:
 - (i) кеторолака трометамин,
 - (ii) один или несколько растворителей,
 - (iii) усилитель проникновения,
 - (iv) буферный агент, и
 - (v) необязательно один или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.
2. Топическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что растворители выбраны из водных или неводных растворителей, или их смесей.
3. Топическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что водные растворители представляют собой очищенную воду.
4. Топическая композиция по п. 2, отличающаяся тем, что неводные растворители выбраны из метанола, этанола, пропанола, изопропилового спирта, бутанола, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля 400, N-метилпирролидона, ацетона, этилацетата, этилформиата, метилацетата, метилэтилкетона или их смесей.
5. Топическая композиция по п. 2, отличающаяся тем, что неводным растворителем является этанол.
6. Топическая композиция по п. 2, отличающаяся тем, что неводным растворителем является изопропиловый спирт.
7. Топическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что усилитель проникновения выбран из диметилсульфоксида, моноэтилового эфира диэтиленгликоля, глицерина, бензилового спирта, цетилового спирта, изопропилизостеарата, стеариновой кислоты, изобутилпальмитата, изоцетилстеарата, олеилового спирта или их смесей.
8. Топическая композиция по п. 6, отличающаяся тем, что усилителем проникновения является диметилсульфоксид.
9. Топическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что буферный агент выбран из ацетата, глутамата, цитрата, тартрата, бензоата, лактата, глюконата, фосфата и глицина, и их конъюгированных кислот.
10. Топическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что буферный агент содержит тригидрат ацетата натрия и ледяную уксусную кислоту.
11. Топическая распыляемая композиция, содержащая:
 - (i) 2 масс. % кеторолака трометамин,
 - (ii) 40-50 масс.% изопропилового спирта; 10-20% пропиленгликоля; 20-30%

очищенной воды,

(iii) 5-10 масс.% диметилсульфоксида,

(iv) 0,1-2 масс.% буфера, содержащего тригидрат ацетата натрия/ледяную уксусную кислоту, и

(v) 0-20 масс.% одного или нескольких фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.