

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2022 年 2 月 3 日 (03.02.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/021975 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 9/50 (2006.01) *A61K 31/015* (2006.01)
A61K 9/51 (2006.01) *A61K 47/44* (2017.01)
A61K 9/52 (2006.01) *A61K 47/22* (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01) *A61K 35/00* (2006.01)
A61K 31/047 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)

(21) 国际申请号:

PCT/CN2021/090793

(22) 国际申请日:

2021 年 4 月 29 日 (29.04.2021)

(25) 申请语言:

中文

(26) 公布语言:

中文

(30) 优先权:

202010756509.4 2020 年 7 月 31 日 (31.07.2020) CN

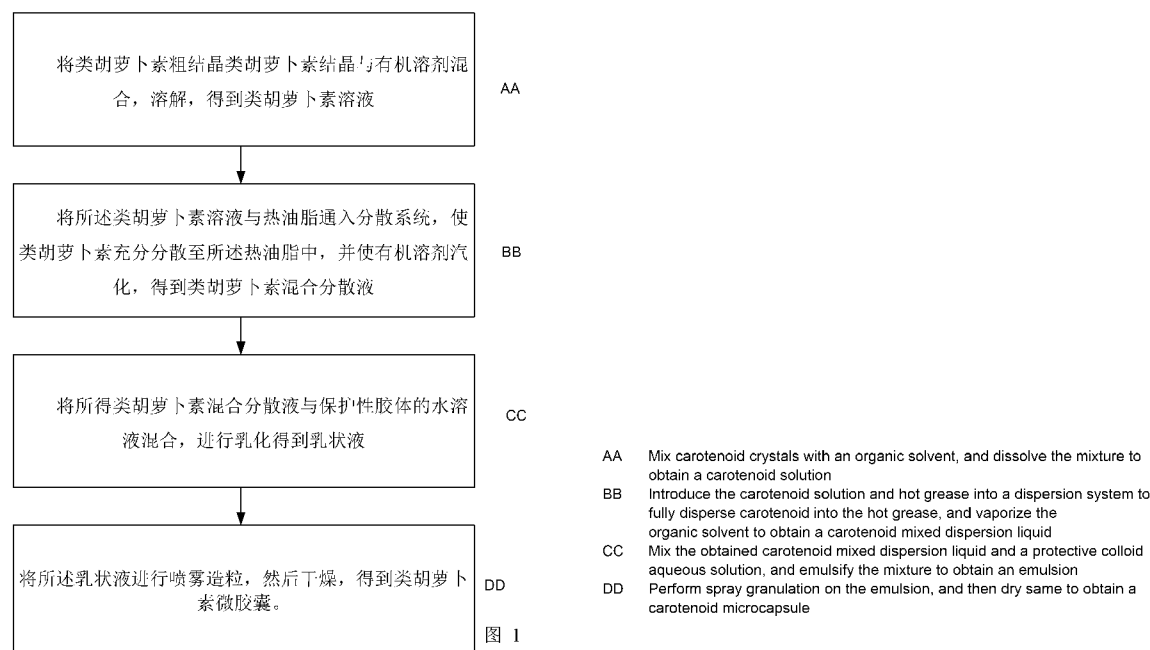
(71) 申请人: 浙江新和成股份有限公司 (ZHEJIANG NHU COMPANY LTD.) [CN/CN]; 中国浙江省绍兴市新昌县大道西路 418 号, Zhejiang 312500

(CN)。浙江大学(ZHEJIANG UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市西湖区余杭塘路 866 号, Zhejiang 310058 (CN)。新昌新和成维生素有限公司(XINCHANG NHU VITAMINS COMPANY LTD.) [CN/CN]; 中国浙江省绍兴市新昌县高新技术产业园区(梅渚), Zhejiang 312500 (CN)。

(72) 发明人: 李建东(LI, Jiandong); 中国浙江省绍兴市新昌县大道西路 418 号, Zhejiang 312500 (CN)。陈志荣(CHEN, Zhirong); 中国浙江省杭州市西湖区余杭塘路 866 号, Zhejiang 310058 (CN)。石立芳(SHI, Lifang); 中国浙江省绍兴市新昌县大道西路 418 号, Zhejiang 312500 (CN)。黄国东(HUANG, Guodong); 中国浙江省绍兴市新昌县大道西路 418 号, Zhejiang 312500 (CN)。潘丽爽(PAN, Lishuang); 中国浙江省绍兴市新昌县高新技术产业园区(梅渚), Zhejiang 312500 (CN)。尹红(YIN, Hong); 中国浙江省杭州市西湖区余

(54) Title: STABLE CAROTENOID MICROCAPSULE HAVING HIGH BIOAVAILABILITY AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 一种稳定、高生物利用度的类胡萝卜素微胶囊及其制备方法



(57) Abstract: A stable carotenoid microcapsule having high bioavailability and a preparation method therefor. The method comprises the following steps: a) mixing carotenoid crystals with an organic solvent, and dissolving the mixture to obtain a carotenoid solution; b) introducing the carotenoid solution and hot grease into a dispersion system to fully disperse carotenoid into the hot grease, and vaporizing the organic solvent to obtain a carotenoid mixed dispersion liquid; c) mixing the carotenoid mixed dispersion liquid and a protective colloid aqueous solution, and emulsifying the mixture to obtain an emulsion; and d) performing spray granulation and drying to obtain a carotenoid microcapsule.

杭塘路866号, Zhejiang 310058 (CN)。仇丹(QIU, Dan); 中国浙江省宁波市江北区风华路201号, Zhejiang 315211 (CN)。张其磊(ZHANG, Qilei); 中国浙江省杭州市西湖区余杭塘路866号, Zhejiang 310058 (CN)。朱小勇(ZHU, Xiaoyong); 中国浙江省绍兴市新昌县高新技术产业园区(梅渚), Zhejiang 312500 (CN)。刘香(LIU, Xiang); 中国浙江省绍兴市新昌县高新技术产业园区(梅渚), Zhejiang 312500 (CN)。戚丽丹(QI, Lidan); 中国浙江省绍兴市新昌县大道西路418号, Zhejiang 312500 (CN)。

(74) 代理人: 杭州华进联浙知识产权代理有限公司 (ADVANCE CHINA IP LAW OFFICE (HANGZHOU)); 中国浙江省杭州市滨江区滨盛路1508号海亮大厦2104-2105室, Zhejiang 310051 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(57) 摘要: 一种稳定的、高生物利用度的类胡萝卜素微胶囊及其制备方法, 方法包括如下步骤: a) 将类胡萝卜素结晶与有机溶剂混合、溶解, 得到类胡萝卜素溶液; b) 将类胡萝卜素溶液与热油脂通入分散系统, 使类胡萝卜素充分分散至热油脂, 并使有机溶剂汽化, 得到类胡萝卜素混合分散液; c) 将类胡萝卜素混合分散液与保护性胶体水溶液混合乳化得到乳状液; d) 喷雾造粒并干燥得到类胡萝卜素微胶囊。

一种稳定、高生物利用度的类胡萝卜素微胶囊及其制备方法

相关申请

本申请要求 2020 年 7 月 31 日申请的，申请号为 202010756509.4，发明名称为“一种稳定、高生物利用度的类胡萝卜素微胶囊及其制备方法”的中国专利申请的优先权，其全部内
5 容通过引用结合在本申请中。

技术领域

本申请涉及医药化工领域，特别是涉及一种稳定、高生物利用度的类胡萝卜素微胶囊及其制备方法。

背景技术

10 类胡萝卜素是一类带有多个不饱和键的多烯化合物，作为最重要的天然色素之一，其具有广泛生物活性，包括维生素 A 原、抗氧化功能、抗肿瘤、保护眼睛以及预防心血管疾病、防止骨质疏松、促进减肥以及保护皮肤等多种功效，已越来越引起医药、食品、饲料、水产养殖以及化妆品等领域相关研究人员的重视。

由于大部分的类胡萝卜素都不溶于水，在植物油的溶解度也很小，在食品加工过程及
15 储藏过程中很容易受化学物质、机械、光、氧、热等作用而高度不稳定，从而限制了它们在功能性食品中的应用。此外，作为微量营养素，类胡萝卜素的生理功效主要取决于其在机体的生物利用率，大量研究表明，类胡萝卜素的存在形式及其粒径对其生物利用率影响很大，类胡萝卜素颗粒粒径越小意味着其被生物体摄入后越容易被吸收利用，也就是拥有更高的生物利用度，所以人们总是努力降低类胡萝卜素颗粒径，让其达到微米级甚至纳米
20 级，因此目前类胡萝卜素开发研究的热点在于：选择颗粒细、稳定性好、生物利用率高的制剂剂型作为类胡萝卜素的摄入载体。

目前市场上出现了各种各样的添加单一或多种类胡萝卜素的健康食品、以及膳食补充剂，如各种片剂、硬胶囊、软胶囊和一些适于装填软胶囊的类胡萝卜素的油悬液、微胶囊、
25 纳米乳、脂质体。但软胶囊、纳米乳、脂质体这三类制剂在制备过程中所添加的表面活性剂可能引发副作用，并引起人体的过敏反应，且软胶囊、乳剂、脂质体都存在易分层及易氧化变质等问题，从而限制了其应用。

在文献中，已有多种剂型的类胡萝卜素制剂的制备方法被报道：

CN101828693A 通过利用四氢呋喃、乙醇、植物油等处理类胡萝卜素粗结晶而得到粒径约为 10 μm 的类胡萝卜素油悬液；CN102552173B 利用将类胡萝卜素溶液以雾化方式进
30 入植物油的工艺得到平均粒径小于 5 μm 的类胡萝卜素油悬浮液；但这 2 个工艺的均匀性

和类胡萝卜素的粒径均无法达到乳液的水平。且类胡萝卜素在油溶液中化学稳定性很差，极易发生副反应，再者，油悬液剂型在饲料、食品及保健品行业应用不够方便。

CN108030063A 以 β -胡萝卜素、单甘酯、甘油三酯及维生素 E 作为油相，经过 140-250℃ 油浴加热的盘管换热器，至油悬液中 β -胡萝卜素完全熔融后，加入壁材溶液乳化，辅以消
5 化促进剂，经过喷雾干燥，得到 β -胡萝卜素微胶囊。但是高温熔融法容易导致营养素在高温下发生降解或异构化，降低其生物活性。

US3998753 记载了一种水可分散的类胡萝卜素制备方法，其中类胡萝卜素的粒度小于 1 μm ，该方法是先将类胡萝卜素与其他添加剂配成有机溶剂的溶液，然后加入到含明胶、分散剂、稳定剂的水溶液中，经高速剪切使体系形成乳液；除去有机溶剂，喷雾干燥得到
10 所需粉末；US4522743 所记载的制备水分散的类胡萝卜素粉的方法，是将类胡萝卜素于 50~200℃ 于 10 秒内溶解在挥发性水可混溶的溶剂中，然后于 0℃~50℃ 下与含保护性胶体的水溶液快速混合，类胡萝卜素即以 $<0.5 \mu\text{m}$ 的尺寸分散于保护性胶体中，脱除溶剂，干燥可得类胡萝卜素粉。上述工艺需要在高压(压力在 3.0 MPa~6.0 MPa)、高温(170℃~200℃)进行，对设备要求高，操作、控制难度大。且这 2 个工艺均需
15 在保护性胶体中脱除体系中所含的大量溶剂，所需时间长，不易脱除干净，在保护性胶体存在下加热脱溶，体系极易起泡，脱溶时的效率很低，不易控制所需类胡萝卜素粉的粒径和色泽。

CN107669657A 采用将类胡萝卜素溶于有机溶剂中形成油相，与乳化稳定剂与水溶解后形成的水相乳化后，在乳液中升温去除溶剂，再加入包被性壁材均质，通过造粒干燥制备较为稳定的类胡萝卜素干粉或微粒。US6936279B2 中揭示了一种方法制备类胡萝卜素油
20 悬浮液，其中先将类胡萝卜素与某种非水溶性溶剂混合，再与植物油混合后在氮气流作用下雾化，收集雾化后的溶液，回收其中溶剂，便得到类胡萝卜素油悬液。上述 2 种方法中，为了保证类胡萝卜素的稳定性，需要额外加入乳化稳定剂或者加入大量的乳化剂和水，而且为了去除大量的有机溶剂，在收集一定量雾化后的“浓缩液”后要停下雾化操作而进行溶剂回收，这在工业化生产上是不利的，此方法产量不大，只适于实验室规模。

为了解决现有技术的问题，我们于 2005 年申请了一种水分散性类胡萝卜素粉的制备方法(CN100421650C)，该法是将类胡萝卜素结晶溶于含有抗氧化剂、乳化剂的卤代烃或酯类溶剂中，所得的溶液以喷雾形式加入到高速搅拌的乙醇或异丙醇中，使类胡萝卜素以 $<2 \mu\text{m}$ 的无定形粉末形态析出；然后用滤膜或烧结滤棒过滤析出的类胡萝卜素，滤饼以乙醇或异丙醇洗涤，滤干；再将滤饼加入含有保护性胶体的水溶液中，先搅拌打浆，后经均质
30 乳化，接着脱除残余溶剂，制成水分散液；最后将所述的分散液用喷雾法造粒，再经流态化干燥得到水分散性类胡萝卜素的制剂。该方法中通过双溶剂法进行工艺创新，大幅缩短

脱溶时间，但类胡萝卜素粒径还需进一步细化，且生物利用度还有待进一步提高。

根据分子营养学可知，要实现类胡萝卜素的生物利用，就要最大限度地避免其在消化道中被破坏和降解，使之能顺利到达肠道部位，与游离脂肪酸、单甘酯和胆盐共同形成为微胶束，从而被小肠粘膜细胞吸收，由淋巴循环系统带入到体内各器官发挥其保健功效。

- 5 针对现有技术的缺陷，以及类胡萝卜素在机体内消化吸收的特点，本申请希望找到一种高效简单的方法，能够快速脱除有机溶剂，得到的类胡萝卜素制剂中颗粒细、包埋效果好、稳定性及生物利用度高的产品。

发明内容

- 10 本申请的所要解决的技术问题是针对现有技术的现状，提供一种颗粒细、生物利用度高、稳定性好的类胡萝卜素微胶囊及其制备方法。

一种稳定、高生物利用度的类胡萝卜素微胶囊的制备方法，所述方法包括如下步骤：

- a)将类胡萝卜素结晶与有机溶剂混合，溶解，得到类胡萝卜素溶液；
b)将所述类胡萝卜素溶液与热油脂通入分散系统，使类胡萝卜素充分分散至所述热油脂中，并使有机溶剂汽化，得到类胡萝卜素混合分散液；
15 c)将所得类胡萝卜素混合分散液与保护性胶体的水溶液混合，进行乳化得到乳状液；
d)将所述乳状液进行喷雾造粒，然后干燥，得到类胡萝卜素微胶囊。

- 在其中一个实施例中，步骤 b) 所述分散系统包括分散装置、连接所述分散装置的容器、输送装置和加热装置，所述分散装置用于步骤 a) 得到的类胡萝卜素溶液与热油脂或循环物料接触，使类胡萝卜素充分分散到所述热油脂中；所述输送装置用于将物料在所述
20 分散系统中传输；所述加热装置用于将油脂或所述循环物料加热为液态。

在其中一个实施例中，所述分散装置包括依次连接的接触段、收缩段及扩张段；

- 所述接触段设置有喷射口和雾化口，所述喷射口将加热的液态热油脂或循环物料经所述喷射口引入所述接触段；所述雾化口将步骤 a) 得到的类胡萝卜素溶液经所述雾化口形成微小的雾滴，引入所述接触段，与呈喷射状的液态热油脂或循环物料接触混合，使所述类
25 胡萝卜素溶液中的有机溶剂汽化，形成类胡萝卜素颗粒并分散在所述热油脂中；

所述收缩段进一步将所述接触段形成的类胡萝卜素雾滴与油脂混合，蒸发所述有机溶剂，进入所述扩张段，再进入与所述分散装置连接的所述容器中。

在其中一个实施例中，所述连接分散装置的容器还包括真空口，将汽化的所述有机溶剂通过所述真空口排出所述容器。

- 30 在其中一个实施例中，所述分散系统为连续操作或间歇操作。

在其中一个实施例中，所述物料在所述分散系统中的停留时间 $\leq 20\text{h}$ ，可选 $\leq 10\text{h}$ 。

在其中一个实施例中，所述热油脂的温度为 60℃-100℃。

在其中一个实施例中，步骤 b) 中仅将所述类胡萝卜素溶液中的部分所述有机溶剂汽化脱除，可选的，所述类胡萝卜素混合分散液中的残留所述有机溶剂的含量低于 1%，可选低于 0.5%，可选低于 0.2%。

5 在其中一个实施例中，步骤 c) 还包括：进行乳化后脱除所述乳状液中的残留有机溶剂的步骤。

在其中一个实施例中，类胡萝卜素以部分溶解及颗粒分散的状态存在于步骤 b) 得到的所述类胡萝卜素混合分散液中。在其中一个实施例中，所述类胡萝卜素混合分散液中的类胡萝卜素颗粒的平均粒径为 0.05 μm -0.2 μm 。

10 在其中一个实施例中，所述步骤 b) 中，所述热油脂与类胡萝卜素结晶的质量比为 0.7:1-20:1，可选为 1:1-10:1。

在其中一个实施例中，步骤 c) 所述的乳化方法为高压均质乳化、在线管道式高剪切乳化、超重力乳化和静态混合中的一种或多种。

15 在其中一个实施例中，所述保护性胶体选自明胶、辛烯基琥珀酸淀粉酯、阿拉伯胶、木质素磺酸钠、木质素磺酸钙、聚丙烯酸钠和羧甲基纤维素钠中的一种或多种。

在其中一个实施例中，经过步骤 c) 所述的乳化，所述混合分散液分散在所述保护性胶体中，分散相平均粒径 < 0.7 μm ，所述分散相包含至少一种类胡萝卜素颗粒、至少一种油脂，所述类胡萝卜素颗粒以纳米分散的形式被包裹在所述油脂中。

20 在其中一个实施例中，步骤 a) 的所述有机溶剂选自氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸丙酯、丙酮和丙醇中的一种或多种。

在其中一个实施例中，步骤 a) 中所述有机溶剂与所述类胡萝卜素结晶的质量比为 100:1-2000:1。

25 在其中一个实施例中，所述类胡萝卜素溶液中添加有抗氧化剂，所述抗氧化剂选自 TBHQ、VC-棕榈酸酯、生育酚、迷迭香、茶多酚、没食子酸丙酯、BHT、抗坏血酸钠、抗坏血酸和乙氧基喹啉中的一种或多种；和/或，所述抗氧化剂与所述类胡萝卜素结晶的质量比为 0.1:1-3:1。

在其中一个实施例中，所述步骤 b) 中的所述热油脂为生理上可接受的油脂，所述油脂选自蜡类、植物油脂和氢化植物油脂中的一种或多种。

30 在其中一个实施例中，所述蜡类选自蜂蜡、巴西棕榈蜡、小烛树蜡、微晶蜡、褐煤酸酯蜡、稻芽油蜡、鲸蜡、羊毛脂蜡、西门德木蜡、萨索尔蜡和日本蜡中的一种或多种，可选蜂蜡；和/或，所述植物油脂选自玉米油、大豆油、葵花籽油、橄榄油、椰子油、菜籽油、

棉籽油、棕榈油、棕榈硬脂和可可脂中的一种或多种；和/或，所述氢化植物油脂选自氢化棉籽油、氢化棕榈油和氢化大豆油中的一种或多种。

5 在其中一个实施例中，步骤 a) 的所述类胡萝卜素结晶选自 β -胡萝卜素、叶黄素、玉米黄质、番茄红素、角黄素、虾青素、辣椒红素、柠檬黄素、 β -阿朴-8'-胡萝卜素醛、 β -阿朴-8'-胡萝卜素酸乙酯中的一种或多种。

一种所述类胡萝卜素微胶囊制备方法得到的稳定、高生物利用度的类胡萝卜素微胶囊，所述类胡萝卜素微胶囊的分散相分散在所述保护性胶体中，分散相平均粒径 $<0.7\ \mu\text{m}$ ，所述分散相包含至少一种类胡萝卜素颗粒、至少一种油脂，所述类胡萝卜素颗粒以纳米分散的形式被包裹在所述油脂中。

10 在本申请的工艺中，将类胡萝卜素结晶预先溶解于含有抗氧剂的有机溶剂中得到类胡萝卜素溶液，采用分散系统，使类胡萝卜素溶液经雾化口形成微小的雾滴，与喷射状态的热油脂或循环物料接触，从喷射口引入的热油脂或循环物料产生负压，且温度高于有机溶剂的沸点，在与类胡萝卜素溶液形成的雾滴接触过程中使机溶剂迅速汽化，形成类胡萝卜素颗粒并分散在油脂中，溶液中的类胡萝卜素以分子状态析出并生长，由于混合分散液体
15 系中的残留溶剂和热油脂对类胡萝卜素仍有一定的溶解度，导致类胡萝卜素的析出受到明显抑制，在高速混合条件下，颗粒粒径能被控制在纳米级；进一步的，分散装置接触段形成的物料进入收缩段时，类胡萝卜素溶液雾滴与油脂进一步混合，使雾滴中的有机溶剂蒸发，得到类胡萝卜素混合分散液，在此过程中避免类胡萝卜素油脂分散液聚集，变大，且汽化的有机溶剂在与分散装置连接的容器中经真空口排出系统。相较于传统制备方法（类胡萝卜素溶液在水溶性胶体作用下边乳化边常压脱溶），本申请形成的类胡萝卜分散液中的类胡萝卜素可达到细小的颗粒级别。

将得到的混合分散液与保护性胶体的水溶液混合乳化，并脱除剩余的溶剂，再造粒成型。微胶囊中的类胡萝卜素颗粒以纳米分散的形式被包裹在油脂中，油脂的存在能为其中的类胡萝卜素颗粒提供致密保护，隔绝氧气，使产品具有更好的加工稳定性。

25 本申请微胶囊被摄入动物体内后，在强酸性的胃液环境中，油脂的存在隔绝了胃酸对类胡萝卜素的破坏作用，使产品具有更好的化学稳定性，之后类胡萝卜素颗粒、油脂在小肠中分解后与其他脂类物质一起经胆汁乳化后形成微团，自由扩散进入肠黏膜细胞。类胡萝卜素颗粒粒径小，且被油脂包裹更易与饲料中的脂类物质一起经胆汁乳化，更有效的形成微团被动物吸收，产品生物利用度高。

30 本申请至少包括以下的有益效果：

1) 采用热油脂进行分散，混合分散液体系中的残留溶剂和热油脂对类胡萝卜素仍有

一定的溶解度，导致类胡萝卜素的析出受到明显抑制，在高速混合条件下，颗粒粒径能被控制在纳米级。

2) 本申请有机溶剂在分散体系中在线脱除，可大大简化操作步骤。

3) 本申请微胶囊中的类胡萝卜素颗粒以纳米分散的形式被包裹在油脂中，油脂的存在在能为其中的类胡萝卜素颗粒提供致密保护，隔绝氧气，使产品具有更好的加工稳定性。

4) 本申请微胶囊被摄入动物体内后，在强酸性的胃液环境中，油脂的存在隔绝了胃酸对类胡萝卜素的破坏作用，使产品具有更好的化学稳定性。

5) 本申请微胶囊中的类胡萝卜素颗粒粒径小，且被油脂包裹更易与饲料中的脂类物质一起经胆汁乳化，更有效的形成微团被动物吸收，产品的生物利用度高。

10 附图说明

图 1 为本申请一实施例的类胡萝卜素微胶囊制备方法流程示意图。

图 2 为本申请一实施例的分散系统结构示意图，其中，1—分散装置；2—容器；3—输送装置；4—加热装置。

图 3 为本申请一实施例的分散装置示意图，其中，5—喷射口；6—雾化口；7—接触段；8—收缩段；9—扩张段。

图 4 为本申请一实施例的类胡萝卜素微胶囊结构示意图。

具体实施方式

为了便于理解本申请，下面将参照相关附图对本申请进行更全面的描述。附图中给出了本申请的一些实施例。但是，本申请可以以许多不同的形式来实现，并不限于本文所描述的实施例。相反地，提供这些实施例的目的是使对本申请的公开内容的理解更加透彻全面。基于本申请中的实施方式，本领域普通技术人员在没有作出创造性劳动前提下所获得的所有其它实施方式，都属于本申请保护的范围。

除非另有定义，本文所使用的所有的技术和科学术语与属于本申请的技术领域的技术人员通常理解的含义相同。本文中在本申请的说明书中所使用的术语只是为了描述具体的实施例的目的，不是旨在于限制本申请。本文所使用的术语“和 / 或”包括一个或多个相关的所列项目的任意的和所有的组合。

请参阅图 1，本申请提供一种类胡萝卜素微胶囊的制备方法，包括如下步骤：

a) 将类胡萝卜素结晶与有机溶剂混合，溶解，得到类胡萝卜素溶液；

b) 将所述类胡萝卜素溶液与热油脂通入分散系统，使类胡萝卜素充分分散至所述热油脂中，并使有机溶剂迅速汽化，得到类胡萝卜素混合分散液；

c) 所得类胡萝卜素混合分散液与保护性胶体的水溶液混合，进行乳化得到乳状液；

d)将所述乳状液进行喷雾造粒，然后干燥，得到类胡萝卜素微胶囊。

在本申请中，若无特别说明，则所用原料（例如有机溶剂、油脂等）均为生理上可接受的物质。

术语“至少大部分”指大于 50%、可选 $\geq 60\%$ 、 $\geq 70\%$ 、 $\geq 80\%$ 、 $\geq 90\%$ 、 $\geq 95\%$ 、 $\geq 96\%$ 、 $\geq 97\%$ 、

5 $\geq 98\%$ 或 $\geq 99\%$ 。

本申请采用热油脂对类胡萝卜素进行分散，混合分散液体系中的热油脂和部分有机溶剂对类胡萝卜素仍有一定的溶解度，导致类胡萝卜素的析出受到明显抑制，在高速混合条件下，类胡萝卜素的颗粒粒径能被控制在纳米级。并且，油脂的存在，还能为其中的类胡萝卜素颗粒提供致密的保护，隔绝氧气、胃酸，使得产品具有更好的加工稳定性及化学稳定性。相对现有技术的常规溶剂法或者研磨法，本申请得到的类胡萝卜素微胶囊中类胡萝卜素颗粒的粒径控制得更小，且类胡萝卜素颗粒被油脂包裹更易与饲料中的脂类物质一起经胆汁乳化，更有效的形成微团被动物吸收，产品生物利用度高。

在一实施例中，步骤 a) 的所述类胡萝卜素结晶选自 β -胡萝卜素、叶黄素、玉米黄质、番茄红素、角黄素、虾青素、辣椒红素、柠檬黄素、 β -阿朴-8'-胡萝卜素醛、 β -阿朴-8'-胡萝卜素酸乙酯中的一种或多种。

在一实施例中，步骤 a) 的所述有机溶剂可选自氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸丙酯、丙酮和丙醇中的一种或多种。

在一实施例中，步骤 a) 中所述有机溶剂与所述类胡萝卜素结晶的质量比为 100:1-2000:1。具体的，有机溶剂与类胡萝卜素结晶的质量比可以为 100:1-500:1、500:1-800:1、800:1-1000:1、1000:1-1200:1、1200:1-1400:1、1400:1-1700:1 或 1700:1-2000:1。

在一实施例中，所述类胡萝卜素溶液中添加有抗氧化剂，所述抗氧化剂选自 TBHQ、VC-棕榈酸酯、生育酚、迷迭香、茶多酚、没食子酸丙酯、BHT、抗坏血酸钠、抗坏血酸和乙氧基喹啉中的一种或多种。在一实施例中，所述抗氧化剂与所述类胡萝卜素结晶的质量比为 0.1:1-3:1。

在一实施例中，可通过加热方式使得胡萝卜素结晶完全溶解于有机溶剂中。

在一实施例中，所述步骤 b) 中的所述热油脂为生理上可接受的油脂，所述油脂选自蜡类、植物油脂和氢化植物油脂中的一种或多种。在一实施例中，所述蜡类选自蜂蜡、巴西棕榈蜡、小烛树蜡、微晶蜡、褐煤酸酯蜡、稻芽油蜡、鲸蜡、羊毛脂蜡、西门德木蜡、萨索尔蜡和日本蜡中的一种或多种，可选为蜂蜡。在一实施例中，所述植物油脂选自玉米油、大豆油、葵花籽油、橄榄油、椰子油、菜籽油、棉籽油、棕榈油、棕榈硬脂和可可脂中的一种或多种。在一实施例中，所述氢化植物油脂选自氢化棉籽油、氢化棕榈油和氢化大豆

油中的一种或多种。

在一实施例中，所述热油脂的温度为 60℃-100℃。具体可以为 60℃-70℃、70℃-80℃、80℃-90℃或 90℃-100℃。

请参阅图 2 和图 3，在一个实施例中，所述步骤 b) 所述分散系统包括分散装置 1、连接分散装置 1 的容器 2、输送装置 3 和加热装置 4，所述分散装置 1 用于步骤 a) 得到的类胡萝卜素溶液与热油脂或循环物料接触，使类胡萝卜素充分分散到油脂中；所述输送装置 3 用于系统物料输送；所述加热装置 4 用于加热油脂或循环物料使其呈液态。可选的，所述分散系统为循环传输系统，即分散装置中的物料能够进入容器，容器中的物料又能够循环回流到所述分散装置。所述循环物料指的是类胡萝卜素溶液经所述分散装置一次或多次除有机溶剂之后再次在所述分散系统中传输的组分。

在一个实施例中，所述分散装置 1 包括依次连接的接触段 7、收缩段 8 及扩张段 9，所述接触段 7 设置有喷射口 5 和雾化口 6，所述喷射口 5 将加热的液态热油脂或循环物料经喷射口 5 引入接触段 7；所述雾化口 6 将步骤 a) 得到的类胡萝卜素溶液经雾化口 6 形成微小的雾滴，引入接触段 7，与呈喷射状的液态热油脂或循环物料接触混合，使类胡萝卜素溶液中的有机溶剂汽化，形成类胡萝卜素颗粒并分散在油脂中。

所述收缩段 8 进一步将接触段 7 形成的类胡萝卜素雾滴与油脂混合，快速蒸发有机溶剂，进入扩张段 9，再进入与分散装置 1 连接的容器 2 中。

在一个实施例中，所述与分散装置 1 的容器 2 还包括真空口，将汽化的有机溶剂通过真空口排出容器 2。

在一个实施例中，所述分散系统为连续操作或间歇操作。连续操作指的是类胡萝卜素溶液连续的进入所述分散系统进行处理，例如类胡萝卜素溶液以预定的速度连续进入所述分散系统，如实施例 7 所示。间歇操作指的是将类胡萝卜素一次性进料至所述分散系统，分散系统中反应完成的物料再进行后续的步骤得到乳状液并造粒，得到类胡萝卜素微胶囊，如实施例 1 所示。

在一个实施例中，所述物料在分散系统中的停留时间 $\leq 20\text{h}$ ，可选 $\leq 10\text{h}$ 。

请参阅图 3，在一实施例中，步骤 b) 中，所述热油脂或循环物料经喷射口 5 进入分散装置 1 的接触段 7，与所述类胡萝卜素溶液经分散装置 1 的雾化口 6 形成的雾滴接触，热油脂或循环物料的温度高于有机溶剂的沸点，在与雾化的雾滴接触时使类胡萝卜素溶液中的有机溶剂迅速汽化，形成类胡萝卜素颗粒并分散在油脂中，物料经收缩段 8、扩张段 9 进入容器 2 后，汽化的有机溶剂经容器 2 上方的真空口排出，得到类胡萝卜素混合分散液，经输送装置 3 循环往复，待混合分散液中类胡萝卜素的颗粒达到 $0.05\text{ }\mu\text{m}$ - $0.2\text{ }\mu\text{m}$ 时，

出料进行步骤 c)。

可选的，步骤 b) 将所述类胡萝卜素溶液中的至少大部分有机溶剂脱除。可选的，步骤 b) 中仅将所述类胡萝卜素溶液中的部分所述有机溶剂汽化脱除，残留有机溶剂可在乳化后脱除。混合分散液中部分有机溶剂和热油脂对类胡萝卜素仍有一定的溶解度，导致类胡萝卜素的析出受到明显抑制，在高速混合条件下，颗粒粒径能被控制在纳米级。在一实施例中，在步骤 b) 中脱出有机溶剂的质量百分比 > 99%。在一实施例中，所述类胡萝卜素溶液经喷雾后与所述热油脂接触，在负压体系下脱除部分有机溶剂。具体的脱除时间根据实际的溶剂量、脱除比例要求和实际体系情况确定。

在一实施例中，控制所述类胡萝卜素混合分散液中的残留的所述有机溶剂的质量含量低于 1% (小于等于 1%)，可选低于 0.5% (小于等于 0.5%)，可选低于 0.2% (小于等于 0.2%)。在一实施例中，步骤 c) 还包括：进行乳化后脱除乳状液中的残留有机溶剂的步骤。具体的脱溶剂方法可以为常规方法，例如真空脱溶。具体的脱除时间根据实际的存留溶剂量和实际体系情况确定。

在一实施例中，类胡萝卜素以部分溶解及颗粒分散的状态存在于步骤 b) 得到的所述类胡萝卜素混合分散液中。可选的，类胡萝卜素至少大部分以颗粒分散的状态存在于所述类胡萝卜素混合分散液中，即类胡萝卜素大部分以颗粒状分散，小部分溶解于类胡萝卜素混合分散液中。可选以 > 80% 的部分以颗粒分散的状态存在于所述类胡萝卜素混合分散液中。

在一实施例中，所述类胡萝卜混合分散液中的类胡萝卜素颗粒的平均粒径为 0.05 μm -0.2 μm 。具体的，类胡萝卜素颗粒的粒径可以为 0.05 μm -0.1 μm 、0.1 μm -0.15 μm 或 0.15 μm -0.2 μm 。

在一实施例中，所述热油脂与类胡萝卜素结晶的质量比为 (0.7-20):1。具体的，热油脂与类胡萝卜素结晶的质量比可以为 0.7:1-1:1、1:1-5:1、5:1-10:1、10:1-15:1、15:1-20:1。可选为 1:1-10:1。

在一实施例中，步骤 c) 所述的乳化方法为高压均质乳化、在线管道式高剪切乳化、超重力乳化和静态混合中的一种或多种。可选的，乳化方法可为高压均质乳化。

在一实施例中，所述保护性胶体可选自明胶、辛烯基琥珀酸淀粉酯、阿拉伯胶、木质素磺酸钠、木质素磺酸钙、聚丙烯酸钠和羧甲基纤维素钠中的一种或多种。

在本申请优选的工艺中，将类胡萝卜素结晶预先溶解于含有抗氧剂的有机溶剂中得到类胡萝卜素溶液，再经分散体系雾化成雾滴，与呈喷射状态的热油脂接触，在此过程中类胡萝卜素溶液中的有机溶剂快速蒸发，使溶液中的类胡萝卜素以分子状态析出并生长，由

于混合分散液体系中的残留溶剂和热油脂对类胡萝卜素仍有一定的溶解度，导致类胡萝卜素的析出受到明显抑制，在高速混合条件下，颗粒粒径能被控制在纳米级；且相较于传统制备方法（类胡萝卜素溶液在水溶性胶体作用下边乳化边常压脱溶），本申请有机溶剂在线脱除，可大大简化操作步骤。

- 5 将得到的混合分散液再与保护性胶体的水溶液中混合乳化，并脱除剩余的溶剂，再造粒成型。产品中油脂的存在还能为其中的类胡萝卜素颗粒提供致密保护。

在一实施例中，经过步骤 c) 所述的乳化，所述混合分散液分散在所述保护性胶体中，分散相平均粒径 $< 0.7 \mu\text{m}$ ，所述分散相包含至少一种类胡萝卜素颗粒、至少一种油脂，所述类胡萝卜素颗粒以纳米分散的形式被包裹在所述油脂中。

- 10 在一实施例中，步骤 d) 的喷雾造粒，在涂敷材料存在的条件下进行喷雾造粒。可选的，涂敷材料选自玉米淀粉、二氧化硅、磷酸三钙及其混合物。

在一实施例中，步骤 d) 的干燥方法可以为流化床干燥。

- 在一实施例中，所述乳状液进料到喷雾造粒塔中，在涂敷材料存在的条件下进行喷雾造粒，然后干燥，形成包覆涂敷材料的类胡萝卜素微胶囊。本申请实施例还提供了一种由
15 上述任一实施例的类胡萝卜素微胶囊的制备方法制备得到的类胡萝卜素微胶囊，该类胡萝卜素微胶囊的分散相分散在所述保护性胶体中，分散相平均粒径 $< 0.7 \mu\text{m}$ ，所述分散相包含至少一种类胡萝卜素颗粒、至少一种油脂，所述类胡萝卜素颗粒以纳米分散的形式被包裹在所述油脂中。具体可请参阅图 4 所示。

- 在一实施例中，该类胡萝卜素微胶囊中的类胡萝卜素颗粒的平均粒径可以为 $0.05 \mu\text{m}$ - $0.1 \mu\text{m}$ 、 $0.1 \mu\text{m}$ - $0.15 \mu\text{m}$ 或 $0.15 \mu\text{m}$ - $0.2 \mu\text{m}$ 。
20

在一实施例中，该类胡萝卜素微胶囊的分散相的粒径可以为 $0.3 \mu\text{m}$ - $0.4 \mu\text{m}$ 、 $0.4 \mu\text{m}$ - $0.5 \mu\text{m}$ 、 $0.5 \mu\text{m}$ - $0.6 \mu\text{m}$ 或 $0.6 \mu\text{m}$ - $0.7 \mu\text{m}$ 。

- 本申请中“混合分散液中类胡萝卜素的平均粒径”为分散在混合分散液中的类胡萝卜素颗粒的平均粒径，“乳状液分散相平均粒径”为乳状液中包裹着类胡萝卜素颗粒的油脂的平均粒径，“微胶囊分散相平均粒径”为微胶囊再分散于水中时其中包裹着类胡萝卜素颗粒的油脂的平均粒径，“微胶囊中类胡萝卜素颗粒平均粒径”为微胶囊再分散于水中时被包裹在油脂中的类胡萝卜素颗粒的平均粒径，上述平均粒径采用激光粒度仪、颗粒图像仪等检测。
25

- 在本申请的一个或几个实施例中，为了检测本申请所制备的类胡萝卜素微胶囊的稳定性，将一个或几个实施例制备得到的产品与其他饲料原料混合、调质、膨化、制粒、烘干，
30 测定烘干后饲料中类胡萝卜素的保留率。

为了评价产品的生物利用度，将一个或几个实施例制备得到的类胡萝卜素微胶囊加入

到商品饲料中，经膨化加工制成饲料，并养殖虹鳟8周，对肌肉着色效果进行对比。

以下为具体的实施例。

实施例 1:

将 2.5 Kg 虾青素结晶、0.3 Kg 生育酚与 250 Kg 二氯甲烷混合，升温至 40℃，制成 0.99% 的虾青素溶液。将 1 Kg 生育酚加入到 5 Kg 大豆油中，用循环泵将该混合物经加热装置升温至 80℃，经喷射口进入分散装置。虾青素溶液经雾化口进入分散装置，与呈喷射状态的循环物料接触混合，二氯甲烷迅速汽化，物料进入与分散装置连接的容器，容器保持负压状态，汽化的二氯甲烷经真空口排出，热交换器冷却到贮罐，可以循环使用。容器中得到虾青素、生育酚、溶剂和大豆油的混合分散液，经输送装置从喷射口循环进入分散装置，与雾化口进入的虾青素溶液接触，循环往复，直至虾青素溶液输送完毕，最终得到虾青素、生育酚、溶剂和大豆油的混合分散液 8.8 Kg，其中虾青素含量 28.4%，溶剂残留 0.16%，混合分散液中虾青素的平均粒径 0.171 μm。

将 10 Kg 明胶溶解于 40 Kg 水中并降温至 40℃，将上述混合分散液与明胶水溶液混合，高速剪切乳化 30min，得到乳状液，乳状液分散相平均粒径 0.501 μm。乳状液真空脱溶 1 小时，然后在喷雾造粒器中造粒，经流化床干燥，即得含虾青素 10.9% 的微胶囊，微胶囊的分散相平均粒径为 0.512 μm，微胶囊中虾青素颗粒的平均粒径为 0.176 μm，产品中检测不到二氯甲烷残留。

实施例 2:

将 2.5 Kg 虾青素结晶、1 Kg 抗坏血酸棕榈酸酯与 300 Kg 丙酮混合，升温至 55℃，制成 0.82% 的虾青素溶液。将 7.5 Kg 蜂蜡经加热装置升温至 100℃，经喷射口进入分散装置，虾青素溶液经雾化口进入分散装置，与呈喷射状态的蜂蜡接触混合，丙酮迅速汽化，物料进入与分散装置连接的容器，容器保持负压状态，汽化的丙酮经真空口排出，热交换器冷却到贮罐，可以循环使用。容器中得到虾青素、抗坏血酸棕榈酸酯、溶剂和蜂蜡的混合分散液，经输送装置从喷射口循环进入分散装置，与雾化口进入的虾青素溶液接触，循环往复，直至虾青素溶液输送完毕，最终得到虾青素、抗坏血酸棕榈酸酯、溶剂和蜂蜡的混合分散液 11 Kg，其中虾青素含量 22.7%，溶剂残留 0.13%，混合分散液中虾青素的平均粒径 0.166 μm。

将 12.5 Kg 辛烯基琥珀酸淀粉钠溶解于 60 Kg 水中，温度保持 65℃，将上述混合分散液与辛烯基琥珀酸淀粉钠水溶液混合，500 bar 高压均质 30 min，得到乳状液，乳状液分散相平均粒径 0.478 μm。乳状液真空脱溶 1 小时，然后在喷雾造粒器中造粒，经流化床干燥，即得含虾青素 9.0% 的微胶囊，微胶囊的分散相平均粒径为 0.481 μm，微胶囊中虾青素颗

粒的平均粒径为 0.168 μm ，产品中检测不到丙酮残留。

实施例 3:

将 2.5 Kg 虾青素结晶、1 Kg BHT 与 400 Kg 二氯甲烷混合，升温至 40℃，制成 0.62% 的虾青素溶液。10 Kg 玉米油经加热装置升温至 90℃，经喷射口进入分散装置，虾青素溶液经雾化口进入分散装置，与呈喷射状态的玉米油接触混合，二氯甲烷迅速汽化，物料进入与分散装置连接的容器，容器保持负压状态，汽化的二氯甲烷经真空口排出，热交换器冷却到贮罐，可以循环使用。容器中得到虾青素、BHT、溶剂和玉米油的混合分散循环液，经输送装置从喷射口循环进入分散装置，与雾化口进入的虾青素溶液接触，循环往复，直至虾青素溶液输送完毕，最终得到虾青素、BHT、溶剂和玉米油的混合分散液 13.5 Kg，其中虾青素含量 18.5%，溶剂残留 0.15%，混合分散液中虾青素的平均粒径 0.161 μm 。

将 15 Kg 木质素磺酸钙溶解于 35 Kg 水中，温度保持 40℃，将上述混合分散液与木质素磺酸钙水溶液混合，800 bar 高压均质 20 min，得到乳状液，乳状液分散相平均粒径 0.435 μm 。乳状液真空脱溶 1 小时，然后在喷雾造粒器中造粒，经流化床干燥，即得含虾青素 7.2% 的微胶囊，微胶囊的分散相平均粒径为 0.441 μm ，微胶囊中虾青素颗粒的平均粒径为 0.162 μm ，产品中检测不到二氯甲烷残留。

实施例 4:

将虾青素结晶、生育酚、二氯甲烷按 1:0.2:400 的质量比混合，升温至 40℃，制成 0.25% 的虾青素溶液，虾青素溶液以 35 Kg/h 的流量经雾化口进入分散装置。菜籽油以 0.35 Kg/h 的流量与循环分散液一起经加热装置升温至 100℃，经喷射口进入分散装置与雾化态的虾青素溶液接触混合，二氯甲烷迅速汽化，物料进入与分散装置连接的容器，容器保持负压状态，汽化的二氯甲烷经真空口连续排出，热交换器冷却到贮罐，可以循环使用。容器中得到虾青素、生育酚、溶剂和菜籽油的混合分散循环液，经输送装置从喷射口循环进入分散装置，与雾化口进入的虾青素溶液接触混合，系统稳定后得到 0.455 Kg/h 虾青素含量 19.2% 的混合分散液，虾青素在分散系统中的停留时间为 10 h，混合分散液打入中转釜，混合分散液中溶剂残留 0.12%，虾青素的平均粒径 0.102 μm 。

将木质素磺酸钠溶解于水中，配置木质素磺酸钠含量为 35% 的水溶液，温度保持 40℃ 备用。将上述虾青素含量 20% 的混合分散液以 0.455 Kg/h 的流量送入超重力旋转填充床打浆器中，同时将已配好的木质素磺酸钠水溶液以 2.82 Kg/h 流量送入上述超重力旋转床打浆器中，得到流量约 3.28 Kg/h 的乳状液，乳状液中分散相平均粒径 0.236 μm 。将上述乳状液连续送入喷雾造粒器中造粒，经流化床干燥，即得含虾青素 5.6% 的微胶囊，微胶囊的分散相平均粒径为 0.241 μm ，微胶囊中虾青素颗粒的平均粒径为 0.109 μm ，产品中检测

不到二氯甲烷残留。

实施例 5:

将虾青素结晶、茶多酚、氯仿按 1:0.7:500 的质量比混合，升温至 40℃，制成 0.2% 的虾青素溶液，虾青素溶液以 30 Kg/h 的流量经雾化口进入分散装置。巴西棕榈蜡以 0.26 Kg/h 的流量与循环物料一起经加热装置升温至 100℃，经喷射口进入分散装置与雾化态的虾青素溶液接触混合，氯仿迅速汽化，物料进入与分散装置连接的容器，容器保持负压状态，汽化的氯仿经真空口连续排出，热交换器冷却到贮罐，可以循环使用。容器中得到虾青素、生育酚、溶剂和巴西棕榈蜡的混合分散循环液，经输送装置从喷射口循环进入分散装置，与雾化口进入的虾青素溶液接触混合，系统稳定后得到 0.36 Kg/h 虾青素含量 16.6% 的混合分散液，虾青素在分散系统中的停留时间为 15 h，混合分散液打入中转釜，混合分散液中溶剂残留 0.21%，虾青素的平均粒径 0.115 μm。

将辛烯基琥珀酸淀粉酯溶解于水中，配置辛烯基琥珀酸淀粉酯含量为 24% 的水溶液，温度保持 40℃ 备用。将上述虾青素含量 18.7% 的混合分散液以 0.36 Kg/h 的流量送入超重力旋转填充床打浆器中，同时将已配好的木质素磺酸钠水溶液以 1.5 Kg/h 流量送入上述超重力旋转床打浆器中，得到流量约 1.86 Kg/h 的乳状液，乳状液中分散相平均粒径 0.214 μm。将上述乳状液连续送入喷雾造粒器中造粒，经流化床干燥，即得含虾青素 6.8% 的微胶囊，微胶囊的分散相平均粒径为 0.225 μm，微胶囊中虾青素颗粒的平均粒径为 0.120 μm，产品中检测不到二氯甲烷残留。

对比例 1:

将 5 Kg 虾青素结晶、2.5 Kg 生育酚溶于 400 Kg 二氯甲烷中，制成虾青素溶液。将 20 Kg 明胶、10 Kg 麦芽糊精溶于 80 Kg 水中，降温至 40℃。将虾青素溶液缓缓滴加到水性相中，边滴加边剪切乳化脱溶，滴加完，脱除残留溶剂，然后在喷雾造粒器中造粒，流化床干燥，即得含虾青素 11.0% 的微胶囊，微胶囊中虾青素颗粒平均粒径为 0.263 μm，产品溶剂残留 43ppm。

对比例 2:

将 5 Kg 虾青素结晶、2 Kg 抗坏血酸棕榈酸酯溶于 400 Kg 丙酮中，制成虾青素溶液。将 25 Kg 辛烯基琥珀酸淀粉钠、15 Kg 糊精溶于 120 Kg 水中，温度保持 65℃。将虾青素溶液缓缓滴加到水性相中，边滴加边剪切乳化脱溶，滴加完，脱除残留溶剂，然后在喷雾造粒器中造粒，流化床干燥，即得含虾青素 9.1% 的微胶囊，微胶囊中虾青素颗粒平均粒径为 0.251 μm，产品溶剂残留 39ppm。

将实施例 1、实施例 2、实施例 3、实施例 4、实施例 5、对比例 1、对比例 2 制备得

到的虾青素微粒的加工稳定性进行对比。虾青素微粒与其他饲料原料混合、调质、膨化、制粒、烘干，测定烘干后饲料中虾青素的保留率，结果如下表 1 所示。

表1：不同虾青素微胶囊饲料加工保留率

实施例	虾青素理论添加量 (ppm)	烘干后虾青素含量 (ppm)	加工保留率 (%)
实施例1	115	111	96.5
实施例2	116	111	95.7
实施例3	117	113	96.6
实施例4	115	112	97.4
实施例5	116	112	96.6
对比例1	116	106	91.4
对比例2	117	103	88.0

将实施例 1、实施例 2、实施例 4、对比例 1 制备得到的虾青素微粒加入到商品饲料中，
5 经膨化加工制成饲料 A、饲料 B、饲料 C、饲料 D，饲料 A、B、C、D 虾青素实测含量分别为 50ppm、49ppm、51ppm、50ppm。分别用饲料 A、B、C、D 养殖虹鳟 8 周，对肌肉着色效果进行对比，结果如下表 2 所示。

表2：不同虾青素饲料对虹鳟8周肌肉着色的影响

组别	SalmoFan色卡值	肌肉红度 (a*)	虾青素含量 (mg/ Kg)
A	28.57±1.93	16.55±1.63	1.69±0.60
B	28.98±1.93	17.86±1.46	1.82±0.31
C	29.31±1.54	18.17±1.33	1.87±0.42
D	26.16±1.46	11.47±1.45	1.15±0.36

实施例 6:

10 将 1.25 Kg 斑蝥黄结晶、0.25 Kg 乙氧基喹啉与 500 Kg 氯仿混合，升温至 65℃，制成 0.25%的斑蝥黄溶液。12.5 Kg 氢化棕榈油经加热装置升温至 100℃，经喷射口进入分散装置，斑蝥黄溶液经雾化口进入分散装置，与呈喷射状态的氢化棕榈油接触混合，氯仿迅速汽化，物料进入与分散装置连接的容器，容器保持负压状态，汽化的氯仿经真空口排出，热交换器冷却到贮罐，可以循环使用。容器中得斑蝥黄、乙氧基喹啉、溶剂和氢化棕榈
15 油的混合分散循环液，经输送装置从喷射口循环进入分散装置，与雾化口进入的斑蝥黄溶液接触，循环往复，直至斑蝥黄溶液输送完毕，最终得到斑蝥黄、乙氧基喹啉、溶剂和氢化棕榈油的混合分散液 14 Kg，其中斑蝥黄含量 8.9%，溶剂残留 0.23%，混合分散液中斑

螯黄的平均粒径 0.131 μm 。

将 37.5 Kg 木质素磺酸钠溶解于 62.5 Kg 水中，温度保持 65℃，将上述混合分散液与木质素磺酸钠水溶液混合，高速剪切乳化 30min，得到乳状液，乳状液分散相平均粒径 0.355 μm 。乳状液真空脱溶 1 小时，然后在喷雾造粒器中造粒，经流化床干燥，即得含斑螯黄 2.0% 的微胶囊，微胶囊的分散相平均粒径为 0.362 μm ，微胶囊中斑螯黄颗粒的平均粒径为 0.133 μm ，产品中检测不到氯仿残留。

实施例 7:

将番茄红素结晶、生育酚、二氯甲烷按 1:0.2:800 的质量比混合，升温至 40℃，制成 0.12% 的番茄红素溶液，番茄红素溶液以 20 Kg/h 的流量经雾化口进入分散装置。菜籽油以 0.49 Kg/h 的流量与循环物料一起经加热装置升温至 100℃，经喷射口进入分散装置与雾化态的番茄红素溶液接触混合，二氯甲烷迅速汽化，物料进入与分散装置连接的容器，容器保持负压状态，汽化的二氯甲烷经真空口连续排出，热交换器冷却到贮罐，可以循环使用。容器中得到番茄红素、生育酚、溶剂和菜籽油的混合分散循环液，经输送装置从喷射口循环进入分散装置，与雾化口进入的番茄红素溶液接触混合，系统稳定后得到 0.52 Kg/h 番茄红素含量 4.8% 的混合分散液，番茄红素在分散系统中的停留时间为 8 h，混合分散液打入中转釜，混合分散液中溶剂残留 0.11%，番茄红素的平均粒径 0.107 μm 。

将木质素磺酸钠溶解于水中，配置木质素磺酸钠含量为 35% 的水溶液，温度保持 40℃ 备用。将上述番茄红素含量 4.8% 的混合分散液以 0.52 Kg/h 的流量送入超重力旋转填充床打浆器中，同时将已配好的木质素磺酸钠水溶液以 3.3 Kg/h 流量送入上述超重力旋转床打浆器中，得到流量约 3.8 Kg/h 的乳状液，乳状液中分散相平均粒径 0.286 μm 。将上述乳状液连续送入喷雾造粒器中造粒，经流化床干燥，即得含番茄红素 1.2% 的微胶囊，微胶囊的分散相平均粒径为 0.292 μm ，微胶囊中番茄红素颗粒的平均粒径为 0.111 μm ，产品中检测不到二氯甲烷残留。

实施例 8:

β -胡萝卜素结晶、抗坏血酸棕榈酸酯、二氯甲烷按 1:0.4:1600 的质量比混合，升温至 40℃，制成 0.06% 的 β -胡萝卜素溶液， β -胡萝卜素溶液以 25 Kg/h 的流量经雾化口进入分散装置。棕榈油以 0.59 Kg/h 的流量与循环物料一起经加热装置升温至 100℃，经喷射口进入分散装置与雾化态的 β -胡萝卜素溶液接触混合，二氯甲烷迅速汽化，物料进入与分散装置连接的容器，容器保持负压状态，汽化的二氯甲烷经真空口连续排出，热交换器冷却到贮罐，可以循环使用。容器中得到 β -胡萝卜素、生育酚、溶剂和棕榈油的混合分散循环液，经输送装置从喷射口循环进入分散装置，与雾化口进入的 β -胡萝卜素溶液接触混合，系统

稳定后得到0.65 Kg/h β -胡萝卜素含量2.4%的混合分散液， β -胡萝卜素在分散系统中的停留时间为7 h，混合分散液打入中转釜，混合分散液中溶剂残留0.12%， β -胡萝卜素的平均粒径0.085 μm 。

5 将明胶溶解于水中，配置明胶含量为21.4%的水溶液，温度保持40℃备用。将上述 β -胡萝卜素含量2.4%的混合分散液以0.65 Kg/h的流量送入超重力旋转填充床打浆器中，同时将已配好的木质素磺酸钠水溶液以3.65 Kg/h流量送入上述超重力旋转床打浆器中，得到流量约4.3 Kg/小时的乳状液，乳状液分散相平均粒径0.332 μm 。将上述乳状液连续送入喷雾造粒器中造粒，经流化床干燥，即得含 β -胡萝卜素 1.0%的微胶囊，微胶囊的分散相平均粒径为0.343 μm ，微胶囊中 β -胡萝卜素颗粒的平均粒径为0.089 μm ，产品中检测不到二氯甲烷残留。

10

以上所述实施例的各技术特征可以进行任意的组合，为使描述简洁，未对上述实施例中的各个技术特征所有可能的组合都进行描述，然而，只要这些技术特征的组合不存在矛盾，都应当认为是本说明书记载的范围。

以上所述实施例仅表达了本申请的几种实施方式，其描述较为具体和详细，但并不能因此而理解为对发明专利范围的限制。应当指出的是，对于本领域的普通技术人员来说，在不脱离本申请构思的前提下，还可以做出若干变形和改进，这些都属于本申请的保护范围。因此，本申请专利的保护范围应以所附权利要求为准。

15

权利要求书

1. 一种稳定、高生物利用度的类胡萝卜素微胶囊的制备方法,所述方法包括如下步骤:

a)将类胡萝卜素结晶与有机溶剂混合,溶解,得到类胡萝卜素溶液;

5 b)将所述类胡萝卜素溶液与热油脂通入分散系统,使类胡萝卜素充分分散至所述热油脂中,并使有机溶剂汽化,得到类胡萝卜素混合分散液;

c)将所得类胡萝卜素混合分散液与保护性胶体的水溶液混合,进行乳化得到乳状液;

d)将所述乳状液进行喷雾造粒,然后干燥,得到类胡萝卜素微胶囊。

2. 根据权利要求1所述的类胡萝卜素微胶囊的制备方法,其中,步骤b)所述分散系统包括分散装置、连接所述分散装置的容器、输送装置和加热装置,所述分散装置用于步骤 a)得到的所述类胡萝卜素溶液与所述热油脂或循环物料接触,使类胡萝卜素充分分散到所述热油脂中;所述输送装置用于将物料在所述分散系统中传输;所述加热装置用于将油脂或循环物料加热为液态。

3. 根据权利要求2所述的类胡萝卜素微胶囊的制备方法,其中,所述分散装置包括依次连接的接触段、收缩段及扩张段;

15 所述接触段设置有喷射口和雾化口,所述喷射口将加热的液态热油脂或循环物料经所述喷射口引入所述接触段;所述雾化口将步骤a)得到的类胡萝卜素溶液经所述雾化口形成微小的雾滴,引入所述接触段,与呈喷射状的液态热油脂或循环物料接触混合,使所述类胡萝卜素溶液中的有机溶剂汽化,形成类胡萝卜素颗粒并分散在所述热油脂中;

20 所述收缩段进一步将所述接触段形成的类胡萝卜素雾滴与油脂混合,蒸发所述有机溶剂,进入所述扩张段,再进入与所述分散装置连接的所述容器中。

4. 根据权利要求3所述的类胡萝卜素微胶囊的制备方法,其中,所述连接分散装置的容器还包括真空口,将汽化的所述有机溶剂通过所述真空口排出所述容器。

5. 根据权利要求2所述的类胡萝卜素微胶囊的制备方法,其中,所述分散系统为连续操作或间歇操作。

25 6. 根据权利要求2所述的类胡萝卜素微胶囊的制备方法,其中,所述物料在所述分散系统中的停留时间 $\leq 20\text{h}$ 。

7. 根据权利要求1所述的类胡萝卜素微胶囊的制备方法,其中,所述热油脂的温度为 60°C - 100°C 。

30 8. 根据权利要求1所述的类胡萝卜素微胶囊的制备方法,其中,步骤b)中仅将所述类胡萝卜素溶液中的部分所述有机溶剂汽化脱除,所述类胡萝卜素混合分散液中的残留所述有机溶剂的含量低于1%。

9. 根据权利要求1所述的类胡萝卜素微胶囊的制备方法, 其中, 步骤c)还包括: 进行乳化后脱除所述乳状液中的残留有机溶剂的步骤。

10. 根据权利要求1所述的类胡萝卜素微胶囊的制备方法, 其中, 类胡萝卜素以部分溶解及颗粒分散的状态存在于步骤b)得到的所述类胡萝卜素混合分散液中; 所述类胡萝卜素混合分散液中的类胡萝卜素颗粒的平均粒径为 $0.05\ \mu\text{m}$ - $0.2\ \mu\text{m}$ 。

11. 根据权利要求1所述的类胡萝卜素微胶囊的制备方法, 其中, 所述步骤b)中, 所述热油脂与类胡萝卜素结晶的质量比为 0.7:1-20:1。

12. 根据权利要求1-11任一项所述的类胡萝卜素微胶囊的制备方法, 其中, 步骤c)所述的乳化方法为高压均质乳化、在线管道式高剪切乳化、超重力乳化和静态混合中的一种或多种。

13. 根据权利要求1-11任一项所述的类胡萝卜素微胶囊的制备方法, 其中, 所述保护性胶体选自明胶、辛烯基琥珀酸淀粉酯、阿拉伯胶、木质素磺酸钠、木质素磺酸钙、聚丙烯酸钠和羧甲基纤维素钠中的一种或多种。

14. 根据权利要求1-11任一项所述的类胡萝卜素微胶囊的制备方法, 其中, 经过步骤c)所述的乳化, 所述混合分散液分散在所述保护性胶体中, 分散相平均粒径小于 $0.7\ \mu\text{m}$, 所述分散相包含至少一种类胡萝卜素颗粒、至少一种油脂, 所述类胡萝卜素颗粒以纳米分散的形式被包裹在所述油脂中。

15. 根据权利要求1-11任一项所述的类胡萝卜素微胶囊的制备方法, 其中, 步骤a)的所述有机溶剂选自氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸丙酯、丙酮和丙醇中的一种或多种。

16. 根据权利要求1-11任一项所述的类胡萝卜素微胶囊的制备方法, 其中, 步骤a)中所述有机溶剂与所述类胡萝卜素结晶的质量比为 100:1-2000:1。

17. 根据权利要求1-11任一项所述的类胡萝卜素微胶囊的制备方法, 其中, 所述类胡萝卜素溶液中添加有抗氧化剂, 所述抗氧化剂选自TBHQ、VC-棕榈酸酯、生育酚、迷迭香、茶多酚、没食子酸丙酯、BHT、抗坏血酸钠、抗坏血酸和乙氧基喹啉中的一种或多种; 和/或, 所述抗氧化剂与所述类胡萝卜素结晶的质量比为 0.1:1-3:1。

18. 根据权利要求1-11任一项所述的类胡萝卜素微胶囊的制备方法, 其中, 所述步骤b)中的所述热油脂为生理上可接受的油脂, 其中所述油脂选自蜡类、植物油脂和氢化植物油脂中的一种或多种。

19. 根据权利要求18所述的类胡萝卜素微胶囊的制备方法, 其中, 所述蜡类选自蜂蜡、巴西棕榈蜡、小烛树蜡、微晶蜡、褐煤酸酯蜡、稻芽油蜡、鲸蜡、羊毛脂蜡、西门德木蜡、萨索尔蜡和日本蜡中的一种或多种; 和/或, 所述植物油脂选自玉米油、大豆油、葵花籽油、

橄榄油、椰子油、菜籽油、棉籽油、棕榈油、棕榈硬脂和可可脂中的一种或多种；和/或，所述氢化植物油脂选自氢化棉籽油、氢化棕榈油和氢化大豆油中的一种或多种。

20. 根据权利要求 1-11 任一项所述的类胡萝卜素微胶囊的制备方法，其中，步骤 a) 的所述类胡萝卜素结晶选自 β -胡萝卜素、叶黄素、玉米黄质、番茄红素、角黄素、虾青素、
5 辣椒红素、柠檬黄素、 β -阿朴-8'-胡萝卜素醛、 β -阿朴-8'-胡萝卜素酸乙酯中的一种或多种。

21. 一种根据权利要求 1-20 任一项所述类胡萝卜素微胶囊的制备方法制备得到的稳定、高生物利用度的类胡萝卜素微胶囊，其特征在于，所述类胡萝卜素微胶囊的分散相分散在所述保护性胶体中，分散相平均粒径小于 $0.7\ \mu\text{m}$ ，所述分散相包含至少一种类胡萝卜素颗粒、至少一种油脂，所述类胡萝卜素颗粒以纳米分散的形式被包裹在所述油脂中。

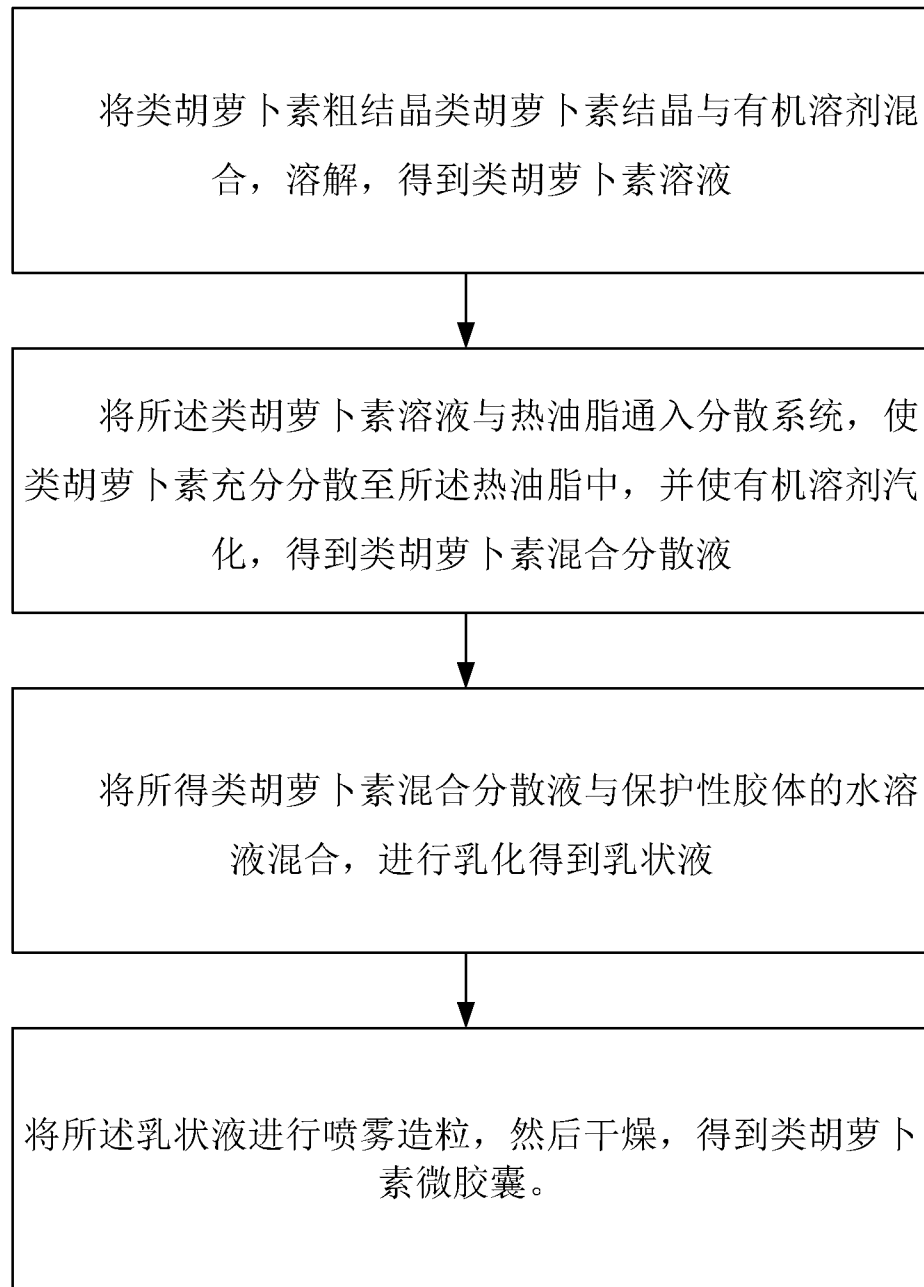


图 1

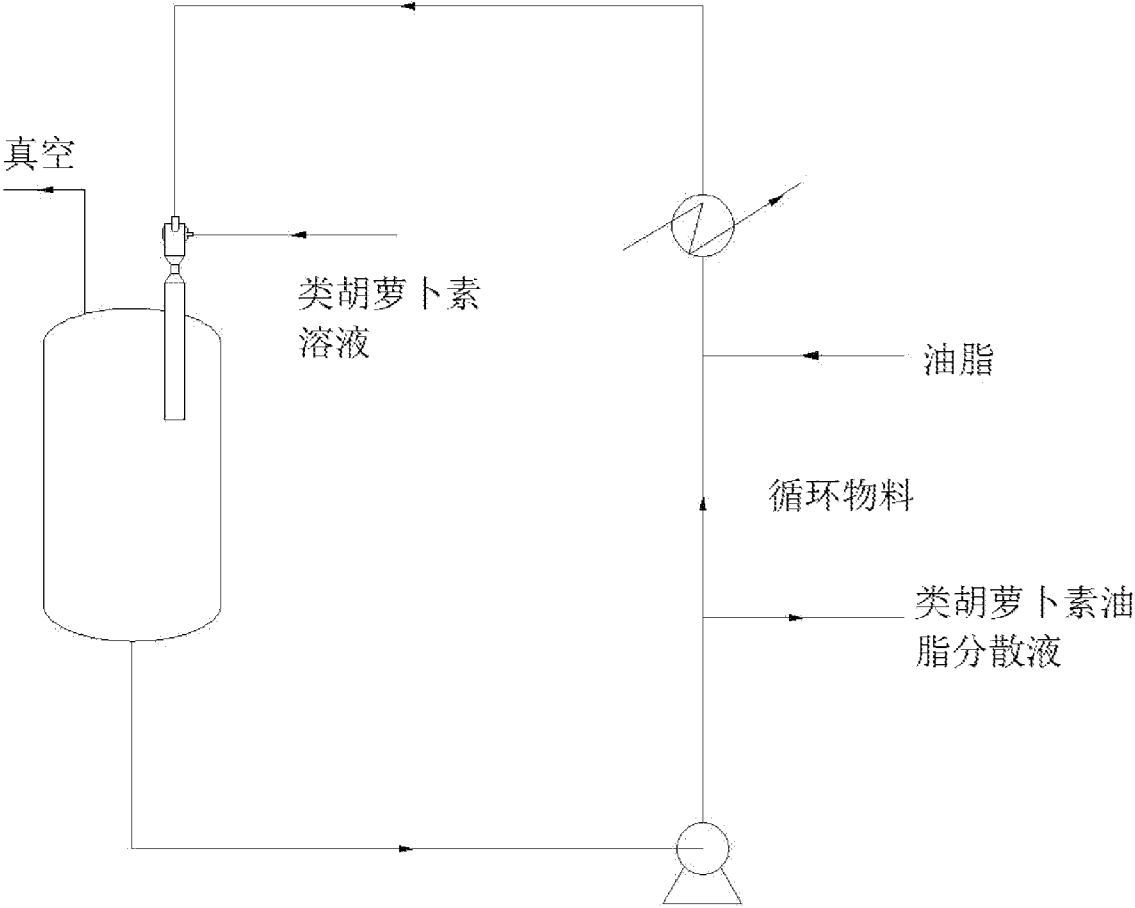


图 2

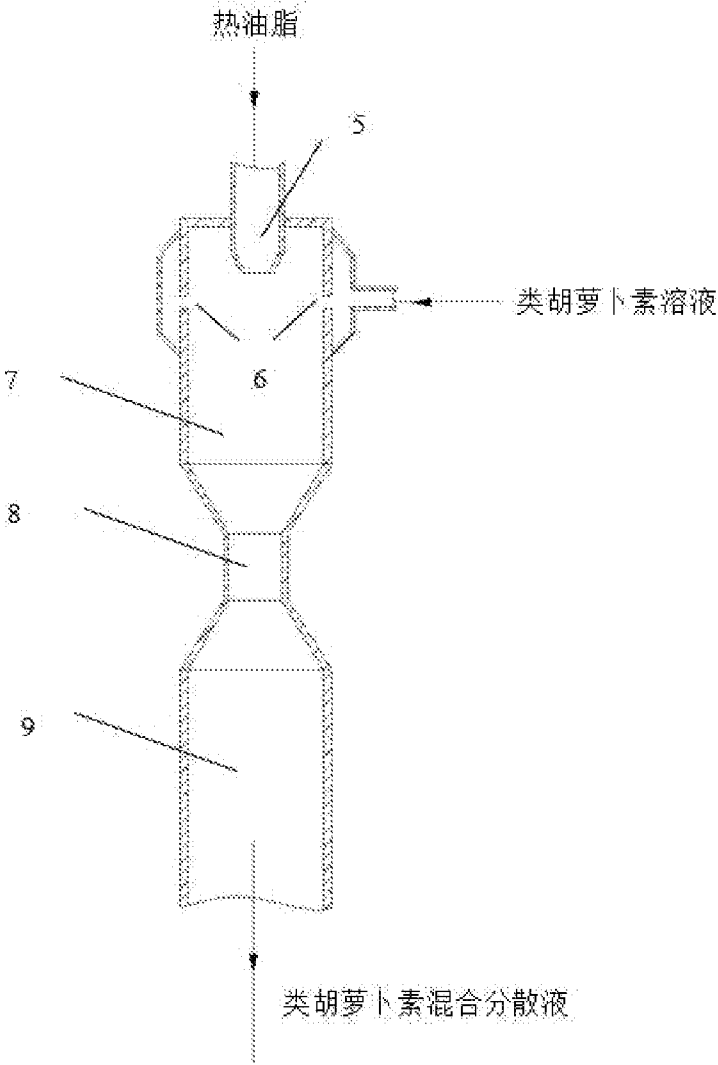


图 3

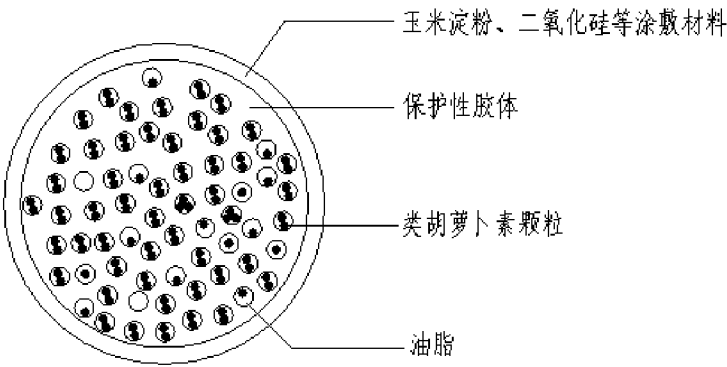


图 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/090793

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/50(2006.01)i; A61K 9/51(2006.01)i; A61K 9/52(2006.01)i; A61K 9/48(2006.01)i; A61K 31/047(2006.01)i;
A61K 31/015(2006.01)i; A61K 47/44(2017.01)i; A61K 47/22(2006.01)i; A61K 35/00(2006.01)i; A61K 9/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, CNTXT, CNKI, 百度学术, DWPI, SIPOABS, ISI Web of Knowledge, STN, 类胡萝卜素, 微胶囊, 油脂, 蜡, 植物油, 明胶, 辛烯基琥珀酸淀粉酯, 阿拉伯胶, 木质素磺酸钠, 木质素磺酸钙, 聚丙烯酸钠, 羧甲基纤维素钠, 分散, 接触, 收缩, 扩张, 胡萝卜素, 叶黄素, 玉米黄质, 番茄红素, 角黄素, 虾青素, 辣椒红素, 柠檬黄素, 胡萝卜素醛, carotenoid, grease, wax, vegetable oil, corn oil, soybean oil, sunflower seed oil, olive oil, coconut oil, rapeseed oil, cottonseed oil, palm oil, palm stearin, cocoa butter, disperse, zeaxanthin, lycopene, canthaxanthin, staxanthin, capsanthin, lemon flavin, carotin aldehyde, carotin acid ethyl ester, microcapsule, micro-capsule, bioavailability, stable

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 102525923 A (CHINA AGRICULTURAL UNIVERSITY) 04 July 2012 (2012-07-04) claims 1-9	21
X	CN 111419821 A (WANHUA CHEMICAL GROUP CO., LTD.) 17 July 2020 (2020-07-17) claims 1-10	21
Y	CN 102552173 A (ZHEJIANG MEDICINE CO., LTD. XINCHANG PHARMACEUTICAL FACTORY) 11 July 2012 (2012-07-11) claims 1-5	1-2, 5-21
Y	CN 1109329 A (SHANGHAI NO.6 PHARMACEUTICAL FACTORY) 04 October 1995 (1995-10-04) claims 1-4	1-2, 5-21
A	US 4522743 A (BASF AG.) 11 June 1985 (1985-06-11) entire document	1-21



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 June 2021

Date of mailing of the international search report

30 July 2021

Name and mailing address of the ISA/CN

**China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088
China**

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/090793

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012083571 A1 (ZHEJIANG MEDICINE CO., LTD. XINCHANG PHARMACEUTICAL FACTORY et al.) 28 June 2012 (2012-06-28) entire document	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/090793

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	102525923	A	04 July 2012	CN	102525923	B	10 September 2014
CN	111419821	A	17 July 2020	None			
CN	102552173	A	11 July 2012	EP	2656834	A4	11 June 2014
				WO	2012083571	A1	28 June 2012
				CN	102552173	B	29 January 2014
				EP	2656834	A1	30 October 2013
				US	2014030419	A1	30 January 2014
				US	9622497	B2	18 April 2017
				EP	2656834	B1	06 January 2016
CN	1109329	A	04 October 1995	CN	1067548	C	27 June 2001
US	4522743	A	11 June 1985	DK	154395	B	14 November 1988
				CA	1202809	A	08 April 1986
				DK	154395	C	10 April 1989
				DK	216082	A	16 November 1982
				DK	157311	B	11 December 1989
				JP	S57195161	A	30 November 1982
				AU	553623	B2	24 July 1986
				EP	0065193	B1	04 December 1985
				DK	157311	C	07 May 1990
				AU	8372582	A	18 November 1982
				AT	16814	T	15 December 1985
				DE	3267761	D1	16 January 1986
				DE	3119383	A1	02 December 1982
				DK	334188	D0	17 June 1988
				IL	65707	D0	31 August 1982
				JP	H0335347	B2	27 May 1991
				EP	0065193	A2	24 November 1982
				DK	334188	A	17 June 1988
				EP	0065193	A3	06 July 1983
				IL	65707	A	31 March 1985
WO	2012083571	A1	28 June 2012	EP	2656834	A4	11 June 2014
				CN	102552173	B	29 January 2014
				CN	102552173	A	11 July 2012
				EP	2656834	A1	30 October 2013
				US	2014030419	A1	30 January 2014
				US	9622497	B2	18 April 2017
				EP	2656834	B1	06 January 2016

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/090793

A. 主题的分类

A61K 9/50(2006.01)i; A61K 9/51(2006.01)i; A61K 9/52(2006.01)i; A61K 9/48(2006.01)i; A61K 31/047(2006.01)i; A61K 31/015(2006.01)i; A61K 47/44(2017.01)i; A61K 47/22(2006.01)i; A61K 35/00(2006.01)i; A61K 9/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS, CNTXT, CNKI, 百度学术, DWPI, SIPOABS, ISI Web of Knowledge, STN, 类胡萝卜素, 微胶囊, 油脂, 蜡, 植物油, 明胶, 辛烯基琥珀酸淀粉酯, 阿拉伯胶, 木质素磺酸钠, 木质素磺酸钙, 聚丙烯酸钠, 羧甲基纤维素钠, 分散, 接触, 收缩, 扩张, 胡萝卜素, 叶黄素, 玉米黄质, 番茄红素, 角黄素, 虾青素, 辣椒红素, 柠檬黄素, 胡萝卜素醛, carotenoid, grease, wax, vegetable oil, corn oil, soybean oil, sunflower seed oil, olive oil, coconut oil, rapeseed oil, cottonseed oil, palm oil, palm stearin, cocoa butter, disperse, zeaxanthin, lycopene, canthaxanthin, staxanthin, capsanthin, lemon flavin, carotin aldehyde, carotin acid ethyl ester, microcapsule, micro-capsule, bioavailability, stable

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 102525923 A (中国农业大学) 2012年 7月 4日 (2012 - 07 - 04) 权利要求1-9	21
X	CN 111419821 A (万华化学集团股份有限公司) 2020年 7月 17日 (2020 - 07 - 17) 权利要求1-10	21
Y	CN 102552173 A (浙江医药股份有限公司新昌制药厂) 2012年 7月 11日 (2012 - 07 - 11) 权利要求1-5	1-2, 5-21
Y	CN 1109329 A (上海第六制药厂) 1995年 10月 4日 (1995 - 10 - 04) 权利要求1-4	1-2, 5-21
A	US 4522743 A (BASF AG) 1985年 6月 11日 (1985 - 06 - 11) 全文	1-21

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2021年 6月 26日

国际检索报告邮寄日期

2021年 7月 30日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

吴志威

电话号码 (86-27)-59371677

C. 相关文件		
类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	W0 2012083571 A1 (ZHEJIANG MED XINCHANG PHARM等) 2012年 6月 28日 (2012 - 06 - 28) 全文	1-21

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/090793

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	102525923	A	2012年 7月 4日	CN	102525923	B	2014年 9月 10日
CN	111419821	A	2020年 7月 17日	无			
CN	102552173	A	2012年 7月 11日	EP	2656834	A4	2014年 6月 11日
				WO	2012083571	A1	2012年 6月 28日
				CN	102552173	B	2014年 1月 29日
				EP	2656834	A1	2013年 10月 30日
				US	2014030419	A1	2014年 1月 30日
				US	9622497	B2	2017年 4月 18日
				EP	2656834	B1	2016年 1月 6日
CN	1109329	A	1995年 10月 4日	CN	1067548	C	2001年 6月 27日
US	4522743	A	1985年 6月 11日	DK	154395	B	1988年 11月 14日
				CA	1202809	A	1986年 4月 8日
				DK	154395	C	1989年 4月 10日
				DK	216082	A	1982年 11月 16日
				DK	157311	B	1989年 12月 11日
				JP	S57195161	A	1982年 11月 30日
				AU	553623	B2	1986年 7月 24日
				EP	0065193	B1	1985年 12月 4日
				DK	157311	C	1990年 5月 7日
				AU	8372582	A	1982年 11月 18日
				AT	16814	T	1985年 12月 15日
				DE	3267761	D1	1986年 1月 16日
				DE	3119383	A1	1982年 12月 2日
				DK	334188	D0	1988年 6月 17日
				IL	65707	D0	1982年 8月 31日
				JP	H0335347	B2	1991年 5月 27日
				EP	0065193	A2	1982年 11月 24日
				DK	334188	A	1988年 6月 17日
				EP	0065193	A3	1983年 7月 6日
				IL	65707	A	1985年 3月 31日
WO	2012083571	A1	2012年 6月 28日	EP	2656834	A4	2014年 6月 11日
				CN	102552173	B	2014年 1月 29日
				CN	102552173	A	2012年 7月 11日
				EP	2656834	A1	2013年 10月 30日
				US	2014030419	A1	2014年 1月 30日
				US	9622497	B2	2017年 4月 18日
				EP	2656834	B1	2016年 1月 6日