РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 500 404** (13) **C2**

(51) МПК
A61K 31/545 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 47/42 (2006.01)
A61J 3/07 (2006.01)
B01J 13/02 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2012110454/15, 19.03.2012**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.03.2012

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: **19.03.2012**

(45) Опубликовано: **10.12.2013** Бюл. № **34**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RU 2134967 C1, 27.08.1999. US 6599627 B2, 29.07.2003. WO 2011056935 A1, 12.05.2011.**

Адрес для переписки:
305040, г.Курск, ул. 50 лет Октября, 94, ЮЗ ГУ, ОЗиОИС

(72) Автор(ы):
Быковская Екатерина Евгеньевна (RU),
Кролевец Александр Александрович (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Юго-Западный государственный университет" (ЮЗ ГУ) (RU)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ МИКРОКАПСУЛ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ В ИНТЕРФЕРОНЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения микрокапсул лекарственных препаратов группы цефалоспоринов в оболочке из интерферона. Заявленный способ характеризуется тем, что смешивают 1%-ный водный раствор интерферона человеческого лейкоцитарного в α- или β-форме, порошок цефалоспорина и препарат Е472 с в качестве поверхностно-активного вещества.

Полученную смесь перемешивают до полного растворения компонентов реакционной смеси и после образования прозрачного раствора медленно по каплям приливают 1 мл метанола в качестве первого осадителя, а затем 5 мл изопропилового спирта в качестве второго осадителя, отфильтровывают, промывают ацетоном и сушат. Изобретение обеспечивает получение микрокапсул цефалоспоринов с увеличенным выходом при минимизации потерь. 8 пр.

RU 2500404 C2

RU 2500404 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 500 404** (13) **C2**

(51) Int. Cl.
A61K 31/545 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 47/42 (2006.01)
A61J 3/07 (2006.01)
B01J 13/02 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2012110454/15, 19.03.2012**

(24) Effective date for property rights:
19.03.2012

Priority:
(22) Date of filing: **19.03.2012**

(45) Date of publication: **10.12.2013 Bull. 34**

Mail address:
305040, g.Kursk, ul. 50 let Oktjabrja, 94, JuZ GU, OZiOIS

(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 "Jugo-Zapadnyj gosudarstvennyj universitet" (JuZ GU) (RU)

(54) METHOD FOR PREPARING CEPHALOSPORIN MICROCAPSULES IN INTERFERON

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceutics.

SUBSTANCE: invention refers to a method for preparing interferon-coated cephalosporin microcapsules. The declared method is characterized by mixing 1% aqueous solution of human leukocyte α- or β-interferon, cephalosporin powder and preparation E472c as a surfactant. The prepared mixture is stirred until the reaction components are fully dissolved, and after a transparent solution is generated, methanol 1 ml as a first non-solvent and then isopropyl alcohol 5 ml as a second non-solvent are slowly added drop-by-drop, then filtered, washed in acetone and dried.

EFFECT: invention provides preparing the high-yield cephalosporin microcapsules and ensuring the loss reduction.

8 ex

RU 2500404 C2

RU 2500404 C2

Изобретение относится к области микрокапсулирования лекарственных препаратов группы цефалоспоринов, относящихся к β-лактамным антибиотикам, в α- и β-формах интерферона человеческого лейкоцитарного.

Ранее были известны способы получения микрокапсул лекарственных препаратов. Так, в Пат. 2092155 МПК A61K 047/02, A61K 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 микрокапсул.

В пат. 2095055 МПК A61K 9/52, A61K 9/16, A61K 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, 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: сложность и длительность процесса, применение специального оборудования.

В пат. 2091071 МПК A61K 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, что может приводить к разрушению части микрокапсул и в итоге к уменьшению выхода конечного продукта.

В пат. 2076765 МПК B01D 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.

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

В пат. 2101010 МПК A61K 9/52, A61K 9/50, A61K 9/22, A61K 9/20, A61K 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 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;

получение микрокапсул методом суспензионной полимеризации; сложность исполнения; длительность процесса.

В пат. 2139046 МПК A61K 9/50, A61K 49/00, A61K 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. После вымораживания смесь затем снова диспергируют в водном носителе для отделения микрокапсул от остатков органических веществ и полусферические или сферические микрокапсулы высушивают.

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

В пат. 2159037 МПК A01N 25/28, A01N 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, получение микрокапсул химическим методом полимеризации, технологическая сложность.

В пат. 2173140 МПК A61K 009/50, A61K 009/127 Российская Федерация опубликован 10.09.2001 предложен способ получения кремнийорганолипидных микрокапсул с использованием роторно-кавитационной установки, обладающей высокими сдвиговыми усилиями и мощными гидроакустическими явлениями звукового и ультразвукового диапазона для диспергирования.

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

В пат. 2359662 МПК A61K 009/56, A61J 003/07, B01J 013/02, A23L 001/00 опубликован 27.06.2009 Российская Федерация предложен способ получения микрокапсул с использованием распылительного охлаждения в распылительной градирне Niro при следующих условиях: температура воздуха 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 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 B05D 7/00 20060101 B05D 007/00, B05C 3/02 20060101 B05C 003/02; B05C 11/00 20060101 B05C 011/00; B05D 1/18 20060101 B05D 001/18; B05D 3/02 20060101 B05D 003/02; B05D 3/06 20060101 B05D 003/06 от 10.03. 2011 U S 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, использование ультрафиолетового облучения.

В пат. WO/2011/150138 US МПК C11D 3/37; B01J 13/08; C11D 17/00 опубликован 01.12.2011 описан способ получения твердых микрокапсул, растворимых в воде агентов методом полимеризации.

Недостатками данного способа являются сложность исполнения и длительность процесса.

В пат. WO/2011/127030 US МПК A61K 8/11; B01J 2/00; B01J 13/06; C11D 3/37; C11D 3/39; C11D 17/00 опубликован 13.10.2011 предложено несколько способов получения микрокапсул: межфазной полимеризацией, термоиндуцированным разделением фаз, распылительной сушкой, выпариванием растворителя и др.

Недостатками предложенных способов является сложность, длительность процессов, а также применение специального оборудования (фильтр (Albet, Dassel, Германия), распылительная сушилка для сбора частиц (Spray-4M8 Сушилка от ProCepT, Бельгия)).

В пат. WO/2011/104526 GB МПК B01J 13/00; B01J 13/14; C09B 67/00; C09D 11/02 опубликован 01.09.2011 предложен способ получения дисперсии инкапсулированных твердых частиц в жидкой среде, включающий: а) измельчение композиции, включающей твердые, жидкие среды и полиуретановые диспергаторы с кислотным числом от 0,55 до 3,5 ммоль на грамм диспергатора, указанная композиция включает от 5 до 40 частей полиуретанового диспергатора на 100 частей твердых, изделий, по весу; и б) сшивания полиуретанового диспергатора при наличии твердой и жидкой среды, так как для инкапсуляции твердых частиц, которой полиуретановый диспергатор содержит менее 10% от веса повторяющихся элементов из полимерных спиртов.

Недостатками предложенного способа являются сложность и длительность процесса получения микрокапсул, а также то, что инкапсулированные частицы предложенным способом полезны в качестве красителей в чернилах, обобенно чернил струйной печати, для фармацевтической промышленности данная методика неприменима.

В пат. WO/2011/056935 US МПК C11D 17/00; A61K 8/11; B01J 13/02; C11D 3/50 опубликован 12.05.2011 описан способ получения микрокапсул размером от 15 микрон. В качестве материала оболочки предложены полимеры группы, состоящей из полиэтилена, полиамидов, полистиролов, полиизопренов, поликарбонаты, полиэфиры, полиакрилатов, полимочевины, полиуретанов, полиолефинов, полисахаридов, эпоксидных смол, виниловых полимеров и их смеси. Предложенные полимерные оболочки являются достаточно непроницаемым для материала сердечника и материалов в окружающей среде, в которой инкапсулируются агент выгода будет использоваться, чтобы обеспечивать выгоды, которые будут получены. Ядро инкапсулированных агентов может включать в себя духи, силиконовые масла, воска, углеводороды, высшие жирные кислоты, эфирные масла, липиды, охлаждающие кожу жидкости, витамины, солнцезащитные средства, антиоксиданты, глицерин, катализаторы, отбеливающие частицы, частицы диоксида кремния и др.

Недостатками предложенного способа являются сложность, длительность процесса, использование в качестве оболочек микрокапсул полимеров синтетического происхождения и их смесей.

Наиболее близким методом является способ, предложенный в пат. 2134967 МПК A01N 53/00, A01N 25/28 опубликован 27.08.1999 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.

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 α- и β-формах интерферона человеческого лейкоцетарного, уменьшение потерь при получении микрокапсул (увеличение выхода по массе).

Решение технической задачи достигается способом получения микрокапсул лекарственных препаратов группы цефалоспоринов, относящихся к β-лактамным антибиотикам (I-IV), отличающийся тем, что в качестве оболочки микрокапсул используется интерферон человеческий лейкоцитарный в α- и β-формах при получении микрокапсул физико-химическим способом осаждения нерастворителем с использованием двух осадителей - метанола и изопропилового спирта, процесс получения осуществляется без специального оборудования.

Отличительной особенностью предлагаемого метода является использование в качестве оболочки микрокапсул лекарственных препаратов группы цефалоспоринов, относящихся к β-лактамным антибиотикам, интерферона человеческого лейкоцитарного в α- и β-формах при их получении физико-химическим методом осаждения нерастворителем с применением изопропилового спирта и метанола в качестве осадителей.

Результатом предлагаемого метода являются получение микрокапсул лекарственных препаратов группы цефалоспоринов, относящихся к β-лактамным антибиотикам в α- и β-фомах интерферона человеческого лейкоцитарного при 25°С в течение 15 минут. Выход микрокапсул составляет более 90%.

ПРИМЕР 1. Получение микрокапсул цефотаксима в интерфероне человеческом лейкоцитарном (β-интерфероне)с использованием метанола и изопропилового спирта в качестве осадителей, соотношение 3:1

К 2,5 г 1% водного раствора интерферона человеческого лейкоцитарного (β-интерферона) добавляют 0,075 г порошка цефотаксима и 0,05 г препарата Е472 с 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 1 мл метанола в качестве первого осадителя, а затем 5 мл изопропилового спирта - в качестве второго. Полученную суспензию микрокапсул отфильтровывают на фильтре Шотта 16 класса пор, промывают ацетоном, сушат в эксикаторе над хлористым кальцием.

Получено 0,095 г белого порошка. Выход составил 95%.

ПРИМЕР 2. Получение микрокапсул цефотаксима в интерфероне человеческом лейкоцитарном (α-интерфероне) с использованием метанола и изопропилового спирта в качестве осадителей, соотношение 3:1

К 2 г 1% водного раствора интерферона человеческого лейкоцитарного (α-интерферона) добавляют 0,060 г порошка цефатоксима и 0,05 г препарата Е472 с 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 1 мл метанола в качестве первого осадителя, а затем 5 мл изопропилового спирта - в качестве второго. Полученную суспензию микрокапсул отфильтровывают на фильтре Шотта 16 класса пор, промывают ацетоном, сушат в эксикаторе над хлористым кальцием.

Получено 0,07 г белого порошка. Выход составил 86%.

ПРИМЕР 3. Получение микрокапсул цефтриаксона в интерфероне человеческом лейкоцитарном (β-интерфероне) с использованием метанола и изопропилового спирта в качестве осадителей, соотношение 3:1

К 2,5 г 1% водного раствора интерферона человеческого лейкоцитарного (β-интерферона) добавляют 0,075 г порошка цефтриаксона и 0,05 г препарата Е472 с 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 1 мл метанола в качестве первого осадителя, а затем 5 мл изопропилового спирта - в качестве второго. Полученную суспензию микрокапсул отфильтровывают на фильтре Шотта 16 класса пор, промывают ацетоном, сушат в эксикаторе над хлористым кальцием.

Получено 0,097 г белого порошка. Выход составил 97%.

ПРИМЕТ 4. Получение микрокапсул цефтриаксона в интерфероне человеческом лейкоцитарном (α-интерфероне) с использованием метанола и изопропилового спирта в качестве осадителей, соотношение 3:1

К 2 г 1% водного раствора интерферона человеческого лейкоцитарного (α-интерферона) добавляют 0,060 г порошка цефтриаксона и 0,05 г препарата Е472 с 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 1 мл метанола в качестве первого осадителя, а затем 5 мл изопропилового спирта - в качестве второго. Полученную суспензию микрокапсул отфильтровывают на фильтре Шотта 16 класса пор, промывают ацетоном, сушат в эксикаторе над хлористым кальцием.

Получено 0,07 г белого порошка. Выход составил 88%.

ПРИМЕР 5. Получение микрокапсул цефазолина в интерфероне человеческом лейкоцитарном (β-интерфероне) с использованием метанола и изопропилового спирта в качестве осадителей, соотношение 3:1

К 2,5 г 1% водного раствора интерферона человеческого лейкоцитарного (β-интерферона) добавляют 0,075 г порошка цефазолина и 0,05 г препарата Е472 с 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 1 мл метанолаа в качестве первого осадителя, а затем 5 мл изопропилового спирта - в качестве второго. Полученную суспензию микрокапсул отфильтровывают на фильтре Шотта 16 класса пор, промывают ацетоном, сушат в эксикаторе над хлористым кальцием.

Получено 0,089 г белого порошка. Выход составил 89%.

ПРИМЕР 6. Получение микрокапсул цефазолина в интерфероне человеческом лейкоцитарном (α-интерфероне) с использованием метанола и изопропилового спирта

в качестве осадителей, соотношение 3:1

К 2 г 1% водного раствора интерферона человеческого лейкоцитарного (α-интерферона) добавляют 0,060 г порошка цефазолина и 0,05 г препарата Е472 с 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 1 мл метанола в качестве первого осадителя, а затем 5 мл изопропилового спирта - в качестве второго. Полученную суспензию микрокапсул отфильтровывают на фильтре Шотта 16 класса пор, промывают ацетоном, сушат в эксикаторе над хлористым кальцием.

Получено 0,07 г белого порошка. Выход составил 85%.

ПРИМЕР 7. Получение микрокапсул цефепима в интерфероне человеческом лейкоцитарном (β-интерфероне) с использованием метанола и изопропилового спирта в качестве осадителей, соотношение 3:1

К 2,5 г 1% водного раствора интерферона человеческого лейкоцитарного (β-интерферона) добавляют 0,075 г порошка цефепима и 0,05 г препарата Е472 с 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 1 мл метанола в качестве первого осадителя, а затем 5 мл изопропилового спирта - в качестве второго. Полученную суспензию микрокапсул отфильтровывают на фильтре Шотта 16 класса пор, промывают ацетоном, сушат в эксикаторе над хлористым кальцием.

Получено 0,099 г белого порошка. Выход составил 99%.

ПРИМЕР 8. Получение микрокапсул цефепима в интерфероне человеческом лейкоцитарном (α-интерфероне) с использованием метанола и изопропилового спирта в качестве осадителей, соотношение 3:1

К 2 г 1% водного раствора интерферона человеческого лейкоцитарного (α-интерферона) добавляют 0,060 г порошка цефепима и 0,05 г препарата Е472 с 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 1 мл метанола в качестве первого осадителя, а затем 5 мл изопропилового спирта - в качестве второго. Полученную суспензию микрокапсул отфильтровывают на фильтре Шотта 16 класса пор, промывают ацетоном, сушат в эксикаторе над хлористым кальцием.

Получено 0,08 г белого порошка. Выход составил 99%.

Получены микрокапсулы лекарственных препаратов группы цефалоспоринов, относящихся к β-лактамным антибиотикам, в α- и β-фомах интерферона человеческого лейкоцитарного. Процесс прост в исполнении и длится в течение 15 минут, не требует специального оборудования.

Следует отметить, что получение микрокапсул водорастворимых препаратов в водорастворимых полимерах - особо трудная задача. Для решения этой задачи необходим подбор метода получения микрокапсул. Для микрокапсулирования был выбран физико-химический метод вследствие экспрессности и простоты исполнения.

Предложенная методика пригодна для фармацевтической промышленности вследствие минимальных потерь, быстроты, простоты получения и выделения микрокапсул цефалоспоринов, относящихся к β-лактамным антибиотикам, в α- и β-

фомах интерферона человеческого лейкоцитарного.

Формула изобретения

Способ получения микрокапсул лекарственных препаратов группы цефалоспоринов в оболочке из интерферона, характеризующийся тем, что к 2 г или 2,5 г 1%-ного водного раствора интерферона человеческого лейкоцитарного в α- или β-форме добавляют 0,06 г или 0,075 г соответственно порошка цефалоспорина и 0,05 г препарата Е472с в качестве поверхностно-активного вещества, полученную смесь перемешивают до полного растворения компонентов реакционной смеси и после образования прозрачного раствора медленно по каплям приливают 1 мл метанола в качестве первого осадителя, а затем 5 мл изопропилового спирта в качестве второго осадителя, отфильтровывают, промывают ацетоном и сушат.