

Даний винахід стосується композиції на основі диклофенаку для місцевого лікування захворювань ротової та горлової порожнини.

Відомо, що диклофенак [2-{2,6-дихлороаніліно}фенілоцтова кислота] є широко застосовуваним фармацевтичним продуктом з протизапальними, жарознижувальними та анальгетичними властивостями. Його зазвичай вводять системно у немодифікованій формі або у формі його солі з мінеральними або органічними основами.

Однак ці солі є практично нерозчинними у воді.

У [Прикладі 2 патенту US-4407324] описано одержання солі диклофенаку з трометаміном [трис(гідроксиметил)метиламін], але не вказано її розчинності у воді й не наведено прикладу будь-якої фармацевтичної форми, що містить вищезгадану сіль.

Проблема нерозчинності у воді солей диклофенаку також визнається у [патенті EP-A-0521393], який пропонує розв'язувати цю проблему за допомогою солі холіну. Ця сіль описується як сполука, яка несподівано виявилася розчинною у воді і придатною, крім іншого, також для приготування рідин для полоскання ротової порожнини.

Однак сіль холіну має типові недоліки холіну, який відомий своїм неприємним запахом та смаком.

Ці недоліки є особливо відчутними, коли йдеться про композиції для місцевого лікування захворювань ротової та горлової порожнини, наприклад, рідини для полоскання ротової порожнини та аерозолі для ротової порожнини, які мають залишатись у контакті зі слизовими оболонками протягом відносно тривалого періоду часу для того, щоб мати терапевтичний ефект.

Незважаючи на додавання великих кількостей інгредієнтів, здатних маскувати його смак [0,5% (маса/маса) ацесульфаму та 35% (маса/маса) сорбіту], композиції для місцевого лікування захворювань ротової та горлової порожнини на основі солі диклофенаку з холіном є відносно несмачними.

Отже, продовжує існувати велика потреба в композиції на основі диклофенаку, яка б мала приємний або принаймні нейтральний смак, для місцевого лікування захворювань ротової та горлової порожнини.

Хоча у [публікації A. Fini et al.] повідомлялося про те, що розчинність солі трометаміну у воді нібито становить 0,167г у 100мл [European J. Pharm. Sci. 4, 231, 1996], проведені авторами випробування показали, що кількість диклофенаку від 0,071 до 0,142г не розчиняється у 100мл води навіть у присутності стехіометричної кількості (від 0,029 до 0,058г, відповідно) трометаміну (Порівняльні приклади 1 та 2).

Несподівано було виявлено, що вищезгадані композиції, які містять від 0,071 до 0,142г диклофенаку зі стехіометричною кількістю (від 0,029 до 0,058г, відповідно) трометаміну у 100мл води стають прозорими і залишаються такими протягом тривалого часу, якщо їхній рівень рН довести до 7-8 (Приклади 1 та 2).

Також несподівано було виявлено, що ці розчини є приємними на смак, його дуже легко можна поліпшити за допомогою помірної кількості стандартних ароматизаторів та підсолоджувачів.

Таким чином, одним предметом даного винаходу є композиція для місцевого лікування захворювань ротової та горлової порожнини, яка відрізняється тим, що включає водний розчин солі диклофенаку з трометаміном, у якому кількість вищезгаданої солі становить від 0,1% до 0,2% (маса/маса), і рівень рН доведено до 7-8.

Оптимальна концентрація солі диклофенаку з трометаміном у композиції згідно з даним винаходом становить 0,1% (маса/маса).

В оптимальному варіанті вищезгадана рідина для промивання ротової порожнини може включати інші стандартні інгредієнти, наприклад, етанол, полігідроксиловані спирти, комплексоутворювачі, консерванти, зволожувачі, підсолоджувачі, ароматизатори, барвники та ін.

Типовими прикладами цих інгредієнтів є:

полігідроксиловані спирти: гліцерин, пропіленгліколь та поліетиленгліколь;

комплексоутворювачі: ацетат натрію;

консерванти: метил р-гідроксибензоат та пропіл р-гідроксибензоат, бензоат натрію;

зволожувачі: гліцерил поліетиленгліколь рицинолеат;

підсолоджувачі: сахаринат натрію, сорбіт, ацесульфам та ксиліт;

гелеутворювальні речовини: блок-співполімери поліетиленгліколю та поліпропіленгліколю, такі як, наприклад, Poloxamer™ 407;

ароматизатори: м'ятний ароматизатор, природний багатокомпонентний ароматизатор та гвоздичний ароматизатор;

барвники: нітроліновий жовтий Е 104 та патентований синій Е 131.

Типовими прикладами захворювань ротової та горлової порожнини, при яких сприятливий вплив має лікування з застосуванням композиції згідно з даним винаходом, є: запалення ясен, запалення язика, стоматит, афти, пародонтоз, парадентит, ларингіт, фарингіт та мукозит, викликаний радіотерапією та хіміотерапією. Крім того, композиція згідно з винаходом є корисною для лікування наслідків стоматологічних та загальних хірургічних операцій.

Оптимальними дозованими формами композиції згідно з даним винаходом є рідини для полоскання ротової порожнини та аерозолі для ротової порожнини.

Ці дозовані форми можуть бути легко одержані згідно з технологіями, відомими спеціалістам з фармацевтичної хімії, включаючи такі етапи, як змішування, розчинення, стерилізація та ін.

Представлені нижче приклади слугують для пояснення винаходу, але не обмежують його.

Приклад 1

Рідина для полоскання ротової порожнини А

100г рідини для полоскання ротової порожнини А містять:

сіль диклофенаку з трометаміном*	0,104г
ксиліт	10,000г
Poloxamer™ 407	0,500г
бензоат натрію	0,500г
природний м'ятний ароматизатор	0,500мл

водний розчин Е 131 (1мг/мл)	0,200мл
фосфатний буфер, рН 7,3 ** qs	100г
рН	7,6

\* дорівнює 0,074 г кислотного диклофенаку  
 \*\* один літр розчину з очищеної води містить:  
 безводний гідроортофосфат натрію (5,803г),  
 безводний монокалійфосфат (3,522г) та 1N  
 гідроксид натрію (18,70мл).

#### Приклад 2

Рідина для полоскання ротової порожнини В

- 100г рідини для полоскання ротової порожнини В мають такий самий склад, що й рідина для полоскання ротової порожнини А, за винятком того, що:

- вона також містить природний багатокомпонентний ароматизатор (0,04мл) та природний гвоздичний ароматизатор (0,02мл), і

- замість 0,2мл водного розчину Е 131 (1мг/мл) вона містить 0,25мл водного розчину Е 124 (10мг/мл).

#### Порівняльний приклад 1

Рідина для полоскання ротової порожнини С

Рідину для полоскання ротової порожнини приготували з того самого складу, що й у рідині для полоскання ротової порожнини А, за винятком того, що замість фосфатного буфера, рН 7,3, застосовували очищену воду.

#### Порівняльний приклад 2

Рідина для полоскання ротової порожнини D

Рідину для полоскання ротової порожнини приготували з того самого складу, що й у рідині для полоскання ротової порожнини В, за винятком того, що замість фосфатного буфера, рН 7,8, застосовували очищену воду.

#### Стійкість

Рідини для полоскання ротової порожнини А та В виявилися стійкими.

На відміну від них. з рідин для полоскання ротової порожнини С та D з часом, зокрема, у холодних умовах, відокремлювався осад диклофенаку.

Це явище було повністю непрогнозованим по відношенню до рідин для полоскання ротової порожнини, які містять кількість солі диклофенаку з триметаміном, що не перевищує межу розчинності, вказану у вищезгаданій [публікації Fini et al.].