



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107362154 B

(45)授权公告日 2020.10.30

(21)申请号 201710542979.9

N·B·乔格本诺 L·A·韦伯

(22)申请日 2007.06.04

(74)专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理  
有限责任公司 11258

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 107362154 A

代理人 肖善强

(43)申请公布日 2017.11.21

(51)Int.Cl.

(30)优先权数据

A61K 9/50(2006.01)

60/811,024 2006.06.05 US

A61K 47/42(2017.01)

60/837,050 2006.08.11 US

A61K 47/36(2006.01)

60/879,759 2007.01.10 US

A61K 47/18(2006.01)

(62)分案原申请数据

(56)对比文件

200780029069.5 2007.06.04

US 4808408 A,1989.02.28

(73)专利权人 帝斯曼营养品股份公司  
地址 瑞士凯瑟奥古斯特

EP 1430947 A1,2004.06.23

JP H02261534 A,1990.10.24

US 6969530 B1,2005.11.29

(72)发明人 J·宇赖 C·J·巴罗 W·张  
C·严 J·M·柯蒂斯 S·莫尔顿

审查员 吴莹

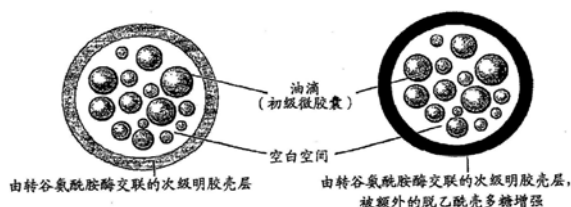
权利要求书2页 说明书59页 附图6页

(54)发明名称

具有改进壳层的微胶囊

(57)摘要

本发明公开了具有改进壳层的微胶囊及其制备和使用方法,以及改善微胶囊的各种特性例如不渗透性的方法。



1. 一种微胶囊, 包含初级微胶囊的团聚体和负载物质, 每个单独的初级微胶囊具有初级壳层, 其中所述负载物质被所述初级壳层包封, 其中所述团聚体被外壳层包封, 其中所述外壳层包含其他的组合物, 所述其他的组合物包含脱乙酰壳多糖和谷氨酰胺; 脱乙酰壳多糖、赖氨酸和谷氨酰胺; 脱乙酰壳多糖、谷氨酰胺以及亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、色氨酸或者苯丙氨酸中的一种或多种; 或者脱乙酰壳多糖以及亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、色氨酸或者苯丙氨酸中的一种或多种, 并且

其中所述初级壳层和外壳层二者都是明胶和多磷酸盐、明胶和藻酸盐、明胶和果胶、明胶和阿拉伯胶、明胶和黄原胶、或明胶和乳清蛋白的复合凝聚体。

2. 权利要求1的微胶囊, 还包含螯合剂, 其中所述螯合剂包括柠檬酸、肌醇六磷酸、苹果酸、酒石酸、草酸、琥珀酸、多磷酸、乙二胺四乙酸二钠、或者它们的混合物中的一种或多种。

3. 权利要求1的微胶囊, 其中所述初级壳层、或者外壳层、或者初级壳层和外壳层两者包含A型明胶、B型明胶、多磷酸盐、阿拉伯胶、藻酸盐、脱乙酰壳多糖、角叉菜聚糖、低甲氧基果胶、淀粉、改性淀粉、 $\alpha$ -乳清蛋白、 $\beta$ -乳球蛋白、卵清蛋白、聚脱水山梨糖醇、麦芽糖糊精、环糊精、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、乳蛋白、乳清蛋白、大豆蛋白、苔芸蛋白、白蛋白、犹太明胶、非犹太明胶、伊斯兰明胶、非伊斯兰明胶、或者它们的混合物。

4. 权利要求1的微胶囊, 其中所述初级壳层、或者外壳层、或者初级壳层和外壳层两者包含果胶。

5. 权利要求1的微胶囊, 其中所述初级壳层、或者外壳层、或者初级壳层和外壳层两者包含纤维素。

6. 权利要求1的微胶囊, 其中所述负载物质包括具有生物活性的物质。

7. 权利要求1的微胶囊, 其中所述负载物质包括微生物油。

8. 权利要求1的微胶囊, 其中所述负载物质包括海生动物油。

9. 权利要求1的微胶囊, 其中所述负载物质包括海藻油。

10. 权利要求1的微胶囊, 其中所述负载物质包括来自甲藻的油。

11. 权利要求1的微胶囊, 其中所述负载物质包括真菌油。

12. 权利要求1的微胶囊, 其中所述负载物质包括植物油。

13. 权利要求1的微胶囊, 其中所述负载物质包括鱼油。

14. 权利要求1的微胶囊, 其中所述负载物质包括花生四烯酸。

15. 权利要求1的微胶囊, 其中所述负载物质包括 $\omega$ -3脂肪酸。

16. 权利要求1的微胶囊, 其中所述负载物质包括 $\omega$ -3脂肪酸的烷基酯。

17. 权利要求1的微胶囊, 其中所述负载物质包括 $\omega$ -3脂肪酸的甘油三酯。

18. 权利要求1的微胶囊, 其中所述负载物质包括 $\omega$ -3脂肪酸的植物甾醇酯。

19. 权利要求1的微胶囊, 其中所述负载物质包括所述负载物质包括二十二碳六烯酸和/或二十碳五烯酸、它们的 $C_{11}$ - $C_6$ 烷基酯、甘油三酯、植物甾醇酯、和/或它们的混合物。

20. 一种制备微胶囊的方法, 包括:

i. 提供一种或多种微胶囊的浆体, 其中所述微胶囊包含初级微胶囊的团聚体和负载物质, 每个单独的初级微胶囊具有初级壳层, 其中所述负载物质被所述初级壳层包封, 其中所述团聚体被外壳层包封, 并且其中所述初级壳层和外壳层包括明胶和多磷酸盐、明胶和藻

酸盐、明胶和果胶、明胶和阿拉伯胶、明胶和黄原胶、或明胶和乳清蛋白的复合凝聚体；

ii. 将其他的组合物添加至所述浆体中；然后

iii. 干燥所述浆体，

其中所述其他的组合物包含脱乙酰壳多糖和谷氨酰胺；脱乙酰壳多糖、赖氨酸和谷氨酰胺；脱乙酰壳多糖、谷氨酰胺以及亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、色氨酸或者苯丙氨酸中的一种或多种；或者脱乙酰壳多糖以及亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、色氨酸或者苯丙氨酸中的一种或多种。

21. 权利要求20的方法，其中步骤iii为喷雾干燥所述浆体。

22. 权利要求20的方法，其中，所述微胶囊是通过如下方法制备的，所述方法包括：

i. 提供一种乳状液，包含第一聚合物组分、负载物质和第二聚合物组分；

ii. 调节pH、温度、浓度、混合速度或其组合来形成含初级壳层材料的水性混合物，其中所述初级壳层材料包含所述第一和第二聚合物组分，并且包裹所述负载物质；

iii. 将所述水性混合物冷却至所述初级壳层材料胶凝点以上的温度，直至所述初级壳层材料形成团聚体；和

iv. 进一步冷却所述水性混合物以在所述团聚体周围形成外壳层。

23. 权利要求22的方法，还包括步骤(v) 加入转谷氨酰胺酶和/或戊二醛。

24. 权利要求22的方法，其中冷却速率为1℃/5分钟，直至它达到5℃至10℃的温度。

## 具有改进壳层的微胶囊

[0001] 本申请是申请日为2007年06月04日,申请号为200780029069.5,发明名称为“具有改进壳层的微胶囊”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的相互引用

[0003] 本申请要求2006年6月5日提交的美国临时申请No.60/811,024、2006年8月11日提交的美国临时申请No.60/837,050和2007年1月10日提交的美国临时申请No.60/879,759的优先权,这三篇文献的全部内容均通过引用纳入本申请。

### 背景技术

[0004] 微胶囊是壳层材料例如蜂蜡、淀粉、明胶或聚丙烯酸的薄包衣内的小的固体颗粒或者液滴。它们用于例如将液体制备为自由流动粉剂或压缩固体,分隔活性材料,降低毒性,防止氧化和/或控制物质例如酶、香料、营养素、药物等的释放速率。

[0005] 过去,研究集中于所谓的“单核”微胶囊。但是,单核微胶囊的一个问题在于其容易破裂。因此,其他人员曾试图提高微胶囊壁的厚度,目的是增加这类微胶囊的强度和/或不渗透性。但是,这一举措可导致微胶囊负载能力的降低。

[0006] 改进微胶囊的另一个方法是制造所谓的“多核”微胶囊。例如,美国专利No.5,780,056公开了明胶作为壳层材料的“多核”微胶囊。通过将油或者类胡萝卜素颗粒的水性乳状液进行喷雾冷却从而使明胶在油或类胡萝卜素颗粒的“核”周围硬化,来形成这些微胶囊。Yoshida等人(Chemical Abstract 1990:140735或者日本专利公开文本JP 01-148338)公开了制备微胶囊的复合凝聚法(complex coacervation process),其中将明胶和石蜡的乳状液添加到阿拉伯橡胶溶液中,然后与表面活性剂混合来形成“多核”微胶囊。Ijichi等人(J.Chem.Eng.Jpn.(1997) 30 (5):793-798)使用复合凝聚法将联苯的大液滴进行了微囊化,从而形成了多层的微胶囊。美国专利No.4,219,439和4,222,891公开了用于压敏复写纸和热敏记录纸的“多核”含油微胶囊,这些微胶囊平均直径为3-20 $\mu\text{m}$ ,油滴大小为1-10 $\mu\text{m}$ 。尽管可通过使用诸如此类的方法来实现微胶囊强度的一些改进,但是仍然需要具有改进的不渗透性并且对被包封的物质具有良好氧化屏障的微胶囊,优选还具有高的负载体积。本文公开了满足这些和其他需要的组合物和方法。

### 发明概要

[0007] 依据在本文具体且宽泛描述的所公开材料、化合物、组合物、制品和方法之目的,所公开的主题一方面涉及组合物以及制备和使用这类组合物的方法。另一方面,所公开的主题涉及微胶囊和制备与使用它们的方法,以及改进微胶囊的多种特性例如不渗透性的方法。

[0008] 其他优点一部分将在以下的说明书中阐述,一部分将显而易见于说明书,或者可通过下文描述的各方面的实施而获悉。以下描述的优点可通过在所附权利要求书中具体指出的要素和结合来实现和获得。应理解,以上概述和以下的详细描述仅为示例和解释性的,并非限制性的。

## 附图说明

[0009] 附图纳入本说明书并构成本说明书的一部分,其说明了以下描述的几个方面。

[0010] 图1是转谷氨酰胺酶催化反应的示意图。具体而言,图1a展示了赖氨酸和谷氨酰胺残基之间的交联反应。图1b展示了酰基转移反应。图1c展示了脱酰胺反应。图1d为两个明胶分子链之间通过转谷氨酰胺酶的交联反应示意图。

[0011] 图2为两个多核微胶囊的两幅示意图,一个多核微胶囊中,明胶次级壳层材料由转谷氨酰胺酶交联,而在另一个多核微胶囊中,具有脱乙酰壳多糖的明胶次级(外层)壳层材料由转谷氨酰胺酶交联。

[0012] 图3为一组三幅多核微胶囊的示意图,一个在没有加入蜡的情况下形成,一个在加入蜡乳状液之后对微胶囊进行乳化和团聚形成,一个通过在壳形成之后加入蜡颗粒来形成,其中蜡颗粒封闭了次级(外层)壳层材料的孔。

[0013] 图4为在壳形成之后(如喷雾干燥之前)加入了蜡颗粒的多核微胶囊的示意图。

[0014] 图5为在制备不含布卢姆(Bloom)鱼明胶的浆体期间溶解氧(mg/L)的曲线图。

[0015] 图6为实施例10.1的一组显微图片。图6A为在以100mg CoQ<sub>10</sub>/500mg EPA/DHA的负载添加CoQ<sub>10</sub>乳状液之前,团聚的多核鱼油颗粒的显微照片。图6B为CoQ<sub>10</sub>包覆的多核鱼油颗粒(具有100mg CoQ<sub>10</sub>/500mg EPA/DHA的负载)的显微照片。图6C为最终制得的CoQ<sub>10</sub>包覆的微胶囊(具有100mg CoQ<sub>10</sub>/500mg EPA/DHA的负载)的显微照片。

[0016] 图7为实施例10.2的一组显微照片。图7A为在以30mg CoQ<sub>10</sub>/500mg EPA/DHA的负载添加CoQ<sub>10</sub>乳状液之前团聚的多核鱼油颗粒的显微照片。图7B为CoQ<sub>10</sub>包覆的多核鱼油颗粒(具有30mg CoQ<sub>10</sub>/500mg EPA/DHA的负载)的显微照片。

[0017] 图8是实施例10.3中最终制得的CoQ<sub>10</sub>包覆的微胶囊(具有200mg CoQ<sub>10</sub>/500mg EPA/DHA的负载)的显微照片。

[0018] 图9为示出通过共喷雾干燥ZnCl<sub>2</sub>和微胶囊浆体获得的鱼油粉剂中锌水平预期值的图。

[0019] 详细描述

[0020] 本文所描述的材料、化合物、组合物和方法可通过参照所公开主题的具体方面的详细描述和其中包含的实施例并参照附图更容易地理解。

[0021] 在对本发明的材料、化合物、组合物和方法进行公开和描述之前,应理解的是,以下描述的各方面并不限于特定的合成方法或特定的试剂,因此,理所当然可以有所变化。还应理解的是,本文所使用的术语其目的仅仅是对具体方面进行描述,而无意进行限制。

[0022] 同样,在整篇说明书中,参考了多篇出版物。这些出版物的全部公开内容通过援引纳入本申请,目的是更为完整地対与所公开主题相关的现有技术状况进行描述。就包含在所公开参考文献中的据以参考的句子中所论述的内容而言,所公开的文献也通过援引逐一并具体地纳入本申请中。

[0023] 一般性定义

[0024] 在本说明书以及其后的权利要求书中,将提及多个术语,这些术语被定义为具有如下含义:

[0025] 在整篇说明书和权利要求书中,词语“包含”和该词的近义词例如包括和含有,意思是包括但不限于,并且无意于排除例如其他添加剂、组分、整数或步骤。

[0026] 除非文中另有明确指明,说明书和随附权利要求书中所使用的单数形式“一种”、“一个”和“该”包括复数指代物。因此,例如,提及“一种化合物”时包括两种或多种这类化合物的混合物,提及“一种 $\omega$ -3脂肪酸”时包括两种或多种这类酸的混合物,提及“该微胶囊”时包括两种或多种这类微胶囊的混合物,诸如此类。

[0027] “任选的”或者“任选地”意味着随后描述的事件或情况可发生或可不发生,并且该描述包括所述事件或情况发生的情形和其不发生的情形。例如,短语“向乳状液中添加负载物质、第二聚合物组分以及任选地组合物”包括所述组合物被加入到该乳状液中的情形以及所述组合物没有被加入到该乳状液中的情形。

[0028] 范围在本文中可被表述为从“约”一个具体数值和/或至“约”另一个具体数值。在表述这样一个范围时,另一方面包括从所述一个具体数值和/或至所述另一个具体数值。类似地,当通过在前使用“约”将数值表述为近似值时,将理解的是,所述具体数值构成了另一个方面。还应该理解的是,每个范围的端点不论与其他端点相关还是独立于其他端点,都是有意义的。还应当理解的是此处公开了多个数值,且每一个数值除其本身外在此还被公开为“约”该具体数值。例如,如果公开了数值“10”,那么也公开了“约10”。还应当理解的是,当公开了一个数值时,也公开了“小于或等于”该数值,“大于或等于该数值”以及数值间可能的范围,这正如本领域技术人员所恰当理解的。例如,如果公开了数值“10”,则也公开了“小于或等于10”以及“大于或等于10”。还应理解,在本申请通篇之中以多种不同形式提供数据,并且这些数据代表了终点和起点以及这些数据点任何组合的范围。例如,如果公开了具体数据点“10”和具体数据点15,应该理解的是,大于、大于或等于、小于、小于或等于、等于10和15,以及10和15之间也认为被公开。还应理解的是两个特定单元之间的每个单元也都被公开。例如,如果10和15被公开,那么11、12、13和14也都被公开。

[0029] 在说明书和权利要求书中,提及组合物中一种特定组分的重量份数时,表示重量份数表述所针对的组合物中该组分与任何其他组分之间的重量关系。因此,在一种含有2重量份的组分X和5重量份的组分Y的化合物中,X和Y以2:5的重量比存在,并且以所述比例存在而不考虑所述化合物中是否含有另外的组分。

[0030] 除非特别相反指出,组分的重量百分比(wt.%)以包含该组分的制剂或者组合物的总重量为基础。

[0031] 本文所用的“受试者”是指一个个体。一方面,该受试者是哺乳动物,例如灵长类动物,另一方面,该受试者为人。术语“受试者”还包括家养动物(例如猫、狗等)、家畜(如牛、马、猪、绵羊、山羊等)和实验动物(例如小鼠、兔、大鼠、豚鼠、果蝇等)。

[0032] 现将详细地提及所公开的材料、化合物、组合物、制品和方法的具体方面,它们的实例在所附实施例中进行说明。

[0033] 材料和组合物

[0034] 本文公开了可用于所公开方法和组合物的、可与所公开方法和组合物结合使用的、可用于制备所公开方法和组合物的和作为所公开方法和组合物的产品的材料、化合物、组合物和组分。在本文中公开了这些材料和其他材料,应当理解的是,在公开这些材料的组合、子集、相互作用和群组等的时候,尽管可能未明确地具体提及这些化合物的每个不同的单个和共同的组合及排列,但每一个都为本文所具体考虑和描述。例如,如果公开了一种化合物,并且论述了对该化合物的多个组分或残基进行的多种修饰,则每种及所有可能的组

合和排列均被具体考虑,除非明确相反指出。因此,如果公开了一类组分A、B和C,并且还公开了一类组分D、E和F以及一个结合组合物的实例A-D,则即使没有对每一个进行逐一列举,每一个也被单独地和共同地予以考虑。因此,在本实例中,组合A-E、A-F、B-D、B-E、B-F、C-D、C-E以及C-F中的每一个均被具体考虑,并且应该认为随A、B和C;D、E和F;以及示例组合A-D的公开而公开。同样,它们的任何子集或组合也被具体考虑和公开。因此,例如,A-E、B-F和C-E的子群也被具体考虑,并应认为随A、B和C;D、E和F;以及示例性组合A-D的公开而公开。这一概念适用于所公开内容的所有方面,包括但不限于制备和使用所公开组合物的方法中的步骤。因此,如果有多个可以实施的其他步骤,应当理解的是,每一个所述其他步骤都可以所公开方法的任一具体方面或其组合来实施,并且每种所述组合都被具体考虑,并应该认为被公开。

#### [0035] 微胶囊

[0036] 很多微胶囊——例如具有明胶壳层的微胶囊——的壳层通常是“多孔的”,这可使得空气中或溶解于水中的氧气扩散到负载物质核中。负载物质的氧化可引起稳定性和感官方面的问题。为解决这些问题,本文公开了壳层得到改进的微胶囊及其制备方法。总体而言,本发明公开的制备微胶囊的方法包括使用蜡、糖、蛋白质和小分子例如氨基酸和蔗糖,来封闭微胶囊壳层的孔和/或增加微胶囊壳层中的交联数目。因此,本文公开的微胶囊通常兼具结构强度、不渗透性和高的有效负载。

[0037] 在某些方面,本文公开了含初级微胶囊团聚体和负载物质的微胶囊,每个单独的初级微胶囊具有一个初级壳层,其中所述负载物质被所述初级壳层包封,并且所述团聚体被一个外壳层包封。这些微胶囊在本文中被称为“多核微胶囊”。还公开了含有一个核——其中所述核包含一种负载物质、一个环绕该核的初级壳层以及一个环绕该初级壳层的外壳层的“单核”微胶囊。除非另有指明,术语“微胶囊”在本文中用于指多核微胶囊、单核微胶囊、或者多核和单核微胶囊的混合物。在这些微胶囊(以及本文公开的其他微胶囊)中,初级壳层、外壳层、或者初级壳层和外壳层两者含有一种或多种组合物的残基,所述组合物包含氨基酸、蛋白质、糖、蜡,或其结合。

[0038] 本文所用术语“残基”指在具体反应方案或随后的制剂或化学产品中指定的化学物质品种所得到的产物,不管所述部分是否实际上获得于该指定的化学物质品种。例如,“氨基酸残基”指在氨基酸参与特定反应时得到的部分(例如,该残基可为一个氨基酸与另一氨基酸进行转谷氨酰胺酶催化的交联反应得到的产物)。在这种情况下,氨基酸残基“衍生”自氨基酸。可理解的是,该部分可通过与除指定的氨基酸之外的物质品种反应而获得,例如通过与含有氨基酸的蛋白质或肽等反应而获得。这一概念可应用于本文公开的其他化学物质品种,例如蛋白质、糖(如脱乙酰壳多糖、乳糖和蔗糖)和蜡。因此,当这类物质品种进行特定反应或者处理(例如酸/碱反应、与其他化学物质品种的交联反应以及官能团转移)时,它们在本文中被称为相应化学物质品种的残基。

[0039] 还可考虑在微胶囊外层壳上设置一个或多个另外的壳层。可使用国际公布文本No.WO 2004/041251 A1中描述的技术将另外的壳层添加至微胶囊,其全部内容通过援引纳入本申请。

[0040] 如所述,本文公开的微胶囊可以是,初级壳层、外壳层或初级壳层和外壳层两者包含一种或多种组合物的残基,所述组合物包含氨基酸、蛋白质、糖、蜡,或其结合。该残基组

分可不同于构成初级壳层和/或外壳层的物质。例如,若初级壳层和/或外壳层由糖制得,并且假定该初级壳层和/或外壳层含有糖的残基,则所公开的微胶囊可以是,所述糖残基不同于用于制备壳层材料的糖。类似地,若初级壳层和/或外壳层由蛋白质制得,并且假定该初级壳层和/或外壳层含有蛋白质的残基,则所公开的微胶囊可以是,该蛋白质残基不同于用来制备壳层材料的蛋白质。

#### [0041] 诱导期

[0042] 在本文所公开微胶囊的多个实例中,微胶囊具有长的诱导期(induction period)。诱导期是微胶囊不渗透性的度量。诱导期可通过将微胶囊试样(约5g)放于一容器(如玻璃容器)内,然后将装有该试样的容器置于氧加压的金属贮罐中进行测量。加压贮罐初始时可为5巴(500kPa)压力,65℃。然后记录压力随时间的变化。将拐点视为诱导期。可用于测量诱导期的可商购仪器为OXIPRES™(Mikrolab Aarhus A/S;Hojbjerg,Denmark)。通常,在恒定温度下,越稳定的粉剂所具有的诱导期越长。

[0043] 本文所公开的很多微胶囊具有大于约40、47、50、75或者100小时的诱导期(所有诱导期结果都在65℃测量得到,除非另外指明)。例如,本文公开了具有大于约40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119或者120小时的诱导期的微胶囊,其中任一所述数值均可构成某一范围的上端点或下端点。

#### [0044] 壳层材料

[0045] 很多不同的聚合物都可用来制备所公开单核微胶囊和多核微胶囊的壳层。例如,所公开微胶囊的初级壳层和/或外壳层材料可包括表面活性剂、明胶、蛋白质、多磷酸盐、多糖、或其混合物。适用于初级壳层和/或外壳层材料的其他实例包括但不限于A型明胶、B型明胶、多磷酸盐、阿拉伯胶、藻酸盐、脱乙酰壳多糖、角叉菜聚糖、果胶、低甲氧基果胶、淀粉、改性淀粉、 $\alpha$ -乳清蛋白、 $\beta$ -乳球蛋白、卵清蛋白、聚脱水山梨糖醇(polysorbiton)、麦芽糖糊精、环糊精、纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、乳蛋白、乳清蛋白、大豆蛋白、苜蓿蛋白(canola protein)、白蛋白、甲壳质、聚交酯、聚丙交酯-共-乙交酯、衍生化的甲壳质(derivatized chitin)、聚赖氨酸、犹太明胶(kosher gelatin)、非犹太明胶、伊斯兰明胶(Halal gelatin)和非伊斯兰明胶,包括它们的结合物和混合物。同样还考虑,也可使用这些聚合物的衍生物。可在所公开微胶囊中使用的初级壳层和/或外壳层材料的一种具体类型是鱼明胶或者猪明胶。

[0046] 在合适的微胶囊的多个实例中,初级壳层和/或外壳层材料可具有约0至约350的布卢姆数。布卢姆数描述了在10℃以6.67%溶液胶化 $17 \pm 1$ 小时形成的凝胶强度。确定某一物质的布卢姆数可通过本领域已知的方法来完成。应该考虑的是,初级壳层和/或外壳层材料可具有约0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、110、111、112、113、

114、115、116、117、118、119、120、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349或者350的布卢姆数,其中任一所述数值如果合适均可构成上端点或下端点。在一些具体实例中,初级壳层和/或外壳层材料可具有约0至约50的布卢姆数,在其他实例中,初级壳层和/或外壳层可具有约51至约350的布卢姆数。另外的其他具体实例包括含有具有约0、约210、约220或约240的布卢姆数的初级壳层和/或外壳层材料的微胶囊。在一个实例中,微胶囊不含“低布卢姆”明胶,即布卢姆数小于50的明胶。

[0047] 壳层材料可为由不同类型聚合物组分的混合物制得的双组分体系,并且一种组合物已添加至该体系中来改进不渗透性。在其他实例中,壳层材料可为两种或多种聚合物组分(如明胶A和多磷酸盐)之间的复合凝聚体。组分A可为A型明胶,然而其他聚合物例如上文提及的壳层材料用聚合物也可被当作组分A。组分B可为B型明胶、多磷酸盐、阿拉伯胶、藻酸盐、脱乙酰壳多糖、角叉菜聚糖、果胶、低甲氧基果胶、羧甲基纤维素,或其混合物。另外,其他聚合物例如上文所公开的壳层材料用聚合物也可被当作组分B。所使用的组分A:组分B的摩尔比取决于组分类型,但是一般为约1:5至约15:1。例如,当A型明胶和多磷酸盐被分别用作组分A和B时,组分A:组分B的摩尔比可为约8:1至约12:1;当A型明胶和B型明胶被分别用作组分A和B时,组分A:组分B的摩尔比可为约2:1至约1:2;当A型明胶和藻酸盐被分别用作组分A和B时,组分A:组分B的摩尔比可为约3:1至约5:1。在许多所公开的微胶囊中,初级壳层和/或外壳层可含有一种复合凝聚体。例如,初级壳层和/或外壳层可含有明胶和多磷酸盐的复合凝聚体。其他实例包括明胶和藻酸盐、明胶和果胶、明胶和阿拉伯胶、明胶和黄原胶、明胶和低甲氧基果胶、以及明胶和乳清蛋白的复合凝聚体。

[0048] 在所公开的微胶囊中,外壳层可具有约1 $\mu\text{m}$ 至约2,000 $\mu\text{m}$ 、约20 $\mu\text{m}$ 至约1,000 $\mu\text{m}$ 或者约30 $\mu\text{m}$ 至约80 $\mu\text{m}$ 的平均直径。在其他实例中,外壳层的平均直径可为约1、10、20、30、40、50、60、70、80、90、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900或者2000 $\mu\text{m}$ ,其中任一所述数值如果合适均可构成上端点或下端点。

[0049] 所公开微胶囊的初级壳层可具有约40nm至约10 $\mu\text{m}$ 或约0.1 $\mu\text{m}$ 至约5 $\mu\text{m}$ 的平均直径。在其他实例中,初级壳层的平均直径可为约40nm、50nm、60nm、70nm、80nm、90nm、100nm、200nm、300nm、400nm、500nm、600nm、700nm、800nm、900 $\mu\text{m}$ 、1000 $\mu\text{m}$ 、2 $\mu\text{m}$ 、3 $\mu\text{m}$ 、4 $\mu\text{m}$ 、5 $\mu\text{m}$ 、6 $\mu\text{m}$ 、7 $\mu\text{m}$

m、8 $\mu$ m、9 $\mu$ m、10 $\mu$ m,其中任一所述数值如果合适均可构成上端点或下端点。颗粒大小可使用本领域已知的任何常规设备来测量,例如CoulterLS230粒度分析仪,Miami,Florida,USA。

[0050] 其他组合物

[0051] 如本文所公开,微胶囊可具有含其他组合物的一个或多个壳层(初级壳层和/或外壳层),以改进微胶囊的不渗透性。这些其他组合物可在微胶囊制备过程的不同时间点被掺入所述一个或多个壳层中,对此本文进行了更详细的描述。通常,其他组合物可通过物理相互作用、静电相互作用、离子相互作用、范德华相互作用、空间相互作用或化学相互作用与所述一个或多个壳层缔合。例如,所述其他组合物可通过物理方式被诱捕到壳层内的孔中,从而封闭该孔。在另一个实例中,其他组合物可通过共价键(例如通过酶催化的交联反应)化学键合至壳层材料上。

[0052] 可存在于所公开微胶囊的一个或多个壳层(初级壳层和/或外壳层)中的其他组合物的一些具体实例包括但不限于,氨基酸、肽、蛋白质、糖(即单糖、二糖、寡糖或多糖)和蜡,包括它们的结合物以及它们的残基。进一步来说,多糖类物质脱乙酰壳多糖可存在于所公开微胶囊的壳层中,并且可参与用来产生壳层材料的第一和/或第二聚合物组分之间的酶交联反应。脱乙酰壳多糖,由于其具有多个交联位点,因此可化学键合至壳层材料中的其他聚合物组分上,并由此提高壳层的不渗透性。在其他实例中,小分子例如氨基酸或蔗糖可通过物理方式被诱捕至、缠绕至或甚至化学键合至微胶囊的一个或多个壳层上,从而起到强化壳层和/或封闭任意孔的作用。还可将较大的蜡颗粒和蛋白质引入微胶囊壳层中,从而通过封闭任何的孔来加强、强化和/或改进不渗透性。

[0053] 还应考虑的是,所述其他组合物的任一结合物均可使用并可存在于所公开微胶囊的壳层材料中。即,可使用一种或多种氨基酸,一种或多种蛋白质,一种或多种糖,或者一种或多种蜡。此外,可使用一种或多种氨基酸和蛋白质,一种或多种氨基酸和糖,或者一种或多种氨基酸和蜡。再另外,可使用一种或多种蛋白质和糖,或者一种或多种蛋白质和蜡。同样,可使用一种或多种糖和蜡。在又一实例中,可使用一种或多种氨基酸、蛋白质和糖,一种或多种氨基酸、蛋白质和蜡,一种或多种蛋白质、糖和蜡,一种或多种氨基酸、糖和蜡。

[0054] 可用于所公开微胶囊一个或多个壳层中的氨基酸——包括其残基——的具体实例包括构成蛋白质和多肽的20种天然存在的氨基酸。另外,它还包括较少见的同样为天然存在的组分,例如但不限于甲酰甲硫氨酸和硒代半胱氨酸,常见氨基酸的类似物,以及氨基酸或氨基酸官能团的模拟物。还应考虑的是氨基酸的聚合物例如聚赖氨酸。这些和其他分子的非限制性实例在本文有描述。在许多实例中,其他组合物包括赖氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、谷氨酰胺、甲硫氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、半胱氨酸,或其任意结合。氨基酸可以相对于第二聚合物组分约1:5至约5:1(例如约2:1)的比例存在于壳层材料中。其他实例包括氨基酸与第二聚合物组分比例为约1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1和5:1的微胶囊,其中任一比例均可构成比例范围的上端点或下端点。

[0055] 合适的蛋白质,还包括“肽”,为由化学键合在一起的氨基酸构成的化合物。通常,氨基酸通过酰胺键( $-\text{CONH}-$ )化学键合在一起;但是,氨基酸也可通过本领域已知的其他化学键键合在一起。例如,氨基酸可通过胺键键合。还可以利用与其他分子(例如轭合物)连接的肽和蛋白质。例如,碳水化合物(例如糖蛋白)可连接至蛋白质或肽。肽和蛋白质的这类衍生物、变体和类似物在本文中在术语蛋白质的含义范围内被考虑。一些具体的蛋白质包括

但不限于乳蛋白、明胶、乳清蛋白分离物、乳清蛋白浓缩物、酪蛋白酸盐、大豆蛋白、BSA和其他白蛋白(abumen),包括它们的混合物。蛋白质相对于第二聚合物组分可以约1:1至约40:1(例如约28.5:1)的比例存在于壳层材料中。其他实例包括蛋白质与第二聚合物组分的比例为约1:1、5:1、10:1、15:1、20:1、25:1、30:1、35:1和40:1的微胶囊,其中任一比例均可构成比例范围的上端点或下端点。

[0056] 同样合适的为聚合胺类,即含有一个或多个胺官能团的基于烯烃的聚合物。很多这类聚胺可商购获得,或者通过本领域已知的方法制备得到。可用作所公开纤维素/活性物质复合物(composite)中的第一活性物质的聚胺的合适实例包括但不限于聚乙烯胺和聚烯基亚胺(polyalkyleneimine)如聚乙烯亚胺。

[0057] 糖(包括其残基),同样是可存在于所公开微胶囊壳层中的合适组分。具体实例包括N-乙酰葡萄糖胺聚合物,如脱乙酰壳多糖和甲壳质。脱乙酰壳多糖是在多种真菌中发现的天然存在的聚合物。但是,为方便起见,脱乙酰壳多糖获自甲壳质——(继纤维素之后)第二大丰富的天然聚合物。甲壳质能容易地从甲壳类动物或者昆虫外骨骼中分离出,并且还存在于软体动物和真菌中。甲壳质是N-乙酰基-D-葡萄糖胺和D-葡萄糖胺的水不溶性共聚物,但是主要的单体单元为N-乙酰基-D-葡萄糖胺残基。脱乙酰壳多糖是相同的两种单体单元的共聚物,但是主要的单体单元为D-葡萄糖胺残基。由于D-葡萄糖胺残基具有一个碱性氨基官能团,因此它们容易与酸形成盐。这些盐中有很多都是水溶性的。在较高温度下用浓缩苛性碱处理甲壳质可将N-乙酰基-D-葡萄糖胺残基转化为D-葡萄糖胺残基,从而将甲壳质转化为脱乙酰壳多糖。存在可能介于纯聚-N-乙酰基-D-葡萄糖胺和纯聚-D-葡萄糖胺之间的组合物的连续体(continuum)。这些组合物全都在本领域的技术人员可制备的范围内,并且均适合本文所描述的用途。

[0058] 制备用于本文所述方法的脱乙酰壳多糖盐的合适的酸为与脱乙酰壳多糖形成水溶性盐的那些酸。酸自身不必是水溶性的;但是,水溶性酸容易处理。无机酸可形成水溶性脱乙酰壳多糖盐,包括卤酸和硝酸,但是排除硫酸和磷酸,因为它们不能与脱乙酰壳多糖形成水溶性的盐。有机酸特别适合,包括但不限于乳酸、羟乙酸、谷氨酸、甲酸、乙酸,及其混合物。还可使用一元羧酸或多元羧酸。它们可以是脂族的或芳香族的,只要它们可与脱乙酰壳多糖形成水溶性盐。

[0059] 作为适用于所公开微胶囊的糖类的其他多糖及其残基为麦芽糖糊精(DE18、DE21、DE40等)、改性淀粉(N-LOK)、寡果聚糖、环糊精( $\alpha$ -环糊精、 $\beta$ -环糊精和 $\gamma$ -环糊精)、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素(HPMC)(Methocel)、乙基纤维素(Ethocel)、羟丙基纤维素(HPC)(例如Klucel)、纤维素醚(如Benece1)、琼脂、藻酸盐、果胶、低甲氧基果胶、阿拉伯胶、角叉菜聚糖、羧甲基纤维素(cellulose gum)、dilatant gum、胶凝糖、刺槐豆胶(locus bean gum)、韦兰胶(welan gum)和黄原酸胶。

[0060] 其他合适的糖,包括其残基,为单糖,例如葡萄糖、果糖、半乳糖、阿拉伯糖、核糖、核酮糖、木糖、甘露糖和木酮糖。再另外,合适的糖,包括其残基,包括其中糖以吡喃糖或呋喃糖(6元环或5元环)形式存在的二糖或者三糖。二糖和三糖的非限制性实例包括蔗糖、乳糖、纤维二糖、山梨糖、纤维三糖、海藻糖、麦芽糖和棉子糖等。可使用的特别有用的糖的形式为槭糖浆、蜂蜜和玉米糖浆,它们是安全的,并且可以为微胶囊增加香味。各种糖衍生物例如木糖醇、山梨糖醇、异麦芽酮糖醇(isomalt)和葡萄糖胺也适用于所公开的微胶囊中。

[0061] 本文公开的糖可以与总壳层材料(第一和第二聚合物组分)约1:0.2至约1:5的比例或者与第二聚合物组分(例如多磷酸盐)约1:0.02至1:0.5的比例存在于壳层材料中。其他实例包括糖与总聚合物组分比例为约1:0.2、1:0.5、1:1、1:1.5、1:2.0、1:2.5、1:3.0、1:3.5、1:4.0、1:4.5和1:5.0的微胶囊,其中任一比例均可构成比例范围的上端点或下端点。又另外的实例包括糖与第二聚合物组分比例为约1:0.02、1:0.05、1:0.1、1:0.15、1:0.2、1:0.25、1:0.3、1:0.35、1:0.4、1:0.45和1:0.5的微胶囊,其中任一比例均可构成比例范围的上端点或下端点。

[0062] 可存在于所公开微胶囊壳中的合适的蜡为巴西棕榈蜡,它可以微乳形式存在。其他合适的蜡包括但不限于小烛树蜡(candelilla)、cersine、(合成)日本蜡、橙皮蜡(orange peel wax)、米糠蜡(rice bran wax)、虫胶、石蜡、褐煤蜡、微晶蜡、聚乙烯和蜂蜡。蜡可以与第二聚合物组分1:1至约1:10(如1:6)的比例存在于壳层材料中。其他实例包括蜡与第二聚合物组分比例为约1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9和1:10的微胶囊,其中任一比例可构成比例范围的上端点或下端点。

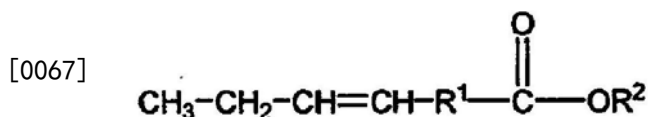
[0063] 负载物质

[0064] 在所公开的微胶囊中,负载物质可为想要微胶囊化的任何物质(例如想要递送至受试者的物质)。在许多实例中,合适的负载物质在水性混合物中并不完全溶解。负载物质可为固体、疏水性液体、或者固体和疏水性液体的混合物。在本文的多个实例中,负载物质可包括长链多不饱和脂肪酸,其具体的实例包括在下文中。另外,负载物质可包括生物活性物质、营养素例如营养补剂、调味物质、多不饱和脂肪酸如 $\omega$ -3脂肪酸、维生素、矿物质、碳水化合物、类固醇、微量元素和/或蛋白质等,包括它们的混合物和结合物。在其他实例中,负载物质可包括微生物油、海藻油(例如来自甲藻如寇氏隐甲藻(*Cryptothecodinium cohnii*)的油)、真菌油(例如来自破囊壶菌(*Thraustochytrium*)、裂殖壶菌(*Schizochytrium*)或其混合物的油)和/或植物油(例如亚麻、蔬菜),包括它们的混合物和结合物。在其他实例中,负载物质可为药物组合物(如药物和/或酶)或者香料。负载物质还可为疏水性液体例如油脂、油或其混合物。典型的油可以是鱼油、蔬菜油(例如苜蓿油、橄榄油、玉米油、油菜籽油)、矿物油、它们的衍生物或混合物。负载物质可包括经纯化的或者经部分纯化的油性物质例如脂肪酸、甘油三酯、或其混合物。

[0065] 在又另外的实例中,合适的负载物质可包括海生动物油,例如天然的和经精制和浓缩的鱼油。合适鱼油的实例包括但不限于大西洋鱼油、太平洋鱼油、地中海鱼油、轻度压缩的(light pressed)鱼油、经碱处理的鱼油、经热处理的鱼油、轻质棕鱼油和重质棕鱼油、鲱油、沙丁鱼油(pilchard oil)、鲑鱼油、海鲈油、大比目鱼油、旗鱼(spearfish)鱼油、梭鱼油、鳕鱼油、鲱油、沙丁鱼油(sardine oil)、鲭鱼油、细鳞胡瓜鱼油、大西洋鳕鱼油、大西洋鲱鱼油、大西洋鲭鱼油、大西洋鲱油油、鲑鱼油和鲨鱼油,包括它们的混合物和结合物。非碱处理的鱼油也是合适的负载物质。适合用于本文的其他海生动物油包括但不限于乌贼油、墨鱼油、章鱼油、磷虾油、海豹油、鲸油等,包括它们的混合物和结合物。任何海生动物油以及海生动物油的结合物均可用于所公开的递送装置中和所公开的食物制品和方法中。

[0066] 本文公开的微生物油、海藻油、真菌油、植物油和海生动物油中有很多都含有 $\omega$ -3脂肪酸。因此,本文公开的某些递送装置可含有包含以下物质的负载物质: $\omega$ -3脂肪酸、 $\omega$ -3脂肪酸的烷基酯、 $\omega$ -3脂肪酸的甘油三酯、 $\omega$ -3脂肪酸的植物甾醇酯,和/或它们的混合物

和结合物。 $\omega$ -3脂肪酸是含有 $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH=CH-}$ 作为其末端的不饱和脂肪酸。通常, $\omega$ -3脂肪酸具有以下结构式:



[0068] 其中 $\text{R}^1$ 为 $\text{C}_3\text{-C}_{40}$ 烷基或者含有至少一个双键的烯基基团,并且 $\text{R}^2$ 为H或者烷基基团。本文所使用的术语“烷”或者“烷基”为饱和烃基基团(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、新戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十二烷基、十四烷基、十六烷基、二十烷基、二十四烷基等)。本文所使用的术语“烯”或“烯基”为含有至少一个碳碳双键的烃基基团。不对称结构例如(AB)C=C(CD)意欲包括E和Z同分异构体(顺式和反式)。在另一个实例中, $\text{R}^1$ 可为 $\text{C}_5\text{-C}_{38}$ 、 $\text{C}_6\text{-C}_{36}$ 、 $\text{C}_8\text{-C}_{34}$ 、 $\text{C}_{10}\text{-C}_{32}$ 、 $\text{C}_{12}\text{-C}_{30}$ 、 $\text{C}_{14}\text{-C}_{28}$ 、 $\text{C}_{16}\text{-C}_{26}$ 或者 $\text{C}_{18}\text{-C}_{24}$ 的烯基。在又一个实例中, $\text{R}^1$ 的烯基可具有2至6、3至6、4至6或者5至6个双键。再另外, $\text{R}^1$ 的烯基可具有1、2、3、4、5或者6个双键,其中任一所述数值如果合适均可构成上端点或下端点。

[0069] 作为可用于所公开送递装置中的合适的负载物质的 $\omega$ -3脂肪酸的具体实例包括但不限于、 $\alpha$ -亚麻酸(18:3 $\omega$ 3)、十八碳四烯酸(18:4 $\omega$ 3)、二十碳五烯酸(20:5 $\omega$ 3)(EPA)、二十碳四烯酸(20:4 $\omega$ 3)、二十一碳五烯酸(21:5 $\omega$ 3)、二十二碳六烯酸(22:6 $\omega$ 3)(DHA)、二十二碳五烯酸(22:5 $\omega$ 3)(DPA),包括它们的衍生物和混合物。很多类型的脂肪酸衍生物为本领域的技术人员所熟知。合适衍生物的实例为酯类例如植物甾醇酯、呋喃酯(furanoid esters)、有支链或者无支链的 $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ 烷基酯、有支链或者无支链的 $\text{C}_2\text{-C}_{30}$ 烯基酯、或者有支链或者无支链的 $\text{C}_3\text{-C}_{30}$ 环烷基酯,特别是植物甾醇酯和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基酯。在另一个实例中,负载物质可为二十二碳六烯酸和/或二十碳五烯酸的植物甾醇酯、二十二碳六烯酸和/或二十碳五烯酸的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基酯、二十二碳六烯酸和/或二十碳五烯酸的甘油三酯,和/或它们的混合物。

[0070] 可存在于所公开送递装置中的合适负载物质的其他实例含有至少4个、至少6个、至少8个、至少10个、至少12个、至少14个、至少16个、至少18个或者至少20个碳原子。在其他一些实例中,负载物质可含有约8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44或者45个碳原子,其中任一所述数值如果合适均可构成上端点或下端点。在又另外的实例中,负载物质可包括具有某一范围碳原子的脂肪酸(包括其衍生物)的混合物。例如,负载物质含有约8至约40、约10至约38、约12至约36、约14至约34、约16至约32、约18至约30或者约20至约28个碳原子。

[0071] 负载物质的其他一些实例为含有至少一个不饱和键(即碳碳双键或三键)的那些负载物质。例如,负载物质可含有至少2个、至少3个、至少4个、至少5个、至少6个、至少7个或者至少8个碳碳双键、三键,或其任一组合。在另一个实例中,负载物质可包含1、2、3、4、5、6、7或者8个不饱和键,其中任一所述数值如果合适均可构成上端点或下端点。

[0072] 不饱和脂肪酸负载物质的一些具体实例示于下表。这些脂肪酸的衍生物同样适合,因而也在本文中予以考虑。

[0073] 表1:单烯酸的实例

| [0074] | 脂肪酸链中的碳原子总数 | 双键开始的碳序数<br>(“c”表示顺式双键; “t”表示反式双键)                                         |
|--------|-------------|----------------------------------------------------------------------------|
|        | 10          | 4c                                                                         |
| [0075] | 12          | 4c                                                                         |
|        | 14          | 4c 和 9c                                                                    |
|        | 16          | 3t, 4c, 5t, 6c, 6t, 9c(棕榈油酸)和 11c                                          |
|        | 18          | 3t, 5c, 5t, 6c(岩芹酸), 6t, 9c(油酸), 10c, 11c(顺-11-十八碳烯酸), 11t (11-十八碳烯酸)和 13c |
|        | 20          | 5c, 9c (顺-9-二十碳烯酸), 11c, 13c 和 15c                                         |
|        | 22          | 5c, 11c(廿二碳烯酸), 13c (芥酸)和 15c                                              |
|        | 24          | 15c (鲨油酸、神经酸)                                                              |
|        | 26          | 9c 和 17c (西门木烯酸)                                                           |
|        | 28          | 9c、19c (三十碳烯酸)                                                             |
|        | 30          | 21c                                                                        |

[0076] 含有至少一对亚甲基间隔的不饱和键的不饱和脂肪酸同样是合适的负载物质。“亚甲基间隔的不饱和键”意指一个碳碳双键或者三键通过至少一个亚甲基(即CH<sub>2</sub>)与另一个碳碳双键或三键分隔开。这类负载物质的具体实例包括但不限于n-1系来源于9、12、15-16:3;n-2系来源于9、12、15-17:3、15:3、17:3、17:4、20:4;n-3系来源于9、12、15-18:3、15:2、15:3、15:4、16:3、16:4、18:3( $\alpha$ -亚麻酸)、18:4、18:5、20:2、20:3、20:4、20:5(EPA)、21:5、22:3、22:5(DPA)、22:6(DHA)、24:3、24:4、24:5、24:6、26:5、26:6、28:7、30:5;n-4系来源于9、12-16:2、16:2、16:3、18:2、18:3;n-5系来源于9、12-17:2、15:2、17:2、17:3、19:2、19:4、20:3、20:4、21:4、21:5;n-6系来源于9、12-18:2、15:2、16:2、18:2(亚油酸)、18:3( $\gamma$ -亚麻酸)、20:2、20:3、20:4(花生四烯酸)、22:2、22:3、22:4(肾上腺酸)、22:5、24:2、24:4、25:2、26:2、30:4;n-7系来源于9-16:1、15:2、16:2、17:2、18:2、19:2;n-8系来源于9-17:1、15:2、16:2、17:2、18:2、19:2;n-9系来源于9-18:1、17:2、18:2、20:2、20:3、22:3、22:4;n-11系19:2和n-12系20:2。在一个特定的具体实例中,负载物质可包括花生四烯酸。

[0077] 在上一段(以及整篇申请)中,通过首先称为“n-x系”来标识化合物,其中x为脂肪酸中第一个双键开始的位置。编号方案始于脂肪酸的末端,其中,例如,末端CH<sub>3</sub>基团被指定为位置1。从这个意义上说,n-3系应为如上所述的 $\omega$ -3脂肪酸。下一个数标识脂肪酸中碳原子总数。第三个数在冒号之后,标识脂肪酸中的双键总数。因此,例如,在n-1系中,16:3指具有3个双键的16个碳长的脂肪酸,每个双键由亚甲基分隔开,其中第一个双键开始于位置1,即脂肪酸的末端。在另一个实例中,在n-6系中,18:3指具有3个由亚甲基分隔开的双键的18碳长脂肪酸、双键起始于位置6即距脂肪酸末端第6个碳,诸如此类。

[0078] 含有至少一对亚甲基间隔的不饱和键的负载物质的其他实例示于表2。

[0079] 表2:多烯酸的实例

| 脂肪酸链中的碳原子总数 | 双键开始的碳序数<br>(“c”表示顺式双键; “t”表示反式双键)                                                                             |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 18          | 5, 9<br>5, 11<br>2t, 9, 12<br>3t, 9, 12<br>5t, 9, 12<br>5, 9, 12<br>5, 11, 14<br>3t, 9, 12, 15<br>5, 9, 12, 15 |
| 20          | 5, 11<br>5, 13<br>7, 11<br>7, 13<br>5, 11, 14<br>7, 11, 14<br>5, 11, 14, 17                                    |
| 22          | 5, 11<br>5, 13<br>7, 13<br>7, 15<br>7, 17<br>9, 13<br>9, 15                                                    |

[0082] 含有共轭不饱和键的合适负载物质的具体实例包括但不限于表3中的那些实例。“共轭不饱和键”意指至少一对碳碳双键和/或三键键合在一起,它们之间没有亚甲基(CH<sub>2</sub>)基团(例如-CH=CH-CH=CH-)。

[0083] 表3:共轭多烯酸的实例

| 脂肪酸链中的<br>碳原子总数 | 双键开始的碳序数<br>(“c”表示顺式双键; “t”表示反式双键)                                                                                                                                                            |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10              | 2t, 4t, 6c<br>2c, 4t, 6t<br>3t, 5t, 7c<br>3c, 5t, 7t                                                                                                                                          |
| 12              | 3, 5, 7, 9, 11                                                                                                                                                                                |
| 14              | 3, 5, 7, 9, 11                                                                                                                                                                                |
| [0084]          | 18<br>10t, 12t<br>8c, 10t, 12c (jacaric)<br>8t, 10t, 12c (十八碳三烯酸)<br>8t, 10t, 12t<br>9t, 11t, 13c (梓树酸)<br>9c, 11t, 13t ( $\alpha$ -桐酸)<br>9c, 11t, 13c (石榴油酸)<br>9t, 11t, 13t ( $\beta$ -桐酸) |
| [0085]          | 9c, 11t, 13t, 15c ( $\alpha$ -十八碳四烯酸)<br>9t, 11t, 13t, 15t ( $\beta$ -十八碳四烯酸)                                                                                                                 |

[0086] 在合适负载物质的以上实例中,也可使用所公开负载物质的衍生物。“衍生物”意指脂肪酸酯(例如甲酯和乙酯)、脂肪酸盐(例如钠盐和钾盐)、以及甘油三酯、甘油二酯和甘油单酯、甾醇酯、抗氧化剂-油轭合物(例如棕榈酸抗坏血酸酯)和天然衍生物例如呋喃型化合物(furanoid)脂肪酸衍生物。

[0087] 本文公开的负载物质也可来自于本文公开来源的粗品油、半精制的(也称为碱精制的)或精制的油。再另外,所公开组合物和方法可使用含有再次酯化的甘油三酯的油。

[0088] 本文考虑,可使用所公开负载物质中的一种或多种。例如所公开的递送装置可含有两种或多种不同负载物质。另外,负载物质可以约1%至约50%的量存在,以微胶囊的重量计。在具体的实例中,负载物质可以约1%至约40%、约1%至约30%、约1%至约20%、约1%至约15%或约1%至约10%的量存在,以微胶囊的重量计。

[0089] 在一个实例中,负载物质并非脂肪酸轭合物。脂肪酸轭合物为已偶联至(例如键合至)另一个化学部分例如金属(如铬)或辅助因子( $\text{CoQ}_{10}$ )的脂肪酸。在其他实例中,负载物质不为具有低界面间张力(IT)(即具有小于约15达因/cm界面间张力)的油。在其他实例中,负载物质为这样的脂肪酸轭合物或低IT油。

[0090] 在一个实例中,负载物质可为抗氧化剂或可含有抗氧化剂。合适的抗氧化剂实例包括但不限于酚类化合物、植物提取物或含硫化合物。在本文公开的某些实例中,抗氧化剂可为抗坏血酸或其盐例如抗坏血酸钠。在其他实例中,抗氧化剂可为柠檬酸或其盐。在另外

的其他实例中,抗氧化剂可为维生素E、CoQ<sub>10</sub>、叶黄素、玉米黄原胶(zeaxanthan)、胡萝卜素(例如β胡萝卜素)、生育酚、极性更强的抗氧化剂的脂溶性衍生物例如脂肪酸抗坏血酸酯(例如棕榈酸抗坏血酸酯)、植物提取物(例如迷迭香油、鼠尾草油和牛至油(oregano oil))、海藻提取物,和合成抗氧化剂(例如BHT、TBHQ、乙氧基喹、槲酸烷基酯、氢醌、生育三烯酚)、或者它们的混合物。

[0091] 所公开的负载物质还可为或者可含有其他一种或多种营养素例如维生素、其他微量元素(例如锌)、矿物质等。另外,负载物质可含有其他组分例如防腐剂、抗微生物剂、抗氧化剂、螯合剂、增稠剂、香味剂、稀释剂、乳化剂、分散剂或粘合剂,包括它们的任一混合物。

[0092] 此外,负载物质可具有低界面间张力。例如,合适的负载物质可具有低于约20、低于约15、低于约11、低于约9、低于约7或者低于约5达因/cm的界面间张力。在其他实例中,负载物质可具有约0.1至约20、约1至约15、约2至约9、约3至约9、约4至约9、约5至约9或者约2至约7达因/cm的界面间张力。在又另外的实例中,负载物质可具有约0.1、0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10.0、10.5、11.0、11.5、12.0、12.5、13.0、13.5、14.0、14.5、15.0、15.5、16.0、16.5、17.0、17.5、18.0、18.5、19.0、19.5,或者20.0的界面间张力,其中任一所述数值如果合适均可构成上端点或下端点。在具体的实例中,负载物质可为界面间张力约0.5、0.6、0.7、0.8、0.9或者1.0达因/cm的海藻油。负载物质还可为界面间张力约3.0、3.1、3.2、3.3或者3.4达因/cm的真菌油。

[0093] 负载物质的界面间张力可通过本领域已知的方法确定。例如,负载物质至标准明胶溶液或者负载物质至蒸馏水的界面间张力可用Fisher界面张力计(Fisher Surface Tensiomat)来测定。通常,可将标准的明胶溶液或者蒸馏水倾倒至试样容器内,该试样容器置于张力计的试样台之上。然后可将负载物质添加至试样容器内。可提升试样,从而使张力计的环浸入负载物质中。界面间张力是环穿过负载物质和标准明胶溶液的界面、或负载物质和蒸馏水的界面(这取决于使用的是哪一个实验计划)时,对环上向下的力的测量。

[0094] 本文所公开的负载物质界面间张力测量值是指使用标准的明胶溶液(50℃)如上所述测定得到的数值,所述标准的明胶溶液含有溶于蒸馏水中的3.3% (w/w) 240布卢姆犹太鱼明胶(例如获自LAPI, Tuscany, Italy)、0.5% (w/w) 抗坏血酸钠和0.33% (w/w) 多磷酸盐溶液。

[0095] 另外,所公开微胶囊中负载物质的有效负载可为约20%至约90%、约50%至约70%、或者约60%,以微胶囊的重量计。在其他实例中,所公开的微胶囊可含约20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85或者90%,以微胶囊的重量计,其中任一所述数值如果合适均可构成上端点或下端点。

[0096] 具体实例

[0097] 本文公开了含有任一所述壳层材料和任一所述负载物质的微胶囊的具体实例。一些具体的实例包括但不限于其中壳层材料为复合凝聚体例如明胶和多磷酸盐的凝聚体的微胶囊。在某些实例中,壳层材料可包括布卢姆数为约0至约50的明胶。在许多情况下,可使用的负载物质可包括海生动物油(例如鱼油 and 海藻油)。含有ω-3脂肪酸例如EPA和DHA的负载物质也是所希望的。另外,ω-3脂肪酸的衍生物例如甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯、烷基酯、甾醇酯、抗氧化剂酯(例如抗坏血酸酯和柠檬酰基酯(citryl ester))和咪唑型化合物酯也是合适的负载物质。

[0098] 一些特别合适的微胶囊包括含有鱼油的微胶囊。这类鱼油的实例包括但不限于沙丁鱼油、鲱鱼油、鲑鱼油和/或鲔鱼油。鱼油在本文中也可通过油中存在的EPA和DHA或它们的衍生物的近似比例来提及。例如,18:12的油通常含有约18:12的EPA对DHA(或者例如它们的甘油三酯)的比。同样,5:25的油通常含有约5:25的EPA对DHA的比。这类油中的任何一种均可包封在含有鱼和/或猪明胶的复合凝聚体中。这类微胶囊可以是公认安全级(Generally Regarded as Safe,GRAS),犹太明胶和/或伊斯兰明胶。同样,这类微胶囊可具有至少约130mg DHA或者至少约150mg EPA和DHA每克粉剂。另外,抗氧化剂例如抗坏血酸、柠檬酸和/或磷酸(或其盐)可存在于这类微胶囊中。

[0099] 本文所公开食物制品的一些具体实例包括每克微胶囊具有约130mg DHA的微胶囊(例如其中负载物质含有来源于鲔鱼和/或鲑鱼的5:25油的微胶囊),并且该微胶囊的外壳层包含猪明胶或鱼明胶。在另一个具体实例中,本文公开的食物制品可包括每克微胶囊具有约150mg DHA和EPA的微胶囊(例如其中负载物质含有来源于沙丁鱼和/或鲱鱼的18:12油的微胶囊),并且该微胶囊的外壳层含有猪明胶或鱼明胶。

[0100] 特别合适的微胶囊公开于美国专利No.6,974,592和6,969,530和美国公开文本No.2005-0019416-A1中,至少就其对微胶囊、其制备方法和其使用方法的公开内容而言,这三篇文献的全部内容通过引用纳入本文。

[0101] 制备微胶囊的方法

[0102] 通过本文公开方法制得的微胶囊通常兼具与本文所公开的食物制品、补剂、制剂载体和方法相匹配的有效负载和结构强度。在一个实例中,美国专利No.6,974,592和6,969,530以及美国公开文本No.2005-0019416-A1——其全部内容通过援引纳入本文——中公开的方法可用来制备微胶囊。还考虑可在单核或多核微胶囊的外壳层上添置一层或多层其他壳层。在一个实例中,可使用在国际公开文本No.WO 2004/041251 A1——其全部内容通过援引纳入本文——中描述的技术来向单核或多核微胶囊上添加其他壳层。

[0103] 通常,合适的微胶囊可通过包含以下步骤的方法制得:提供含有第一聚合物组分和负载物质的乳状液;将第二聚合物组分添加至所述乳状液中;调节pH、温度、浓度、混合速度,或它们的组合,从而形成含有初级壳层材料的水性混合物,其中所述初级壳层材料含有所述第一和第二聚合物组分,并且包裹所述负载物质;将水性混合物冷却至所述初级壳层材料胶凝点以上的温度,直至所述初级壳层材料形成团聚体;和将所述水性混合物进一步冷却从而形成包裹所述团聚体的外壳层。

[0104] 在这些方法中,第一聚合物组分和第二聚合物组分可与本文所描述的初级壳层材料和外壳层材料的任何一种相同。也即,第一和第二聚合物组分可成为所公开的微胶囊制备方法中的初级壳层材料和/或外壳层材料。另外,本文所述任一负载物质均可用于这些微胶囊制备方法中。

[0105] 在所公开的方法中,形成负载物质、壳层材料的第一聚合物组分以及壳层材料的第二聚合物组分的水性混合物。该水性混合物可为机械混合物、悬浮液或乳状液。在使用液态负载物质尤其是疏水性液体时,水性混合物可为负载物质和聚合物组分的乳状液。在另一个实例中,以水溶液提供第一聚合物组分、以及加工助剂例如抗氧化剂。然后,可通过使用例如均化器将负载物质分散到水性混合物中。如果负载物质为疏水性液体,则形成乳状液,其中所述第一聚合物组分的一部分开始在负载物质的单个液滴周围沉积,从而开始形

成初级壳层。若负载物质是固体颗粒,则形成悬浮液,其中所述第一聚合物组分的一部分开始在单个颗粒周围沉积,从而开始形成初级壳层。此时,可将另外的第二聚合物组分水溶液添加至该水性混合物中。

[0106] 在本文所公开的微胶囊制备方法中,提供第一聚合物组分和负载物质的乳状液可通过本领域已知的方法和设备例如均化和高压泵/高剪切泵来实现。例如,乳化可通过在约1,000至约15,000rpm下乳化来进行。乳化步骤可通过取出混合物试样并使用诸如显微术、光散射、浊度等方法对其进行分析来监控。通常,可进行乳化直至获得小于约1,000、750、500、100或者10nm的平均液滴大小。不希望囿于理论地,认为通过改变乳化速度,可以产生单核或多核微胶囊。例如,使用较低乳化速度(例如1,000至2,000rpm)时,负载物质的液滴足够大从而形成单颗粒,该单颗粒在进行包封时形成单核微胶囊。相反,若使用较高乳化速度(例如5,000至15,000rpm),则所得到的负载物质液滴通常较小(例如1至10 $\mu$ m)。这些小液滴可具有更高的表面能,并且在相应地调节pH和/或温度时容易形成团聚体,导致在包封时形成多核微胶囊。颗粒大小可使用本领域已知的任何常规设备测量,例如COULTER™ LS230粒度分析仪,Miami,Fla.USA。

[0107] 乳化步骤可在高于室温、高于30、40、50、60、70或者80℃进行,其中任一所述数值在合适时均可构成上端点或下端点。具体实例包括在约30℃至约60℃或者约40℃至约50℃对混合物进行乳化。

[0108] 还考虑,可将亦在本文中描述的抗氧化剂和/或表面活性剂添加至乳状液和/或水性混合物中。所述抗氧化剂和/或表面活性剂可在获得乳状液之前、期间和/或之后添加。另外,在包括负载物质、壳层材料、抗氧化剂和其他组合物的整个体系中,抗氧化能力处于抗氧化剂用量给定时的某一水平。因此,在本文公开的微胶囊的制备方法中,在乳化、混合、凝聚和/或冷却的任一过程或整个过程中用惰性气体例如氮气吹洗,可防止抗氧化剂被空气中的氧气消耗,并延缓负载物质在储存期间的氧化。还可防止由于微囊化过程中的氧化所导致的臭味化合物的形成。

[0109] 还考虑,可向乳状液和/或水性混合物中添加螯合剂。脂质的自氧化可由金属离子尤其是铁离子和铜离子催化。因此,金属离子的螯合有助于延缓氧化,并延长其“停滞期”,由此延长散装油或已包封油的贮存期限。同抗氧化剂一样,螯合剂可在获得乳状液之前、期间和/或之后添加。合适螯合剂的实例包括但不限于乙二胺四乙酸二钠——食品加工中最常用的螯合剂之一,柠檬酸、肌醇六磷酸、苹果酸、酒石酸、草酸、琥珀酸、多磷酸等。

[0110] 水性混合物中提供的壳层材料的聚合物组分的量通常足以形成微胶囊的负载团聚体的初级壳层和外壳层。所提供的负载物质的量可为水性混合物重量的约1%至约15%,约3%至约8%或者约6%。

[0111] 可对pH、温度、浓度、混合速度或其组合进行调节,从而形成含有初级壳层材料的水性混合物,其中所述初级壳层材料包括第一和第二聚合物组分,并包裹负载物质。若存在多于一种类型的聚合物组分,则在组分之间会发生复合凝聚,从而形成凝聚体,该凝聚体在负载物质周围进一步沉积从而形成壳层材料的初级壳层。pH的调节取决于待形成壳层材料的类型。例如,可将pH调节至3.5至5.0或者4.0至5.0的数值。若混合物的pH始于所需范围,则略需要或不需要进行pH调节。

[0112] 水性混合物的初始温度可为约20℃至约60℃或者约30℃至约50℃。

[0113] 可对混合进行调整,从而具有良好的混合而不会在微胶囊形成时将其破坏。具体的混合参数取决于所使用的设备类型。可使用本领域已知的多种混合设备中的任何一种。在一个实例中,可使用轴流式叶轮例如LIGHTNTN™ A310或者A510。

[0114] 在本文公开的多个实例中,所公开微胶囊的初级壳层和外壳层可含有复合凝聚体。复合凝聚体可由第一和第二聚合物组分形成。例如,初级壳层和外壳层可包含明胶和多磷酸盐的复合凝聚体。对于复合凝聚体和初级壳层与外壳层,第一和第二聚合物组分的全部结合均在本文考虑之中。

[0115] 然后可在冷却速率和混合参数受控条件下冷却水性混合物,从而使初级壳层团聚形成包封的初级壳层的团聚体。不希望囿于理论地,包封的团聚体本身是离散颗粒。在壳层材料胶凝点以上的温度控制包封团聚体的形成,并使过量的壳层材料形成更厚外壳层是有利的。还可以在这一阶段加入更多的聚合物,其中所述聚合物与所使用的壳层材料相同或不同,目的是增厚外壳层和/或产生具有不同组成的初级壳层和外壳层的微胶囊。外壳层包封初级壳层的团聚体从而形成硬包封的微胶囊的团聚体。

[0116] 冷却水性混合物可通过本领域已知的方法(例如使用冷却装置)来完成。冷却速率可为约1℃每约1至约100分钟。例如,冷却速率可为约1℃每约1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或者100分钟,其中任一所述数值如果合适均可构成上端点或下端点。在具体的实例中,冷却速率可为约1℃/5分钟。可进行冷却,直至混合物达到约5℃至约10℃、例如约5℃的温度。

[0117] 加工助剂可包含在壳层材料(例如初级壳层和/或外壳层)中。基于多个理由,可使用加工助剂。例如,它们可用来促进初级微胶囊的团聚,稳定乳状液体系,改进外壳层的性质,控制微胶囊大小和/或起抗氧化剂作用。一方面,加工助剂可为乳化剂、脂肪酸、脂质、蜡、微生物细胞(例如酵母细胞系)、粘土,或者无机化合物(例如碳酸钙)。不希望囿于理论地,这些加工助剂可改善微胶囊的屏障性。一方面,可向壳层材料中添加一种或多种抗氧化剂。抗氧化剂性能在加工期间(例如凝聚和/或喷雾干燥期间)以及形成之后的微胶囊中(即延长贮存期限)均是有用的。优选地,可使用起到多种功能的少数几种加工助剂。一方面,抗氧化剂可为酚类化合物、植物提取物或者含硫氨基酸。一方面,可使用抗坏血酸或者柠檬酸(或其盐例如抗坏血酸钠或抗坏血酸钾或者柠檬酸钠或柠檬酸钾)来促进初级微胶囊的团聚、控制微胶囊大小以及起到抗氧化剂的作用。抗氧化剂可以约100ppm至约12,000ppm或约1,000ppm至约5,000ppm的量使用。也可使用其他加工助剂例如金属螯合剂。例如,可使用乙二胺四乙酸来结合金属离子,这可减少负载物质的催化氧化。

[0118] 在所公开的微胶囊中,壳层材料还可是交联状的。因此,所公开的方法还可包括添加交联剂。可加入交联剂,从而通过交联外壳层和初级壳层两者中的壳层材料来进一步提高微胶囊的刚性,以及使得壳层在水性介质和油性介质中均不可溶。在一个实例中,在微胶囊的外壳层产生之后添加交联剂。可使用任何合适的交联剂,并且交联剂的选择可根据第一和第二聚合物组分的选择而改变。在另一个实例中,交联剂可为酶交联剂(例如转谷氨酰胺酶)、醛类(例如甲醛或者戊二醛)、鞣酸、明矾,或其混合物。在另一方面,交联剂可为植物提取物或者酚。还可考虑,一种或多种负载物质(例如抗氧化剂)可与交联剂一起使用。当微胶囊将用于待递送至生物体的制剂中时,交联剂优选是无毒的或者足够低毒性的。所使用的交联剂的量取决于所选择的组分,并且可按需要进行调整从而提供更大或更小的结构刚

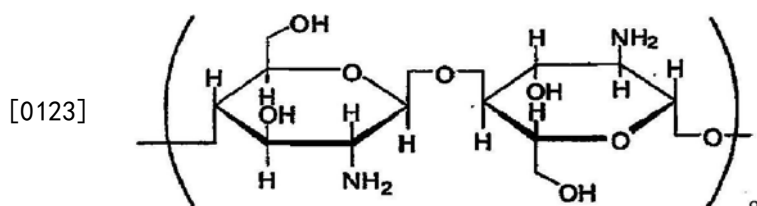
性。一方面,可使用的交联剂的量为约0.1%至约5.0%、约0.5%至约5.0%、约1.0%至约5.0%、约2.0%至约4.0%或者约2.5%,以第一聚合物组分的重量计。通常,本领域的技术人员通过简单实验就能常规确定任何给定情况下的所需量。可在加工的任何阶段加入交联剂,但是,通常可在冷却步骤之后加入。

[0119] 另外,在一些应用中,使用转谷氨酰胺酶来交联微胶囊可能并不理想(例如温度和pH太低和/或转谷氨酰胺酶昂贵)。因此,本文中考虑,可在所公开方法中使用戊二醛来交联所公开的微胶囊。在某些实例中,包含氨基酸或蛋白质的一种或多种组合物的使用,可与交联反应中完全或部分未反应的残留戊二醛反应。即,未反应和半反应的戊二醛(即具有一个仍有活性的醛基基团)可用蛋白质上赖氨酸的 $\epsilon$ 氨基或其他氨基基团中和,从而使得最终产物更安全。从这个意义上说,含有氨基酸和/或蛋白质的组合物可通过填充任意孔来改进微胶囊壳层,并可中和来自交联反应的戊二醛。这一方法还不再需要在交联之后洗涤微胶囊,因为该微胶囊基本不含戊二醛。交联还可用京尼平(genipin)(例如用京尼平和羧甲基脱乙酰壳多糖)来完成。

[0120] 另外,所公开的微胶囊可用水洗涤和/或干燥以提供自由流动粉剂。因此,所公开的微胶囊制备方法可包括微胶囊干燥步骤。干燥可通过本领域已知的多种方法完成,例如冷冻干燥、乙醇干燥或喷雾干燥。一方面,喷雾干燥可用于干燥微胶囊。喷雾干燥技术公开于“Spray Drying Handbook”,K.Masters,5th edition,Longman Scientific Technical UK,1991中,至少就该文献对喷雾干燥方法的教导而言,其公开内容通过援引纳入本文。

[0121] 凝聚前加入糖

[0122] 在某些实例中,可在乳化和凝聚前加入本文公开的糖例如多糖类物质脱乙酰壳多糖、甲壳质及其他糖,从而使微胶囊具有改进的不渗透性。不希望囿于理论地,将糖添加至聚合物组分(例如明胶)溶液中可增加介质的粘度,并因而有助于乳化之后油滴的稳定。进一步来说,由D-葡萄糖胺单元构成的多糖类物质脱乙酰壳多糖具有多个如下所示的氨基基团:



[0124] 因此,在某些pH下,阳离子分子在凝聚期间将参与静电相互作用。然后脱乙酰壳多糖将与第一和第二聚合物材料(例如明胶-多磷酸盐凝聚体)一起形成“复合”壳层材料。

[0125] 另外,转谷氨酰胺酶(TGase)可交联蛋白质(即明胶)(图1),包括掺有脱乙酰壳多糖的明胶。尽管并非赖氨酸上的所有氨基基团和明胶上的所有谷氨酰胺残基均通过TGase交联,但是将糖如脱乙酰壳多糖掺入壳层材料可形成另外的交联,从而在明胶分子之间形成桥连。因此,壳层强度将更大,并且孔径可降低(因而有更好的氧屏障)(图2)。

[0126] 壳层形成和交联之后加入糖和/或氨基酸

[0127] 在另一个实例中,可在微胶囊形成之后、但在与转谷氨酰胺酶交联之前或之后,将氨基酸例如赖氨酸和/或谷氨酰胺加入微胶囊中。如上所述,为在赖氨酸和谷氨酰胺的氨基基团之间形成交联,这两个氨基残基必须有正确的空间位置,这样TGase才可催化该反应。

可假定不是所有的氨基基团均能够形成交联。因此,在壳层形成和交联之后,明胶壳层材料上尚有氨基基团。加入赖氨酸和谷氨酰胺时,TGase能够将其分别连接至明胶分子的谷氨酰胺和赖氨酸残基上。因此,这可在壳层孔内形成氨基酸的连接,并可改进微胶囊的屏障性。

[0128] 还可使用多糖如脱乙酰壳多糖和氨基酸的结合物。例如,壳层形成和壳层交联之后添加脱乙酰壳多糖时,它会连接至赖氨酸和谷氨酰胺残基上,或在明胶分子之间或者具有赖氨酸有效NH<sub>2</sub>部分和/或谷氨酰胺有效NH<sub>2</sub>部分的区域之间形成桥连。

[0129] 脱乙酰壳多糖与赖氨酸和谷氨酰胺一起加入时,在某些情况下效果可更好,因为它们可匹配不同大小的孔。

[0130] 在某些情况下,使用赖氨酸和谷氨酰胺可促进水分吸附,这是所不想要的。因此,本文公开的是单独、组合或与谷氨酰胺和/或脱乙酰壳多糖组合使用氨基酸例如半胱氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸和酪氨酸。由于这些氨基酸比赖氨酸疏水性更强,因此这类微胶囊粉剂可具有更好的水分屏障。因此,粉剂的结块情形可得到缓解。

[0131] 加蜡

[0132] 疏水性材料例如蜡可具有良好的水分屏障特性,尤其是与蛋白质和碳水化合物相比较。因此,本文公开的是其中多核团聚体内的空白体积含有蜡颗粒的微胶囊。加入蜡颗粒可填充团聚体中的空间以及壳层的孔(图3)。可在微胶囊制备过程的多个时间点加入蜡。例如,可在凝聚之前将蜡(例如蜡颗粒的微乳液)加入乳状液和/或水性混合物中。或者抑或另外,可在壳层形成和交联后加入蜡(例如喷雾干燥前)。通过这种方式,蜡可形成保护层,由此改善微胶囊的水分和氧屏障(图4)。

[0133] 壳层形成和交联之后共喷雾干燥保护性糖和/或蛋白质

[0134] 在壳层形成并通过交联硬化之后,微胶囊可以浆体形式在相关应用中直接使用,或者将微胶囊通过脱水过程例如喷雾干燥转化成干粉产品。将所公开的微胶囊与保护性材料一起共喷雾干燥可进一步改进负载物质的稳定性。保护性组合物包括但不限于脂质和蜡、碳水化合物、糖、氨基酸、肽和蛋白质,如本文所述。通过填充壳层的孔和/或包覆壳层表面,保护性材料可在共喷雾干燥之后提供对水分和氧的额外的屏障。可将一种或多种这些保护性组合物以干粉形式或溶液(例如溶于水)形式添加到微胶囊浆体中。可在即将对浆体进行喷雾干燥之前施用保护性组合物,从而使得有足够的时间来溶解和混合。

[0135] 碳水化合物具有比蛋白质和脂质更高的玻璃化转变温度(即在分子流动性方面更稳定)。碳水化合物还具有比蛋白质和脂质更好的氧屏障(处于干粉状态时)。与碳水化合物一起共喷雾干燥微胶囊可形成更稳定的基质,它可提供更好的保护防止氧攻击被包封的负载物质。与微胶囊共喷雾干燥的多糖可主要通过微胶囊壳层表面上形成保护性基质作为包覆层而提供增强的不渗透性。当包覆材料具有两亲部分时,这类形成薄膜的材料由于其疏水部分表现出改进的水分和氧屏障特性。这类保护性材料的实例在本文中公开,并且包括阿拉伯胶和改性淀粉,例如辛烯基琥珀酸淀粉钠。除壳层表面上的基质包覆层外,中等大小的碳水化合物分子或者小的糖也可分散到壳层聚合物的多孔网状结构中,阻断氧和/或挥发性化合物例如臭味化合物和异味(off-odor)化合物的通路。

[0136] 在喷雾干燥前将蛋白质掺入微胶囊可帮助产生具有改进的干燥性能的无味且稳定的粉剂。热变性蛋白质可经历不可逆的热胶凝作用,这会在微胶囊表面形成稳定的包覆层。干燥前加热混合物也可减少臭味化合物。蛋白质共喷雾干燥组合物还可包括增塑剂例

如甘油、山梨糖醇、单糖、二糖或寡糖(例如乳糖)。小分子例如寡肽和疏水性氨基酸也可填充壳层材料的多孔分子网状结构,以及在微胶囊表面形成包覆用薄膜。

[0137] 掺入干燥剂//抗结块剂来改进粉剂流动性

[0138] 还可使用干燥剂或者抗结块剂来帮助产生自由流动粉剂。通常,干燥剂具有高的孔隙度,这可有助于吸附由于原材料或脂质氧化所致的表面油和气味化合物。合适干燥剂和/或抗结块剂的实例包括但不限于HUBERSORB™和ZEOTHIX™(J.M.Huber Corp;Harve de Grace,MD)和CAPSUL™(National Starch&Chemical Co.)和VITACEL™(J.Rettenmair USA;Schoolcraft,MI)。

[0139] 将抗氧化剂掺入粉剂

[0140] 在其他实例中,本文公开了将抗氧化剂掺至初级壳层、外壳层,或者初级壳层材料和外壳层材料两者之内和/或之上的方法。所公开的方法包括:提供微胶囊,提供包含聚合物组分和抗氧化剂的乳状液;混合该乳状液和微胶囊,由此提供壳层材料包含该抗氧化剂的微胶囊。合适的抗氧化剂包括但不限于CoQ<sub>10</sub>、叶黄素、玉米黄原胶、胡萝卜素、以及它们的结合物。它们可单独使用,或与本文公开的氨基酸、蛋白质、糖或蜡一起使用。

[0141] 微胶囊可为任何微胶囊,但是特别适合的微胶囊为在本文公开的那些微胶囊。这类微胶囊可通过例如以下步骤制备:提供含第一聚合物组分、负载物质、第二聚合物组分的乳状液;调节pH、温度、浓度、混合速度、或者它们的组合,从而形成初级微胶囊的团聚体,其中每个单独的初级微胶囊具有一个初级壳层,其中所述负载物质由所述初级壳层包封,其中所述团聚体由外壳层包封,并且其中所述初级壳层和外壳层包含所述第一和第二聚合物组分。然后可将所得到的团聚体与抗氧化剂和第三聚合物组分的乳状液混合,所述第三聚合物组分与第一或第二聚合物组分可相同或不同。然后可将所得到的悬浮液冷却,并将被包覆的微胶囊干燥。在很多合适的实例中,微胶囊可包含在含有抗氧化剂的浆体中,并且该浆体可喷雾干燥。

[0142] 将锌掺入粉剂

[0143] 在其他实例中,本文公开了将锌掺至初级壳层、外壳层或初级壳层材料和外壳层材料两者之内和/或之上的方法。所公开的方法包括:提供微胶囊,提供包含聚合物组分和锌的乳状液;混合所述乳状液和微胶囊,从而提供壳层材料包含锌的微胶囊。锌可单独使用,或者与本文公开的氨基酸、蛋白质、糖或者蜡一起使用。

[0144] 微胶囊可为任何微胶囊,但是特别合适的微胶囊为那些本文公开的微胶囊。这类微胶囊可通过例如以下步骤制备:提供包含第一聚合物组分、负载物质、第二聚合物组分的乳状液;调节pH、温度、浓度、混合速度或者它们的结合,从而形成初级微胶囊的团聚体,其中每个单独的初级微胶囊具有一个初级壳层,其中所述负载物质由所述初级壳层包封,其中所述团聚体由外壳层包封,并且其中所述初级壳层和外壳层包含所述第一和第二聚合物组分。然后可将所得到的团聚体与抗氧化剂和第三聚合物组分的乳状液混合,所述第三聚合物组分与所述第一或第二聚合物组分可相同或不同。然后可将所得到的悬浮液冷却,并干燥被包覆的微胶囊。在很多合适的实例中,微胶囊可包含在含有锌的浆体中,并且所述浆体可喷雾干燥。

[0145] 具体实例

[0146] 在一个具体的实例中,本文公开了制备微胶囊的方法,包括:提供一种乳状液,包

含第一聚合物组分以及含糖、蜡或其结合的组合物;将负载物质、第二聚合物组分以及任选地所述组合物添加至所述乳状液;调节pH、温度、浓度、混合速度、或者它们的组合,从而形成包含初级壳层材料的水性混合物,其中所述初级壳层材料包含所述第一和第二聚合物组分,并且包裹所述负载物质;将所述水性混合物冷却至所述初级壳层材料胶凝点以上的温度,直至所述初级壳层材料形成团聚体;和进一步冷却所述水性混合物,从而在所述团聚体周围形成外壳层,其中所述初级壳层材料、外壳层或它们两者包含糖、蜡、或者它们的结合。

[0147] 在另一个具体的实例中,本文公开了制备微胶囊的方法,包括:提供一种乳状液,包含第一聚合物组分、负载物质和第二聚合物组分;调节pH、温度、浓度、混合速度或其结合,从而形成包含初级壳层材料的水性混合物,其中所述初级壳层材料包含所述第一和第二聚合物组分,并且包裹所述负载物质;将所述水性混合物冷却至所述初级壳层材料胶凝点以上的温度,直至所述初级壳层材料形成团聚体;将一种含糖的组合物添加至所述水性混合物中;和进一步冷却所述水性混合物,从而在所述团聚体周围形成外壳层,其中所述初级壳层材料、外壳层或者它们两者包含糖。

[0148] 在又另一个具体的实例中,本文公开了制备微胶囊的方法,包括:提供一种或多种微胶囊的浆体,其中所述微胶囊包含壳层材料和负载物质;将含一种或多种氨基酸、蛋白质、糖、蜡、抗氧化剂、锌、或它们的结合的组合物添加至所述浆体;以及随后干燥所述浆体。

[0149] 在又另一个具体的实例中,本文公开了制备微胶囊的方法,包括:提供一种乳状液,包含第一聚合物组分、负载物质、第二聚合物组分和向该乳状液添加的螯合剂;调节pH、温度、浓度、混合速度或其结合,从而形成包含初级壳层材料的水性混合物,其中所述初级壳层材料包含所述第一和第二聚合物组分,并包裹所述负载物质;将所述水性混合物冷却至所述初级壳层材料胶凝点以上的温度,直至所述初级壳层材料形成团聚体;和进一步冷却所述水性混合物,从而在所述团聚体周围形成外壳层。

[0150] 制剂载体

[0151] 本文还公开了包含本文所公开微胶囊的制剂载体。本文描述的任一微胶囊均可掺入制剂载体中。本文提供的制剂载体实例包括但不限于食品、饮料、营养制剂、药物制剂、洗液、乳膏或者喷雾剂。在一些其他具体的实例中,可将所公开的乳状液和/或微胶囊掺入凝胶、凝胶胶囊或者片剂中。其他载体包括粉剂或包覆有聚合物的粉剂。这类载体可通过口服给予,或者例如在为粉剂的情况下,可撒在食物上或饮料上。

[0152] 补剂

[0153] 本文还公开了含本文所公开微胶囊的营养补剂。营养补剂为任何可给予受试者或由受试者获取以提供、供给或增加一种或多种营养素(例如维生素、矿物质、必需微量元素、氨基酸、肽、核酸、寡核苷酸、脂质、胆固醇、类固醇、碳水化合物等)的化合物或组合物。例如,营养补剂可包括含有一种或多种本文公开的负载物质的组合物。

[0154] 营养补剂可包含任意量的本文所公开的微胶囊,但通常含有已确定可为受试者提供所需剂量负载物质(例如EPA和/或DHA)的量。营养补剂中微胶囊的所需的确切量将因受试者而异,取决于该受试者的物种、年龄、体重和一般状况,所治疗的饮食缺陷的严重程度,具体的给药模式等。因此,不可能指定每一种营养补剂的确切量。但是,合适的量可由本领域的普通技术人员在考虑本文教导的情况下仅使用常规实验即可确定。

[0155] 营养补剂还可包含其他一种或多种营养素例如维生素、其他微量元素、矿物质等。

另外,营养补剂可包含其他组分例如防腐剂、抗微生物剂、抗氧化剂、螯合剂、增稠剂、香味剂、稀释剂、乳化剂、分散助剂或者粘合剂。

[0156] 营养补剂通常口服,并可为适合口服给予的任意形式。例如,营养补剂通常可为片剂、软胶囊 (ge l-cap)、胶囊、液剂、囊剂或者糖浆的形式。

[0157] 可根据给定个体的推荐饮食摄取量,为人或动物设计营养补剂。这些考虑通常基于多种因素例如上述的物种、年龄和性别,它们是已知的,或可由本领域技术人员确定。在一个实例中,所公开的补剂可用作动物饲料的组成部分,所述动物例如但不限于家畜(例如猪、鸡、牛、山羊、马等)和家养宠物(例如猫、狗、鸟等)。

[0158] 药物制剂

[0159] 本文还公开了含有所公开微胶囊的药物制剂。合适的药物制剂可包含任一公开组合物和药学可接受的载体。例如,药物制剂可包含一种或多种所公开的乳状液和/或微胶囊和药学可接受的载体,所公开的药物制剂可用于治疗或预防。

[0160] “药学可接受”是指非生物学或其他方面不合需要的材料,即可将该材料给药于受试者,而不会引起任何不良的生物学效应,或者与包含有该材料的药物制剂的任一其他组分以一种有害方式发生相互作用。必然应对载体进行选择,从而使任何活性成分的降解最小和使受试者体内的不良副作用最小,正如本领域技术人员所熟知的那样。

[0161] 药物载体为本领域的技术人员所熟知。这些药物载体最通常的是将药物给予人的标准载体,包括溶液例如无菌水、盐水以及处于生理pH的缓冲溶液。合适的载体及其制剂在 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>st</sup> ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2005 中有描述,就该文献对载体和药物制剂的教导而言,将其通过引用纳入本文。通常,将合适量的药学可接受盐用于制剂中,来使制剂具有等渗性。药学可接受载体的实例包括但不限于盐水、林格氏溶液和右旋糖溶液。溶液的pH可为约5至约8(例如约7至约7.5)。其他载体包括缓释制剂,例如含所公开化合物的固态疏水性聚合物的半渗透性基质,该基质为成型制品形式,例如薄膜、脂质体、微粒或微胶囊。对于本领域技术人员而言显而易见的是,某些载体可根据例如给药途径以及被给药组合物的浓度而更为优选。其他化合物可依据本领域技术人员所使用的标准程序给药。

[0162] 除本文公开的化合物之外,药物制剂还可包括其他载体,以及增稠剂、稀释剂、缓冲剂、防腐剂、表面活性剂等等。药物制剂还可包含一种或多种其他活性成分,例如抗微生物剂、抗炎剂、麻醉剂等。

[0163] 药物制剂可根据需要局部治疗还是全身治疗、以及待治疗的区域以多种方式给药。可进行局部给药(包括眼部给药、阴道给药、经直肠给药、鼻内给药)、口服给药、吸入给药或者胃肠外给药,例如静脉滴注、皮下注射、腹膜内注射或者肌肉注射。所公开化合物可进行静脉内给药、腹膜内给药、肌肉给药、皮下给药、腔内给药或经皮肤给药。

[0164] 胃肠外给药用制剂包括无菌的水性溶液或非水性溶液、悬浮液和乳状液。非水性溶剂的实例为丙二醇、聚乙二醇、植物油例如橄榄油、海生动物油,和可注射的有机酯类例如油酸乙酯。水性载体包括水、醇溶液/水溶液以及乳状液或悬浮液,包括盐水和缓冲介质。胃肠外载体包括氯化钠溶液、林格氏葡萄糖、葡萄糖和氯化钠、乳酸林格氏和固定油。静脉内载体包括流体和营养补充剂、电解质补充剂(例如那些以林格氏葡萄糖为基础的电解质补充剂)等。还可存在防腐剂和/或其他添加剂,例如抗微生物剂、抗氧化剂、螯合剂和惰性气体

等。

[0165] 局部给药用药物制剂可包括软膏剂、洗液、乳膏、凝胶、滴剂、栓剂、喷雾剂、液剂和粉剂。常规药物载体,水性基质、粉末基质或油性基质、增稠剂等也是合乎需要的。

[0166] 口服给药用药物制剂包括但不限于粉剂或者颗粒剂、水或非水性介质中的悬浮液或溶液、胶囊、囊剂或者片剂。增稠剂、香味剂、稀释剂、乳化剂、分散助剂或者粘合剂也是合乎需要的。

[0167] 一些制剂可作为药学可接受的酸加成盐或碱加成盐潜在地给药,所述盐通过与无机酸例如盐酸、氢溴酸、高氯酸、硝酸、硫氰酸、硫酸和磷酸以及有机酸例如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸(glycolic acid)、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸和富马酸反应而形成,或者通过与无机碱例如氢氧化钠、氢氧化铵、氢氧化钾以及有机碱例如单烷基胺、二烷基胺、三烷基胺和芳基胺和被取代的乙醇胺反应而形成。

[0168] 食品

[0169] 本文还公开了包含任一公开微胶囊的食品。“食品”是指可由受试者耗用(例如吃、喝或摄取)的任意制品。在一个实例中,所公开的组合物可用作添加至食品中的营养补剂。例如,可将所公开微胶囊添加至食物或饮料中。从这个意义上说,可将所公开组合物制备为例如粉剂形式,并包含在制品例如囊中或摇振器中,可使用囊或摇振器将所公开组合物倾倒或撒在食品和饮料之上或之中。

[0170] 在一些实例中,食品可为烘焙食品、面食、肉产品、冷冻乳制品、奶产品、乳酪产品、蛋产品、调味品、汤粉(soup mix)、点心、坚果产品、植物蛋白产品、硬糖、软糖、家禽产品、经加工的果汁、砂糖(例如白砂糖或红砂糖)、调味汁、肉汁、糖浆、营养棒(nutritional bar)、饮料、干饮料粉、果酱或果冻、鱼产品或者宠物伴侣食品(pet companion food)。在其他实例中,食品是面包、玉米饼、谷类食品、香肠、鸡肉、冰淇淋、酸奶酪、奶、色拉调料、米糠、果汁、干饮料粉、液体饮料、卷状食品(roll)、饼干、薄脆饼干、水果馅饼或蛋糕。

[0171] 乳状液

[0172] 还公开了含已喷雾干燥的乳状液和一种或多种含氨基酸、蛋白质、糖、蜡或其结合的复合物的残基的组合物,所述已喷雾干燥的乳状液包含第一聚合物组分和负载物质。所述第一聚合物组分可为本文所公开的任一第一聚合物组分。同样,所述负载物质可为本文所公开的任一负载物质。再另外,所述氨基酸、蛋白质、糖、蜡及其结合可为本文所公开的那些中的任一种。

[0173] 使用方法

[0174] 所公开微胶囊还具有多种用途。例如,本文公开了通过给予受试者本文公开的微胶囊来将负载物质送递给该受试者的方法。还公开了将本文公开的微胶囊用于制备将负载物质送递给受试者的药物的用途。

[0175] 使用微胶囊可保护某些组合物免于被氧化和降解,保持负载物质新鲜。同样,由于微胶囊可掩盖某些组合物令人不愉快的气味或味道,因此本文公开的方法对于送递和补充令人不愉快的组合物特别有用。再另外,使用微胶囊可将多种原本不易补充的负载物质添加到食物中。例如, $\omega$ -3脂肪酸可在空气中降解或氧化,并对食物制备技术(例如烘焙)敏感。通过使用微囊化的 $\omega$ -3脂肪酸,可以将这些组合物添加至食物中,而不会在食物制备期间显著降解。

[0176] 特别合适的微胶囊包括那些可抵抗食物制品制备(包括食物制品的包装、运输和保存)过程中的破坏的微胶囊。在一些实例中,微胶囊所具有的大小和稠度,使其不会从食物制品的结构和组成上脱离。

[0177] 在一个具体的实例中,所公开微胶囊(包括含有所公开微胶囊的营养补剂、药物制剂、递送装置和食品)可用作脂肪酸(例如 $\omega$ -3脂肪酸)的来源,减少甘油三酯,并影响糖尿病相关的生物化学。在另一个具体的实例中,本文公开了通过给予有效量本文公开的微胶囊来补给受试者体内的 $\omega$ -3脂肪酸的方法,所述微胶囊中的负载物质包含 $\omega$ -3脂肪酸。在另一个实例中,本文公开了通过给予有效量本文所公开的乳状液和/或微胶囊来降低受试者体内胆固醇水平、甘油三酯水平或其结合的方法。

[0178]  $\omega$ -3脂肪酸对于日常生活和机能是至关重要的。例如, $\omega$ -3脂肪酸如顺式-5,8,11,14,17-二十碳五烯酸(EPA)和顺式-4,7,10,13,16,19-二十二碳六烯酸(DHA)对降低血清甘油三酯的有益效果已非常明确。同样已知晓这些化合物的其他心脏保护益处,例如预防心律失常、稳定动脉粥样硬化斑块、减少血小板凝集和降低血压。参见例如Dyrberg et al., *Omega-3 Fatty Acids: Prevention and Treatment of Vascular Disease*. Kristensen et al., eds., Bi&Gi Publ., Verona-Springer-Verlag, London, pp.217-26, 1995; O'Keefe and Harris, *Am. J. Cardiology* 2000, 85:1239-41; Radack et al., "The effects of low doses of omega-3 fatty acid supplementation on blood pressure in hypertensive subjects: a randomized controlled trial." *Arch. Intern. Med.* 1991, 151:1173-80; Harris, "Extending the cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids." *Curr Atheroscler Rep* 2005, 7:375-80; Holub, "Clinical nutrition: 4 omega-3 fatty acids in cardiovascular care." *CMAJ* 2002, 166(5):608-15. 事实上,美国心脏协会也已报道 $\omega$ -3脂肪酸可降低心血管疾病和心脏病风险。 $\omega$ -3脂肪酸的其他益处与预防和/或治疗炎症疾病和神经变性疾病、以及改进认知发育相关。参见例如Sugano and Michihiro, "Balanced intake of polyunsaturated fatty acids for health benefits." *J. Oleo Sci.* 2001, 50(5):305-11。

[0179] 脂肪酸EPA和DHA可在人体内由 $\alpha$ -亚麻酸(18:3)合成,但是,该前体分子的转化率是有限的(Muskiet et al., "Is docosahexaenoic acid (DHA) essential? Lessons from DHA status regulation, our ancient diet, epidemiology and randomized controlled trials." *J. Nutr.* 2004, 134(1):183-6)。因此,体内的EPA和DHA主要来源于饮食来源(例如含油的鱼)。已知富含鱼油的饮食对于心脏病、癌症、关节炎、变态反应以及其他慢性病具有很多有益效果。流行病临床试验表明:以鱼形式或鱼油补剂形式提高 $\omega$ -3脂肪酸的饮食摄入量可减少与心血管疾病相关的多种风险因素。参见例如The American Heart Association, Scientific Statement, "Fish Consumption, Fish Oil, Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease," November 2002; Appel et al., "Does supplementation of diet with 'fish oil' reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials." *Arch. Intern. Med.* 1993, 153(12):1429-1438; GISSI-Prevenzione Investigators, "Dietary supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial." *Lancet* 1999, 354:447-55。

[0180] 尽管已有有力证据表明 $\omega$ -3脂肪酸例如EPA和DHA在预防心血管疾病方面具有益处,但是,与赋予益处的建议每日摄入量0.65g相比,北美人对这些脂肪酸的平均日消耗量估计在0.1至0.2g之间。(Webb, "Alternative sources of omega-3 fatty acids." Natural Foods Merchandiser 2005, XXVI (8):40-4)。由于改变人群的饮食模式很困难,并且很多人不喜欢吃鱼,因此,含EPA和DHA的饮食补充是解决该问题的一个重要方法。遗憾的是,很多 $\omega$ -3脂肪酸补剂易于氧化,并且具有难闻的气味和味道。另外,对饮食补充方案的顺应需要规律,这正是通常欠缺的。考虑到 $\omega$ -3脂肪酸对健康的益处,所公开的微胶囊可用于将 $\omega$ -3脂肪酸送递给受试者。

[0181] 在所公开的使用方法中,被给予的乳状液和/或微胶囊可为本文所公开的任一组合物。例如,所公开的微胶囊可以本文所公开的任一营养补剂形式用于所公开的方法中。在另一个实例中,所公开的微胶囊可以本文所公开的任一药物制剂形式用于所公开的方法中。在又一个实例中,可将所公开的微胶囊掺入本文所公开的任一送递装置中,或者掺入本文所公开的任一食品中,并用于所公开的方法。

[0182] 可考虑的是,本文所公开的方法可通过给予多种形式的所公开微胶囊来完成。例如,可将任一所述药物制剂与本文所公开的任一食品一起给予。在另一个实例中,可将片剂或胶囊与本文所公开的任一营养补剂一起给予。在又一个实例中,可将任一所述药物制剂与本文所公开的任一送递装置和营养补剂一起给予,等等。

[0183] 剂量

[0184] 在用于上述方法或其他处理中时,或者用于本文所公开的营养补剂、药物制剂、送递装置或者食品中时,“有效量”的一种所公开微胶囊可采用纯的形式,或者可以药学可接受的盐形式,并且具有或不具有药学可接受的赋形剂、载体或其他添加剂——如果这样的形式存在。

[0185] 对于任何具体的受试者而言,具体的有效剂量水平将取决于多种因素,包括所治疗病症以及该病症的严重程度;所采用的具体组合物本身和活性;患者的年龄、体重、健康状况、性别和饮食;给药时间;给药途径;所使用的具体组合物的排出速率;治疗的持续时间;与所采用的具体组合物结合使用或同时使用的药物;以及医学领域熟知的类似因素。例如,在本领域技术范围内,较好的做法是,组合物的起始剂量水平低于达到所需疗效所需的剂量水平,并逐渐增加剂量,直至达到所需效果。如果需要,可将有效日剂量分为多个剂量来给药。因此,单个剂量组合物可含有所述量或其约数来构成日剂量。

[0186] 在存在任何禁忌症的情况下,剂量可由各医师或受试者来调节。剂量可改变,并且可以每日以一次或多次剂量给药达一天或几天。可在文献中找到对给定类别的药物产品的合适剂量的指导。

[0187] 另外,公开了通过给予受试者本文所公开的营养补剂、药物制剂、送递装置和/或食品中的任何一种将所公开的组合物送递给该受试者的方法。所公开的组合物(包括营养补剂、送递装置和药物制剂)通常可进行口服给予。

## 实施例

[0188] 下面给出以下实施例来对所公开主题的方法和结果进行说明。这些实施例无意于包括本文所公开主题的所有方面,而是用以说明具有代表性的方法和结果。这些实施例无

意于排除对于本领域技术人员而言显而易见的本发明的等同方案和变型方案。

[0189] 已努力确保数值(例如用量、温度、pH等)的准确性,但是应该考虑到存在一些错误和偏差。除非另有指明,份数为重量份,温度为℃或者室温,并且压力为大气压或接近大气压。存在各条件例如组分浓度、温度、压力以及可用于优化由所述方法获得的产品纯度和产率的其他反应范围和条件的多种变化和组合。仅需要合理的且常规的实验即可优化所述工艺条件。

[0190] 本文所公开的某些材料、化合物、组合物和组分可商购获得,或者使用本领域技术人员通常已知的技术容易地合成。例如,用于制备所公开组合物的原料和试剂可获自商业供应商例如Ocean Nutrition Canada,Ltd.(Dartmouth,Canada)、Aldrich Chemical Co.,(Milwaukee,Wis.)、Acros Organics(Morris Plains,N.J.)、Fisher Scientific(Pittsburgh,Pa.)或Sigma(St.Louis,Mo.),或者通过本领域技术人员已知的方法参考例如以下文献中阐述的步骤制备:Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis,Volumes 1-17(John Wiley and Sons,1991);Rodd's Chemistry of Carbon Compounds,Volumes 1-5 and Supplements(Elsevier Science Publishers,1989);Organic Reactions,Volumes 1-40(John Wiley and Sons,1991);March's Advanced Organic Chemistry,(John Wiley and Sons,4th Edition);Larock's Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc.,1989)。

[0191] 对照实施例A:使用275布卢姆明胶制备 $\omega$ -3微胶囊

[0192] 将275布卢姆猪皮明胶(44g)溶于水(482g),并将该溶液加热至50℃。该明胶溶液的起始pH为4.638。然后将抗坏血酸钠(7.3g)加入明胶溶液,pH为5.271。

[0193] 将高DHA鱼油(72.0g;购于Ocean Nutrition Canada Ltd.的XODHA)添加至明胶溶液中,并使用POLYTRON™均化器在7,500rpm乳化4分钟。乳化之后在显微镜下检测该乳状液,以确定油滴小且均一(直径约1-5 $\mu$ m)。

[0194] 将蒸馏水(890g)加入一个2L反应器内,并将温度维持在50℃。然后将乳状液添加至反应器内的蒸馏水中,测得pH为5.058。将溶于蒸馏水(84g)的多磷酸钠(4.4g)加入反应器内经稀释的乳状液中,所得到的混合物pH为5.821。

[0195] 然后用10%磷酸降低pH,以便形成初级微胶囊的团聚体。pH进一步降低至4.686时,次级微胶囊形成了30-50 $\mu$ m团聚体。以1℃/5分钟的平均冷却率将该混合物从50℃冷却至4℃。

[0196] 加入10%NaOH将pH调至6.0后,加入1%w/w转谷氨酰胺酶制剂(Ajinomoto USA Inc.,Fort Lee,NJ),并将温度维持在室温(~25℃)达16小时。

[0197] 然后该浆体即可应用于食品。还将其喷雾干燥来产生自由流动的粉剂。该粉剂具有44.7小时的诱导期,通过使用Oxipres(Mikrolab Aarhus A/S,Hojbjerg,DNK)于65℃在约550kPa的氧气初始压力下测量得到。

[0198] 对照实施例B:使用240布卢姆明胶制备 $\omega$ -3微胶囊

[0199] 将240布卢姆鱼明胶(44g)溶于水(320g),并将该溶液加热至40℃。该明胶溶液的起始pH为5.807。然后将抗坏血酸钠(7.3g)加入明胶溶液,且pH为5.902。

[0200] 将高DHA鱼油(72.0g;购于Ocean Nutrition Canada Ltd.的XODHA)添加至明胶溶液,并使用POLYTRON™均化器在7,500rpm乳化4分钟。乳化之后在显微镜下检测该乳状液,以

确定油滴小且均一(直径约1-5 $\mu$ m)。

[0201] 将蒸馏水(1051g)加入一个2L反应器内,并将温度维持在40℃。然后将该乳状液添加至反应器内的蒸馏水中,测得pH为5.812。然后将溶于蒸馏水(84g)的多磷酸钠(4.4g)加入反应器内经稀释的乳状液中,所得到的混合物pH为6.512。

[0202] 然后用10%磷酸降低pH,以便形成初级微胶囊的团聚体。pH进一步降低至4.773时,次级微胶囊形成了30-50 $\mu$ m团聚体。以1℃/5分钟的平均冷却率将该混合物从40℃冷却至5℃。

[0203] 加入10%NaOH将pH调至6.0后,加入1%w/w转谷氨酰胺酶制剂(Ajinomoto USA Inc.,Fort Lee,NJ)用于交联和硬化微胶囊的壳层,在5℃进行1小时,在15℃进行8小时,和在20℃进行9小时。

[0204] 然后该浆体即可应用于食品。还将其喷雾干燥来产生自由流动的粉剂。该粉剂具有43.5小时的诱导期,通过使用Oxipres(Mikrolab Aarhus A/S,Hojbjerg,DNK)于65℃在约550kPa的初始氧压力下测量得到。

[0205] 对照实施例C:使用0布卢姆明胶制备 $\omega$ -3微胶囊

[0206] 将0布卢姆鱼明胶(44g;Kenny&Ross Ltd.,Shelburne,NS)溶于水(323g),并将该溶液加热至35.6℃。该明胶溶液的起始pH为5.807。然后将抗坏血酸钠(7.3g)加入明胶溶液,且pH为6.042。然后将溶于蒸馏水(84g)的多磷酸钠(4.4g)加入该明胶溶液。该混合物在34.1℃时pH为6.306,用10%磷酸调pH至4.9。

[0207] 将高DHA鱼油(72.6g;购于Ocean Nutrition Canada Ltd.的XODHA)与明胶溶液混合,并使用POLYTRON™均化器在7,500rpm乳化4分钟。乳化之后在显微镜下检测该乳状液,以确定油滴小且均一(直径约1-5 $\mu$ m)。

[0208] 将蒸馏水(1060g)加入一个2L反应器内,并将温度维持在35℃。然后将该乳状液添加至反应器内的蒸馏水中,测得pH为4.9412。在搅拌该混合物的同时,用10%磷酸来降低pH,以便形成初级微胶囊的团聚体。pH降低至4.751之后,次级微胶囊的直径约为40 $\mu$ m。以1℃/5分钟的平均冷却率将该混合物从35℃冷却至5℃。

[0209] 加入10%NaOH将pH调至6.0后,加入1%w/w转谷氨酰胺酶制剂(Ajinomoto USA Inc.,Fort Lee,NJ),用于在5℃交联微胶囊的壳层达5个小时,然后在20℃酶硬化10小时。

[0210] 然后制备得到的微胶囊悬浮液即可应用于食品。还将其喷雾干燥来产生自由流动的粉剂。该粉剂具有36.9小时的诱导期,通过使用Oxipres(Mikrolab Aarhus A/S,Hojbjerg,DNK)于65℃在约550kPa的初始氧压力下测量得到。

[0211] 实施例1:通过在凝聚前掺入脱乙酰壳多糖来制备 $\omega$ -3微胶囊

[0212] 实施例1.1:使用240布卢姆鱼明胶和脱乙酰壳多糖(在乳化和凝聚前加入)来制备 $\omega$ -3微胶囊

[0213] 将240布卢姆鱼明胶(44g;来自Lapi Gelatine S.p.A.,Empoli,Italy)和抗坏血酸钠(7.3g)一起溶于水(256g),并加热至41℃。将溶于1%醋酸的1%脱乙酰壳多糖溶液(44g)加入明胶溶液,并考虑加入额外量的水来使水的总质量为320g。将磷酸(10%溶液,17.6mL)加入明胶溶液,使得pH为约4.5。然后将高DHA鱼油(72.0g;购于Ocean Nutrition Canada Ltd.的XODHA)加入明胶-脱乙酰壳多糖溶液,并使用POLYTRON™均化器在7,500rpm乳化4分钟。

[0214] 将蒸馏水 (752g) 加入一个2L反应器,并将温度维持在41℃。然后将乳状液加入反应器内的蒸馏水中,并在41℃搅拌混合物。将溶于蒸馏水 (300g) 的多磷酸钠 (4.4g) 以50mL等份加入反应器内经稀释的乳状液中。(多磷酸钠与脱乙酰壳多糖的比例可从50:1至5:1变化,但是该具体实例使用10:1比例)。在所有多磷酸钠溶液加入之后反应器内混合物的pH为约4.7。

[0215] 在搅拌混合物的同时,用10%磷酸将pH调至4.301,以形成30–70μm的初级微胶囊的团聚体。然后以1℃/5分钟的平均冷却速率将该混合物从41℃冷却至3℃。

[0216] 加入10%NaOH将pH调至6.0之后,加入1%w/w转谷氨酰胺酶制剂 (Ajinomoto USA Inc.,Fort Lee,NJ)。然后将该浆体保持在3℃达1小时进行交联,然后在15℃酶硬化8小时,并在20℃酶硬化10小时。

[0217] 然后制得的微胶囊悬浮液即可应用于食品。还将其喷雾干燥来产生自由流动的粉剂。该粉剂具有61小时的诱导期,通过使用Oxipres (Mikrolab Aarhus A/S,Hojbjerg,DNK) 于65℃在约550kPa的初始氧压力下测量得到。该诱导期较对照B试样提高了17.4小时。

[0218] 实例1.2:使用240布卢姆鱼明胶和脱乙酰壳多糖(通过使用两步法)制备ω-3微胶囊

[0219] 将240布卢姆鱼明胶 (44g;来自Lapi Gelatine S.p.A.,Empoli,Italy) 和抗坏血酸钠 (7.3g) 一起溶于水 (289g),并加热至41℃。将磷酸 (10%溶液) 加入明胶溶液,使pH为约4.5。然后将溶于1%醋酸的1%脱乙酰壳多糖溶液 (31.4g) 加入明胶溶液。接着将高DHA鱼油 (72.0g;Ocean Nutrition Canada Ltd.的XODHA) 加入明胶-脱乙酰壳多糖溶液,并使用POLYTRON™均化器在7,500rpm乳化4分钟。

[0220] 将蒸馏水 (752g) 和多磷酸钠 (3.14g) 加入一个2L反应器,并将温度维持在41℃。然后将乳状液加入反应器内的蒸馏水中,并在41℃搅拌该混合物。

[0221] 将溶于蒸馏水 (192g) 的多磷酸钠 (1.26g) 加入含有0.13g脱乙酰壳多糖的1%醋酸溶液 (192g) 中,并搅拌。(在该具体的实例中,多磷酸钠和脱乙酰壳多糖的比例为10:1)。然后将该脱乙酰壳多糖-多磷酸盐混合物加入反应器内经稀释的乳状液中,以形成团聚的颗粒。然后以1℃/5分钟的平均冷却速率将该混合物从41℃冷却至3℃。

[0222] 加入10%NaOH将pH调至6.0之后,加入1%w/w转谷氨酰胺酶制剂 (Ajinomoto USA Inc.,Fort Lee,NJ)。然后将该浆体保持在3℃达1小时进行交联,然后在15℃酶硬化8小时,并在20℃酶硬化10小时。

[0223] 然后制得的微胶囊悬浮液即可应用于食品。还将其喷雾干燥来产生自由流动的粉剂。该粉剂具有49.7小时的诱导期,通过使用Oxipres (Mikrolab Aarhus A/S,Hojbjerg,DNK) 于65℃在约550kPa的初始氧压力下测量得到。该诱导期较对照B试样长6.2小时。

[0224] 实施例2:通过在凝聚和壳层形成之后掺入脱乙酰壳多糖、赖氨酸和/或谷氨酰胺来制备ω-3微胶囊

[0225] 实施例2.1:使用240布卢姆鱼明胶并在凝聚之后壳层形成之前加入脱乙酰壳多糖来制备ω-3微胶囊

[0226] 将240布卢姆鱼明胶 (44g;来自Lapi Gelatine S.p.A.,Empoli,Italy) 溶于水 (320g),并加热至40℃。将抗坏血酸钠 (7.3g) 也加入该明胶溶液。然后将高DHA鱼油 (72.0g;Ocean Nutrition Canada Ltd.的XODHA) 加入明胶溶液,并使用POLYTRON™均化器在7,

500rpm乳化4分钟。

[0227] 将蒸馏水(944g)和多磷酸钠(4.4g)加入一个2L反应器,并将温度维持在40℃。然后将乳状液加入反应器中。在搅拌混合物时,使用10%磷酸将pH调至约4.3,从而形成约30-60μm的初级微胶囊的团聚体。

[0228] 然后以1℃/5分钟的平均冷却速率将该混合物从40℃冷却至3℃。在温度达23℃时,将脱乙酰壳多糖(192g含0.44g脱乙酰壳多糖的1%乙酸溶液)加入该反应器。不间断地持续冷却。

[0229] 加入10%NaOH将pH调至6.0之后,加入1%w/w转谷氨酰胺酶制剂(Ajinomoto USA Inc.,Fort Lee,NJ)。然后将该浆体保持在3℃达1小时进行交联,然后在15℃酶硬化8小时,并在20℃酶硬化10小时。

[0230] 然后得到的微胶囊悬浮液即可应用于食品。还将其喷雾干燥来产生自由流动的粉剂。该粉剂具有49.7小时的诱导期,通过使用Oxipres(Mikrolab Aarhus A/S,Højbjerg, DNK)于65℃在约550kPa的初始氧压力下测量得到。该诱导期较其对照B试样长6.2小时。

[0231] 实施例2.2:使用0布卢姆鱼明胶掺入脱乙酰壳多糖、赖氨酸和谷氨酰胺来制备ω-3微胶囊

[0232] 将0布卢姆鱼明胶(88g;Kenny&Ross Ltd.,Shelburne,NS)溶于水(640g),并将溶液加热至35℃。将抗坏血酸钠(14.6g)也加入该明胶溶液。然后将高DHA鱼油(144.0g;购于Ocean Nutrition Canada Ltd.的XODHA)与该明胶溶液混合,并使用POLYTRON™均化器在7,500rpm乳化4分钟。乳化之后在显微镜下检测该乳状液,以确定油滴小且均一(直径约1-5μm)。

[0233] 将蒸馏水(2000g)加入一个3L反应器,并将温度维持在35℃。然后将乳状液加入反应器内的蒸馏水中,并测得pH为5.98。然后将溶于蒸馏水(160g)的多磷酸钠(6.0g)加入反应器内经稀释的乳状液中。反应器中所得到的混合物pH为6.5。

[0234] 在搅拌混合物时,使用10%磷酸将pH调至4.78,从而形成直径约50μm的初级微胶囊的团聚体。然后以1℃/5分钟的平均冷却速率将该混合物从35℃冷却至4℃。

[0235] 加入10%NaOH将pH调至6.0之后,加入1%w/w转谷氨酰胺酶制剂(Ajinomoto USA Inc.,Fort Lee,NJ)。然后将该浆体在4℃保持5小时,然后在8℃保持6小时,以进行交联。然后,将溶液温热至20℃。

[0236] 制备两个相同批次的这种基础浆体,并将它们混合在一起用于进一步处理。

[0237] 实施例2.2.1:对照

[0238] 将实施例2.2的基础浆体(1000g)在室温(~25℃)下进一步交联6小时。然后将该对照浆体喷雾干燥。

[0239] 实施例2.2.2:用高MW脱乙酰壳多糖处理

[0240] 先将实施例2.2的基础浆体(1000g)转移至1.5L反应器中,用高MV脱乙酰壳多糖(131.3kDa)处理。制备溶于1.0%w/w乙酸的1.0%w/w脱乙酰壳多糖溶液(250g),并用蒸馏水稀释至0.5%w/w。然后将该0.5%脱乙酰壳多糖溶液缓慢加入1.5L反应器内的基础浆体中。将pH调至6.0,并在室温(~25℃)下将该混合物搅拌5小时。

[0241] 实施例2.2.3:用低MW脱乙酰壳多糖处理

[0242] 先将实施例2.2的基础浆体(1000g)转移至1.5L反应器中,用低MV脱乙酰壳多糖

(5.3kDa) 处理。制备溶于1.0%w/w乙酸的1.0%w/w脱乙酰壳多糖溶液(200g),并用蒸馏水稀释至0.4%w/w。然后将该0.4%脱乙酰壳多糖溶液缓慢加入1.5L反应器内的基础浆体中。将pH调至5.6,并在室温(~25℃)下将该混合物搅拌5小时。

[0243] 实施例2.2.4:用赖氨酸和谷氨酰胺处理

[0244] 先将实施例2.2的基础浆体(1000g)转移至1.5L反应器中,用赖氨酸和谷氨酰胺处理该浆体。将溶于蒸馏水(40g)的赖氨酸(5.0g)缓慢加入该1.5L反应器内的浆体中。将pH调至6.0。2小时后,将溶于蒸馏水(60.0g)的谷氨酰胺(2.0g)也缓慢加入该浆体。室温(~25℃)下将该混合物搅拌3小时。

[0245] 实施例2.2.5:用高MW脱乙酰壳多糖和谷氨酰胺处理

[0246] 先将实施例2.2的基础浆体(1000g)转移至1.5L反应器中,用高MW脱乙酰壳多糖和谷氨酰胺处理该浆体。制备溶于1%w/w乙酸的1.0%w/w脱乙酰壳多糖溶液(250g),并用蒸馏水将其稀释至0.5%w/w。然后将该0.5%脱乙酰壳多糖溶液缓慢加入该1.5L反应器内的浆体中。将pH调至6.0。2小时后,将溶于蒸馏水(60.0g)的谷氨酰胺(2.0g)也缓慢加入该浆体。室温(~25℃)下将该混合物搅拌3小时。

[0247] 然后将制得的实施例2.2.1至2.2.5的微胶囊浆体试样喷雾干燥来产生自由流动的粉剂产品。这些试样粉剂与对照试样2.2.1和对照试样C相比,全都具有改进的诱导期(表1)。

[0248] 表4:脱乙酰壳多糖、赖氨酸和谷氨酰胺处理的结果

|        | 实施例 # | 游离油 (%) | 诱导期 (小时) |
|--------|-------|---------|----------|
| [0249] | 2.2.1 | 0.032   | 44.4     |
|        | 2.2.2 | 0.027   | 55.9     |
|        | 2.2.3 | 0.081   | 68.0     |
| [0250] | 2.2.4 | 0.035   | 80.2     |
|        | 2.2.5 | 0.016   | 83.0     |

[0251] 实施例3:使用0布卢姆明胶通过在团聚和壳层形成之前掺入蜡来制备 $\omega$ -3微胶囊

[0252] 将0布卢姆鱼明胶(44.1g)溶于水(323.8g)中,并加热至35℃。将抗坏血酸钠(7.32g)以及巴西棕榈蜡微乳液(7.90g;来自Michelman Inc., Cincinnati, OH的ME28230)加入明胶溶液。将高DHA鱼油(73.54g;Ocean Nutrition Canada Ltd.的XODHA)加入明胶溶液,并使用POLYTRON™均化器在7,500rpm乳化4分钟。

[0253] 将乳状液转移至含维持在35℃的蒸馏水(1061.4g)的2L反应器中。乳状液的pH在35℃时为5.88。将5%多磷酸钠溶液(88.0g)加入该混合物,并测得pH在35℃时为6.59。搅拌该混合物的同时,使用10%磷酸将pH调节为35℃时4.68,从而形成30-60 $\mu$ m的初级微胶囊的团聚体。

[0254] 然后以1℃/5分钟的平均冷却速率将所得到的多核微胶囊混合物从35℃冷却至4℃。加入10%NaOH将pH调至6.0后,加入1%w/w转谷氨酰胺酶制剂(Ajinomoto USA Inc., Fort Lee, NJ)。然后将该浆体在5℃下保持5小时交联,然后在20℃酶硬化10小时。

[0255] 然后得到的微胶囊悬浮液即可应用于食品。还将其喷雾干燥来产生自由流动的粉剂。与没有掺入蜡的对照样(例如对照实施例C)的36.9小时相比,该粉剂具有70.5小时的诱

导期。

[0256] 实施例4:使用275布卢姆明胶通过在壳层形成之后掺入蜡来制备 $\omega$ -3微胶囊

[0257] 将275布卢姆鱼明胶(40.92g)溶于水(452g)中,并加热至50℃。将抗坏血酸钠(6.82g)加入明胶溶液。将高DHA鱼油(68.25g;来自Ocean Nutrition Canada Ltd.的XODHA)加入明胶溶液,并使用POLYTRON™均化器在6,400rpm乳化11分钟。

[0258] 将乳状液转移至含维持在50℃的蒸馏水(833.3g)的2L反应器中。乳状液的pH在51.8℃时为5.23。将5%多磷酸钠溶液(82.5g)加入该混合物,并测得pH在50.4℃时为5.66。搅拌混合物的同时,使用10%磷酸将pH调节为50.4℃时4.80,从而形成约30-60 $\mu$ m的初级微胶囊的团聚体。

[0259] 然后以1℃/5分钟的平均冷却速率将所得到的多核微胶囊混合物从50℃冷却至4℃。加入10%NaOH将pH调至6.0后,加入1%w/w转谷氨酰胺酶制剂(Ajinomoto USA Inc., Fort Lee, NJ)。然后将该浆体在室温(~25℃)下保持16小时以交联和硬化。

[0260] 将pH调至9.3,并加入巴西棕榈蜡的微乳液(187g;ME62125Am、Michelman Inc.)。该混合物的pH为8.69,并且含有总重量为46.7g的巴西棕榈蜡。

[0261] 然后得到的微胶囊悬浮液即可应用于食品。还将其喷雾干燥来产生自由流动的粉剂。与没有蜡掺入的对照样(例如对照实施例A)的44.7小时相比,该粉剂的诱导期为80小时。

[0262] 实施例5:使用240布卢姆明胶通过在壳层形成之后掺入碳水化合物和蛋白质制备 $\omega$ -3微胶囊

[0263] 实施例5.1:使用240布卢姆鱼明胶制备鱼油微胶囊的基础浆体

[0264] 将240布卢姆鱼明胶(325.8g)溶于10,000g反应器内的水(3599g)中,并在搅拌下加热至40℃。将抗坏血酸钠(49.4g)和20%磷酸溶液(60mL)加入该明胶溶液。将高DHA鱼油(565g;来自Ocean Nutrition Canada Ltd.的XODHA)加入明胶溶液,并使用高剪切泵乳化,直至液滴直径为1-5 $\mu$ m。将蒸馏水(5453.4g)加入该反应器,并将温度维持在40℃。

[0265] 然后将溶于蒸馏水(100g)的多磷酸钠(32.6g)加入反应器内的经稀释乳状液中。用20%磷酸(约100mL)将pH调至4.57,从而形成约30 $\mu$ m的初级微胶囊的团聚体。

[0266] 然后以1℃/5分钟的平均冷却速率将混合物从40℃冷却至6℃。加入10%NaOH将pH调至6.0后,加入1%w/w转谷氨酰胺酶制剂(Ajinomoto USA Inc., Fort Lee, NJ)。然后将该浆体在15℃交联9小时和在20℃交联8小时。

[0267] 然后得到的微胶囊悬浮液即可应用于包覆加工过程。还可将该悬浮液喷雾干燥来产生自由流动的粉剂。

[0268] 实例5.2:将改性淀粉掺入微胶囊

[0269] 在搅拌下,将改性淀粉(40g;来自National Starch&Chemical Co., Bridgewater, NJ的N-LOK)溶于水(60g)。将实施例5.1制备得到的基础浆体(600g)转移至1000mL烧杯内,并用磁力棒在电热板上搅拌该浆体。然后将改性淀粉的溶液加入该浆体,并继续搅拌30分钟。将该浆体喷雾干燥来产生自由流动的粉剂。

[0270] 实例5.3:将改性淀粉和乳糖掺入微胶囊

[0271] 在搅拌下,将改性淀粉(20g;来自National Starch&Chemical Co., Bridgewater, NJ的N-LOK)溶于水(30g),以制备40%悬浮液。在搅拌下,将乳糖(25g)溶于水(25g),以制备

50%溶液。将实施例5.1制备得到的基础浆体(600g)转移至1000mL烧杯内,并用磁力棒在电热板上搅拌该浆体。将淀粉和乳糖溶液充分混合,并加入该基础浆体中,将其搅拌30分钟。将该浆体喷雾干燥来产生自由流动的粉剂。

[0272] 实施例5.4:将乳糖掺入微胶囊

[0273] 通过加热和搅拌,将乳糖(50g)溶于水(50g)。然后将吐温80(5g)加入乳糖溶液。将实施例5.1制备得到的基础浆体(600g)转移至1000mL烧杯内,并用磁力棒在电热板上搅拌该浆体。将乳糖-吐温80溶液加入该浆体,并继续搅拌30分钟。将该浆体喷雾干燥来产生自由流动的粉剂。

[0274] 实施例5.5:将槭糖浆掺入微胶囊

[0275] 将实施例5.1制备得到的基础浆体(600g)转移至1000mL烧杯内,并用磁力棒在电热板上搅拌该浆体。将槭糖浆(100g;获自超市)加入该浆体,并继续搅拌30分钟。将该浆体喷雾干燥来产生自由流动的粉剂。

[0276] 实施例5.6:将蔗糖掺入微胶囊

[0277] 通过加热和搅拌,将蔗糖(50g)溶于水(50g)。然后将吐温80(5g)加入该蔗糖溶液。将实施例5.1制得的基础浆体(600g)转移至1000mL烧杯内,并用磁力棒在电热板上搅拌该浆体。将该蔗糖-吐温80溶液加入该浆体,并继续搅拌30分钟。将该浆体喷雾干燥来产生自由流动的粉剂。

[0278] 实施例5.7:将甲基纤维素掺入微胶囊

[0279] 通过加热和搅拌,将羟丙基甲基纤维素(HPMC)(5g;Methocel E3,来自DOW Chemical Co.,Midland,MI)悬浮于水(95g)中。将实施例5.1制备得到的基础浆体(600g)转移至1000mL烧杯内,并用磁力棒在电热板上搅拌该浆体。将HPMC溶液加入该浆体,并继续搅拌30分钟。将该浆体喷雾干燥来产生自由流动的粉剂。

[0280] 实施例5.8:将乳蛋白掺入微胶囊

[0281] 通过加热和搅拌,将高钙乳蛋白(50g;来自NZMP(North America) Inc.,Santa Rosa, Ca的Alaco 9090)悬浮于水(50g)中。将实施例5.1制备得到的基础浆体(600g)转移至1000mL烧杯内,并用磁力棒在电热板上搅拌该浆体。然后将乳蛋白溶液加入该浆体,并继续搅拌30分钟。将该浆体喷雾干燥来产生自由流动的粉剂。

[0282] 实施例5.9:将乳清蛋白和甘油掺入微胶囊

[0283] 通过加热和搅拌,将乳清蛋白(50g;来自NZMP(North America) Inc.,Santa Rosa, Ca的Alacen 841)溶于水(50g)中。再加入甘油(5g)。将实施例5.1制备得到的基础浆体(600g)转移至1000mL烧杯内,并用磁力棒在电热板上搅拌该浆体。将乳清蛋白-甘油溶液加入该浆体,并继续搅拌30分钟。将该浆体喷雾干燥来产生自由流动的粉剂。

[0284] 表5:各种碳水化合物和蛋白质对鱼油微胶囊稳定性的影响

| 实施例# | 诱导期 (hr) |
|------|----------|
| 5.1  | 36.0     |
| 5.2  | 91.0     |
| 5.3  | 91.0     |
| 5.4  | 116.0    |
| 5.5  | 116.0    |
| 5.6  | >116     |
| 5.7  | 36       |
| 5.8  | 63.0     |
| 5.9  | 62.0     |

[0286] 实施例6:使用0布卢姆鱼明胶来制备通过氮气吹扫感官得到改善的 $\omega$ -3微胶囊

[0287] 制备720g量的0布卢姆鱼明胶溶液(12%w/w, 35℃)。然后将抗坏血酸钠(3.6g)加入该明胶溶液。再加入高DHA鱼油(140g; Ocean Nutrition Canada Ltd.的XODHA), 并使用POLYTRON™均化器在7,500rpm以及氮气吹扫下乳化4分钟。

[0288] 将蒸馏水(1050g)加入两个2-L反应器的每一个内, 并将温度维持在35℃。再将抗坏血酸钠(5.7g)加入各反应器内的水中。将一半乳状液转移至各反应器内(约430g)。一个反应器用作对照(实施例6.1, 大气氛围下), 而另一个反应器(实施例6.2)处于恒定氮气吹扫下, 目的是排除空气中的氧, 使鱼油的氧化破坏降至最低。各反应器内的混合物均处于恒定搅拌之下, 且温度为36.0℃, pH为6.086。

[0289] 将5%多磷酸钠溶液(89.4g)加入各反应器, pH升至6.607。在使用5%磷酸将pH调至4.888之后, 各反应器内形成了次级微胶囊, 并且团聚体的直径为约50 $\mu$ m。然后以1℃/5分钟的平均速率将试样从35℃冷却至5℃。

[0290] 加入10%NaOH将pH调至6.0之后, 加入1%w/w转谷氨酰胺酶制剂(Ajinomoto USA Inc., Fort Lee, NJ)。然后将该浆体在5℃维持5小时以进行交联, 然后在20℃酶硬化10小时。

[0291] 将制得的微胶囊悬浮液喷雾干燥来产生自由流动的粉剂。粉剂试样的诱导期分别为50.8和50.3小时。如表3所示, 已发现氮气吹扫有助于改善终产品的感官。

[0292] 表6: 将浆体暴露于空气或氮气对鱼油微胶囊感官的影响

| 实施例# | 处理                | 气味         | 味道                   | IP (hr) |
|------|-------------------|------------|----------------------|---------|
| 6.1  | 没有氮气              | 极其酸臭, 腥臭   | 酸奶味, 稍有咸味, 稍有腥臭味     | 50.8    |
| 6.2  | N <sub>2</sub> 吹扫 | 酸奶味, 极淡的绿色 | 酸奶味, 有咸味, 霉味(即没有腥臭味) | 50.3    |

[0294] 实施例7: 使用275布卢姆明胶通过在浆体中掺入200mg/L Na<sub>2</sub>EDTA来制备 $\omega$ -3微胶囊

[0295] 将乙二胺四乙酸二钠(Na<sub>2</sub>EDTA)(0.2919g)溶于水(464g); 该溶液的pH为4.63。然后将Great Lakes猪明胶(42g)加入该溶液(pH 4.73)。接着, 加入抗坏血酸钠(7.0g), 且pH

为5.23。

[0296] 将高DHA鱼油(73.54g;来自Ocean Nutrition Canada Ltd.的XODHA)加入该明胶溶液,并使用POLYTRON™均化器在7,500rpm乳化4分钟。乳化之后在显微镜下检测该乳状液,以确定油滴是小且均一的(直径约1-5μm)。

[0297] 将蒸馏水(855g)加入一2L反应器,并将温度维持在53℃。将乳状液加入反应器内的蒸馏水中,且pH为5.25。然后将溶于蒸馏水(80g)的多磷酸钠(4.25g)加入反应器内经稀释的乳状液中。然后反应器内混合物的pH为5.92。油滴的直径为1-5μm,并且看起来与常规的明胶包鱼油乳状液相似。

[0298] 然后用10%磷酸来降低pH,从而形成初级微胶囊的团聚体。普通的猪油微囊化过程通常需要在约pH 4.5-5进行。在这种情况下,在pH降至4.67之后,油滴直径变为20-40μm。

[0299] 然后以1℃/5分钟的平均速率将该浆体冷却至5℃。在温度达4℃时,将1%w/w转谷氨酰胺酶制剂(Ajinomoto USA Inc.,Fort Lee,NJ)加入该浆体。然后用10%NaOH将pH调至6.0。然后使浆体中的微胶囊在室温下(~25℃)交联并硬化16小时。

[0300] 将该浆体喷雾干燥,并对各质量和稳定性参数进行测试。粉剂是自由流动的,并且其诱导期为56.4小时。尽管诱导期与没有Na<sub>2</sub>EDTA的对照试样相似,通过过氧化物值(PV)测得的脂质氧化产物的水平却不同。添加和没有添加Na<sub>2</sub>EDTA的微胶囊粉剂分别具有1.18和2.35meq/kg的PV。

[0301] 实施例8:通过掺入抗结块剂改善自由流动性来制备ω-3微胶囊

[0302] 依照对照实施例A来制备鱼油微胶囊浆体,并测试终产物流动性。被检测的干燥助剂包括Hubersorb 600(J.M.Huber Corp.,Harve de Grace,MD)、Zeothix 265(J.M.Huber Corp.)、Capsul改性淀粉(National Starch&Chemical Co.)和Vitacel纤维素(J.Rettenmaier USA LP,Schoolcraft,MI)。实施例和所得到的粉剂产物流动性示于表4。发现所有干燥剂均能改善微胶囊的自由流动性。

[0303] 表7:粉剂自由流动性比较

| [0304] | 实施例# | 处理                           | 粉剂外观             |
|--------|------|------------------------------|------------------|
|        | 8.1  | 对照(无抗结块剂)                    | 具有一些非常大结块的松软成块粉剂 |
|        | 8.2  | <b>Hubersorb 600 (1 g/L)</b> | 细小、自由流动,具有小结块    |
|        | 8.3  | <b>Zeothix 265 (1 g/L)</b>   | 细小、自由流动          |
|        | 8.4  | <b>Capsul (1 g/L)</b>        | 细小、自由流动          |
|        | 8.5  | <b>Vitacel (1 g/L)</b>       | 大部分是细小的、自由流动的    |

[0305] 实施例9:通过用戊二醛交联并加入氨基酸来制备ω-3微胶囊

[0306] 可按本文所公开的方法制备微胶囊浆体。可用基于明胶重量的约2.5%戊二醛来处理浆体,以交联微胶囊。由于戊二醛和赖氨酸的MW分别是100g/mol和146.2g/mol,因此需要三倍赖氨酸的量来中和醛残基。然后需要最少480mg赖氨酸/kg浆体(浆体中约0.05重量%)。通过初步的实验已证明,加入0.25%赖氨酸(或亮氨酸、异亮氨酸和其他氨基酸)可提高诱导期。在30℃/75%RH开放皿(open dish)试验中,疏水氨基酸也可改善粉剂的结块。此时活性氨基基团过量五倍。可使用高达0.5%的氨基酸如赖氨酸。可在交联过程结束前1-

2小时加入氨基酸或者蛋白质。

[0307] 实施例10:CoQ<sub>10</sub>的包封以及在未混合油的情况下与 $\omega$ -3共同送递

[0308] 为证明CoQ<sub>10</sub>可在微胶囊中送递,而无需在微囊化之前将其与鱼油混合,进行了以下实施例。

[0309] 如本文所述,将鱼油乳化成明胶溶液,并通过与多磷酸盐复合凝聚将所得到的油滴团聚。团聚之后,以每500mg被送递的EPA+DHA 30-200mg CoQ<sub>10</sub>的水平添加CoQ<sub>10</sub>于明胶溶液中的乳状液。冷却期间,CoQ<sub>10</sub>微滴成为壳层的一部分,并沉积在团聚体表面。然后在冷却过程之后进行交联,以硬化基于明胶的壳层。

[0310] 以下是每份负载水平为30、100和200mg CoQ<sub>10</sub>的三个实施例。获自这些实验的粉剂试样具有0.1%以下的游离油含量,在80℃测得的诱导期为13.5-14.5小时。

[0311] 实施例10.1:猪明胶壳层中具有100mg CoQ<sub>10</sub>/500mg EPA/DHA负载比的DHA油的微囊化

[0312] 将39.1g量的猪明胶溶于50℃的464.0g蒸馏水。将反应器与循环器连接,并将温度设定为50℃。然后将690.0g蒸馏水加入反应器,并将温度维持在50℃。向该明胶溶液中混入72.0g量的鱼油,并在7500rpm乳化4分钟。乳状液形成并含有直径约1-5 $\mu$ m的油滴。将该乳状液加入含50℃水的反应器。混合物的pH值为5.045。接下来,将6.4g抗坏血酸钠加入该混合物。另外将等份的室温的85.2g 5%w/w多磷酸钠溶液加入该反应器。pH值调至4.488,并且团聚体生长至最大约40 $\mu$ m,通过光学显微镜检测得到。在该阶段形成的多核鱼油颗粒示于图6A。

[0313] 将16.0g猪明胶与184.0g蒸馏水混合。该明胶被分散在水中并加热至并保持在57℃之后明胶溶解。接下来,将24.0g CoQ<sub>10</sub>粉剂加入该明胶溶液,并在6000rpm乳化2分钟和在7500rpm乳化1分钟。CoQ<sub>10</sub>乳状液形成并含有直径约1-5 $\mu$ m的微滴。然后,将41.0g CoQ<sub>10</sub>乳状液混入反应器中50℃的团聚体浆体中。如图6B所示,可观察到多核鱼油颗粒周围的CoQ<sub>10</sub>液滴包衣。

[0314] 然后将上面的含微胶囊团聚体的悬浮液在2.5小时内冷却至4℃。加入0.2%w/w转谷氨酰胺酶的酶制剂,并将温度调至20℃进行酶硬化至少12小时。将得到的如图6C所示的微胶囊悬浮液喷雾干燥。微胶囊的粉剂是自由流动的,并且表面游离油在0.1%w/w以下。

[0315] 实施例10.2:猪明胶壳层中具有30mg Co-Q<sub>10</sub>/500mg EPA/DHA负载比的DHA油的微囊化

[0316] 将41.1g量的猪明胶溶于50℃的464.0g蒸馏水。将反应器与循环器连接,并将温度设定为50℃。将717.0g蒸馏水加入反应器,并将温度维持在50℃。向该新制备的明胶溶液中混入72.0g量的鱼油,并在7500rpm乳化4分钟。乳状液形成并含有直径约1-5 $\mu$ m的油滴。将该乳状液加入含50℃水的反应器。混合物的pH值为5.045。然后将6.4g抗坏血酸钠加入该混合物。另外将等份的室温的85.2g 5%w/w多磷酸钠溶液加入该反应器。pH值调至4.488,并且团聚体增长至最大约40 $\mu$ m,通过光学显微镜检测得到。这一阶段形成的多核鱼油颗粒示于图7A。

[0317] 将16.0g猪明胶与184.0g蒸馏水混合。明胶被分散在水中并加热且保持在57℃之后明胶溶解。将24.0g CoQ<sub>10</sub>粉剂加入该明胶溶液,并在6000rpm乳化2分钟和在7500rpm乳化1分钟。CoQ<sub>10</sub>乳状液形成并含有直径约1-5 $\mu$ m的微滴。然后,在48.3℃将12.2g CoQ<sub>10</sub>乳状液

混入反应器中的团聚体浆体中。CoQ<sub>10</sub>包覆的微胶囊示于图7B。

[0318] 然后将上面的含微胶囊团聚体的悬浮液在2.5小时内冷却至4℃。加入0.2%w/w转谷氨酰胺酶的酶制剂,并将温度调至20℃进行酶硬化至少12小时。将得到的微胶囊悬浮液喷雾干燥。微胶囊的粉剂是自由流动的,并且表面游离油在0.1%w/w以下。

[0319] 实施例10.3:使用猪明胶壳层以200mg Co-Q<sub>10</sub>/500mg EPA/DHA负载比的DHA油的微胶囊化

[0320] 将36.1g猪明胶与396.7g蒸馏水混合。该明胶被分散在水中并加热且保持在50℃之后明胶溶解。将反应器连接至循环器,并将温度设定为50℃。将728.0g蒸馏水加入该反应器,并将温度维持在50℃。向该新制备的明胶溶液中加入72.0g量的鱼油,并在7500rpm乳化4分钟。乳状液形成并含有直径约1-5μm的油滴。将该乳状液加入含50℃水的反应器。混合物的pH为5.045。接下来,将6.4g抗坏血酸钠加入该混合物。另外将等份的室温的85.2g 5%w/w多磷酸钠溶液加入该反应器。pH值调至4.488,该值使团聚体增长至最大约40μm,通过光学显微镜检测得到。

[0321] 将16.0g猪明胶与184.0g蒸馏水混合。该明胶被分散在水中并加热且保持在57℃之后明胶溶解。接下来,将24.0g CoQ<sub>10</sub>粉剂加入明胶溶液,并在6000rpm乳化2分钟和在7500rpm乳化1分钟。CoQ<sub>10</sub>乳状液形成并含直径约1-5μm的微滴。接下来,在48.3℃将82.0g CoQ<sub>10</sub>乳状液混入反应器内的团聚体浆体中。然后将上面的含微胶囊团聚体的悬浮液在2.5小时内冷却至4℃。加入0.2%w/w转谷氨酰胺酶酶制剂,并将温度调至20℃进行酶硬化至少12小时。将得到的如图8所示的微胶囊悬浮液喷雾干燥。微胶囊的粉剂是自由流动的,并且表面游离油在0.1%w/w以下。

[0322] 实施例11:微胶囊粉剂中的锌和鱼油的共同送递

[0323] 所使用的ω-3微胶囊粉剂具有平均180.5mg/g粉剂的DHA+EPA,和平均210.9mg/g粉剂的总ω-3。为了以2、5、10、50和100mg每500mg EPA+DHA的粉剂送递锌,在喷雾干燥前将ZnCl<sub>2</sub>加入制得的浆体。所使用的制剂描述于表8。

[0324] 表8:设计的具有不同水平锌的微胶囊

|        | mg Zn / 500 mg<br>(DHA+EPA) | mg Zn / g<br>粉剂 | mg ZnCl <sub>2</sub> / g<br>粉剂 | 配制的ZnCl <sub>2</sub><br>mg/g 粉剂 | 100 g浆体中的ZnCl <sub>2</sub> |
|--------|-----------------------------|-----------------|--------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
|        | 2                           | 0.72            | 1.50                           | 1.91                            | 0.017                      |
| [0325] | 5                           | 1.81            | 3.76                           | 4.77                            | 0.042                      |
|        | 10                          | 3.61            | 7.52                           | 9.53                            | 0.085                      |
|        | 50                          | 18.05           | 37.62                          | 47.67                           | 0.424                      |
|        | 100                         | 36.10           | 75.24                          | 95.33                           | 0.848                      |

[0326] 浆体的总固体含量(%):8.90

[0327] 实施例11.1:使用240布卢姆鱼明胶来制备鱼油微胶囊的基础浆体

[0328] 通过将44g的240布卢姆鱼明胶溶于320g水来制备ω-3鱼油微胶囊。然后将该溶液加热至40℃。将7.3g量的抗坏血酸钠加入该明胶溶液。溶液pH从5.385升至5.650。然后将72.0g高DHA鱼油(OXDHA,Ocean Nutrition Canada Ltd.,Dartmouth,NS)加入该明胶溶液,然后用高速Polytron均化器在7500rpm乳化4分钟。乳化之后在显微镜下检测乳状液,并确

认油滴是小且均一的(直径约1-5 $\mu\text{m}$ )。将1051g蒸馏水加入2L反应器,并将温度维持在40 $^{\circ}\text{C}$ 。将乳状液加入反应器内的蒸馏水中,并测得混合物的pH在39.6 $^{\circ}\text{C}$ 为5.662。接下来,将4.4g多磷酸钠溶于84g蒸馏水中,并加入反应器内经稀释的乳状液中。反应器中的混合物pH值为6.403。然后用10%磷酸降低pH,以便形成初级微胶囊的团聚体。在pH降至4.459之后,次级微胶囊团聚体的直径大小为30-70 $\mu\text{m}$ 。然后以1 $^{\circ}\text{C}/5\text{min}$ 的平均速率将该浆体从40 $^{\circ}\text{C}$ 冷却至5 $^{\circ}\text{C}$ 。在将pH调至6.0之后,将1%转谷氨酰胺酶加入该浆体以交联和硬化该壳层,在5 $^{\circ}\text{C}$ 达1小时,15 $^{\circ}\text{C}$ 达8小时和20 $^{\circ}\text{C}$ 达9小时。

[0329] 进行上面的步骤以制备四个相同的浆体试样。在交联之后将各浆体混合。然后将一升混合的浆体喷雾干燥来产生自由流动的粉剂。该试样仅有 $\omega$ -3油,而没有用于送递的锌。脂质分析表明,该粉剂具有129mg DHA/g粉剂、31mg EPA/g粉剂和176mg总 $\omega$ -3/g粉剂。

[0330] 实施例11.2:使用240布卢姆明胶通过将锌掺入浆体来制备 $\omega$ -3微胶囊

[0331] 如以上实施例11.1所述,使用240布卢姆明胶来制备锌- $\omega$ -3微胶囊。取样一升混合的浆体,并在磁力搅拌器上搅拌。将0.15g量的 $\text{ZnCl}_2$ 溶于该浆体。混合30分钟之后,将该浆体喷雾干燥来产生含 $\omega$ -3油和送递用锌的自由流动粉剂。将不同量的 $\text{ZnCl}_2$ (分别为0.38、0.76、3.81和7.63g)掺入1L混合的浆体,得到不同水平的送递用锌。列出了实施例11.2.1至11.2.5。锌以及分析结果示于表9。

[0332] 表9:粉剂试样的锌水平的比较

| 实施例#          | 锌 (mg/g) | 锌(mg/500 mg EPA+DHA) |
|---------------|----------|----------------------|
| 11.1          | 0.006    | 0.02                 |
| 11.2.1        | 1.1      | 3.4                  |
| [0333] 11.2.2 | 2.3      | 7.3                  |
| 11.2.3        | 3.7      | 11.6                 |
| 11.2.4        | 18.5     | 57.8                 |
| 11.2.5        | 32.7     | 102.2                |

[0334] 微胶囊粉剂中锌的量由在喷雾干燥前加入浆体中的量很好地预计(图9)。

[0335] 具体实施方案

[0336] 本文公开了一种包含初级微胶囊的团聚体和负载物质的微胶囊,每个单独的初级微胶囊具有初级壳层,其中所述负载物质由所述初级壳层包封,其中所述团聚体由外壳层包封,并且其中所述初级壳层、外壳层或它们两者包含有含氨基酸、蛋白质、糖、蜡或它们的结合的一种或多种组合物的残基。还公开了单核微胶囊,该单核微胶囊包含核——其中所述核含有负载物质、包裹所述核的初级壳层以及包裹所述初级壳层的外壳层,其中所述初级壳层、所述外壳层或它们两者包含有含氨基酸、蛋白质、糖、蜡或它们的结合的一种或多种组合物的残基。

[0337] 还公开了一种制备微胶囊的方法,包括:提供一种乳状液,包含第一聚合物组分、负载物质、第二聚合物组分以及含一种或多种氨基酸、蛋白质、糖、蜡或它们的结合的组合物;调节pH、温度、浓度、混合速度、或它们的组合,从而形成含初级壳层材料的水性混合物,其中所述初级壳层材料包含所述第一和第二聚合物组分,并且包裹所述负载物质;将所述水性混合物冷却至所述初级壳层材料胶凝点以上的温度,直至所述初级壳层形成团聚体;

和进一步冷却所述水性混合物,从而形成包裹所述团聚体的外壳层,其中所述初级壳层、外壳层或它们两者包含糖、蜡或者它们的结合。

[0338] 再另外,公开了一种制备微胶囊的方法,包括:提供一种或多种微胶囊的浆体,其中所述微胶囊包含壳层材料和负载物质;将含一种或多种氨基酸、蛋白质、糖、蜡、抗氧化剂或锌或者它们的结合的组合物添加至所述浆体;然后干燥所述浆体。

[0339] 另外,本文公开了制备微胶囊的方法,包括:提供一种乳状液,包含第一聚合物组分、负载物质和第二聚合物组分;调节pH、温度、浓度、混合速度或其组合,从而形成含初级壳层材料的水性混合物,其中所述初级壳层材料包含所述第一和第二聚合物组分,并且包裹所述负载物质;将所述水性混合物冷却至所述初级壳层材料胶凝点以上的温度,直至所述初级壳层材料形成团聚体;将含一种或多种氨基酸、蛋白质、糖或蜡的组合物添加至所述水性混合物;和进一步冷却所述水性混合物从而形成包裹所述团聚体的外壳层,其中所述初级壳层材料、外壳层或它们两者包含糖。

[0340] 还公开了一种制备微胶囊的方法,包括:提供一种乳状液,该乳状液含有第一聚合物组分、负载物质、第二聚合物组分和向该乳状液中添加的螯合剂;调节pH、温度、浓度、混合速度或其组合,从而形成含初级壳层材料的水性混合物,其中所述初级壳层材料包含所述第一和第二聚合物组分,并包裹所述负载物质;将所述水性混合物冷却至所述初级壳层材料胶凝点以上的温度,直至所述初级壳层材料形成团聚体;和进一步冷却所述水性混合物,从而在所述团聚体周围形成外壳层。

[0341] 还公开了一种组合物,该组合物包含经喷雾干燥的乳状液和一种或多种含氨基酸、蛋白质、糖、蜡或其结合的组合物残基,所述经喷雾干燥的乳状液含第一聚合物组分和负载物质。

[0342] 另外,公开了含本文所公开的任一微胶囊的制剂载体。所述制剂载体可为食品、饮料、营养制剂或药物制剂。还公开了含本文所公开任一微胶囊的囊剂。

[0343] 再另外,公开了一种将负载物质递送给受试者的方法,包括给予所述受试者本文所公开的任一微胶囊,或者本文所公开的任一制剂载体。所述受试者可为哺乳动物。所述受试者可为人。所述负载物质可含有 $\omega$ -3脂肪酸、 $\omega$ -3脂肪酸的烷基酯、 $\omega$ -3脂肪酸的甘油三酯、 $\omega$ -3脂肪酸的植物甾醇酯、和/或它们的混合物。还公开了本文公开的任一微胶囊用于制备将负载物质递送给受试者的药物的用途。

[0344] 微胶囊可通过包括以下步骤的方法来制备:提供一种乳状液,包含第一聚合物组分、负载物质和第二聚合物组分;调节pH、温度、浓度、混合速度或其组合,从而形成包含初级壳层材料的水性混合物,其中所述初级壳层材料包含所述第一和第二聚合物组分,并且包裹所述负载物质;将所述水性混合物冷却至所述初级壳层材料胶凝点以上的温度,直至所述初级壳层材料形成团聚体;和进一步冷却所述水性混合物来形成包裹所述团聚体的外壳层。

[0345] 所公开微胶囊可具有大于约40小时、大于约50小时、大于约75小时或者大于约100小时的诱导期。

[0346] 所述组合物可包含氨基酸,并且氨基酸与第二聚合物组分的比例可为约1:5至约5:1。所述一种或多种组合物可包含亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、色氨酸、苯丙氨酸或者它们的混合物。所述一种或多种组合物可含有赖氨酸。所述一种或多种组

合物可含有谷氨酰胺。所述一种或多种组合物可包含亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、色氨酸、苯丙氨酸或者它们的混合物以及谷氨酰胺。所述一种或多种组合物可含有乳蛋白。所述一种或多种组合物可含有乳清蛋白、乳清蛋白分离物或乳清蛋白浓缩物；所述乳清蛋白可与甘油结合。

[0347] 所述组合物可含有蛋白质，并且蛋白质与第二聚合物组分的比例可为约1:1至约40:1。所述蛋白质可为乳蛋白、明胶、乳清蛋白分离物、乳清蛋白浓缩物、酪蛋白酸盐、大豆蛋白、BSA，或其混合物。所述组合物可含有乳清蛋白、乳清蛋白分离物或乳清蛋白浓缩物。所述乳清蛋白可与甘油结合。

[0348] 所述组合物可含有糖，并且糖与第二聚合物组分的比例可为约1:0.02至约1:0.5。所述组合物可含有糖，并且糖与总壳层材料的比例可为约1:0.2至约1:5。

[0349] 所述一种或多种组合物可含有分子量大于约100,000道尔顿或者小于约100,000道尔顿的糖。所述一种或多种组合物可含有脱乙酰壳多糖。所述一种或多种组合物可含有脱乙酰壳多糖和谷氨酰胺；脱乙酰壳多糖、赖氨酸和谷氨酰胺；脱乙酰壳多糖、谷氨酰胺以及亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、色氨酸或者苯丙氨酸中的一种或多种；或者脱乙酰壳多糖以及亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、色氨酸或者苯丙氨酸中的一种或多种。所述一种或多种组合物可包含淀粉；所述淀粉可为改性淀粉。所述一种或多种组合物可含有乳糖。所述一种或多种组合物可含有淀粉和乳糖。所述一种或多种组合物可含有槭糖浆、蜂蜜、玉米糖浆或其混合物形式的糖。所述一种或多种组合物可含有蔗糖。所述一种或多种组合物可含有羟丙基甲基纤维素。所述一种或多种组合物可含有麦芽糖糊精、寡果聚糖、环糊精、羧甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、纤维素醚、琼脂、藻酸盐、果胶、低甲氧基果胶、阿拉伯胶、角叉菜聚糖、羧甲基纤维素、dilatangum、胶凝糖、刺槐豆胶、韦兰胶、黄原胶、或者它们的混合物。所述一种或多种组合物可含有葡萄糖、果糖、半乳糖、阿拉伯糖、核糖、核酮糖、木糖、木酮糖、纤维二糖、甘露糖、木糖、核糖、山梨糖、纤维三糖、海藻糖、麦芽糖、棉子糖、木糖醇、山梨糖醇、异麦芽酮糖醇、葡糖胺、或者它们的混合物。可在冷却所述水性混合物之后但在进一步冷却所述混合物以在所述团聚体周围形成外壳层之前加入糖。

[0350] 所述一种或多种组合物可含有巴西棕榈蜡。所述组合物可含有微乳液形式的巴西棕榈蜡。所述一种或多种组合物可含有小烛树蜡、cersine、日本蜡、橙皮蜡、米糠蜡、虫胶、石蜡、褐煤蜡、微晶蜡、聚乙烯、蜂蜡、或其混合物。所述一种或多种组合物还可含有表面活性剂。所述组合物可含有蜡，并且蜡和第二聚合物组分的比例为约1:1至约1:10。

[0351] 所述一种或多种组合物可含有抗氧化剂。所述抗氧化剂可包括辅酶Q10、叶黄素、玉米黄原胶、胡萝卜素(例如β胡萝卜素)，或其混合物。

[0352] 所公开的微胶囊还可含有螯合剂。所述螯合剂可为乙二胺四乙酸二钠。所述螯合剂可包括柠檬酸、肌醇六磷酸、苹果酸、酒石酸、草酸、琥珀酸、多磷酸、或其混合物中的一种或多种。可将所述螯合剂添加至乳状液和/或水性混合物中。

[0353] 所公开的微胶囊还可含有抗结块化合物。可在干燥前、期间或之后将抗结块化合物添加至微胶囊中。

[0354] 可将抗氧化剂添加至乳状液和/或水性混合物中。所述抗氧化剂可包括酚类化合物、植物提取物或含硫化合物。所述抗氧化剂可包括抗坏血酸或其盐。

[0355] 所述组合物还可含有表面活性剂。

[0356] 所述初级壳层、或者外壳层、或者初级壳层和外壳层两者可含有表面活性剂、明胶、多磷酸盐、糖,或其混合物。所述初级壳层、或者外壳层、或者初级壳层和外壳层两者可含有B型明胶、多磷酸盐、阿拉伯胶、藻酸盐、脱乙酰壳多糖、角叉菜聚糖、果胶、低甲氧基果胶、淀粉、改性淀粉、 $\alpha$ -乳清蛋白、 $\beta$ -乳球蛋白、卵清蛋白、聚脱水山梨糖醇、麦芽糖糊精、环糊精、纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、乳蛋白、乳清蛋白、大豆蛋白、苜蓿蛋白、白蛋白、犹太明胶、非犹太明胶、伊斯兰明胶、非伊斯兰明胶,或其混合物。所述初级壳层、或者外壳层、或者初级壳层和外壳层两者可含有抗氧化剂。所述初级壳层、或者外壳层、或者初级壳层和外壳层两者可含有锌。

[0357] 所述初级壳层、或者外壳层、或者初级壳层和外壳层两者可含有A型明胶。所述初级壳层、或者外壳层、或者初级壳层和外壳层两者可含有鱼明胶。所述初级壳层、或者外壳层、或者初级壳层和外壳层两者可含有猪明胶。所述初级壳层、或者外壳层、或者初级壳层和外壳层两者可含有布卢姆数为约0至约300的明胶。所述初级壳层、或者外壳层、或者初级壳层和外壳层两者可含有布卢姆数为约0至约50的明胶。所述初级壳层、或者外壳层、或者初级壳层和外壳层两者可含有布卢姆数为约51至约300的明胶。所述初级壳层、或者外壳层、或者初级壳层和外壳层两者可含有布卢姆数为约0、约210、约220或约240的明胶。所述初级壳层、或者外壳层、或者初级壳层和外壳层两者可含有复合凝聚体。所述初级壳层、或者外壳层、或者初级壳层和外壳层两者可含有明胶和多磷酸盐的复合凝聚体。所述初级壳层材料和外壳层可含有明胶和多磷酸盐的复合凝聚体。所述初级壳层材料和外壳层可含有明胶和藻酸盐、明胶和果胶、明胶和阿拉伯胶、明胶和黄原胶、明胶和低甲氧基果胶,或者明胶和乳清蛋白的复合凝聚体。

[0358] 所述第一聚合物组分可包括表面活性剂、明胶、多磷酸盐、糖,或它们的混合物。所述第一聚合物组分可含有B型明胶、多磷酸盐、阿拉伯胶、藻酸盐、脱乙酰壳多糖、角叉菜聚糖、果胶、低甲氧基果胶、淀粉、改性淀粉、 $\alpha$ -乳清蛋白、 $\beta$ -乳球蛋白、卵清蛋白、聚脱水山梨糖醇、麦芽糖糊精、环糊精、纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、乳蛋白、乳清蛋白、大豆蛋白、苜蓿蛋白、白蛋白、犹太明胶、非犹太明胶、伊斯兰明胶、非伊斯兰明胶,或者它们的混合物。所述第一聚合物组分可包括A型明胶。所述第一聚合物组分可包括鱼明胶。所述第一聚合物组分可包括猪明胶。所述第一聚合物组分可具有约0至约300的布卢姆数。所述第一聚合物组分可具有约0至约50的布卢姆数。所述第一聚合物组分可具有约51至约300的布卢姆数。所述第一聚合物组分可具有约0、约210、约220或约240的布卢姆数。

[0359] 所述第二聚合物组分可包括表面活性剂、明胶、多磷酸盐、糖,或者它们的混合物。所述第二聚合物组分可包括A型明胶、B型明胶、多磷酸盐、阿拉伯胶、藻酸盐、脱乙酰壳多糖、角叉菜聚糖、果胶、低甲氧基果胶、淀粉、改性淀粉、 $\alpha$ -乳清蛋白、 $\beta$ -乳球蛋白、卵清蛋白、聚脱水山梨糖醇、麦芽糖糊精、环糊精、纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、乳蛋白、乳清蛋白、大豆蛋白、苜蓿蛋白、白蛋白、犹太明胶、非犹太明胶、伊斯兰明胶、非伊斯兰明胶,或者它们的混合物。所述第二聚合物组分可包括多磷酸盐。

[0360] 所述负载物质可包括具有生物学活性的物质、营养补剂、微生物油、海生动物油、海藻油、来自甲藻的油、来自寇氏隐甲藻的油、真菌油、来自破囊壶菌、裂殖壶菌或其混合物

的油、或者植物油。

[0361] 所述负载物质可包括鱼油、例如大西洋鱼油、太平洋鱼油、地中海鱼油、轻度压缩的鱼油、经碱处理的鱼油、经热处理的鱼油、轻质棕鱼油和重质棕鱼油、鲑油、沙脑鱼油、鲔鱼油、海鲈油、大比目鱼油、旗鱼鱼油、梭鱼油、鳕鱼油、鲱油、沙丁鱼油、鲭鱼油、细鳞胡瓜鱼油、大西洋鳕鱼油、大西洋鲱鱼油、大西洋鲭鱼油、大西洋鲱油、鲑鱼油或鲨鱼油。所述负载物质可包括非碱处理的鱼油。所述负载物质可包括花生四烯酸。所述负载物质可包括 $\omega$ -3脂肪酸、 $\omega$ -3脂肪酸的烷基酯、 $\omega$ -3脂肪酸的甘油三酯、 $\omega$ -3脂肪酸的植物甾醇酯，和/或它们的混合物。所述负载物质可包括二十二碳六烯酸和/或二十碳五烯酸、它们的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基酯、甘油三酯、植物甾醇酯，和/或它们的混合物。

[0362] 在所公开的微胶囊中，外壳层平均直径为约1 $\mu$ m至约2,000 $\mu$ m、约20 $\mu$ m至约1,000 $\mu$ m、或者约30 $\mu$ m至约80 $\mu$ m。初级壳层的平均直径为约40nm至约10 $\mu$ m、或者约0.1 $\mu$ m至约5 $\mu$ m。所述负载物质可为微胶囊重量的约20%至约90%、或者约50%至约70%。

[0363] 在所公开的方法中，任一步骤或者全部步骤可在氮气氛围下进行。

[0364] 所公开的方法还可包括添加转谷氨酰胺酶。所公开的方法还可包括添加戊二醛。

[0365] 所公开的方法还可包括干燥所述微胶囊。所述微胶囊可喷雾干燥。所述微胶囊可在存在碳水化合物的情况下喷雾干燥。

[0366] 在所公开的方法中，所述乳状液可通过在约1,000至约15,000rpm乳化制备得到。所述乳状液还可包含含糖、蜡、或其结合的组合物。

[0367] 在所公开的方法中，冷却速率可为约1 $^{\circ}$ C每约1至约100分钟或者约1 $^{\circ}$ C/5分钟。可冷却所述混合物，直至其温度达约5 $^{\circ}$ C至约10 $^{\circ}$ C或者约5 $^{\circ}$ C。

[0368] 本文还公开了依据所公开的方法制备得到的微胶囊。

[0369] 本发明还额外地公开了以下实施方式

[0370] 1. 一种微胶囊，包含初级微胶囊的团聚体和负载物质，每个单独的初级微胶囊具有初级壳层，其中所述负载物质被所述初级壳层包封，其中所述团聚体被外壳层包封，并且其中所述初级壳层、外壳层、或者它们两者包含有含氨基酸、蛋白质、糖、蜡或其结合的一种或多种组合物的残基。

[0371] 2. 一种单核微胶囊，该单核微胶囊包含核、包裹所述核的初级壳层和包裹所述初级壳层的外壳层，其中所述核包含负载物质，其中所述初级壳层、外壳层或者它们两者包含含氨基酸、蛋白质、糖、蜡或其结合的一种或多种组合物的残基。

[0372] 3. 实施方式1-2之一的微胶囊，其中所述微胶囊的诱导期大于约40小时。

[0373] 4. 实施方式1-3之一的微胶囊，其中所述微胶囊的诱导期大于约50小时。

[0374] 5. 实施方式1-4之一的微胶囊，其中所述微胶囊的诱导期大于约75小时。

[0375] 6. 实施方式1-5之一的微胶囊，其中所述微胶囊的诱导期大于约100小时。

[0376] 7. 实施方式1-6之一的微胶囊，其中所述微胶囊还包含抗结块化合物。

[0377] 8. 实施方式1-7之一的微胶囊，其中所述一种或多种组合物包含氨基酸——亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、色氨酸、苯丙氨酸、或者它们的混合物。

[0378] 9. 实施方式1-8之一的微胶囊，其中所述一种或多种组合物包含氨基酸——赖氨酸。

[0379] 10. 实施方式1-8之一的微胶囊，其中所述一种或多种组合物包含氨基酸——谷氨

酰胺。

[0380] 11.实施方式1-10之一的微胶囊,其中所述一种或多种组合物包含氨基酸——亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、色氨酸、苯丙氨酸、或者它们的混合物,和谷氨酰胺。

[0381] 12.实施方式1-11之一的微胶囊,其中所述一种或多种组合物包含乳蛋白。

[0382] 13.实施方式1-12之一的微胶囊,其中所述一种或多种组合物包含乳清蛋白、乳清蛋白分离物或者乳清蛋白浓缩物。

[0383] 14.实施方式1-13之一的微胶囊,其中所述乳清蛋白与甘油结合。

[0384] 15.实施方式1-14之一的微胶囊,其中所述一种或多种组合物包含分子量大于约100,000道尔顿的糖。

[0385] 16.实施方式1-15之一的微胶囊,其中所述一种或多种组合物包含分子量小于约100,000道尔顿的糖。

[0386] 17.实施方式1-16之一的微胶囊,其中所述一种或多种组合物含糖——脱乙酰壳多糖。

[0387] 18.实施方式1-17之一的微胶囊,其中所述一种或多种组合物包含脱乙酰壳多糖和谷氨酰胺;脱乙酰壳多糖、赖氨酸和谷氨酰胺;脱乙酰壳多糖、谷氨酰胺以及亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、色氨酸或者苯丙氨酸中的一种或多种;或者脱乙酰壳多糖以及亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、色氨酸或者苯丙氨酸中的一种或多种。

[0388] 19.实施方式1-18之一的微胶囊,其中所述一种或多种组合物含糖——淀粉。

[0389] 20.实施方式1-19之一的微胶囊,其中所述淀粉为改性淀粉。

[0390] 21.实施方式1-20之一的微胶囊,其中所述一种或多种组合物含糖——乳糖。

[0391] 22.实施方式1-21之一的微胶囊,其中所述一种或多种组合物含糖——淀粉和乳糖。

[0392] 23.实施方式1-22之一的微胶囊,其中所述一种或多种组合物包含糖浆、蜂蜜、玉米糖浆、或其混合物形式的糖。

[0393] 24.实施方式1-23之一的微胶囊,其中所述一种或多种组合物含糖——蔗糖。

[0394] 25.实施方式1-24之一的微胶囊,其中所述一种或多种组合物含糖——羟丙基甲基纤维素。

[0395] 26.实施方式1-25之一的微胶囊,其中所述一种或多种组合物含糖——麦芽糖糊精、寡果聚糖、环糊精、羧甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、纤维素醚、琼脂、藻酸盐、果胶、低甲氧基果胶、阿拉伯胶、角叉菜聚糖、羧甲基纤维素、dilatant gum、胶凝糖、刺槐豆胶、韦兰胶、黄原胶、或者它们的混合物。

[0396] 27.实施方式1-26之一的微胶囊,其中所述一种或多种组合物含糖——葡萄糖、果糖、半乳糖、阿拉伯糖、核糖、核酮糖、木糖、木酮糖、纤维二糖、甘露糖、木糖、核糖、山梨糖、纤维三糖、海藻糖、麦芽糖、棉子糖、木糖醇、山梨糖醇、异麦芽酮糖醇、葡糖胺、或者它们的混合物。

[0397] 28.实施方式1-27之一的微胶囊,其中所述一种或多种组合物包含蜡——巴西棕榈蜡。

[0398] 29.实施方式1-28之一的微胶囊,其中所述一种或多种组合物包含蜡——小烛树蜡、cersine、日本蜡、橙皮蜡、米糠蜡、虫胶、石蜡、褐煤蜡、微晶蜡、聚乙烯、蜂蜡、或者它们的混合物。

[0399] 30.实施方式1-29之一的微胶囊,其中所述一种或多种组合物还包含表面活性剂。

[0400] 31.实施方式1-30之一的微胶囊,还包含螯合剂。

[0401] 32.实施方式1-31之一的微胶囊,其中所述螯合剂为乙二胺四乙酸二钠。

[0402] 33.实施方式1-32之一的微胶囊,其中所述螯合剂包括柠檬酸、肌醇六磷酸、苹果酸、酒石酸、草酸、琥珀酸、多磷酸、或者它们的混合物中的一种或多种。

[0403] 34.实施方式1-33之一的微胶囊,其中所述初级壳层、或者外壳层、或者初级壳层和外壳层两者包含表面活性剂、明胶、多磷酸盐、糖、或者它们的混合物。

[0404] 35.实施方式1-34之一的微胶囊,其中所述初级壳层、或者外壳层、或者初级壳层和外壳层两者包含B型明胶、多磷酸盐、阿拉伯胶、藻酸盐、脱乙酰壳多糖、角叉菜聚糖、果胶、低甲氧基果胶、淀粉、改性淀粉、 $\alpha$ -乳清蛋白、 $\beta$ -乳球蛋白、卵清蛋白、聚脱水山梨糖醇、麦芽糖糊精、环糊精、纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、乳蛋白、乳清蛋白、大豆蛋白、苕苔蛋白、白蛋白、犹太明胶、非犹太明胶、伊斯兰明胶、非伊斯兰明胶、或者它们的混合物。

[0405] 36.实施方式1-35之一的微胶囊,其中所述初级壳层、或者外壳层、或者初级壳层和外壳层两者包含复合凝聚体。

[0406] 37.实施方式1-36之一的微胶囊,其中所述初级壳层、或者外壳层、或者初级壳层和外壳层两者包含A型明胶。

[0407] 38.实施方式1-37之一的微胶囊,其中所述初级壳层、或者外壳层、或者初级壳层和外壳层两者包含鱼明胶。

[0408] 39.实施方式1-38之一的微胶囊,其中所述初级壳层、或者外壳层、或者初级壳层和外壳层两者包含猪明胶。

[0409] 40.实施方式1-39之一的微胶囊,其中所述初级壳层、或者外壳层、或者初级壳层和外壳层两者包含布卢姆数约0至约300的明胶。

[0410] 41.实施方式1-40之一的微胶囊,其中所述初级壳层、或者外壳层、或者初级壳层和外壳层两者包含布卢姆数约0至约50的明胶。

[0411] 42.实施方式1-41之一的微胶囊,其中所述初级壳层、或者外壳层、或者初级壳层和外壳层两者包含布卢姆数约51至约300的明胶。

[0412] 43.实施方式1-42之一的微胶囊,其中所述初级壳层、或者外壳层、或者初级壳层和外壳层两者包含布卢姆数约0、约210、约220或者约240的明胶。

[0413] 44.实施方式1-43之一的微胶囊,其中所述初级壳层、或者外壳层、或者初级壳层和外壳层两者包含明胶和多磷酸盐的凝聚体。

[0414] 45.实施方式1-44之一的微胶囊,其中所述负载物质包括具有生物活性的物质。

[0415] 46.实施方式1-45之一的微胶囊,其中所述负载物质包括营养补剂。

[0416] 47.实施方式1-46之一的微胶囊,其中所述负载物质包括微生物油。

[0417] 48.实施方式1-47之一的微胶囊,其中所述负载物质包括海生动植物油。

[0418] 49.实施方式1-48之一的微胶囊,其中所述负载物质包括海藻油。

- [0419] 50.实施方式1-49之一的微胶囊,其中所述负载物质包括来自甲藻的油。
- [0420] 51.实施方式1-50之一的微胶囊,其中所述负载物质包括来自寇氏隐甲藻的油。
- [0421] 52.实施方式1-51之一的微胶囊,其中所述负载物质包括真菌油。
- [0422] 53.实施方式1-52之一的微胶囊,其中所述负载物质包括来自破囊壶菌、裂殖壶菌或者它们的混合物的油。
- [0423] 54.实施方式1-53之一的微胶囊,其中所述负载物质包括植物油。
- [0424] 55.实施方式1-54之一的微胶囊,其中所述负载物质包括鱼油。
- [0425] 56.实施方式1-55之一的微胶囊,其中所述负载物质包括大西洋鱼油、太平洋鱼油、地中海鱼油、轻度压缩的鱼油、经碱处理的鱼油、经热处理的鱼油、轻质棕鱼油和重质棕鱼油、鲣油、沙脑鱼油、鲑鱼油、海鲈油、大比目鱼油、旗鱼油、梭鱼油、鳕鱼油、鲱油、沙丁鱼油、鲚鱼油、细鳞胡瓜鱼油、大西洋鳕鱼油、大西洋鲱油、大西洋鲭鱼油、大西洋鲱鱼油、鲑鱼油或者鲨鱼油。
- [0426] 57.实施方式1-56之一的微胶囊,其中所述负载物质包括非碱处理的鱼油。
- [0427] 58.实施方式1-57之一的微胶囊,中所述负载物质包括花生四烯酸。
- [0428] 59.实施方式1-58之一的微胶囊,其中所述负载物质包括 $\omega$ -3脂肪酸、 $\omega$ -3脂肪酸的烷基酯、 $\omega$ -3脂肪酸的甘油三酯、 $\omega$ -3脂肪酸的植物甾醇酯、和/或它们的混合物。
- [0429] 60.实施方式1-59之一的微胶囊,其中所述负载物质包括二十二碳六烯酸和/或二十碳五烯酸、它们的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基酯、甘油三酯、植物甾醇酯、和/或它们的混合物。
- [0430] 61.实施方式1-60之一的微胶囊,其中所述外壳层的平均直径为约1 $\mu$ m至约2,000 $\mu$ m。
- [0431] 62.实施方式1-61之一的微胶囊,其中所述外壳层的平均直径为约20 $\mu$ m至约1,000 $\mu$ m。
- [0432] 63.实施方式1-62之一的微胶囊,其中所述外壳层的平均直径为约30 $\mu$ m至约80 $\mu$ m。
- [0433] 64.实施方式1-63之一的微胶囊,其中所述初级壳层的平均直径为约40nm至约10 $\mu$ m。
- [0434] 65.实施方式1-64之一的微胶囊,其中所述初级壳层的平均直径为约0.1 $\mu$ m至约5 $\mu$ m。
- [0435] 66.实施方式1-65之一的微胶囊,其中所述负载物质为微胶囊重量的约20%至约90%。
- [0436] 67.实施方式1-66之一的微胶囊,其中所述负载物质为微胶囊重量的约50%至约70%。
- [0437] 68.一种制备微胶囊的方法,包括:
- [0438] a.提供一种乳状液,包含第一聚合物组分、负载物质、第二聚合物组分以及含一种或多种氨基酸、蛋白质、糖、蜡或其结合的组合物;
- [0439] b.调节pH、温度、浓度、混合速度或其组合,以形成含初级壳层材料的水性混合物,其中所述初级壳层材料包含所述第一和第二聚合物组分,并包裹所述负载材料;
- [0440] c.将所述水性混合物冷却至所述初级壳层材料胶凝点以上的温度,直至所述初级壳层材料形成团聚体;和
- [0441] d.进一步冷却所述水性混合物以在所述团聚体周围形成外壳层,

- [0442] 其中所述初级壳层材料、外壳层、或它们两者包含糖、蜡或其结合。
- [0443] 69.实施方式68的方法,其中任一或全部(a)-(e)步骤在氮气氛围下进行。
- [0444] 70.实施方式68-69之一的方法,还包括步骤(f)添加转谷氨酰胺酶。
- [0445] 71.实施方式68-70之一的方法,还包括步骤(f)添加戊二醛。
- [0446] 72.实施方式68-71之一的方法,还包括步骤(g)干燥所述微胶囊。
- [0447] 73.实施方式68-72之一的方法,其中所述微胶囊被喷雾干燥。
- [0448] 74.实施方式68-73之一的方法,其中所述微胶囊在存在碳水化合物的情况下被喷雾干燥。
- [0449] 75.实施方式68-74之一的方法,其中在干燥之前、期间或之后将抗结块化合物加入所述微胶囊。
- [0450] 76.实施方式68-75之一的方法,其中所述组合物包含糖,并且糖和第二聚合物组分的比例为约1:0.02至约1:0.5。
- [0451] 77.实施方式68-76之一的方法,其中所述糖的分子量大于约100,000道尔顿。
- [0452] 78.实施方式68-77之一的方法,其中所述糖的分子量小于约100,000道尔顿。
- [0453] 79.实施方式68-78之一的方法,其中所述组合物包含糖——脱乙酰壳多糖。
- [0454] 80.实施方式68-79之一的方法,其中所述组合物包含糖——麦芽糖糊精、寡果聚糖、环糊精、羧甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、纤维素醚、琼脂、藻酸盐、果胶、低甲氧基果胶、阿拉伯胶、角叉菜聚糖、羧甲基纤维素钠、dilatant gum、胶凝糖、刺槐豆胶、韦兰胶、黄原胶、淀粉、改性淀粉、或者它们的混合物。
- [0455] 81.实施方式68-80之一的方法,其中所述组合物包含糖——乳糖、蔗糖、葡萄糖、果糖、半乳糖、阿拉伯糖、核糖、核酮糖、木糖、木酮糖、纤维二糖、甘露糖、木糖、核糖、山梨糖、纤维三糖、海藻糖、麦芽糖、棉子糖、木糖醇、山梨糖醇、异麦芽酮糖醇、葡糖胺、或者它们的混合物。
- [0456] 82.实施方式68-81之一的方法,其中所述组合物包含糖糖浆、蜂蜜、玉米糖浆、或者它们的混合物。
- [0457] 83.实施方式68-82之一的方法,其中所述组合物包含蜡,并且蜡和第二聚合物组分的比例为约1:1至约1:10。
- [0458] 84.实施方式68-83之一的方法,其中所述组合物包含微乳液形式的巴西棕榈蜡。
- [0459] 85.实施方式68-84之一的方法,其中所述组合物包含蜡——小烛树蜡、candelilla、日本蜡、橙皮蜡、米糠蜡、虫胶、石蜡、褐煤蜡、微晶蜡、聚乙烯、蜂蜡、或者它们的混合物。
- [0460] 86.实施方式68-85之一的方法,其中所述组合物包含氨基酸,并且氨基酸和第二聚合物组分的比例为约1:5至约5:1。
- [0461] 87.实施方式68-86之一的方法,其中所述组合物包含氨基酸——赖氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、色氨酸、苯丙氨酸、谷氨酰胺、或者它们的混合物。
- [0462] 88.实施方式68-87之一的方法,其中所述组合物包含蛋白质,并且蛋白质和第二聚合物组分的比例为约1:1至约40:1。
- [0463] 89.实施方式68-88之一的方法,其中所述组合物包含蛋白质,并且所述蛋白质为乳蛋白、明胶、乳清蛋白分离物、乳清蛋白浓缩物、酪蛋白酸盐、大豆蛋白、BSA、或者它们的混合物。

- [0464] 90.实施方式68-89之一的方法,其中将抗氧化剂添加至所述乳状液和/或水性混合物中。
- [0465] 91.实施方式68-90之一的方法,其中所述抗氧化剂包括酚类化合物、植物提取物或含硫化合物。
- [0466] 92.实施方式68-91之一的方法,其中所述抗氧化剂包括抗坏血酸或其盐。
- [0467] 93.实施方式68-92之一的方法,其中将螯合剂添加至所述乳状液和/或水性混合物中。
- [0468] 94.实施方式68-93之一的方法,其中所述螯合剂为乙二胺四乙酸二钠。
- [0469] 95.实施方式68-94之一的方法,其中所述螯合剂包括柠檬酸、肌醇六磷酸、苹果酸、酒石酸、草酸、琥珀酸、多磷酸或其混合物中的一种或多种。
- [0470] 96.实施方式68-95之一的方法,其中所述乳状液通过在约1,000至约15,000rpm乳化制备得到。
- [0471] 97.实施方式68-96之一的方法,其中所述第一聚合物组分包括表面活性剂、明胶、多磷酸盐、糖,或者它们的混合物。
- [0472] 98.实施方式68-97之一的方法,其中所述第一聚合物组分包括B型明胶、多磷酸盐、阿拉伯胶、藻酸盐、脱乙酰壳多糖、角叉菜聚糖、果胶、低甲氧基果胶、淀粉、改性淀粉、 $\alpha$ -乳清蛋白、 $\beta$ 乳球蛋白、卵清蛋白、聚脱水山梨糖醇、麦芽糖糊精、环糊精、纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、乳蛋白、乳清蛋白、大豆蛋白、苜蓿蛋白、白蛋白、犹太明胶、非犹太明胶、伊斯兰明胶、非伊斯兰明胶、或者它们的混合物。
- [0473] 99.实施方式68-98之一的方法,其中所述第一聚合物组分包括A型明胶。
- [0474] 100.实施方式68-99之一的方法,其中所述第一聚合物组分包括鱼明胶。
- [0475] 101.实施方式68-100之一的方法,其中所述第一聚合物组分包括猪明胶。
- [0476] 102.实施方式68-101之一的方法,其中所述第一聚合物组分的布卢姆数为约0至约300。
- [0477] 103.实施方式68-102之一的方法,其中所述第一聚合物组分的布卢姆数为约0至约50。
- [0478] 104.实施方式68-103之一的方法,其中所述第一聚合物组分的布卢姆数为约51至约300。
- [0479] 105.实施方式68-104之一的方法,其中所述第一聚合物组分的布卢姆数为约0、约210、约220或约240。
- [0480] 106.实施方式68-105之一的方法,其中所述负载物质包括具有生物活性的物质。
- [0481] 107.实施方式68-106之一的方法,其中所述负载物质包括营养补剂。
- [0482] 108.实施方式68-107之一的方法,其中所述负载物质包括微生物油。
- [0483] 109.实施方式68-108之一的方法,其中所述负载物质包括海生动物油。
- [0484] 110.实施方式68-109之一的方法,其中所述负载物质包括海藻油。
- [0485] 111.实施方式68-110之一的方法,其中所述负载物质包括来自甲藻的油。
- [0486] 112.实施方式68-111之一的方法,其中所述负载物质包括来自寇氏隐甲藻的油。
- [0487] 113.实施方式68-112之一的方法,其中所述负载物质包括真菌油。
- [0488] 114.实施方式68-113之一的方法,其中所述负载物质包括来自破囊壶菌、裂殖壶

菌或者它们的混合物的油。

[0489] 115.实施方式68-114之一的方法,其中所述负载物质包括植物油。

[0490] 116.实施方式68-115之一的方法,其中所述负载物质包括鱼油。

[0491] 117.实施方式68-116之一的方法,其中所述负载物质包括大西洋鱼油、太平洋鱼油、地中海鱼油、轻度压缩的鱼油、经碱处理的鱼油、经热处理的鱼油、轻质棕鱼油和重质棕鱼油、鲑油、沙脑鱼油、鲑鱼油、海鲈油、大比目鱼油、旗鱼油、梭鱼油、鳕鱼油、鲱油、沙丁鱼油、鲚鱼油、细鳞胡瓜鱼油、大西洋鳕鱼油、大西洋鲱油、大西洋鲭鱼油、大西洋鲱鱼油、鲑鱼油或者鲨鱼油。

[0492] 118.实施方式68-117之一的方法,其中所述负载物质包括非碱处理的鱼油。

[0493] 119.实施方式68-118之一的方法,其中所述负载物质包括花生四烯酸。

[0494] 120.实施方式68-119之一的方法,其中所述负载物质包括 $\omega$ -3脂肪酸、 $\omega$ -3脂肪酸的烷基酯、 $\omega$ -3脂肪酸的甘油三酯、 $\omega$ -3脂肪酸的植物甾醇酯、和/或它们的混合物。

[0495] 121.实施方式68-120之一的方法,其中所述负载物质包括二十二碳六烯酸和/或二十碳五烯酸、它们的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基酯、甘油三酯、植物甾醇酯和/或它们的混合物。

[0496] 122.实施方式68-121之一的方法,其中所提供的负载物质的量为水性混合物重量的约1%至约50%。

[0497] 123.实施方式68-122之一的方法,其中所述第二聚合物组分包括表面活性剂、明胶、多磷酸盐、糖或它们的混合物。

[0498] 124.实施方式68-123之一的方法,其中所述第二聚合物组分包括A型明胶、B型明胶、多磷酸盐、阿拉伯胶、藻酸盐、脱乙酰壳多糖、角叉菜聚糖、果胶、低甲氧基果胶、淀粉、改性淀粉、 $\alpha$ -乳清蛋白、 $\beta$ -乳球蛋白、卵清蛋白、聚脱水山梨糖醇、麦芽糖糊精、环糊精、纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、乳蛋白、乳清蛋白、大豆蛋白、苜蓿蛋白、白蛋白、犹太明胶、非犹太明胶、伊斯兰明胶、非伊斯兰明胶、或者它们的混合物。

[0499] 125.实施方式68-124之一的方法,其中所述第二聚合物组分为多磷酸盐。

[0500] 126.实施方式68-125之一的方法,其中冷却速率为约1℃每约1至约100分钟。

[0501] 127.实施方式68-126之一的方法,其中冷却速率为约1℃/5分钟。

[0502] 128.实施方式68-127之一的方法,其中冷却所述混合物,直至它达到约5℃至约10℃的温度。

[0503] 129.实施方式68-128之一的方法,其中冷却所述混合物,直至它达到约5℃的温度。

[0504] 130.实施方式68-129之一的方法,其中所述初级壳层材料和外壳层包括复合凝聚体。

[0505] 131.实施方式68-130之一的方法,其中所述初级壳层材料和外壳层包括明胶和多磷酸盐的复合凝聚体。

[0506] 132.实施方式68-131之一的方法,其中所述初级壳层材料和外壳层包括明胶和藻酸盐、明胶和果胶、明胶和阿拉伯胶、明胶和黄原胶、明胶和低甲氧基果胶或者明胶和乳清蛋白的复合凝聚体。

[0507] 133.实施方式68-132之一的方法,其中所述外壳层的平均直径为约1 $\mu$ m至约2,000

μm。

[0508] 134.实施方式68-133之一的方法,其中所述外壳层的平均直径为约20μm至约1,000μm。

[0509] 135.实施方式68-134之一的方法,其中所述外壳层的平均直径为约30μm至约80μm。

[0510] 136.实施方式68-135之一的方法,其中所述初级壳层的平均直径为约40nm至约10μm。

[0511] 137.实施方式68-136之一的方法,其中所述初级壳层的平均直径为约0.1μm至约5μm。

[0512] 138.实施方式68-137之一的方法,其中所述负载物质为微胶囊重量的20%至90%。

[0513] 139.实施方式68-138之一的方法,其中所述负载物质为微胶囊重量的50%至70%。

[0514] 140.实施方式68-139之一的方法,其中所述微胶囊的诱导期大于约40小时。

[0515] 141.实施方式68-140之一的方法,其中所述微胶囊的诱导期大于约50小时。

[0516] 142.实施方式68-141之一的方法,其中所述微胶囊的诱导期大于约75小时。

[0517] 143.实施方式68-142之一的方法,其中所述微胶囊的诱导期大于约100小时。

[0518] 144.依据实施方式68-143之一的方法制备得到的微胶囊。

[0519] 145.一种制备微胶囊的方法,包括:

[0520] a.提供一种乳状液,包含第一聚合物组分、负载物质和第二聚合物组分;

[0521] b.调节pH、温度、浓度、混合速度或其组合来形成含初级壳层材料的水性混合物,其中所述初级壳层材料包含所述第一和第二聚合物组分,并包裹所述负载物质;

[0522] c.将所述水性混合物冷却至所述初级壳层材料胶凝点以上的温度,直至所述初级壳层材料形成团聚体;

[0523] d.将含一种或多种氨基酸、蛋白质、糖或蜡的组合物添加至所述水性混合物中;和

[0524] e.进一步冷却所述水性混合物以在所述团聚体周围形成外壳层,

[0525] 其中所述初级壳层材料、外壳层、或者它们两者包含糖。

[0526] 146.实施方式145的方法,其中任一或全部(a)-(e)步骤在氮气氛围下进行。

[0527] 147.实施方式145-146之一的方法,进一步包括步骤(f)添加转谷氨酰胺酶。

[0528] 148.实施方式145-147之一的方法,进一步包括步骤(f)添加戊二醛。

[0529] 149.实施方式145-148之一的方法,进一步包括步骤(g)干燥所述微胶囊。

[0530] 150.实施方式145-149之一的方法,其中所述微胶囊被喷雾干燥。

[0531] 151.实施方式145-150之一的方法,其中所述微胶囊在存在碳水化合物的情况下被喷雾干燥。

[0532] 152.实施方式145-151之一的方法,其中在干燥之前、期间或之后将抗结块化合物添加至所述微胶囊中。

[0533] 153.实施方式145-152之一的方法,其中所述组合物包含糖,并且糖和第二聚合物组分的比例为约1:0.02至1:0.5。

[0534] 154.实施方式145-153之一的方法,其中所述糖的分子量大于约100,000道尔顿。

- [0535] 155.实施方式145-154之一的方法,其中所述糖的分子量小于约100,000道尔顿。
- [0536] 156.实施方式145-155之一的方法,其中所述糖包括脱乙酰壳多糖。
- [0537] 157.实施方式145-156之一的方法,其中所述组合物含糖——麦芽糖糊精、寡果聚糖、环糊精、羧甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、纤维素醚、琼脂、藻酸盐、果胶、低甲氧基果胶、阿拉伯胶、角叉菜聚糖、羧甲基纤维素钠、dilutan gum、胶凝糖、刺槐豆胶、韦兰胶、黄原胶、淀粉、改性淀粉或者它们的混合物。
- [0538] 158.实施方式145-157之一的方法,其中所述组合物含糖——乳糖、蔗糖、葡萄糖、果糖、半乳糖、阿拉伯糖、核糖、核酮糖、木糖、木酮糖、纤维二糖、甘露糖、木糖、核糖、山梨糖、纤维三糖、海藻糖、麦芽糖、棉子糖、木糖醇、山梨糖醇、异麦芽酮糖醇、葡糖胺或者它们的混合物。
- [0539] 159.实施方式145-158之一的方法,其中所述组合物包含糖浆、蜂蜜、玉米糖浆或者它们的混合物。
- [0540] 160.实施方式145-159之一的方法,其中所述组合物包含蜡,并且蜡和第二聚合物组分的比例为约1:1至约1:10。
- [0541] 161.实施方式145-160之一的方法,其中所述组合物包含蜡——微乳液形式的巴西棕榈蜡。
- [0542] 162.实施方式145-161之一的方法,其中所述组合物包含蜡——小烛树蜡、cersine、日本蜡、橙皮蜡、米糠蜡、虫胶、石蜡、褐煤蜡、微晶蜡、聚乙烯、蜂蜡或者它们的混合物。
- [0543] 163.实施方式145-162之一的方法,其中所述组合物包含氨基酸,并且氨基酸和第二聚合物组分的比例为约1:5至约5:1。
- [0544] 164.实施方式145-163之一的方法,其中所述组合物包含氨基酸——赖氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、色氨酸、苯丙氨酸、谷氨酰胺或者它们的混合物。
- [0545] 165.实施方式145-164之一的方法,其中所述组合物包含蛋白质,并且蛋白质和第二聚合物组分的比例为约1:1至约40:1。
- [0546] 166.实施方式145-165之一的方法,其中所述组合物包含蛋白质,并且所述蛋白质为乳蛋白、明胶、乳清蛋白分离物、乳清蛋白浓缩物、酪蛋白酸盐、大豆蛋白、BSA或者它们的混合物。
- [0547] 167.实施方式145-156之一的方法,其中将抗氧化剂添加至所述乳状液和/或水性混合物中。
- [0548] 168.实施方式145-167之一的方法,其中所述抗氧化剂包括酚类化合物、植物提取物或者含硫化合物。
- [0549] 169.实施方式145-168之一的方法,其中所述抗氧化剂包括抗坏血酸或其盐。
- [0550] 170.实施方式145-169之一的方法,其中将螯合剂添加至所述乳状液和/或水性混合物中。
- [0551] 171.实施方式145-170之一的方法,其中所述螯合剂为乙二胺四乙酸二钠。
- [0552] 172.实施方式145-171之一的方法,其中所述螯合剂包括柠檬酸、肌醇六磷酸、苹果酸、酒石酸、草酸、琥珀酸、多磷酸、或者它们的混合物中的一种或多种。

[0553] 173.实施方式145-172之一的方法,其中所述乳状液通过在约1,000至约15,000rpm乳化制备得到。

[0554] 174.实施方式145-173之一的方法,其中所述第一聚合物组分包括表面活性剂、明胶、多磷酸盐、糖、或者它们的混合物。

[0555] 175.实施方式145-174之一的方法,其中所述第一聚合物组分包括B型明胶、多磷酸盐、阿拉伯胶、藻酸盐、脱乙酰壳多糖、角叉菜聚糖、果胶、低甲氧基果胶、淀粉、改性淀粉、 $\alpha$ -乳清蛋白、 $\beta$ -乳球蛋白、卵清蛋白、聚脱水山梨糖醇、麦芽糖糊精、环糊精、纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、乳蛋白、乳清蛋白、大豆蛋白、苜蓿蛋白、白蛋白、犹太明胶、非犹太明胶、伊斯兰明胶、非伊斯兰明胶或者它们的混合物。

[0556] 176.实施方式145-175之一的方法,其中所述第一聚合物组分包括A型明胶。

[0557] 177.实施方式145-176之一的方法,其中所述第一聚合物组分包括鱼明胶。

[0558] 178.实施方式145-177之一的方法,其中所述第一聚合物组分包括猪明胶。

[0559] 179.实施方式145-178之一的方法,其中所述第一聚合物组分的布卢姆数为约0至约300。

[0560] 180.实施方式145-179之一的方法,其中所述第一聚合物组分的布卢姆数为约0至约50。

[0561] 181.实施方式145-180之一的方法,其中所述第一聚合物组分的布卢姆数为约51至约300。

[0562] 182.实施方式145-181之一的方法,其中所述第一聚合物组分的布卢姆数为约0、约210、约220或者约240。

[0563] 183.实施方式145-182之一的方法,其中所述负载物质包括具有生物活性的物质。

[0564] 184.实施方式145-183之一的方法,其中所述负载物质包括营养补剂。

[0565] 185.实施方式145-184之一的方法,其中所述负载物质包括微生物油。

[0566] 186.实施方式145-185之一的方法,其中所述负载物质包括海生动物油。

[0567] 187.实施方式145-186之一的方法,其中所述负载物质包括海藻油。

[0568] 188.实施方式145-187之一的方法,其中所述负载物质包括来自甲藻的油。

[0569] 189.实施方式145-188之一的方法,其中所述负载物质包括来自寇氏隐甲藻的油。

[0570] 190.实施方式145-189之一的方法,其中所述负载物质包括真菌油。

[0571] 191.实施方式145-190之一的方法,其中所述负载物质包括来自破囊壶菌、裂殖壶菌或者它们的混合物的油。

[0572] 192.实施方式145-191之一的方法,其中所述负载物质包括植物油。

[0573] 193.实施方式145-192之一的方法,其中所述负载物质包括鱼油。

[0574] 194.实施方式145-193之一的方法,其中所述负载物质包括大西洋鱼油、太平洋鱼油、地中海鱼油、轻度压缩的鱼油、经碱处理的鱼油、经热处理的鱼油、轻质棕鱼油和重质棕鱼油、鳀油、沙脑鱼油、鲑鱼油、海鲈油、大比目鱼油、旗鱼油、梭鱼油、鳕鱼油、鲱油、沙丁鱼油、鲚鱼油、细鳞胡瓜鱼油、大西洋鳕鱼油、大西洋鲱油、大西洋鲭鱼油、大西洋鲱鱼油、鲑鱼油或者鲨鱼油。

[0575] 195.实施方式145-194之一的方法,其中所述负载物质包括非碱处理的鱼油。

[0576] 196.实施方式145-195之一的方法,其中所述负载物质包括花生四烯酸。

[0577] 197.实施方式145-196之一的方法,其中所述负载物质包括 $\omega$ -3脂肪酸、 $\omega$ -3脂肪酸的烷基酯、 $\omega$ -3脂肪酸的甘油三酯、 $\omega$ -3脂肪酸的植物甾醇酯、和/或它们的混合物。

[0578] 198.实施方式145-197之一的方法,其中所述负载物质包括二十二碳六烯酸和/或二十碳五烯酸、它们的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基酯、甘油三酯、植物甾醇酯、和/或它们的混合物。

[0579] 199.实施方式145-198之一的方法,其中所提供的所述负载物质的量为水性混合物重量的约1%至约50%。

[0580] 200.实施方式145-199之一的方法,其中所述第二聚合物组分包括表面活性剂、明胶、多磷酸盐、糖或者它们的混合物。

[0581] 201.实施方式145-200之一的方法,其中所述第二聚合物组分包括A型明胶、B型明胶、多磷酸盐、阿拉伯胶、藻酸盐、脱乙酰壳多糖、角叉菜聚糖、果胶、低甲氧基果胶、淀粉、改性淀粉、 $\alpha$ -乳清蛋白、 $\beta$ -乳球蛋白、卵清蛋白、聚脱水山梨糖醇、麦芽糖糊精、环糊精、纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、乳蛋白、乳清蛋白、大豆蛋白、苕芸蛋白、白蛋白、犹太明胶、非犹太明胶、伊斯兰明胶、非伊斯兰明胶或者它们的混合物。

[0582] 202.实施方式145-201之一的方法,其中所述第二聚合物组分为多磷酸盐。

[0583] 203.实施方式145-202之一的方法,其中冷却速率为约1℃每约1至约100分钟。

[0584] 204.实施方式145-203之一的方法,其中冷却速率为约1℃/5分钟。

[0585] 205.实施方式145-204之一的方法,其中冷却所述混合物,直至它达到约5℃至约10℃的温度。

[0586] 206.实施方式145-205之一的方法,其中冷却所述混合物,直至它达到约5℃的温度。

[0587] 207.实施方式145-206之一的方法,其中所述初级壳层材料和外壳层包括复合凝聚体。

[0588] 208.实施方式145-207之一的方法,其中所述初级壳层材料和外壳层包括明胶和多磷酸盐的复合凝聚体。

[0589] 209.实施方式145-208之一的方法,其中所述初级壳层材料和外壳层包括明胶和藻酸盐、明胶和果胶、明胶和阿拉伯胶、明胶和黄原胶、明胶和低甲氧基果胶或者明胶和乳清蛋白的复合凝聚体。

[0590] 210.实施方式145-209之一的方法,其中所述外壳层的平均直径为约1 $\mu$ m至约2,000 $\mu$ m。

[0591] 211.实施方式145-210之一的方法,其中所述外壳层的平均直径为约20 $\mu$ m至约1,000 $\mu$ m。

[0592] 212.实施方式145-211之一的方法,其中所述外壳层的平均直径为约30 $\mu$ m至约80 $\mu$ m。

[0593] 213.实施方式145-212之一的方法,其中所述初级壳层的平均直径为约40nm至约10 $\mu$ m。

[0594] 214.实施方式145-213之一的方法,其中所述初级壳层的平均直径为约0.1 $\mu$ m至约5 $\mu$ m。

[0595] 215.实施方式145-214之一的方法,其中所述负载物质为微胶囊重量的20%至

90%。

[0596] 216.实施方式145-215之一的方法,其中所述负载物质为微胶囊重量的50%至70%。

[0597] 217.实施方式145-216之一的方法,其中所述微胶囊的诱导期大于约40小时。

[0598] 218.实施方式145-217之一的方法,其中所述微胶囊的诱导期大于约50小时。

[0599] 219.实施方式145-218之一的方法,其中所述微胶囊的诱导期大于约75小时。

[0600] 220.实施方式145-219之一的方法,其中所述微胶囊的诱导期大于约100小时。

[0601] 221.依据实施方式145-220之一的方法制备得到的微胶囊。

[0602] 222.一种制备微胶囊的方法,包括:

[0603] i.提供一种或多种微胶囊的浆体,其中所述微胶囊包含壳层材料和负载物质;

[0604] ii.将含一种或多种氨基酸、蛋白质、糖、蜡、抗氧化剂、锌或其结合的组合物添加至所述浆体中;然后

[0605] iii.干燥所述浆体。

[0606] 223.实施方式222的方法,其中所述干燥步骤包括喷雾干燥。

[0607] 224.实施方式222-223之一的方法,其中在干燥之前、期间或之后将抗结块化合物添加至所述微胶囊中。

[0608] 225.实施方式222-224之一的方法,其中所述组合物包含赖氨酸。

[0609] 226.实施方式222-225之一的方法,其中所述组合物包含氨基酸——亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、色氨酸、苯丙氨酸或者它们的混合物。

[0610] 227.实施方式222-226之一的方法,其中所述组合物包含氨基酸——谷氨酰胺。

[0611] 228.实施方式222-227之一的方法,其中所述组合物包含氨基酸——亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、色氨酸、苯丙氨酸或者它们的混合物,和谷氨酰胺。

[0612] 229.实施方式222-228之一的方法,其中所述组合物包含氨基酸,其量为与第二聚合物组分为约1:5至约5:1。

[0613] 230.实施方式222-229之一的方法,其中所述组合物包含乳蛋白。

[0614] 231.实施方式222-230之一的方法,其中所述组合物包含乳清蛋白、乳清蛋白分离物或者乳清蛋白浓缩物。

[0615] 232.实施方式222-231之一的方法,其中所述乳清蛋白与甘油结合。

[0616] 233.实施方式222-232之一的方法,其中所述组合物包含蛋白质,并且蛋白质与第二聚合物组分的比例约1:1至约40:1。

[0617] 234.实施方式222-233之一的方法,其中所述组合物包含糖,并且所述糖的分子量大于约100,000道尔顿。

[0618] 235.实施方式222-234之一的方法,其中所述组合物包含糖,并且所述糖的分子量小于约100,000道尔顿。

[0619] 236.实施方式222-235之一的方法,其中所述组合物包含糖——脱乙酰壳多糖。

[0620] 237.实施方式222-236之一的方法,其中所述组合物包含脱乙酰壳多糖和谷氨酰胺;脱乙酰壳多糖、赖氨酸和谷氨酰胺;脱乙酰壳多糖、谷氨酰胺和亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、色氨酸或者苯丙氨酸中的一种或多种;或者脱乙酰壳多糖和亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、色氨酸或者苯丙氨酸中的一种或多种。

- [0621] 238.实施方式222-237之一的方法,其中所述组合物包含淀粉。
- [0622] 239.实施方式222-238之一的方法,其中所述淀粉为改性淀粉。
- [0623] 240.实施方式222-239之一的方法,其中所述组合物包含糖——乳糖。
- [0624] 241.实施方式222-240之一的方法,其中所述组合物包含糖——蔗糖。
- [0625] 242.实施方式222-241之一的方法,其中所述组合物包含糖——淀粉和乳糖。
- [0626] 243.实施方式222-242之一的方法,其中所述组合物包含槭糖浆、蜂蜜、玉米糖浆或其混合物形式的糖。
- [0627] 244.实施方式222-243之一的方法,其中所述组合物包含糖——羟丙基甲基纤维素。
- [0628] 245.实施方式222-244之一的方法,其中所述一种或多种组合物包含糖——麦芽糖糊精、寡果聚糖、环糊精、羧甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、纤维素醚、琼脂、藻酸盐、果胶、低甲氧基果胶、阿拉伯胶、角叉菜聚糖、羧甲基纤维素、dilatant gum、胶凝糖、刺槐豆胶、韦兰胶、黄原胶或者它们的混合物。
- [0629] 246.实施方式222-245之一的方法,其中所述一种或多种组合物包含糖——葡萄糖、果糖、半乳糖、阿拉伯糖、核糖、核酮糖、木糖、木酮糖、纤维二糖、甘露糖、木糖、核糖、山梨糖、纤维三糖、海藻糖、麦芽糖、棉子糖、木糖醇、山梨糖醇、异麦芽酮糖醇、葡糖胺或其混合物。
- [0630] 247.实施方式222-246之一的方法,其中所述组合物包含糖,并且糖和总壳层材料的比例为约1:0.2至约1:5。
- [0631] 248.实施方式222-247之一的方法,其中所述组合物包含蜡——微乳液形式的巴西棕榈蜡。
- [0632] 249.实施方式222-248之一的方法,其中所述组合物包含蜡——小烛树蜡、cersine、日本蜡、橙皮蜡、米糠蜡、虫胶、石蜡、褐煤蜡、微晶蜡、聚乙烯、蜂蜡或者它们的混合物。
- [0633] 250.实施方式222-249之一的方法,其中所述组合物包含蜡,其量为与第二聚合物组分的比为约1:1至约1:10。
- [0634] 251.实施方式222-250之一的方法,其中所述组合物包含抗氧化剂,并且所述抗氧化剂包括辅酶Q<sub>10</sub>、叶黄素、玉米黄原胶、胡萝卜素或其结合。
- [0635] 252.实施方式222-251之一的方法,其中所述组合物还包含表面活性剂。
- [0636] 253.实施方式222-252之一的方法,其中所述壳层材料包括表面活性剂、明胶、多磷酸盐、糖或者它们的混合物。
- [0637] 254.实施方式222-253之一的方法,其中所述壳层材料包括B型明胶、多磷酸盐、阿拉伯胶、藻酸盐、脱乙酰壳多糖、角叉菜聚糖、果胶、低甲氧基果胶、淀粉、改性淀粉、 $\alpha$ -乳清蛋白、 $\beta$ -乳球蛋白、卵清蛋白、聚脱水山梨糖醇、麦芽糖糊精、环糊精、纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、乳蛋白、乳清蛋白、大豆蛋白、苔芸蛋白、白蛋白、犹太明胶、非犹太明胶、伊斯兰明胶、非伊斯兰明胶或者它们的混合物。
- [0638] 255.实施方式222-254之一的方法,其中所述壳层材料包括A型明胶。
- [0639] 256.实施方式222-255之一的方法,其中所述壳层材料包括鱼明胶。
- [0640] 257.实施方式222-256之一的方法,其中所述壳层材料包括猪明胶。

- [0641] 258.实施方式222-257之一的方法,其中所述壳层材料包括多磷酸盐。
- [0642] 259.实施方式222-258之一的方法,其中所述壳层材料的布卢姆数为约0至约300。
- [0643] 260.实施方式222-259之一的方法,其中所述壳层材料的布卢姆数为约0至约50。
- [0644] 261.实施方式222-260之一的方法,其中所述壳层材料的布卢姆数为约51至约300。
- [0645] 262.实施方式222-261之一的方法,其中所述壳层材料的布卢姆数为约0、约210、约220或者约240。
- [0646] 263.实施方式222-262之一的方法,其中所述壳层材料包括复合凝聚体。
- [0647] 264.实施方式222-263之一的方法,其中所述壳层材料包括明胶和多磷酸盐的复合凝聚体。
- [0648] 265.实施方式222-264之一的方法,其中所述壳层材料包括明胶和藻酸盐、明胶和果胶、明胶和阿拉伯胶、明胶和黄原胶、明胶和低甲氧基果胶或者明胶和乳清蛋白的复合凝聚体。
- [0649] 266.实施方式222-265之一的方法,其中所述负载物质包括具有生物活性的物质。
- [0650] 267.实施方式222-266之一的方法,其中所述负载物质包括营养补剂。
- [0651] 268.实施方式222-267之一的方法,其中所述负载物质包括微生物油。
- [0652] 269.实施方式222-268之一的方法,其中所述负载物质包括海生动物油。
- [0653] 270.实施方式222-269之一的方法,其中所述负载物质包括海藻油。
- [0654] 271.实施方式222-270之一的方法,其中所述负载物质包括来自甲藻的油。
- [0655] 272.实施方式222-271之一的方法,其中所述负载物质包括来自寇氏隐甲藻的油。
- [0656] 273.实施方式222-272之一的方法,其中所述负载物质包括真菌油。
- [0657] 274.实施方式222-273之一的方法,其中所述负载物质包括来自破囊壶菌、裂殖壶菌或者它们的混合物的油。
- [0658] 275.实施方式222-274之一的方法,其中所述负载物质包括植物油。
- [0659] 276.实施方式222-275之一的方法,其中所述负载物质包括鱼油。
- [0660] 277.实施方式222-276之一的方法,其中所述负载物质包括大西洋鱼油、太平洋鱼油、地中海鱼油、轻度压缩的鱼油、经碱处理的鱼油、经热处理的鱼油、轻质棕鱼油和重质棕鱼油、鲣鱼油、沙脑鱼油、鲑鱼油、海鲈油、大比目鱼油、旗鱼油、梭鱼油、鳕鱼油、鲱油、沙丁鱼油、鲚鱼油、细鳞胡瓜鱼油、大西洋鳕鱼油、大西洋鲱油、大西洋鲭鱼油、大西洋鲱鱼油、鲑鱼油或者鲨鱼油。
- [0661] 278.实施方式222-277之一的方法,其中所述负载物质包括非碱处理的鱼油。
- [0662] 279.实施方式222-278之一的方法,其中所述负载物质包括花生四烯酸。
- [0663] 280.实施方式222-279之一的方法,其中所述负载物质包括 $\omega$ -3脂肪酸、 $\omega$ -3脂肪酸的烷基酯、 $\omega$ -3脂肪酸的甘油三酯、 $\omega$ -3脂肪酸的植物甾醇酯、和/或它们的混合物。
- [0664] 281.实施方式222-280之一的方法,其中所述负载物质包括二十二碳六烯酸和/或二十碳五烯酸、它们的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基酯、甘油三酯、植物甾醇酯、和/或它们的混合物。
- [0665] 282.实施方式222-281之一的方法,其中所述负载物质为微胶囊重量的20%至90%。
- [0666] 283.实施方式222-282之一的方法,其中所述负载物质为微胶囊重量的50%至

70%。

[0667] 284.实施方式222-283之一的方法,其中所述微胶囊的平均直径为约1 $\mu$ m至约2,000 $\mu$ m。

[0668] 285.实施方式222-284之一的方法,其中所述微胶囊的平均直径为约20 $\mu$ m至约1,000 $\mu$ m。

[0669] 286.实施方式222-285之一的方法,其中所述微胶囊的平均直径为约30 $\mu$ m至约80 $\mu$ m。

[0670] 287.实施方式222-286之一的方法,其中所述微胶囊由包括以下步骤的方法制备得到:

[0671] a.提供一种乳状液,包含第一聚合物组分、负载物质和第二聚合物组分;

[0672] b.调节pH、温度、浓度、混合速度或其组合来形成含初级壳层材料的水性混合物,其中所述初级壳层材料包含所述第一和第二聚合物组分,并且包裹所述负载物质;

[0673] c.将所述水性混合物冷却至所述初级壳层材料胶凝点以上的温度,直至所述初级壳层材料形成团聚体;和

[0674] d.进一步冷却所述水性混合物以在所述团聚体周围形成外壳层。

[0675] 288.实施方式222-287之一的方法,还包括步骤(e)添加转谷氨酰胺酶。

[0676] 289.实施方式222-288之一的方法,还包括步骤(e)添加戊二醛。

[0677] 290.实施方式222-289之一的方法,其中任一或全部(a)-(d)步骤在氮气氛围下进行。

[0678] 291.实施方式222-290之一的方法,其中步骤(a)中的乳状液还包含含糖、蜡或者其结合的组合物。

[0679] 292.实施方式222-291之一的方法,其中在步骤(c)之后但在步骤(d)之前加入糖。

[0680] 293.实施方式222-292之一的方法,其中将所述抗氧化剂添加至乳状液、水性混合物和/或团聚体中。

[0681] 294.实施方式222-293之一的方法,其中所述抗氧化剂包括酚类化合物、植物提取物或者含硫化合物。

[0682] 295.实施方式222-294之一的方法,其中所述抗氧化剂包括抗坏血酸或其盐。

[0683] 296.实施方式222-295之一的方法,其中所述抗氧化剂包括辅酶Q<sub>10</sub>、叶黄素、玉米黄原胶、胡萝卜素或其结合。

[0684] 297.实施方式222-296之一的方法,其中将所述锌添加至乳状液、水性混合物和/或团聚体中。

[0685] 298.实施方式222-297之一的方法,其中将螯合剂添加至所述乳状液和/或水性混合物中。

[0686] 299.实施方式222-298之一的方法,其中所述螯合剂为乙二胺四乙酸二钠。

[0687] 300.实施方式222-299之一的方法,其中所述螯合剂包括柠檬酸、肌醇六磷酸、苹果酸、酒石酸、草酸、琥珀酸、多磷酸或其混合物中的一种或多种。

[0688] 301.实施方式222-300之一的方法,其中所述乳状液通过在约1,000至约15,000rpm乳化制备得到。

[0689] 302.实施方式222-301之一的方法,其中冷却速率为约1 $^{\circ}$ C每约1至约100分钟。

- [0690] 303.实施方式222-302之一的方法,其中冷却速率为约1℃/5分钟。
- [0691] 304.实施方式222-303之一的方法,其中冷却所述混合物,直至它达到约5℃至约10℃的温度。
- [0692] 305.实施方式222-304之一的方法,其中冷却所述混合物,直至它达到约5℃的温度。
- [0693] 306.实施方式222-305之一的方法,其中所述初级壳层的平均直径为约40nm至约10μm。
- [0694] 307.实施方式222-306之一的方法,其中所述初级壳层的平均直径为约0.1μm至约5μm。
- [0695] 308.实施方式222-307之一的方法,其中所述微胶囊的诱导期大于约40小时。
- [0696] 309.实施方式222-308之一的方法,其中所述微胶囊的诱导期大于约50小时。
- [0697] 310.实施方式222-309之一的方法,其中所述微胶囊的诱导期大于约75小时。
- [0698] 311.实施方式222-310之一的方法,其中所述微胶囊的诱导期大于约100小时。
- [0699] 312.依据实施方式222-311之一的方法制备得到的微胶囊。
- [0700] 313.一种制备微胶囊的方法,包括:
- [0701] a.提供一种乳状液,该乳状液包含第一聚合物组分、负载物质、第二聚合物组分和向该乳状液中添加的螯合剂;
- [0702] b.调节pH、温度、浓度、混合速度或其组合,来形成含初级壳层材料的水性混合物,其中所述初级壳层材料包含所述第一和第二聚合物组分,并包裹所述负载物质;
- [0703] c.将所述水性混合物冷却至所述初级壳层材料胶凝点以上的温度,直至所述初级壳层材料形成团聚体;和
- [0704] d.进一步冷却所述水性混合物,以在所述团聚体周围形成外壳层。
- [0705] 314.实施方式313的方法,还包括步骤(f)添加转谷氨酰胺酶。
- [0706] 315.实施方式313-314之一的方法,还包括步骤(f)添加转谷氨酰胺酶。
- [0707] 316.实施方式313-315之一的方法,还包括步骤(g)干燥所述微胶囊。
- [0708] 317.实施方式313-316之一的方法,其中所述微胶囊被喷雾干燥。
- [0709] 318.实施方式313-317之一的方法,其中所述微胶囊在存在碳水化合物的情况下被喷雾干燥。
- [0710] 319.实施方式313-318之一的方法,其中所述螯合剂包括乙二胺四乙酸二钠。
- [0711] 320.实施方式313-319之一的方法,其中所述螯合剂包括柠檬酸、肌醇六磷酸、苹果酸、酒石酸、草酸、琥珀酸、多磷酸,或其混合物中的一种或多种。
- [0712] 321.实施方式313-320之一的方法,其中在干燥之前、期间或之后将抗结块化合物添加至所述微胶囊中。
- [0713] 322.实施方式313-321之一的方法,其中任一或全部(a)-(e)步骤在氮气氛围下进行。
- [0714] 323.实施方式313-322之一的方法,其中将抗氧化剂添加至所述乳状液和/或水性混合物中。
- [0715] 324.实施方式313-323之一的方法,其中所述抗氧化剂包括酚类化合物、植物提取物或含硫化合物。

- [0716] 325.实施方式313-324之一的方法,其中所述抗氧化剂包括抗坏血酸或其盐。
- [0717] 326.实施方式313-325之一的方法,其中所述乳状液通过在约1,000至约15,000rpm乳化制备得到。
- [0718] 327.实施方式313-326之一的方法,其中所述第一聚合物组分包括表面活性剂、明胶、多磷酸盐、糖或者它们的混合物。
- [0719] 328.实施方式313-327之一的方法,其中所述第一聚合物组分包括B型明胶、多磷酸盐、阿拉伯胶、藻酸盐、脱乙酰壳多糖、角叉菜聚糖、果胶、低甲氧基果胶、淀粉、改性淀粉、 $\alpha$ -乳清蛋白、 $\beta$ -乳球蛋白、卵清蛋白、聚脱水山梨糖醇、麦芽糖糊精、环糊精、纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、乳蛋白、乳清蛋白、大豆蛋白、苜蓿蛋白、白蛋白、犹太明胶、非犹太明胶、伊斯兰明胶、非伊斯兰明胶或者它们的混合物。
- [0720] 329.实施方式313-328之一的方法,其中所述第一聚合物组分包括A型明胶。
- [0721] 330.实施方式313-329之一的方法,其中所述第一聚合物组分包括鱼明胶。
- [0722] 331.实施方式313-330之一的方法,其中所述第一聚合物组分包括猪明胶。
- [0723] 332.实施方式313-331之一的方法,其中所述第一聚合物组分的布卢姆数为约0至约300。
- [0724] 333.实施方式313-332之一的方法,其中所述第一聚合物组分的布卢姆数为约0至约50。
- [0725] 334.实施方式313-333之一的方法,其中所述第一聚合物组分的布卢姆数为约51至约300。
- [0726] 335.实施方式313-334之一的方法,其中所述第一聚合物组分的布卢姆数为约0、约210、约220或者约240。
- [0727] 336.实施方式313-335之一的方法,其中所述负载物质包括具有生物活性的物质。
- [0728] 337.实施方式313-336之一的方法,其中所述负载物质包括营养补剂。
- [0729] 338.实施方式313-337之一的方法,其中所述负载物质包括微生物油。
- [0730] 339.实施方式313-338之一的方法,其中所述负载物质包括海生动植物油。
- [0731] 340.实施方式313-339之一的方法,其中所述负载物质包括海藻油。
- [0732] 341.实施方式313-340之一的方法,其中所述负载物质包括来自甲藻的油。
- [0733] 342.实施方式313-341之一的方法,其中所述负载物质包括来自寇氏隐甲藻的油。
- [0734] 343.实施方式313-342之一的方法,其中所述负载物质包括真菌油。
- [0735] 344.实施方式313-343之一的方法,其中所述负载物质包括来自破囊壶菌、裂殖壶菌或者它们的混合物的油。
- [0736] 345.实施方式313-344之一的方法,其中所述负载物质包括植物油。
- [0737] 346.实施方式313-345之一的方法,其中所述负载物质包括鱼油。
- [0738] 347.实施方式313-346之一的方法,其中所述负载物质包括大西洋鱼油、太平洋鱼油、地中海鱼油、轻度压缩的鱼油、经碱处理的鱼油、经热处理的鱼油、轻质棕鱼油和重质棕鱼油、鲑油、沙脑鱼油、鲟鱼油、海鲈油、大比目鱼油、旗鱼油、梭鱼油、鳕鱼油、鲱油、沙丁鱼油、鲭鱼油、细鳞胡瓜鱼油、大西洋鳕鱼油、大西洋鲱油、大西洋鲭鱼油、大西洋鲱鱼油、鲑鱼油或者鲨鱼油。
- [0739] 348.实施方式313-347之一的方法,其中所述负载物质包括非碱处理的鱼油。

- [0740] 349.实施方式313-348之一的方法,其中所述负载物质包括花生四烯酸。
- [0741] 350.实施方式313-349之一的方法,其中所述负载物质包括 $\omega$ -3脂肪酸、 $\omega$ -3脂肪酸的烷基酯、 $\omega$ -3脂肪酸的甘油三酯、 $\omega$ -3脂肪酸的植物甾醇酯、和/或它们的混合物。
- [0742] 351.实施方式313-350之一的方法,其中所述负载物质包括二十二碳六烯酸和/或二十碳五烯酸、它们的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基酯、甘油三酯、植物甾醇酯、和/或它们的混合物。
- [0743] 352.实施方式313-351之一的方法,其中所提供的所述负载物质的量为水性混合物重量的约1%至约50%。
- [0744] 353.实施方式313-352之一的方法,其中所述第二聚合物组分包括表面活性剂、明胶、多磷酸盐、糖或者它们的混合物。
- [0745] 354.实施方式313-353之一的方法,其中所述第二聚合物组分包括A型明胶、B型明胶、多磷酸盐、阿拉伯胶、藻酸盐、脱乙酰壳多糖、角叉菜聚糖、果胶、低甲氧基果胶、淀粉、改性淀粉、 $\alpha$ -乳清蛋白、 $\beta$ -乳球蛋白、卵清蛋白、聚脱水山梨糖醇、麦芽糖糊精、环糊精、纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、乳蛋白、乳清蛋白、大豆蛋白、苜蓿蛋白、白蛋白、犹太明胶、非犹太明胶、伊斯兰明胶、非伊斯兰明胶或者它们的混合物。
- [0746] 355.实施方式313-354之一的方法,其中所述第二聚合物组分为多磷酸盐。
- [0747] 356.实施方式313-355之一的方法,其中冷却速率为约1℃每约1至约100分钟。
- [0748] 357.实施方式313-356之一的方法,其中冷却速率为约1℃/5分钟。
- [0749] 358.实施方式313-357之一的方法,其中冷却所述混合物,直至它达到约5℃至约10℃的温度。
- [0750] 359.实施方式313-358之一的方法,其中冷却所述混合物,直至它达到约5℃的温度。
- [0751] 360.实施方式313-359之一的方法,其中所述初级壳层材料和外壳层包括复合凝聚体。
- [0752] 361.实施方式313-360之一的方法,其中所述初级壳层材料和外壳层包括明胶和多磷酸盐的复合凝聚体。
- [0753] 362.实施方式313-361之一的方法,其中所述壳层材料包括明胶和藻酸盐、明胶和果胶、明胶和阿拉伯胶、明胶和黄原胶、明胶和低甲氧基果胶或者明胶和乳清蛋白的复合凝聚体。
- [0754] 363.实施方式313-362之一的方法,其中所述外壳层的平均直径为约1 $\mu$ m至约2,000 $\mu$ m。
- [0755] 364.实施方式313-363之一的方法,其中所述外壳层的平均直径为约20 $\mu$ m至约1,000 $\mu$ m。
- [0756] 365.实施方式313-364之一的方法,其中所述外壳层的平均直径为约30 $\mu$ m至约80 $\mu$ m。
- [0757] 366.实施方式313-365之一的方法,其中所述初级壳层的平均直径为约40nm至约10 $\mu$ m。
- [0758] 367.实施方式313-366之一的方法,其中所述初级壳层的平均直径为约0.1 $\mu$ m至约5 $\mu$ m。

- [0759] 368.实施方式313-367之一的方法,其中所述负载物质为微胶囊重量的20%至90%。
- [0760] 369.实施方式313-368之一的方法,其中所述负载物质为微胶囊重量的50%至70%。
- [0761] 370.实施方式222-369之一的方法,其中所述微胶囊的诱导期大于约40小时。
- [0762] 371.实施方式222-370之一的方法,其中所述微胶囊的诱导期大于约50小时。
- [0763] 372.实施方式222-371之一的方法,其中所述微胶囊的诱导期大于约75小时。
- [0764] 373.实施方式222-372之一的方法,其中所述微胶囊的诱导期大于约100小时。
- [0765] 374.依据实施方式313-373之一的方法制备得到的微胶囊。
- [0766] 375.一种组合物,包含含第一聚合物组分和负载物质的经喷雾干燥的乳状液,以及含氨基酸、蛋白质、糖、蜡或其结合的一种或多种组合物的残基。
- [0767] 376.一种包含实施方式1-67、144、221、312和374之一的微胶囊的制剂载体。
- [0768] 377.实施方式375的制剂载体,其中所述制剂载体为食品、饮料、营养制剂或药物制剂。
- [0769] 378.含1-67、144、221、312和374之一的微胶囊的囊剂。
- [0770] 379.一种将负载物质送递给受试者的方法,包括给予所述受试者实施方式1-67、144、221、312和374之一的微胶囊或实施方式375-377之一的制剂载体。
- [0771] 380.实施方式379的方法,其中所述受试者为哺乳动物。
- [0772] 381.实施方式379的方法,其中所述受试者为人。
- [0773] 382.实施方式379的方法,其中所述负载物质包括 $\omega$ -3脂肪酸、 $\omega$ -3脂肪酸的烷基酯、 $\omega$ -3脂肪酸的甘油三酯、 $\omega$ -3脂肪酸的植物甾醇酯、和/或它们的混合物。
- [0774] 383.实施方式1-67、144、221、312和374之一的微胶囊用于制备将负载物质送递给受试者的药物的用途。
- [0775] 对于本领域的技术人员而言显而易见的是,在不背离本发明的范围或主旨的情况下,可对本发明进行多种改进和改变。在考虑本说明书和实施本文所公开的发明之后,本发明的其他实施方案对于本领域的技术人员而言也是显而易见的。意欲将说明书和实施例仅看作示例性的,而本发明的真实范围和主旨由随后的权利要求书指明。

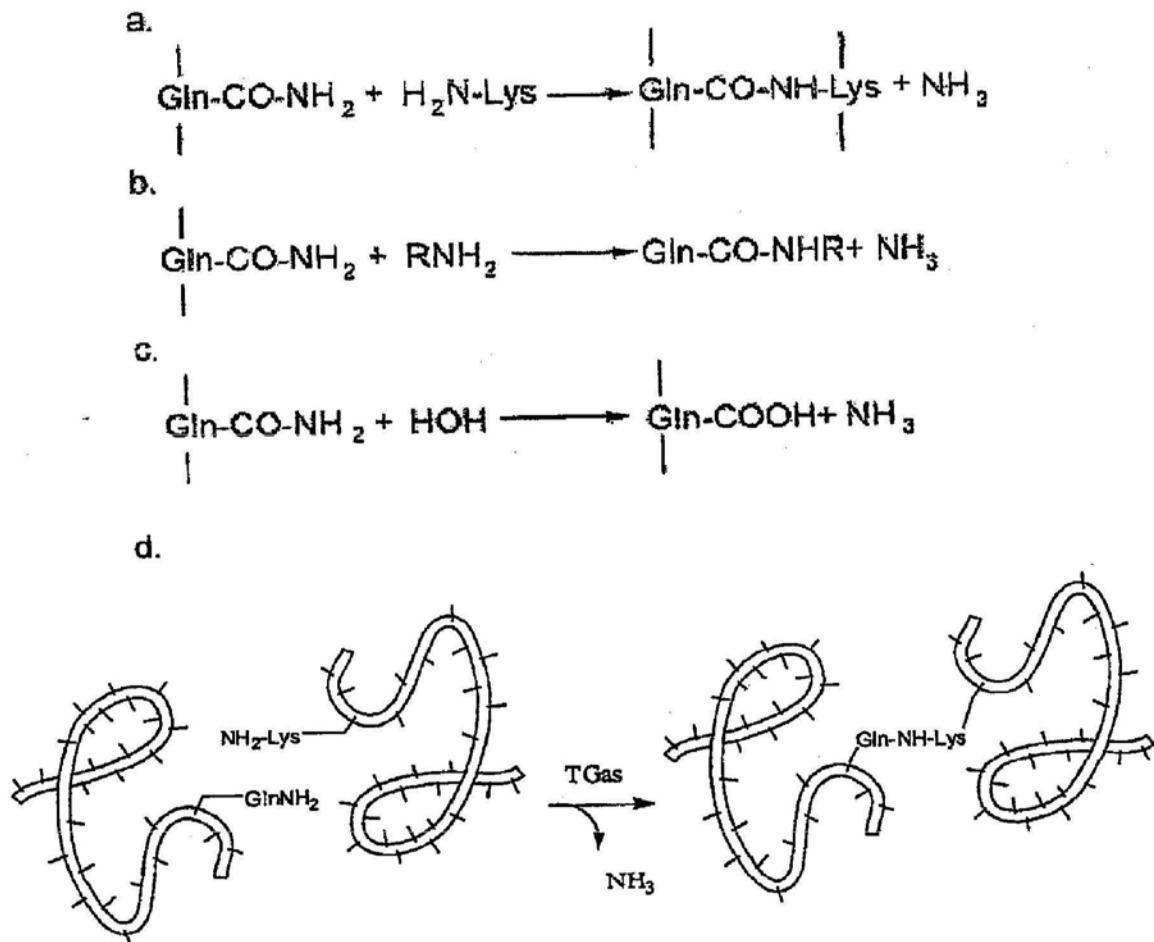


图1

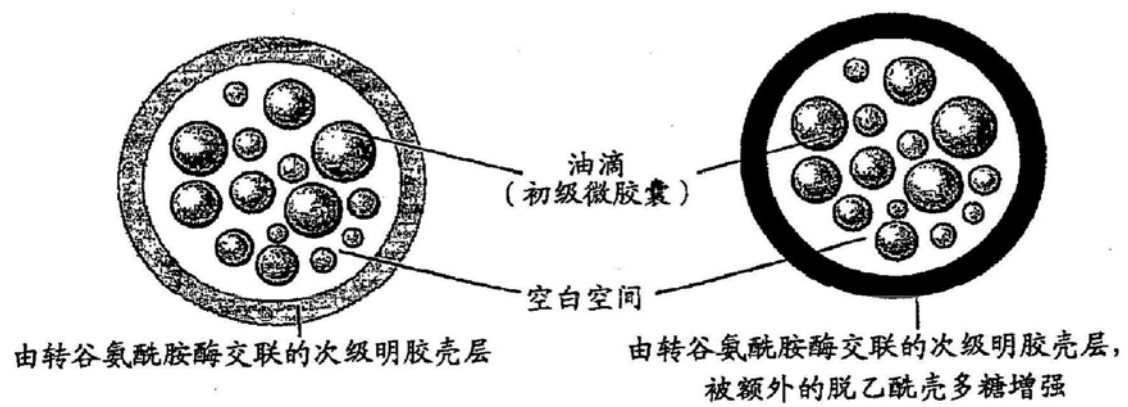


图2

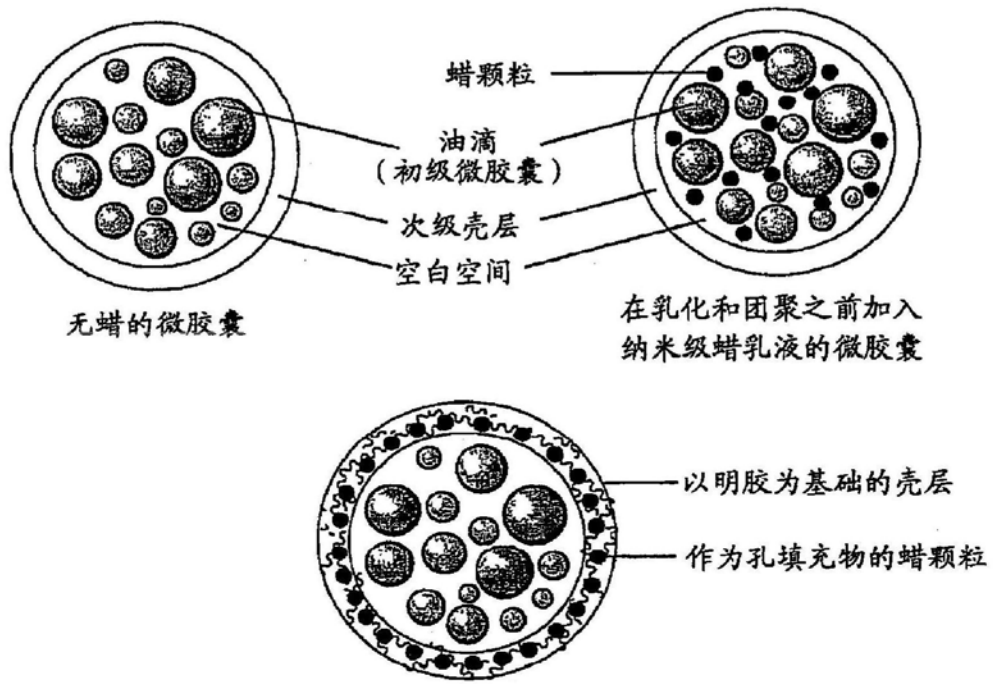


图3

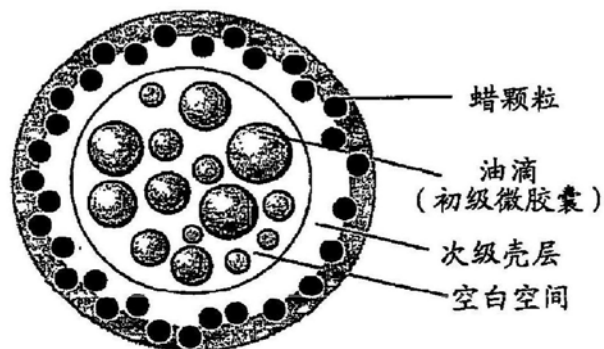
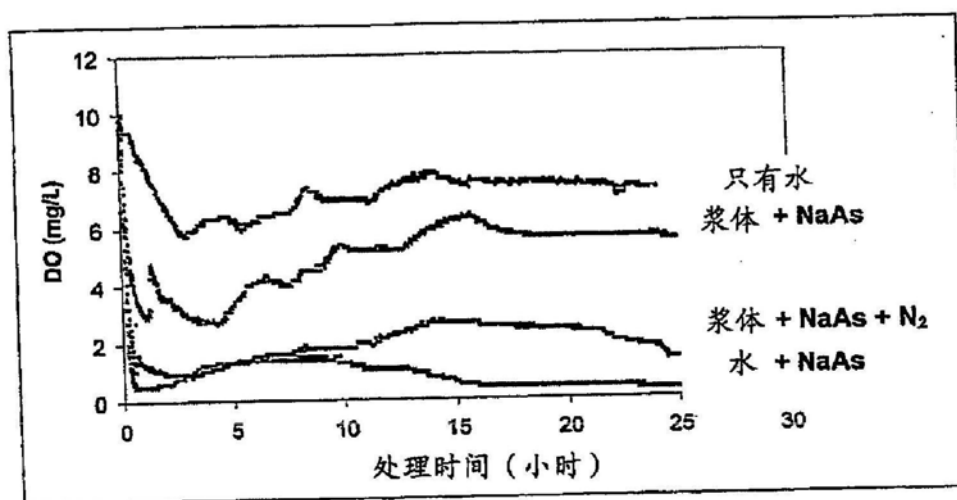


图4



NaAs = 抗坏血酸钠

图5

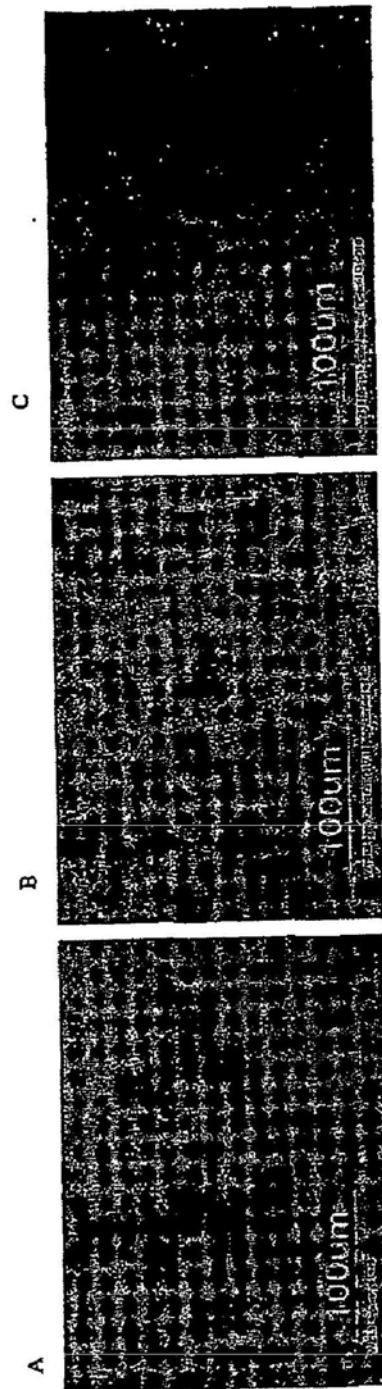


图6



图7

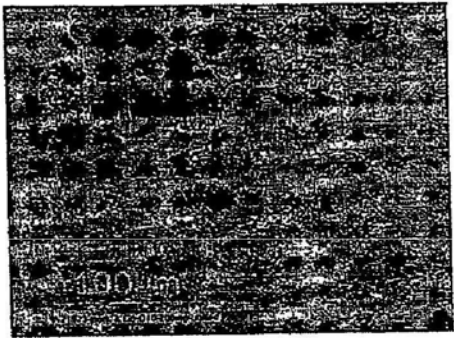


图8

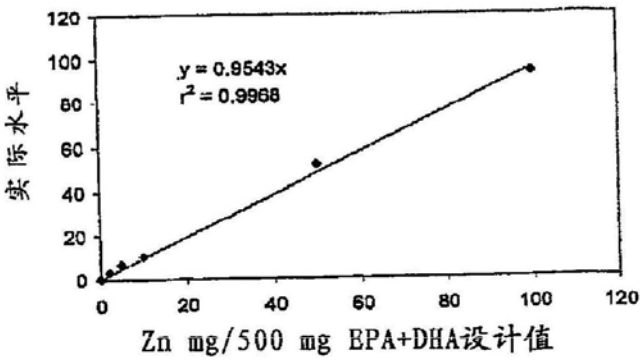


图9