

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2016 年 6 月 30 日 (30.06.2016)



(10) 国际公布号
WO 2016/101317 A1

(51) 国际专利分类号:
A23L 1/29 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2014/095850

(22) 国际申请日: 2014 年 12 月 31 日 (31.12.2014)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201410823533.X 2014 年 12 月 26 日 (26.12.2014) CN

(71) 申请人: 江南大学 (JIANGNAN UNIVERSITY)
[CN/CN]; 中国江苏省无锡市滨湖区蠡湖大道 1800 号, Jiangsu 214122 (CN)。

(72) 发明人: 缪铭 (MIAO, Ming); 中国江苏省无锡市滨湖区蠡湖大道 1800 号, Jiangsu 214122 (CN)。江波 (JIANG, Bo); 中国江苏省无锡市滨湖区蠡湖大道 1800 号, Jiangsu 214122 (CN)。叶凡 (YE, Fan); 中国江苏省无锡市滨湖区蠡湖大道 1800 号, Jiangsu 214122 (CN)。张涛 (ZHANG, Tao); 中国江苏省无锡市滨湖区蠡湖大道 1800 号, Jiangsu 214122 (CN)。张程 (ZHANG, Cheng); 中国江苏省无锡市滨湖区蠡湖大道 1800 号, Jiangsu 214122 (CN)。孙家宝 (SUN, Jiabao); 中国江苏省无锡市滨湖区蠡湖大道 1800 号, Jiangsu 214122 (CN)。田雨晴 (TIAN, Yuqing); 中国江苏省无锡市滨湖区蠡湖大道 1800 号, Jiangsu 214122 (CN)。

(74) 代理人: 无锡市大为专利商标事务所 (普通合伙) (WUXI DAWEI PATENT TRADE MARK AGENCY (GENERAL PARTNERSHIP)); 中国江苏省无锡市学前街 168 号科技大厦 203 室, Jiangsu 214001 (CN)。

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

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

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: PROCESSING METHOD FOR INCREASING SOLUBILITY AND BIOAVAILABILITY OF FAT-SOLUBLE ACTIVE COMPONENT

(54) 发明名称: 一种提高脂溶性活性组分溶解度与生物利用度的加工方法

(57) Abstract: A processing method for increasing the solubility and bioavailability of a fat-soluble active component, the processing method comprising the following steps: (1) dissolving water-soluble starch particles in a sodium acetate buffer to prepare a homogeneous solution; (2) dissolving a fat-soluble active component in an ethanol solution to prepare another homogeneous solution; (3) mixing the two homogeneous solutions and simultaneously performing uninterrupted agitating at 30-70°C to conduct a constant temperature reaction for 5-120 min; (4) placing the solutions into an ultrasonic device, the control power being 200-600 W, and processing the same at 1-10°C for 2-20 min; and (5) performing a centrifugal treatment and performing a vacuum drying treatment of an obtained supernatant, so as to obtain a starch particle complex of a fat-soluble active component having good solubility and bioavailability.

(57) 摘要: 一种提高脂溶性活性组分溶解度与生物利用度的加工方法, 包括如下步骤: (1) 将水溶性淀粉粒子溶于醋酸钠缓冲液, 配成均一溶液; (2) 将脂溶性活性组分溶于乙醇溶液, 配成均一溶液; (3) 将上述两种均一溶液混合, 同时在 30-70°C 不断搅拌恒温反应 5-120 min; (4) 置于超声波作用装置中, 控制功率为 200-600 W, 在 0-10°C 下处理 2-20 min; (5) 离心处理, 将所获得上清液进行真空干燥处理, 即获得具有良好溶解度与生物利用度的脂溶性活性组分-淀粉粒子复合物。



WO 2016/101317 A1

一种提高脂溶性活性组分溶解度与生物利用度的加工方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种提高脂溶性活性组分溶解度与生物利用度的加工方法，属于现代营养食品加工技术领域。

背景技术

[0002] 随着社会科技和经济的发展、生活方式的转化及环境的恶化，我国疾病谱发生变化，糖尿病、高血压、肥胖症等慢性病数量剧增，亚健康状态的人群也越来越庞大。与此同时，人们的健康保健意识也越来越强烈，医疗观念已由病后治疗型向预防保健型转变。通过健康的生活方式、借助膳食营养等手段预防慢性疾病，正越来越被人们重视。

[0003] 功能性食品由于其显著的生理功能已成为消费者食谱中预防或减少慢性疾病发生的重要途径。然而，许多天然活性组分存在熔点高、水溶性差、易氧化分解、不易被人体消化吸收等特性，因此设计有效的活性组分传递系统来提高生物活性物质的利用率正成为该领域的研究重点。目前，罗氏制药、帝斯曼、巴斯夫等国外主要天然营养素生产供应商都开发了天然营养素的微胶囊及乳液保护技术并形成了规模化的生产销售；对于国内天然营养素企业的产品，则多数作为初级配料使用。基于上述原因，本发明对一种提高脂溶性活性组分溶解度与生物利用度的加工方法进行了详细研究。

发明内容

[0004] 本发明的目的在于提供一种提高脂溶性活性组分溶解度与生物利用度的加工方法，该方法具有工艺简单、操作性强、安全性高，可显著增加难溶性食品活性组分的溶解度和生物利用度，其应用范围可涉及到食品、医药、日用化学品等多个领域。

[0005] 本发明的目的通过下述技术方案来实现：以水溶性淀粉粒子为载体，通过纳米混悬技术来制备纳米级脂溶性活性组分-淀粉粒子复合物，从而提高脂溶性活性组分的水溶性及吸收利用功效。具体步骤如下：

- (1) 将水溶性淀粉粒子溶于 pH7.0、0.1mol/L 的醋酸钠缓冲液，配成质量浓度为 5%-30% 的均一溶液；
- (2) 将脂溶性活性组分溶于乙醇溶液，配成质量浓度为 5-300 mg/mL 的均一溶液；
- (3) 按混合溶液总体积 200mL、水溶性淀粉粒子与脂溶性活性组分重量配比 2:1-200:1 利用上述两种均一溶液来进行复配，同时在 30-70℃ 不断搅拌恒温反应 5-120 min；
- (4) 置于超声波作用装置中，控制功率为 200-600W，在 0-10℃ 下处理 2-20min；

(5) 离心处理, 将所获得上清液进行真空干燥处理, 即获得具有良好溶解度与生物利用度的脂溶性活性组分-淀粉粒子复合物。

[0006] 为了更好地实现本发明专利, 水溶性淀粉粒子的分子量 10^7 - 10^8 g/mol, 分子密度 7%-10%, 平均链长 DP 10-12, 平均颗粒大小 30-100 nm; 脂溶性活性组分包括类胡萝卜化合物、类黄酮化合物等, 如 β -胡萝卜素、白藜芦醇、辅酶 Q10、叶黄素、番茄红素、姜黄素、槲皮素、辣椒素等。

[0007] 采用 Zetasizer Nano ZS 纳米粒度分析仪测出脂溶性活性组分-淀粉粒子复合物的平均颗粒大小在 30-150 nm, 同时脂溶性活性组分在水溶液中的溶解度提高了 20-150 倍, 细胞膜渗透性提高 5 倍以上。

[0008] 本发明有以下优点:

1) 本发明充分利用我国资源丰富的淀粉和天然植物化学物, 设计有效的脂溶性活性组分保护和运输体系, 改善食品品质, 提高缓释功效及靶向性。

[0009] 2) 本发明步骤简便, 易于操作, 反应条件可控, 成本相对较低, 而且采用清洁绿色生产工艺, 对环境基本无污染。

[0010] 3) 本发明使天然脂溶性活性组分的溶解度显著提高, 存在状态从结晶态转变为溶解态, 最终被载入到水溶性的运输体系中, 这些都将大大提高营养素的体内吸收、代谢, 从而提高其生物利用率, 达到营养素的真正补给, 更好地满足广大消费者对产品的健康诉求, 提高人们的健康水平和生活水平。

[0011] 4) 本发明制备的产品可应用于食品、医药、日用化学品等多个领域, 市场前景十分看好, 经济效益广阔。

具体实施方式

[0012] 下面结合实例进一步阐明本发明的内容, 但本发明所保护的内容不仅仅局限于下面的实例。

[0013] 实施例 1

将水溶性淀粉粒子 (分子量 1.5×10^7 g/mol、分子密度 9.5%、平均链长 DP 10.2、平均颗粒大小 80.4nm) 溶于 pH7.0、0.1mol/L 的醋酸钠缓冲液配成质量浓度为 5% 的均一溶液; 将 β -胡萝卜素溶于乙醇溶液配成质量浓度为 5mg/mL 的均一溶液; 按混合溶液总体积 200mL、水溶性淀粉粒子与脂溶性活性组分重量配比 200:1 来混合上述两种均一溶液, 同时在 70°C 不断搅拌恒温反应 5 min; 置于超声波作用装置中, 控制功率为 600W, 在 0°C 下处理 20min; 离心处理, 将所获得上清液进行真空干燥处理, 即获得具有良好溶解度的脂溶性活性组分-淀

粉粒子复合物。采用 Zetasizer Nano ZS 纳米粒度分析仪测出于脂溶性活性组分-淀粉粒子复合物的平均颗粒大小 100.5 nm，同时脂溶性活性组分在水溶液中的溶解度从 18.5 $\mu\text{g/mL}$ 增加到 1452.1 $\mu\text{g/mL}$ ，提高了约 78.5 倍，在 Caco-2 细胞模型中膜渗透系数从 $0.43 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ 增加到 $8.65 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ ，提高了约 20.1 倍。

[0014] 实施例 2

将水溶性淀粉粒子（分子量 $1.0 \times 10^8 \text{ g/mol}$ 、分子密度 7.1%、平均链长 DP11.8、平均颗粒大小 98.6nm）溶于 pH7.0、0.1mol/L 的醋酸钠缓冲液配成质量浓度为 30% 的均一溶液；将辅酶 Q10 溶于乙醇溶液配成质量浓度为 300 mg/mL 的均一溶液；按混合溶液总体积 200mL、水溶性淀粉粒子与脂溶性活性组分重量配比 2:1 来混合上述两种均一溶液，同时在 30℃ 不断搅拌恒温反应 120 min；置于超声波作用装置中，控制功率为 200W，在 10℃ 下处理 2min；离心处理，将所获得上清液进行真空干燥处理，即获得具有良好溶解度的脂溶性活性组分-淀粉粒子复合物。采用 Zetasizer Nano ZS 纳米粒度分析仪测出于脂溶性活性组分-淀粉粒子复合物的颗粒大小 134.6 nm，同时脂溶性活性组分在水溶液中的溶解度从 42.7 $\mu\text{g/mL}$ 增加到 1148.6 $\mu\text{g/mL}$ ，提高了约 26.9 倍，在 Caco-2 细胞模型中膜渗透系数从 $0.85 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ 增加到 $5.01 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ ，提高了约 5.9 倍。

[0015] 本文所描述的具体实施案例仅作为对本发明精神和部分实验做举例说明。本发明所属领域的技术人员可以对所描述的具体实施案例做出各种各样的修改或补充或采用类似的方式替代，但并不会偏离本发明的精神或者超越所附权利要求书所定义的范围。

1. 一种提高脂溶性活性组分溶解度与生物利用度的加工方法，其特征在于以水溶性淀粉粒子为载体，通过纳米混悬技术来制备纳米级脂溶性活性组分-淀粉粒子复合物，从而提高脂溶性活性组分的水溶性及吸收利用功效，依次包括如下步骤：

(1) 将水溶性淀粉粒子溶于 pH7.0、0.1mol/L 的醋酸钠缓冲液，配成质量浓度为 5%-30% 的均一溶液；

(2) 将脂溶性活性组分溶于乙醇溶液，配成质量浓度为 5-300 mg/mL 的均一溶液；

(3) 按混合溶液总体积 200mL、水溶性淀粉粒子与脂溶性活性组分重量配比 2:1-200:1 利用上述两种均一溶液来进行复配，同时在 30-70℃ 不断搅拌恒温反应 5-120 min；

(4) 置于超声波作用装置中，控制功率为 200-600W，在 0-10℃ 下处理 2-20min；

(5) 离心处理，将所获得上清液进行真空干燥处理，即获得具有良好溶解度与生物利用度的脂溶性活性组分-淀粉粒子复合物。

2. 根据权利要求 1 所述的提高脂溶性活性组分溶解度与生物利用度的加工方法，其特征在于：水溶性淀粉粒子的分子量 10^7 - 10^8 g/mol，分子密度 7%-10%，平均链长 DP 10-12，平均颗粒大小 30-100 nm。

3. 根据权利要求 1 所述的提高脂溶性活性组分溶解度与生物利用度的加工方法，其特征在于：脂溶性活性组分包括类胡萝卜化合物、类黄酮化合物，如 β -胡萝卜素、白藜芦醇、辅酶 Q10、叶黄素、番茄红素、姜黄素、槲皮素、辣椒素。

4. 根据权利要求 1 所述的提高脂溶性活性组分溶解度与生物利用度的加工方法，其特征在于脂溶性活性组分-淀粉粒子复合物平均颗粒大小为 30-150 nm。

5. 根据权利要求 1 所述的提高脂溶性活性组分溶解度与生物利用度的加工方法，其特征在于脂溶性活性组分在水溶液中的溶解度提高了 20-150 倍。

6. 根据权利要求 1 所述的提高脂溶性活性组分溶解度与生物利用度的加工方法，其特征在于脂溶性活性组分的细胞膜渗透性提高 5 倍以上。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2014/095850

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A23L 1/29 (2006.01) i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A23L; A61K

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

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

WPI, EPODOC, CNABS, CPRSABS, CNKI, starch, water-soluble, carrier, fat-soluble, carotenoid, flavonoid, solubility, bioavailability

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 101940564 A (HANGZHOU HUADONG PHARM GROUP KANGRUN) 12 January 2011 (12.01.2011) claims 1 and 7-9, description, table 3	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 June 2015

Date of mailing of the international search report

08 July 2015

Name and mailing address of the ISA
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No. (86-10) 62019451

Authorized officer

WANG, Jianbin

Telephone No. (86-10) 62411184

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2014/095850

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101940564 A	12 January 2011	None	

A. 主题的分类 A23L 1/29(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类												
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) A23L A61K 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) WPI, EPDOC, CNABS, CPRSABS, CNKI, 读秀, 超星 淀粉, 水溶性, 载体, 脂溶性, 类胡萝卜素, 类黄酮, 溶解度, 生物利用度 starch, water-soluble, carrier, fat-soluble, carotenoid, flavonoid, solubility, bioavailability												
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 101940564 A (杭州华东医药集团康润制药有限公司) 2011年 1月 12日 (2011 - 01 - 12) 权利要求1、7-9, 说明书表3</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td colspan="3"> </td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 101940564 A (杭州华东医药集团康润制药有限公司) 2011年 1月 12日 (2011 - 01 - 12) 权利要求1、7-9, 说明书表3	1-6				
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求										
X	CN 101940564 A (杭州华东医药集团康润制药有限公司) 2011年 1月 12日 (2011 - 01 - 12) 权利要求1、7-9, 说明书表3	1-6										
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。												
* 引用文件的具体类型: <table border="0"> <tr> <td>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</td> <td>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</td> </tr> <tr> <td>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</td> <td>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</td> </tr> <tr> <td>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</td> <td>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</td> </tr> <tr> <td>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</td> <td>“&” 同族专利的文件</td> </tr> <tr> <td>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</td> <td></td> </tr> </table>			“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件	“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件	“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利	“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性	“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)	“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性	“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件	“&” 同族专利的文件	“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件	
“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件	“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件											
“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利	“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性											
“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)	“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性											
“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件	“&” 同族专利的文件											
“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件												
国际检索实际完成的日期 2015年 6月 26日		国际检索报告邮寄日期 2015年 7月 8日										
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国 传真号 (86-10)62019451		授权官员 汪建斌 电话号码 (86-10)62411184										

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2014/095850

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN 101940564 A	2011年 1月 12日	无	