

(19)



(10) **LT 3969 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3969**

(51) Int. Cl.⁶: **A61K 31/435**
A61K 9/08

(21) Paraiškos numeris: **95-028**

(22) Paraiškos padavimo data: **1995 03 14**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 10 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 05 27**

(31, 32, 33) Prioritetas: **6-44184, 1994 03 15, JP**

(72) Išradėjas:

Koji Doi, JP
Hisako Sawa, JP
Yoshie Ozaki, JP
Yoshiyuki Kimura, JP

(73) Patent savininkas:

SENJU PHARMACEUTICAL Co., Ltd., 5-8, Hiranomachi 2-chome, Chuo-ku,
Osaka-shi, Osaka 541, JP

(74) Patentinis patikėtinis:

Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company,
Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Pranoprofeno stabilizavimo būdas ir stabilus skystas pranoprofeno
preparatas

(57) Referatas:

Išradimas aprašo pranoprofeno stabilizavimo būdą, patalpinus pranoprofeno vandeninį tirpalą kartu su antioksidantu arba deguonies riboto patekimo sąlygose, ir stabilaus pranoprofeno vandeninio tirpalo preparatą, susidedantį iš pranoprofeno ir antioksidanto. Pagal šį išradimą pranoprofeno irimas vandeniniame pranoprofeno tirpale yra žymiai susilpninamas. Svarbiausia, pranoprofenas tampa stabilus veikiant šviesai, todėl įmanoma ilgą laiką išlaikyti jo vandeninį tirpalą, ypač skystąjį pranoprofeno preparatą.

Šis išradimas apima pranoprofeno, pasižyminčio prieš uždegiminiu veikimu, stabilizavimo būdą vandeniniame pranoprofeno tirpale ir skystą preparatą, kurio sudėtyje esama veikliosios sudėtinės dalies, pranoprofeno, stabilizuojamo pridedant antioksidanto.

Išradimo pagrindimas

Pranoprofenas, kuris pagal cheminę nomenklatūrą vadinamas α -metil-5H-[1]benzpiran[2,3-b]piridin-7-actio rūgštimi, pasižymi stipriu prieš uždegiminiu, skausmą ir karštį mažinančiu veikimu. Tai nesteroidinis prieš uždegiminis vaistas, nesukeliantis šalutinio poveikio, komercijoje naudojamas Niflano (prekybos ženklas) pavadinimu. Jo savybės ir gamybos būdas yra aprašyti Jungtinių Amerikos Valstijų patente Nr. 3.931.295.

Taip pat buvo pasiūlyti lašai akims, turintys pranoprofeno kaip prieš uždegiminės veikliosios sudėtinės dalies, ir boro rūgšties kaip izotoninio agento, kurie ypač tinka vartoti herpes viruso sukeltų akių ligų atveju (JAV Patentas Nr. 4.607.038).

Tačiau pranoprofeno vandeninis tirpalas yra nestabilus (ypač šviesoje) ir laipsniškai yra ilgai laikant.

Taigi, šio išradimo tikslas yra pranoprofeno stabilizavimo būdas vandeniniame tirpale.

Kitas išradimo tikslas - pranoprofeno vandeninio tirpalo, kuriame užslopintas pranoprofeno irimas, gavimas.

Šiame išradime nustatyta, kad pranoprofeno irimas žymiai susilpnėja jo vandeninį tirpalą patalpinus kartu su antioksidantu arba riboto deguonies kiekio sąlygose.

Tuo būdu, išradimas ir jo tinkamesni atvejai yra šie:

- (1) Pranoprofeno stabilizavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad pranoprofeno vandeninį tirpalą talpina kartu su antioksidantu.
- (2) Pranoprofeno stabilizavimo būdas pagal (1), besiskiriantis tuo, kad į pranoprofeno vandeninį tirpalą prideda antioksidanto.
- (3) Pranoprofeno stabilizavimo būdas pagal (2), besiskiriantis tuo, kad antioksidanto ir pranoprofeno santykis pagal masę yra 0,0002-5,0 : 1.
- (4) Pranoprofeno stabilizavimo būdas pagal (1), besiskiriantis tuo, kad vandeninį pranoprofeno tirpalą sandarina konteineriye, pagamintame iš konteinerio medžiagos ir antioksidanto mišinio.
- (5) Pranoprofeno stabilizavimo būdas pagal (4), besiskiriantis tuo, kad antioksidanto ir pranoprofeno santykis pagal masę yra 0,0001-0,005 : 1.
- (6) Pranoprofeno stabilizavimo būdas pagal (4), besiskiriantis tuo, kad konteinerį gamina iš polipropileno.
- (7) Pranoprofeno stabilizavimo būdas pagal (2), besiskiriantis tuo, kad antioksidantas yra mažiausiai vienas junginys, pasirinktas iš grupės, kurią sudaro alkilfenoliai, benzpiranų dariniai, natrio tiosulfatas ir aminorūgštys.
- (8) Pranoprofeno stabilizavimo būdas pagal (7), besiskiriantis tuo, kad alkilfenolis yra mažiausiai vienas junginys, pasirinktas iš grupės, kurią sudaro dibutilhidroksitoluenas ir butilhidroksianizolas.
- (9) Pranoprofeno stabilizavimo būdas pagal (7), besiskiriantis tuo, kad benzpirano darinys yra mažiausiai vienas junginys, pasirinktas iš grupės, kurią sudaro L-askorbino rūgštis 2-[3,4-dihidro-2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-2H-1-benzpiran-6-il-hidrofosfatas] ir jos druskos.

(10) Pranoprofeno stabilizavimo būdas pagal (7), besiskiriantis tuo, kad mažiausiai viena aminorūgštis yra pasirinkta iš grupės, kurią sudaro metioninas, triptofanas ir histidinas.

(11) Pranoprofeno stabilizavimo būdas pagal vieną iš (4)–(6), besiskiriantis tuo, kad antioksidantas yra mažiausiai vienas alkilfenolis.

(12) Pranoprofeno stabilizavimo būdas pagal (11), besiskiriantis tuo, kad alkilfenolis yra mažiausiai vienas junginys, pasirinktas iš grupės, kurią sudaro dibutilhidroksitoluenas ir butilhidroksianizolas.

(13) Pranoprofeno stabilizavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad vandeninį pranoprofeno tirpalą talpina riboto deguonies kiekio sąlygose.

(14) Pranoprofeno stabilizavimo būdas pagal (13), besiskiriantis tuo, kad konteinerį, kuriame buvo sandarintas vandeninis pranoprofeno tirpalas, sandarina konteineryje ar įvynioja konteinerį į dangalą kartu su deoksigenuojančiu agentu.

(15) Pranoprofeno stabilizavimo būdas pagal (13), besiskiriantis tuo, kad vandeninį pranoprofeno tirpalą sandarina mažo pralaidumo deguoniui konteineryje arba apdengia tirpalą mažo pralaidumo deguoniui dangalu.

(16) Stabilizavimo būdas pagal (1), besiskiriantis tuo, kad vandeninis pranoprofeno tirpalas yra akių lašai ar kolunariumas.

(17) Stabilizavimo būdas pagal (13), besiskiriantis tuo, kad vandeninis pranoprofeno tirpalas yra akių lašai ar kolunariumas.

(18) Stabilus skystas pranoprofeno preparatas, kurį sudaro pranoprofenas ir antioksidantas.

(19) Skystas preparatas pagal (18), kuriame antioksidantas yra mažiausiai vienas junginys, pasirinktas iš grupės, kurią sudaro alkilfenoliai, benzpiranų dariniai, natrio tiosulfatas ir aminorūgštys.

(20) Skystas preparatas pagal (18), kuriame alkilfenolis yra mažiausiai vienas junginys, pasirinktas iš grupės, kurią sudaro dibutilhidroksitoluenas ir butilhidroksianizolas.

(21) Skystas preparatas pagal (19), kuriame benzpiranas yra mažiausiai vienas junginys, pasirinktas iš grupės, kurią sudaro L-askorbino rūgšties 2-[3,4-dihidro-2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-2H-1-benzpiran-6-il-hidrofosfatas] ir jos druskos.

(22) Skystas preparatas pagal (19), kuriame aminorūgštis yra mažiausiai vienas junginys, pasirinktas iš grupės, kurią sudaro metioninas, triptofanas ir histidinas.

(23) Skystas preparatas pagal (18), kuriame antioksidanto ir pranoprofeno santykis pagal masę yra 0,0002-5,0 : 1.

(24) Skystas preparatas pagal (18), kuriame minėtas preparatas yra akių lašai.

(25) Skystas preparatas pagal (18), kuriame minėtas preparatas yra kolunariumas.

Smulkus išradimo aprašymas

Pirmasis šio išradimo atvejis, liečiantis stabilizavimo būdą, yra susijęs su pranoprofeno vandeninio tirpalo patalpinimu kartu su antioksidantu, kuris realizuojamas, pavyzdžiui, (i) pridėdant antioksidanto į pranoprofeno vandeninį tirpalą (Atvejis I) arba (ii) sandarinant pranoprofeno vandeninį tirpalą konteineryje, pagamintą iš konteinerio medžiagos ir antioksidanto (Atvejis II). Atvejai I ir II gali būti taikomi kartu.

I Atveju naudojamas antioksidantas yra, pavyzdžiui, alkilfenoliai, benzpiranų dariniai, natrio tiosulfatas ir aminorūgštys.

Alkilfenolių pavyzdžiais esti dibutilhidroksitoluenas (BHT), butilhidroksianizolas (BHA), n-propilgalatas ir katecholas, pirmenybė teikiama BHT ir BHA.

Benzpirano darinių pavyzdžiais yra tokoferolas, tokolas, L-askorbino rūgštis 2-[3,4-dihidro-2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-2H-1-benzpiran-6-il-hidrofosfatas] ir jos druskos, pirmenybė teikiama L-askorbino rūgštis 2-[3,4-dihidro-2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-2H-1-benzpiran-6-il-hidrofosfato] kalio druskai (EPC-K₁).

Aminorūgštis yra, pavyzdžiui, metioninas, triptofanas ar histidinas, pirmenybė teikiama metioninui ir triptofanui.

Pridedant antioksidanto į pranoprofeno vandeninį tirpalą I Atveju, antioksidanto ir pranoprofeno santykis pagal masę yra, paprastai, 0,0002-5,0 : 1, geriau 0,002-2,5 : 1.

II Atveju, kai pranoprofeno vandeninis tirpalas sandarinamas konteineriye, pagamintame iš konteinerio medžiagos ir antioksidanto mišinio, medžiaga konteinerio gamybai parenkama iš paprastai naudojamų plastikiniams konteineriams gaminti medžiagų, kaip antai, poliolefinų [pvz., polietileno (PE) ir polipropileno (PP)], pirmenybė teikiama PP'ui.

Mišinį konteineriui sudaro konteinerio medžiaga ir antioksidantas. Antioksidanto ir medžiagos santykis pagal masę, pavyzdžiui, yra 0,0001-0,005 : 1, geriau 0,0005-0,005 : 1.

II Atveju yra naudojamas antioksidantas, pavyzdžiui, fenolis, kaip antai, alkilfenolis, alkildifenolis ar tiobisalkilfenolis.

Alkilfenolio pavyzdžiais yra dibutilhidroksitoluenas (BHT), butilhidroksianizolas (BHA), n-propilgalatas, stearil-β-(3,5-di-t-butyl-4-hidroksifenil)propionatas, tetrakis[3(3,5-ditretbutyl-4-hidroksifenil)propioniloksi]metilmetanas, 1,3,5-tris(3,5-ditretbutyl-4-hidroksibenzil)-1H,2H,3H-triazin-2,4,6-trionas, 1,3,5-tris[(3,5-di-tret-butyl-4-hidroksibenzil)-2,4,6-trimetil]benzenas ir 3,9-bis[2-(3-(3-tretbutyl-4-hidroksi-5-metilfenil)propioniloksi)-1,1-dimetiletil]-

2,4,8,10-tetraoksispiro[5,5]undekanas, pirmenybė teikiama BHT ir BHA.

Alkilfenolio pavyzdžiais yra 2,2'-metilenbis(4-metil-6-tretbutilfenolis), 4,4'-butilidenbis(2-tretbutil-5-metilfenolis) ir 2-tretbutil-6-(3-tretbutil-2-hidroksi-5-metilbenzil)-4-metilfenilakrilatas.

Tiobisalkilfenolio pavyzdžiu yra 4,4'-tiobis(2-tretbutil-5-metilfenolis).

Antrasis šio išradimo stabilizavimo būdo atvejis yra pranoprofeno vandeninio tirpalo patalpinimas riboto deguonies kiekio sąlygose. Pavyzdžiui, konteineris, kuriame užsandarintas pranoprofeno vandeninis tirpalas, yra sandarinamas kitame konteineryje ar įvyniojamas į dangalą kartu su deoksigenatoriumi (sugeriančia deguonį medžiaga) (Atvejis III), arba pranoprofeno vandeninio tirpalas esti sandarinamas konteineryje, pasižyminčiame mažu pralaidumu deguoniui, arba įvyniojamas į dangalą, turintį mažą pralaidumą deguoniui (Atvejis IV).

III Atveju konteineriui ypatingų reikalavimų, išskyrus tai, kad jame galima būtų sandarinti pranoprofeno vandeninį tirpalą, nekeliama, ir geriau pasirenkamas konteineris, pagamintas iš turinčios antioksidanto medžiagos, pasirinktos iš tų medžiagų, kurios išvardintos aukščiau minėtame Atvejyje II, ir pasižymintis mažu pralaidumu deguoniui konteineris, kuris bus aprašytas žemiau.

Deoksigenuojanti medžiaga, naudojama Atvejyje III, yra parenkama iš geležies miltelių, geležies oksido, askorbino rūgšties ir katecholo, pirmenybė teikiama geležies oksidui. Geriau, jei deoksigenuojanti medžiaga supakuojama maišelyje ir pan., pagamintame iš deguoniui pralaidžios medžiagos ir patogiame naudoti.

Konteineriui ir konteinerio, kuriame pranoprofeno vandeninis tirpalas buvo užsandarintas, dangalui kartu su deoksigenuojančia medžiaga pagal Atvejį III nėra keliama jokių

ypatingų reikalavimų, išskyrus tai, kad jie būtų tinkami apdengti tiek konteinerį, kuriame pranoprofeno vandeninis tirpalas buvo užsandarintas, tiek deoksigenuojančią medžiagą tokiu būdu, kad jų nesiektų oras iš išorės. Konteinerių pavyzdžiais gali būti plastikiniai ir stikliniai konteineriai, o dangalų pavyzdžiais esti plastikiniai ir aliuminio dangalai. Konteineriai ir dangalai gali būti pagaminti iš medžiagų, turinčių antioksidantų, apibrėžtų aukščiau minėtame Atvejyje II, arba pasižymėti mažu pralaidumu deguoniui, kas bus aptarta žemiau. Pagal Atvejį III antioksidanto taip pat galima pridėti į vandeninį pranoprofeno tirpalą.

Geriau, jei Atvejyje IV naudojami konteineriai ir dangalai, yra pagaminti iš medžiagų, pasižyminčių mažu pralaidumu deguoniui, ne didesniu nei $120 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ val.} \cdot \text{atm}$ [20°C ir 90 % santykinė drėgmė (SD), medžiagos storis 25 μm], dar geriau, ne didesniu nei $70 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ val.} \cdot \text{atm}$ [20°C ir 90 % SD, medžiagos storis 25 μm], kaip antai, pagaminti iš akrilonitrilo dervų [pvz., iš akrilonitrilstireno (AS) ir akrilonitrilbutadienstireno (ABS)] ir polietilentereftalato (PET), ypatingai suteikiant pirmenybę PET.

Šio išradimo tirpiklio, naudojamo paruošti skystą preparatą ir vandeninį pranoprofeno tirpalą, pavyzdžiu yra sterilus išgrynintas vanduo, ypač distiliuotas vanduo injekcijoms. Pranoprofeno veikliosios sudėtinės dalies koncentracija paprastai esti 0,01–2,0 m/t %, geriau 0,05–1,0 m/t %, ji yra didinama ar mažinama priklausomai nuo konkretaus panaudojimo tikslo.

Siame išradime skystam pranoprofeno preparatui yra pasirenkamas toks pat, kaip ir Atvejyje I, antioksidantas.

Toliau, šio išradimo skystame preparate gali būti, esant reikalui, įvairių priedų, kaip antai, buferių, izotoninių agentų, tirpdančiųjų medžiagų, konservantų, tirštiklių, chelatinių junginių, pH reguliuojančių ir aromatinių medžiagų.

Buferių pavyzdžiais yra fosfatinis buferis (pvz., natrio dihidrofosfatas-dinatrio hidrofosfatas ir kalio dihidrofosfatas-kalio hidroksidas), boratinis buferis (pvz., boro rūgštis-natrio tetraboratas), citratinis buferis (pvz., natrio citratas-natrio hidroksidas), tartratinis buferis (pvz., vyno rūgštis-natrio tartratas), acetatinis buferis (pvz., acto rūgštis-natrio acetatas), karbonatinis buferis (pvz., natrio karbonatas-citrinos rūgštis ir natrio karbonatas-boro rūgštis) ir aminorūgštis (pvz., natrio glutamatas ir ϵ -aminokaprono rūgštis).

Naudojant vandeninį pranoprofeno tirpalą kaip akių lašus, geriau tinka boratinis, acetatinis ar karbonatinis buferiai, kurie mažina erzinimą.

Izotoninių medžiagų pavyzdžiais gali būti sacharidai, kaip antai, sorbitas, gliukozė ir manitas, polihidroksiliai alkoholiai, kaip antai, glicerolis ir propileno glikolis, druskos, kaip antai, natrio chloridas ir natrio tetraboratas, ir boro rūgštis.

Tirpdančiųjų medžiagų pavyzdžiais yra nejoninės paviršiaus aktyviosios medžiagos, kaip antai, polioksietilen-sorbito monooleatas (polisorbato-80), polioksietilenmono-stearatas, polietileno glikolis ir polioksietilenhidrintas ricinos aliejus.

Konservantų pavyzdžiais yra ketvirtinio amonio druskos, kaip antai, benzalkonio chloridas, benzetonio chloridas ir cetilpiridino chloridas, p-hidroksibenzoatai, kaip antai, metil-p-hidroksibenzoatas, etil-p-hidroksibenzoatas, propil-p-hidroksibenzoatas ir butil-p-hidroksibenzoatas, benzilo alkoholis, fenetilo alkoholis, sorbino rūgštis ir jos druskos, timerosalis, chlorbutanolis ir natrio dehidroacetatas.

Tirštiklių pavyzdžiais gali būti polivinilpirolidonas, hidroksietilceliuliozė, hidroksipropilceliuliozė, metil-celiuliozė, hidroksipropilmetilceliuliozė, karboksimetil-celiuliozė ir jų druskos.

Chelatinių junginių pavyzdžiais yra dinatrio edetatas ir citrinų rūgštis.

pH-reguliuojančių medžiagų pavyzdžiais yra druskos rūgštis, citrinų rūgštis, fosforo rūgštis, acto rūgštis, vyno rūgštis, natrio hidroksidas, kalio hidroksidas, natrio karbonatas ir natrio hidrokarbonatas.

Aromatinių junginių pavyzdžiais yra 1-mentolas, borneolas, kamforas (pvz., dl-kamforas) ir eukaliptų aliejus.

Šio išradimo skystas preparatas yra vartojamas kaip akių lašai, kolunariumas ir pan. Kai naudojamas kaip akių lašai, jo pH paprastai nustatomas apie 6,0-8,5, geriau apie 7,0-8,0, ir, kai naudojamas kaip kolunariumas, preparato pH paprastai nustatomas 6,0-8,5, geriau apie 7,0-8,0.

Kadangi šio išradimo skysto preparato paruošimo būdas kinta priklausomai nuo skysto preparato rūšies, tai kiekvienam skystajam preparatui gali būti taikomas žinomas metodas.

Siame išradime skystojo preparato dozė, kai jis vartojamas kaip akių lašai, yra kiekis, kurio pakanka efektyviai gydyti akių uždegimą, ir kuris kinta priklausomai nuo simptomų ir uždegimo pobūdžio. Paprastai dozė esti 5,0-1.000 μg vienam kartui, geriau 25-500 μg vienam kartui, skiriant nuo 2 iki 5 kartų per dieną.

Smulkiau išradimas aprašomas šiuose eksperimentiniuose pavyzdžiuose ir pavyzdžiuose.

Eksperimentinis pavyzdys 1 (Stabilumo testas Nr.1)

0,1 s/t% pranoprofeno tirpalas (1,6 m/t% boro rūgštis; atitinkamas kiekis natrio tetraborato; 0,01 m/t% dinatrio edetato; 0,005 m/t% benzalkonio chlorido; 0,1 m/t% polisorbato-80; atitinkamas kiekis sterilaus gryno vandens) išpilstomas į konteinerius, pagamintus pridodant BHT iki 0,05, 0,1 ar 0,5 m/t% [deguonies pralaidumas 25 μm storio bandomajame pavyzdyje lygus 3 800 $\text{cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ val} \cdot \text{atm}$ (20°C ir 90% SD); Japonijos Pramoninių Standartų dujų

pralaidumo plastikiniuose sluoksniuose ir plokštėse testavimo metodas, vienodo slėgio metodas [Japonijos Standartų Asocijacija, JIS Handbook, p. 400, Tokyo (1991)], ir į 15 ml polietileno tereftalato konteinerius [deguonies pralaidumas 25 μm storio bandomajame pavyzdyje lygus 63 $\text{cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ val} \cdot \text{atm}$ (20°C ir 90% SD); Japonijos Pramoninių Standartų dujų pralaidumo plastikiniuose sluoksniuose ir plokštėse testavimo metodas, vienodo slėgio metodas [Japonijos Standartų Asocijacija, JIS Handbook, p. 400, Tokyo (1991)], ir laikoma tamsoje 36 mėnesius, kambario temperatūroje. Laikymo metu periodiškai buvo nustatomas likutinis pranoprofeno kiekis konteineriuose naudojant didelės skiriamosios gebos skystinę chromatografiją. Rezultatai parodyti 1 lentelėje.

1 lentelė

Konteineris	Likutinis pranoprofeno kiekis (%)					
	Tik paga- minus	3 mėn.	6 mėn.	12 mėn.	24 mėn.	36 mėn.
PP (kontrolė)	100,0	95,6	93,9	–	81,9	78,5
PP-05	100,0	100,4	99,3	99,0	98,5	100,2
PP-01	100,0	100,4	98,3	98,1	95,4	96,0
PP-005	100,0	100,4	98,3	97,0	93,2	93,3
PET	100,0	99,5	101,0	100,3	100,8	99,4

PP : polipropileno konteineris be BHT,
deguonies pralaidumas 3 800 $\text{cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ val} \cdot \text{atm}$
(20°C ir 90% SD, 25 μm);

PP-05 : polipropileno konteineris su 0,5 % BHT;

PP-01 : polipropileno konteineris su 0,1 % BHT;

PP-005: polipropileno konteineris su 0,05 % BHT;

PET : polietileno tereftalato konteineris be BHT;
deguonies pralaidumas 63 $\text{cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ val} \cdot \text{atm}$
(20°C ir 90% SD, 25 μm);

Iš pateiktų 1 lent. duomenų akivaizdu, kad geresnis pranoprofeno irimo slopinimas yra gaunamas laikant pranoprofeną konteineriuose PP, kurie pagaminti iš medžiagos, turinčios BHT, ir konteineriuose PET su mažu pralaidumu deguoniui.

Eksperimentinis pavyzdys 2 (Stabilumo testas Nr.2)

BHT ar natrio tiosulfato pridedama į pagrindinės sudėties tirpalą (0,1 m/t% pranoprofeno tirpalo; 1,6 m/t% boro rūgšties; atitinkamas kiekis natrio tetraborato; 0,01 m/t% dinatrio edetato; 0,005 m/t% benzalkonio chlorido; 0,1 m/t% polisorbato-80; atitinkamas kiekis sterilaus gryno vandens) ir mišinys supilamas į 5 ml talpos polipropileno konteinerius. Po to konteineriai laikomi 39 mėn. tamsoje, kambario temperatūroje. Likutinis pranoprofeno kiekis konteineriuose nustatomas naudojant didelės skiriamosios gebos skystinę chromatografiją. Rezultatai parodyti 2 lent.

2 lentelė

Pridedama medžiaga	Koncentracija	Likutinis pranoprofeno kiekis (%)	
		Tik pagaminus	po 39 mėn.
Kontrolė (nepridėta)	0	100,0	78,5
BHT	0,0004	100,0	99,6
"	0,0001	100,0	94,7
Natrio tiosulfatas	0,1	100,0	93,0

Iš pateiktų 2 lent. duomenų akivaizdu, kad geresnis pranoprofeno irimo slopinimas yra gaunamas pridedant atitinkamą antioksidantą.

Eksperimentinis pavyzdys 3 (Stabilumo testas Nr.3)

Į pagrindinės sudėties tirpalą (0,05 m/t% pranoprofeno tirpalo; 1,6 m/t% boro rūgšties; atitinkamas kiekis natrio tetraborato; 0,01 m/t% dinatrio edetato; 0,005 m/t% benzalkonio chlorido; 0,1 m/t% polisorbato-80; atitinkamas kiekis sterilaus gryno vandens) pridedama BHT, BHA, L-askorbininės rūgšties 2-[3,4-dihidro-2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-2H-1-benzpiran-6-il-hidrofosfato]

kalio druskos (EPC-K₁), metionino, triptofano ar histidino, ir gautasis mišinys išpilstomas į bespalvius 15 ml talpos polietileno tereftalato konteinerius. Po to konteineriai laikomi fluorescecentinių lempų šviesoje (20 W). Esant 100 000 lx val. bendrajam apšvietimui buvo nustatomas likutinis pranoprofeno kiekis konteineriuose didelės skiriamosios gebos skystinės chromatografijos pagalba. Duomenys pateikti 3 lent.

3 lentelė

Pridedama medžiaga	Koncentracija (%)	Likutinis pranoprofeno kiekis (%)	
		Tik pagaminus	Apšvietus 100 000 lx·val
Kontrolė (nepridėta)	0	100,0	52,5
BHT	0,005	100,0	98,0
"	0,002	100,0	96,6
"	0,0002	100,0	70,8
BHA	0,002	100,0	92,8
EPC-K ₁	0,05	100,0	79,1
"	0,001	100,0	70,5
"	0,0001	100,0	68,2
Metioninas	0,24	100,0	95,2
Triptofanas	0,06	100,0	96,9
Histidinas	0,13	100,0	75,9

Iš 3 lent. duomenų akivaizdu, kad pranoprofeno irimas, sukeltas apšvitinimo šviesa, yra stipriai slopinamas pridėjus atitinkamų antioksidantų.

Eksperimentinis pavyzdys 4 (Stabilumo testas Nr.4)

0,1 m/t % pranoprofeno tirpalas (1,6 m/t % boro rūgštis; atitinkamas kiekis natrio tetraborato; 0,01 m/t % dinatrio edetato; 0,005 m/t % benzalkonio chlorido; 0,1 m/t % polisorbato-80; atitinkamas kiekis sterilaus gryno vandens) išpilstomas į 5 ml talpos polipropileno konteinerius ir jie standžiai užkemšami. Konteineriai kartu su geležies oksidu

(Angeles Z-30, pagaminta Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc), naudojamu kaip deoksigenatorius, apvyniojami daugiasluoksne polipropileno/polivinilo alkoholio/polietileno plėvele ir laikomi kambario temperatūroje 30 mėn. Laikymo metu periodiškai buvo nustatomas likutinis pranoprofeno kiekis konteineriuose naudojant didelės skiriamosios gebos skystinę chromatografiją. Rezultatai parodyti 4 lent.

4 lentelė

Apvalkalas	Likutinis pranoprofeno kiekis (%)				
	Tik paga- minus	2 mėn.	6 mėn.	9 mėn.	30 mėn.
Neįvyniotas	100,0	95,1	89,4	92,0	80,3
Įvyniota į plėvelę (su deoksigenatorium)	100,0	98,1	97,6	97,2	101,0
Įvyniota į plėvelę (su N ₂ pakaitalu)	100,0	95,0	93,4	89,5	88,5

Naudota: polipropileno konteineriai be BHT;
daugiasluoksnės polipropileno/polivinilo alkoholio/
polietileno plėvelės;
geležies oksido deoksigenatorius (Angeles Z-30;
pagaminta Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc).

Iš pateiktų 4 lent. duomenų akivaizdu, kad žymus pranoprofeno irimo slopinimas gaunamas užsandarinus konteinerį, kuriame vandeninis pranoprofeno tirpalas talpinamas kartu su deoksigenuojančiu agentu.

1 pavyzdys (Lašai akims)

(1) Pranoprofenas	0,2 g
(2) Dinatrio hidrofosfatas	0,5 g
(3) Natrio dihidrofosfatas	0,1 g
(4) Polioksietileno hidrintas ricinos aliejus-60	0,1 g

(5) Polivinilo alkoholis	0,2 g
(6) Natrio chloridas	0,8 g
(7) Benzetonio chloridas	0,007 g
(8) BHT	0,01 g
(9) Natrio hidroksidas	atitinkamas kiekis
(10) Sterilus grynintas vanduo	atitinkamas kiekis

Iš viso: 100 ml

(5) pridedama į maždaug 70 ml (10) ir gautas mišinys yra maišomas kaitinant iki ištirps. Į šį tirpalą pridedama (4) ir (8) medžiagos ir mišinys maišomas iki susidarys vienalytė dispersija. Tuomet mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros. Jame ištirpinama (1), (2), (3), (6) ir (7) medžiagos ir tirpalo pH nustatomas 7,2, naudojant (9) medžiagą. Pagaliau pridedama (10) iki 100 ml bendro kiekio ir mišinys išpilstomas į 5 ml konteinerius PE, skirtus akių lašams.

2 pavyzdys (Lašai akims)

(1) Pranoprofenas	0,4 g
(2) Natrio chloridas	0,5 g
(3) Polisorbatas-80	0,15 g
(4) Polietileno glikolis	0,5 g
(5) Citrinų rūgštis	0,2 g
(6) Benzalkonio chloridas	0,009 g
(7) Natrio tiosulfatas	0,01 g
(8) Natrio karbonatas	atitinkamas kiekis
(9) Sterilus grynintas vanduo	atitinkamas kiekis

Iš viso: 100 ml

(1), (2), (3), (4), (5), (6), ir (7) yra ištirpinami maždaug 70 ml (9) ir pH nustatomas 8,0, naudojant (8). Pridedama (9) iki 100 ml bendro kiekio ir mišinys išpilstomas į 5 ml konteinerius PP, skirtus akių lašams.

3 pavyzdys (Lašai akims)

(1) Pranoprofenas	0,1 g
(2) Kalio dihidrofosfatas	0,3 g
(3) Koncentruotas glicerolis	2,6 g
(4) Kalio hidroksidas	atitinkamas kiekis
(5) Dinatrio edetatas	0,01 g
(6) EPC-K ₁	0,05 g
(7) Metil-p-hidroksibenzoatas	0,026 g
(8) Propil-p-hidroksibenzoatas	0,014 g
(9) Sterilus grynintas vanduo	atitinkamas kiekis
Iš viso:	100 ml

80 ml sterilaus gryninto vandens (9), pašildyto iki 90°C, ištirpinama (7) ir (8). Mišinys atvėsinaamas iki kambario temperatūros. Ištirpinus jame atitinkamą kiekį (4), po to ištirpinama (1), (2), (3), (5) ir (6). Naudojant (4), mišinio pH nustatomas 6,5. Pridedama (9) iki 100 ml bendro kiekio ir mišinys išpilstomas į 10 ml polikarbonatinius konteinerius, skirtus akių lašams.

4 pavyzdys (Lašai akims)

(1) Pranoprofenas	0,1 g
(2) Boro rūgštis	1,6 g
(3) Natrio tetraboratas	atitinkamas kiekis
(4) Dinatrio edetatas	0,01 g

(5) Polisorbatas-80	0,15 g
(6) Benzalkonio chloridas	0,007 g
(7) Sterilus grynintas vanduo	atitinkamas kiekis

Iš viso: 100 ml

(1), (2), (3), (4), (5) ir (6) yra ištirpinami maždaug 80 ml (9) ir pH nustatomas 7,0, naudojant (3). Pridedama (7) iki 100 ml bendro kiekio ir mišinys išpilstomas į 5 ml konteinerius PP, skirtus akių lašams, kuriuose esama 0,5 % BHT.

5 pavyzdys (Lašai akims)

(1) Pranoprofenas	0,1 g
(2) Boro rūgštis	1,6 g
(3) Natrio tetraboratas	atitinkamas kiekis
(4) Dinatrio edetatas	0,01 g
(5) Polisorbatas-80	0,15 g
(6) Benzalkonio chloridas	0,007 g
(7) Sterilus grynintas vanduo	atitinkamas kiekis

Iš viso: 100 ml

(1), (2), (3), (4), (5) ir (6), yra ištirpinami maždaug 80-yje ml (7) ir pH nustatomas 7,0, naudojant (3). Pridedama (7) iki 100 ml bendro kiekio ir mišinys išpilstomas į 5 ml konteinerius PP, skirtus akių lašams. Konteineris ir geležies oksidas (Angeles Z-30, pagaminta Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc) apvyniojami daugiasluoksne polipropileno/polivinilo alkoholio/polietileno plėvele.

6 pavyzdys (Lašai akims)

(1) Pranoprofenas	0,05 g
(2) Boro rūgštis	1,6 g
(3) Natrio tetraboratas	atitinkamas kiekis
(4) Dinatrio edetatas	0,01 g
(5) Benzalkonio chloridas	0,005 g
(6) 1-mentolas	0,002 g
(7) dl-kamparas	0,0005 g
(8) Polisorbatas-80	0,1 g
(9) Sterilus grynintas vanduo	atitinkamas kiekis

Iš viso: 100 ml

(1), (2), (3), (4) ir (5) ištirpinami maždaug 70 ml (9). (6), (7) ir (8) sumaišomi ir tolygiai disperguojami 20 ml (9), pakaitinto iki maždaug 60°C. Ši dispersija pridedama į prieš tai minėtą tirpalą. Naudojant (3), mišinio pH nustatomas 7,5 ir pridedama (9) iki bendro 100 ml kiekio. Mišinys išpilstomas į 15 ml talpos konteinerius PET, skirtus akių lašams ir apsaugotus nuo šviesos poveikio.

7 pavyzdys (Kolunariumas)

(1) Pranoprofenas	0,4 g
(2) Natrio citratas	0,2 g
(3) Polisorbatas-80	0,1 g
(4) Glicerolis	2,6 g
(5) Benzetonio chloridas	0,007 g
(6) Metioninas	0,24 g
(7) Natrio hidroksidas	atitinkamas kiekis
(8) Sterilus grynintas vanduo	atitinkamas kiekis

Iš viso: 100 ml

(1), (2), (3), (4), (5) ir (6) ištirpinami maždaug 70 ml (8) ir naudojant (7) mišinio pH nustatomas 7,5. Pridedama (8) iki bendro 100 ml kiekio ir mišinys išpilstomas į 5 ml talpos konteinerius PP, skirtus kolunariumui.

8 pavyzdys (Kolunariumas)

(1) Pranoprofenas	1,0 g
(2) Boro rūgštis	1,2 g
(3) Natrio tetraboratas	0,8 g
(4) Dinatrio edetatas	0,01 g
(5) Polisorbatas-80	0,15 g
(6) Benzalkonio chloridas	0,007 g
(7) Natrio hidroksidas	atitinkamas kiekis
(8) Sterilus grynintas vanduo	atitinkamas kiekis

Iš viso: 100 ml

(1), (2), (3), (4), (5) ir (6) ištirpinami maždaug 80 ml (8) ir naudojant (7) mišinio pH nustatomas 7,0. Pridedama (8) iki bendro 100 ml kiekio ir mišinys išpilstomas į 8 ml talpos konteinerius PE, skirtus kolunariumui. Konteineris ir geležies oksidas (Angeles Z-30; pagaminta Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc) apvyniojami daugiasluoksne polipropileno/ polivinilo alkoholio/polietileno plėvele.

Remiantis šiuo išradimu aktyviosios sudėtinės dalies, pranoprofeno, irimas yra žymiai slopinamas. Ypač svarbu, kad pranoprofenas tampa stabilus šviesos poveikiui, todėl įmanomas ilgalaikis pranoprofeno vandeninio tirpalo laikymas.

ISRADIMO APIBREŽTIS

1. Pranoprofeno stabilizavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad pranoprofeno vandeninį tirpalą talpina kartu su antioksidantu.

2. Pranoprofeno stabilizavimo būdas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad į pranoprofeno vandeninį tirpalą prideda antioksidanto.

3. Pranoprofeno stabilizavimo būdas pagal 2 punktą, besiskiriantis tuo, kad antioksidanto ir pranoprofeno santykis pagal masę yra 0,0002-5,0 : 1.

4. Pranoprofeno stabilizavimo būdas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad vandeninį pranoprofeno tirpalą sandarina konteineriye, pagamintame iš konteinerio medžiagos ir antioksidanto mišinio.

5. Pranoprofeno stabilizavimo būdas pagal 4 punktą, besiskiriantis tuo, kad antioksidanto ir pranoprofeno santykis pagal masę yra 0,0001-0,005 : 1.

6. Pranoprofeno stabilizavimo būdas pagal 4 punktą, besiskiriantis tuo, kad konteinerį gamina iš polipropileno.

7. Pranoprofeno stabilizavimo būdas pagal 2 punktą, besiskiriantis tuo, kad antioksidantas yra mažiausiai vienas junginys, pasirinktas iš grupės, kurią sudaro alkilfenoliai, benzpiranų dariniai, natrio tiosulfatas ir aminorūgštys.

8. Pranoprofeno stabilizavimo būdas pagal 7 punktą, besiskiriantis tuo, kad alkilfenolis yra mažiausiai vienas junginys, pasirinktas iš grupės, kurią sudaro dibutilhidroksitoluenas ir butilhidroksianizolas.

9. Pranoprofeno stabilizavimo būdas pagal 7 punktą, besiskiriantis tuo, kad benzpirano darinys yra mažiausiai vienas junginys, pasirinktas iš grupės, kurią sudaro L-askorbino rūgštis 2-[3,4-dihidro-2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetil-tridecil)-2H-1-benzpiran-6-il-hidrofosfatas]

ir jos druskos.

10. Pranoprofeno stabilizavimo būdas pagal 7 punktą, besiskiriantis tuo, kad mažiausiai viena aminorūgštis yra pasirinkta iš grupės, kurią sudaro metioninas, triptofanas ir histidinas.

11. Pranoprofeno stabilizavimo būdas pagal vieną iš 4-6 punktų, besiskiriantis tuo, kad antioksidantas yra mažiausiai vienas alkilfenolis.

12. Pranoprofeno stabilizavimo būdas pagal 11 punktą, besiskiriantis tuo, kad alilfenolis yra mažiausiai vienas junginys, pasirinktas iš grupės, kurią sudaro dibutilhidroksitoluenas ir butilhidroksianizolas.

13. Pranoprofeno stabilizavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad vandeninį pranoprofeno tirpalą talpina deguonies riboto patekimo sąlygose.

14. Pranoprofeno stabilizavimo būdas pagal 13 punktą, besiskiriantis tuo, kad konteinerį, kuriame buvo sandarintas vandeninis pranoprofeno tirpalas, sandarina kitame konteineryje ar įvynioja konteinerį į dangalą, kartu su deoksigenuojančiu agentu.

15. Pranoprofeno stabilizavimo būdas pagal 13 punktą, besiskiriantis tuo, kad vandeninį pranoprofeno tirpalą sandarina mažo pralaidumo deguoniui konteineryje arba apdengia tirpalą mažo pralaidumo deguoniui dangalu.

16. Stabilizavimo būdas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad vandeninis pranoprofeno tirpalas yra akių lašai ar kolunariumas.

17. Stabilizavimo būdas pagal 13 punktą, besiskiriantis tuo, kad vandeninis pranoprofeno tirpalas yra akių lašai ar kolunariumas.

18. Stabilus skystas pranoprofeno preparatas, kurį sudaro pranoprofenas ir antioksidantas.

19. Skystas preparatas pagal 18 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėtame preparate antioksidantas yra mažiausiai vienas junginys, pasirinktas iš grupės, kurią sudaro alkilfenoliai, benzpiranų dariniai, natrio tiosulfatas ir aminorūgštys.

20. Skystas preparatas pagal 18 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėtame preparate alkilfenolis yra mažiausiai vienas junginys, pasirinktas iš grupės, kurią sudaro dibutilhidroksitoluenas ir butilhidroksianizolas.

21. Skystas preparatas pagal 19 punktą, besiskiriantis tuo, kad jame benzpiranas yra mažiausiai vienas junginys, pasirinktas iš grupės, kurią sudaro L-askorbino rūgšties 2-[3,4-dihidro-2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-2H-1-benzpiran-6-il-hidrofosfatas] ir jos druskos.

22. Skystas preparatas pagal 19 punktą, besiskiriantis tuo, kad jame aminorūgštis yra mažiausiai vienas junginys, pasirinktas iš grupės, kurią sudaro metioninas, triptofanas ir histidinas.

23. Skystas preparatas pagal 18 punktą, besiskiriantis tuo, kad jame antioksidanto ir pranoprofeno santykis pagal masę yra 0,0002-5,0 : 1.

24. Skystas preparatas pagal 18 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėtas preparatas yra akių lašai.

25. Skystas preparatas pagal 18 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėtas preparatas yra kolunariumas.