



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101574638 B

(45) 授权公告日 2012.04.18

(21) 申请号 200910086164.X

(22) 申请日 2009.06.15

(73) 专利权人 中国农业大学

地址 100094 北京市海淀区圆明园西路2号

(72) 发明人 李栋 石爱民 李秉正 汪立君
毛志怀

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245

代理人 关畅 任风华

(51) Int. Cl.

B01J 13/14 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 1502648 A, 2004.06.09, 说明书具体实施方式.

CN 101205304 A, 2008.06.25, 权利要求1-8.

US 20020102311 A1, 2002.08.01, 说明书实施例1-15.

Bing-Zheng Li et al. Fabrication of starch-based microparticles by an emulsification-crosslinking method. 《Journal of Food Engineering》. 2008, 第92卷 250-254.

谢彩锋等. 纳米淀粉微球的制备及其在生物医药中的应用. 《现代化工》. 2004, 第24卷(第9期), 62-65.

审查员 樊培伟

权利要求书 2 页 说明书 5 页 附图 3 页

(54) 发明名称

一种淀粉纳米微球及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种淀粉纳米微球及其制备方法。该淀粉纳米微球是按照包括下述步骤的方法制备得到的:1) 采用高压均质法制备淀粉的油包水型乳液,2) 采用高压均质法制备交联剂的油包水型乳液,3) 将交联剂的油包水型乳液加入到淀粉的油包水型乳液中进行交联反应,反应3-6h后,加入乙酸终止反应,得到淀粉纳米微球。本发明制备微球的方法操作简单,反应条件温和,所用油相性质稳定,相容性好,粘度低,生物安全性高,与传统w/o乳化-交联法相比,本发明由于使用高压均质乳化方法,不仅可以高效、可靠地制备淀粉纳米微球,同时能够大大减少乳化剂的用量,使淀粉纳米微球的后处理更加方便,节省人力物力。

1. 一种淀粉纳米微球的制备方法,包括下述步骤:

(1) 制备淀粉的油包水型乳液

a) 配制分散相 1

将可溶性淀粉溶解于氯化钠和氢氧化钠的混合溶液中,得到淀粉溶液,将所述淀粉溶液在室温碱解 2-4h,得到分散相 1;

所述淀粉溶液中可溶性淀粉的质量百分含量为 15.4% -22.5%;

b) 配制油相连续相

将乳化剂加入到环己烷中,混匀后在 40-50℃保温 10-20min,得到连续相;

所述乳化剂为司盘 80 和吐温 80 的混合物,所述混合物中司盘 80 和吐温 80 的质量比为 84 : 16-85 : 15,所述乳化剂与环己烷的质量体积比为 (3.3-6)g : 100ml;

c) 在剪切条件下,将步骤 a) 制备的分散相 1 加入到步骤 b) 制备的连续相中,加入完毕后,继续剪切 2-3min,再经过高压均质机均质,得到淀粉的油包水型乳液;所述均质的压力为 20-40MPa,所述均质的次数为 2-4 次;

(2) 制备交联剂的油包水型乳液

d) 配制分散相 2

将交联剂加入到氯化钠的水溶液中,得到交联剂溶液分散相 2;所述交联剂为三偏磷酸钠,所述交联剂溶液中交联剂的质量百分含量为 8.7% -12.5%;

e) 在剪切条件下,将步骤 d) 制备的分散相 2 加入到步骤 b) 制备的连续相中,加入完毕后继续剪切 2-3min,再经过高压均质机均质,得到交联剂的油包水型乳液;所述均质的压力为 20-40MPa,所述均质的次数为 2-4 次;

(3) 制备淀粉纳米微球

f) 将交联剂的油包水型乳液加入到淀粉的油包水型乳液中进行交联反应,反应 3-6h 后,加入乙酸终止反应,得到淀粉纳米微球。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于:步骤 c) 中所述分散相 1 和所述连续相的体积比为 1 : 10-1 : 15。

3. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于:步骤 e) 中所述分散相 2 和所述连续相的体积比为 1 : 10-1 : 15。

4. 根据权利要求 1-3 中任一所述的方法,其特征在于:步骤 f) 中所述淀粉的油包水型乳液和所述交联剂的油包水型乳液的体积比为 1 : 1-1 : 1.5。

5. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于:步骤 a) 所述淀粉溶液中,氯化钠的质量百分含量为 3.7% -4.6%,氢氧化钠的质量百分含量为 2.5% -3.1%。

6. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于:步骤 d) 所述交联剂溶液中,氯化钠的质量百分含量为 4.2% -6.1%。

7. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于:步骤 c) 和步骤 e) 所述剪切中所用的搅拌浆叶的半径为 6.5cm,所述剪切的转速为 10000-10200r/min。

8. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于:所述方法还包括用丙酮洗涤所述淀粉纳米微球的步骤,得到纯化的淀粉纳米微球。

9. 根据权利要求 8 所述的方法,其特征在于:所述方法还包括对得到的纯化的淀粉纳米微球进行真空冷冻干燥处理的步骤。

10. 权利要求 1-9 中任一所述方法制备的淀粉纳米微球。

一种淀粉纳米微球及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种淀粉纳米微球及其制备方法。

背景技术

[0002] 淀粉纳米微球是一类利用天然淀粉或淀粉衍生物为原料制备的粒径在 1-1000nm 范围内的球形或类球形高分子材料。由于其超微尺寸,淀粉纳米微球能够穿越人体内的天然屏障,将药物靶向至身体的各个器官。因而,淀粉纳米微球作为药物载体可以起到降低药物毒副作用,提高药物的生物利用度的作用。同时,淀粉本身具有廉价易得、无毒、生物安全性高、易降解代谢等性质,作为制备微球的主要原料具有独特的优势。因此,淀粉纳米微球的应用前景十分广阔。

[0003] 在目前的研究中,油包水(w/o)乳化-交联法是制备淀粉微球比较常用的方法,具体过程是:先将淀粉溶液或淀粉衍生物溶液加入到含有乳化剂的油相中,在机械搅拌或其他物理方式的乳化作用下,水相被油相分隔开来,溶解在油相中的乳化剂充分包覆在水相液滴表面,阻止水相液滴的聚并,从而形成稳定的w/o型乳液。水相液滴中的淀粉分子或淀粉衍生物分子在交联剂的作用下,发生交联反应使液滴固化形成淀粉微球。乳化-交联法制备淀粉微球的原理清晰、方法简单,获得的微球交联程度高,组织结构坚固。

[0004] 在乳化-交联法制备淀粉微球过程中,w/o型乳液中水相液滴的大小直接影响交联之后形成的淀粉微球的粒径大小,目前所应用的乳化方法主要有机械搅拌乳化、超声乳化。机械搅拌乳化(包括高速剪切、胶体磨等)难以获得纳米尺寸的水相液滴。超声乳化可以得到纳米尺寸的水相液滴,但乳化效率较低,而且不适合工业化连续生产。高压均质乳化是近年来开发的一种高能、高效的乳化技术,其原理是w/o型乳液在高压状态下进入可以调整间隙的阀件,得到极高的流速(300-500m/s),从而在均质阀内能形成一个巨大的压力降,在空穴效应、巨大剪切力和撞击力等多种作用下把原先粗糙的乳液,加工成极细微、均匀、稳定的乳液。

发明内容

[0005] 本发明的目的是提供一种淀粉纳米微球及其制备方法。

[0006] 本发明所提供的淀粉纳米微球是按照包括下述步骤的方法制备得到的:

[0007] (1) 制备淀粉的油包水型乳液

[0008] a) 配制分散相 1

[0009] 将可溶性淀粉溶解于氯化钠和氢氧化钠的混合溶液中,得到淀粉溶液,将所述淀粉溶液在室温碱解 2-4h,得到分散相 1;

[0010] 所述淀粉溶液中可溶性淀粉的质量百分含量为 15.4% -22.5% ;

[0011] b) 配制油相连续相

[0012] 将乳化剂加入到环己烷中,混匀后在 40-50℃保温 10-20min,得到连续相;

[0013] 所述乳化剂为司盘 80 和吐温 80 的混合物,所述混合物中司盘 80 和吐温 80 的质

量比为 84 : 16-85 : 15, 所述乳化剂与环己烷的质量体积比为 (3.3-6)g : 100ml ;

[0014] c) 在剪切条件下, 将步骤 a) 制备的分散相 1 加入到步骤 b) 制备的连续相中, 加入完毕后, 继续剪切 2-3min, 再经过高压均质机均质, 得到淀粉的油包水型乳液; 所述均质的压力为 20-40MPa, 所述均质的次数为 2-4 次;

[0015] (2) 制备交联剂的油包水型乳液

[0016] d) 配制分散相 2

[0017] 将交联剂加入到氯化钠的水溶液中, 得到交联剂溶液分散相 2; 所述交联剂为三偏磷酸钠, 所述交联剂溶液中交联剂的质量百分含量为 8.7% -12.5% ;

[0018] e) 在剪切条件下, 将步骤 d) 制备的分散相 2 加入到步骤 b) 制备的连续相中, 加入完毕后继续剪切 2-3min, 再经过高压均质机均质, 得到交联剂的油包水型乳液; 所述均质的压力为 20-40MPa, 所述均质的次数为 2-4 次;

[0019] (3) 制备淀粉纳米微球

[0020] f) 将交联剂的油包水型乳液加入到淀粉的油包水型乳液中进行交联反应, 反应 3-6h 后, 加入乙酸终止反应, 得到淀粉纳米微球。

[0021] 其中, 步骤 c) 中所述分散相 1 和所述连续相的体积比具体可为 1 : 10-1 : 15。

[0022] 步骤 e) 中所述分散相 2 和所述连续相的体积比可为 1 : 10-1 : 15。

[0023] 步骤 f) 中所述淀粉的油包水型乳液和所述交联剂的油包水型乳液的体积比可为 1 : 1-1 : 1.5。

[0024] 步骤 a) 所述淀粉溶液中, 氯化钠的质量百分含量可为 3.7% -4.6%, 氢氧化钠的质量百分含量可为 2.5% -3.1%。

[0025] 步骤 d) 所述交联剂溶液中, 氯化钠的质量百分含量可为 4.2% -6.1%。

[0026] 步骤 c) 和步骤 e) 所述剪切中所用的搅拌浆叶的半径可为 6.5mm, 所述剪切的转速为 10000-10200r/min。

[0027] 本发明的方法还包括用丙酮洗涤所述淀粉纳米微球的步骤, 得到纯化的淀粉纳米微球。然后对纯化的淀粉纳米微球进行真空冷冻干燥处理, 得到白色蓬松粉末状的淀粉纳米微球。将该干燥产物再水化后经透射电镜检测, 微球形态较为圆整, 粒径为 30-200nm。

[0028] 本发明所制备的淀粉纳米微球是一种淀粉分子和交联剂在 w/o 型乳液体系中的水相液滴里发生交联反应形成的具有纳米尺寸的球形或类球形高分子材料。

[0029] 本发明制备微球的方法操作简单, 反应条件温和, 所用油相性质稳定, 相容性好, 粘度低, 生物安全性高, 与传统 w/o 乳化-交联法相比, 本发明由于使用高压均质乳化方法, 不仅可以高效、可靠地制备淀粉纳米微球, 同时能够大大减少乳化剂的用量, 使淀粉纳米微球的后处理更加方便, 节省人力物力。

附图说明

[0030] 图 1 为实施例 1 制备的淀粉纳米微球的透射电镜图。

[0031] 图 2 为实施例 1 制备的淀粉纳米微球的粒径分布图。

[0032] 图 3 为实施例 2 制备的淀粉纳米微球的透射电镜图。

[0033] 图 4 为实施例 2 制备的淀粉纳米微球的粒径分布图。

[0034] 图 5 为实施例 3 制备的淀粉纳米微球的透射电镜图。

[0035] 图 6 为实施例 3 制备的淀粉纳米微球的粒径分布图。

具体实施方式

[0036] 下述实施例中所述实验方法,如无特殊说明,均为常规方法;所述试剂和材料,如无特殊说明,均可从商业途径获得。

[0037] 实施例 1、制备淀粉纳米微球

[0038] 一、淀粉 w/o 型乳液的制备

[0039] 1、淀粉溶液的配制:在 60g 水中加入 2g 氢氧化钠、3g 氯化钠,混合均匀,之后再加入 16g 可溶性淀粉(北京奥博星生物技术有限责任公司,商品号 01-031),使可溶性淀粉的质量浓度(w/w)为 19.75%、氢氧化钠质量浓度(w/w)为 2.5%、氯化钠质量浓度(w/w)为 3.7%,在磁力搅拌的作用下于室温碱解 3h,备用,得分散相 1;

[0040] 2、油相的配制:称取 4.2g 司盘 80、0.8g 吐温 80,加入 150ml 环己烷,使乳化剂浓度(w/v)为 3.3%,混匀后置于 40℃下保温 20min,备用,得连续相;

[0041] 3、w/o 型乳液的制备:将 10ml 分散相 1 在高速剪切的作用下加入到 150ml 油相中,并于 10000r/min 的转速下剪切 3min(搅拌浆叶的半径为 6.5mm),然后在 40MPa 下进行高压均质,循环 2 次,所得白色乳液即为淀粉 w/o 型乳液。

[0042] 二、交联剂 w/o 型乳液的制备

[0043] 1、交联剂溶液的配制:在 10g 水中加入 1g 三偏磷酸钠、0.5g 氯化钠,使三偏磷酸钠质量浓度(w/w)为 8.7%、氯化钠质量浓度(w/w)为 4.3%,置于室温下,混匀,备用,得分散相 2;

[0044] 2、油相的配制:称取 4.2g 司盘 80、0.8g 吐温 80,加入 150ml 环己烷,使乳化剂浓度(w/v)为 3.3%,混匀后置于 40℃下保温 20min,备用;

[0045] 3、w/o 型乳液的制备:将上述 10ml 分散相 2 在高速剪切的作用下加入到 150ml 油相中,并于 10000r/min 的转速下剪切 3min(搅拌浆叶的半径为 6.5mm),然后在 40MPa 下进行高压均质,循环 2 次,所得白色乳液即为交联剂 w/o 型乳液。

[0046] 三、淀粉纳米微球的制备及后处理

[0047] 1、微球的交联:将所制备的交联剂 w/o 型乳液 150ml 在磁力搅拌的作用下加入到淀粉 w/o 型乳液 150ml 中,置于室温下,持续搅拌,交联反应 3h;

[0048] 2、微球的后处理:将上述乳液 300ml 加入到分液漏斗中,加入 50ml 乙酸终止交联反应,混匀后静置分层,弃去上层液体,用丙酮洗涤下层产物数次后,弃去丙酮,加水混匀样品,经透射电镜检测(如图 1 所示),微球形态较为圆整,粒径范围为 50-200nm;用激光粒度仪检测(如图 2 所示),Z 均粒径为 334.1nm, PDI(多分散指数)为 0.313;将加水混匀后的样品进行真空冷冻干燥,得到白色膨松状粉末即为淀粉纳米微球,将干燥产物重新分散到水中,静置 5min,经透射电镜检测,微球形态和粒径与干燥前相同。

[0049] 实施例 2、制备淀粉纳米微球

[0050] 一、淀粉 w/o 型乳液的制备

[0051] 1、淀粉溶液的配制:在 50g 水中加入 2g 氢氧化钠、3g 氯化钠,混合均匀,之后再加入 16g 可溶性淀粉(北京奥博星生物技术有限责任公司,商品号 01-031),使可溶性淀粉质量浓度(w/w)为 22.5%、氢氧化钠质量浓度(w/w)为 2.8%、氯化钠质量浓度(w/w)为

4.2%，在磁力搅拌的作用下于室温碱解 4h，备用，得分散相 1；

[0052] 2、油相的配制：称取 7.56g 司盘 80、1.44g 吐温 80，加入 150ml 环己烷，使乳化剂浓度 (w/v) 为 6%，混匀后置于 40℃ 下保温 20min，备用，得连续相；

[0053] 3、w/o 型乳液的制备：将 10ml 分散相 1 在高速剪切的作用下加入到 150ml 油相中，并于 10200r/min 的转速下剪切 3min（搅拌浆叶的半径为 6.5mm），然后在 40MPa 下进行高压均质，循环 2 次，所得白色乳液即为淀粉 w/o 型乳液。

[0054] 二、交联剂 w/o 型乳液的制备

[0055] 1、交联剂溶液的配制：在 10g 水中加入 1.5g 三偏磷酸钠、0.75g 氯化钠，使交联剂质量浓度 (w/w) 为 12.25%、氯化钠质量浓度 (w/w) 为 6.1%，混匀，置于室温下，备用，得分散相 2；

[0056] 2、油相的配制：称取 7.56g 司盘 80、1.44g 吐温 80，加入 150ml 环己烷，使乳化剂浓度 (w/v) 为 6%，混匀后置于 40℃ 下保温 20min，备用；

[0057] 3、w/o 型乳液的制备：将 10ml 分散相 2 在高速剪切的作用下加入到 150ml 油相中，并于 10200r/min 的转速下剪切 3min（搅拌浆叶的半径为 6.5mm），然后在 40MPa 下进行高压均质，循环 2 次，所得白色乳液即为交联剂 w/o 型乳液。

[0058] 三、淀粉纳米微球的制备及后处理

[0059] 1、微球的交联：将所制备的交联剂 w/o 型乳液 150ml 在磁力搅拌的作用下加入到淀粉 w/o 型乳液 150ml 中，置于室温下，持续搅拌，交联反应 5h；

[0060] 2、微球的后处理：将上述乳液 300ml 加入到分液漏斗中，加入 50ml 乙酸终止交联反应，混匀后静置分层，弃去上层液体，用丙酮洗涤下层产物数次后，弃去丙酮，加水混匀样品，经透射电镜检测（如图 3 所示），微球形态较为圆整，粒径为 30-100nm；用激光粒度仪检测（如图 4 所示），Z 均粒径为 306.1nm，PDI（多分散指数）为 0.311；将加水混匀后的样品在真空冷冻下干燥，得到白色膨松状粉末即为淀粉纳米微球，将干燥产物重新分散到水中，静置 5min，经透射电镜检测，微球形态和粒径与干燥前相同。

[0061] 实施例 3、制备淀粉纳米微球

[0062] 一、淀粉 w/o 型乳液的制备

[0063] 1、淀粉溶液的配制：在 50g 水中加入 2g 氢氧化钠、3g 氯化钠，混合均匀，之后再加入 10g 可溶性淀粉（北京奥博星生物技术有限责任公司，商品号 01-031），使可溶性淀粉质量浓度 (w/w) 为 15.4%、氢氧化钠质量浓度 (w/w) 为 3.1%、氯化钠质量浓度 (w/w) 为 4.6%，在磁力搅拌的作用下于室温碱解 2h，备用，得分散相 1；

[0064] 2、油相的配制：称取 6.375g 司盘 80、1.125g 吐温 80，加入 150ml 环己烷，使乳化剂浓度 (w/v) 为 5%，混匀后置于 50℃ 下保温 10min，备用；

[0065] 3、w/o 型乳液的制备：将 15ml 分散相 1 在高速剪切的作用下加入到上述 150ml 油相中，并于 10000r/min 的转速下剪切 2min（搅拌浆叶的半径为 6.5mm），然后在 20MPa 下进行高压均质，循环 4 次，所得白色乳液即为淀粉 w/o 型乳液。

[0066] 二、交联剂 w/o 型乳液的制备

[0067] 1、交联剂溶液的配制：在 10g 水中加入 1.5g 三偏磷酸钠、0.5g 氯化钠，使三偏磷酸钠质量浓度 (w/w) 为 12.5%、氯化钠质量浓度 (w/w) 为 4.2%，置于室温下，混匀，备用，得分散相 2；

[0068] 2、油相的配制：称取 6.375g 司盘 80、1.125g 吐温 80，加入 150ml 环己烷，使乳化剂浓度 (w/v) 为 5%，混匀后置于 50℃ 下保温 10min，备用；

[0069] 3、w/o 型乳液的制备：将 15ml 分散相 2 在高速剪切的作用下加入到 150ml 油相中，并于 10000r/min 的转速下剪切 2min（搅拌浆叶的半径为 6.5mm），然后在 20MPa 下进行高压均质，循环 4 次，所得白色乳液即为交联剂 w/o 型乳液。

[0070] 三、淀粉纳米微球的制备及后处理

[0071] 1、微球的交联：将所制备的交联剂 w/o 型乳液 150ml 在磁力搅拌的作用下加入到淀粉 w/o 型乳液 100ml 中，置于室温下，持续搅拌，交联反应 6h；

[0072] 2、微球的后处理：将上述乳液 250ml 加入到分液漏斗中，加入 50ml 乙酸终止交联反应，混匀后静置分层，弃去上层液体，用丙酮洗涤下层产物数次后，弃去丙酮，加水混匀样品，经透射电镜检测（如图 5 所示），微球形态较为圆整，粒径范围为 40-200nm；用激光粒度仪检测（如图 6 所示），Z 均粒径为 337.6nm，PDI（多分散指数）为 0.303；将加水混匀后的样品在真空冷冻下干燥，得到白色膨松状粉末即为淀粉纳米微球，将干燥产物重新分散到水中，静置 5min，经透射电镜检测，微球形态和粒径与干燥前相同。

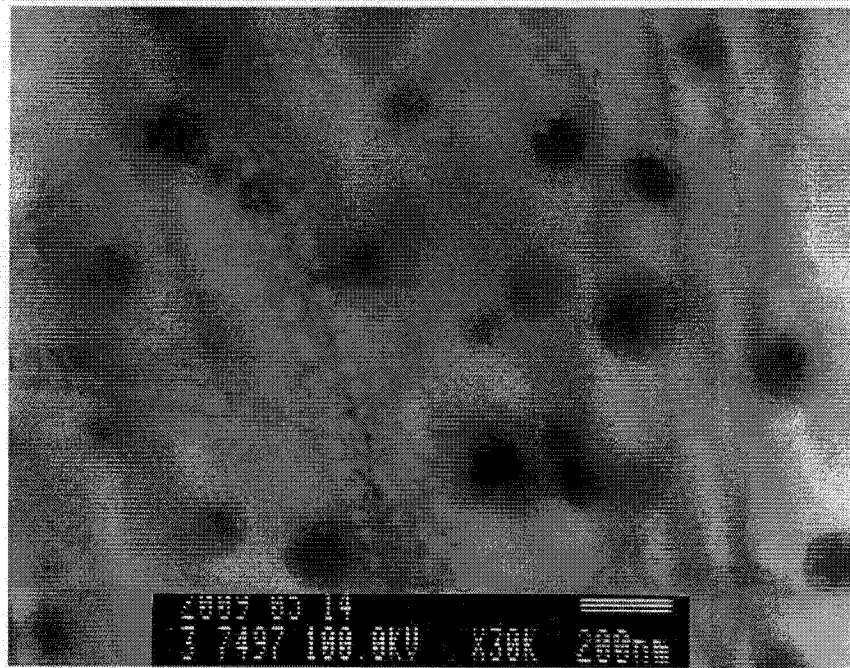


图 1

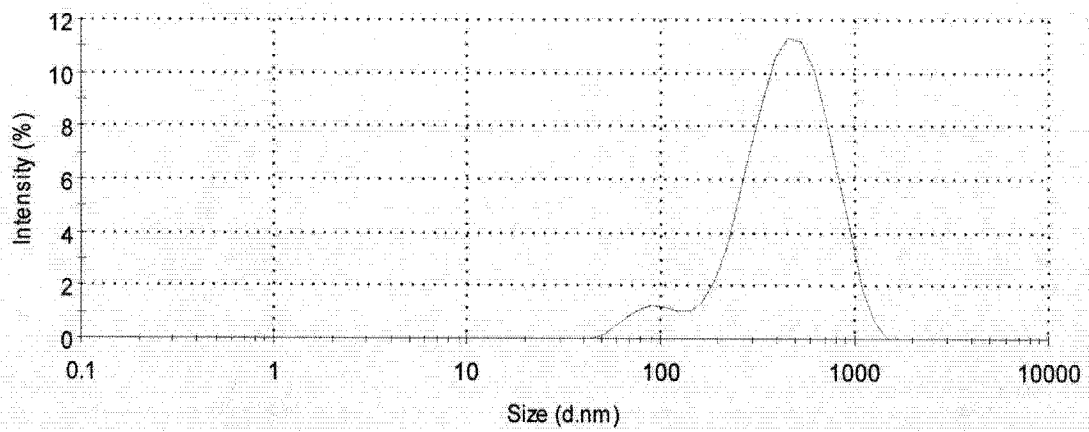


图 2

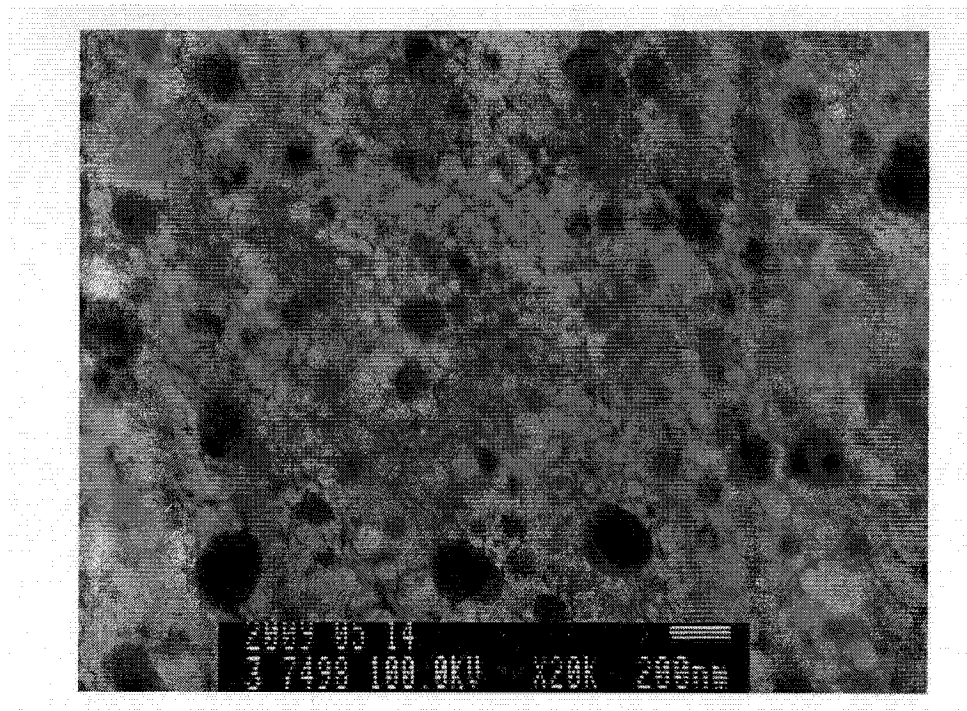


图 5

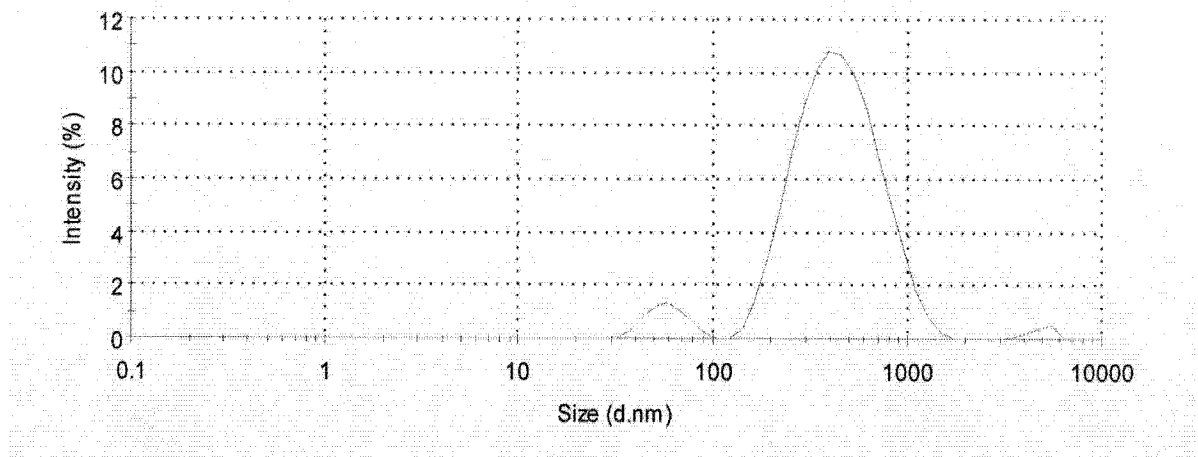


图 6