



(51) МПК
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 9/51 (2006.01)
A61J 3/07 (2006.01)
B82B 3/00 (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.

(52) СПК
A61K 31/4164 (2006.01); **A61K 47/36** (2006.01); **A61K 9/51** (2006.01); **A61J 3/07** (2006.01); **B82B 3/00** (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2015140422, 22.09.2015
 (24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 22.09.2015
 Дата регистрации:
 05.03.2018
 Приоритет(ы):
 (22) Дата подачи заявки: 22.09.2015
 (43) Дата публикации заявки: 28.03.2017 Бюл. № 10
 (45) Опубликовано: 05.03.2018 Бюл. № 7
 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)
 (56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: **NAGAVARMA B. V. N. Different
 techniques for preparation of polymeric
 nanoparticles, Asian Journal Pharm Clin Res,
 vol.5, suppl 3, 2012, стр.16-23. WO 2004064544
 A1, 05.08.2004. PARRIS N. et.al., Encapsulation
 of essential oils in zein nanospherical particles
 / J. Agric. Food Chem., 2005. 53: p. 4788-4792.
 KR 2013061608 A, 11.06.2013. RU 2502510
 (см. прод.)**

(54) Способ получения нанокапсул метронидазола в каррагинане

(57) Реферат:

Изобретение относится к области нанотехнологии, медицины, фармакологии и ветеринарной медицины и описывает способ получения нанокапсул метронидазола в оболочке из каррагинана. Способ характеризуется тем, что в суспензию каррагинана в петролейном эфире в присутствии 0,01 г препарата Е472с в качестве поверхностно-активного вещества добавляют

порошок метронидазола, затем добавляют 10 мл хлороформа, полученную суспензию нанокапсул отфильтровывают и сушат, при этом массовое соотношение ядро:оболочка при пересчете на сухое вещество составляет 1:1, 1:3, 5:1 или 1:5. Способ обеспечивает упрощение и ускорение процесса получения нанокапсул, уменьшение потерь при получении нанокапсул. 1 ил., 4 пр.

(56) (продолжение):
 С1, 27.12.2013. RU 2575745 С2, 20.02.2016.

С 2
 2 6 4 6 4 8 2
 R U

R U
 2 6 4 6 4 8 2
 С 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 9/51 (2006.01)
A61J 3/07 (2006.01)
B82B 3/00 (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.

(52) CPC

A61K 31/4164 (2006.01); **A61K 47/36** (2006.01); **A61K 9/51** (2006.01); **A61J 3/07** (2006.01); **B82B 3/00** (2006.01)

(21)(22) Application: **2015140422, 22.09.2015**(24) Effective date for property rights:
22.09.2015Registration date:
05.03.2018

Priority:

(22) Date of filing: **22.09.2015**(43) Application published: **28.03.2017** Bull. № 10(45) Date of publication: **05.03.2018** Bull. № 7

Mail address:

305018, g. Kursk, a/ya 1011, Krolevtzu Aleksandru Aleksandrovichu

(72) Inventor(s):

Krolevets Aleksandr Aleksandrovich (RU)

(73) Proprietor(s):

Krolevets Aleksandr Aleksandrovich (RU)(54) **METHOD FOR PRODUCING NANOCAPSULES OF METRONIDAZOLE IN CARRAGEENAN**

(57) Abstract:

FIELD: nanotechnology; medicine.

SUBSTANCE: invention relates to nanotechnology, medicine, pharmacology and veterinary medicine and describes a method for preparing metronidazole nanocapsules in a shell of carrageenan. Method is characterized in that a metronidazole powder is added to the carrageenan suspension in petroleum ether in the presence of 0.01 g of E472c preparation as a surfactant,

then 10 ml of chloroform are added, the resulting nanocapsule suspension is filtered off and dried, herewith the mass ratio of the core to the shell in terms of dry substance is 1:1, 1:3, 5:1 or 1:5.

EFFECT: method provides simplifying and accelerating the process of nanoencapsulation, while reducing accompanying loss.

1 cl, 1 dwg, 4 ex

C 2
2 6 4 6 4 8 2
R UR U
2 6 4 6 4 8 2
C 2

Изобретение относится к области нанотехнологии, медицины, фармакологии и ветеринарной медицины.

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 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 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, 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. 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.

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

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, использования высушивания вымораживанием, что занимает много времени и замедляет процесс получения микрокапсул.

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:

5 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

10 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.

15 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»,

20 Российский химический журнал, 2008, т.ЛП, №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 гидроксипропилкрахмала и бычьего сывороточного альбумина (БСА) с помощью терефталат хлорида. Ингибитор протеиназ - апротинин, либо

25 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. Приготовленные таким образом микрокапсулы не повреждались после лиофилизации и легко восстанавливали свою сферическую форму после регидратации в буферной

30 среде. Величина рН водной фазы являлась определяющим при получении прочных микрокапсул с высоким выходом.

Недостатком предложенного способа получения микрокапсул является сложность процесса, а отсюда плавающий выход целевых капсул.

В пат. WO/2010/076360 ES МПК В01J 13/00; А61К 9/14; А61К 9/10; А61К 9/12,

35 опубликован 08.07.2010, предложен новый способ получения твердых микро- и наночастиц с однородной структурой с размером частиц менее 10 мкм, где обработанные твердые соединения имеют естественное кристаллическое, аморфное, полиморфное и другие состояния, связанные с исходным соединением. Метод позволяет получить твердые микро- и наночастицы существенно сфероидальной морфологии.

40 Недостатком предложенного способа является сложность и длительность процесса.

В пат. WO/2010/119041 EP МПК А23L 1/00, опубликован 21.10.2010, предложен способ получения микрошариков, содержащих активный компонент, инкапсулированный в гель-матрице сывороточного протеина, включающего денатурированный белок, сыворотку и активные компоненты. Изобретение относится

45 к способу получения микрошариков, которые содержат такие компоненты, как пробиотические бактерии. Способ получения микрошариков включает стадию производства микрошариков в соответствии с методом изобретения, и последующее отверждение микрошариков в растворе анионный полисахарид с рН 4,6 и ниже в течение

не менее 10, 30, 60, 90, 120, 180 минут. Примеры подходящих анионных полисахаридов: пектины, альгинаты, каррагинаны. В идеале, сывороточный протеин является теплоденатурирующим, хотя и другие методы денатурации также применимы, например, денатурация индуцированным давлением. В предпочтительном варианте сывороточный белок денатурирует при температуре от 75°C до 80°C, надлежащим образом в течение от 30 минут до 50 минут. Как правило, сывороточный протеин перемешивают при тепловой денатурации. Соответственно, концентрация сывороточного белка составляет от 5 до 15%, предпочтительно от 7 до 12%, а в идеале от 9 до 11% (вес/объем). Как правило, продкет подлежит фильтрации, которая осуществляется через множество фильтров с постепенным снижением размера пор. В идеале, фильтр тонкой очистки имеет субмикронных размеров поры, например, от 0,1 до 0,9 микрон. Предпочтительным способом получения микрошариков является способ с применением вибрационных инкапсуляторов (Inotech, Швейцария) и машин производства Nisco Engineering AG. Как правило, форсунки имеют отверстия 100 и 600 мкм, а в идеале около 150 микрон.

Недостатком предложенного способа является применение центрифугирования для отделения от технологической жидкости, длительность процесса, а также применение данного способа не в фармацевтической промышленности.

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

Недостатками данного способа являются сложность исполнения и длительность процесса.

В пат. WO/2011/160733 EP МПК B01J 13/16, опубликован 29.12.2011, описан способ получения микрокапсул, которые содержат оболочки и ядра нерастворимых в воде материалов. Водный раствор защитного коллоида и раствор смеси по меньшей мере двух структурно различных бифункциональных диизоцианатов (А) и (В) нерастворимых в воде собираются вместе до образования эмульсии, затем добавляется к смеси бифункциональных аминов и нагревается до температуры не менее 60°C до формирования микрокапсул.

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 метронидазола в каррагинане, уменьшение потерь при получении микрокапсул (увеличение выхода по массе).

Решение технической задачи достигается способом получения микрокапсул метронидазола, отличающимся тем, что в качестве оболочки микрокапсул используется каррагинан, а также получение микрокапсул физико-химическим способом осаждения нерастворителем с использованием осадителя - хлороформа.

Отличительной особенностью предлагаемого метода является использование в

качестве оболочки нанокapsул метронидазола каррагинана, а также получение нанокapsул физико-химическим способом осаждения нерастворителем с использованием осадителя - хлороформа.

5 Результатом предлагаемого метода являются получение нанокapsул метронидазола, в каррагинане при 25°C в течение 15 минут. Выход нанокapsул составляет 100%.

ПРИМЕР 1 Получение нанокapsул метронидазола в каррагинане, соотношение ядро: оболочка 1:3

10 В суспензию 1,5 г каррагинана в петролейном эфире и 0,01 г препарата E472 с (сложный эфир глицерина с одной-двумя молекулами пищевых жирных кислот и одной-двумя молекулами лимонной кислоты, причем лимонная кислота, как трехосновная, может быть этерифицирована другими глицеридами и, как оксокислота, - другими жирными кислотами. Свободные кислотные группы могут быть нейтрализованы натрием в качестве поверхностно-активного вещества, небольшими порциями добавляют 0,5 г порошка метронидазола. Затем по каплям добавляют 10 мл хлороформа.

15 Полученную суспензию нанокapsул отфильтровывают и сушат.

Получено 2 г белого порошка. Выход составил 100%.

ПРИМЕР 2 Получение нанокapsул метронидазола в каррагинане, соотношение ядро:оболочка 1:1

20 В суспензию 1,5 г каррагинана в петролейном эфире и 0,01 г препарата в качестве поверхностно-активного вещества добавляют 1,5 г порошка метронидазола. Затем по каплям добавляют 10 мл хлороформа. Полученную суспензию нанокapsул отфильтровывают и сушат.

Получено 3 г белого порошка. Выход составил 100%.

ПРИМЕР 3 Получение нанокapsул метронидазола в каррагинане, соотношение ядро:оболочка 1:5

25 В суспензию 1,5 г каррагинана в петролейном эфире и 0,01 г препарата в качестве поверхностно-активного вещества добавляют 0,3 г порошка метронидазола. Затем по каплям добавляют 10 мл хлороформа. Полученную суспензию нанокapsул отфильтровывают и сушат.

30 Получено 1,8 г белого порошка. Выход составил 100%.

ПРИМЕР 4 Получение нанокapsул метронидазола в каррагинане, соотношение ядро:оболочка 5:1

35 В суспензию 0,5 г каррагинана в петролейном эфире и 0,01 г препарата E472 с в качестве поверхностно-активного вещества добавляют 2,5 г порошка метронидазола. Затем по каплям добавляют 10 мл хлороформа. Полученную суспензию нанокapsул отфильтровывают и сушат.

Получено 3 г белого порошка. Выход составил 100%.

ПРИМЕР 5 Определение размеров нанокapsул методом NTA.

40 Измерения проводили на мультипараметрическом анализаторе наночастиц Nanosight LM0 производства Nanosight Ltd (Великобритания) в конфигурации HS-BF (высококочувствительная видеокамера Andor Luca, полупроводниковый лазер с длиной волны 405 нм и мощностью 45 мВт). Прибор основан на методе анализа траекторий наночастиц (Nanoparticle Tracking Analysis, NTA), описанном bASTM E2834.

45 Оптимальным разведением для разведения было выбрано 1:100. Для измерения были выбраны параметры прибора: Camera Level=16, Detection Threshold=10 (multi), Min Track Length: Auto, Min Expected Size: Auto. длительность единичного измерения 215s, использование шприцевого насоса.

Метронидазол (лат. Metronidazolium, действующее вещество: 1-(b-оксиэтил)-2-метил-

5-нитроимидазол) - противопротозойный и противомикробный препарат. Метронидазол входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

(57) Формула изобретения

5 Способ получения нанокапсул метронидазола в каррагинане, характеризующийся тем, что в суспензию каррагинана в петролейном эфире в присутствии 0,01 г препарата E472c в качестве поверхностно-активного вещества добавляют порошок метронидазола, затем добавляют 10 мл хлороформа, полученную суспензию нанокапсул отфильтровывают и сушат, при этом массовое соотношение ядро:оболочка при
10 пересчете на сухое вещество составляет 1:1, 1:3, 5:1 или 1:5.

15

20

25

30

35

40

45

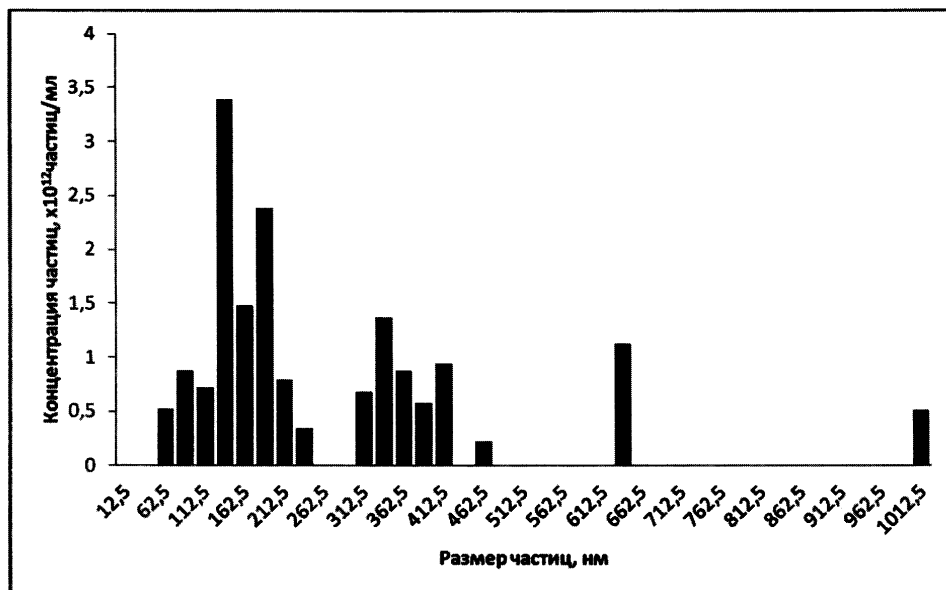


Рис. 1. Распределение частиц по размерам в образце нанокapsул метронидазола в каррагинане (соотношение ядро:оболочка 1:1)

Статистические характеристики распределений

Параметр	Значение
Средний размер, нм	301
D10, нм	108
D50, нм	194
D90, нм	622
Коэффициент полидисперсности, $(D90 - D10)/D50$	2.65
Общая концентрация частиц, $\times 10^{12}$ частиц/мл	0.17