

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10) **PL 244168 B1**

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **437596**

(22) Data zgłoszenia: **2021.04.15**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2022.10.17 BUP 42/2022**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2023.12.11 WUP 50/2023**

(51) MKP:

A61K 8/02 (2006.01)

A61K 8/92 (2006.01)

A61K 8/9789 (2017.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 36/185 (2006.01)

A61K 36/77 (2006.01)

A61K 47/44 (2017.01)

(73) Uprawniony z patentu:

POLITECHNIKA POZNAŃSKA, Poznań, PL

(72) Twórca(-y) wynalazku:

WOJCIECH SMUŁEK, Poznań, PL

EWA KACZOREK, Borówiec, PL

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Marcin Walkowiak, Dobra, PL

(54) Tytuł:

Sposób wytwarzania nanocząstek oleju kokosowego

PL 244168 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania cząstek o rozmiarach nanometrycznych na bazie oleju kokosowego z wykorzystaniem ekstraktu zawierającego saponiny z owoców *Sapindus mukorossi*.

Układy koloidalne i nanokoloidalne znajdują szerokie zastosowanie we współczesnym przemyśle. Szczególnie dynamicznie rozwijający się przemysł farmaceutyczny i kosmetyczny oparty jest w dużej mierze na wykorzystaniu zawieszin nanocząstek [Lambert, Gorantla i Janjic, *Nanomedicine* 2019, 14, 20]. Stanowią one podstawę do przygotowania preparatów użytków zewnętrznego, np. środków higieny osobistej czy maści, jak również leków stosowanych wewnętrznie [Raj, Jose, Sumod i Sabitha, *J Pharm Bioallied Sci* 2012, 4, 3, 186–193]. W obu wypadkach wykorzystuje się zarówno mikro- i nanocząstki w całości wykonane z substancji aktywnej, ale również takie w których substancja aktywna jest związana z powierzchnią nośną lub unieruchomioną w jego wnętrzu [Agarwala, Lvov, Sawant i Torchilin, *J Control Release* 2008, 128, 3, 255–260].

W układach wielofazowych niezwykle ważne jest uzyskanie jednorodnej mieszaniny i ściśle zdefiniowanych parametrach. Najistotniejszym z nich jest rozmiar cząstek. Im mniejsza średnica cząstek tym większa powierzchnia wymiany masy, wynikająca z większego stosunku powierzchni cząstek do ich objętości. Ponadto mniejsze rozmiary cząstek powodują, że maleje ich tendencja do opadania grawitacyjnego, kiedy są one zawieszone w cieczy. Dodatkowo pożądanym parametrem jest monodispersyjność otrzymanych cząstek. Im większy udział frakcji o możliwie identycznym rozmiarze tym łatwiej jest opisać właściwości cząstek, a produkt otrzymany z ich wykorzystaniem posiada bardziej przewidywalne właściwości, m.in. unika się powstawania lokalnych stref o innych parametrach fizycznych, co przekłada się bezpośrednio na trwałość produktu [Khan, Saeed i Khan, *Arabian J Chem* 2019, 12, 7, 908–931]. Oczekiwania użytkowników mikro- i nanocząstek są obecnie ukierunkowane na pozyskiwanie sfunkcjonalizowanych materiałów. Przez funkcjonalizację rozumie się najczęściej modyfikację powierzchni materiału, np. mikrocząstek, aby posiadał on pożądaną hydrofobowość, zwilżalność lub ładunek powierzchniowy [Mout, Moyano, Rana i Rotello, *Chem Soc Rev* 2012, 41, 7, 2539–2544].

Uzyskanie mikro- i nanocząstek spełniających opisane wyżej właściwości realizuje się poprzez dwie podstawowe strategie. Pierwsza zakłada otrzymanie cząstek z danego materiału a następnie ich selekcję, w celu wyodrębnienia pożądanej frakcji, a następnie ich ewentualną modyfikację. Druga strategia obejmuje metody, w których tak modyfikowany jest proces otrzymywania, aby w rezultacie uzyskać oczekiwane cząstki. Metoda proponowana w niniejszym zastrzeżeniu wpisuje się w dominującą i preferowaną współcześnie tą drugą strategię [Mout, Moyano, Rana i Rotello, *Chem Soc Rev* 2012, 41, 7, 2539–2544].

Literatura przedmiotu opisuje już wykorzystanie surfaktantów w celu otrzymania nanocząstek na bazie oleju kokosowego. W tym celu wykorzystywane są zarówno surfaktanty syntetyczne, np. Tween 80 [Jo, Choi i Kwon, *Food Sci Animal Resour* 2015, 35, 2, 197–204; Salvia-Trujillo, Verkempinck, Rijal, Van Loey, Grauwet i Hendrickx, *Food Chemistry*. 2018, 278, 396–405] lub Cremophor RH 40 and Pluronic F-127 [de Souza, Saez, de Campos i Mansur, *Macromol. Symp* 2019, 383, 1800011], brak jednak doniesień o wykorzystaniu surfaktantów pochodzenia naturalnego, w tym saponin.

Saponiny to grupa naturalnych związków chemicznych, które posiadają amfifilową budowę cząsteczek, charakterystyczną dla surfaktantów, gdzie hydrofilową część stanowi jedna lub kilka monosacharydów, a część hydrofobowa jest układem steroidowym lub triterpenowym. Występują one w wielu gatunkach roślin, przy czym szczególnie duże ich ilości są zawarte w łupinach owoców drzewa *Sapindus mukorossi*. Podstawową i najczęściej spotykaną techniką izolacji saponin jest ekstrakcja ciecz-ciało stałe, gdzie rozpuszczalnikiem jest woda lub małowcząsteczkowe alkohole alifatyczne [Smulek, Zdarta, Łuczak, Krawczyk, Jesionowski i Kaczorek, *Colloids Surf B* 2016, 142, 207–213].

Należy podkreślić, że otrzymywanie cząstek oleju kokosowego z wykorzystaniem ekstraktu z owoców *Sapindus mukorossi*, nie była dotąd opisana w literaturze.

Nanocząstki oleju kokosowego otrzymane z wykorzystaniem ekstraktu z owoców *Sapindus mukorossi* sposobem według wynalazku mają zastosowanie do celów kosmetycznych i farmaceutycznych, a także tworzenia kompozytów polimerowych.

Istotą wynalazku jest sposób wytwarzania nanocząstek polegający na tym, że w pierwszej kolejności olej kokosowy podgrzewa się do temperatury 50°C w celu jego upłynnienia. Na tym etapie można

wprowadzić do układu hydrofobową substancję czynną, np. farmaceutyk, w ilości nieprzekraczającej 5% oleju kokosowego. Następnie wprowadza się wodny roztwór ekstraktu z owoców *Sapindus mukorossi* o stężeniu co najmniej 0,05% o temperaturze 50°C, w ilości takiej, aby zawartość oleju w mieszaninie nie przekraczała 2% sumarycznej objętości mieszaniny, cały czas prowadząc mieszanie za pomocą mieszadła wysokoobrotowego i utrzymując zadaną temperaturę. Po 5 minutach otrzymaną emulsję poddaje się homogenizacji w sonikatorze ultradźwiękowym. Następnie emulsję umieszcza się w temperaturze 4°C. Po 1 godzinie otrzymuje się stałe nanocząstki.

Wykorzystany w metodzie ekstrakt z owoców *Sapindus mukorossi* otrzymuje się za pomocą ekstrakcji metanolem w aparacie Soxhleta (100 ml rozpuszczalnika na 10 g rozdrobnionego materiału roślinnego). Proces prowadzony jest przez 6 godzin, a po jego zakończeniu następuje filtrowanie roztworu i odparowanie rozpuszczalnika. Otrzymany ekstrakt jest przechowywany w 4°C.

Dzięki zastosowaniu rozwiązania według wynalazku uzyskano następujące efekty techniczno-użytkowe:

- a) prostota wykonania,
- b) krótki okres otrzymywania nanocząstek oleju kokosowego,
- c) wykorzystanie substancji pochodzenia naturalnego i ich wysoka biokompatybilność, brak stosowania toksycznych reagentów,
- d) ekonomiczność procesu ze względu na niski koszt procesu i użytych odczynników,
- e) duża wydajność procesu otrzymywania nanocząstek,
- f) wysoką homogeniczność nanocząstek związaną niskimi wartościami indeksu polidispersyjności,
- g) wysoka stabilność nanocząstek w zawiesinie, brak agregacji cząstek w czasie przechowywania.

Wynalazek w przykładowym wykonaniu został zanalizowany wybranymi metodami fizykochemicznymi, a dla porównania pokazano wyniki otrzymane dla nanocząstek otrzymanych w analogiczny sposób, ale bez dodatku ekstraktu roślinnego jako emulgatora. Tabela 1 zawiera informacje na temat indeksu polidispersyjności, średniego rozmiaru nanocząstek oraz ich powierzchniowego potencjału elektrokinetycznego (dzeta).

Przykład I

Sposób wytwarzania nanocząstek oleju kokosowego.

Olej kokosowy w ilości 0,8 g umieszczono w zlewce szklanej o objętości 100 ml i podgrzewano na płycie grzejnej do temperatury 50°C aż do całkowitego stopienia oleju. Równocześnie rozpuszczono 20 mg suchego ekstraktu z owoców *Sapindus mukorossi* w 40 ml wody dejonizowanej (Mili-Q) i podgrzano do temperatury 50°C. Następnie wlało roztwór ekstraktu do zlewki utrzymując stałą temperaturę oraz mieszając za pomocą mieszadła magnetycznego z prędkością 1000 rpm. Po 5 min umieszczono zlewkę w łaźni wodnej w 50°C i wprowadzono do powstałej emulsji sondę sonikatora ultradźwiękowego i rozpoczęto homogenizację (5 min, cykle 10 s/10 s, całkowita energia 4 kJ). Następnie mieszaninę umieszczono w temperaturze 4°C. Po upływie 1 h otrzymano gotowe nanocząstki, których właściwości prezentuje Tabela 1.

Przykład II

Sposób wytwarzania nanocząstek oleju kokosowego zawierających antybiotyki – nitrofurantoinę.

Przygotowano 200 ml 0,05% roztworu ekstraktu z owoców *Sapindus mukorossi* w wodzie dejonizowanej (Mili-Q) i podgrzano do temperatury 50°C. Następnie 4 g oleju kokosowego umieszczono w zlewce 500 ml, którą umieszczono w łaźni wodnej. Po całkowitym stopieniu oleju dodano do niego 40 mg nitrofurantoiny. Za pomocą mieszadła wysokoobrotowego (1000 rpm) uzyskano homogeniczną zawiesinę nitrofurantoiny w oleju kokosowym. Kolejnym etapem było zmieszanie roztworu wodnego ekstraktu z zawiesiną antybiotyku w oleju kokosowym. Proces prowadzono przy utrzymaniu stałej temperatury i ciągłego mieszania, które utrzymowano przez 10 min. Następnie otrzymaną emulsję umieszczono w łaźni wodnej w 50°C i wprowadzono do niej sondę sonikatora ultradźwiękowego i rozpoczęto homogenizację (10 min, cykle 10 s/10 s, całkowita energia 8 kJ). Następnie emulsję umieszczono w temperaturze 4°C. Po upływie 1 h otrzymano gotowe nanocząstki, których właściwości prezentuje Tabela 1.

Tabela 1

Sposób otrzymania nanocząstek oleju kokosowego	Średni rozmiar cząstek [nm]	Indeks polidispersyjności [-]	Potencjał elektrokinetyczny [mV]
<i>otrzymane bez ekstraktu roślinnego</i>	164,4	0,369	-24,7
<i>otrzymane z ekstraktem roślinnym</i>	156,1	0,194	-16,2
<i>zawierające nitrofurantoinę otrzymane bez ekstraktu roślinnego</i>	247,4	0,451	-33,8
<i>zawierające nitrofurantoinę otrzymane z ekstraktem roślinnym</i>	137,0	0,270	-15,2

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nanocząstek oleju kokosowego, **znamienny tym**, że olej kokosowy podgrzewa się do temperatury 50°C w celu jego upłynnienia, a następnie wprowadza się do niego wodny roztwór ekstraktu z owoców *Sapindus mukorossi* o stężeniu co najmniej 0,05% o temperaturze 50°C, w ilości takiej, aby zawartość oleju w mieszaninie nie przekraczała 2% sumarycznej objętości mieszaniny, cały czas prowadząc mieszanie za pomocą mieszadła wysokoobrotowego i utrzymując temperaturę 50°C, następnie otrzymaną emulsję poddaje się homogenizacji w sonikatorze ultradźwiękowym, a po jej zakończeniu emulsję umieszcza się w temperaturze 4°C i po zestaleniu się oleju uzyskuje się nanocząstki.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stopiony olej kokosowy miesza się z hydrofobowym farmaceutykiem, korzystnie antybiotykiem, a w szczególności nitrofurantoiną, w ilości nieprzekraczającej 5% oleju kokosowego.
3. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że ekstrakt z owoców *Sapindus mukorossi* otrzymuje się za pomocą ekstrakcji metanolem w aparacie Soxhleta w proporcji 100 ml rozpuszczalnika na 10 g rozdrobnionego materiału roślinnego, w czasie 6 godzin, a po jego zakończeniu następuje filtrowanie roztworu i odparowanie rozpuszczalnika.