



(51) МПК
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/545 (2006.01)
B01J 13/06 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

На основании пункта 1 статьи 1366 части четвертой Гражданского кодекса Российской Федерации патентообладатель обязуется заключить договор об отчуждении патента на условиях, соответствующих установившейся практике, с любым гражданином Российской Федерации или российским юридическим лицом, кто первым изъявил такое желание и уведомил об этом патентообладателя и федеральный орган исполнительной власти по интеллектуальной собственности.

(21)(22) Заявка: **2013122830/15**, **17.05.2013**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
17.05.2013

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: **17.05.2013**

(43) Дата публикации заявки: **27.11.2014** Бюл. № 33

(45) Опубликовано: **20.02.2015** Бюл. № 5

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RU 2134967 C1**, **27.08.1999**.

**Солодовник В.Д. Микрокапсулирование/ -
 М.: Химия, 1980 г. 216 с. RU 2388463 C2,
 10.05.2010**

Адрес для переписки:

**305018, г.Курск, а/я 1011, Кролевицу Александру
 Александровичу**

(72) Автор(ы):

**Быковская Екатерина Евгеньевна (RU),
 Кролевец Александр Александрович (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Кролевец Александр Александрович (RU),
 Быковская Екатерина Евгеньевна (RU)**

(54) СПОСОБ БИОИНКАПСУЛЯЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и представляет собой способ получения микрокапсул лекарственных препаратов методом осаждения нерастворителем, отличающийся тем, что в качестве лекарственных препаратов используются препараты группы цефалоспоринов, в качестве оболочки - альбумин

сывороточный человеческий, который осаждают из водного раствора путем добавления в качестве нерастворителя карбинола и изопропанола при 25°С. Изобретение обеспечивает упрощение и ускорение процесса получения микрокапсул, уменьшение потерь при получении микрокапсул (увеличение выхода по массе). 3 пр.

**С 2
 7
 1
 4
 2
 4
 5
 2
 5
 4
 2
 4
 1
 7
 R U**

**R U
 2
 5
 4
 2
 4
 1
 7
 С 2**



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/545 (2006.01)
B01J 13/06 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

According to Art. 1366, par. 1 of the Part IV of the Civil Code of the Russian Federation, the patent holder shall be committed to conclude a contract on alienation of the patent under the terms, corresponding to common practice, with any citizen of the Russian Federation or Russian legal entity who first declared such a willingness and notified this to the patent holder and the Federal Executive Authority for Intellectual Property.

(21)(22) Application: **2013122830/15, 17.05.2013**

(24) Effective date for property rights:
17.05.2013

Priority:

(22) Date of filing: **17.05.2013**

(43) Application published: **27.11.2014** Bull. № 33

(45) Date of publication: **20.02.2015** Bull. № 5

Mail address:

305018, g.Kursk, a/ja 1011, Krolevtsu Aleksandru Aleksandrovichu

(72) Inventor(s):

**Bykovskaja Ekaterina Evgen'evna (RU),
Krolevets Aleksandr Aleksandrovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Krolevets Aleksandr Aleksandrovich (RU),
Bykovskaja Ekaterina Evgen'evna (RU)**

(54) METHOD FOR CEPHALOSPORIN BIOENCAPSULATION

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to the chemical-pharmaceutical industry, and represents a method for producing drug microcapsules by a non-solvent addition differing by the fact that the drugs represent cephalosporins, while the coating is human serum

albumin deposited from an aqueous solution by adding carbinol as the non-solvent and isopropanol at 25°C.

EFFECT: invention provides simplifying and fastening the microencapsulation process, reducing the microencapsulation loss (higher weight yield).

3 ex

**C 2
7
1
4
2
4
2
5
4
R U**

**R U
2
5
4
2
4
1
7
C 2**

Изобретение относится к области биоинкапсуляции, а в частности к получению микрокапсул лекарственных препаратов группы цефалоспоринов.

5 Ранее были известны способы получения микрокапсул лекарственных препаратов. Так, в пат. РФ 2092155, МПК А61К 047/02, А61К 009/16, опубл. 10.10.1997 предложен метод микрокапсулирования лекарственных средств, основанный на использовании облучения ультрафиолетовыми лучами.

Недостатками данного способа являются длительность процесса и применение ультрафиолетового излучения, что может оказывать влияние на процесс образования микрокапсул.

10 В пат. РФ 2095055, МПК А61К 9/52, А61К 9/16, А61К 9/10, опубл. 10.11.1997 предложен способ получения твердых непористых микросфер, включающий расплавление фармацевтически неактивного вещества-носителя, диспергирование фармацевтически активного вещества в расплаве в инертной атмосфере, распыление полученной дисперсии в виде тумана в замораживающей камере под давлением, в 15 инертной атмосфере, при температуре от -15 до -50°C и разделение полученных микросфер на фракции по размерам. Суспензия, предназначенная для введения путем парентеральной инъекции, содержит эффективное количество указанных микросфер, распределенных в фармацевтически приемлемом жидком векторе, причем фармацевтически активное вещество микросферы нерастворимо в указанной жидкой 20 среде.

Недостатки предложенного способа: получение микрокапсул методом распылительного охлаждения, сложность и длительность процесса, применение специального оборудования.

25 В пат. РФ 2091071, МПК А61К 35/10, опубл. 27.09.1997 предложен способ получения препарата путем диспергирования в шаровой мельнице с получением микрокапсул.

Недостатком способа является применение шаровой мельницы и длительность процесса.

30 В пат. РФ 2101010, МПК А61К 9/52, А61К 9/50, А61К 9/22, А61К 9/20, А61К 31/19, опубл. 10.01.1998 предложена жевательная форма лекарственного препарата со вкусовой маскировкой, обладающая свойствами контролируемого высвобождения лекарственного препарата, содержит микрокапсулы размером 100-800 мкм в диаметре и состоит из фармацевтического ядра с кристаллическим ибупрофеном и полимерного покрытия, включающего пластификатор, достаточно эластичного, чтобы противостоять жеванию. Полимерное покрытие представляет собой сополимер на основе метакриловой кислоты. 35

Недостатки изобретения: использование сополимера на основе метакриловой кислоты, так как данные полимерные покрытия способны вызывать раковые опухоли; сложность исполнения; длительность процесса.

40 В пат. РФ 2159037, МПК А01N 25/28, А01N 25/30, опубл. 20.11.2000 предложен способ получения микрокапсул реакцией полимеризации на границе раздела фаз, содержащих твердый агрохимический материал 0,1-55 мас.%, суспендированный в перемешиваемой с водой органической жидкости, 0,01-10 мас.% неионного диспергатора, активного на границе раздела фаз и не действующего как эмульгатор.

Недостатки предложенного метода: сложность, длительность, использование высокосдвигового смесителя.

45 В пат. РФ 2173140, МПК А61К 009/50, А61К 009/127, опубл. 10.09.2001 предложен способ получения кремнийорганоллипидных микрокапсул с использованием роторно-кавитационной установки, обладающей высокими сдвиговыми усилиями и мощными гидроакустическими явлениями звукового и ультразвукового диапазона для

диспергирования.

Недостатком данного способа является применение специального оборудования - роторно-квитационной установки, которая обладает ультразвуковым действием, что оказывает влияние на образование микрокапсул и при этом может вызывать побочные реакции в связи с тем, что ультразвук разрушающе действует на полимеры белковой природы, поэтому предложенный способ применим при работе с полимерами синтетического происхождения.

В пат. РФ 2359662, МПК А61К 009/56, А61J 003/07, В01J 013/02, А23L 001/00, опубл. 27.06.2009 предложен способ получения микрокапсул с использованием распылительного охлаждения в распылительной градирне Niro при следующих условиях: температура воздуха на входе 10°C, температура воздуха на выходе 28°C, скорость вращения распыляющего барабана 10000 об/мин. Микрокапсулы по изобретению обладают улучшенной стабильностью и обеспечивают регулируемое и/или пролонгированное высвобождение активного ингредиента.

Недостатками предложенного способа являются длительность процесса и применение специального оборудования, комплекс определенных условий (температура воздуха на входе 10°C, температура воздуха на выходе 28°C, скорость вращения распыляющего барабана 10000 об/мин).

В пат. US 20110223314, МПК В05D 7/00 20060101 В05D 007/00, В05С 3/02 20060101 В05С 003/02; В05С 11/00 20060101 В05С 011/00; В05D 1/18 20060101 В05D 001/18; В05D 3/02 20060101 В05D 003/02; В05D 3/06 20060101 В05D 003/06 от 10.03. 2011 US описан способ получения микрокапсул методом суспензионной полимеризации, относящийся к группе химических методов с применением нового устройства и ультрафиолетового облучения.

Недостатком данного способа являются сложность и длительность процесса, применение специального оборудования, получение микрокапсул методом суспензионной полимеризации, использование ультрафиолетового облучения.

Наиболее близким методом является способ, предложенный в пат. РФ 2134967, МПК А01N 53/00, А01N 25/28, опубл. 27.08.1999 г. В воде диспергируют раствор смеси природных липидов и пиретроидного инсектицида в весовом отношении 2-4:1 в органическом растворителе, что приводит к упрощению способа микрокапсулирования.

Недостатком метода является диспергирование в водной среде, что делает предложенный способ неприменимым для получения микрокапсул водорастворимых препаратов в водорастворимых полимерах.

Техническая задача - упрощение и ускорение процесса получения микрокапсул водорастворимых лекарственных препаратов группы цефалоспоринов в альбумине человеческого сывороточном, уменьшение потерь при получении микрокапсул (увеличение выхода по массе).

Решение технической задачи достигается способом биоинкапсуляции лекарственных препаратов группы цефалоспоринов, отличающийся тем, что в качестве оболочки микрокапсул используется альбумин сывороточный человеческий при их получении физико-химическим методом осаждения нерастворителем с использованием двух осадителей - карбинола и изопропанола, процесс получения осуществляется без специального оборудования.

Отличительной особенностью предлагаемого метода является использование альбумина сывороточного человеческого в качестве оболочки микрокапсул лекарственных препаратов группы цефалоспоринов.

Результатом предлагаемого метода являются получение микрокапсул лекарственных

препаратов группы цефалоспоринов в альбумине человеческого сывороточном при 25°C в течение 20 минут. Выход микрокапсул составляет более 90%.

ПРИМЕР 1. Получение микрокапсул цефотаксима в альбумине с использованием карбинола и изопропанола в качестве осадителей, соотношение 1:1

5 К 13 г 1% водного раствора альбумина добавляют 0,130 г порошка цефотаксима и 0,02 г препарата E472c в качестве поверхностно-активного вещества. Полученную смесь ставят на магнитную мешалку и включают перемешивание. После растворения компонентов реакционной смеси до образования прозрачного раствора очень медленно по каплям приливают 5 мл карбинола в качестве первого осадителя, а затем 8 мл
10 изопропанола - в качестве второго. Полученную суспензию микрокапсул отфильтровывают на фильтре Шотта 16 класса пор, промывают ацетоном, сушат в эксикаторе над хлористым кальцием.

Получено 0,240 г белого с желтоватым оттенком порошка. Выход составил 92%.

15 ПРИМЕР 2. Получение микрокапсул цефтриаксона в альбумине с использованием карбинола и изопропанола в качестве осадителей, соотношение 3:1

К 6 г 2,5% водного раствора альбумина добавляют 0,450 г порошка цефтриаксона и 0,02 г препарата E472c в качестве поверхностно-активного вещества. Полученную смесь ставят на магнитную мешалку и включают перемешивание. После растворения компонентов реакционной смеси до образования прозрачного раствора очень медленно
20 по каплям приливают 5 мл карбинола в качестве первого осадителя, а затем 15 мл изопропанола - в качестве второго. Полученную суспензию микрокапсул отфильтровывают на фильтре Шотта 16 класса пор, промывают ацетоном, сушат в эксикаторе над хлористым кальцием.

Получено 0,564 г белого с желтоватым оттенком порошка. Выход составил 94%.

25 ПРИМЕР 3. Получение микрокапсул цефазолина в альбумине с использованием карбинола и изопропанола в качестве осадителей, соотношение 3:1

К 6 г 2,5% водного раствора альбумина добавляют 0,450 г порошка цефазолина и 0,02 г препарата E472c в качестве поверхностно-активного вещества. Полученную смесь ставят на магнитную мешалку и включают перемешивание. После растворения
30 компонентов реакционной смеси до образования прозрачного раствора очень медленно по каплям приливают 5 мл карбинола в качестве первого осадителя, а затем 15 мл изопропанола - в качестве второго. Полученную суспензию микрокапсул отфильтровывают на фильтре Шотта 16 класса пор, промывают ацетоном, сушат в эксикаторе над хлористым кальцием.

35 Получено 0,564 г белого с желтоватым оттенком порошка. Выход составил 94%.

Получены микрокапсулы лекарственных препаратов группы цефалоспоринов в альбумине человеческого сывороточном физико-химическим методом осаждения нерастворителем с использованием двух осадителей - карбинола и изопропанола, что способствует увеличению выхода и ускоряет процесс микрокапсулирования. Процесс
40 прост в исполнении и длится в течение 20 минут, не требует специального оборудования.

Предложенная методика пригодна для фармацевтической промышленности вследствие минимальных потерь, быстроты, простоты получения и выделения микрокапсул цефалоспоринов в альбумине человеческого сывороточном.

45 **Формула изобретения**

Способ получения микрокапсул лекарственных препаратов методом осаждения нерастворителем, отличающийся тем, что в качестве лекарственных препаратов используются препараты группы цефалоспоринов, в качестве оболочки - альбумин

сывороточный человеческий, который осаждают из водного раствора путем добавления в качестве нерастворителя карбинола и изопропанола при 25°C.

5

10

15

20

25

30

35

40

45