



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109589885 A

(43)申请公布日 2019.04.09

(21)申请号 201811549638.5

C08J 3/24(2006.01)

(22)申请日 2018.12.18

(71)申请人 西南石油大学

地址 610500 四川省成都市新都区新都大道8号

(72)发明人 牟川淋 邓洪铮 胡佳欣 余亚兰
王林元 邓洪波 肖国清

(74)专利代理机构 成都科海专利事务有限责任公司 51202

代理人 郭萍

(51)Int.Cl.

B01J 13/14(2006.01)

C08L 91/00(2006.01)

C08L 5/04(2006.01)

C08K 5/101(2006.01)

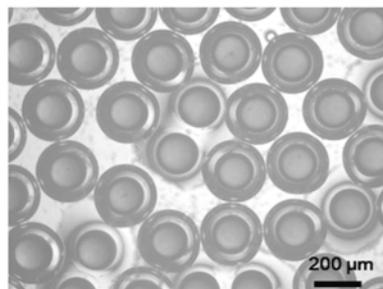
权利要求书2页 说明书10页 附图4页

(54)发明名称

一种单分散性含油海藻酸钙微囊的制备方法

(57)摘要

本发明提供了单分散性含油海藻酸钙微囊的制备方法,包括以下步骤:将含有微囊包载物的内油相流体通过注射管注入微流控装置的过渡管中,将含有钙离子络合物的第一水相流体和含有葡萄糖酸- δ -内酯第二水相流体经双入口液体混合器混合后注入微流控装置的过渡管中,将外油相流体注入微流控装置的收集管中,在过渡管中形成单分散的油/水乳液,油/水乳液进入收集管中形成单分散的油/水/油复乳,收集油/水/油复乳,静置,葡萄糖酸- δ -内酯自水解释放出的 H^+ 与钙离子络合物反应释放出 Ca^{2+} , Ca^{2+} 与海藻酸钠发生交联反应生成海藻酸钙凝胶,即得含油海藻酸钙微囊。本发明是方法可以在避免微囊内部物质失活或变性的同时更好地控制微囊形貌。



1. 一种单分散性含油海藻酸钙微囊的制备方法,其特征在于包括以下步骤:

(1) 配制内油相、第一水相、第二水相和外油相流体

① 配制内油相流体

将活性物质溶解剂、苯甲酸苄酯和油溶性乳化剂混合均匀即得内油相流体,活性物质溶解剂和苯甲酸苄酯的总质量与油溶性乳化剂的质量之比为1:(0.02~0.08);

将油溶性活性物质、活性物质溶解剂、苯甲酸苄酯和油溶性乳化剂混合均匀即得内油相流体,活性物质溶解剂和苯甲酸苄酯的总质量与油溶性乳化剂的质量之比为1:(0.02~0.08);

将油溶性活性物质、苯甲酸苄酯和油溶性乳化剂混合均匀即得内油相流体,活性物质和苯甲酸苄酯的总质量与油溶性乳化剂的质量之比为1:(0.02~0.08);

该步骤中所述的活性物质溶解剂为油类物质;

② 配制第一水相流体

将氯化钙与乙二胺四乙酸二钠溶解于水中并调节pH值至6.8~7.2,乙二胺四乙酸二钠与氯化钙反应形成钙离子络合物并溶解于水中,然后加入海藻酸钠和水溶性乳化剂并搅拌至完全溶解,即得第一水相流体;第一水相流体中,氯化钙与水的质量比例为(0.004~0.01):1,乙二胺四乙酸二钠与氯化钙的摩尔比为(1.05~2):1,海藻酸钠与水的质量比为(0.01~0.06):1,水溶性乳化剂与水的质量比为(0.005~0.020):1;

③ 配制第二水相流体

将葡萄糖酸- δ -内酯溶解于水中即得第二水相流体;第二水相流体中,葡萄糖酸- δ -内酯与水的质量比为(0.01~0.02):1;

④ 配制外油相流体

将油溶性乳化剂溶解于大豆油中即得外油相流体,外油相流体中油溶性乳化剂与大豆油的质量比为(0.02~0.08):1;

(2) 制备含油海藻酸钙微囊

将内油相流体通过注射管注入微流控装置的过渡管中,将第一水相流体和第二水相流体经双入口液体混合器混合后注入微流控装置的过渡管中,将外油相流体注入微流控装置的收集管中,在过渡管中形成单分散的油/水乳液,油/水乳液进入收集管中形成单分散的油/水/油复乳,收集油/水/油复乳,静置,葡萄糖酸- δ -内酯自水解释放出的 H^+ 与钙离子络合物反应释放出 Ca^{2+} , Ca^{2+} 与海藻酸钠发生交联反应生成海藻酸钙凝胶作为微囊囊壁,即得含油海藻酸钙微囊;

(3) 洗涤

分离出含油海藻酸钙微囊并用水进行洗涤;

步骤(1)通过调整内油相流体的组成使内油相流体的密度与步骤(2)中第一水相流体与第二水相流体经双入口液体混合器混合形成的水相的密度的差异不超过5%。

2. 根据权利要求1所述单分散性含油海藻酸钙微囊的制备方法,其特征在于,步骤(2)中,控制内油相流体的流量为200~600 μ L/h,第一水相流体的流量为200~800 μ L/h,第二水相流体的流量为200~800 μ L/h,外油相流体的流量为4000~12000 μ L/h。

3. 根据权利要求1或2所述单分散性含油海藻酸钙微囊的制备方法,其特征在于,步骤(2)中的静置时间至少为1h。

4. 根据权利要求1或2所述单分散性含油海藻酸钙微囊的制备方法,其特征在于,步骤(1)所述的活性物质溶解剂植物油、乙酸丁酯、液体石蜡中的至少一种。

5. 根据权利要求4所述单分散性含油海藻酸钙微囊的制备方法,其特征在于,所述的植物油包括大豆油、花生油、麻油、橄榄油。

6. 根据权利要求1或2所述单分散性含油海藻酸钙微囊的制备方法,其特征在于,还包括将步骤(3)所得含油海藻酸钙微囊置于钙盐溶液中浸泡进行微囊囊壁的二次交联的操作。

7. 根据权利要求6所述单分散性含油海藻酸钙微囊的制备方法,其特征在于,所述钙盐溶液的浓度为0.01~0.2g/mL,浸泡时间至少为10min。

一种单分散性含油海藻酸钙微囊的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于高分子微囊制备领域,涉及一种单分散性含油海藻酸钙微囊的制备方法。

背景技术

[0002] 将分散的油滴包载在高分子微囊内形成含油高分子微囊在农业、医药和食品等诸多领域内具有重要的意义。一般来说,将油滴进行微囊化后可以控制释放,遮盖油滴的不良气味或颜色,减缓油滴挥发和被氧化的速率,改变油滴与微囊外可反应物质的相容性,还可以将粘度较高的油变为可自由流动的粒子。例如鲨鱼肝油,作为一种辅食,具有令人不愉快的气味和味道,微囊化后能改善其不愉快的气味和味道。在农业中,一些挥发性的精油,例如花椒精油,作为驱虫剂,可以被包载在微囊中通过缓释释放到环境中达到长时驱虫的目的。

[0003] 海藻酸盐是一种从海藻或细菌中提取的阴离子型天然多糖,其来源广泛,且具有良好的生物相容性和生物可降解性,其溶胶凝胶过程简单温和,被广泛用于药物、蛋白质和细胞等的微囊化包载。

[0004] 微囊的尺寸和形状对包载在其中的油滴的释放动力学特性和微囊的流动特性等具有重要的影响。传统的制备含液微胶囊的方法,如机械搅拌法、超声乳化法以及喷雾法等,获得的微囊往往尺寸分布较广,表现出多分散性,同时对微囊球形度的控制也有一定的限制。近年来兴起的微流控技术为制备具有良好单分散性和球形度的海藻酸钙微囊提供了有利的基础。

[0005] 目前报道的基于微流控技术制备含油海藻酸钙微囊的方法包括外部交联法和内部交联法。外部交联法是在三级微流控装置中进行的,首先在微流控装置的前两级生成油/水/油双重乳液,接着油/水/油双重乳液在微流控装置的第三级接口处进入含有 Ca^{2+} 的水溶液中引发交联反应生成含油的海藻酸钙微囊(见P.-W.Ren et al, Journal of Colloid and Interface Science, 2010, 343, 392-395)。通过外部交联的方式制备含油海藻酸钙微囊时,油/水/油双重乳液在进入含 Ca^{2+} 的水溶液发生交联时容易造成乳液的不稳定而破裂,进而造成微流控装置堵塞的问题,影响连续生产,同时由于该交联反应是在乳液运动的过程中发生的,因此微囊的形状难以精确控制,制备的微囊单分散性较差。内部交联法通过微流控装置制备单分散性的油/水/油双重乳液,双重乳液的水相含有光致产酸剂、碳酸钙纳米颗粒和海藻酸钠,双重乳液经紫外光照后,光致产酸剂产酸,使碳酸钙纳米颗粒释放出 Ca^{2+} 与海藻酸钠发生交联反应生成含油的海藻酸钙微囊(见L.Liu et al, Journal of Colloid and Interface Science, 2010, 343, 392-395)。由于这种内部交联法需要相对较长时间的紫外照射,可能造成微囊内部油核以及溶解在油中的活性物质失活或者变性,同时,由于钙离子是由碳酸钙纳米颗粒在酸性环境下释放出来的,而碳酸钙不溶于水,因此产生的钙离子会相对集中于碳酸钙纳米颗粒附近,这就造成了钙源分布的不均匀性,进而造成微囊不同部位的交联程度差异较大,最终导致制备的海藻酸钙微囊的囊壁强度相对较

差。

发明内容

[0006] 本发明的目的在于克服现有技术的不足,提供一种基于微流控技术和内部交联法的单分散性含油海藻酸钙微囊的制备方法,以在避免微囊内部物质失活或变性的同时更好地控制微囊形貌,实现高品质含油海藻酸钙微囊的连续生产。

[0007] 本发明提供的单分散性含油海藻酸钙微囊的制备方法,包括以下步骤:

[0008] (1) 配制内油相、第一水相、第二水相和外油相流体

[0009] ①配制内油相流体

[0010] 将活性物质溶解剂、苯甲酸苄酯和油溶性乳化剂混合均匀即得内油相流体,活性物质溶解剂和苯甲酸苄酯的总质量与油溶性乳化剂的质量之比为1:(0.02~0.08);

[0011] 将油溶性活性物质、活性物质溶解剂、苯甲酸苄酯和油溶性乳化剂混合均匀即得内油相流体,活性物质溶解剂和苯甲酸苄酯的总质量与油溶性乳化剂的质量之比为1:(0.02~0.08);

[0012] 将油溶性活性物质、苯甲酸苄酯和油溶性乳化剂混合均匀即得内油相流体,活性物质和苯甲酸苄酯的总质量与油溶性乳化剂的质量之比为1:(0.02~0.08);

[0013] 该步骤中所述的活性物质溶解剂为油类物质;

[0014] ②配制第一水相流体

[0015] 将氯化钙与乙二胺四乙酸二钠溶解于水中并调节pH值至6.8~7.2,乙二胺四乙酸二钠与氯化钙反应形成钙离子络合物并溶解于水中,然后加入海藻酸钠和水溶性乳化剂并搅拌至完全溶解,即得第一水相流体;第一水相流体中,氯化钙与水的质量比例为(0.004~0.01):1,乙二胺四乙酸二钠与氯化钙的摩尔比为(1.05~2):1,海藻酸钠与水的质量比为(0.01~0.06):1,水溶性乳化剂与水的质量比为(0.005~0.020):1;

[0016] ③配制第二水相流体

[0017] 将葡萄糖酸- δ -内酯溶解于水中即得第二水相流体;第二水相流体中,葡萄糖酸- δ -内酯与水的质量比为(0.01~0.02):1;

[0018] ④配制外油相流体

[0019] 将油溶性乳化剂溶解于大豆油中即得外油相流体,外油相流体中油溶性乳化剂与大豆油的质量比为(0.02~0.08):1;

[0020] (2) 制备含油海藻酸钙微囊

[0021] 将内油相流体通过注射管注入微流控装置的过渡管中,将第一水相流体和第二水相流体经双入口液体混合器混合后注入微流控装置的过渡管中,将外油相流体注入微流控装置的收集管中,在过渡管中形成单分散的油/水乳液,油/水乳液进入收集管中形成单分散的油/水/油复乳,收集油/水/油复乳,静置,葡萄糖酸- δ -内酯自水解释放出的 H^+ 与钙离子络合物反应释放出 Ca^{2+} , Ca^{2+} 与海藻酸钠发生交联反应生成海藻酸钙凝胶作为微囊囊壁,即得含油海藻酸钙微囊;

[0022] (3) 洗涤

[0023] 分离出含油海藻酸钙微囊并用水进行洗涤;

[0024] 步骤(1)通过调整内油相流体的组成使内油相流体的密度与步骤(2)中第一水相

流体与第二水相流体经双入口液体混合器混合形成的水相的密度的差异不超过5%。

[0025] 上述单分散性含油海藻酸钙微囊的制备方法中,之所以控制内油相流体与步骤(2)中第一水相流体与第二水相流体经双入口液体混合器混合形成的水相的密度的差异不超过5%,是为了减小步骤(2)制备的油/水/油复乳在静置交联过程中内部油核在微囊中的偏心率,增加微囊囊壁厚度的均匀性。控制内油相流体的密度与步骤(2)中第一水相流体与第二水相流体经双入口液体混合器混合形成的水相的密度的差异越小越好,优选的方案是步骤(1)通过调整内油相流体的组成使内油相流体的密度与步骤(2)中第一水相流体与第二水相流体经双入口液体混合器混合形成的水相的密度的差异不超过2%。所述内油相流体的密度与步骤(2)中第一水相流体与第二水相流体经双入口液体混合器混合形成的混合液的密度的差异是指 $|\rho_{\text{内}}-\rho_{\text{水}}|/\rho_{\text{水}}\times 100\%$, $\rho_{\text{内}}$ 为内相流体在室温的密度, $\rho_{\text{水}}$ 为第一水相流体与第二水相流体经双入口液体混合器混合形成的水相在室温的密度。

[0026] 上述单分散性含油海藻酸钙微囊的制备方法的步骤(2)中,优选控制内油相流体的流量为200~600 $\mu\text{L}/\text{h}$,第一水相流体的流量为200~800 $\mu\text{L}/\text{h}$,第二水相流体的流量为200~800 $\mu\text{L}/\text{h}$,外油相流体的流量为4000~12000 $\mu\text{L}/\text{h}$ 。

[0027] 上述单分散性含油海藻酸钙微囊的制备方法的步骤(2)中的静置时间应使油/水/油复乳的水相中产生的由钙离子络合物释放出的钙离子与其中的海藻酸钠充分完全反应,通常的静置时间至少为1h,优选为1~2h。

[0028] 上述单分散性含油海藻酸钙微囊的制备方法的步骤(1)中所述的活性物质溶解剂植物油、乙酸丁酯、液体石蜡中的至少一种。所述的植物油通常包括大豆油、花生油、麻油、橄榄油等。

[0029] 为了实现内油相流体的密度的灵活调节,上述单分散性含油海藻酸钙微囊的制备方法的步骤(1)中优选采用将室温条件下密度不超过1g/mL的活性物质溶解剂与在室温条件下的密度大于1g/mL的苯甲酸苄酯进行搭配来调节内油相流体的密度。活性物质溶解剂与苯甲酸苄酯的体积比根据具体选择的活性物质溶解剂的种类、活性物质和油溶性表面活性剂的种类和的含量,以及步骤(2)中油/水/油复乳的水相的密度,内油相及油/水/油复乳的水相的表面张力等要求进行确定。通常,当采用将活性物质溶解剂、苯甲酸苄酯和油溶性乳化剂混合均匀,或者是将油溶性活性物质、活性物质溶解剂、苯甲酸苄酯和油溶性乳化剂混合均匀的方式制备内油相流体时,活性物质溶解剂与苯甲酸苄酯的体积比为(1~4):1;当采用将油溶性活性物质、苯甲酸苄酯和油溶性乳化剂混合均匀的方式制备内油相流体时,此时采用的油溶性活性物质为液态的油溶性活性物质,苯甲酸苄酯与液态的油溶性活性物质的体积比为(0.1~2.0):1。

[0030] 为了增加步骤(3)所获得的含油海藻酸钙微囊的囊壁强度,可以将步骤(3)所得含油海藻酸钙微囊置于钙盐溶液中浸泡进行微囊囊壁的二次交联。优选地,所述钙盐溶液的浓度为0.01~0.2g/mL,浸泡时间通常为10min以上,进一步地,浸泡时间为10~30min。

[0031] 上述单分散性含油海藻酸钙微囊的制备方法的步骤(1)中所述的水溶性表面活性剂包括聚丙二醇与环氧乙烷的加聚物,例如Pluronic F68、Pluronic F108、Pluronic F127以及Pluronic F188等,所述的水溶性表面活性剂还包括十二烷基磺酸钠、十二烷基硫酸钠等。

[0032] 上述单分散性含油海藻酸钙微囊的制备方法的步骤(1)中所述的油溶性表面活性

剂包括聚蓖麻酸甘油酯、油酸二乙醇酰胺、Span20、Span40、Span60、Span80、Tween85等。

[0033] 上述单分散性含油海藻酸钙微囊的制备方法的步骤(1)中配制第一水相流体时优选采用浓度为0.8~2.0mol/L的氢氧化钠水溶液调节pH值至6.8~7.2。

[0034] 上述单分散性含油海藻酸钙微囊的制备方法制备的含油海藻酸钙微囊呈球形,单分散性良好,微囊的外径为120 μm ~450 μm 。

[0035] 上述制备方法中,步骤(2)优先采用结构如图2所示的微流控装置,包括注射管、第一连接管、过渡管、第二连接管、收集管和双入口液体混合器,与注射泵配合使用;注射管和过渡管由圆柱形玻璃毛细管制作,其尾部被加工成圆锥形;收集管为圆柱形玻璃毛细管;第一连接管和第二连接管为方形玻璃管,其中心部位设置有正方形通孔;双入口液体混合器具有两个入口和一个出口;注射管的尾部插入过渡管的头部并通过第一连接管连接,过渡管的尾部插入收集管的头部并通过第二连接管连接,双入口液体混合器的出口端通过管件与过渡管连通。

[0036] 本发明所述单分散性含油海藻酸钙微囊的形成机理如下:

[0037] 在油/水/油双重乳液的水相中,乙二胺四乙酸二钠和氯化钙反应生成的钙离子络合物在pH值为6.8~7.2的条件下非常稳定,但油/水/油双重乳液的水相中的葡萄糖酸- δ -内酯会发生自水解释放出 H^+ ,释放出的 H^+ 使溶液的pH值逐渐降低至酸性,乙二胺四乙酸二钠和氯化钙反应生成的钙离子络合物将其络合的钙离子释放,被释放的钙离子和海藻酸钠发生交联反应生成海藻酸钙凝胶;当水/油/水双重乳液的水相完全反应生成海藻酸钙凝胶后即可得到含油海藻酸钙微囊。

[0038] 与现有技术相比,本发明的技术方案产生了以下有益的技术效果:

[0039] 1. 本发明提供了一种单分散性含油海藻酸钙微囊的制备方法,该方法的油/水/油双重乳液水相中同时含有葡萄糖酸- δ -内酯,海藻酸钠,以及乙二胺四乙酸二钠与氯化钙反应形成钙离子络合物,利用葡萄糖酸- δ -内酯自水解释放出的 H^+ 与钙离子络合物反应释放出 Ca^{2+} , Ca^{2+} 与海藻酸钠发生交联反应生成海藻酸钙得到含油海藻酸钙微囊。由于 Ca^{2+} 与海藻酸钠的交联反应过程在微流控装置外进行,因此没有堵塞微流控装置的风险,同时,由于 Ca^{2+} 与海藻酸钠的交联反应过程是在静置条件下进行的,没有界面传质的过程,因此微囊的形貌,特别是球形度和单分散性更好,并且乙二胺四乙酸二钠与氯化钙反应形成钙离子络合物在pH值为6.8~7.2的条件下是稳定溶解于水中的,即钙源分布均匀,在葡萄糖酸- δ -内酯自水解释放出的 H^+ 的作用下,这有利于减小微囊不同部位的交联程度的差异,提高微囊囊壁的整体强度,此外, Ca^{2+} 与海藻酸钠的交联反应过程无需要使用紫外或者醋酸等可能对微囊中油核及其包载的活性物质的品质产生影响的因素,因此,本发明的方法能更好地保护微囊内的油核和活性物质不受破坏,有利于提高含油海藻酸钙微囊的品质。因此,本发明提供的方法能解决现有基于微流控技术的外部交联法和内部交联法存在的问题,可以实现高品质含油海藻酸钙微囊的连续生产。

[0040] 2. 进一步地,本发明通过将静置形成的具有一定囊壁强度的含油海藻酸钙微囊置于含钙离子的水溶液中进行二次交联,可以进一步增加囊壁强度。

[0041] 3. 本发明提供的方法所使用各种试剂无毒无害、安全环保,在制备过程中不会对操作人员和环境造成不利影响,安全可靠,同时本发明所述方法的操作简单,成本低廉,具有容易实现规模化生产和推广应用的特点。

附图说明

[0042] 图1是本发明制备单分散性含油海藻酸钙微囊的原理示意图,其中,(a)为葡萄糖酸- δ -内酯水解释放 H^+ 的反应,(b)为在葡萄糖酸- δ -内酯水解提供的酸性条件下络合状态的钙离子被释放的示意图,(c)为被释放的钙离子交联海藻酸钠形成海藻酸钙凝胶微囊的示意图。

[0043] 图2本发明采用的微流控装置的结构示意图,图中,1—注射管、2—第一连接管、3—过渡管、4—第二连接管、5—收集管、6—双入口液体混合器。

[0044] 图3是实施例1的微流控装置中形成油/水乳液(A图)和油/水/油双重乳液(B图)的光学显微照片。

[0045] 图4是实施例1中的油/水/油复乳收集在培养皿中静置2min后的光学显微照片。

[0046] 图5是实施例1中的油/水/油复乳收集在培养皿中静置1h后的光学显微照片。

[0047] 图6是实施例1制备的含大豆油的海藻酸钙微囊在分离后重新分散在水中的光学显微照片。

[0048] 图7是实施例5中的油/水/油复乳收集在培养皿中静置2min后的光学显微照片。

[0049] 图8是实施例5中的油/水/油复乳收集在培养皿中静置1h后的光学显微照片。

[0050] 图9是实施例5制备的含百里香精油的海藻酸钙微囊在分离后重新分散在水中的光学显微照片。

具体实施方式

[0051] 以下通过实施例并结合附图对本发明所述单分散性含油海藻酸钙微囊的制备方法作进一步说明。

[0052] 下述各实施例中,采用的海藻酸钠为源于褐藻的低粘度型海藻酸钠,购自Sigma公司;采用的水溶性表面活性剂可以是聚丙二醇与环氧乙烷的加聚物Pluronic F68、Pluronic F108、Pluronic F127或者Pluronic F188,Pluronic F68、Pluronic F108、Pluronic F127以及Pluronic F188均为商品名,购自Sigma公司。

[0053] 以下实施例中采用的微流控装置的结构示意图如图2所示,包括注射管1、第一连接管2、过渡管3、第二连接管4、收集管5和双入口液体混合器6,与注射泵配合使用。

[0054] 注射管1由圆柱形玻璃毛细管制作,采用拉针仪将圆柱形玻璃毛细管的尾部拉成圆锥形,然后在砂纸上滚动打磨至锥口内径约为 $60\mu\text{m}$ 的平口,其圆管部段的外径为 0.99mm 、内径为 $500\mu\text{m}$;过渡管3由圆柱形玻璃毛细管制作,采用拉针仪将圆柱形玻璃毛细管的尾部拉成圆锥形,然后在砂纸上滚动打磨至锥口内径约为 $140\mu\text{m}$ 的平口,其圆管部段的外径为 0.99mm 、内径为 $200\mu\text{m}$;收集管5由圆柱形玻璃毛细管制作,将圆柱形玻璃毛细管的两端打磨平整得到,收集管的外径为 0.99mm 、内径为 $450\mu\text{m}$;第一连接管4和第二连接管4为方形玻璃管,将方形玻璃管的两端打磨光滑平整得到,其中心部位设置有正方形通孔,通孔尺寸为 $1.0\times 1.0\text{mm}$;双入口液体混合器6为Y型三通,具有两个入口和一个出口,在出口通道中有两个错开布置的小折流挡板;注射管1、第一连接管2、过渡管3、第二连接管4、收集管5和双入口液体混合器6在制作好之后需要放入无水乙醇中超声清洗并吹干。

[0055] 注射管1的尾部插入过渡管3的头部并通过第一连接管连接,过渡管3的尾部插入收集管5的头部并通过第二连接管4连接,收集管的尾部连接了用于将油/水/油复乳引出至

收集容器的引出管件,双入口液体混合器的出口端通过管件与过渡管连通。注射管1、第一连接管2、过渡管3、收集管5和第二连接管4同轴设置并通过AB胶水固定在载玻片上,双入口液体混合器6通过AB胶水固定在载玻片上。注射管1的进口端通过AB胶水固定有平口针头,第一连接管2的进口端通过AB胶水固定有连接管件,第二连接管4进口端通过AB胶水固定有平口针头,第一连接管2和第二连接管4的非进口端通过AB胶水密封,双入口液体混合器6的两个进口端通过AB胶水固定有平口针头,双入口液体混合器6的出口端与连接管件连接。各平口针头分别通过管件与注射泵连接。

[0056] 实施例1

[0057] 本实施例中,制备单分散性含大豆油的海藻酸钙微囊,步骤如下:

[0058] (1) 配制内油相、第一水相、第二水相和外油相流体

[0059] 配制内油相流体:在室温将聚蓖麻酸甘油酯、大豆油、苯甲酸苄酯混合并搅拌至聚蓖麻酸甘油酯完全溶解,得到内油相流体;内油相流体中,大豆油与苯甲酸苄酯的体积比为1:1,大豆油和苯甲酸苄酯的总质量与聚蓖麻酸甘油酯的质量之比为1:0.020。

[0060] 配制第一水相流体:在室温将氯化钙与乙二胺四乙酸二钠溶解于去离子水中,采用1mol/L的氢氧化钠溶液调节pH值至7.2,乙二胺四乙酸二钠与氯化钙反应形成钙离子络合物并溶解于去离子水中,然后加入海藻酸钠和Pluronic F127并搅拌至完全溶解,得到第一水相流体;第一水相流体中,氯化钙与去离子水的质量比例为0.004:1,乙二胺四乙酸二钠与氯化钙的摩尔比为1.05:1,海藻酸钠与去离子水的质量比为0.06:1,Pluronic F127与去离子水的质量比为0.020:1。

[0061] 配制第二水相流体:在室温将葡萄糖酸- δ -内酯溶解于去离子水中即得第二水相流体,第二水相流体中,葡萄糖酸- δ -内酯与去离子水的质量比为0.02:1。

[0062] 配制外油相流体:在室温将油性乳化剂溶解于大豆油中即得外油相流体;外油相流体中油性乳化剂与大豆油的质量比为0.08:1。

[0063] (2) 制备含大豆油的海藻酸钙微囊

[0064] 该步骤采用结构如图2所示的微流控装置。

[0065] 将内油相流体通过注射管1注入微流控装置的过渡管3中,将第一水相流体和第二水相流体经双入口液体混合器混合后注入微流控装置的过渡管3中,将外油相流体注入微流控装置的收集管5中,在过渡管3中形成单分散的油/水(O/W)乳液,如图3的(A)图所示,O/W乳液进入收集管5中形成单分散的油/水/油(O/W/O)复乳,如图3的(B)图所示,通过引出管件将O/W/O复乳引出至培养皿中,O/W/O复乳在引出管件中的停留时间不超过1min,将盛有O/W/O复乳的培养皿在室温静置1h,静置过程中,葡萄糖酸- δ -内酯自水解释放出的 H^+ 与钙离子络合物反应释放出 Ca^{2+} , Ca^{2+} 与海藻酸钠发生交联反应生成海藻酸钙凝胶作为微囊囊壁,得到含大豆油的海藻酸钙微囊。

[0066] 该步骤中,控制内油相流体的流量为600 μ L/h,第一水相流体的流量为800 μ L/h,第二水相流体的流量为800 μ L/h,外油相流体的流量为12000 μ L/h。

[0067] (3) 洗涤

[0068] 采用快速型滤纸对步骤(2)所得含有含大豆油的海藻酸钙微囊的混合液进行过滤,含大豆油的海藻酸钙微囊截留在滤纸上,将含大豆油的油海藻酸钙微囊用去离子水洗涤2次。

[0069] 本实施例制备的O/W/O复乳收集在培养皿中静置2min和1h后的光学显微照片见图4~5,由图4、5可知,在静置1h后,O/W/O复乳中的水相中释放出的 Ca^{2+} 与海藻酸钠发生交联反应形成了微囊囊壁。本实施例制备的含大豆油的海藻酸钙微囊在分离后重新分散在水中的光学显微照片如图6所示。由图5、6可以看出本实施例制备的含大豆油的油海藻酸钙微囊的形貌均一,具有良好的单分散性。

[0070] 实施例2

[0071] 本实施例中,制备单分散性含大豆油的海藻酸钙微囊,步骤如下:

[0072] (1) 配制内油相、第一水相、第二水相和外油相流体

[0073] 配制内油相流体:在室温将聚蓖麻酸甘油酯、大豆油、苯甲酸苄酯混合并搅拌至聚蓖麻酸甘油酯完全溶解,得到内油相流体;内油相流体中,大豆油与苯甲酸苄酯的体积比为1:1,大豆油和苯甲酸苄酯的总质量与聚蓖麻酸甘油酯的质量之比为1:0.020。

[0074] 配制第一水相流体:在室温将氯化钙与乙二胺四乙酸二钠溶解于去离子水中,采用1mol/L的氢氧化钠溶液调节pH值至7.2,乙二胺四乙酸二钠与氯化钙反应形成钙离子络合物并溶解于去离子水中,然后加入海藻酸钠和Pluronic F127并搅拌至完全溶解,得到第一水相流体;第一水相流体中,氯化钙与去离子水的质量比例为0.004:1,乙二胺四乙酸二钠与氯化钙的摩尔比为1.05:1,海藻酸钠与去离子水的质量比为0.06:1,Pluronic F127与去离子水的质量比为0.020:1。

[0075] 配制第二水相流体:在室温将葡萄糖酸- δ -内酯溶解于去离子水中即得第二水相流体,第二水相流体中,葡萄糖酸- δ -内酯与去离子水的质量比为0.02:1。

[0076] 配制外油相流体:在室温将油性乳化剂溶解于大豆油中即得外油相流体;外油相流体中油性乳化剂与大豆油的质量比为0.08:1。

[0077] (2) 制备含大豆油的海藻酸钙微囊

[0078] 该步骤采用结构如图2所示的微流控装置。

[0079] 将内油相流体通过注射管1注入微流控装置的过渡管3中,将第一水相流体和第二水相流体经双入口液体混合器混合后注入微流控装置的过渡管3中,将外油相流体注入微流控装置的收集管5中,在过渡管3中形成单分散的油/水(O/W)乳液,O/W乳液进入收集管5中形成单分散的油/水/油(O/W/O)复乳,如图3所示,通过引出管件将O/W/O复乳引出至培养皿中,O/W/O复乳在引出管件中的停留时间不超过1min,将盛有O/W/O复乳的培养皿在室温静置1h,静置过程中,葡萄糖酸- δ -内酯自水解释放出的 H^+ 与钙离子络合物反应释放出 Ca^{2+} , Ca^{2+} 与海藻酸钠发生交联反应生成海藻酸钙凝胶作为微囊囊壁,得到含大豆油的海藻酸钙微囊。

[0080] 该步骤中,控制内油相流体的流量为600 $\mu\text{L}/\text{h}$,第一水相流体的流量为800 $\mu\text{L}/\text{h}$,第二水相流体的流量为800 $\mu\text{L}/\text{h}$,外油相流体的流量为12000 $\mu\text{L}/\text{h}$ 。

[0081] (3) 洗涤

[0082] 采用快速型滤纸对步骤(2)所得含大豆油的海藻酸钙微囊的混合液进行过滤,含大豆油的海藻酸钙微囊截留在滤纸上,将含大豆油的海藻酸钙微囊用去离子水洗涤2次。

[0083] (4) 二次交联

[0084] 为了增加步骤(3)所获得的含油海藻酸钙微囊的囊壁强度,将步骤(3)所得含油海藻酸钙微囊置于氯化钙溶液中浸泡进行微囊囊壁的二次交联,所述氯化钙溶液的浓度为

0.2g/mL,浸泡时间为10min。

[0085] 实施例3

[0086] 本实施例中,制备单分散性含大豆油的海藻酸钙微囊,步骤如下:

[0087] (1) 配制内油相、第一水相、第二水相和外油相流体

[0088] 配制内油相流体:在室温将聚蓖麻酸甘油酯、大豆油、苯甲酸苄酯混合并搅拌至聚蓖麻酸甘油酯完全溶解,得到内油相流体;内油相流体中,大豆油与苯甲酸苄酯的体积比为4:1,大豆油和苯甲酸苄酯的总质量与聚蓖麻酸甘油酯的质量之比为1:0.080。

[0089] 配制第一水相流体:在室温将氯化钙与乙二胺四乙酸二钠溶解于去离子水中,采用0.8mol/L的氢氧化钠溶液调节pH值至6.8,乙二胺四乙酸二钠与氯化钙反应形成钙离子络合物并溶解于去离子水中,然后加入海藻酸钠和Pluronic F188并搅拌至完全溶解,得到第一水相流体;第一水相流体中,氯化钙与去离子水的质量比例为0.01:1,乙二胺四乙酸二钠与氯化钙的摩尔比为1.05:1,海藻酸钠与去离子水的质量比为0.01:1,Pluronic F188与去离子水的质量比为0.005:1。

[0090] 配制第二水相流体:在室温将葡萄糖酸- δ -内酯溶解于去离子水中即得第二水相流体,第二水相流体中,葡萄糖酸- δ -内酯与去离子水的质量比为0.01:1。

[0091] 配制外油相流体:在室温将油性乳化剂溶解于大豆油中即得外油相流体;外油相流体中油性乳化剂与大豆油的质量比为0.02:1。

[0092] (2) 制备含大豆油的海藻酸钙微囊

[0093] 该步骤采用结构如图2所示的微流控装置。

[0094] 将内油相流体通过注射管1注入微流控装置的过渡管3中,将第一水相流体和第二水相流体经双入口液体混合器混合后注入微流控装置的过渡管3中,将外油相流体注入微流控装置的收集管5中,在过渡管3中形成单分散的O/W乳液,O/W乳液进入收集管5中形成单分散的O/W/O复乳,通过引出管件将O/W/O复乳引出至培养皿中,O/W/O复乳在引出管件中的停留时间不超过1min,将盛有O/W/O复乳的培养皿在室温静置2h,静置过程中,葡萄糖酸- δ -内酯自水解释放出的 H^+ 与钙离子络合物反应释放出 Ca^{2+} , Ca^{2+} 与海藻酸钠发生交联反应生成海藻酸钙凝胶作为微囊囊壁,得到含大豆油的海藻酸钙微囊。

[0095] 该步骤中,控制内油相流体的流量为200 μ L/h,第一水相流体的流量为200 μ L/h,第二水相流体的流量为200 μ L/h,外油相流体的流量为4000 μ L/h。

[0096] (3) 洗涤

[0097] 采用快速型滤纸对步骤(2)所得含大豆油的海藻酸钙微囊的混合液进行过滤,含大豆油的海藻酸钙微囊截留在滤纸上,将含大豆油的海藻酸钙微囊用去离子水洗涤2次。

[0098] 实施例4

[0099] 本实施例中,制备单分散性含大豆油的海藻酸钙微囊,步骤如下:

[0100] (1) 配制内油相、第一水相、第二水相和外油相流体

[0101] 配制内油相流体:在室温将聚蓖麻酸甘油酯、大豆油、苯甲酸苄酯混合并搅拌至聚蓖麻酸甘油酯完全溶解,得到内油相流体;内油相流体中,大豆油与苯甲酸苄酯的体积比为4:1,大豆油和苯甲酸苄酯的总质量与聚蓖麻酸甘油酯的质量之比为1:0.080。

[0102] 配制第一水相流体:在室温将氯化钙与乙二胺四乙酸二钠溶解于去离子水中,采用0.8mol/L的氢氧化钠溶液调节pH值至6.8,乙二胺四乙酸二钠与氯化钙反应形成钙离子

络合物并溶解于去离子水中,然后加入海藻酸钠和Pluronic F108并搅拌至完全溶解,得到第一水相流体;第一水相流体中,氯化钙与去离子水的质量比例为0.01:1,乙二胺四乙酸二钠与氯化钙的摩尔比为2:1,海藻酸钠与去离子水的质量比为0.01:1,Pluronic F108与去离子水的质量比为0.005:1。

[0103] 配制第二水相流体:在室温将葡萄糖酸- δ -内酯溶解于去离子水中即得第二水相流体,第二水相流体中,葡萄糖酸- δ -内酯与去离子水的质量比为0.01:1。

[0104] 配制外油相流体:在室温将油性乳化剂溶解于大豆油中即得外油相流体;外油相流体中油性乳化剂与大豆油的质量比为0.02:1。

[0105] (2) 制备含大豆油的海藻酸钙微囊

[0106] 该步骤采用结构如图2所示的微流控装置。

[0107] 将内油相流体通过注射管1注入微流控装置的过渡管3中,将第一水相流体和第二水相流体经双入口液体混合器混合后注入微流控装置的过渡管3中,将外油相流体注入微流控装置的收集管5中,在过渡管3中形成单分散的O/W乳液,O/W乳液进入收集管5中形成单分散的O/W/O复乳,通过引出管件将O/W/O复乳引出至培养皿中,O/W/O复乳在引出管件中的停留时间不超过1min,将盛有O/W/O复乳的培养皿在室温静置1h,静置过程中,葡萄糖酸- δ -内酯自水解释放出的 H^+ 与钙离子络合物反应释放出 Ca^{2+} , Ca^{2+} 与海藻酸钠发生交联反应生成海藻酸钙凝胶作为微囊囊壁,得到含大豆油的海藻酸钙微囊。

[0108] 该步骤中,控制内油相流体的流量为200 μ L/h,第一水相流体的流量为200 μ L/h,第二水相流体的流量为200 μ L/h,外油相流体的流量为4000 μ L/h。

[0109] (3) 洗涤

[0110] 采用快速型滤纸对步骤(2)所得含大豆油的海藻酸钙微囊的混合液进行过滤,含大豆油的海藻酸钙微囊截留在滤纸上,将含大豆油的海藻酸钙微囊用去离子水洗涤2次。

[0111] (4) 二次交联

[0112] 为了增加步骤(3)所获得的含大豆油的海藻酸钙微囊的囊壁强度,将步骤(3)所得含大豆油的海藻酸钙微囊置于氯化钙溶液中浸泡进行微囊囊壁的二次交联,所述氯化钙溶液的浓度为0.01g/mL,浸泡时间为30min。

[0113] 实施例5

[0114] 本实施例中,制备单分散性含百里香精油的海藻酸钙微囊,步骤如下:

[0115] (1) 配制内油相、第一水相、第二水相和外油相流体

[0116] 配制内油相流体:在室温将百里香精油、聚蓖麻酸甘油酯、苯甲酸苄酯混合并搅拌至聚蓖麻酸甘油酯完全溶解,得到内油相流体;内油相流体中,百里香精油与苯甲酸苄酯的体积比为2:1,百里香精油和苯甲酸苄酯的总质量与聚蓖麻酸甘油酯的质量之比为1:0.040。

[0117] 配制第一水相流体:在室温将氯化钙与乙二胺四乙酸二钠溶解于去离子水中,采用0.8mol/L的氢氧化钠溶液调节pH值至7.0,乙二胺四乙酸二钠与氯化钙反应形成钙离子络合物并溶解于去离子水中,然后加入海藻酸钠和Pluronic F108并搅拌至完全溶解,得到第一水相流体;第一水相流体中,氯化钙与去离子水的质量比例为0.006:1,乙二胺四乙酸二钠与氯化钙的摩尔比为1.05:1,海藻酸钠与去离子水的质量比为0.04:1,Pluronic F108与去离子水的质量比为0.01:1。

[0118] 配制第二水相流体：在室温将葡萄糖酸- δ -内酯溶解于去离子水中即得第二水相流体，第二水相流体中，葡萄糖酸- δ -内酯与去离子水的质量比为0.015:1。

[0119] 配制外油相流体：在室温将聚蓖麻酸甘油酯溶解于大豆油中即得外油相流体；外油相流体中聚蓖麻酸甘油酯与大豆油的质量比为0.050:1。

[0120] (2) 制备含百里香精油的海藻酸钙微囊

[0121] 该步骤采用结构如图2所示的微流控装置。

[0122] 将内油相流体通过注射管1注入微流控装置的过渡管3中，将第一水相流体和第二水相流体经双入口液体混合器混合后注入微流控装置的过渡管3中，将外油相流体注入微流控装置的收集管5中，在过渡管3中形成单分散的O/W乳液，O/W乳液进入收集管5中形成单分散的O/W/O复乳，通过引出管件将O/W/O复乳引出至培养皿中，O/W/O复乳在引出管件中的停留时间不超过1min，将盛有O/W/O复乳的培养皿在室温静置1h，静置过程中，葡萄糖酸- δ -内酯自水解释放出的 H^+ 与钙离子络合物反应释放出 Ca^{2+} ， Ca^{2+} 与海藻酸钠发生交联反应生成海藻酸钙凝胶作为微囊囊壁，得到含百里香精油的海藻酸钙微囊。

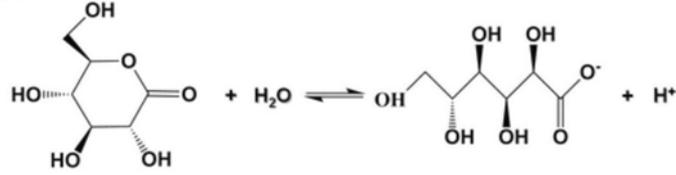
[0123] 该步骤中，控制内油相流体的流量为600 μ L/h，第一水相流体的流量为600 μ L/h，第二水相流体的流量为600 μ L/h，外油相流体的流量为10000 μ L/h。

[0124] (3) 洗涤

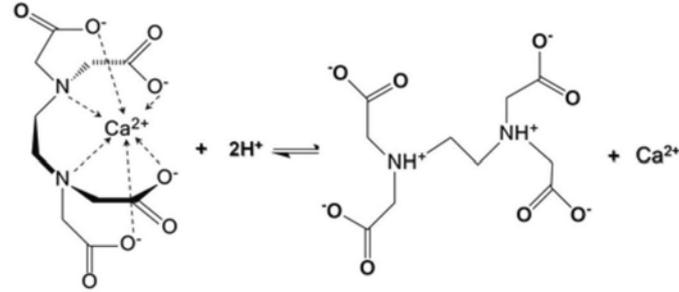
[0125] 采用快速型滤纸对步骤(2)所得含百里香精油的海藻酸钙微囊的混合液进行过滤，含百里香精油的海藻酸钙微囊截留在滤纸上，将含百里香精油的海藻酸钙微囊用去离子水洗涤2次。

[0126] 本实施例制备的O/W/O复乳收集在培养皿中静置2min和1h后的光学显微照片见图7~8，由图7、8可知，在静置1h后，O/W/O复乳中的水相中释放出的 Ca^{2+} 与海藻酸钠发生交联反应形成了微囊囊壁。本实施例制备的含百里香精油的海藻酸钙微囊在分离后重新分散在水中的光学显微照片如图9所示。由图8、9可以看出本实施例制备的含百里香精油的海藻酸钙微囊的形貌均一，具有良好的单分散性。

(a) 葡萄糖酸-δ-内酯水解释放H⁺



(b) 酸性条件下，络合的钙离子被释放



(c) 钙离子交联海藻酸钠

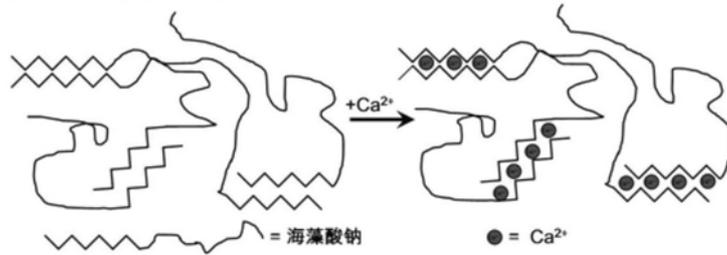


图1

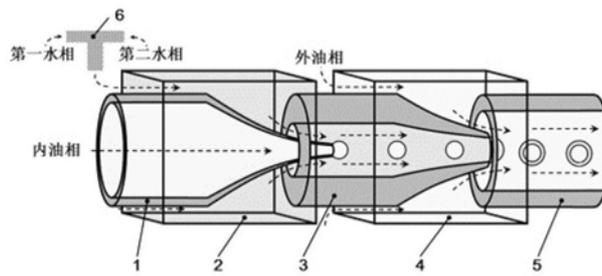
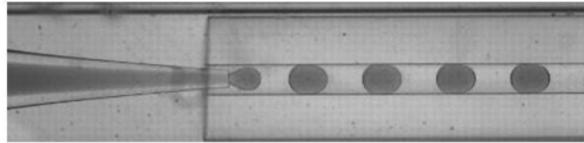
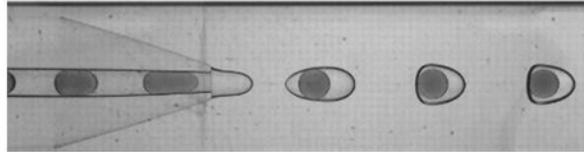


图2



(A)



(B)

图3

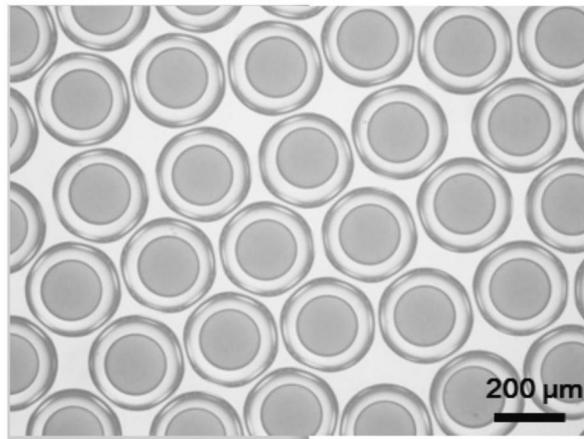


图4

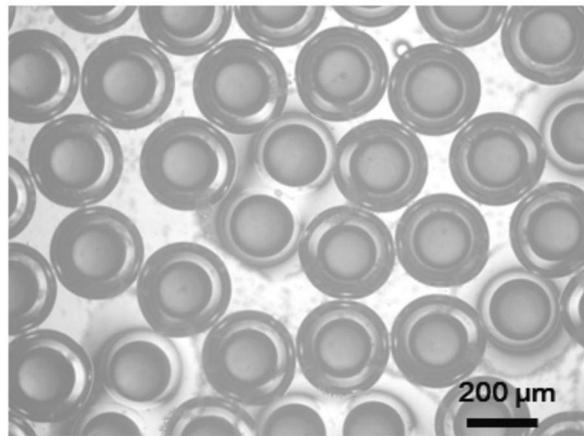


图5

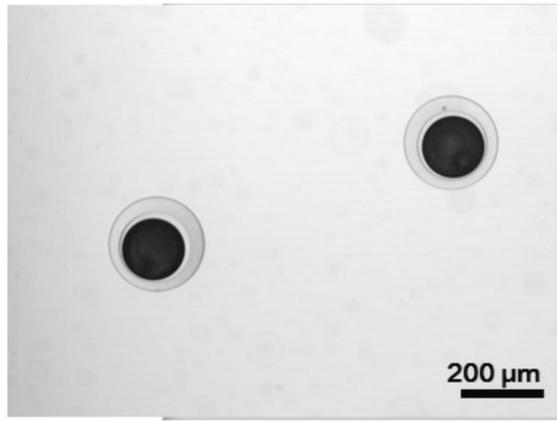


图6

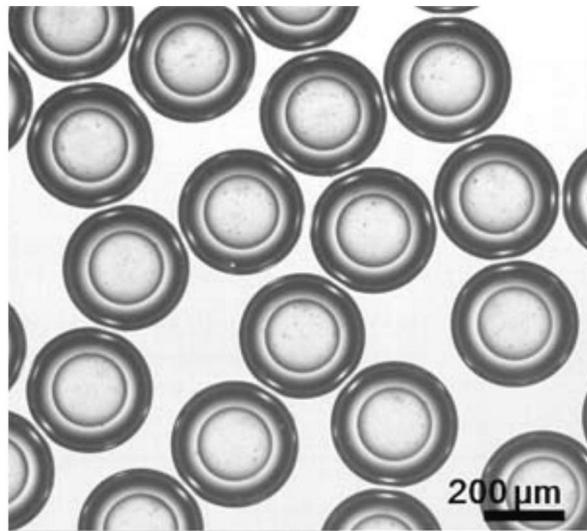


图7

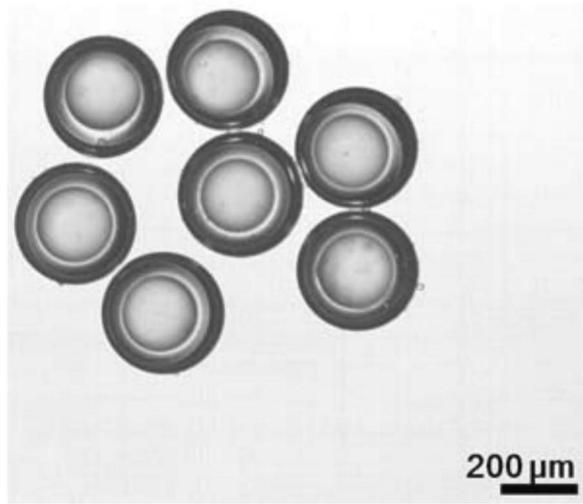


图8

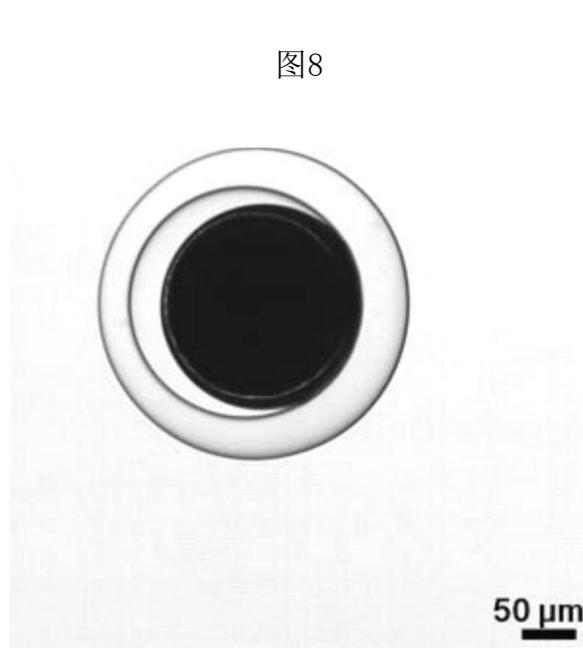


图9