



(51) МПК
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/545 (2006.01)
A61K 47/42 (2006.01)
A61J 3/07 (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: **2013122327/15**, 14.05.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
14.05.2013

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: **14.05.2013**

(43) Дата публикации заявки: **20.11.2014** Бюл. № 32

(45) Опубликовано: **27.01.2015** Бюл. № 3

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RU 2134967 C1**, 27.08.1999.
Солодовник В.Д. Микрокапсулирование.
Издательство "Химия", Москва, 1980 г. 216
с. US 5049322 A, 17.09.1991. **US 5225117 A1**,
06.07.1993. Martin H. Ellbogen et al. Efficacy
of liposome-encapsulated ciprofloxacin
compared with ciprofloxacin and ceftriaxone
in a rat model of pneumococcal pneumonia //
Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2003)
51, 83"91. RU 2 482 849 C1, 27.05.2013

Адрес для переписки:

**305018, г.Курск, а/я 1011, Кролевец Александр
 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 области микрокапсулирования, в частности к способу получения микрокапсул лекарственных препаратов группы цефалоспоринов. Способ характеризуется тем, что в качестве оболочки микрокапсул используется альбумин сывороточный человеческий, при этом к водному раствору альбумина добавляют порошок препарата группы цефалоспоринов в присутствии поверхностно-активного вещества, соотношение количества препарата группы цефалоспоринов

к альбумину при пересчете на сухое вещество составляет от 1:1 до 3:1, полученную смесь перемешивают и приливают изопропанол в качестве первого осадителя, а затем ацетон в качестве второго осадителя, полученную суспензию микрокапсул фильтруют, промывают ацетоном, сушат в эксикаторе, процесс получения микрокапсул осуществляется при 25°C. Способ обеспечивает упрощение и ускорение процесса получения микрокапсул водорастворимых лекарственных препаратов группы

цефалоспоринов в альбумине сывороточном,
уменьшение потерь при получении микрокапсул.

3 пр.

R U 2 5 3 9 8 9 8 8 6 8 8 2 C 2

R U 2 5 3 9 8 9 8 8 2 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 9/50 (2006.01)*A61K 31/545* (2006.01)*A61K 47/42* (2006.01)*A61J 3/07* (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: **2013122327/15, 14.05.2013**(24) Effective date for property rights:
14.05.2013

Priority:

(22) Date of filing: **14.05.2013**(43) Application published: **20.11.2014 Bull. № 32**(45) Date of publication: **27.01.2015 Bull. № 3**

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 microencapsulation, particularly to a method for cephalosporin microencapsulation. The method is characterised by the fact that a microcapsule coating is human serum albumin; an aqueous solution of albumin is added with the cephalosporin powder in the presence of a surfactant; the ratio of the cephalosporin preparation to albumin in terms of dry substance makes from 1:1 to 3:1; the prepared mixture is stirred and

added with isopropanol as the first precipitation agent, and then acetone as the second precipitation agent; the prepared microcapsule suspension is filtered, washed in acetone, dried in a drying cabinet; the microencapsulation process is performed at 25°C.

EFFECT: method provides simplifying and fastening the microencapsulation process of water-soluble cephalosporins in serum albumin, reducing the loss accompanying the microencapsulation process.

3 ex

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

Ранее были известны способы получения микрокапсул лекарственных препаратов. Так, в пат. 2092155, МПК А61К 047/02, А61К 009/16, опубликован 10.10.1997, Российская Федерация 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.

В пат. 2095055, МПК А61К 9/52, А61К 9/16, А61К 9/10, Российская Федерация, опубликован 10.11.1997 предложен способ получения твердых непористых микросфер, который включает 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 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 среде.

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

В пат. 2091071, МПК А61К 35/10, Российская Федерация, опубликован 27.09.1997 предложен способ получения препарата путем диспергирования в шаровой мельнице с получением микрокапсул.

Недостатком способа является применение шаровой мельницы и длительность процесса.

В пат. 2101010, МПК А61К 9/52, А61К 9/50, А61К 9/22, А61К 9/20, А61К 31/19, Российская Федерация, опубликован 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 эластичный, чтобы противостоять жеванию. Полимерное покрытие представляет собой сополимер на основе метакриловой кислоты.

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

В пат. 2159037, МПК А01N 25/28, А01N 25/30, Российская Федерация, опубликован 20.11.2000 предложен способ получения микрокапсул реакцией полимеризации на границе раздела фаз, содержащих твердый агрохимический материал 0,1-55 мас.%, суспендированный в перемешивающейся 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.

В пат. 2173140, МПК А61К 009/50, А61К 009/127, Российская Федерация, опубликован

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.

5 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

10 синтетического происхождения.

В пат. 2359662, МПК А61К 009/56, А61J 003/07, В01J 013/02, А23L 001/00, опубликован 27.06.2009, Российская Федерация предложен способ получения микрокапсул с использованием распылительного охлаждения в распылительной градирне Niro при

15 следующих условиях: температура воздуха на входе 10°C, температура воздуха на выходе 28°C, скорость вращения распыляющего барабана 10000 оборотов/мин. Микрокапсулы по изобретению обладают улучшенной стабильностью и обеспечивают

регулируемое и/или пролонгированное высвобождение активного ингредиента.

Недостатками предложенного способа являются длительность процесса и применение

20 специального оборудования, комплекс определенных условий (температура воздуха на входе 10°C, температура воздуха на выходе 28°C, скорость вращения распыляющего барабана 10000 оборотов/мин).

В пат. 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

25 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.

30 Наиболее близким методом является способ, предложенный в пат. 2134967, МПК А01N 53/00, А01N 25/28, опубликован 27.08.1999 г., Российская Федерация (1999). 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.

35 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

40 человеческого сывороточном, уменьшение потерь при получении микрокапсул (увеличение выхода по массе).

Решение технической задачи достигается способом биоинкапсуляции лекарственных препаратов группы цефалоспоринов, отличающимся тем, что в качестве оболочки микрокапсул используется альбумин сывороточный человеческий при их получении

45 физико-химическим методом осаждения нерастворителем с использованием двух осадителей - изопропанола и ацетона, 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 является 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 изопропанола и ацетона в качестве осадителей, соотношение 1:1

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 изопропанола в качестве первого осадителя, а затем 8 мл ацетона - в качестве второго. Полученную суспензию микрокапсул отфильтровывают на фильтре Шотта 16 класса пор, промывают ацетоном, сушат в эксикаторе над хлористым кальцием.

Получено 0,257 г белого с желтоватым оттенком порошка. Выход составил 99%.

Пример 2. Получение микрокапсул цефтриаксона в альбумине с использованием изопропанола и ацетона 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 по каплям приливают 5 мл изопропанола в качестве первого осадителя, а затем 15 мл ацетона - в качестве второго. Полученную суспензию микрокапсул отфильтровывают на фильтре Шотта 16 класса пор, промывают ацетоном, сушат в эксикаторе над хлористым кальцием.

Получено 0,594 г белого с желтоватым оттенком порошка. Выход составил 99%.

Пример 3. Получение микрокапсул цефазолина в альбумине с использованием изопропанола и ацетона 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 компонентов реакционной смеси до образования прозрачного раствора очень медленно по каплям приливают 5 мл изопропанола в качестве первого осадителя, а затем 15 мл ацетона - в качестве второго. Полученную суспензию микрокапсул отфильтровывают на фильтре Шотта 16 класса пор, промывают ацетоном, сушат в эксикаторе над хлористым кальцием.

Получено 0,594 г белого с желтоватым оттенком порошка. Выход составил 99%.

Получены микрокапсулы лекарственных препаратов группы цефалоспоринов в альбумине человеческого сывороточном физико-химическим методом осаждения нерастворителем с использованием двух осадителей - изопропанола и ацетона, что способствует увеличению выхода и ускоряет процесс микрокапсулирования. Процесс 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.

Формула изобретения

Способ получения микрокапсул лекарственных препаратов группы цефалоспоринов, характеризующийся тем, что в качестве оболочки микрокапсул используется альбумин сывороточный человеческий, при этом к водному раствору альбумина добавляют порошок препарата группы цефалоспоринов в присутствии поверхностно-активного
5 вещества Е472с, соотношение количества препарата группы цефалоспоринов к альбумину при пересчете на сухое вещество составляет от 1:1 до 3:1, полученную смесь перемешивают до полного растворения компонентов и медленно по каплям приливают изопропанол в качестве первого осадителя, а затем ацетон в качестве второго осадителя, полученную суспензию микрокапсул фильтруют, промывают ацетоном, сушат в
10 эксикаторе, процесс получения микрокапсул осуществляется при 25°С.

15

20

25

30

35

40

45