



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **103064** (13) **U**  
(51) МПК (2015.01)  
**A61P 29/00**  
**B01F 3/00**  
**A61K 47/30** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

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

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2015 09104</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Ветютнева Наталія Олександрівна (UA),</b> <b>Римар Максим Вікторович (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>22.09.2015</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.11.2015</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ</b> <b>ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л.</b> <b>ШУПИКА,</b> вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112 (UA)
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.11.2015, Бюл.№ 22</b>	

**(54) СПОСІБ МОДИФІКАЦІЇ РОЗЧИННОСТІ НІМЕСУЛІДУ ШЛЯХОМ УТВОРЕННЯ ТВЕРДИХ ДИСПЕРСНИХ СИСТЕМ З ВИСОКОМОЛЕКУЛЯРНИМИ СПОЛУКАМИ**

**(57) Реферат:**

Спосіб модифікації розчинності німесулідів шляхом отримання твердих дисперсних систем з високомолекулярними сполуками включає повне розчинення субстанції, носія та антиадгезивного агента в органічних розчинниках, з наступним видаленням останнього. При цьому проводять окреме розчинення субстанції та носія з подальшим змішуванням їх розчинів і отриманням осаду твердої дисперсної системи.

UA 103064 U



Корисна модель належить до галузі фармації, а саме модифікації розчинності практично не розчинних у воді фармацевтичних субстанцій за допомогою створення твердих дисперсних систем з високомолекулярними сполуками. Конкретно, корисна модель належить до твердих дисперсних систем методом співсаджень, в яких погано розчинні у воді субстанції для фармацевтичного застосування включаються у високомолекулярні носії. Більш конкретно, корисна модель належить до твердих дисперсних систем німесулід, в яких  $\beta$ -циклодекстрин або розчинний у воді полімер вибраний з групи, що включає полівінілпіролідон та поліетиленгліколь, модифікує розчинність німесулід. Корисна модель також стосується способу отримання зазначених твердих дисперсних систем.

Німесулід, 4-нітро-2-феноксифенілметансульфонамід, є сучасним високоефективним малотоксичним нестероїдним протизапальним препаратом (селективним інгібітором циклооксигенази-2), що має протизапальну, болезаспокійливу, жарознижувальну дію та характеризується незначною побічною дією на шлунково-кишковий тракт і хорошою переносимістю.

Фармацевтичні композиції з високою розчинністю і біодоступністю можуть бути створені на основі твердих дисперсних систем активних фармацевтичних інгредієнтів та високомолекулярних сполук і циклодекстринів. Переваги, заявлені для твердих дисперсних систем, включають в себе підвищення розчинності активних фармацевтичних інгредієнтів, можливості регульованого вивільнення субстанції (композиції пролонгованої дії), стабілізацію лікарської субстанції для унеможливлення поліморфних перетворень, захист деяких активних інгредієнтів лікарських засобів від розкладання під час введення. Тверді дисперсні системи активних фармацевтичних інгредієнтів можуть бути утворені з цілого ряду фармацевтично прийнятних носіїв. Тверда дисперсна система є дисперсією одного або декількох активних інгредієнтів в інертному носії або матриці в твердому стані, що отримується одним із зазначених способів: спосіб плавлення (сплавлення), спосіб з розчинником або комбінацією цих способів [1]. Дисперсія активного інгредієнта в твердому носії або отримана за допомогою традиційного механічного змішування не входить у визначення цього терміна.

В патенті Росії 2151764 розроблений спосіб отримання розчинної солі німесулід. Спосіб полягає в тому, що циклодекстрин і німесулід розчиняють в воді і при перемішуванні доводять до температури 85-90 °С. До суспензії невеликими порціями додається моногідрований L-лізин до його повного розчинення. Розчин концентрується в ротаційному випарнику до отримання в'язкої прозорої рідини. Рідину залишають на 24 год. при кімнатній температурі. Повільно з'являється кристалічний осад. На наступний день осад збирають на фільтрі, промивають мінімальною кількістю дистильованої води і сушать.

В патенті ЕР 0534995 описано декілька способів отримання комплексів включень німесулід з 3-циклодекстрином. Суть методів: розчин німесулід в метиленхлориді додавали до розчину циклодекстрину у воді, після однієї ночі струшування при кімнатній температурі, осад збирали фільтруванням і сушили у вакуумі при 40 °С; суміш німесулід і  $\beta$ -циклодекстрину у воді перемішували при 60 °С протягом 8 днів, потім розчин охолоджують при кімнатній температурі і випарюють насухо, залишок сушать у вакуумі при 40 °С; до німесулід при перемішуванні у воді додавали  $\beta$ -циклодекстрин, суміш перемішували одну ніч при кімнатній температурі і отриманий розчин піддавали сушінню сублімацією, залишок обробляли етилацетатом, фільтрували і сушили у вакуумі при 40 °С.

В патенті Китаю 101474177 описаний спосіб отримання твердої дисперсної системи німодипіну методом співсаджень. Суть способу полягає в повному розчиненні німодипіну, носія та антиадгезивного агенту у співвідношенні 1:0,2 до 10:0,2 до 10 в органічних розчинниках, таких як етанол, метанол, метиленхлорид, ацетон в співвідношенні з подальшим видаленням розчинника і отриманням твердої дисперсної системи.

Заявлена корисна модель дозволяє отримати тверді дисперсні системи німесулід, що містять лише полімер або  $\beta$ -циклодекстрин без використання спеціального обладнання, крім того використовуються мінімальні об'єми розчинника для даної групи методів.

У основу корисної моделі поставлено задачу вдосконалення способу отримання твердих дисперсних систем методом співсаджень, головним чином для отримання твердих дисперсних систем німесулід, шляхом підбору співвідношення субстанції і носія та системи розчинників, що складається з води (для носія) та органічного розчинника (для субстанції).

Поставлена задача вирішується тим, що в способі отримання твердих дисперсних систем німесулід, що включає приготування розчину субстанції та носія у органічному розчиннику, подальше видалення розчинника з сушінням сухого залишку, згідно з корисною моделлю, здійснюють окреме розчинення субстанції та носія з подальшим змішуванням їх розчинів і отриманням осаду твердої дисперсної системи.

Конкретною відмінністю способу отримання твердих дисперсних систем німесулід у є те, що для німесулід у та носія підбирають різні розчинники, а саме ацетон для німесулід у і воду для носія, та готують їх насичені розчини. При змішуванні насичених розчинів субстанції та носія відбувається випадання осаду твердої дисперсної системи, який відокремлюють фільтруванням і сушать при 60 °C 7-8 год.

В порівнянні з іншими запропонованими методами отримання твердих дисперсних систем фармацевтичних субстанцій, розроблений нами метод співосадження дозволяє отримувати тверді дисперсні системи німесулід у без використання додаткових компонентів, таких як антидгезивні агенти. Тверді дисперсні системи за рахунок співосадження мають високу дисперсність, а використання в методі насичених розчинів дозволяє застосовувати низькі об'єми розчинників.

Фіг. 1 показує ІЧ-спектри німесулід у, поліетиленгліколю 6000 та їх твердої дисперсної системи. ІЧ-спектри: а - німесулід у, b - поліетиленгліколю 6000, c - твердої дисперсної системи німесулід у - поліетиленгліколю 6000.

Фіг. 2 показує ІЧ-спектри німесулід у, Колідону 25 та їх твердої дисперсної системи. ІЧ-спектри: а - німесулід у, d - Колідону 25, e - твердої дисперсної системи німесулід у - Колідон 25.

Фіг. 3 показує ІЧ-спектри німесулід у, β-циклодекстрину та їх твердої дисперсної системи. ІЧ-спектри: а - німесулід у, f - β-циклодекстрину, g - твердої дисперсної системи німесулід у - β-циклодекстрин.

Фіг. 4 показує структуру, розмір та форму частинок німесулід у, отриманих за допомогою скануючої електронної мікроскопії.

Фіг. 5 показує структуру, розмір та форму частинок твердої дисперсної системи німесулід у з поліетиленгліколю 6000, отриманих за допомогою скануючої електронної мікроскопії.

Фіг. 6 показує структуру, розмір та форму частинок твердої дисперсної системи німесулід у з Колідон 25, отриманих за допомогою скануючої електронної мікроскопії.

Фіг. 7 показує структуру, розмір та форму частинок твердої дисперсної системи німесулід у з β-циклодекстрином, отриманих за допомогою скануючої електронної мікроскопії.

В першому випадку корисна модель забезпечує спосіб приготування водорозчинної твердої дисперсної системи німесулід у та Колідону 25 або поліетиленгліколю 6000, який передбачає:

(а) утворення водного розчину полімерного носія;

(b) розчинення субстанції німесулід у в ацетоні, масове співвідношення водорозчинного полімерного носія до німесулід у 2:1;

(c) змішування розчинів полімерного носія та німесулід у, з утворенням твердої дисперсної системи у вигляді осаду;

(d) відокремлення осаду шляхом фільтрування та його висушування.

В другому випадку корисна модель забезпечує спосіб приготування водорозчинної твердої дисперсної системи німесулід у та β-циклодекстрину, який передбачає:

(а) утворення водного розчину β-циклодекстрину;

(b) розчинення субстанції німесулід у в ацетоні, молярне співвідношення β-циклодекстрину до німесулід у 2:1;

(c) змішування розчинів β-циклодекстрину та німесулід у, з утворенням твердої дисперсної системи у вигляді осаду;

(d) відокремлення осаду шляхом фільтрування та його висушування.

Термін "фармацевтично прийнятний носій" застосовується до Колідону 25, поліетиленгліколю 6000, β-циклодекстрину. Термін "полімерний носій" застосовується до Колідону 25 та поліетиленгліколю 6000.

Далі корисна модель описана більш детально з посиланням на наведені нижче приклади. Ці приклади слугують для ілюстрації корисної моделі і не призначені для обмеження його обсягу.

Приклад 1

Приготування твердої дисперсної системи німесулід у поліетиленгліколю 6000, метод співосадження, масове співвідношення 1:2.

Розчиняють 4 г поліетиленгліколю 6000 в 6,4 мл води очищеної, отриманої методом дистиляції, перемішують приблизно 5 хв. до повного розчинення при кімнатній температурі. Розчиняють 2 г субстанції німесулід у в 30 мл ацетону, перемішують приблизно 2 хв. до повного розчинення при кімнатній температурі. До розчину німесулід у повільно додають розчин поліетиленгліколю 6000 одночасно перемішуючи рідину до утворення осаду. Суміш осаду та розчинників 1 год. періодично перемішують при кімнатній температурі. Далі осад відокремлюють шляхом фільтрування використовуючи беззольний паперовий фільтр (червона смужка). Осад сушать до постійної маси при температурі 60 °C протягом 7-8 год.

Приклад 2

Приготування твердої дисперсної системи німесулід - Колідон 25, метод співосадження, масове співвідношення 1:2.

Розчиняють 4 г Колідону 25 в 40 мл води очищеної, отриманої методом дистиляції, перемішують приблизно 5 хв. до повного розчинення при кімнатній температурі. Розчиняють 2 г субстанції німесуліду в 30 мл ацетону, перемішують приблизно 2 хв. до повного розчинення при кімнатній температурі. До розчину Колідону 25 повільно додають розчин німесуліду, одночасно перемішуючи рідину до утворення осаду. Суміш осаду та розчинників 1 год. періодично перемішують при кімнатній температурі. Далі осад відокремлюють шляхом фільтрування, використовуючи беззольний паперовий фільтр (червона смужка). Осад сушать до постійної маси при температурі 60 °C протягом 7-8 год.

#### Приклад 3

Приготування твердої дисперсної системи німесулід -  $\beta$ -циклодекстрин, метод співосадження, молярне співвідношення 1:2.

При нагріванні розчиняють 7,26 г  $\beta$ -циклодекстрину в 381 мл води очищеної, отриманої методом дистиляції, перемішують приблизно 5 хв. до повного розчинення. Розчиняють 1 г субстанції німесуліду в 15 мл ацетону, перемішують приблизно 2 хв. до повного розчинення при кімнатній температурі. До розчину  $\beta$ -циклодекстрину повільно додають розчин німесуліду, одночасно перемішуючи рідину до утворення осаду. Суміш осаду та розчинників 1 год. періодично перемішують при кімнатній температурі. Далі осад відокремлюють шляхом фільтрування, використовуючи беззольний паперовий фільтр (червона смужка). Осад сушать до постійної маси при температурі 60 °C протягом 7-8 год.

Дослідження утворення супрамолекулярних комплексів німесуліду за допомогою абсорбційної спектрофотометрії в ІЧ-області.

ІЧ-спектри досліджуваних зразків були отримані за допомогою ІЧ-спектрофотометра Specord-75 (Німеччина). Зразки були приготовані у вигляді таблеток KBr.

В ІЧ-спектрі ТДС спостерігається зниження інтенсивності смуг поглинання, що відповідають аміно- та нітрогрупам німесуліду та гідроксильним групам ПЕГ 6000 (Фіг. 1), що свідчить про утворення міжмолекулярних водневих зв'язків між субстанцією та носієм.

В ІЧ-спектрі ТДС спостерігається зниження інтенсивності смуг поглинання при 1320  $\text{cm}^{-1}$ , 1512  $\text{cm}^{-1}$ , 3280  $\text{cm}^{-1}$ , які відповідають коливанням груп німесуліду, що приймають участь в утворенні водневих зв'язків (Фіг. 2). Крім того спостерігається значне зниження інтенсивності смуги поглинання при 2896  $\text{cm}^{-1}$ , що також вказує на взаємодію між субстанцією та носієм в ТДС.

В ІЧ-спектрі ТДС німесулід- $\beta$ -циклодекстрин (Фіг. 3) крім зниження інтенсивності смуг поглинання аміно- та нітрогруп німесуліду, відбувається також зниження інтенсивності при 2924  $\text{cm}^{-1}$  та значне зниження інтенсивності при 3388  $\text{cm}^{-1}$  молекули  $\beta$ -ЦД, що є підставою говорити про утворення комплексу включення.

За допомогою абсорбційної спектрофотометрії в ІЧ-області встановлено утворення водневих зв'язків між німесулідом та полімерами в твердих дисперсних системах, що свідчить про формування супрамолекулярних комплексів.

Вивчення частинок твердої дисперсної системи німесуліду за допомогою скануючої електронної мікроскопії.

Скануючу електронну мікроскопію проводили з використанням скануючого електронного мікроскопа JSM 6060 LA, Jeol, Японія. Зразки субстанції, носіїв і твердих дисперсних систем фіксувались на алюмінієвих столиках за допомогою двосторонньої клейкої стрічки, покривались тонким шаром золота (20 нм). Дослідження проводились з використанням параметрів - напруга 30 кВ, робоча відстань 12-14 мм.

СЕМ субстанції німесуліду являє собою частинки округлої форми розміром 1-20 мкм (Фіг. 4). СЕМ твердої дисперсної системи німесуліду з ПЕГ 6000 представлена агрегатами округлої форми розміром 50-100 мкм (Фіг. 5), що складаються з частинок субстанції та носія з частковим утворенням твердого розчину. ТДС з Колідон 25 (Фіг. 6) являє собою однорідні частинки різної форми розмірами 20-60 мкм. На СЕМ твердої дисперсної системи з  $\beta$ -ЦД (Фіг. 7) спостерігається два види частинок - частинки перекристалізованого німесуліду продовгуватої форми та частинки носія з розташованими в його поверхневому шарі частинками німесуліду. СЕМ твердих дисперсних систем свідчить про взаємодію між фармацевтичною субстанцією та носіями, що може призводити до підвищення розчинності німесуліду.

Джерело інформації:

1. W. L. Chiou et al. - J. Pharm. Sci. - № 60, 1971.

## ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб модифікації розчинності німесулід у шляхом отримання твердих дисперсних систем з високомолекулярними сполуками, який включає повне розчинення субстанції, носія та антиадгезивного агента в органічних розчинниках, з наступним видаленням останнього, який **відрізняється** тим, що проводять окреме розчинення субстанції та носія з подальшим змішуванням їх розчинів і отриманням осаду твердої дисперсної системи.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що в ролі прийнятних носіїв використовують носій з групи: поліетиленгліколь 6000, Колідон 25,  $\beta$ -циклодекстрин.
3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як неводний розчинник використовують ацетон.
4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що масове співвідношення німесулід у і поліетиленгліколю 6000 та Колідону 25 1:2.
5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що використовують молярне співвідношення німесулід у з  $\beta$ -циклодекстрином 1:2.

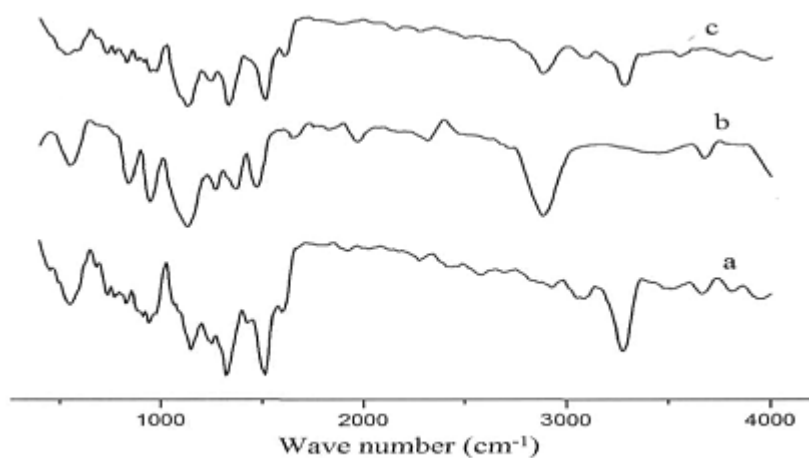


Fig. 1

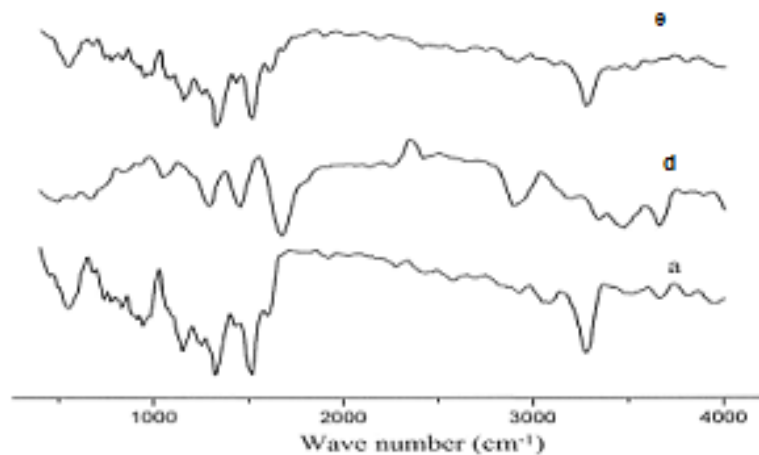


Fig. 2

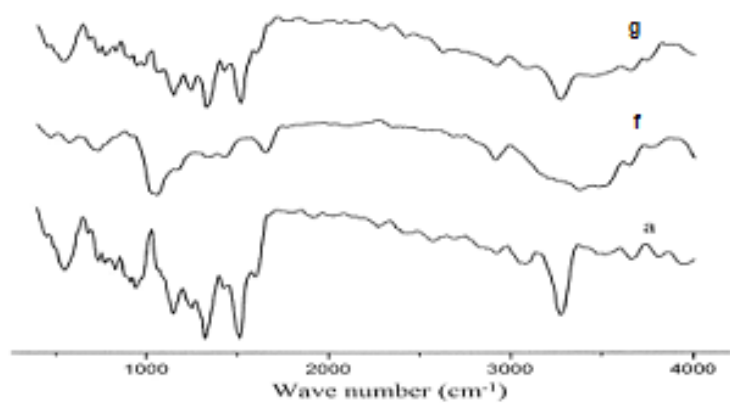


Fig. 3

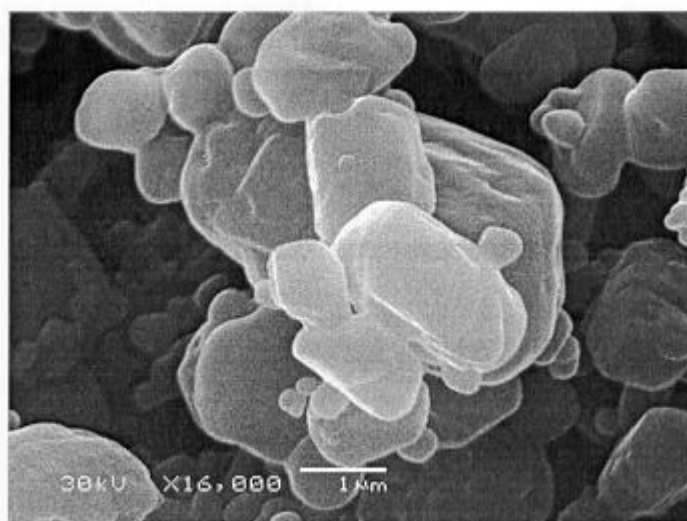


Fig. 4



Fig. 5

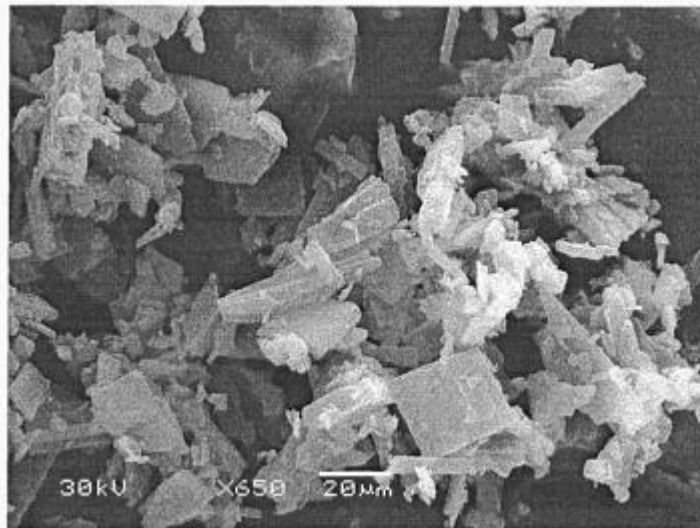


Fig. 6

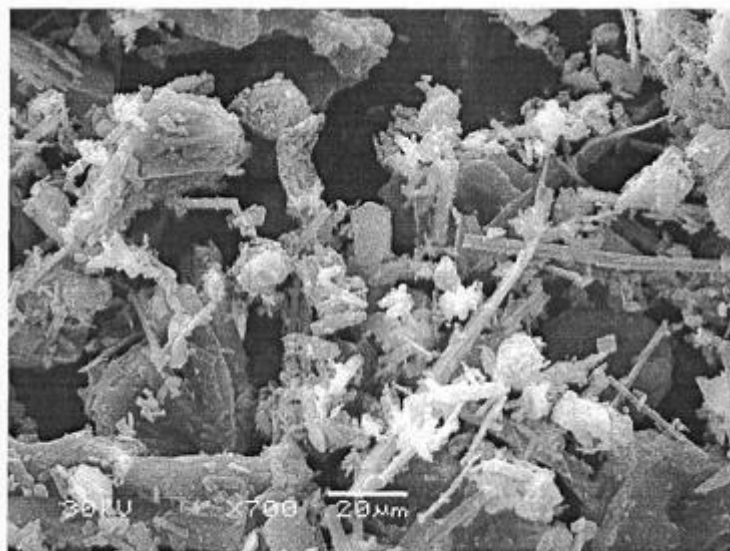


Fig. 7

---

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

---

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

---

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