

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **227777**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **407597**

(51) Int.Cl.
C08B 31/00 (2006.01)

(22) Data zgłoszenia: **21.03.2014**

(54) **Biodegradowalne hydrofilowe mikrocząstki na bazie pochodnych skrobi
i sposób otrzymywania biodegradowalnych hydrofilowych mikrocząstek na bazie
pochodnych skrobi**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
28.09.2015 BUP 20/15

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
31.01.2018 WUP 01/18

(73) Uprawniony z patentu:

**ZACHODNIOPOMORSKI UNIWERSYTET
TECHNOLOGICZNY W SZCZECINIE,
Szczecin, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**KATARZYNA WILPISZEWSKA, Szczecin, PL
TADEUSZ SPYCHAJ, Szczecin, PL**

(74) Pełnomocnik:

recz. pat. Renata Zawadzka

PL 227777 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku są biodegradowalne hydrofilowe mikrocząstki na bazie pochodnych skrobi i sposób otrzymywania biodegradowalnych hydrofilowych mikrocząstek na bazie pochodnych skrobi.

Skrobia jest polimerem naturalnym stanowiącym materiał zapasowy roślin, wytwarzanym w procesie asymilacji dwutlenku węgla z powietrza (proces fotosyntezy) przy udziale chlorofilu. Wykorzystywana jest przede wszystkim w przemyśle spożywczym, ale również jako m.in.: matryca polimerowa, spoiwo, napelniacz w przemysłach farmaceutycznym, kosmetycznym i papierniczym.

Mikrocząstki polimerowe wykorzystywane są m.in. w przemyśle kosmetycznym, farmaceutycznym, spożywczym, papierniczym. Stosuje się je jako nośnik substancji aktywnej, do maskowania smaku, absorbent, środek poprawiający wytrzymałość papieru.

Znane są metody otrzymywania mikrocząstek skrobiowych, głównie ze skrobi rozpuszczalnej w zimnej wodzie. Często stosowana jest metoda emulsyjna, polegająca na homogenizacji dwu niemieszających się ze sobą faz: wodnej (ze skrobią i środkiem sieciującym) i olejowej. Do poprawy stabilności emulsji stosuje się środki powierzchniowo czynne. Mikrocząstki skrobiowe powstają poprzez sieciowanie środkiem sieciującym, zazwyczaj są to: epichlorohydryna, trimetafosforan trisodowy lub N,N'-metylenobisakrylamid. Epichlorohydryna i N,N'-metylenobisakrylamid to związki silnie toksyczne. Ponadto reakcja sieciowania za pomocą epichlorohydryny i trimetafosforanu sodowego katalizowana jest w środowisku zasadowym, najczęściej wodorotlenku sodu, wymaga się więc stosowania substancji żrącej.

W patencie US2003/0211167 przedstawiono sposób otrzymywania mikrocząstek ze skrobi amylopektynowej o obniżonym ciężarze cząsteczkowym, metodą emulsyjną. Mikrocząstki uzyskano poprzez mieszanie fazy skrobiowej z roztworem poli(glikolu etylenowego) (skrót: PEG). Następnie poprzez podniesienie temperatury układu skrobię obecną w zemułgowanych kroplach żelowano, a powstałe cząstki suszono. Zawartość skrobi w uzyskanych mikrocząstkach wynosiła co najmniej 20% wag. 100 g mikrokapsuł zawierających substancje aktywne: kwas hialuronowy i mannitol wstrzyknięto świni. Po tygodniu od iniekcji nie znaleziono mikrosfer skrobiowych w trakcie badań tkanek (zbiodegradowały).

W patencie US2001/0006698 opisano sposób otrzymywania mikrokapsuł, których rdzeń stanowiła faza olejowa, a otoczkę skrobia kukurydziana (z udziałem lub bez dekstranu). Mikrokapsuły otrzymano w warunkach podwyższonej temperatury i ciśnienia (ang. *steam jet cooking*).

W chińskim opisie patentowym CN101844061 przedstawiono otrzymywanie mikrosfer o otoczce ze skrobiowej pochodnej oktenylobursztynianowej.

W amerykańskim patencie US2010/0068268 opisano metodę otrzymywania mikrocząstek na bazie skrobi sieciowanej tlenochlorkiem fosforu o wysokiej zawartości amylozy oraz kopolimeru winylopirolidon-octan winylu metodą suszenia rozpyłowego. Uzyskane mikrocząstki testowano jako nośnik substancji aktywnej (np. probiotyku, kofeiny, tramadolu).

W patencie US2012/0171294 przedstawiono sposób otrzymywania porowatych mikrocząstek skrobiowych o średnicy do 50 mikrometrów. Otrzymywano je poprzez kontrolowane żelowanie skrobi, przeprowadzane w taki sposób, aby otoczka granul skrobiowych pozostała nienaruszona. W kolejnym etapie sporządzano zawiesinę mikrocząstek w etanolu, filtrowano i suszono. W patencie zaproponowano zastosowanie uzyskanych mikrocząstek zawierających olej tymiankowy do zwalczania pasożytniczych roztoczy pszczoł.

W patencie US6755915 przedstawiono emulsyjną metodę otrzymywania mikrocząstek na bazie zhydrolizowanej skrobi ziemniaczanej. Fazę wodną stanowiła zawiesina skrobi w wodzie, którą wlewano do nadmiaru oleju parafinowego. Następnie dodawano katalizator reakcji sieciowania (wodorotlenek sodu) i środek sieciujący (epichlorohydryna lub trimetafosforan trisodowy). Całość podgrzewano powyżej temperatury, w której następowało odwrócenie faz emulsji po czym prowadzono reakcję sieciowania. Następnie układ chłodzono, a powstałe mikrocząstki oddzielano poprzez wirowanie i prze-mywano etanolem.

W patencie WO2012/108205 przedstawiono sposób otrzymywania mikrocząstek żelowych z mieszaniny CMS/poli(alkohol winylowy) (skrót: PVA) (90:10). Wykorzystano CMS o stopniu podstawienia (skrót: DS) 0,3. Emulsje otrzymywano w reaktorze mikrofluidyzacyjnym, do którego doprowadzano dwa strumienie: wodny roztwór wodorotlenku sodu z CMS/PVA i rozpuszczalnik hydrofobowy (heptan) ze środkiem powierzchniowo czynnym. Do tak otrzymanej emulsji dodawano środek sieciują-

cy – epichlorohydrynę i ogrzewano w 90°C. Po reakcji układ neutralizowano kwasem solnym, cząstki odwirowywano i przemywano wodą. Otrzymano mikrocząstki CMS/PVA o rozmiarach 10 do ok. 210 mikrometrów.

W patencie EP1905311 opisano sposób otrzymywania (metodą emulsyjną) cząstek skrobi pokrytych innym biopolimerem – alginianem sodu kowalencyjnie sieciowanym jonami wapnia, w których zawartość skrobi wynosiła 0,1–20% wag.

Biodegradowalne hydrofilowe mikrocząstki na bazie pochodnych skrobi, według wynalazku, charakteryzują się tym, że stanowią produkt sieciowania w temperaturze 100–130°C, w czasie 0,5–4 godzin karboksymetyloskrobi o stopniu podstawienia od 0,15 do 0,95, wielokarboksylowym kwasem organicznym jako środkiem sieciującym użytym w ilości 10 do 55% wagowych w przeliczeniu na suchą masę pochodnej polisacharydowej. Biodegradowalne hydrofilowe mikrocząstki stanowią produkt sieciowania kwasem cytrynowym, kwasem winowym, kwasem adypinowym, kwasem maleinowym, lub kwasem fumarowym, w obecności od 1 do 30% wag. napęlniacza mineralnego pochodzenia naturalnego w postaci montmorylonitu lub kaolinu, w przeliczeniu na suchą masę pochodnej polisacharydowej.

Sposób otrzymywania biodegradowalnych hydrofilowych mikrocząstek na bazie pochodnych skrobi, za pomocą sieciowania z wykorzystaniem metody emulsyjnej, charakteryzuje się tym, że karboksymetyloskrobię o stopniu podstawienia od 0,15 do 0,95 rozpuszcza się w wodzie ze środkiem sieciującym, miesza z olejem roślinnym i poddaje się sieciowaniu w temperaturze 100–130°C, w czasie 0,5–4 godzin z użyciem wielokarboksylowego kwasu organicznego jako środka sieciującego, w ilości 10 do 55% wagowych w przeliczeniu na suchą masę karboksymetyloskrobi. Otrzymane mikrocząstki oddziela się za pomocą wirowania i przemywa acetonem i etanolem. Jako wielokarboksylowy środek sieciujący stosuje się kwas cytrynowy, kwas winowy, kwas adypinowy, kwas maleinowy, lub kwas fumarowy. Sieciowanie można prowadzić w obecności od 1 do 30% wagowych napęlniacza mineralnego pochodzenia naturalnego w przeliczeniu na suchą masę karboksymetyloskrobi. Jako napęlniacz mineralny stosuje się montmorylonit lub kaolin.

W podanej metodzie otrzymywania mikrocząstek karboksymetyloskrobiowych stosuje się odczynniki biodegradowalne, bezpieczne dla środowiska i organizmów żywych. Mikrocząstki karboksymetyloskrobiowe są hydrofilowe, nierozpuszczalne w wodzie, biodegradowalne i nietoksyczne. Mogą znaleźć zastosowanie w farmacji, medycynie, przemyśle spożywczym, agrotechnicznym i papierniczym, jako nośniki leków i innych substancji aktywnych (np. chwasto-, bakterio- i grzybobójczych oraz pokrewnych), a także jako sorbent barwników i jonów metali. Karboksymetyloskrobia jest biodegradowalnym polisacharydem o stosunkowo niskim koszcie produkcji.

Wynalazek przedstawiony jest w przykładach wykonania, w których przedstawiono skład ilościowy, warunki otrzymywania mikrocząstek, zaś rozmiary otrzymanych mikrocząstek przedstawiono w tabeli.

Przykład 1

Do roztworu 1,1 g kwasu cytrynowego w 20 g wody dodawano 3 g CMS o DS 0,15 mieszając układ mieszadłem magnetycznym. W reaktorze kulistym (250 ml) odmierzano 100 g oleju sojowego oraz 5 g środka powierzchniowo czynnego (Span 80). Po całkowitym rozpuszczeniu się CMS, zawartość zlewki przelewano do reaktora zaopatrzonego w mieszadło kotwicowe, chłodnicę oraz termoparę intensywnie mieszając (1000 obr./min) zawartość reaktora. Układ ogrzewano przez 1 godzinę w temperaturze 120°C. Po zakończeniu reakcji, powstałe mikrocząstki oddzielano za pomocą wirówki (2500 obr./min przez 10 min) następnie przemywano kolejno acetonem i etanolem, po czym suszono w temperaturze 60–70°C przez 24 godziny.

Przykład 2

Do roztworu 1,1 g kwasu adypinowego w 20 g wody dodawano 3 g CMS o DS 0,15 mieszając układ mieszadłem magnetycznym. W reaktorze kulistym (250 ml) odmierzano 100 g oleju sojowego oraz 5 g środka powierzchniowo czynnego (Span 80). Po całkowitym rozpuszczeniu się CMS, zawartość zlewki przelewano do reaktora zaopatrzonego w mieszadło kotwicowe, chłodnicę oraz termoparę intensywnie mieszając (1000 obr./min) zawartość reaktora. Układ ogrzewano przez 2 godziny w temperaturze 110°C. Po zakończeniu reakcji, powstałe mikrocząstki oddzielano za pomocą wirówki (2500 obr./min przez 10 min) następnie przemywano kolejno acetonem i etanolem, po czym suszono w temperaturze 60–70°C przez 24 godziny.

Przykład 3

Do roztworu 0,3 g kwasu cytrynowego w 20 g wody dodawano 3 g CMS o DS 0,6 mieszając układ mieszadłem magnetycznym. W reaktorze kulistym (250 ml) odmierzano 100 g oleju sojowego

oraz 15 g środka powierzchniowo czynnego (Span 80). Po całkowitym rozpuszczeniu się CMS, zawartość zlewki przelewano do reaktora zaopatrzonego w mieszadło kotwicowe, chłodnicę oraz termoparę intensywnie mieszając (1000 obr./min) zawartość reaktora. Układ ogrzewano przez 4 godziny w temperaturze 120°C. Po zakończeniu reakcji, powstałe mikrocząstki oddzielano za pomocą wirówki (2500 obr./min przez 10 min) następnie przemywano kolejno acetonem i etanolem, po czym suszono w temperaturze 60–70°C przez 24 godziny.

Przykład 4

Do roztworu 1,1 g kwasu cytrynowego w 20 g wody dodawano 3 g CMS o DS 0,95 mieszając układ mieszadłem magnetycznym. W reaktorze kulistym (250 ml) odmierzano 100 g oleju rzepakowy oraz 5 g środka powierzchniowo czynnego (Span 80). Po całkowitym rozpuszczeniu się CMS, zawartość zlewki przelewano do reaktora zaopatrzonego w mieszadło kotwicowe, chłodnicę oraz termoparę intensywnie mieszając (1500 obr./min) zawartość reaktora. Układ ogrzewano przez 2 godziny w temperaturze 120°C. Po zakończeniu reakcji, powstałe mikrocząstki oddzielano za pomocą wirówki (2500 obr./min przez 10 min) następnie przemywano kolejno acetonem i etanolem, po czym suszono w temperaturze 60–70°C przez 24 godziny.

Przykład 5

Do roztworu 0,5 g kwasu cytrynowego w 20 g wody dodawano 4,5 g CMS o DS 0,8 mieszając układ mieszadłem magnetycznym. W reaktorze kulistym (250 ml) odmierzano 100 g oleju rzepakowego oraz 3 g środka powierzchniowo czynnego (Span 80). Po całkowitym rozpuszczeniu się CMS, zawartość zlewki przelewano do reaktora zaopatrzonego w mieszadło kotwicowe, chłodnicę oraz termoparę intensywnie mieszając (1500 obr./min) zawartość reaktora. Układ ogrzewano przez 0,5 godziny w temperaturze 110°C. Po zakończeniu reakcji, powstałe mikrocząstki oddzielano za pomocą wirówki (2500 obr./min przez 10 min) następnie przemywano kolejno acetonem i etanolem, po czym suszono w temperaturze 60–70°C przez 24 godziny.

Przykład 6

Do roztworu 1,66 g kwasu maleinowego w 20 g wody dodawano 3 g CMS o DS 0,6 mieszając układ mieszadłem magnetycznym. W reaktorze kulistym (250 ml) odmierzano 100 g oleju słonecznikowego oraz 3 g środka powierzchniowo czynnego (Span 80). Po całkowitym rozpuszczeniu się CMS, zawartość zlewki przelewano do reaktora zaopatrzonego w mieszadło kotwicowe, chłodnicę oraz termoparę intensywnie mieszając (1000 obr./min) zawartość reaktora. Układ ogrzewano przez 1 godzinę w temperaturze 130°C. Po zakończeniu reakcji, powstałe mikrocząstki oddzielano za pomocą wirówki (2500 obr./min przez 10 min) następnie przemywano kolejno acetonem i etanolem, po czym suszono w temperaturze 60–70°C przez 24 godziny.

Przykład 7

Do roztworu 1,66 g kwasu maleinowego w 20 g wody dodawano 2% montmorylonitu w przeliczeniu na suchą masę CMS, a następnie 3 g CMS o DS 0,15 mieszając układ mieszadłem magnetycznym. W reaktorze kulistym (250 ml) odmierzano 100 g oleju rzepakowego oraz 3 g środka powierzchniowo czynnego (Span 80). Po całkowitym rozpuszczeniu się CMS, zawartość zlewki przelewano do reaktora zaopatrzonego w mieszadło kotwicowe, chłodnicę oraz termoparę intensywnie mieszając (1000 obr./min) zawartość reaktora. Układ ogrzewano przez 4 godziny w temperaturze 100°C. Po zakończeniu reakcji, powstałe mikrocząstki oddzielano za pomocą wirówki (2500 obr./min przez 10 min) następnie przemywano kolejno acetonem i etanolem, po czym suszono w temperaturze 60–70°C przez 24 godziny.

Przykład 8

Do roztworu 1,66 g kwasu maleinowego w 20 g wody dodawano 1% montmorylonitu w przeliczeniu na suchą masę CMS, a następnie 3 g CMS o DS 0,6 mieszając układ mieszadłem magnetycznym. W reaktorze kulistym (250 ml) odmierzano 100 g oleju rzepakowego oraz 3 g środka powierzchniowo czynnego (Span 80). Po całkowitym rozpuszczeniu się CMS, zawartość zlewki przelewano do reaktora zaopatrzonego w mieszadło kotwicowe, chłodnicę oraz termoparę intensywnie mieszając (2000 obr./min) zawartość reaktora. Układ ogrzewano przez 1 godzinę w temperaturze 130°C. Po zakończeniu reakcji, powstałe mikrocząstki oddzielano za pomocą wirówki (2500 obr./min przez 10 min) następnie przemywano kolejno acetonem i etanolem, po czym suszono w temperaturze 60–70°C przez 24 godziny.

Przykład 9

Do roztworu 1,66 g kwasu maleinowego w 20 g wody dodawano 30% montmorylonitu w przeliczeniu na suchą macą CMS, a następnie 3 g CMS o DS 0,6 mieszając układ mieszadłem ma-

gnetycznym. W reaktorze kulistym (250 ml) odmierzano 100 g oleju rzepakowego oraz 3 g środka powierzchniowo czynnego (Span 80). Po całkowitym rozpuszczeniu się CMS, zawartość zlewki przelewano do reaktora zaopatrzonego w mieszałko kotwicowe, chłodnicę oraz termoparę intensywnie mieszając (1000 obr./min) zawartość reaktora. Układ ogrzewano przez 1 godzinę w temperaturze 130°C. Po zakończeniu reakcji, powstałe mikrocząstki oddzielano za pomocą wirówki (2500 obr./min przez 10 min) następnie przemywano kolejno acetonem i etanolem, po czym suszono w temperaturze 60–70°C przez 24 godziny.

W tabeli zestawiono wartości średnic mikrocząstek otrzymanych w przykładzie 1–9, które oznaczono za pomocą mikroskopu laserowego skaningowego.

T a b e l a

Nr reakcji wg przykładu	Średnia średnica mikrocząstek [μm]
1	54
2	52
3	46
4	88
5	40
6	64
7	48
8	56
9	46

Zastrzeżenia patentowe

1. Biodegradowalne hydrofilowe mikrocząstki na bazie pochodnych skrobi, **znamiennie tym**, że stanowią produkt sieciowania w temperaturze 100–130°C, w czasie 0,5–4 godzin karboksymetyloskrobi o stopniu podstawienia od 0,15 do 0,95 wielokarboksylowym kwasem organicznym jako środkiem sieciującym, użytym w ilości 10 do 55% wag. w przeliczeniu na suchą masę pochodnej polisacharydowej.
2. Biodegradowalne hydrofilowe mikrocząstki według zastrz. 1, **znamiennie tym**, że stanowią produkt sieciowania kwasem cytrynowym, kwasem winowym, kwasem adypinowym, kwasem maleinowym lub kwasem fumarowym.
3. Biodegradowalne hydrofilowe mikrocząstki według zastrz. 1, **znamiennie tym**, że stanowią produkt sieciowania w obecności od 1 do 30% wag. napęlniacza mineralnego pochodzenia naturalnego, w postaci montmorylonitu lub kaolinu, w przeliczeniu na suchą masę pochodnej polisacharydowej.
4. Sposób otrzymywania biodegradowalnych hydrofilowych mikrocząstek na bazie pochodnych skrobi, za pomocą sieciowania z wykorzystaniem metody emulsyjnej, **znamienny tym**, że karboksymetyloskrobię o stopniu podstawienia od 0,15 do 0,95 rozpuszcza się w wodzie ze środkiem sieciującym, a następnie miesza się z olejem roślinnym i poddaje się sieciowaniu w temperaturze 100–130°C, w czasie 0,5–4 godzin z użyciem wielokarboksylowego kwasu organicznego jako środka sieciującego w ilości 10 do 55% wagowych w przeliczeniu na suchą masę karboksymetyloskrobi, przy czym otrzymane mikrocząstki oddziela się za pomocą wirowania i przemywa acetonem i etanolem.

5. Sposób otrzymywania według zastrz. 4, **znamienny tym**, że jako wielokarboksylowy środek sieciujący stosuje się kwas cytrynowy, kwas winowy, kwas adypinowy, kwas maleinowy lub kwas fumarowy.
6. Sposób otrzymywania według zastrz. 4, **znamienny tym**, że sieciowanie prowadzi się w obecności od 1 do 30% wag. napęlniacza mineralnego pochodzenia naturalnego w przeliczeniu na suchą masę karboksymetyloskrobi.
7. Sposób otrzymywania biodegradowalnych hydrofilowych mikrocząstek według zastrz. 6, **znamienny tym**, że jako napęlniacz mineralny stosuje się montmorylonit lub kaolin.