



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **72737** (13) **U**  
(51) МПК

**C07C 57/30** (2006.01)

**C07C 51/41** (2006.01)

**C07C 279/14** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2012 02157</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Доровський Олександр Вікторович (UA),</b> <b>Хорунжий Генадій Генадійович (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>24.02.2012</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ</b> <b>ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "ФАРМАЦЕВТИЧНА</b> <b>ГРУПА "ЗДОРОВ'Я",</b> вул. Шевченка, 22, м. Харків, 61013 (UA)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>27.08.2012</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Михайлюк Валентин Іванович, реєстр.</b> <b>№1</b>
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>27.08.2012, Бюл.№ 16</b>	

**(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ ТВЕРДОГО РОЗЧИНУ ІБУПРОФЕНУ З L-АРГІНІНОМ**

**(57) Реферат:**

Спосіб отримання твердого розчину ібупрофену та L-аргініну, що включає розчинення вихідних субстанцій у розчиннику та їх подальшу кристалізацію, причому отримують водний розчин L-аргініну, до розчину додають ібупрофен, проводять сумісну кристалізацію шляхом упарювання отриманого розчину.

UA 72737 U



Корисна модель належить до області отримання фармацевтичних препаратів. Конкретніше вона може бути використана для отримання твердих сумішей, що містять ібупрофен.

Ібупрофен - лікарський засіб, який є нестероїдним протизапальним препаратом з групи похідних пропіонової кислоти і має анальгетичну, жарознижувальну та протизапальну дію за рахунок невідбиркової блокади ЦОГ-1 та ЦОГ-2, а також інгібуючого впливу на синтез простагландинів. До недоліків даної речовини як діючої відносять малу розчинність (особливо у кислих середовищах) та кислотні властивості (ібупрофен - органічна кислота), які призводять до кровотечі та виразок шлунку (Sean C. Sweetman, ed (2009). Martindale: The Complete Drug Reference (36th edition ed.), London: Pharmaceutical Press, p. 64).

Через незначну розчинність ібупрофен неможливо застосовувати як рідку лікарську форму для перорального застосування.

Для усунення вказаних недоліків застосовуються різні способи отримання розчинних у воді форм ібупрофену. Наприклад, пероральне введення аргінату ібупрофену забезпечує досягнення максимальної концентрації ібупрофену в плазмі швидше, ніж пероральне введення твердого S(+)-ібупрофену. (Belén Sádaba et al. A comparative study of the pharmacokinetics of ibuprofen arginate versus dexibuprofen in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol (2006) 62:849-854).

На даний час існують різні способи отримання твердих розчинних форм ібупрофену з аргініном. Однією з таких форм є твердий розчин. Основними перевагами твердого розчину слід назвати більшу розчинність та більшу швидкість розчинення при всіх інших рівних умовах (розмір і форма кристалів, температура розчинника) порівняно з ібупрофеном.

У патенті США № 4279926 запропоновано отримання солей ібупрофену з D, L-аргініном (приклад 8) та L-аргініном (приклад 9) при мольному співвідношенні 1:1 у водно-ацетоновому розчиннику (об'ємна частка ацетону складає 77 %) з наступним осадженням готового продукту у вигляді кристалів за допомогою ацетону. Недоліком запропонованого способу отримання є використання токсичного ацетону, який може викликати хронічні отруєння [Химическая энциклопедия, том 1, стр. 231].

У патенті США № 4834966 запропонований спосіб прямого отримання грануляту ібупрофену, L-аргініну і натрію бікарбонату, у якому задають мольне співвідношення L-аргінін: ібупрофен 1,1:1,5, а масове співвідношення натрію бікарбонату до ібупрофену - 0,25-0,75. Крім того описані 2 різні способи отримання грануляту, у яких:

1) просіяні ібупрофен, L-аргінін і натрію бікарбонат після сухого змішування гранулюють з водою при температурі 90 °C з наступною сушкою, потім додають відповідні допоміжні речовини;

2) спочатку гранулюють ібупрофен та L-аргінін з водою при температурі 90 °C, потім сушать, додають натрію бікарбонат і відповідні допоміжні речовини.

Недоліком описаних в патенті способів є вплив високої температури на суміш ібупрофену, L-аргініну і води, що може привести до часткового розкладання компонентів або домішок. Крім того складно контролювати залишкову кількість незв'язаного ібупрофену в процесі виробництва.

В патенті США № 5200558 описують спосіб отримання солі L-лізину та S(+)-ібупрофену, у якому окремо розчиняють у воді L-лізин та S(+)-ібупрофен в абсолютному етанолі, потім розчин ібупрофену в спирті додають в водний розчин L-лізину, кінцевий продукт отримують кристалізацією солі з отриманого розчину додаванням етанолу з наступним охолодженням. Також заявляють сіль S(+)-ібупрофену та L-аргініну.

Недоліком даного способу є низький вихід при отриманні солі ібупрофену і L-аргініну, а також використання органічного розчинника, що негативно впливає на економічні показники.

Існує спосіб отримання солі RS-ібупрофену та L-аргініну, який відомий з патенту США № 5463117, де описано спосіб, який включає початкове нагрівання RS-ібупрофену до плавлення з наступним додаванням киплячої води, потім L-аргініну, отриманий продукт являє собою кремообразну масу, яку потім сушать.

Недоліками вказаного способу є змішування компонентів при високій температурі, що може призвести до часткового розкладання компонентів або домішок, крім того не вказані способи отримання грануляту, застосовного для використання в фармацевтичних композиціях.

В основу створення корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу отримання твердого розчину ібупрофену з L-аргініном, в якому за рахунок оптимального підбору операцій забезпечуються кращі фізичні властивості отриманого продукту та його високий вихід, досягається зниження собівартості за рахунок низьких температур проведення процесу та використання дешевих розчинників.

Поставлена задача вирішується тим, що розроблено спосіб промислового отримання твердого розчину ібупрофену та L-аргініну шляхом розчинення твердого ібупрофену в водному розчині L-аргініну при помірному нагріванні в діапазоні температур 20-40 °C та проведення сумісної кристалізації компонентів отриманого розчину шляхом упарювання під вакуумом.

Подальше отримання грануляту із заданим розподіленням часток за розмірами здійснюють за допомогою подрібненні сухого продукту на млині з відповідним діаметром сит. Мольне співвідношення ібупрофену та L-аргініну задають в діапазоні 1:1-1:2. Швидкість сокристалізації регулюють температурою, що задається у вказаному діапазоні. В результаті отримують гранулят твердого розчину ібупрофену з L-аргініном, а також рідкі лікарські форми у вигляді розчинного порошку або гранул для перорального застосування.

Така реалізація способу отримання твердого розчину ібупрофену та L-аргініну, при якому перемішування ібупрофену та L-аргініну відбувається у гомогенному середовищі, яке має середню в'язкість, дозволяє досягти високого ступеня рівномірності перемішування вихідних речовин, що дає змогу отримати твердий розчин при великих завантаженнях реактора. Крім того, у готовому продукті досягається рівномірне розподілення структурних елементів ібупрофену і L-аргініну.

Отримання твердого розчину при помірних температурах (20-40 °C) дозволяє усунути негативний вплив високих температур на готовий продукт, а також суттєво зменшує витрати на підігрів розчину, тим самим знижуючи собівартість готової продукції. Чим вище температура процесу в межах вказаного діапазону, тим швидше протікає сокристалізація.

Використання як розчинника води дозволяє уникнути токсичних і дорогих розчинників.

Така реалізація способу отримання твердого розчину ібупрофену та L-аргініну, коли упарювання проводять під вакуумом, дозволяє отримати пористу структуру продукту, яка сприяє більш швидкому розчиненню діючих компонентів у середовищі під час використання препаратів у лікуванні.

Мольне співвідношення ібупрофену та L-аргініну складає 1:1, для забезпечення повноти зв'язування ібупрофену з L-аргініном це співвідношення можна підвищити до 1:2.

Отримання готової продукції у вигляді розчинних гранул або порошку для перорального застосування дозволяє легко використовувати твердий розчин даного винаходу при лікуванні больових синдромів та запальних захворювань суглобів через гарну розчинність їх у водних середовищах.

Наступні приклади ілюструють виконання способу корисної моделі, що заявляється.

Приклад 1

1000 г L-аргініну розчиняють в воді об'ємом 7100 мл при температурі 30 °C в реакторі при постійному перемішуванні. Потім в розчин поступово додають ібупрофен в кількості 1184 г при постійному перемішуванні і температурі розчину 30 °C. Отриманий густий розчин висушують в сушарці вакуумній при температурі 50 °C і тиску приблизно 50-100 мБар. Висушений твердий розчин подрібнюють на млині, потім просіюють через сита 0,8-1,5 мм.

Приклад 2

1000 г L-аргініну розчиняють в воді об'ємом 7000 мл при температурі 30 °C в реакторі при постійному перемішуванні. Потім в розчин поступово додають ібупрофен в кількості 1000 г при постійному перемішуванні та температурі розчину 30 °C. Далі процес проводять, як описано в Прикладі 1.

Приклад 3

1000 г L-аргініну розчиняють в воді об'ємом 6500 мл при температурі 30 °C в реакторі при постійному перемішуванні. Потім в розчин поступово додають ібупрофен в кількості 789,5 г при постійному перемішуванні та температурі розчину 30 °C. Далі процес проводять, як описано в Прикладі 1.

Таким чином, вирішена задача удосконалення способу отримання твердого розчину ібупрофену та L-аргініну, який дозволяє забезпечити можливість отримання готового продукту з кращими фізичними властивостями, підвищити вихід готового продукту, проводити процес при низьких температурах з використанням дешевих розчинників, тим самим зменшуючи його собівартість.

## ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб отримання твердого розчину ібупрофену та L-аргініну, що включає розчинення вихідних субстанцій у розчиннику та їх подальшу кристалізацію, який **відрізняється** тим, що отримують водний розчин L-аргініну, до розчину додають ібупрофен, проводять сумісну кристалізацію шляхом упарювання отриманого розчину.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що упарювання водного розчину проводять під вакуумом.
3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що спосіб проводять при температурі 20-40 °С.
4. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що швидкість реакції регулюють температурою, що
- 5 задається.
5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що ібупрофен додають у вигляді твердої сполуки.
6. Спосіб за будь-яким з пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що задають мольне співвідношення ібупрофену до L-аргініну в діапазоні 1:1-1:2.
- 10 7. Спосіб за будь-яким з пп. 1-6, який **відрізняється** тим, що отримують тверду суміш у вигляді розчинних гранул або порошку для перорального застосування.
8. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що розподіл гранул за розміром проводять на млині з відповідним діаметром сит.

---

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601