



(51) МПК
B01J 13/02 (2006.01)
A01N 25/08 (2006.01)
A61K 9/52 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012137376/05, 31.08.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 31.08.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 31.08.2012

(43) Дата публикации заявки: 10.03.2014 Бюл. № 7

(45) Опубликовано: 10.02.2015 Бюл. № 4

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: RU 2165700 C2, 27.04.2001. RU
 2159037 C2, 20.11.2000. WO 2010137743 A1,
 02.12.2010. US 4938797 A, 03.07.1990. US
 3577515 A1, 04.05.1971. SU 523627 A, 06.08.1976

Адрес для переписки:

305021, г.Курск, ул. К. Маркса, 70, КГСХА

(72) Автор(ы):

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

(73) Патентообладатель(и):

**Федеральное государственное бюджетное
 образовательное учреждение высшего
 профессионального образования Курская
 государственная сельскохозяйственная
 академия имени профессора И.И. Иванова
 Министерства сельского хозяйства
 Российской Федерации (RU)**

**(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ МИКРОКАПСУЛ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
 ТРИАЗИНОВОГО РЯДА**

(57) Реферат:

Изобретение относится в области микрокапсулирования гетероциклических соединений триазинового ряда, которые применяются в фармацевтической промышленности и сельском хозяйстве в качестве пестицидов. Способ получения микрокапсул включает физико-химический метод осаждения нерастворителем с использованием

поливинилового спирта в качестве оболочки микрокапсул. В качестве нерастворителя используют карбинол и ацетон. В качестве эмульгатора используют препарат Е 472с. Использование изобретения обеспечивает упрощение процесса получения микрокапсул, увеличение выхода препарата по массе. 3 пр.

RU 2 540 431 C 2

RU 2 540 431 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
B01J 13/02 (2006.01)
A01N 25/08 (2006.01)
A61K 9/52 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2012137376/05, 31.08.2012

(24) Effective date for property rights:
31.08.2012

Priority:

(22) Date of filing: 31.08.2012

(43) Application published: 10.03.2014 Bull. № 7

(45) Date of publication: 10.02.2015 Bull. № 4

Mail address:

305021, g.Kursk, ul. K. Marksa, 70, KGSKhA

(72) Inventor(s):

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

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe
obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego
professional'nogo obrazovanija Kurskaja
gosudarstennaja sel'skokhozjajstvennaja
akademija imeni professora I.I. Ivanova
Ministerstva sel'skogo khozjajstva Rossijskoj
Federatsii (RU)**

(54) **METHOD OF OBTAINING MICROCAPSULES OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS OF TRIAZINE SERIES**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to field of microcapsulation of heterocyclic compounds of triazine series, applied in pharmaceutical industry and agriculture as pesticides. Method of obtaining microcapsules includes physical-chemical method of precipitation with non-solvent with application of

polyvinyl alcohol as microcapsule envelope. Carbinol and acetone are used as non-solvent. Preparation E 472c is used as emulsifier.

EFFECT: application of invention simplifies the process of obtaining microcapsules, increase of preparation output by weight.

3 ex

RU 2 540 431 C 2

RU 2 540 431 C 2

Изобретение относится к области микрокапсулирования гетероциклических соединений триазинового ряда, которые применяются в фармацевтической промышленности и сельском хозяйстве в качестве пестицидов.

5 Ранее были известны способы получения микрокапсул. Так, в пат. 2092155, МПК А61К 047/02, А61К 009/16, опубликован 10.10.1997, Российская Федерация предложен метод микрокапсулирования лекарственных средств, основанный на применении

специального оборудования с использованием облучения ультрафиолетовыми лучами. Недостатками данного способа являются длительность процесса и применение ультрафиолетового излучения, что может оказывать влияние на процесс образования

10 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, включает расплавление фармацевтически неактивного вещества-носителя, диспергирование фармацевтически активного вещества в расплаве в инертной атмосфере,

15 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

20 фармацевтически активное вещество микросферы нерастворимо в указанной жидкой среде. Недостатки предложенного способа: длительность процесса, применение специального оборудования. В пат. 2091071, МПК А61К 35/10, Российская Федерация, опубликован 27.09.1997

25 предложен способ получения препарата путем диспергирования в шаровой мельнице с получением микрокапсул. Недостатками предложенного способа является длительность процесса и применение шаровой мельницы, использование которой может приводить к разрушению микрокапсул.

30 В пат. 2076765, МПК В01Д 9/02, Российская Федерация, опубликован 10.04.1997 предложен способ получения дисперсных частиц растворимых соединений в микрокапсулах посредством кристаллизации из раствора, отличающийся тем, что раствор диспергируют в инертной матрице, охлаждают и, изменяя температуру, получают дисперсные частицы.

35 Недостатком данного способа является сложность исполнения: получение микрокапсул путем диспергирования с последующим изменением температур, что замедляет процесс.

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

40 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

45 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. 2139046, МПК А61К 9/50, А61К 49/00, А61К 51/00. Российская Федерация, опубликован 10.10.1999 предложен способ получения микрокапсул следующим образом. Эмульсию масло-в-воде готовят из органического раствора, содержащего растворенный моно-, ди-, триглицерид, предпочтительно трипальмитин или тристеарин и, возможно, терапевтически активное вещество, и водного раствора, содержащего поверхностно-активное вещество, возможно, выпаривают часть растворителя, добавляют редиспергирующий агент и смесь подвергают сушке вымораживанием. Подвергнутую сушке вымораживанием смесь затем снова диспергируют в водном носителе для отделения микрокапсул от остатков органических веществ и полусферические или сферические микрокапсулы высушивают.

Недостатками предложенного способа являются сложность и длительность процесса, использование высушивания вымораживанием, что занимает много времени и замедляет процесс получения микрокапсул.

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, содержащие 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 статье «Разработка микрокапсулированных и гелеобразных продуктов и материалов для различных отраслей промышленности», Российский химический журнал, 2001, т.XLV, №5-6, с.125-135 описан способ получения микрокапсул лекарственных препаратов методом газофазной полимеризации, так как авторы статьи считают непригодным метод химической коацервации из водных сред для микрокапсулирования лекарственных препаратов вследствие того, что большинство из них являются водорастворимыми. Процесс микрокапсулирования по методу газофазной полимеризации с использованием п-ксилилена включает следующие основные стадии: испарение димера п-ксилилена (170°C), термическое разложение его в пиролизной печи (650°C при остаточном давлении 0,5 мм рт.ст.), перенос продуктов реакции в «холодную» камеру полимеризации (20°C, остаточное давление 0,1 мм рт.ст.), осаждение и полимеризация на поверхности защищаемого объекта. Камера полимеризации выполнена в виде вращающегося барабана, оптимальная скорость для покрытия порошка 30 об/мин. Толщина оболочки регулируется временем нанесения покрытия. Этот метод пригоден для капсулирования любых твердых веществ (за исключением склонных к интенсивной сублимации). Получаемый поли-п-ксилилен высококристаллический полимер, отличающийся высокой ориентацией и плотной упаковкой, обеспечивает конформное покрытие.

Недостатками предложенного способа являются сложность и длительность процесса, использование метода газофазной полимеризации, что делает способ неприменимым для получения микрокапсул лекарственных препаратов в полимерах белковой природы вследствие денатурации белков при высоких температурах.

В статье «Разработка микро- и наносистем доставки лекарственных средств», Российский химический журнал, 2008, т.LII, №1, с.48-57 представлен метод получения микрокапсул с включенными белками, который существенно не снижает их биологической активности, осуществляемый процессом межфазного сшивания растворимого крахмала или гидроксипропилоккрахмала и бычьего сывороточного альбумина

(БСА) с помощью терефталойл хлорида. Ингибитор протеиназ - апротинин, либо нативный, либо с защищенным активным центром был микрокапсулирован при его введении в состав водной фазы. Сплюснутая форма лиофилизированных частиц свидетельствует о получении микрокапсул или частиц резервуарного типа.

5 Приготовленные таким образом микрокапсулы не повреждались после лиофилизации и легко восстанавливали свою сферическую форму после регидратации в буферной среде. Величина рН водной фазы являлась определяющим при получении прочных микрокапсул с высоким выходом.

Недостатком предложенного способа получения микрокапсул является сложность
10 процесса, что приводит к снижению выхода микрокапсул.

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
15 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
20 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. WO/2010/137743, JP МПК А01N 25/28; А01N 51/00; А01P 7/04; В01J 13/16 опубликован 02.12.2010 описан метод получения микрокапсул, содержащих пестицидные
25 соединения в эфире жирной кислоты, что задерживает выпуск сроков пестицидных соединений по сравнению с обычными микрокапсулами. В способ получения микрокапсул входит:

1) выдерживание смеси пестицидного соединения с полиизоцианатом от 20 до 60°C в течение 3 часов или более;

2) добавление к смеси воды, содержащей полиолы или полиамины, а также подготовка
30 образования жидких капель в воде;

3) образование пленки полиуретана или полимочевины вокруг капель.

Недостатками предложенного способа являются применение специального оборудования (роторный гомогенизатор), многостадийность, что усложняет способ
получения микрокапсул и делает его длительным.

35 Наиболее близким методом является способ, предложенный в пат. 2165700 Российская Федерация МПК А01N 25/28, А01N 53/00, А01N 57/00, опубликован 27.04.2001, где описан способ получения микрокапсулированных инсектицидных препаратов, который заключается в следующем: раствор смеси в органическом растворителе, состоящей из природных липидов и фосфорорганического и/или пиретроидного инсектицида в весовом
40 отношении 2-4:1, диспергируют в воде с получением целевого продукта. Использование предложенного способа позволяет значительно упростить процесс инкапсулирования инсектицидов и обеспечивает высокое качество инсектицидного препарата.

Недостатком метода, предложенного в пат. 2165700 является диспергирование в водной среде, что делает предложенный способ неприменимым для получения
45 микрокапсул водорастворимых препаратов в водорастворимых полимерах.

Техническая задача - упрощение процесса получения микрокапсул препарата в водорастворимых полимерах, увеличение выхода по массе.

Решение технической задачи достигается способом получения микрокапсул

гетероциклических соединений триазинового ряда, отличающимся тем, что при получении микрокапсул физико-химическим методом осаждения нерастворителем используются два осадителя - карбинол и ацетон, а в качестве оболочки микрокапсул - поливиниловый спирт. Процесс получения микрокапсул осуществляется с помощью магнитной мешалки. В качестве эмульгатора используется препарат Е472с, который представляет собой глицериды лимонной кислоты.

Отличительной особенностью предлагаемого метода является использование двух осадителей - карбинола и ацетона - при получении микрокапсул физико-химическим методом осаждения нерастворителем и поливинилового спирта - в качестве оболочки микрокапсул.

Результатом предлагаемого метода является получение микрокапсул пестицидов при 25°C в течение 15 минут.

ПРИМЕР 1. Получение микрокапсул метрибузина в поливиниловом спирте (ПВС), соотношение 1:5.

К 10 г 5% водного раствора ПВС добавляют 0,1 г метрибузина и 0,02 г препарата Е472с в качестве эмульгатора. Полученную смесь ставят на магнитную мешалку на перемешивание 1000 об/мин. После растворения компонентов реакционной смеси до образования прозрачного раствора очень медленно по каплям вводят 5 мл карбинола в качестве первого осадителя, а затем 10 мл ацетона - в качестве второго. Полученную суспензию микрокапсул оставляют на 1 минуту, затем отфильтровывают на фильтре Шотта 16 класса пор, несколько раз промывают ацетоном, сушат.

Получено 0,564 г порошка микрокапсул. Выход составил 94%.

ПРИМЕР 2. Получение микрокапсул пропиконазола в поливиниловом спирте (ПВС), соотношение 1:5.

К 10 г 5% водного раствора ПВС добавляют 0,1 г пропиконазола и 0,02 г препарата Е472с в качестве эмульгатора. Полученную смесь ставят на магнитную мешалку на перемешивание 1000 об/мин. После растворения компонентов реакционной смеси до образования прозрачного раствора очень медленно по каплям вводят 5 мл карбинола в качестве первого осадителя, а затем 10 мл ацетона - в качестве второго. Полученную суспензию микрокапсул оставляют на 1 минуту, затем отфильтровывают на фильтре Шотта 16 класса пор, несколько раз промывают ацетоном, сушат.

Получено 0,558 г порошка микрокапсул. Выход составил 93%.

ПРИМЕР 3. Получение микрокапсул требуконазола в поливиниловом спирте (ПВС), соотношение 1:5.

К 10 г 5% водного раствора ПВС добавляют 0,1 г требуконазола и 0,02 г препарата Е472с в качестве эмульгатора. Полученную смесь ставят на магнитную мешалку на перемешивание 1000 об/мин. После растворения компонентов реакционной смеси до образования прозрачного раствора очень медленно по каплям вводят 5 мл карбинола в качестве первого осадителя, а затем 10 мл ацетона - в качестве второго. Полученную суспензию микрокапсул оставляют на 1 минуту, затем отфильтровывают на фильтре Шотта 16 класса пор, несколько раз промывают ацетоном, сушат.

Получено 0,546 г порошка микрокапсул. Выход составил 91%.

Таким образом, получены микрокапсулы гетероциклических соединений триазинового ряда. Данная методика характеризуется высокими выходами, простотой исполнения с помощью обычного лабораторного оборудования и применима как для приведенных в примерах веществ, так и для любых других, которые содержат триазиновый цикл. Кроме того, описанным способом возможно получение микрокапсул соединений триазинового ряда, которые только будут синтезированы химиками-органиками в

будущем. Предложенный способ применим как для фармацевтической, так и сельскохозяйственной промышленности.

Формула изобретения

5 Способ получения микрокапсул гетероциклических соединений триазинового ряда, отличающийся тем, что при получении микрокапсул физико-химическим методом осаждения нерастворителем используют два осадителя - карбинол и ацетон, в качестве оболочки микрокапсул используют поливиниловый спирт, а в качестве эмульгатора используют препарат Е 472с.

10

15

20

25

30

35

40

45