



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102762108 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 31

(21) 申请号 201180010165. 1

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011. 02. 17

A23L 1/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 9/10 (2006. 01)

10153926. 0 2010. 02. 18 EP

A61K 9/50 (2006. 01)

A61K 9/51 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

C08B 37/00 (2006. 01)

2012. 08. 20

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2011/052363 2011. 02. 17

(87) PCT申请的公布数据

W02011/101415 EN 2011. 08. 25

(71) 申请人 雀巢产品技术援助有限公司

地址 瑞士沃韦

(72) 发明人 Z·D·古内斯 M·普祖特

R·梅曾加 D·拉贝

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 陈润杰 黄革生

权利要求书 2 页 说明书 12 页 附图 5 页

(54) 发明名称

液体充填的壳聚糖-阴离子脂溶性表面活性剂胶囊分散液

(57) 摘要

本发明一般涉及膜领域。具体而言,本发明涉及包含被膜包围的主体的组合物。该组合物例如是可食用的组合物。本发明的一个实施方案涉及含有油性部分、亲水性部分和至少一个主体的组合物,其中所述主体包含含有数个分子层的壳聚糖和至少一种脂质性磷脂酸表面活性剂的壳;以及包含含有亲水性组分和/或疏水性组分的内相的内容物。例如,该组合物可用于保护食品或用于向产品递送特定性质。

1. 组合物, 含有油性部分、亲水性部分、至少一种主体, 其中所述主体包含
 - 壳, 所述壳包含至少 5 分子层的络合剂分子, 所述络合剂分子为壳聚糖和至少一种脂质性磷脂酸表面活性剂, 所述脂质性磷脂酸表面活性剂的含量总计为存在于所述壳中的所有脂质性表面活性剂的至少 20% w/w, 和
 - 包含含有亲水性组分和 / 或疏水性组分的内相的内容物。
2. 根据权利要求 1 的组合物, 其中所述组合物为乳液, 例如亚微乳液、微乳液或粗乳液和 / 或所述至少一种主体为大体圆形的胶囊、细长胶囊、扁平形胶囊或纤维。
3. 根据前述权利要求任一项的组合物, 其中所述内相代表至少约 0.01 体积%、优选至少约 50 体积%、甚至更优选至少约 90 体积%的所述主体内容物。
4. 根据前述权利要求任一项的组合物, 其中所述壳包含 1 : 10 至 10 : 1 比例的壳聚糖和脂质性磷脂酸表面活性剂。
5. 根据前述权利要求任一项的组合物, 其中所述内容物的亲水性组分为液体或气态。
6. 根据前述权利要求任一项的组合物, 其中所述内相包含一种或多种调味油和 / 或芳香油, 例如薄荷油 ; 精油 ; 鱼油 ; ω -3 脂肪酸 ; 和 / 或 ω -6 脂肪酸。
7. 根据前述权利要求任一项的组合物, 其中所述亲水性组分选自下组 : 亲水性液体, 如水、果汁、柠檬水、酒精性饮料、咖啡酒、咖啡提取物、加味水、蛋白质、酶、水溶性维生素 ; 或其组合。
8. 根据前述权利要求任一项的组合物, 其中所述主体包含约 0.0001-80 重量%范围、优选约 0.01-1 重量%范围、甚至更优选约 0.01-0.3 重量%范围的壳聚糖。
9. 根据前述权利要求任一项的组合物, 其中所述脂质性磷脂酸表面活性剂在环境条件下具有小于 1 : 100 的分配系数 (水 / 油), 并且可以是磷脂酸脂肪酸铵、或磷脂酸的混合物, 包含在卵磷脂、优选卵磷脂 YN 中, 其量为存在于所述壳中的所有脂质性表面活性剂的至少 20%重量 / 重量。
10. 根据前述权利要求任一项的组合物, 其中所述主体还包含吸附在水 / 油界面上、包埋在其壳中和在所述壳的疏水性侧突起的颗粒, 其中所述颗粒可选自下组 : 着色剂、促味剂、抗氧化剂、抗菌剂、自由基清除剂、脂肪颗粒、矿物颗粒、荷电分子及其组合。
11. 根据前述权利要求任一项的组合物用于制备产品的用途, 所述产品例如食品组合物、动物食品组合物、药物组合物、化妆品组合物、营养食品、饮料、食品添加剂或药物。
12. 根据权利要求 1-10 任一项的组合物用于制备提供更长持久风味感觉的产品的用途。
13. 根据权利要求 1-10 任一项的组合物提供改善的风味和 / 或香味保存和 / 或提高的保鲜效果的用途。
14. 根据权利要求 1-10 任一项的组合物提供防潮层和 / 或具有抗微生物和 / 或抗真菌活性的膜的用途。
15. 制备根据权利要求 1-10 任一项的组合物方法, 包括以下步骤 :
 - 将所述至少一种脂质性磷脂酸表面活性剂与所述油性部分组合以生成溶液 A,
 - 将壳聚糖与所述亲水性部分组合以生成溶液 B,
 - 将溶液 A 和溶液 B 混合以制备分散液 C,
 - 允许膜形成,

-
- 任选地停止膜生长,
 - 任选地向所述分散液 C 施加流动力、剪切力或挤压力, 和 / 或
 - 任选地允许所述混合物变干。

液体充填的壳聚糖 - 阴离子脂溶性表面活性剂胶囊分散液

[0001] 本发明一般涉及膜领域。具体而言,本发明涉及包含被膜包围的主体的组合物。组合物例如是可食用的组合物。本发明的一个实施方案涉及含有油性部分、亲水性部分和至少一种主体的组合物,其中所述主体包括壳,所述壳包含数个分子层的络合剂分子,所述络合剂分子为壳聚糖(chitosan)和至少一种脂质性磷脂酸表面活性剂;和包含含有亲水性组分和/或疏水性组分的内相的内容物。所述组合物例如可用于保护食品或用于向产品递送特定性质。

[0002] 用于控制递送目的具有可控的大小和厚度的中空水包油或油包水胶囊通常通过逐层吸附(聚)离子种类在乳液液滴上的工艺来制备(Sukhishvili S. A., Curr. Op. Coll. Int. Sci. 2005, 10, 37; Grigoriev D. O., Miller R., Curr. Op. Coll. Int. Sci. 2009, 14, 48; Peyratout C. S., **Dähne** L., Angew. Chem. Int. Edit. 2004, 43, 3762)。这是冗长的多步工艺,取决于应用,其费时且经常涉及具有静电荷交替迹象的两个连续吸附步骤之间的洗涤步骤(Decher G., Eckle M., Schmitt J., Struth B., Curr. Op. Coll. Int. Sci. 1998, 3, 32)。因此,在大多数情况下,使用逐层方法形成的界面非常薄且在机械性能上是脆弱的。

[0003] 逐层方法的主要优点是其允许建立合乎需求的复合多层结构,形成中空胶囊的壳。所报道的允许某种程度上控制壳厚度的其它方法是基于使用多重乳液,或基于 o/w 界面的相分离(Grigoriev D. O., Miller R., Curr. Op. Coll. Int. Sci. 2009, 14, 48)。

[0004] 关于凝聚方法,其主要缺点是对加工参数的高敏感度和不均匀的壳厚度。均匀且可控的壳厚度可通过小或聚合的表面活性剂之间的界面聚合作用来实现,但是这些方法通常需要去除非食品有机溶剂和单体。这样做的结果是所得胶囊一般不适用于食品级产品。

[0005] 例如,US 5843509 描述了通过使用丙酮作为有机溶剂、利用壳聚糖和油溶性卵磷脂形成亚微米胶囊。

[0006] 壳聚糖显示通过如下方式基于静电相互作用形成中空胶囊:通过对脂质体包衣(Henriksen, I.; Smistad, G.; Karlsen, Int. J. Pharm. 1994, 101, 227; Ogawa S., Decker E. A., McClements D. J., J. Agr. Food Chem. 2003, 51, 2806),如也在专利 US 5843509 中描述,或通过当将阴离子型乳化剂溶液与壳聚糖溶液混合时的自组装(Gerelli Y., Barbieri S., Di Bari M. T., Deriu A., Cantù L., Brocca P., Sonvico F., Colombo P., May R., Motta S., Langmuir 2008, 24, 11378),但是总是对于低于 100nm(湿态下)的壳厚度,并且一般通过使用非食品有机溶剂。

[0007] 本发明的目的是改进现有技术的水平,具体而言,提供食品级组合物,其包含具有可控壁厚度至少 100nm 至该厚度以上的胶囊。

[0008] 对于水包油或油包水乳液,未曾达到较大值的胶囊壁的厚度控制,即约 100nm 至 1mm 的壁厚度。

[0009] 因此,本发明人惊讶地看到:基于在油/水界面处形成膜的离子物种之间的界面络合作用,他们能提供可在一个便捷步骤中制备且包含可调组成、大小和壳厚度(100nm 至毫米范围)的食品级胶囊的组合物。

[0010] 因此,本发明人能通过独立权利要求的主题实现本发明的目的。从属权利要求进

一步发展了本发明的思想。

[0011] 本发明人描述了基于在油 / 水界面处形成膜的离子物种之间的界面络合作用、使用壳聚糖在一个便捷步骤中制备具有可调组成、大小和壳厚度的食品级胶囊的方法。

[0012] 更具体而言,壳聚糖与脂质性磷脂酸表面活性剂形成络合物。

[0013] 本发明方法允许形成油包水和水包油胶囊,并且使得能够包裹某些油溶性或水溶性小分子例如香料。

[0014] 胶囊大小通过当将油和水混合时的乳化步骤来设定,如使用微流体和批次乳化方法所观察到的。其厚度可在数纳米至毫米级之间细微控制。高厚度值产生非常高的粘弹性模量(在剪切力方面,其可达到大于 1Pa·m)。然而,湿态下的壳保持高度挠性。

[0015] 因此,如果在化妆品或食品中使用,那么壁厚度在微米范围或更小的胶囊的存在将不会产生不需要的感觉性质,例如砂粒度(grittiness)。

[0016] 因此,本发明的一个实施方案是含有油性部分、亲水性部分、至少一种主体的组合物,其中所述主体包含(1)包含至少 5 分子层的络合剂分子的壳和(2)包含含有亲水性组分和 / 或疏水性组分的内相的内容物。壳厚度可通过冷冻-SEM 或冷冻-TEM 方法控制。在湿态下壳厚度为约 100nm 或更大。

[0017] 络合剂分子可以是壳聚糖和至少一种脂质性磷脂酸表面活性剂。

[0018] 通常,脂质性磷脂酸表面活性剂的含量总计为存在于壳中的所有脂质性表面活性剂的至少 20% w/w。

[0019] 脂质性磷脂酸表面活性剂含量也可总计为存在于壳中的所有脂质性表面活性剂的至少 50% w/w。

[0020] 例如,不超过 0.1 重量%的壳聚糖可以以增溶状态存在于组合物的油性部分和 / 或不超过 10 重量%的脂质性磷脂酸表面活性剂可以以增溶状态存在于组合物的亲水性部分中。

[0021] 壳聚糖和至少一种脂质性磷脂酸表面活性剂可以以超分子水平络合。这种络合有助于壳的稳定性。

[0022] 所得主体可具有正净电荷、负净电荷或无净电荷。

[0023] 正或负净电荷具有这样的优势,即该主体可被具有相反电荷的化合物官能化或该主体可通过电荷分离从组合物分离。其还可有助于避免胶囊的胶体聚集。负电荷可用于避免食品中不需要的涩味(astringency),这取决于食品基质以及胶囊的浓度和大小。

[0024] 中性净电荷具有这样的优势,即主体将保持组合物的主要部分(integral part),即使其包含在可能已经具有或产生阳或阴电荷的容器中,例如如果向容器施加摩擦。

[0025] 除食品级油之外,可不使用有机溶剂而制备组合物。因此,本发明的组合物不含非食品有机溶剂或其残余物。这当然具有这样的优势,即组合物可容易地用于化妆品或食品应用,而不需去除非食品有机溶剂以及没有在组合物中含有一些残余的所述有机溶剂的风险。

[0026] 有机溶剂是含碳的溶剂。例如,本发明的组合物可在不使用有机溶剂下制备和 / 或不含有沸点低于 100°C、90°C 或 80°C 的有机溶剂。

[0027] 壳聚糖是具有多糖主链的天然化合物,源自壳多糖,其来源是甲壳类动物壳或真菌,且在其多阳离子特性将有助于其溶解的确定 pH 下是水溶性的。

[0028] 本发明的组合物可以是任何种类的组合物。优选地,其是食品级组合物或食品。

[0029] 例如,组合物可以是乳液,例如亚微乳液、微乳液或粗乳液 (macro-emulsion)。

[0030] 乳液还可以是复乳 (double emulsion),例如用于低热量应用。

[0031] 乳液还可以是 ISA 乳液。ISA 乳液例如详细描述于 USPTO 专利申请 20080255247。术语“ISA 乳液”描述了含有内部自组装结构的油滴的特定性质,这不同于普通的水包油或 w/o/w 复乳,包括纳米级乳液和微乳液,其中油滴不具有含亲水性区域的纳米尺寸的自组装结构。ISA 乳液液滴基本上由具有含亲水性区域的自组装结构的油滴组成。这种结构可以是层状液晶,或层状结晶,或具有逆相性质,包含 L2、微乳液、各向同性液相、六角相、胶束立方相或双连续立方相。油相中的结构可以作为单一纳米结构或不同纳米结构的混合物出现。

[0032] 乳液具有这样的优势,即它们服用愉悦并且提供吸引人的口感。

[0033] 亚微乳液具有这样的优势,即它们是光学透明的并且不具有混浊外观。

[0034] 取决于预期目的,微乳液或粗乳液可以是优选的,因为这些乳液中的每一种提供特定的感官特性。

[0035] 至少一种主体可以是大体圆形的胶囊、细长 (elongated) 胶囊、扁平形 (flat-shaped) 胶囊或纤维。本发明的方法根据需要允许调节主体的形状。

[0036] 如果需要使用主体来运输或保护有价值的油性或亲水性化合物,那么大体圆形或圆形的可以是优选的,因为这种形状允许其每个表面含有最大量的内容物。

[0037] 纤维的扁平形胶囊、细长胶囊提供大表面的优势。如果该表面将被进行官能化,那么这是特别有用的。而且,乳液内的水动力相互作用可以由于非球形胶囊形状而大幅增加,这使这些形状适合于控制产品的粘度和质地。

[0038] 主体包含内相。该内相可表示至少约 0.01 体积%、优选至少约 50 体积%、甚至更优选至少约 90 体积%的主体内容物。例如,主体可被内相完全填充。

[0039] 内相可由单一化合物组成或可包含化合物的混合物。

[0040] 例如,内相可包含一种或多种亲水性组分。内相的亲水性组分可以是液态或气态的。这种物理条件是指室温和标准压力。

[0041] 亲水性组分可选自下组:亲水性液体,如水、果汁、柠檬水 (lemonades)、酒精性饮料、咖啡酒 (coffee liquors)、咖啡提取物、加味水、蛋白质溶液或分散液、酶溶液或分散液、水溶性维生素溶液;或其组合。

[0042] 内相可以备选地或额外地包含一种或多种疏水性组分。内相的疏水性组分也可以是液态或气态的。

[0043] 例如,内相可包含选自下组的疏水性组分:调味油和 / 或芳香油,例如薄荷油;精油;鱼油;包含 ω -3 脂肪酸的油性化合物;和 / 或 ω -6 脂肪酸。

[0044] 因此,本发明的主体可用于数种目的。例如,它们可用于

[0045] - 保护有价值的食品成分,例如免遭氧化,

[0046] - 避免功能性成分例如酶与食品直接接触,

[0047] - 掩蔽不想要的变味 (off-taste),

[0048] - 避免不必要的气味产生,

[0049] - 赋予产品特别的味道,

[0050] - 赋予产品特别的口感,

[0051] - 提供产品特别的质地, 或

[0052] - 提供在例如汤羹 (bouillon) 中的稳定的分散结构, 通过使用胶囊封装油滴, 可能具有香料, 并且去除过量的水。

[0053] 主体的壳可包含壳聚糖和至少脂质性磷脂酸表面活性剂。例如, 壳还可包含其他聚电解质, 例如蛋白质。

[0054] 壳还可由壳聚糖和脂质性磷脂酸表面活性剂组成。

[0055] 壳聚糖和至少一种两亲性表面活性剂可以以允许形成稳定壳的任何比例存在。适合的比例可由本领域技术人员通过常规实验确定。

[0056] 例如, 壳聚糖和至少一种两亲性阴离子型脂质性表面活性剂可以以 1 : 10 至 10 : 1、优选 5 : 1 至 1 : 1 范围内的重量比使用。

[0057] 在环境条件下, 脂质性磷脂酸表面活性剂可具有小于 1 : 100 的分配系数 (水 / 油)。此类阴离子型脂质性表面活性剂具有这样的优势, 即它们将以可溶态几乎完全存在于油性部分中和 / 或在组合物的油 / 水界面上, 只要所分散的油相的体积分数足够高。例如, 脂质性磷脂酸表面活性剂可例如是磷脂酸脂肪酸铵 (ammonium phosphatidic fatty acid)、或包含在例如卵磷脂、优选卵磷脂 YN 中的磷脂酸的混合物。

[0058] 例如, 主体的壳可包含壳聚糖和卵磷脂。在另一实例中, 主体的壳可包含壳聚糖和卵磷脂 YN。

[0059] 本发明的方法允许产生具有令人惊讶的厚且由此耐用的壳的主体。因此, 湿态下壳的直径可以在约 100nm 至 1000 μ m、优选约 300nm 至 3 μ m、更优选约 500nm 至 1 μ m 的范围内。壳厚度的选择将能够实现所需的适当性质, 例如用于包囊和 / 或用于机械保护内相的适当性质。

[0060] 本发明中描述的主体可包含约 0.0001-80 重量%范围、优选约 0.01-1 重量%范围、甚至更优选约 0.01-0.3 重量%范围的壳聚糖。

[0061] 如果本发明主体的壳聚糖含量高, 例如在 10-80 重量%范围, 那么这允许制备这样的主体 - 如果从组合物移出其具有干燥外观, 尽管它们包含液态核心。

[0062] 因此, 本发明还涉及主体, 其包含 10-80 重量%的壳聚糖和至少一种脂质性磷脂酸表面活性剂, 以及包含含有亲水性组分和 / 或疏水性组分的内相的内容物。

[0063] 本发明中描述的主体还可包含吸附在水 / 油界面上、包埋在其壳中和在壳的疏水性侧突起的颗粒。

[0064] 由于高界面能增益而不可逆地与壳的水 / 油界面连接的颗粒被包埋在壳的表面, 允许进一步的应用。胶囊或膜然后可被视为具有功能化表面, 颗粒的表面层因此可用于控制与环境的物理和化学相互作用。

[0065] 此类颗粒可以是向主体递送所需性质的任何颗粒。例如, 此类颗粒可选自下组: 着色剂、促味剂 (tastant)、抗氧化剂、抗菌剂、自由基清除剂、脂肪颗粒、矿物颗粒、荷电分子及其组合。

[0066] 本发明的组合物可基本上用于制备任何种类的产品, 本发明中描述的主体被认为对所述产品是有益的。

[0067] 例如, 本发明的组合物可用于制备食品组合物、动物食品组合物、药物组合物、化

妆品组合物、营养食品 (nutraceutical)、饮料、食品添加剂或药物。

[0068] 本发明的组合物和 / 或本发明中描述的主体提供如已讨论的很多优点。

[0069] 例如,本发明的组合物和 / 或本发明中描述的主体可用于稳定乳液。

[0070] 本发明的主体表现出非凡的稳定性,其将有助于乳液稳定性。此外,主体的表面可用自身有助于稳定乳液的试剂如乳化剂功能化。

[0071] 本发明的组合物和 / 或本发明中描述的主体可用于稳定任何种类的乳液,例如油包水 (w/o) 或水包油 (o/w) 乳液、复乳 (w/o/w 或 o/w/o) 或 ISA 乳液。

[0072] 本发明的组合物可赋予产品很多不同的特征和 / 或功能性。这基本上可通过主体的内容物、通过主体的壳表面的功能化或通过两种方式的组合来实现。

[0073] 例如,本发明的组合物和 / 或本发明中描述的主体可用于制备具有更长持久风味感觉的产品。

[0074] 有利地,口服消费后,本发明中描述的主体与舌接触的时间将比存在于食品组合物中的正常促味剂更长。例如,促味剂如薄荷油将从主体的内容物缓慢且就地释放,例如当咀嚼时。

[0075] 额外地或备选地,本发明的组合物和 / 或本发明中描述的主体可用于提供改善的风味保存和 / 或香味保存。

[0076] 如果存在主体中或作为主体表面的功能部分存在,则风味和 / 或香气化合物将明显不易挥发并且将在显著更长的时段内残留于产品中。例如,它们也被保护免遭不需要的反应例如氧化。

[0077] 如果使用提供保鲜效果的促味剂或芳香剂,则将提高保鲜效果,因为将增加所感觉的强度以及延长效应。例如,提供保鲜效果的促味剂或芳香剂可以是薄荷油或柑桔油,例如柠檬、白柠檬 (lime)、柑橘或圆柚油。可同样适当地使用其它醚油 (etheric oil)。

[0078] 例如,本发明的组合物和 / 或本发明中描述的主体还可用于提供防潮层。具体而言,如果主体具有纤丝状或扁平形状,则它们可用于例如防止产品水分损失。主体然后将形成保护产品的膜样结构。

[0079] 本发明的组合物和 / 或本发明中描述的主体还可用于提供抗微生物和 / 或抗真菌活性。本发明中描述的主体,特别是如果它们具有扁平或纤丝状形状,则可用作防潮层。如此,它们将自动地防止产品的微生物或真菌集落化。

[0080] 备选地或额外地,任何形状的主体可用抗微生物剂和 / 或抗真菌剂充填。备选地或额外地,壳的表面可用抗微生物剂和 / 或抗真菌剂功能化。如果它们与产品混合,且如果组合物覆盖待保护以免遭微生物或真菌污染的产品的表面,此类抗体将是有效的。

[0081] 包含本发明中描述的主体的组合物可通过包括以下步骤的方法来制备:将至少一种脂质性磷脂酸表面活性剂与油性部分组合以产生溶液 A;以及将壳聚糖与亲水性部分组合以产生溶液 B。

[0082] 此处,通常,至少一种脂质性磷脂酸表面活性剂在油性部分中的量为 0.01% 至 1% w/w 的范围且 pH 可被调至 1.5 至 6.5 的范围。

[0083] 壳聚糖在亲水性部分中的典型量为 0.01% 至 1% w/w 的范围内且 pH 可被调至 1.5 至 6.5 的范围。

[0084] 然后将溶液 A 和 B 混合以制备分散液 C1;或分散液 D 由溶液 A 和亲水性溶剂制备

且然后将分散液 D 与溶液 B 混合以制备分散液 C2, 或分散液 E 由溶液 B 和疏水性溶剂制备且然后将分散液 E 与溶液 A 混合以制备分散液 C3。

[0085] 在分散液 C1 中, A 和 B 可以以 1 : 1000 至 1 : 2 的体积比例范围使用。

[0086] 在分散液 D 中, A 和亲水性溶剂可以以 1 : 1000 至 1 : 2 的体积比例范围使用。pH 可被调至 1.5 至 6.5 的范围。

[0087] 在分散液 C2 中, D 和 B 可以以 1 : 1000 至 1 : 2 的体积比例范围使用。

[0088] 在分散液 E 中, B 和疏水性溶剂可以以 1 : 1000 至 1 : 2 的体积比例范围使用。pH 可被调至 1.5 至 6.5 的范围。

[0089] 在分散液 C3 中, E 和 A 可以以 1 : 1000 至 1 : 2 的体积比例范围使用。

[0090] 然后, 允许膜形成, 这将代表本发明的主体的壳。

[0091] 可通过本领域技术人员已知的方法来停止膜生长。

[0092] 如果壳聚糖溶液是连续相, 膜生长则可例如如下停止: 例如用阴离子型水溶性化合物使增溶的壳聚糖絮凝, 或通过将 pH 调至 7 以上, 和 / 或通过从连续相洗去壳聚糖, 例如使用胶囊的浓缩和再分散, 或透析。

[0093] 在脂质溶液是连续相的情况下, 膜生长可如下停止: 通过从连续相洗去阴离子型脂质性乳化剂、例如使用胶囊的浓缩和再分散, 或透析。

[0094] 所得的主体形状将基本上是球形的。如果需要不同的主体形状, 可将流动力、剪切力或挤压力应用于分散液 C1、C2 或 C3。使用此类力, 可获得扁平或细长 (elongated) 的形状。

[0095] 可控制主体的大小以及壳的厚度两者。

[0096] 如果主体用于控制递送目的, 则这可能是重要的。

[0097] 壳厚度和主体大小是可为了预期目的用于微调主体的参数。因为壳的高机械性能可通过选择适当的厚度来实现, 例如水包油胶囊是通过例如喷雾干燥转化成粉末的良好的候选物。还可使用其它干燥方法。

[0098] 湿壳的膨胀度可受 pH、渗透压和制造阶段与使用阶段时 pH 值的差异影响。

[0099] 所提出的方法还可用于与关于胶囊内相的特定选择组合, 其可例如增加其机械强度或给控制释放添加控制参数。

[0100] 而且, 包埋于壳表面的脂肪颗粒的使用例如能够控制壳的湿润性质。本发明中描述的主体的胶体性质以及与主体或不同性质的分子的机械相互作用将取决于颗粒的选择和使用的环境, 以及主体的大小和壳的挠性。

[0101] 壳上颗粒的存在将不会显著影响包囊性质, 因为膜连续性保持在相同的长度范围内。

[0102] 对本领域技术人员清楚的是, 它们可自由地组合在本申请中描述的所有特征, 而不偏离所公开的本发明的范围。

[0103] 本发明的进一步优势和特征将从以下实施例和附图显而易见。

[0104] 图 1a 显示用壳聚糖 (0.24% w/w、 $M_w = 300,000\text{g/mol}$ 、80% 脱乙酰化) 和卵磷脂 YN 在 pH 3 形成的壳的 SEM 观察。SEM 还揭示膜的厚度是高度均匀的, 且在最小观察范围约 10nm 不是多孔的。

[0105] 图 1b 显示使用微流体方法形成的单分散胶囊 (直径 250 μm), 在乙醇中漂浮 (在

洗掉油相后)。

[0106] 图 1c 显示使用微流体方法形成的单分散胶囊(直径 $250\text{ }\mu\text{m}$)。

[0107] 图 2a 显示:i) 水/具有卵磷脂 YN 0.5% w/w 的 MCT 溶液;ii) 壳聚糖溶液 0.24% w/w/MCT 油;iii) 壳聚糖溶液 0.24% w/w/具有卵磷脂 YN 0.5% w/w 的 MCT 油在油/水界面的动态界面张力。

[0108] 图 2b 显示对于标准浓度(壳聚糖溶液 0.24% w/w/具有卵磷脂 YN 0.5% w/w 的 MCT 油)和 pH 3,由 SEM 图像测定的相对于形成时间的膜厚度。

[0109] 图 2c 显示在 0.1Hz、标准浓度(壳聚糖溶液 0.24% w/w/具有卵磷脂 YN 0.5% w/w 的 MCT 油)和 pH 3、23°C,膜形成期间的线性剪切界面模量(0.1Hz)。

[0110] 图 3 左侧显示温度为 25°C、50°C 和 80°C 时干膜的小角度 X-射线散射标记,右侧显示类似撕裂膜的多薄片组织的图像。

[0111] 图 4(a) 显示壳聚糖的化学结构。(b) 显示由在油包水液滴的界面的壳聚糖/阴离子型乳化剂络合作用形成的第一层的草图。(c) 显示脂质磷脂酸分子的典型化学结构。

[0112] 图 5a 显示壳聚糖对延迟的新鲜度的影响,图 5b 显示壳聚糖对延迟的甜味的影响。星形表示:p-值 < 0.05 的平均得分之间的显著差异。

[0113] 图 6 显示壳聚糖/卵磷脂 YN 膜和具有包埋在乙醇中、在乙醇中回收且干燥的疏水性聚苯乙烯颗粒($2.7\text{ }\mu\text{m}$ 直径)的胶囊。(a)、(b)、(c):较大的膜。(a) SEM 图像。(b) 光学显微镜(X50)。(c) (X10)。(d) 用相同的聚苯乙烯颗粒“功能化”的胶囊。

实施例:

[0114] 验证对胶囊大小的控制的微流体方法

[0115] 对于油包水和水包油系统两者而言,微流体流动-聚焦几何学均允许制备具有可控大小的单分散胶囊(Xu S., Nie Z., Seo M., Lewis P., Kumacheva E., Stone H. A., Garstecki P., Weibel D. B., Gitlin I., Whitesides G. M., Angew. Chem. Int. Edit. 2005, 200544, 724)。单分散胶囊可使用微流体方法形成,且研究了其化学和物理稳定性并收集用于观察。疏水性聚合物微流体芯片 ThinXXs AG(德国)用于产生油包水乳液,且来自 Micronit BV(Netherlands) 的亲水性玻璃芯片用于产生水包油乳液(图 1c)。

[0116] 通过动态界面张力测量验证油/水界面的界面络合作用

[0117] 界面张力测量方法:

[0118] 使用垂滴法(pendant drop method)进行油相和水相之间相对于接触时间的界面张力测量(Tracker, Teclis, France)。液滴从圆柱状毛细管垂悬,在任何时间记录液滴的形状、以及对毛细管的接触角。通过在毛细管和重力存在下拟合处于平衡状态的液滴形状来推断界面张力。

[0119] 在壳聚糖溶液和卵磷脂 YN 在油中的溶液的界面处,只要第一络合剂分子即壳聚糖与卵磷脂 YN 的第一络合剂分子到达界面,静电络合物形成就发生,如使用垂滴法通过动态界面张力测量所示。在壳聚糖和卵磷脂 YN 两者存在下,与不存在壳聚糖或卵磷脂 YN 的情况的相比是令人惊讶的,其中界面张力在约 10 秒的时间内降低至低于 3mN/m ,其比单独的卵磷脂 YN 快 100 倍,证明界面膜的形成(图 2a)。

[0120] 壳厚度的控制

[0121] 在干燥胶囊后,使用 SEM 显微术测量壳厚度。

[0122] 壳厚度可利用浓度和形成时间细微控制。小的厚度值将通过选择低络合剂浓度和较短的形成时间来实现。在一年的形成时间后,厚度在湿态下可到达数百微米的值,对应于干燥状态下数十微米。应指出,如果最初在潮湿条件下(例如与水接触,pH 3),那么在干燥后,壳体积缩水 10 倍。在长时间后,壳厚度在缺少强对流运动下随时间的平方根增加,表明扩散控制的机制占主导。

[0123] 胶囊壳的机械性质

[0124] 通过界面剪切流变学来机械表征壳的方法

[0125] 在平坦油/水界面形成的膜的线性剪切界面粘弹性模量 G'_i (储能模量) 和 G''_i (损耗模量) 作为形成时间的函数被表征(通常为 0.1Hz)。用于记录膜的线性粘弹性性质的装置是来自 Anton Paar Physica(德国)的界面流变学池,且我们使用一种方法来扣除体相的贡献,如 Boussinesq 预测(Boussinesq. M., Ann. Chim. Phys. 1913, 29, 349)。

[0126] 典型观察:

[0127] 膜在下图所示的条件下在数分钟内形成弹性特征,且其弹性(即 G'_i/G''_i) 在前 3 至 4 小时内增加。在任何等待时间,与仅由所吸附的壳聚糖(基于相同浓度)组成的界面和由所吸附的卵磷脂 YN(同前)组成的界面的水平两者相比,快速地达到非常高的模量。当剪切模量达到 1Pa. m 级别时,膜可容易地用镊子操作,当于液体环境中以及与水接触时(即不干燥)表现出高挠性,即它们非常容易弯曲和折叠。

[0128] 甚至当干燥时,玻璃状薄膜是非常挠性的,此时其厚度为微米级别,而较厚的数十微米的薄膜坚硬且易碎。

[0129] 胶囊的化学和物理稳定性

[0130] 测试膜对各种化学和物理应力的反应。膜可在蒸馏水或溶剂如乙醇或丙酮中回收,且在室温保留其整体性和形状达数月。在 pH 2-14、在酸化水或碱性水中观察到相同的结果,其中在 3-14 的 pH 范围内具有至少两年的稳定性。相反,对于 pH 1,膜在数天后分成小片。还观察到,胶囊可在 40 或 50°C 的温度在 pH 3 形成,因此确定地此类温度不损害壳。在冷冻至 -20°C 并通过加热再熔化后胶囊仍保持完整性。

[0131] 壳聚糖/卵磷脂壳的结构

[0132] 在不同温度对干膜测定的小角度 X-射线散射曲线,均显示 4.8nm 特征性长度范围的宽峰。这实际上是溶液中自组装壳聚糖-卵磷脂胶囊中观察到的层状结构厚度级别和脂肪酸双层厚度级别的值。此外,撕裂干膜的 SEM 图像显示多片层组织,因为其可容易地去皮成多个较薄的片层,表明与膜平行的层状生长(图 3)。

[0133] 壳聚糖/卵磷脂 YN 胶囊的形成

[0134] 材料

[0135] 壳聚糖(CAS 号 9012-76-4)是通过碱处理从壳多糖(聚- β -1,4-D-N-乙酰基葡萄糖胺)的脱乙酰化获得的碳水化合物聚合物,一般结构如图 4a 所示。其结构取决于其脱乙酰度,一般为 60%至 99%(100%脱乙酰化将产生聚(D-葡萄糖胺))。这设定静电荷密度。

[0136] 将所用的磷脂酸脂肪酸铵包含在被称为卵磷脂 YN 的商购卵磷脂中,其购自 Palsgaard(**Palgaard®** 4448,食品级 E442,通常在巧克力制剂中用作粘度改性剂)。卵磷脂 YN 中磷脂酸的一般化学结构以其阴离子形式概略在图 4c 中。磷脂酸代表包含在卵磷脂

YN 中的所有脂质性乳化剂的 50% 以上。在图 4c 中, 基团 R1 或 R2 中的至少一个是脂肪酸部分, 否则是氢原子, 且一种反离子是铵离子 (未示出)。卵磷脂 YN 在任何温度不溶于水。其在常见食品油和熔化的脂肪中是可溶的, 最高到数克每升。卵磷脂 YN 中磷脂酸分子的主要 pKa 值为 3.0 和 8.0, 这样当在 pH 约 3 或更高的油 / 水界面吸附时, 分子携带显著部分的负电荷; 该部分在 pH3 时为 0.25。在 pH 低于壳聚糖链的 pKa 时, 壳聚糖的酸 - 碱基团的主要部分是荷电的。

[0137] 胶囊形成

[0138] 1. 通过将壳聚糖粉末分散于水中 (平均分子量 Mw 范围为 100,000 至 500,000g/mol, 脱乙酰度为 60-80% 范围), 制备 0.1-1% w/w 浓度范围的壳聚糖溶液。盐酸用于实现适当的溶解, 将 pH 设定为 3 (理想地)。

[0139] 2. 将卵磷脂 YN 以 0.1-0.5% w/w 范围的浓度溶解于中链甘油三酯油中。

[0140] 3. 使用机械分散方法、通常高速转子 - 定子 (例如 Polytron 商标类型) 将 (2) 中形成的卵磷脂 YN 油溶液分散于 pH 3 的水, 油水体积比例通常在 1% -40% 的范围, 形成乳液。

[0141] 4. 通过温和的机械混合, 将 (3) 中形成的乳液与 (1) 中制备的壳聚糖溶液以 1 : 1 重量比例混合。

[0142] 5. 将 (4) 中形成的分散液在静止态下放置或在温和机械搅拌下保持, 这使界面壳的厚度生长。

[0143] 6. 在 (5) 中形成的分散液中, 通过使用氢氧化钠将水相 pH 设定为 7 来停止胶囊壳生长。

[0144] 7. 胶囊的分散液可随后干燥或喷雾干燥以用于不含水或贫水制剂。它们可用作在例如汤羹中的包裹制剂的替代方式。优选的胶囊厚度在这种情况下高于 1 微米, 且允许实现足够高的此类应用所需的机械强度。

[0145] 壳聚糖 / 卵磷脂油向水胶囊的形成

[0146] 油包水胶囊可通过改变油相和水相的作用、藉由实施准确的实施例 1 对称方案来形成, 如下文所述。

[0147] 1. 通过将壳聚糖粉末分散于水中 (平均分子量 Mw 范围为 100,000 至 500,000g/mol, 脱乙酰度为 60-80% 范围), 制备 0.1-1% w/w 浓度范围的壳聚糖溶液。盐酸用于实现适当的溶解, 将 pH 设定为 3 (理想地)。

[0148] 2. 将卵磷脂 YN 以 0.1-0.5% w/w 范围的浓度溶解于中链甘油三酯 (MCT) 油中。

[0149] 3. 使用机械分散方法、通常高速转子 - 定子 (例如 Polytron 商标类型) 将 (1) 中形成的壳聚糖溶液分散于中链甘油三酯油中, 水油体积比例通常在 1% -40% 的范围, 形成乳液。

[0150] 4. 通过温和的机械混合, 将 (3) 中形成的乳液与 (2) 中制备的卵磷脂 YN 溶液以 1 : 1 重量比例混合。

[0151] 5. 将 (4) 中形成的分散液在静止态下放置或在温和机械搅拌下保持, 这使界面壳的厚度生长。

[0152] 6. 在 (5) 中形成的分散液中, 通过连续离心 / 再分散步骤、其中再分散于纯 MCT 油中, 直至卵磷脂 YN 的浓度足够低以使形成动力学实质上在实验时间尺度停止, 例如

0.001% w/w, 停止胶囊壳生长。

[0153] 壳聚糖 / 卵磷脂水包油纤维的形成

[0154] 具有壳聚糖 / 卵磷脂壳的纤维可通过在壳形成工艺开始时施加短的持续机械力来形成, 如下文所述。它们可在回收后用作增稠剂。

[0155] 1. 通过将壳聚糖粉末分散于水中 (平均分子量 M_w 范围为 100,000 至 500,000g/mol, 脱乙酰度为 60-80% 范围), 制备 0.1-1% w/w 浓度范围的壳聚糖溶液。盐酸用于实现适当的溶解, 将 pH 设定为 3 (理想地)。

[0156] 2. 将卵磷脂 YN 以 0.1-0.5% w/w 范围的浓度溶解于中链甘油三酯油中。

[0157] 3. 使用例如 Polytron 转子 - 定子、在高应力机械搅拌下将 (2) 中形成的卵磷脂 YN 溶液分散于 (1) 中形成的壳聚糖溶液中。使用机械分散方法、通常高速转子 - 定子 (例如 Polytron 商标类型) 将 (2) 中形成的卵磷脂 YN 油溶液分散于 pH3 的水中, 油水体积比例通常在 1% -40% 的范围, 形成乳液。因为膜一开始形成界面张力就非常低, 所以液滴是非常可变形的并且通过高剪切力被拉伸成纤维。

[0158] 4. 将 (3) 中形成的分散液在静止态下放置或在温和机械搅拌下保持, 这使界面壳的厚度生长, 并设置所分散的水包油主体的形状成具有生物聚合物固体壳的纤维。

[0159] 5. 在 (4) 中形成的分散液中, 通过使用氢氧化钠将水相 pH 设定为 7 来停止胶囊壳生长。

[0160] 6. 在 (5) 中形成的分散液中, 然后通过离心 / 再分散于纯水中回收纤维。

[0161] 具有复合壳的壳聚糖 / 卵磷脂 YN 水包油胶囊的形成

[0162] 胶囊和膜可在非离子乳化剂存在下形成, 其用 1% w/w 的聚山梨醇 20 (其商标名为 Tween 20) 测试。除壳聚糖和卵磷脂 YN 的乳化性质之外, 还可使用此类乳化剂, 特别是如果壳形成需要从乳化步骤解耦。可选择非离子型的乳化剂, 以便将与静电超分子络合作用机理的相互作用降到最低。

[0163] 这种结果证实小乳化剂存在下形成膜的可能性。

[0164] 1. 通过将壳聚糖粉末分散于水中 (平均分子量 M_w 范围为 100,000 至 500,000g/mol, 脱乙酰度为 60-80% 范围), 制备 0.1-1% w/w 浓度范围的壳聚糖溶液。盐酸用于实现适当的溶解, 将 pH 设定为 3 (理想地)。

[0165] 2. 将 1% w/w Tween 20 溶解于 (1) 中形成的溶液。

[0166] 3. 将卵磷脂 YN 以 0.1-0.5% w/w 范围的浓度溶解于中链甘油三酯油中。

[0167] 4. 使用机械分散方法、通常高速转子 - 定子 (例如 Polytron 商标类型) 将 (3) 中形成的卵磷脂 YN 油溶液分散于 pH3 的水中, 油水体积比例通常在 1% -40% 的范围, 形成乳液。

[0168] 5. 通过温和的机械混合, 将 (4) 中形成的乳液与 (1) 中制备的壳聚糖溶液以 1 : 1 重量比例混合。

[0169] 6. 将 (5) 中形成的分散液在静止态下放置或在温和机械搅拌下保持, 这使界面壳的厚度生长。

[0170] 7. 在 (6) 中形成的分散液中, 通过使用氢氧化钠将水相 pH 设定为 7 来停止胶囊壳生长。

[0171] 在薄荷油周围形成壳聚糖 / 卵磷脂 YN 水包油胶囊以用于延长甜味的新鲜感觉

[0172] 进行薄荷油的包囊。分散于基于糖的基质的胶囊赋予增强的以及延长的薄荷油的新鲜感觉,归因于薄荷油的粘膜-粘着性。

[0173] 1. 通过用薄荷油替换 MCT 油、使用实施例 1 中所述的方法,制备水包薄荷油胶囊,直径大小为 1-20 微米。

[0174] 2. 将胶囊分散于粉末形式的基于糖的基质。

[0175] 3. 将粉末转化成片剂。

[0176] 延长的新鲜感和甜味感的结果:

[0177] 24 位首次参与实验的参与者参与感觉评价研究。它们评价了在片剂完全在口中溶解后感觉到的保鲜/新鲜度的延迟强度以及甜味特征。产品服用后 5min、15min、35min、45min 和 55min 评价每种属性。将产品编码并根据受试者之间的平衡实验设计进行评价。每位受试者每天在相同时刻评价一个样品。对于每种属性,通过成对 t 检验(双尾)计算产品之间的组平均差异。对于所有分析均将置信水平设定为 95%。

[0178] 图 5a 显示对于 5min 和 15min,在服用含有壳聚糖的薄荷片后的延迟新鲜度比服用参照薄荷片(不含壳聚糖)明显更高。对于其它评价时间,也观察到壳聚糖的新鲜度增强效果但是效果不是显著的。

[0179] 图 5b 显示在服用含有壳聚糖的薄荷片后 55 分钟,延迟的甜味比服用参照薄荷片(不含壳聚糖)明显更低。对于其它评价时间,也观察到由壳聚糖引起的甜味降低但是效果不是显著的。

[0180] 胶囊壳厚度再次允许实现足够高的机械强度以便在基于糖的基质中加工胶囊,而不破坏它们使包囊材料损失。

[0181] 形成具有包埋在胶囊壳中的颗粒的壳聚糖/卵磷脂 YN 油包水胶囊

[0182] 表面活性颗粒可通过粘合力在膜的表面、在疏水相侧(这是对于任何颗粒疏水性)被捕获(图 6)。首先在缺少至少一种络合剂下产生负载颗粒的水/油界面,然后膜在 o/w 界面上形成。

[0183] 1. 通过将壳聚糖粉末分散于水中(平均分子量 M_w 范围为 100,000 至 500,000g/mol,脱乙酰度为 60-80%范围),制备 0.1-1% w/w 浓度范围的壳聚糖溶液。盐酸用于实现适当的溶解,将 pH 设定为 3(理想地)。

[0184] 2. 将卵磷脂 YN 以 0.1-0.5% w/w 范围的浓度溶解于中链甘油三酯(MCT)油中。

[0185] 3. 制备表面活性颗粒例如胶体聚苯乙烯颗粒(例如直径为 2.7 微米,未荷电)在水(pH 3)或在水和乙醇的混合物(通常 1:1 体积比)中的分散液。

[0186] 4. 将(3)中制备的分散液与(1)中制备的壳聚糖溶液混合。

[0187] 5. 使用机械分散方法、通常高速转子-定子(例如 Polytron 商标类型)将(4)中制备的与颗粒混合的壳聚糖溶液用中链甘油三酯油分散,水油体积比例通常在 1%-40%的范围,形成乳液。

[0188] 6. 将(5)中制备的乳液放置老化,直至颗粒吸附到油/水界面(即液滴的表面)。

[0189] 7. 通过温和的机械混合,将(6)中形成的乳液与(2)中制备的卵磷脂 YN 溶液以 1:1 重量比例混合。

[0190] 8. 将(4)中形成的分散液在静止态下放置或在温和机械搅拌下保持,这使界面壳的厚度生长。

[0191] 9. 在 (5) 中形成的分散液中,通过连续离心 / 再分散步骤、其中再分散于纯 MCT 油中,直至卵磷脂 YN 的浓度足够低以使形成动力学实质上在实验时间尺度停止,例如 0.001% w/w,来停止胶囊壳生长。

[0192] 对于结果参见图 6。

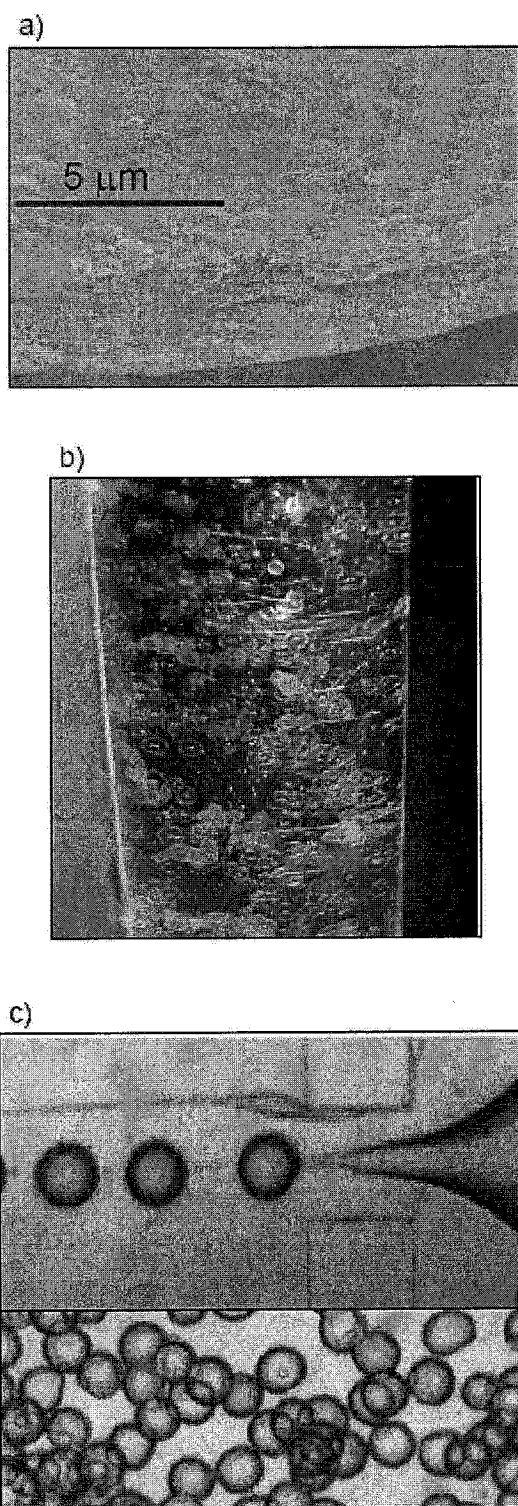


图 1

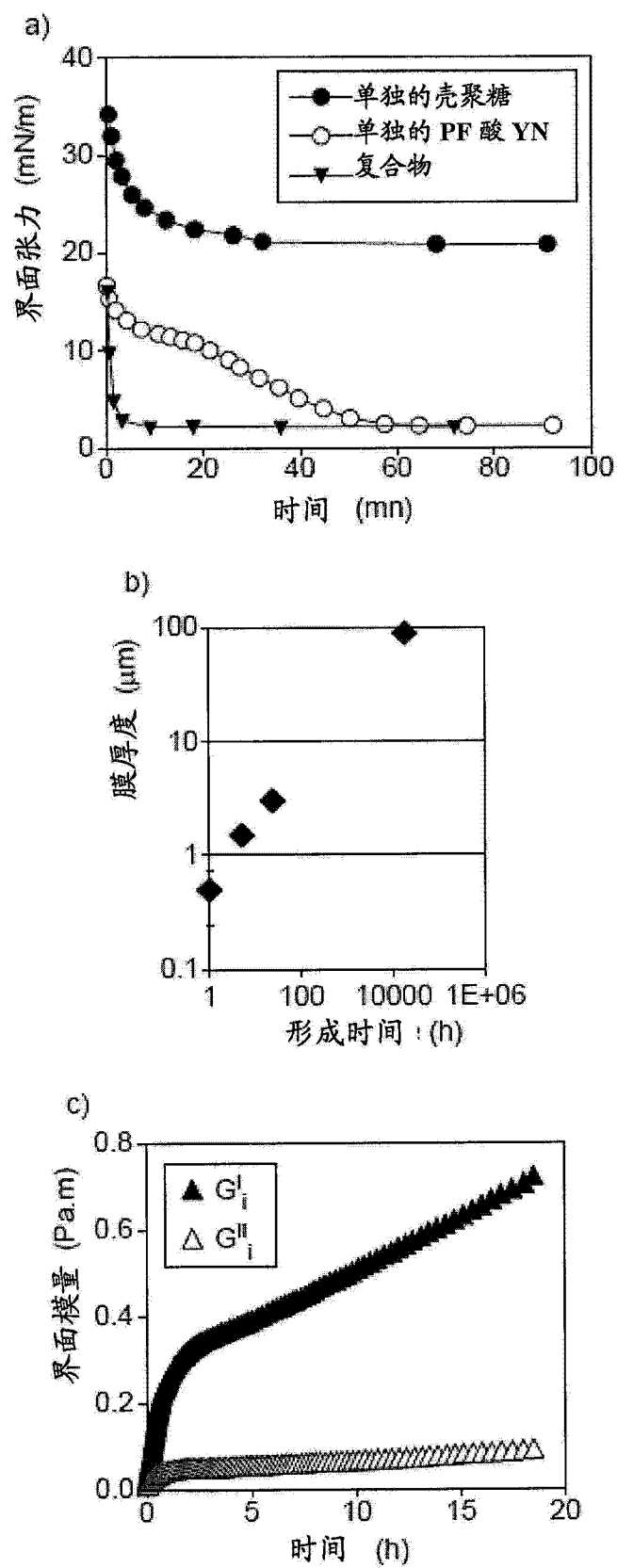


图 2

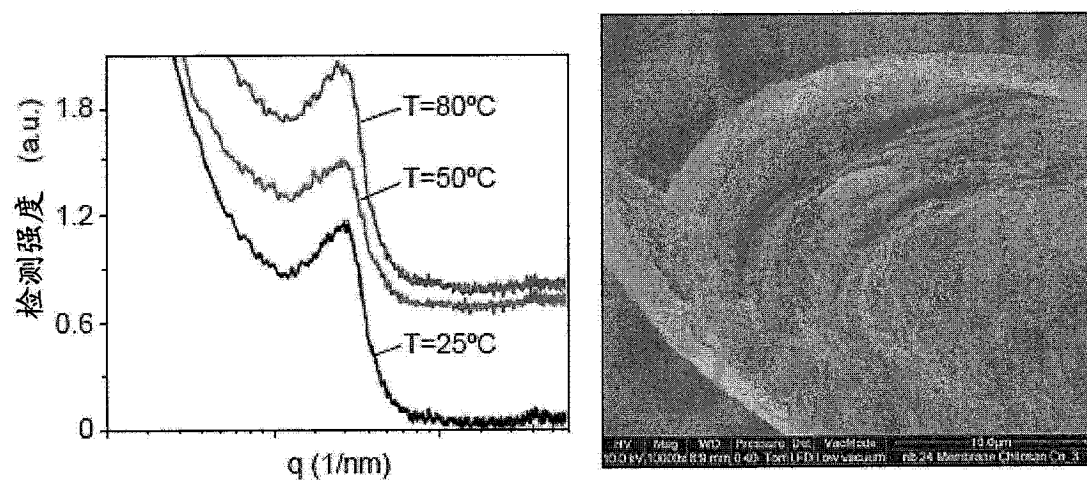


图 3

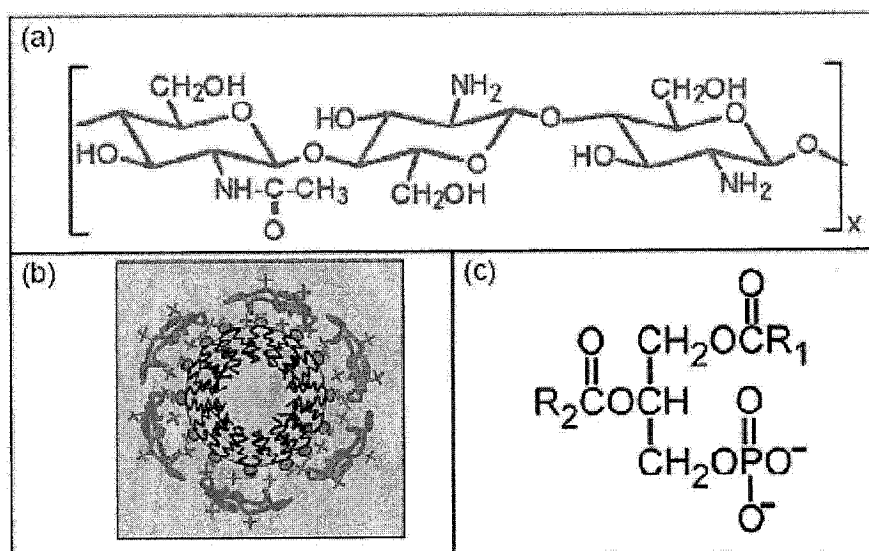


图 4

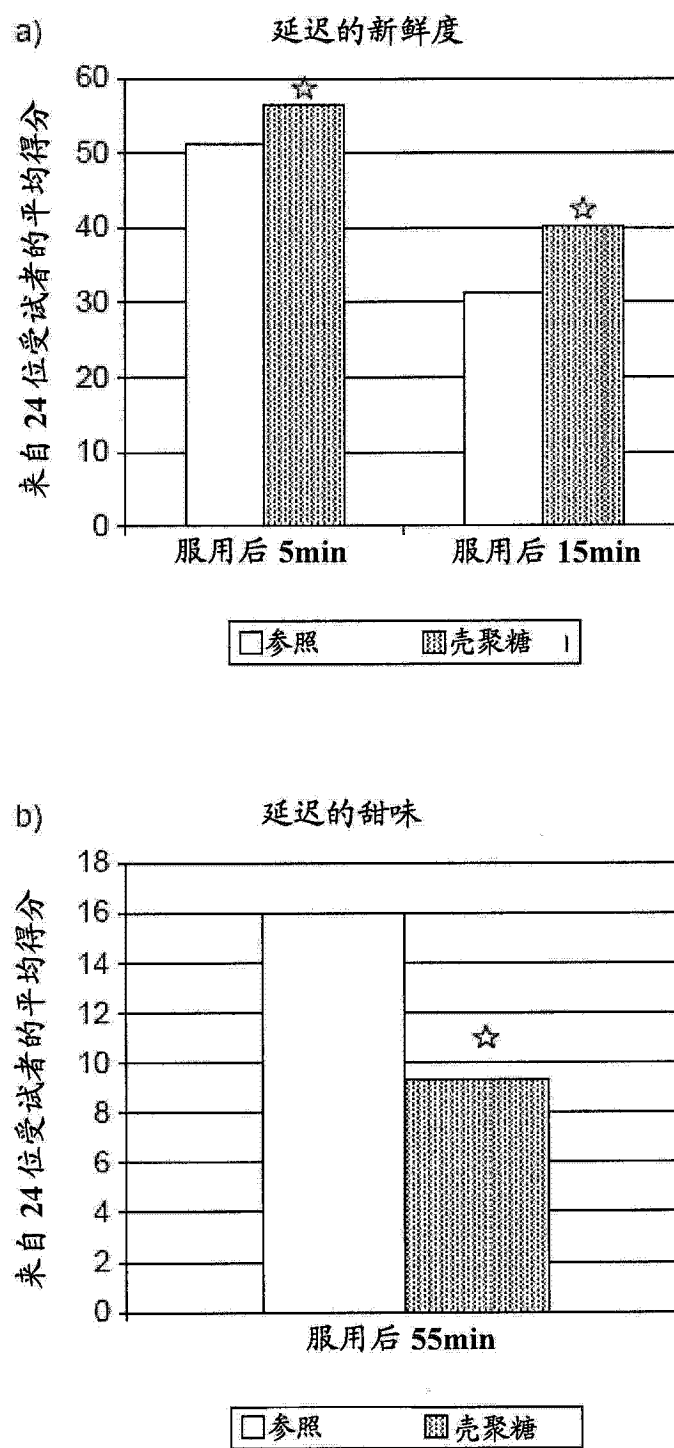


图 5

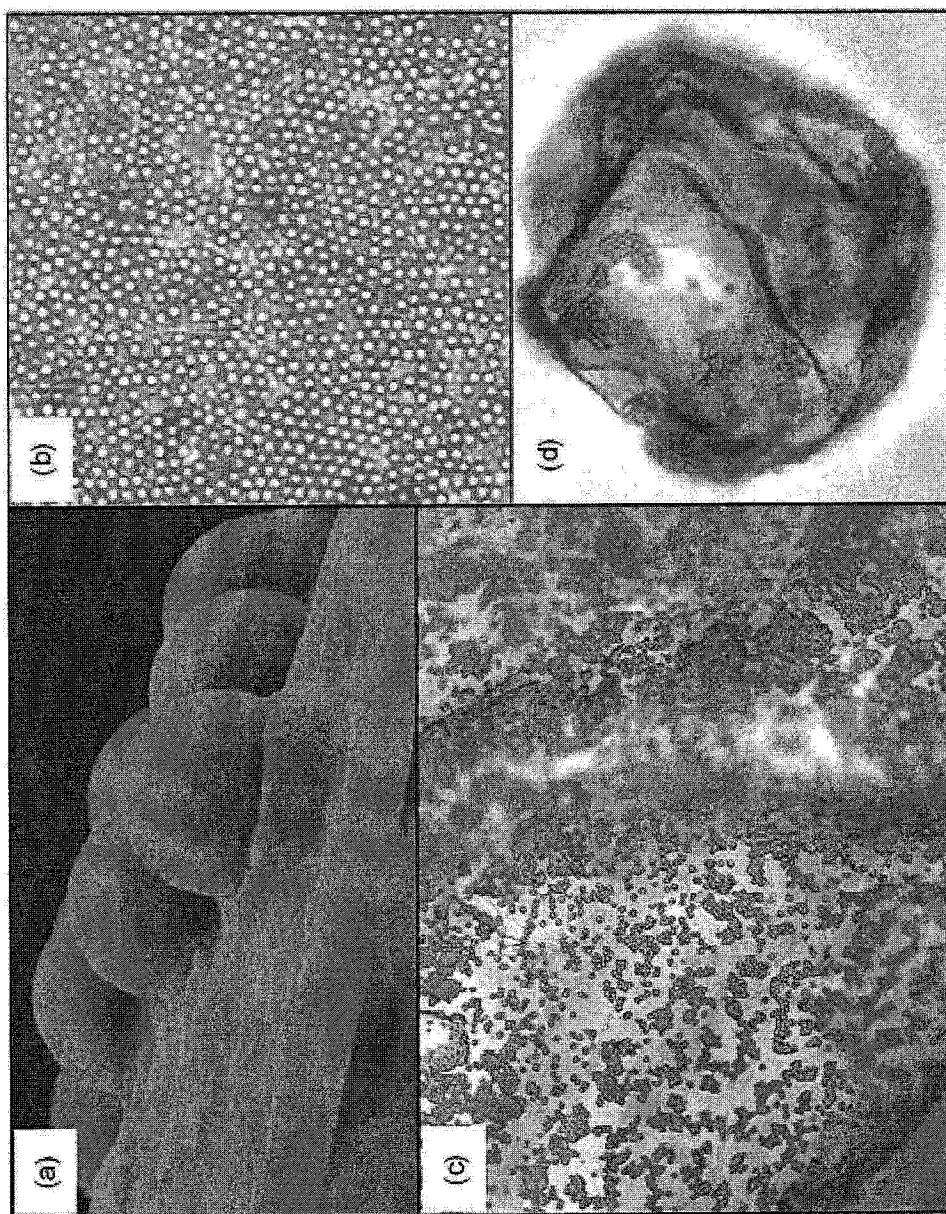


图 6