



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **98033** (13) **C2**  
(51) МПК (2012.01)  
**C02F 1/44** (2006.01)  
**B01D 61/14** (2006.01)  
**B01D 69/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2010 09410</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Дроздович Сергій Васильович, реєстр. №7</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>27.07.2010</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>10.04.2012</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>10.02.2012, Бюл.№ 3</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: A.R.D. Verliefde, S.G.J. Heijman, E.R. Cornelissen, G. Amy, B. Van der Bruggen, J.C. van Dijk. Influence of electrostatic interactions on the rejection with NF and assessment of removal efficiency during NF/GAC treatment of pharmaceutically active compounds in surface water (chapter 3, P84-P.97) Ivancev-Tumbas, R. Hobby, B. Kuchle, G. Panglisch, R. Gimbel. Nitrophenol removal by combination of powdered activated carbon adsorption and ultrafiltration-comparison of different operational modes //Water Research, 2008, vol. 42, P. 4117-4124 [3]. Lau Sie Yon, Uzir Mohamad Hekarl, Kamaruddin Azlina Harun, Bhatia Subhash Lipase-catalyzed dynamic kinetic resolution of racemic ibuprofen ester via hollow fiber membrane reactor: Modeling and simulation J. Membr. Sci.. 2010. 357, N 1-2, p. 109-121. The resolution of ibuprofen, 2-(4'-Isobutylphenyl)propionic acid J. Chem. Educ.. 2008. 85, N 7, p. 941-943. EP 1779921 B1, 02.05.2007 UA 91156 C2, 25.06.2010
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.04.2012, Бюл.№ 7</b>	
<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Кочкодан Віктор Михайлович (UA), Шкавро Зінаїда Миколаївна (UA), Гончарук Владислав Володимирович (UA)</b>	
<b>(73)</b> Власник(и): <b>ІНСТИТУТ КОЛОЇДНОЇ ХІМІЇ ТА ХІМІЇ ВОДИ ІМ. А.В. ДУМАНСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ, бул. Вернадського, 42, м. Київ-680, МСП, 03680 (UA)</b>	

**(54) СПОСІБ БАРОМЕМБРАННОГО РОЗДІЛЕННЯ РОЗЧИНУ ІБУПРОФЕНУ**

**(57) Реферат:**

Спосіб баромембранного розділення розчину ібупрофену полягає у введенні в розчин дисперсного матеріалу - кислотомодифікованого хітозану при масовому співвідношенні ібупрофен:хітозан, рівному 1:(1,0-2,0), витримуванні одержаної суспензії при pH = 3-5 протягом 45-90 хв., з наступною фільтрацією крізь динамічну мембрану, на підстилаючій полімерній мембрані. Реалізація запропонованого способу забезпечує підвищення ступеня затримання ібупрофену до 90-99,9 %, досягнення продуктивності процесу на рівні 28-37 м<sup>3</sup>/м<sup>2</sup>год. при ступені відбору пермеату 80-85 %, та дозволяє утилізувати виділений ібупрофен разом з дисперсним матеріалом (хітозаном) у виробництві фармацевтичних препаратів.

UA 98033 C2



Винахід належить до галузі обробки води, промислових і стічних вод, зокрема до розділення водних розчинів баромембранними методами з динамічною мембраною, і може бути використаний для концентрування фармацевтичних препаратів та очищення стічної води фармацевтичного виробництва.

Відомий спосіб баромембранного розділення водних розчинів фармацевтично-активних речовин, в тому числі ібупрофену, з використанням полімерних нанофільтраційних мембран Trisep TS-80 та Desal HL (A.R.D. Verliefde, S.G.J. Heijman, E.R. Cornelissen, G. Amy, B. Van der Bruggen, J.C. van Dijk. Influence of electrostatic interactions on the rejection with NF and assessment of removal efficiency during NF/GAC treatment of pharmaceutically active compounds in surface water) //Water Research, 2007, vol. 41, № 15, P. 3227-3240 [1].

Відомий спосіб реалізується наступним чином. Нанофільтрації підлягає модельна вода, приготована наступним чином: в річкову воду додають ібупрофен до досягнення його концентрації (C) від 0,02 до 0,1 мг/дм<sup>3</sup>, при цьому показник рН розчину становить 6,5-7,5. Процес здійснюють у баромембранному модулі, оснащеному мембраною Trisep TS-80, чи Desal H, в режимі нанофільтрації при ступені відбору пермеату ( $\eta$ ) 10-80 %. Отриманий в цих умовах пермеат доочищають на адсорбційних вугільних фільтрах, завантажених активованим вугіллем. Ібупрофен затримувався нанофільтраційними мембранами Trisep TS-80 та Desal HL на рівні 45-60 %.

Таким чином, як недолік відомого способу [1], слід відзначити низький ступінь затримування (R) ібупрофену нанофільтраційними мембранами (45-60 %) навіть при таких низьких його концентраціях у модельній воді як 0,02-0,1 мг/дм<sup>3</sup>. Крім того, згідно з даними виробника (<http://www.nitto.com/product/datasheet/membran/005>) [2] мембрани, які використовують у відомому способі, можуть експлуатуватись при робочому тиску (P) не вище 0,5-0,6 МПа, що обумовлює низьку продуктивність процесу (J) на рівні 13-16 м<sup>3</sup>/м<sup>2</sup>год.

Найбільш близьким аналогом до винаходу за технічною суттю та результатом, що досягається є спосіб баромембранного розділення водних розчинів органічних речовин (I. Ivancev-Tumbas, R. Hobby, B. Kuchle, G. Panglisch, R. Gimbel. Nitrophenol removal by combination of powdered activated carbon adsorption and ultrafiltration-comparison of different operational modes //Water Research, 2008, vol. 42, P. 4117-4124 [3].

Суть способу полягає в наступному. Готують розчин нітрофенолу 1 мг/дм<sup>3</sup>, в який додають водну суспензію активованого вугілля, з розрахунку отримання в пробах концентрації активованого вугілля 2, 5, 10 мг/дм<sup>3</sup>, відповідно в різних пробах. Використовують активоване вугілля, спеціально виготовлене для даного комбінованого адсорбційно-баромембранного методу. Показник рН отриманих суспензій становить 7,2. Отриману суспензію перемішують та витримують в баках протягом (t) 45 хв. Далі суспензію з нітрофенолом подають на баромембранний модуль 13 РЕЕ 007-030 довжиною (L) 1,2 м, площа мембрани (S) в якому становить 3,6 м<sup>2</sup>, середній діаметр пор (d) полімерної ультрафільтраційної мембрани становить 30 нм. Фільтрацію здійснюють, наприклад, в тупиковому режимі при робочому тиску 0,02-0,08 МПа та ступені відбору пермеату 10-80 %. Продуктивність процесу становила 25-29 м<sup>3</sup>/м<sup>2</sup>год. При концентрації активованого вугілля в суспензії 5-10 мг/дм<sup>3</sup> ступінь затримування нітрофенолу навіть при низьких його концентраціях у воді становив 50-80 %.

Нами були проведені дослідження для визначення ефективності відомого способу [3], при розділенні розчину ібупрофену (концентрація 20 мг/дм<sup>3</sup>) при ступені відбору пермеату ( $\eta$ ) 80 %, та продуктивності процесу (J) 25-30 м<sup>3</sup>/м<sup>2</sup>год. Як показали наші дослідження, при використанні як дисперсного матеріалу активованого вугілля, для утворення динамічної мембрани на підстилаючій основі - ультрафільтраційній мембрані, у процесі фільтрації розчину ібупрофену ступінь його затримування (R) становить 31 %.

Одержані нами результати підтверджено даними, наведеними в роботі (S.A. Snuder, S. Adham, A.M. Redding, F.S. Cannon, J. De-Carolis, J. Oppenheimer, E.C. Wert, Y. Yoon. Role of membranes and activated carbon in the removal of endocrine disruptors and pharmaceuticals. Desalination, 2005, vol. 202, P. 156-181) [4]. В роботі [4] приведені результати по ефективності видалення ібупрофену з розчину концентрацією 20 мг/дм<sup>3</sup> окремо активованим вугіллем та ультрафільтрацією. Ступінь затримування ібупрофену (R) активованим вугіллем, концентрація якого становить 50 мг/дм<sup>3</sup>, не перевищує 23 %, а ступінь затримування ібупрофену ультрафільтраційною мембраною не перевищує 3 %.

Таким чином, основним недоліком способу [3] є низький ступінь затримування ібупрофену та складність у подальшій утилізації ібупрофену, адсорбованого активованим вугіллем.

В основу винаходу поставлена задача розробити спосіб баромембранного розділення розчину ібупрофену, в якому використання дисперсного матеріалу іншої фізико-хімічної природи, який належить до фармацевтичних препаратів, і полімерної підстилаючої мембрани

іншого класу, при заявлених фізико-хімічних умовах формування динамічної мембрани та режиму баромембранного процесу забезпечили б підвищення ступеня затримування ібупрофену при збереженні високого ступеня відбору пермеату, та безпосереднє використання виділеного з розчину ібупрофену разом з дисперсним матеріалом (хітозаном) у виробництві фармацевтичних препаратів.

Для вирішення поставленої задачі запропоновано спосіб баромембранного розділення розчину ібупрофену, що включає введення в розчин дисперсного матеріалу, витримування одержаної суспензії з наступною фільтрацією крізь динамічну мембрану, утворену на полімерній підстилаючій мембрані, в якому, згідно з винаходом, як дисперсний матеріал використовують кислотомодифікований хітозан при масовому співвідношенні ібупрофен:хітозан, рівному 1: (1,0-2,0), і одержану суспензію витримують при  $\text{pH} = 3-5$  протягом 45-90 хв, як полімерну підстилаючу мембрану використовують нанофільтраційну мембрану, а фільтрацію здійснюють при робочому тиску 1,10-1,20 МПа.

Оригінальність запропонованого способу розділення розчину ібупрофену полягає у використанні кислотомодифікованого хітозану, створенні кислого середовища, у якому він утворює комплексні сполуки з ібупрофеном у процесі формування динамічної мембрани при фільтруванні суспензії. Це забезпечує високу адсорбційну здатність динамічної мембрани, що у сукупності з високою щільністю підстилаючої нанофільтраційної мембрани ОПМН-П дозволяє підвищити ступінь затримування ібупрофену до 90-99,9 % та проводити баромембранний процес при робочому тиску 1,10-1,20 МПа, що забезпечує збереження продуктивності баромембранного процесу на рівні 28-37  $\text{м}^3/\text{м}^2\text{год}$  та високого ступеня відбору пермеату 80-85 % навіть при концентраціях ібупрофену, на порядок вищих у розчині, який концентрують. Крім того, реалізується можливість утилізації ібупрофену, адсорбованого на кислотомодифікованому хітозані, разом з цим адсорбтивом, адже хітозан також є фармацевтичним препаратом.

Спосіб реалізується наступним чином

Для розділення розчину ібупрофену використовують лабораторний баромембранний модуль з об'ємом камери 0,5  $\text{дм}^3$ , який оснащують полімерною нанофільтраційною мембраною ОПМН-П з середнім діаметром пор 10-30 нм (Владипор, Росія)

Готують модельний розчин ібупрофену концентрацією 20  $\text{мг}/\text{дм}^3$ ; в одержаний розчин додають розчин кислотомодифікованого хітозану, у кількостях, що забезпечує масове співвідношення ібупрофен:хітозан 1:(1,0-2,0), відповідно. В одержаній суспензії створюють  $\text{pH}$  середовища в діапазоні 3-5, введенням в розчин, наприклад, соляної кислоти. Потім суспензію витримують (45-90) хв та подають в нанофільтраційний модуль і процес розділення здійснюють у тупиковому режимі при робочому тиску 1,10-1,20 МПа. В процесі розділення розчину ібупрофену ступінь його затримування досягав 90-99,9 %, продуктивність процесу становила 28-37  $\text{дм}^3/\text{м}^2\text{год}$ . при ступені відбору пермеату 80-85 %.

Величину показника  $\text{pH}$  розчину та пермеату визначають за допомогою іономера И-160М.

Концентрацію ібупрофену у розчині та пермеаті визначають за їх оптичною густиною. Значення оптичної густини отримують за допомогою приладу UNICO UV/Vis; при довжині хвилі  $\lambda=270$ .

Ступінь затримування мембраною ібупрофену (R) визначають за формулою:

$$R = \frac{C_0 - C_n}{C_0} \cdot 100 \% , \quad (1)$$

де  $C_0$  - концентрація ібупрофену у вихідному розчині,  $\text{мг}/\text{дм}^3$ ;

$C_n$  - концентрація його в пермеаті,  $\text{мг}/\text{дм}^3$ .

Продуктивність процесу баромембранного розділення визначали відповідно (Брик М.Т. Енциклопедія мембран. – 2006. - С. 197-202) [4], за виразом:

$$I_v = \frac{V}{S \cdot t} , \quad (2)$$

де  $I_v$  - продуктивність мембрани,  $\text{дм}^3/\text{м}^2 \cdot \text{год.}$ ;

$V$  - об'єм проби,  $\text{дм}^3$ ;

$t$  - час відбору проби, год.;

$S$  - площа робочої поверхні мембрани,  $\text{м}^2$ .

Характеристика використаних хімічних речовин:

- ібупрофен (фармацевтичний препарат ЗАТ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод»). Нестероїдний протизапальний засіб, використовується для зниження температури, знеболення, лікування артритів та інше.

- кислотомодифікований хітозан (фармацевтичний препарат Санкт-Петербурзької хіміко-фармацевтичної академії). Нетоксичний водорозчинний полімер природного походження (з

хітинових оболонок ракоподібних), використовують для регулювання фізіологічних функцій організму та поліпшення функціонування імунної системи, (<http://narasimha.ru/hitozan.htm>) [5].

Приклад реалізації за винаходом.

5 Розділення розчину ібупрофену здійснюють на нанофільтраційному лабораторному модулі з камерою об'ємом  $0,5 \text{ дм}^3$  та використанням полімерної нанофільтраційної мембрани ОПМН-П діаметром  $7,6 \text{ см}$  і площею робочої поверхні  $0,0045 \text{ м}^2$ .

10 Готують пробу розчину ібупрофену об'ємом  $0,2 \text{ дм}^3$  з концентрацією  $20 \text{ мг/дм}^3$ , в який при перемішуванні магнітною мішалкою додають  $8 \text{ см}^3$  розчину кислотомодифікованого хітозану, концентрація якого становить  $1 \text{ г/дм}^3$ , що забезпечує масове співвідношення ібупрофен-хітозан, рівне 1:2. Потім в пробу додають  $0,1 \text{ N}$  розчин  $\text{HCl}$  до досягнення рН середовища 4 і витримують одержану суспензію протягом 90 хв при перемішуванні магнітною мішалкою. Нанофільтрацію здійснюють при робочому тиску  $1,2 \text{ МПа}$  до ступеня відбору пермеату 80 %. При цьому концентрація ібупрофену у пермеаті становить  $C=0,02 \text{ мг/дм}^3$ , а час проходження крізь мембрану пермеату об'ємом  $0,1 \text{ дм}^3$  становить  $t = 225 \text{ с}$ .

15 Ступінь затримування мембраною ібупрофену визначають за формулою 1, який в даному прикладі становить:

$$R = [(20-0,02)/20] \times 100 = 99,9 \text{ \%}.$$

Продуктивність баромембранного процесу розділення розчину ібупрофену, згідно з виразом 2 досягає:

20  $I_v = 0,01 \text{ дм}^3 / 0,0045 \text{ м}^2 \times 0,0625 \text{ год.} = 0,01 / 0,00028 = 35,7 \text{ дм}^3 / \text{м}^2 \text{ год.}$

(табл., приклад 3).

Аналогічно прикладу виконання за винаходом були проведені досліді по розділенню розчину ібупрофену за різних умов формування динамічної мембрани і режиму нанофільтрації як при заявлюваних параметрах процесу, так і при позамежних значеннях (табл., приклади 1-17).

25 Експериментально встановлено, що проведення процесу нанофільтрації при заявлюваних умовах формування динамічної мембрани (рН розчину; співвідношенні компонентів динамічної мембрани) та параметрах баромембранного процесу (робочому тиску  $1,10\text{-}1,20 \text{ МПа}$ ) забезпечує високий ступінь затримування ібупрофену ( $90\text{-}99,9 \text{ \%}$ ) при збереженні продуктивності процесу на рівні  $28\text{-}37 \text{ дм}^3 / \text{м}^2 \text{ год.}$  при високому ступені відбору пермеату  $80\text{-}85 \text{ \%}$  (табл., приклади 1-10).

30 При позамежному зменшенні заявлюваного співвідношення ібупрофен-хітозан, наприклад,  $1:0,75$ , тобто, при зменшенні в суспензії вмісту хітозану, не досягається необхідна його концентрація для повноти зв'язування ібупрофену, як ми вважаємо, за механізмом комплексоутворення, і ступінь його затримування знижується до  $84,8 \text{ \%}$  (табл., приклад 11). Такий ступінь затримування є недоцільним в зв'язку з втратами  $15 \text{ \%}$  цінного фармацевтичного препарату.

40 При позамежному збільшенні заявлюваного співвідношення ібупрофен-хітозан, наприклад,  $1:2,3$ , тобто при збільшенні в розчині вмісту хітозану, ступінь затримування ібупрофену лишається високим, але з економічної точки зору зайві витрати хітозану стають недоцільними (табл., приклад 12).

45 При позамежному збільшенні величини рН суспензії, наприклад  $\text{pH} = 5,7$  при збереженні всіх останніх заявлюваних параметрів, не забезпечується повнота перебігу процесу комплексоутворення при контакті ібупрофену з хітозаном, що призводить до зниження ступеня затримування ібупрофену до  $71,0 \text{ \%}$ , що також є економічно недоцільним (табл., приклад 13).

Нижнє заявлюване значення величини рН розчину обмежене умовами роботи полімерної мембрани ОПМН-П, що рекомендовано виробником (рН 2-12) ([www.vladipor.ru](http://www.vladipor.ru)) [5]).

50 Проведення баромембранного процесу розділення розчину ібупрофену при позамежному підвищенні робочого тиску, наприклад,  $1,3$  не забезпечує покращення показників процесу (ступеня затримування ібупрофену  $99,9 \text{ \%}$  та продуктивності процесу  $37 \text{ м}^3 / \text{м}^2 \text{ год.}$ ). Слід відмітити, що при заданому ступені відбору пермеату  $85 \text{ \%}$ , продуктивність процесу, не перевищує досягнутої при нижчому тиску, наприклад,  $P=1,2 \text{ МПа}$ , що як ми вважаємо, можна пояснити концентраційною поляризацією динамічної мембрани та поступовим закупорюванням пор підстилаючої полімерної мембрани, і в результаті призводить до зниження ресурсу підстилаючої мембрани (табл., приклад 14).

55 Проведення процесу баромембранного розділення розчину ібупрофену при позамежному зниженні робочого тиску, наприклад  $0,9$ , призводить до зниження продуктивності процесу до  $23 \text{ м}^3 / \text{м}^2 \text{ год.}$ , що є недоцільним (табл., приклад 15).

Поза межне зменшення часу витримування суспензії перед нанофільтрацією, наприклад до 30 хв, призводить до зменшення ступеня затримування ібупрофену до 84,5, що є недоцільним з точки зору втрати цінного фармацевтичного препарату (табл., приклад 16).

При поза межньому збільшенні часу витримування суспензії перед нанофільтрацією, наприклад до 100 хв показники процесу розділення ібупрофену лишаються сталими і подовження часу контакту компонентів суспензії втрачає сенс (табл., приклад 17).

Переваги запропонованого способу баромембранного розділення розчину ібупрофену, порівняно з відомим [3], полягають у наступному:

- підвищення ступеня затримування ібупрофену до рівня 90-99,9 %, що значно перевищує (на 59-68,9 %) ступінь затримування ібупрофену у відомому способі (31 %);
- такий високий ступінь затримування ібупрофену досягається при збереженні високих продуктивності процесу на рівні 2-37 м<sup>3</sup>/м<sup>2</sup>год. та ступені відбору пермеату на рівні 80-85 %
- реалізація заявлюваного способу баромембранного розділення розчину ібупрофену дозволяє утилізувати виділений ібупрофен разом з дисперсним матеріалом (хітозаном) у виробництві фармацевтичних препаратів.

Таблиця

№	умови одержання суспензії			режим баромембранного процесу		показники	
	Масове співвідношення ібупрофен:хітозан	pH	Час витримування, хв	Робочий тиск, р, МПа	Ступінь відбору пермеату, η, %	Ступінь затримування ібупрофену, R, %	Продуктивність баромембранного процесу J, м <sup>3</sup> /м <sup>2</sup> год.
за винаходом							
1	1 : 1,0	4,0	90	1,2	80	96,9	34,8
2	1 : 1,5	4,0	90	1,2	80	98,1	34,1
3	1 : 2,0	4,0	90	1,2	80	99,9	35,7
4	1 : 1,5	3,0	45	1,2	85	99,9	37,0
5	1 : 1,5	5,0	90	1,2	80	96,1	34,2
6	1 : 2,0	3,0	70	1,1	85	99,9	28,0
7	1 : 2,0	5,0	90	1,2	80	97,5	36,1
8	1 : 1,0	5,0	90	1,2	85	90,0	35,2
9	1 : 1,0	3,0	45	1,1	80	99,7	28,1
10	1 : 1,0	5,0	70	1,1	80	90,0	28,6
поза межні значення							
11	1 : 0,75	4,0	70	1,2	83	84,8	33,1
12	1 : 2,3	3,0	70	1,2	85	99,9	35,1
13	1 : 1,5	5,7	90	1,2	85	71,1	32,0
14	1 : 1,5	3,0	90	1,3	85	99,9	37,0
15	1 : 1,5	3,0	90	0,9	85	99,9	23,0
16	1 : 1,5	4,0	30	1,2	84	84,5	33,0
17	1 : 3,0	4,0	100	1,2	80	99,9	33,7

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- Спосіб баромембранного розділення розчину ібупрофену, що включає введення в розчин дисперсного матеріалу, витримування одержаної суспензії з наступною фільтрацією крізь динамічну мембрану, утворену на полімерній підстилаючій мембрані, який **відрізняється** тим, що як дисперсійний матеріал використовують кислотомодифікований хітозан при масовому співвідношенні ібупрофен:хітозан, рівному 1:(1,0-2,0), і одержану суспензію витримують при pH = 3-5 протягом 45-90 хв., як полімерну підстилаючу мембрану використовують нанофільтраційну мембрану, а фільтрацію здійснюють при робочому тиску 1,10-1,20 МПа.

---

Комп'ютерна верстка В. Мацело

---

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