



(51) МПК
A61K 9/51 (2006.01)
A61K 36/21 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61J 3/07 (2006.01)
B82B 3/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2015145375, 22.10.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 22.10.2015

Дата регистрации:
 20.12.2016

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 22.10.2015

(45) Опубликовано: 10.01.2017 Бюл. № 1

Адрес для переписки:

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

(72) Автор(ы):

Кролевец Александр Александрович (RU),
 Богачев Илья Александрович (RU),
 Андреенков Вячеслав Сергеевич (RU),
 Жданова Оксана Валерьевна (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: NAGAVARMA B. V. N. "Different
 techniques for preparation of polymeric
 nanoparticles", Asian Journal Pharm Clin Res,
 vol.5, suppl 3, 2012, стр.16-23. Jayaraj
 Ravindran, Hareesh B Nair,1 Bokyung Sung,
 Sahdeo Prasad, Rajeshwar R. Tekmal,1 and
 Bharat B. Aggarwa Thymoquinone
 Poly(lactide-co-glycolide) Nanoparticles Exhibit
 Enhanced Anti-proliferative, (см. прод.)

(54) Способ получения нанокапсул сухого экстракта шпината

(57) Реферат:

Изобретение относится к области нанотехнологии, в частности к способу получения нанокапсул сухого экстракта шпината в натрий карбоксиметилцеллюлозе. Способ включает диспергирование сухого экстракта шпината в раствор натрий карбоксиметилцеллюлозы в бензоле в соотношении 1:1-3 в присутствии Е472с в качестве поверхностно-активного вещества при перемешивании со скоростью 1000 об/сек. Далее

добавляют осадитель диэтиловый эфир и фильтруют полученную суспензию. Нанокапсулы промывают диэтиловым эфиром и сушат готовый продукт при комнатной температуре. Способ обеспечивает упрощение и ускорение процесса получения нанокапсул, уменьшение потерь при получении нанокапсул. Изобретение может быть использовано, в частности, в косметической и пищевой промышленности. 2 ил., 3 пр.

(56) (продолжение):

Anti-inflammatory, and Chemosensitization Potential. Biochem Pharmacol. 2010 Jun 1;79(11):1640-;1647. WO2004064544 A1, 05.08.2004. Parris N, Cooke PH, Hicks KB, Encapsulation of essential oils in zein nanospherical particles / J. Agric. Food Chem., 2005. 53: p. 4788-4792. RU 2496483 C2, 27.10.2013.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 606 854**⁽¹³⁾ **C1**

(51) Int. Cl.
A61K 9/51 (2006.01)
A61K 36/21 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61J 3/07 (2006.01)
B82B 3/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2015145375, 22.10.2015**

(24) Effective date for property rights:
22.10.2015

Registration date:
20.12.2016

Priority:

(22) Date of filing: **22.10.2015**

(45) Date of publication: **10.01.2017** Bull. № 1

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**Krolevets Aleksandr Aleksandrovich (RU),
Bogachev Ilya Aleksandrovich (RU),
Andreenkov Vyacheslav Sergeevich (RU),
Zhdanova Oksana Valerevna (RU)**

(73) Proprietor(s):

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

(54) **METHOD OF PRODUCING NANOCAPSULES OF DRY SPINACH EXTRACT**

(57) Abstract:

FIELD: nanotechnology.

SUBSTANCE: invention relates to nanotechnology, namely to method of producing nanocapsules of dry spinach extract in sodium carboxymethyl cellulose. Method involves dispersion of dry spinach extract in solution of sodium carboxymethyl cellulose in benzene in ratio 1:1–3 in presence of E472c as surfactant, while stirring at rate of 1,000 rpm. Then precipitator (diethyl ether) is added and obtained suspension is filtered.

Nanocapsules are washed with diethyl ether and ready product is dried at room temperature. Method provides simplifying and accelerating process of nanocapsules production, reduces losses, when producing nanocapsules.

EFFECT: invention can be used, in particular, in cosmetic and food industries.

1 cl, 2 dwg, 3 ex

RU 2 606 854 C1

RU 2 606 854 C1

Изобретение относится к области нанотехнологий и может быть использовано, в частности, в косметической и пищевой промышленности.

Ранее были известны способы получения микрокапсул лекарственных препаратов. Так, в пат. РФ №2092155, МПК А61К047/02, А61К009/16 (опубликован 10.10.1997) 5 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. РФ №2095055, МПК А61К9/52, А61К9/16, А61К9/10 (опубликован 10.11.1997) предложен способ получения твердых непористых микросфер, который включает расплавление фармацевтически неактивного вещества-носителя, диспергирование 15 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, 20 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. РФ №2091071, МПК А61К35/10 (опубликован 27.09.1997) предложен способ 25 получения препарата путем диспергирования в шаровой мельнице с получением микрокапсул.

Недостатками способа являются применение шаровой мельницы и длительность процесса.

В пат. РФ №2076765, МПК В01D9/02 (опубликован 10.04.1997) предложен способ 30 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 35 микрокапсул путем диспергирования с последующим изменением температур, что замедляет процесс.

В пат. РФ №2101010, МПК А61К9/52, А61К9/50, А61К9/22, А61К9/20, А61К31/19 (опубликован 10.01.1998) предложена жевательная форма лекарственного препарата со вкусовой маскировкой, обладающая свойствами контролируемого высвобождения 40 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 45 кислоты, так как данные полимерные покрытия способны вызывать раковые опухоли; получение микрокапсул методом суспензионной полимеризации; сложность исполнения; длительность процесса.

В пат. РФ №2139046, МПК А61К9/50, А61К49/00, А61К51/00 (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
5 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,
10 использование высушивания вымораживанием, что занимает много времени и замедляет процесс получения микрокапсул.

В пат. РФ №2159037, МПК А01N25/28, А01N25/30 (опубликован 20.11.2000) предложен способ получения микрокапсул реакцией полимеризации на границе раздела фаз, содержащих твердый агрохимический материал 0,1-55 мас.%, суспендированный в
15 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 пат. РФ №2173140, МПК А61K009/50, А61K009/127 (опубликован 10.09.2001)
20 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 -
25 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.

В пат. РФ №2359662, МПК А61K009/56, А61J003/07, В01J013/02, А23L001/00
30 (опубликован 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 оборотов/мин. Микрокапсулы по изобретению
35 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
40 барабана 10000 оборотов/мин).

В пат. WO/2010/076360 ES, МПК В01J13/00; А61K9/14; А61K9/10; А61K9/12 (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
45 другие состояния, связанные с исходным соединением. Метод позволяет получить твердые микро- и наночастицы с существенно сфероидальной морфологией.

Недостатком предложенного способа является сложность процесса, что приводит к получению капсул с плавающим выходом.

В пат. WO/2010/119041 EP, МПК А23L1/00 (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 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 анионного полисахарида 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 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, осуществление процесса осуществляется путем фильтрации через множество фильтров с постепенным снижением размера пор. В идеале, фильтр тонкой очистки имеет субмикронные размеры пор, 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 данного способа является применение специального оборудования (вибрационных инкапсуляторов (Inotech, Швейцария)), получение микрокапсул посредством денатурации белка, сложность выделения полученных данным способом микрокапсул - фильтрация с применением множества фильтров, что делает процесс длительным.

В пат. US №20110223314, МПК В05D 7/00 20060101 В05D007/00, В05С 3/02 20060101 В05С003/02; В05С 11/00 20060101 В05С011/00; В05D 1/18 20060101 В05D001/18; В05D 3/02 20060101 В05D003/02; В05D 3/06 20060101 В05D003/06 (опубликован 10.03.2011) 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 С11D3/37; В01J13/08; С11D17/00 (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/2011/127030 US, МПК А61К8/11; В01J2/00; В01J13/06; С11D3/37; С11D3/39; С11D17/00 (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 ProSepT, Бельгия)).

В пат. WO/2011/056935 US, МПК С11D17/00; А61К8/11; В01J13/02; С11D3/50

(опубликован 12.05.2011) описан способ получения микрокапсул размером от 15 микрон. В качестве материала оболочки предложены полимеры группы, в которую входят полиэтилен, полиамид, полистирол, полиизопрен, поликарбонаты, полиэфиры, полиакрилаты, полимочевины, полиуретаны, полиолефины, полисахариды, эпоксидные смолы, виниловые полимеры и их смеси. Предложенные полимерные оболочки являются достаточно непроницаемыми для материала ядра и материалов в окружающей среде, в которой инкапсулируются. Ядро инкапсулированных агентов может включать в себя духи, силиконовые масла, воски, 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.

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

Наиболее близким, взятым за прототип, является способ по патенту РФ №2538671 (опубликован 10.01.2015). Способ получения частиц инкапсулированного антисептика-стимулятора Дорогова (АСД) 2 фракция характеризуется тем, что АСД 2 фракцию диспергируют в раствор натрий карбоксиметилцеллюлозы в бензоле в соотношении 1:1-3 в присутствии 0,01 г препарата Е472с (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, а свободные кислотные группы могут быть нейтрализованы натрием) при перемешивании 1300 об/сек. Далее приливают осадитель бутанол и воду в соотношении 5:1. Полученную суспензию отфильтровывают и сушат при комнатной температуре. Выход готового продукта 94-99%.

Техническая задача – разработка способа получения микрокапсул сухого экстракта шпината в оболочке из натрий карбоксиметилцеллюлозы.

Технический результат заключается в реализации назначения изобретения, повышении выхода готового продукта.

Решение технической задачи достигается предложенным способом получения микрокапсул сухого экстракта шпината, согласно которому сухой экстракт шпината диспергируют в раствор натрий карбоксиметилцеллюлозы в бензоле, в соотношении 1:1-3 в присутствии 0,01 г препарата Е472с (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, а свободные кислотные группы могут быть нейтрализованы натрием) при перемешивании, далее добавляют осадитель, полученную суспензию отфильтровывают и сушат при комнатной температуре, в который внесены новые признаки; в качестве осадителя используют диэтиловый эфир, после фильтрации микрокапсулы промывают диэтиловым эфиром, а

перемешивание осуществляют со скоростью 1000 об/сек.

Отличительной особенностью предлагаемого способа является получение нанокапсул сухого экстракта шпината в оболочке натрий карбоксиметилцеллюлозы с использованием физико-химического метода осаждения нерастворителем с использованием диэтилового эфира в качестве нерастворителя.

Результатом предлагаемого способа является получение нанокапсул сухого экстракта шпината в натрий карбоксиметилцеллюлозе при комнатной температуре в течение 15 минут. Выход нанокапсул составляет 100%.

Определение размеров нанокапсул сухого экстракта шпината в натрий карбоксиметилцеллюлозе проводили методом NTA 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 в ASTM E2834.

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.

На фиг. 1 представлено распределение частиц по размерам в образце нанокапсул экстракта шпината в натрий карбоксиметилцеллюлозе, соотношение ядро:оболочка 1:3.

На фиг. 2 представлена таблица, из которой видно, что 10% частиц имеют размер 103 нм.

ПРИМЕР 1. Получение нанокапсул сухого экстракта шпината в натрий карбоксиметилцеллюлозе, соотношение 1:3

1 г сухого экстракта шпината добавляют медленно порциями при перемешивании 1000 об/мин к 3 г суспензии натрий карбоксиметилцеллюлозы в бензоле, содержащей 0,01 г препарата E472c в качестве поверхностно-активного вещества. Затем добавляют 5 мл диэтилового эфира. Полученную суспензию нанокапсул отфильтровывают на фильтре, промывают диэтиловым эфиром, сушат при комнатной температуре.

Получено 4 г кремового порошка. Выход составил 100%.

ПРИМЕР 2. Получение нанокапсул сухого экстракта шпината в натрий карбоксиметилцеллюлозе, соотношение 1:1

1 г сухого экстракта шпината добавляют медленно порциями при перемешивании 1000 об/мин к 1 г суспензии натрий карбоксиметилцеллюлозы в бензоле, содержащей 0,01 г препарата E472c в качестве поверхностно-активного вещества. Затем добавляют 5 мл диэтилового эфира. Полученную суспензию нанокапсул отфильтровывают на фильтре, промывают диэтиловым эфиром, сушат при комнатной температуре.

Получено 2 г с кремовым оттенком порошка. Выход составил 100%.

ПРИМЕР 3. Получение нанокапсул сухого экстракта шпината в натрий карбоксиметилцеллюлозе, соотношение 1:2

1 г сухого экстракта шпината добавляют медленно порциями при перемешивании 1000 об/мин к 2 г суспензии натрий карбоксиметилцеллюлозы в бензоле, содержащей 0,01 г препарата E472c в качестве поверхностно-активного вещества. Затем добавляют 5 мл диэтилового эфира. Полученную суспензию нанокапсул отфильтровывают на фильтре, промывают диэтиловым эфиром, сушат при комнатной температуре.

Получено 3 г с кремовым оттенком порошка. Выход составил 100%.

Получены нанокапсулы сухого экстракта шпината в натрий карбоксиметилцеллюлозе физико-химическим методом осаждения нерастворителем с использованием диэтилового эфира в качестве нерастворителя.

Процесс прост в исполнении и длится в течение 15 минут.

5 Предложенная методика пригодна для косметической и пищевой промышленности вследствие минимальных потерь, быстроты, простоты получения нанокапсул сухого экстракта шпината в натрий карбоксиметилцеллюлозе.

(57) Формула изобретения

10 Способ получения нанокапсул сухого экстракта шпината в натрий карбоксиметилцеллюлозе, включающий диспергирование сухого экстракта шпината в раствор натрий карбоксиметилцеллюлозы в бензоле в соотношении 1:1-3 и в присутствии препарата E472c при перемешивании, добавление осадителя, фильтрование полученной суспензии и сушку готового продукта при комнатной температуре,
15 отличающийся тем, что в качестве осадителя используют диэтиловый эфир, после фильтрации нанокапсулы промывают диэтиловым эфиром, а перемешивание осуществляют со скоростью 1000 об/сек.

20

25

30

35

40

45

