



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)
A61K 31/465 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61J 3/07 (2006.01)
B01J 13/02 (2006.01)

(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: **2013144116/15, 01.10.2013**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
01.10.2013

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: **01.10.2013**(43) Дата публикации заявки: **10.04.2015** Бюл. № 10(45) Опубликовано: **27.06.2015** Бюл. № 18

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RU 2134967 C1 27.08.1999.**
СОЛОДОВНИК В. Д.
"Микрокапсулирование", 1980, стр.16, 136-139. US5456916 A1 10.10.1995. US4195645 A 01.04.1980

Адрес для переписки:

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

(72) Автор(ы):

Кролевец Александр Александрович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Кролевец Александр Александрович (RU)**(54) СПОСОБ ИНКАПСУЛЯЦИИ АЛКАЛОИДОВ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу инкапсуляции алкалоидов. Указанный способ характеризуется тем, что алкалоид растворяют в диоксане, диметилсульфоксиде или диметилформамиде, затем диспергируют в смесь натрий карбоксиметилцеллюлозы и ацетона в присутствии препарата E472с, приливают

дистиллированную воду, полученную суспензию микрокапсул отфильтровывают и сушат, при этом соотношение ядро/полимер в микрокапсулах составляет 1:3. Изобретение обеспечивает упрощение и ускорение процесса получения микрокапсул алкалоидов, а также увеличение выхода по массе. 19 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

- (51) Int. Cl.
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)
A61K 31/465 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61J 3/07 (2006.01)
B01J 13/02 (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: **2013144116/15, 01.10.2013**
 (24) Effective date for property rights:
01.10.2013
 Priority:
 (22) Date of filing: **01.10.2013**
 (43) Application published: **10.04.2015** Bull. № 10
 (45) Date of publication: **27.06.2015** Bull. № 18
 Mail address:
305018, g.Kursk, a/ja 1011, Krolevtsu Aleksandru Aleksandrovichu

(72) Inventor(s):
Krolevets Aleksandr Aleksandrovich (RU)
 (73) Proprietor(s):
Krolevets Aleksandr Aleksandrovich (RU)

(54) **ALKALOID ENCAPSULATION METHOD**

(57) Abstract:
 FIELD: chemistry.
 SUBSTANCE: invention relates to a method of encapsulating alkaloids. Said method is characterised by that an alkaloid is dissolved in dioxane, dimethyl sulphoxide or dimethyl formamide, then dispersed in a mixture of sodium carboxymethyl cellulose and acetone in the presence of E472c, adding distilled water,

filtering and drying the obtained suspension of microcapsules, wherein the core/polymer ratio in the microcapsules is 1:3.

EFFECT: invention provides a simple and fast process of producing alkaloid microcapsules and increases mass output.

19 ex

C 2
C 2
2 5 5 4 5 0 3
R U

R U
2 5 5 4 5 0 3
C 2

Изобретение относится к области инкапсуляции, в частности получения микрокапсул, содержащих алкалоиды.

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.

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.

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.

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

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).

Наиболее близким методом является способ, предложенный в пат. РФ 2134967 МПК А01N 53/00, А01N 25/28, опубл. 27.08.1999. 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.

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

5 Техническая задача - упрощение и ускорение процесса получения микрокапсул, уменьшение потерь при получении микрокапсул (увеличение выхода по массе).

Решение технической задачи достигается способом инкапсуляции алкалоидов, отличающимся тем, что в качестве оболочки микрокапсул используется натрий карбоксиметилцеллюлоза при их получении физико-химическим методом осаждения
10 нерастворителем с использованием ацетона в качестве осадителя, процесс получения осуществляется без специального оборудования.

В качестве алкалоидов использовались гигрин, атропин, гиосциамин, скополамин, конииин, пиперин, никотин, анабазин, кодеин, папаверин, хинин, иохимбин, резерпин, стрихнин, кофеин, эфедрин, норэфедрин, колхицин, капсаицин, которые широко
15 применяются в фармацевтической промышленности и в сельском хозяйстве.

Отличительной особенностью предлагаемого метода является использование натрий карбоксиметилцеллюлозы в качестве оболочки микрокапсул алкалоидов - в качестве их ядра, а также использование ацетона в качестве осадителя.

Результатом предлагаемого метода является получение микрокапсул алкалоидов в
20 натрий карбоксиметилцеллюлозе при 25°C в течение 20 минут. Выход микрокапсул составляет более 90%.

ПРИМЕР 1. Получение микрокапсул гигрина с растворением препарата в диоксане, соотношение ядро/полимер 1:3

100 мг гигрина растворяют в 1 мл диоксана и диспергируют полученную смесь в
25 раствор натрий карбоксиметилцеллюлозы в ацетоне, содержащий указанного 300 мг полимера в присутствии 0,01 г препарата E472c при перемешивании 1000 об/сек. Далее приливают 1 мл дистиллированной воды. Полученную суспензию отфильтровывают и сушат при комнатной температуре.

Получено 0,356 г белого с желтоватым оттенком порошка. Выход составил 89%.

30 ПРИМЕР 2. Получение микрокапсул атропина с растворением препарата в диметилсульфоксиде (ДМСО), соотношение ядро/полимер 1:3

100 мг атропина растворяют в 1 мл ДМСО и диспергируют полученную смесь в
раствор натрий карбоксиметилцеллюлозы в ацетоне, содержащий указанного 300 мг полимера в присутствии 0,01 г препарата E472c при перемешивании 1000 об/сек. Далее
35 приливают 1 мл дистиллированной воды. Полученную суспензию отфильтровывают и сушат при комнатной температуре.

Получено 0,356 г белого с желтоватым оттенком порошка. Выход составил 89%.

ПРИМЕР 3. Получение микрокапсул гиосциамин с растворением препарата в диметилформамиде (ДМФА), соотношение ядро/полимер 1:3

40 100 мг гиосциамин растворяют в 1 мл ДМФА и диспергируют полученную смесь в раствор натрий карбоксиметилцеллюлозы в ацетоне, содержащий указанного 300 мг полимера в присутствии 0,01 г препарата E472c при перемешивании 1000 об/сек. Далее приливают 1 мл дистиллированной воды. Полученную суспензию отфильтровывают и сушат при комнатной температуре.

45 Получено 0,356 г белого с желтоватым оттенком порошка. Выход составил 89%.

ПРИМЕР 4. Получение микрокапсул скополамина с растворением препарата в диоксане, соотношение ядро/полимер 1:3

100 мг скополамина растворяют в 1 мл диоксана и диспергируют полученную смесь

в раствор натрий карбоксиметилцеллюлозы в ацетоне, содержащий указанного 300 мг полимера в присутствии 0,01 г препарата E472c при перемешивании 1000 об/сек. Далее приливают 1 мл дистиллированной воды. Полученную суспензию отфильтровывают и сушат при комнатной температуре.

5 Получено 0,365 г белого порошка. Выход составил 91%.

ПРИМЕР 5. Получение микрокапсул кониина с растворением препарата в диоксане, соотношение ядро/полимер 1:3

100 мг кониина растворяют в 1 мл диоксана и диспергируют полученную смесь в раствор натрий карбоксиметилцеллюлозы в ацетоне, содержащий указанного 300 мг полимера в присутствии 0,01 г препарата E472c при перемешивании 1000 об/сек. Далее приливают 1 мл дистиллированной воды. Полученную суспензию отфильтровывают и сушат при комнатной температуре.

Получено 0,372 г белого порошка. Выход составил 93%.

15 ПРИМЕР 6. Получение микрокапсул пиперина с растворением препарата в диоксане, соотношение ядро/полимер 1:3

100 мг пиперина растворяют в 1 мл диоксана и диспергируют полученную смесь в раствор натрий карбоксиметилцеллюлозы в ацетоне, содержащий указанного 300 мг полимера в присутствии 0,01 г препарата E472c при перемешивании 1000 об/сек. Далее приливают 1 мл дистиллированной воды. Полученную суспензию отфильтровывают и сушат при комнатной температуре.

Получено 0,375 г белого порошка. Выход составил 93,8%.

ПРИМЕР 7. Получение микрокапсул никотина с растворением препарата в диоксане, соотношение ядро/полимер 1:3

100 мг никотина растворяют в 1 мл диоксана и диспергируют полученную смесь в раствор натрий карбоксиметилцеллюлозы в ацетоне, содержащий указанного 300 мг полимера в присутствии 0,01 г препарата E472c при перемешивании 1000 об/сек. Далее приливают 1 мл дистиллированной воды. Полученную суспензию отфильтровывают и сушат при комнатной температуре.

Получено 0,37 г белого порошка. Выход составил 92,5%.

30 ПРИМЕР 8. Получение микрокапсул анабазина с растворением препарата в диоксане, соотношение ядро/полимер 1:3

100 мг анабазина растворяют в 1 мл диоксана и диспергируют полученную смесь в раствор натрий карбоксиметилцеллюлозы в ацетоне, содержащий указанного 300 мг полимера в присутствии 0,01 г препарата E472c при перемешивании 1000 об/сек. Далее приливают 1 мл дистиллированной воды. Полученную суспензию отфильтровывают и сушат при комнатной температуре.

Получено 0,38 г белого порошка. Выход составил 95%.

ПРИМЕР 9. Получение микрокапсул кодеина с растворением препарата в диоксане, соотношение ядро/полимер 1:3

40 100 мг кодеина растворяют в 1 мл диоксана и диспергируют полученную смесь в раствор натрий карбоксиметилцеллюлозы в ацетоне, содержащий указанного 300 мг полимера в присутствии 0,01 г препарата E472c при перемешивании 1000 об/сек. Далее приливают 1 мл дистиллированной воды. Полученную суспензию отфильтровывают и сушат при комнатной температуре.

45 Получено 0,383 г белого порошка. Выход составил 95,8%.

ПРИМЕР 10. Получение микрокапсул папаверина с растворением препарата в диоксане, соотношение ядро/полимер 1:3

100 мг папаверина растворяют в 1 мл диоксана и диспергируют полученную смесь

в раствор натрий карбоксиметилцеллюлозы в ацетоне, содержащий указанного 300 мг полимера в присутствии 0,01 г препарата E472c при перемешивании 1000 об/сек. Далее приливают 1 мл дистиллированной воды. Полученную суспензию отфильтровывают и сушат при комнатной температуре.

5 Получено 0,379 г белого порошка. Выход составил 94,8%.

ПРИМЕР 11. Получение микрокапсул хинина с растворением препарата в диоксане, соотношение ядро/полимер 1:3

100 мг хинина растворяют в 1 мл диоксана и диспергируют полученную смесь в раствор натрий карбоксиметилцеллюлозы в ацетоне, содержащий указанного 300 мг полимера в присутствии 0,01 г препарата E472c при перемешивании 1000 об/сек. Далее приливают 1 мл дистиллированной воды. Полученную суспензию отфильтровывают и сушат при комнатной температуре.

Получено 0,39 г белого порошка. Выход составил 97,5%.

15 ПРИМЕР 12. Получение микрокапсул иохимбина с растворением препарата в диоксане, соотношение ядро/полимер 1:3

100 мг иохимбина растворяют в 1 мл диоксана и диспергируют полученную смесь в раствор натрий карбоксиметилцеллюлозы в ацетоне, содержащий указанного 300 мг полимера в присутствии 0,01 г препарата E472c при перемешивании 1000 об/сек. Далее приливают 1 мл дистиллированной воды. Полученную суспензию отфильтровывают и сушат при комнатной температуре.

Получено 0,386 г белого порошка. Выход составил 96,5%.

ПРИМЕР 13. Получение микрокапсул резерпина с растворением препарата в диоксане, соотношение ядро/полимер 1:3

100 мг резерпина растворяют в 1 мл диоксана и диспергируют полученную смесь в раствор натрий карбоксиметилцеллюлозы в ацетоне, содержащий указанного 300 мг полимера в присутствии 0,01 г препарата E472c при перемешивании 1000 об/сек. Далее приливают 1 мл дистиллированной воды. Полученную суспензию отфильтровывают и сушат при комнатной температуре.

Получено 0,392 г белого порошка. Выход составил 98%.

30 ПРИМЕР 14. Получение микрокапсул стрихнина с растворением препарата в диоксане, соотношение ядро/полимер 1:3

100 мг стрихнина растворяют в 1 мл диоксана и диспергируют полученную смесь в раствор натрий карбоксиметилцеллюлозы в ацетоне, содержащий указанного 300 мг полимера в присутствии 0,01 г препарата E472c при перемешивании 1000 об/сек. Далее приливают 1 мл дистиллированной воды. Полученную суспензию отфильтровывают и сушат при комнатной температуре.

Получено 0,388 г белого порошка. Выход составил 97%.

ПРИМЕР 15. Получение микрокапсул кофеина с растворением препарата в диоксане, соотношение ядро/полимер 1:3

40 100 мг кофеина растворяют в 1 мл диоксана и диспергируют полученную смесь в раствор натрий карбоксиметилцеллюлозы в ацетоне, содержащий указанного 300 мг полимера в присутствии 0,01 г препарата E472c при перемешивании 1000 об/сек. Далее приливают 1 мл дистиллированной воды. Полученную суспензию отфильтровывают и сушат при комнатной температуре.

45 Получено 0,394 г белого порошка. Выход составил 98,5%.

ПРИМЕР 16. Получение микрокапсул эфедрина с растворением препарата в диоксане, соотношение ядро/полимер 1:3

100 мг эфедрина растворяют в 1 мл диоксана и диспергируют полученную смесь в

раствор натрий карбоксиметилцеллюлозы в ацетоне, содержащий указанного 300 мг полимера в присутствии 0,01 г препарата E472c при перемешивании 1000 об/сек. Далее приливают 1 мл дистиллированной воды. Полученную суспензию отфильтровывают и сушат при комнатной температуре.

5 Получено 0,378 г белого порошка. Выход составил 94,5%.

ПРИМЕР 17. Получение микрокапсул норэфедрина с растворением препарата в диоксане, соотношение ядро/полимер 1:3

100 мг норэфедрина растворяют в 1 мл диоксана и диспергируют полученную смесь в раствор натрий карбоксиметилцеллюлозы в ацетоне, содержащий указанного 300 мг полимера в присутствии 0,01 г препарата E472c при перемешивании 1000 об/сек. Далее приливают 1 мл дистиллированной воды. Полученную суспензию отфильтровывают и сушат при комнатной температуре.

Получено 0,386 г белого порошка. Выход составил 96,5%.

15 ПРИМЕР 18. Получение микрокапсул колхицина с растворением препарата в диоксане, соотношение ядро/полимер 1:3

100 мг колхицина растворяют в 1 мл диоксана и диспергируют полученную смесь в раствор натрий карбоксиметилцеллюлозы в ацетоне, содержащий указанного 300 мг полимера в присутствии 0,01 г препарата E472c при перемешивании 1000 об/сек. Далее приливают 1 мл дистиллированной воды. Полученную суспензию отфильтровывают и сушат при комнатной температуре.

Получено 0,39 г белого порошка. Выход составил 97,5%.

ПРИМЕР 19. Получение микрокапсул капсаицина с растворением препарата в диоксане, соотношение ядро/полимер 1:3

100 мг капсаицина растворяют в 1 мл диоксана и диспергируют полученную смесь в раствор натрий карбоксиметилцеллюлозы в ацетоне, содержащий указанного 300 мг полимера в присутствии 0,01 г препарата E472c при перемешивании 1000 об/сек. Далее приливают 1 мл дистиллированной воды. Полученную суспензию отфильтровывают и сушат при комнатной температуре.

Получено 0,396 г белого порошка. Выход составил 99%.

30 Получены микрокапсулы алкалоидов физико-химическим методом осаждения нерастворителем с использованием ацетона в качестве осадителя, что способствует увеличению выхода и ускоряет процесс микрокапсулирования. Процесс прост в исполнении и длится в течение 20 минут, не требует специального оборудования.

35 Предложенная методика пригодна для фармацевтической и ветеринарной промышленности, а также в агрохимии вследствие минимальных потерь, быстроты, простоты получения и выделения микрокапсул.

Формула изобретения

40 Способ инкапсуляции алкалоидов, характеризующийся тем, что алкалоид растворяют в диоксане, диметилсульфоксиде или диметилформамиде, затем диспергируют в смесь натрий карбоксиметилцеллюлозы и ацетона в присутствии препарата E472c, приливают дистиллированную воду, полученную суспензию микрокапсул отфильтровывают и сушат, при этом соотношение ядро/полимер в микрокапсулах составляет 1:3.