



(51) МПК
C09B 67/08 (2006.01)
C09B 67/02 (2006.01)
C09B 61/00 (2006.01)
A61K 9/51 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
B01J 13/00 (2006.01)
B82Y 30/00 (2011.01)
B82Y 40/00 (2011.01)
C12P 17/16 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C09B 67/0097 (2022.08); *C09B 67/0013* (2022.08); *C09B 67/0005* (2022.08); *C09B 61/00* (2022.08); *A61K 9/51* (2022.08); *A61K 9/5161* (2022.08); *A61K 31/40* (2022.08); *A61K 31/403* (2022.08); *B01J 13/00* (2022.08); *B82Y 30/00* (2022.08); *B82Y 40/00* (2022.08); *C12P 17/165* (2022.08)

(21)(22) Заявка: 2022111906, 29.04.2022

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.04.2022Дата регистрации:
28.12.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 29.04.2022

(45) Опубликовано: 28.12.2022 Бюл. № 1

Адрес для переписки:

308015, Белгородская обл., г. Белгород, ул.
Победы, 85, НИУ "БелГУ", ОИС, Токтаревой
Т.М.

(72) Автор(ы):

Соляникова Инна Петровна (RU),
Ляховченко Никита Сергеевич (RU),
Сенченков Владислав Юрьевич (RU),
Гоянов Михаил Альбертович (RU),
Прибылов Даниил Анатольевич (RU),
Никишин Илья Андреевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
образования "Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет" (НИУ "БелГУ") (RU)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: D. MARTINS et al., Evaluation of the
antibacterial activity of poly-(D,L-lactide-co-
glycolide) nanoparticles containing violacein,
Journal of Nanoparticle Research, 2011, v. 13, pp.
355-363. RU 2726830 C1, 15.07.2020. RU 2726791
C1, 15.07.2020. US 8883461 B2, 11.11.2014. TW
201720877 A, 16.06.2017.

(54) Способ получения нанокапсул пигмента виолацеина

(57) Реферат:

Изобретение относится к области нанотехнологии, медицины и сельского хозяйства. Для получения нанокапсул пигмента виолацеина в суспензию каппа-каррагинана в циклогексане добавляют виолацеин в спиртовом растворе в присутствии сложного эфира глицерина с одной-двумя молекулами пищевых жирных кислот и одной-двумя молекулами лимонной кислоты в качестве поверхностно-активного вещества и перемешивают со скоростью 700 об/мин в течение 40 мин. Полученную суспензию нанокапсул

отфильтровывают и сушат при комнатной температуре. В качестве ядра используют пигмент виолацеин, в качестве оболочки нанокапсул – каппа-каррагинан при массовом соотношении ядро/оболочка в нанокапсулах 1:3, или 1:1, или 1:2. Изобретение позволяет упростить и ускорить процесс получения нанокапсул, уменьшить потери при их получении, обеспечить защиту пигмента от обесцвечивания при воздействии солнечных лучей, получить устойчивые водные дисперсии виолацеина. 6 ил., 4 пр.



(51) Int. Cl.
C09B 67/08 (2006.01)
C09B 67/02 (2006.01)
C09B 61/00 (2006.01)
A61K 9/51 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
B01J 13/00 (2006.01)
B82Y 30/00 (2011.01)
B82Y 40/00 (2011.01)
C12P 17/16 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C09B 67/0097 (2022.08); *C09B 67/0013* (2022.08); *C09B 67/0005* (2022.08); *C09B 61/00* (2022.08); *A61K 9/51* (2022.08); *A61K 9/5161* (2022.08); *A61K 31/40* (2022.08); *A61K 31/403* (2022.08); *B01J 13/00* (2022.08); *B82Y 30/00* (2022.08); *B82Y 40/00* (2022.08); *C12P 17/165* (2022.08)

(21)(22) Application: **202211906, 29.04.2022**(24) Effective date for property rights:
29.04.2022Registration date:
28.12.2022

Priority:

(22) Date of filing: **29.04.2022**(45) Date of publication: **28.12.2022** Bull. № 1

Mail address:

308015, Belgorodskaya obl., g. Belgorod, ul.
Pobedy, 85, NIU "BelGU", OIS, Toktarevoj T.M.

(72) Inventor(s):

**Solyanikova Inna Petrovna (RU),
 Lyakhovchenko Nikita Sergeevich (RU),
 Senchenkov Vladislav Yurevich (RU),
 Goyanov Mikhail Albertovich (RU),
 Pribylov Daniil Anatolevich (RU),
 Nikishin Ilya Andreevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
 obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
 obrazovaniya "Belgorodskij gosudarstvennyj
 natsionalnyj issledovatel'skij universitet" (NIU
 "BelGU") (RU)**

(54) METHOD FOR PRODUCING VIOLACEIN PIGMENT NANOCAPSULES

(57) Abstract:

FIELD: nanotechnology, medicine and agriculture.

SUBSTANCE: invention relates to the field of nanotechnology, medicine and agriculture. To obtain nanocapsules of the violacein pigment, violacein in an alcohol solution in the presence of a glycerol ester with one or two molecules of edible fatty acids and one or two molecules of citric acid as a surfactant is added to a suspension of kappa-carrageenan in cyclohexane and mixed at a speed of 700 rpm. min within 40 min. The resulting suspension of nanocapsules is filtered off and

dried at room temperature. The pigment violacein is used as the core, and kappa-carrageenan is used as the shell of nanocapsules at a core/shell mass ratio in nanocapsules of 1:3, or 1:1, or 1:2.

EFFECT: invention makes it possible to simplify and speed up the process of obtaining nanocapsules, to reduce losses during their production, to protect the pigment from discoloration when exposed to sunlight, to obtain stable aqueous dispersions of violacein.

1 cl, 6 dwg, 4 ex

Изобретение относится к области нанотехнологии, медицины и сельского хозяйства. Виолацеин (violacein) — фиолетовый индольный алкалоидный пигмент, нерастворимый в воде.

5 Согласно литературным данным, виолацеин обладает множеством биотехнологически важных свойств, а именно, противоопухолевой, противовирусной, антибактериальной, антимикозной, антипротозойной и противопаразитарной активностью (Durán et al., 2007). Кроме того, виолацеин обладает умеренной микостатической активностью в отношении плесневого гриба *Alternaria brassicicola* F-1864 и может быть использован для разработки средств защиты растений (Lyakhovchenko et al., 2021).

10 Из патента RU 2580105 (опубликован 10.12.2014) известно, что виолацеин представляет собой высокоактивный инсектицид с оценочным значением LC50, составляющим 7×10^{-6} микрограммов на лунку в *in vitro* исследовании введения с кормом личинкам совки ни.

15 Нерастворимость в воде виолацеина препятствует образованию устойчивой взвеси в водных суспензиях, поэтому капсулирование пигмента виолацеина способствует переводу его в форму, способную образовывать устойчивые водные дисперсии.

Ранее были известны способы получения микрокапсул.

20 В пат. 2173140 МПК А61К009/50, А61К009/127 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.

25 Недостатком данного способа является применение специального оборудования - роторно-кавитационной 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

30 В пат. 2359662 МПК А61К009/56, А61J003/07, В01J013/02, А23L001/00 опубликован 27.06.2009 Российская Федерация предложен способ получения микрокапсул хлорида натрия 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 оборотов/мин. Микрокапсулы по изобретению обладают улучшенной стабильностью и обеспечивают регулируемое и/или пролонгированное высвобождение активного ингредиента.

35 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).

40 Известен способ получения микрокапсул красителя (патент RU 1045906, 1983), в котором для формирования оболочки использовалась карбоксиметилцеллюлоза или сополимер на основе метакриловой кислоты, обработанные 30-47%-ным латексом полистирола или его сополимера с бутадиеном или нитрилом акриловой и метакриловой кислот в присутствии неионогенного поверхностно-активного вещества.

45 Известен способ, предложенный в пат. 2134967 МПК А01N53/00, А01N25/28 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.

Известен способ получения микрокапсул пигмента голубого фталоцианинового. Способ включает диспергирование пигмента в 3,0% растворе поливинилпирролидона или поливинилового спирта в воде с использованием неионогенного поверхностно-активного вещества (ПАВ) - ОС-20 в количестве 1,0-1,5% от массы пигмента и осаждение полимера на поверхности частиц. Осаждение осуществляют избытком ацетона, в два раза превышающим объем раствора полимера. Диспергирование реакционной смеси предпочтительно осуществляют с использованием ультразвукового диспергатора. Полученные микрокапсулы пигмента голубого фталоцианинового способны образовывать устойчивые водные суспензии.

Недостатком является необходимость использования ультразвукового диспергатора.

Техническая задача – создание способа получения микрокапсул, в которых в качестве ядра используется пигмент виолацеин.

Технический результат - упрощение и ускорение процесса получения микрокапсул, в которых в качестве ядра используется пигмент виолацеин, а в качестве оболочки используют каппа-каррагинан, а также уменьшение потерь при получении микрокапсул за счет увеличения выхода по массе. Дополнительные технические результаты за счет получения капсулированной формы пигмента виолацеин – возможность получать устойчивые водные дисперсии виолацеина, обеспечение пролонгированного контакта виолацеина с поверхностью на который наносится субстанция, обеспечение частичной защиты пигмента от обесцвечивания при воздействии солнечных лучей в сравнении с нативной формой.

Решение технической задачи достигается предложенным способом получения микрокапсул пигмента виолацеина, в котором:

- в качестве оболочки микрокапсул пигмента виолацеина используют каппа-каррагинан, для чего виолацеин в спиртовом растворе добавляют в суспензию каппа-каррагинана в циклогексане в присутствии сложного эфира глицерина с одной-двумя молекулами пищевых жирных кислот и одной-двумя молекулами лимонной кислоты в качестве поверхностно-активного вещества;
- массовое соотношение ядро/оболочка в микрокапсулах составляет 1:3, 1:1 или 1:2;
- перемешивают при скорости 700 об/мин в течение 40 минут;
- полученную суспензию микрокапсул отфильтровывают и сушат при комнатной температуре.

Отличительной особенностью предлагаемого способа, подтверждающего соответствие условию новизны и изобретательский уровень является:

- получение микрокапсул с использованием каппа-каррагинана в качестве оболочки наночастиц и пигмента виолацеина – в качестве ядра.

Изобретение характеризуется на следующих графических изображениях.

Фиг. 1. Распределение частиц по размерам в образце микрокапсул пигмента виолацеина в каппа-каррагинане при соотношении ядро:оболочка 1:1.

Фиг. 2. Статистические характеристики распределений частиц по размерам в образце микрокапсул пигмента виолацеина в каппа-каррагинане при соотношении ядро:оболочка 1:1.

Фиг. 3. Распределение частиц по размерам в образце микрокапсул пигмента виолацеина в каппа-каррагинане при соотношении ядро:оболочка 1:2.

Фиг. 4. Статистические характеристики распределений частиц по размерам в образце

нанокапсул пигмента виолацеина в каппа-каррагинане при соотношении ядро:оболочка 1:2.

Фиг. 5. Распределение частиц по размерам в образце нанокапсул пигмента виолацеина в каппа-каррагинане при соотношении ядро:оболочка 1:3.

5 Фиг. 6. Статистические характеристики распределений частиц по размерам в образце нанокапсул пигмента виолацеина в каппа-каррагинане при соотношении ядро:оболочка 1:3.

Примеры осуществления заявленного способа.

10 ПРИМЕР 1. Получение нанокапсул пигмента виолацеина, соотношение ядро: оболочка 1:1

13,3 мл спиртового раствора, содержащего 0,13 г пигмента виолацеина добавляют в суспензию 0,13 г каппа-каррагинана в циклогексане, в присутствии 0,005г препарата E472c при перемешивании 700 об/мин. Полученную суспензию отфильтровывают и сушат при комнатной температуре.

15 Получено 0,26 г порошка нанокапсул. Выход составил 100%.

ПРИМЕР 2.

Получение нанокапсул пигмента виолацеина, соотношение ядро:оболочка 1:2

13,3 мл спиртового раствора, содержащего 0,13 г пигмента виолацеина добавляют в суспензию 0,26 г каппа-каррагинана в циклогексане, в присутствии 0,005 г препарата E472c при перемешивании 700 об/мин. Полученную суспензию отфильтровывают и сушат при комнатной температуре.

20 Получено 0,39 г порошка нанокапсул. Выход составил 100%.

ПРИМЕР 3. Получение нанокапсул пигмента виолацеина, соотношение ядро: оболочка 1:3

25 13,3 мл спиртового раствора, содержащего 0,13 г пигмента виолацеина добавляют в суспензию 0,39 г каппа-каррагинана в циклогексане, в присутствии 0,005 г препарата E472c, в качестве поверхностно-активного вещества при перемешивании 700 об/мин в течение 40 мин. Полученную суспензию отфильтровывают и сушат при комнатной температуре.

30 Получено 0,52 г порошка нанокапсул. Выход составил 100%.

ПРИМЕР 4. Определение размеров нанокапсул методом NTA.

Измерения проводили на мультипараметрическом анализаторе наночастиц Nanosight LM0 производства Nanosight Ltd (Великобритания) в конфигурации HS-BF (высококонтрастная видеочамера 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 в ASTM E2834.

35 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 40 215s, использование шприцевого насоса.

Результаты определения размеров нанокапсул и распределения частиц по размерам, полученных по примерам 1-3 представлены на фигурах 1-6.

45 Таким образом, техническая задача по созданию способа получения нанокапсул, в которых в качестве оболочки использован каппа-каррагинан, а в качестве ядра – пигмент виолацеин, решена. Достигнут заявленный технический результат по упрощению и ускорению процесса получения капсул, уменьшению потерь при получении нанокапсул за счет увеличения выхода по массе.

(57) Формула изобретения

Способ получения нанокапсул пигмента виолацеина, характеризующийся тем, что виолацеин в спиртовом растворе добавляют в суспензию каппа-каррагинана в циклогексане в присутствии сложного эфира глицерина с одной-двумя молекулами пищевых жирных кислот и одной-двумя молекулами лимонной кислоты в качестве поверхностно-активного вещества, перемешивают со скоростью 700 об/мин в течение 40 мин, полученную суспензию нанокапсул отфильтровывают и сушат при комнатной температуре, причем в качестве ядра используют пигмент виолацеин, в качестве оболочки нанокапсул – каппа-каррагинан при массовом соотношении ядро/оболочка в нанокапсулах 1:3, или 1:1, или 1:2.

15

20

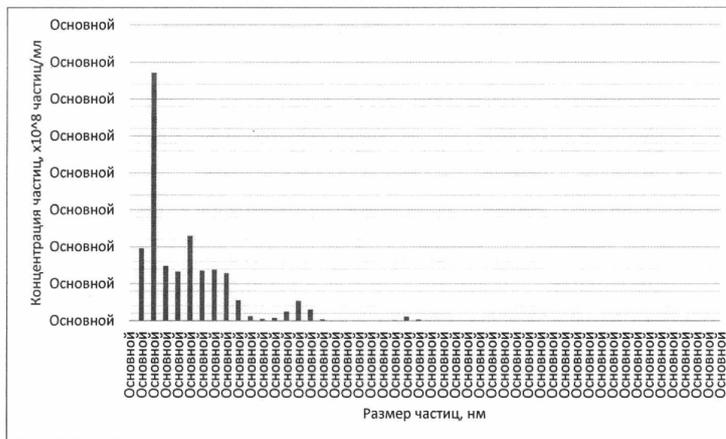
25

30

35

40

45



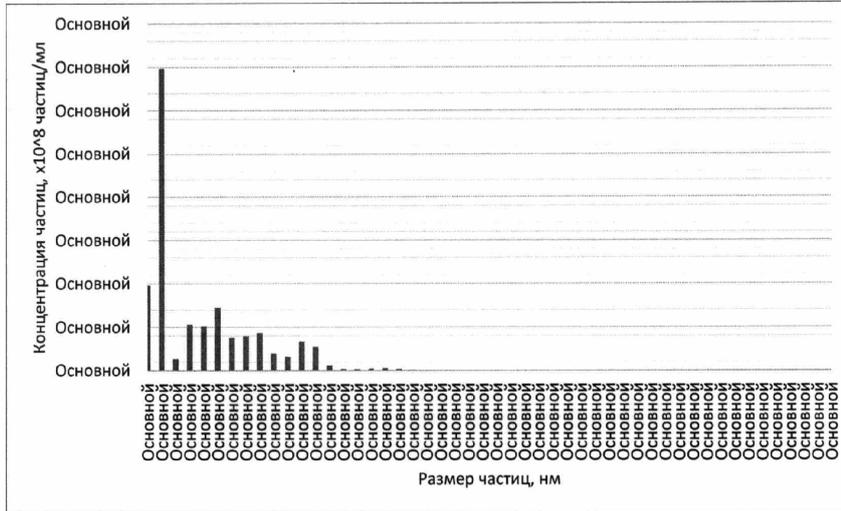
Фиг.1

Статистические характеристики распределений
при соотношении ядро:оболочка 1:1

Табл. 1

Параметр	Значение
Средний размер, нм	128,3
D10, нм	25,1
D50, нм	71,6
D90, нм	205
Коэффициент полидисперсности, (D90-D10)/D50	2,51
Общая концентрация частиц, x10 ⁸ частиц/мл	19,90

Фиг. 2



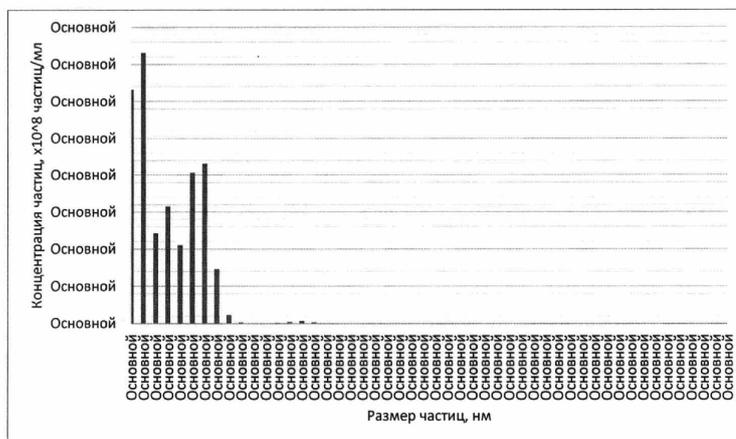
Фиг. 3

Статистические характеристики распределений
при соотношении ядро:оболочка 1:2

Табл.2

Параметр	Значение
Средний размер, нм	105,6
D10, нм	22,2
D50, нм	25
D90, нм	235,4
Коэффициент полидисперсности, (D90-D10)/D50	8,53
Общая концентрация частиц, $\times 10^8$ частиц/мл	17,40

Фиг. 4



Фиг.5

Статистические характеристики распределений при соотношении ядро:оболочка 1:3	
Табл.3	
Параметр	Значение
Средний размер, нм	84,5
D10, нм	12,5
D50, нм	47,3
D90, нм	142,8
Коэффициент полидисперсности, (D90-D10)/D50	2,75
Общая концентрация частиц, $\times 10^8$ частиц/мл	6,32

Фиг.6