

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103005463 A

(43) 申请公布日 2013.04.03

(21) 申请号 201210526441.6

(22) 申请日 2012.12.07

(71) 申请人 北京百奥未来生物科技有限公司  
地址 102200 北京市昌平区科技园区超前路  
29号

申请人 中国科学院生物物理研究所

(72) 发明人 张波 闫晓玲 郭燕青 侯全民  
杨文龙 梁伟

(74) 专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事  
务所(普通合伙) 11277

代理人 刘新宇 李茂家

(51) Int. Cl.

A23L 1/305(2006.01)

A23L 1/302(2006.01)

A23L 2/02(2006.01)

权利要求书 2页 说明书 9页 附图 1页

(54) 发明名称

低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊及其制备方法  
和保健饮料

(57) 摘要

本发明提供一种食品领域的低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊及其制备方法和保健饮料。该低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊,由保健功效量的保健组分和辅料制成,其中所述保健组分由低分子胶原蛋白组成,所述低分子胶原蛋白是分子量为500-1000Da的胶原蛋白;所述辅料包括选自明胶、海藻酸或其钠盐、乙基纤维素、聚氨基酸、和/或聚乳酸-聚乙二醇嵌段共聚物中的一种或多种的食品添加固化剂。本发明的低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊及其组合饮料易携带,风味改善,胃不溶肠溶,贮藏稳定性好。

1. 一种低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊,其特征在于,其由保健功效量的保健组分和辅料制成,其中

所述保健组分由低分子胶原蛋白组成,所述低分子胶原蛋白是分子量为 500-1000Da 的胶原蛋白;

所述辅料包括食品添加固化剂,其选自明胶、海藻酸或其钠盐、乙基纤维素、聚氨基酸、和 / 或聚乳酸-聚乙二醇嵌段共聚物中的一种或多种;

所述微胶囊的制备方法包括,将所述选自明胶、海藻酸或其钠盐、乙基纤维素、聚氨基酸、和 / 或聚乳酸-聚乙二醇嵌段共聚物中的一种或多种通过溶解于水溶液中形成囊材溶液,将所述低分子胶原蛋白加入囊材溶液中,然后通过将所得混合溶液添加到食品添加固化剂溶液,而固化为胶粒,将胶粒干燥。

2. 一种制备根据权利要求 1 所述的低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊的方法,包括下述步骤:

1) 将选自明胶、海藻酸或其钠盐、乙基纤维素、聚氨基酸、和 / 或聚乳酸-聚乙二醇嵌段共聚物中的一种或多种加入水中,静置至其完全溶解,制成囊材溶液;

2) 将所述低分子胶原蛋白加入囊材溶液中,搅拌使其完全溶解,静置或超声,得到混合溶液;

3) 将所述混合溶液滴入浓度为 10%~36% 的食品添加固化剂溶液中,搅拌固化为胶粒,全部滴完后固化,分离胶粒,水洗;

4) 将所述胶粒在 45℃~50℃ 干燥得干燥胶粒。

3. 根据权利要求 1 所述的低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊或根据权利要求 2 所述的制备方法,其特征在于,所述低分子胶原蛋白与选自明胶、海藻酸或其钠盐、乙基纤维素、聚氨基酸、和 / 或聚乳酸-聚乙二醇嵌段共聚物中的一种或多种的质量比为 1:1~6:1,优选 4:1。

4. 根据权利要求 1 所述的低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊或根据权利要求 2 所述的制备方法,其特征在于,所述囊材溶液中的选自明胶、海藻酸或其钠盐、乙基纤维素、聚氨基酸、和 / 或聚乳酸-聚乙二醇嵌段共聚物中的一种或多种与水的质量比为 1:60~1:40,优选所述囊材溶液为海藻酸钠和水的质量比为 1:60~1:40 的混合物。

5. 根据权利要求 1 所述的低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊或根据权利要求 2 所述的制备方法,其特征在于,所述食品添加固化剂溶液浓度为 10%~36%,优选 15%-36%。

6. 根据权利要求 1 所述的低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊或根据权利要求 2 所述的制备方法,其特征在于,所述食品添加固化剂为氯化钙。

7. 根据权利要求 1 所述的低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊或根据权利要求 2 所述的制备方法,其特征在于,所述囊材溶液的浓度为 1.6%~3.5%,优选 2%~3.5%。

8. 根据权利要求 1 所述的低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊或根据权利要求 2 所述的制备方法,其特征在于,所述低分子胶原蛋白微胶囊的粒径为小于 1.5mm。

9. 一种根据前述任一项权利要求所述的低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊制成的固体保健饮料,其特征在于,所述固体保健饮料由下列用量为基于水的重量计算的原料配置而成:低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊 5~10g,纯化水 100-200ml,果味香精 0.1-0.5%,和维生素 C 0.01-0.2%;所述果味香精是选自橙味、西柚味、桃味、和 / 或苹果味中的一种或几种,

其制备工艺如下：取低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊、果味香精、和维生素 C 加入纯化水中搅拌溶解，干燥，制粒分包，即得。

10. 一种根据前述任一项权利要求所述的低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊制成的液体保健饮料，其特征在于，所述液体保健饮料由下列用量为基于水的重量计算的原料配置而成：低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊 5-10g，牛磺酸 0.05-0.1%，维生素 C 0.5-1.0%，果蔬汁 0.5-2.5%，和纯化水 500ml，其制备工艺如下：依次加入维生素 C、牛磺酸、和果蔬汁到纯化水中，再过滤灭菌后，加入低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊分装，即得。

11. 一种根据前述任一项权利要求所述的低分子胶原蛋白饮料，其特征在于，所述低分子胶原蛋白饮料由下列用量为基于水的重量计算的原料配置而成：低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊 5-10g，和液体；所述液体包括牛磺酸 0.005-0.01%，维生素 C 0.005-0.1%，果蔬汁 0.05-0.25%，和纯化水 50ml；其制备工艺如下：依次加入维生素 C、牛磺酸、和果蔬汁到纯化水中，再过滤灭菌后，形成饮料溶剂，与低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊组合成低分子胶原蛋白饮料组合产品，即得。

## 低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊及其制备方法和保健饮料

### 技术领域

[0001] 本发明涉及食品领域的低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊及其制备方法和保健饮料。

### 背景技术

[0002] 胶原蛋白是胶原纤维经过部分降解后得到的具有较好水溶性的蛋白质, 英文学名 Collagen。广泛地存在于人体的皮肤、骨骼、肌肉、软骨、关节、头发、眼睛组织中, 起着支撑、修复、保护的三重抗衰老作用。胶原蛋白主要分布在哺乳动物的结缔组织中, 是这些结缔组织的主要物质基础。人体蛋白质中有三分之一是胶原蛋白, 成年人体中大约有 3 公斤的胶原蛋白, 具有非常重要的作用, 胶原蛋白可以维持细胞间的弹性, 增加皮肤的弹力并使之光滑; 促进细胞新陈代谢, 保持健康, 延缓衰老; 促进钙在骨骼中的沉淀, 有效防止骨质疏松症等。随着年龄的增长, 胶原蛋白会逐渐的流失。所以, 要延缓衰老必须要补充胶原蛋白。可以通过口服含胶原蛋白的食物、直接皮下注射、口服低分子胶原蛋白肽等方式来补充胶原蛋白。

[0003] 目前, 市售胶原蛋白产品基本为普通片剂和胶囊剂, 对胃粘膜有一些刺激性; 生物利用度低, 携带不便等缺点。基于上述问题, 我们将医药领域成熟的微胶囊技术引入到食品领域, 将低分子胶原蛋白制成了在体内利于吸收, 符合使用者依从性的口服肠溶微胶囊, 并以组合产品的形式, 为消费者提供易携带, 易使用, 具有保健成分低分子胶原蛋白的赏心悦目饮料产品。

### 发明内容

[0004] 发明要解决的问题

[0005] 本发明的目的是提供一种低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊及其制备方法。

[0006] 本发明的另一目的在于提供一种低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊组合保健饮品的制备方法, 该方法简单、易于生产。

[0007] 用于解决问题的方案

[0008] 本发明的目的是通过以下技术方案实现的:

[0009] 本发明的一个实施方式涉及, 一种低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊, 其特征在于, 其由保健功效量的保健组分和辅料制成, 其中所述保健组分由低分子胶原蛋白组成, 所述低分子胶原蛋白是分子量为 500-1000Da 的胶原蛋白; 所述辅料包括食品添加固化剂, 其选自明胶、海藻酸或其钠盐、乙基纤维素、聚氨基酸、和 / 或聚乳酸-聚乙二醇嵌段共聚物中的一种或多种; 所述微胶囊的制备方法包括, 将所述选自明胶、海藻酸或其钠盐、乙基纤维素、聚氨基酸、和 / 或聚乳酸-聚乙二醇嵌段共聚物中的一种或多种通过溶解于水溶液中形成囊材溶液, 将所述低分子胶原蛋白加入囊材溶液中, 然后通过将所得混合溶液添加到食品添加固化剂溶液, 而固化为胶粒, 将胶粒干燥。

[0010] 本发明的一个实施方式涉及, 一种制备所述的低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊的

方法,包括下述步骤:

[0011] 1) 将选自明胶、海藻酸或其钠盐、乙基纤维素、聚氨基酸、和 / 或聚乳酸-聚乙二醇嵌段共聚物中的一种或多种加入水中,静置至其完全溶解,制成囊材溶液;

[0012] 2) 将所述低分子胶原蛋白加入囊材溶液中,搅拌使其完全溶解,静置或超声,得到混合溶液;

[0013] 3) 将所述混合溶液滴入浓度为 10% ~ 36% 的食品添加固化剂溶液中,搅拌固化为胶粒,全部滴完后固化,分离胶粒,水洗;

[0014] 4) 将所述胶粒在 45℃ ~ 50℃ 干燥得干燥胶粒。

[0015] 在本发明的一个优选实施方式中,所述低分子胶原蛋白与选自明胶、海藻酸或其钠盐、乙基纤维素、聚氨基酸、和 / 或聚乳酸-聚乙二醇嵌段共聚物中的一种或多种的质量比为 1:1 ~ 6:1,优选 4:1。

[0016] 在本发明的一个优选实施方式中,所述囊材溶液中的选自明胶、海藻酸或其钠盐、乙基纤维素、聚氨基酸、和 / 或聚乳酸-聚乙二醇嵌段共聚物中的一种或多种与水的质量比为 1:60 ~ 1:40,优选所述囊材溶液为海藻酸钠和水的质量比为 1:60 ~ 1:40 的混合物。

[0017] 在本发明的一个优选实施方式中,其特征在于,所述食品添加固化剂溶液浓度为 10% ~ 36%,优选 15%-36%。

[0018] 在本发明的一个优选实施方式中,其特征在于,所述食品添加固化剂为氯化钙。

[0019] 在本发明的一个优选实施方式中,所述囊材溶液的浓度为 1.6% ~ 3.5%,优选 2% ~ 3.5%。

[0020] 在本发明的一个优选实施方式中,所述低分子胶原蛋白微胶囊的粒径为小于 1.5mm。

[0021] 本发明的一个实施方式涉及,所述的低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊制成的固体保健饮料,其特征在于,所述固体保健饮料由下列用量为基于水的重量计算的原料配置而成:低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊 5 ~ 10g,纯化水 100-200ml,果味香精 0.1-0.5%,和维生素 C 0.01-0.2%;所述果味香精是选自橙味、西柚味、桃味、和 / 或苹果味中的一种或几种,其制备工艺如下:取低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊、果味香精、和维生素 C 加入纯化水中搅拌溶解,制粒分包,即得。

[0022] 本发明的一个实施方式涉及,所述的低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊制成的液体保健饮料,其特征在于,所述液体保健饮料由下列用量为基于水的重量计算的原料配置而成:低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊 5-10g,牛磺酸 0.05-0.1%,维生素 C 0.5-1.0%,果蔬汁 0.5-2.5%,和纯化水 500ml,其制备工艺如下:依次加入维生素 C、牛磺酸、和果蔬汁到纯化水中,再过滤灭菌后,加入低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊分装,即得。

[0023] 本发明的一个实施方式涉及,所述的低分子胶原蛋白饮料,其特征在于,所述低分子胶原蛋白饮料由下列用量为基于水的重量计算的原料配置而成:低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊 5-10g,和液体;所述液体包括牛磺酸 0.005-0.01%,维生素 C 0.005-0.1%,果蔬汁 0.05-0.25%,和纯化水 50ml;其制备工艺如下:依次加入维生素 C、牛磺酸、和果蔬汁到纯化水中,再过滤灭菌后,形成饮料溶剂,与低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊组合成低分子胶原蛋白饮料组合产品,即得。

[0024] 在本发明的一个实施方式中,所述低分子胶原蛋白是,本领域已知的低分子胶原

蛋白,例如分子量为 500-1000Da 的胶原蛋白,包括但不限于,鱼胶原蛋白。

[0025] 在本文中,“保健功效量”或者“保健有效量”,是指能够引起保健功效或者保健效果或者保健效应的剂量,或者是指能够引起保健功效或者保健效果或者保健效应的含量。优选,“保健功效量”或者“保健有效量”包括但不限于所述低分子胶原蛋白与选自明胶、海藻酸或其钠盐、乙基纤维素、聚氨基酸、和 / 或聚乳酸-聚乙二醇嵌段共聚物中的一种或多种的质量比为 1:1 ~ 6:1。

[0026] 本发明的一个实施方式涉及,所述微胶囊以液中硬化法进行制备,其平均粒径小于 1.5mm,主要分布在 0.05 ~ 2.0mm。

[0027] 通过对低分子胶原蛋白的理化性质分析,多次实验观察,优选以凝胶成形、稳定性、安全性均达到保健食品要求的海藻酸钠天然多糖碳水化合物为囊材,采用相分离法,在低分子胶原蛋白和囊材的混合物中加入另外一种固化交联剂使囊材的溶解度降低而凝聚在囊芯的周围,在液相中成囊。此法操作简单,凝胶粒度范围易控,可改善低分子胶原蛋白的风味,同时,安全性好,便于生产。

[0028] 发明的效果

[0029] 本工艺主要特点在于:增加低分子胶原蛋白负载量,提高生物利用度,功能性成分的负载量提高,在胃液中不溶,在肠道溶出完全,从而增加保健吸收利用度。

[0030] 本发明中的口服肠溶微胶囊技术可以采用液中硬化包衣法,包括但不限于:相分离法、界面聚合法、喷雾干燥法等。

#### 附图说明

[0031] 图 1 显示本发明的口服肠溶微胶囊在胃液中不溶解。

[0032] 图 2 显示本发明的口服肠溶微胶囊在肠液中溶解。

#### 具体实施方式

[0033] 以下实施例主要是用于进一步说明本发明,而不是限制本发明的范围。

[0034] 材料和来源:低分子胶原蛋白是分子量为 500-1000 的胶原蛋白,包括但不限于鱼胶原蛋白。

[0035] 实施例 1:海藻酸钠浓度范围的筛选

[0036] 低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊配方见表 1:

[0037] 表 1. 低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊配方表

[0038]

配方号	1	2	3	4	5	6	7	8
低分子胶原蛋白	200g	200g	200g	200g	200g	200g	200g	200g
海藻酸钠	1.0%	1.5%	1.6%	2.0%	2.5%	3.0%	3.5%	4.0%
氯化钙	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%
交联温度	25℃	25℃	25℃	25℃	25℃	25℃	25℃	25℃
交联时间	10min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min
纯化水	5000ml	5000ml	5000ml	5000ml	5000ml	5000ml	5000ml	5000ml
微胶囊外观	未成形	扁圆形	球形	球形	球形	球形	球形	球形开裂
包封率 (%)	-	75.4	80.5	81.6	83.4	85.3	82.2	78.1

[0039] 其中,所述低分子胶原蛋白是罗非鱼的鱼鳞、鱼皮为主要原料,其用酶解法生产的能被三氯乙酸溶解、平均分子量在 500-1000Da 的食品级水解鱼胶原蛋白产品。

[0040] 制备工艺:按上表配方称取重量百分比浓度的海藻酸钠加入纯化水中溶解,静置至其完全溶解,缓慢加入配方量的低分子胶原蛋白粉末,搅拌溶解,静置后超声处理,去除气泡,将上述配制好的低分子胶原蛋白海藻酸钠混合溶液滴入浓度为 10% 的氯化钙盐溶液中,不断搅拌固化成胶粒,全部的低分子胶原蛋白海藻酸钠溶液滴完后交联 10min,分离胶粒,纯化水清洗后,在 45 ~ 50℃干燥 3 小时,即得成品。

[0041] 将上述制备的配方 1 ~ 配方 8 低分子胶原蛋白微胶囊反应剩余液倒入量筒中量出体积,再用本领域已知的双缩脲法测定蛋白质浓度 C。按照公式:包封率  $E = (G - CV) / G \times 100\%$  计算包封率。式中 G 代表加入的低分子胶原蛋白总量, CV 代表制备微胶囊时未被包封的低分子胶原蛋白的量;同时,观察和记录肠溶微胶囊的形状和其圆整度,粒径计算公式为  $D = \sum DI / n$ 。采用游标卡尺测定所得的低分子胶原蛋白微胶囊胶粒的平均粒径小于 1.5mm。

[0042] 实施例 2:低分子胶原蛋白浓度范围的筛选

[0043] 低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊配方见表 2:

[0044] 表 2. 低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊配方表

[0045]

配方号	1	2	3	4	5	6
低分子胶原蛋白	125g	250g	375g	500g	625g	750g
海藻酸钠	125g	125g	125g	125g	125g	125g
氯化钙	10%	10%	10%	10%	10%	10%
交联温度	25℃	25℃	25℃	25℃	25℃	25℃

交联时间	10min	10min	10min	10min	10min	10min
纯化水	5000ml	5000ml	5000ml	5000ml	5000ml	5000ml
微胶囊外观	球形	球形	球形	球形	球形	球形
包封率 (%)	67.4	80.6	83.4	85.4	85.3	85.0

[0046] 制备工艺:按上表配方称取配方量的海藻酸钠,加入纯化水溶解,静置至其完全溶解,按重量比 1:1 ~ 6:1 的比例称取低分子胶原蛋白粉末,缓慢加入海藻酸钠溶液中,搅拌溶解,静置后超声处理,去除气泡,将上述配制好的低分子胶原蛋白海藻酸钠溶液滴入浓度为 10% 的钙盐溶液中,不断搅拌固化成胶粒,全部的低分子胶原蛋白海藻酸钠溶液滴完后交联 10min,分离胶粒,纯化水清洗后,在 45 ~ 50℃干燥 3 小时,即得成品。从包封率趋势来看,配方 4 效果好,优选配方 4。

[0047] 将上述制备的配方 1 ~ 配方 6 低分子胶原蛋白微胶囊反应剩余液倒入量筒中量出体积,再用本领域已知的双缩脲法测定蛋白质溶度 C。按照公式:包封率  $E = (G - CV) / G \times 100\%$  计算包封率。式中 G 代表加入的低分子胶原蛋白总量, CV 代表制备微胶囊时未被包封的低分子胶原蛋白的量;同时,观察和记录肠溶微胶囊的形状和其圆整度,粒径计算公式为  $D = \sum DI / n$ ,采用游标卡尺测定所得的低分子胶原蛋白微胶囊胶粒的平均粒径小于 1.5mm。

[0048] 实施例 3:氯化钙浓度范围的筛选

[0049] 低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊配方见表 3:

[0050] 表 3. 低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊配方表

[0051]

配方号	1	2	3	4	5	6	7	8
低分子胶原蛋白	500g	500g	500g	500g	500g	500g	500g	500g
海藻酸钠	125g	125g	125g	125g	125g	125g	125g	125g
氯化钙	8%	10%	15%	20%	25%	30%	36%	40%
交联温度	25℃	25℃	25℃	25℃	25℃	25℃	25℃	25℃
交联时间	10min	10min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min
纯化水	5000ml	5000ml	5000ml	5000ml	5000ml	5000ml	5000ml	5000ml
微胶囊外观	扁圆形	球形	球形	球形	球形	球形	球形	球形开裂
包封率(%)	65.4	73.2	81.4	82.3	80.1	80.0	80.0	48.6

[0052] 制备工艺:按上表配方称取配方量的海藻酸钠,按重量比 1:40 的比例加入纯化水溶解,静置至其完全溶解,称取配方量的低分子胶原蛋白粉末,缓慢加入海藻酸钠溶液中,搅拌溶解,静置后超声处理,去除气泡,将上述配制好的低分子胶原蛋白海藻酸钠溶液滴入至不同浓度的钙盐溶液中,不断搅拌固化成胶粒,全部的低分子胶原蛋白海藻酸钠溶液滴



完后交联 10min, 分离胶粒, 纯化水清洗后, 在 45 ~ 50℃干燥 3 小时, 即得成品。

[0053] 将上述制备的配方 1 ~ 配方 8 低分子胶原蛋白微胶囊反应剩余液倒入量筒中量出体积, 再用本领域已知的双缩脲法测定蛋白质溶度 C。按照公式: 包封率  $E = (G - CV) / G \times 100\%$  计算包封率。式中 G 代表加入的低分子胶原蛋白总量, CV 代表制备微胶囊时未被包封的低分子胶原蛋白的量; 同时, 观察和记录肠溶微胶囊的形状和其圆整度, 粒径计算公式为  $D = \sum DI / n$ , 采用游标卡尺测定所得的低分子胶原蛋白微胶囊胶粒的平均粒径小于 1.5mm。

[0054] 实施例 4: 氯化钙浓度范围的筛选

[0055] 低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊配方见表 4:

[0056] 表 4. 低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊配方表

[0057]

配方号	1	2	3	4	5	6	7	8
低分子胶原蛋白	500g	500g	500g	500g	500g	500g	500g	500g
海藻酸钠	125g	125g	125g	125g	125g	125g	125g	125g
氯化钙	8%	10%	15%	20%	25%	30%	36%	40%
交联温度	25℃	25℃	25℃	25℃	25℃	25℃	25℃	25℃
交联时间	10min	10min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min
纯化水	6250ml	6250ml	6250ml	6250ml	6250ml	6250ml	6250ml	6250ml
微胶囊外观	扁平形	较圆整球形	球形	球形	球形	球形	球形	球形开裂
包封率 (%)	60.8	62.7	80.5	81.3	80.6	80.0	80.5	46.2

[0058] 制备工艺: 按上表配方称取配方量的海藻酸钠, 按重量比 1:50 的比例加入纯化水溶解, 静置至其完全溶解, 称取配方量的低分子胶原蛋白粉末, 缓慢加入海藻酸钠溶液中, 搅拌溶解, 静置后超声处理, 去除气泡, 将上述配制好的低分子胶原蛋白海藻酸钠溶液滴入至不同浓度的钙盐溶液中, 不断搅拌固化成胶粒, 全部的低分子胶原蛋白海藻酸钠溶液滴完后交联 10min, 分离胶粒, 纯化水清洗后, 在 45 ~ 50℃干燥 3 小时, 即得成品。

[0059] 将上述制备的配方 1 ~ 配方 8 低分子胶原蛋白微胶囊反应剩余液倒入量筒中量出体积, 再用本领域已知的双缩脲法测定蛋白质溶度 C。按照公式: 包封率  $E = (G - CV) / G \times 100\%$  计算包封率。式中 G 代表加入的低分子胶原蛋白总量, CV 代表制备微胶囊时未被包封的低分子胶原蛋白的量; 同时, 观察和记录肠溶微胶囊的形状和其圆整度, 粒径计算公式为  $D = \sum DI / n$ , 采用游标卡尺测定所得的低分子胶原蛋白微胶囊胶粒的平均粒径小于 1.5mm。

[0060] 实施例 5: 氯化钙浓度范围的筛选

[0061] 低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊配方见表 5: 表 5. 低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊配方表

[0062]

配方号	1	2	3	4	5	6	7	8
低分子胶原蛋白	500g	500g	500g	500g	500g	500g	500g	500g
海藻酸钠	125g	125g	125g	125g	125g	125g	125g	125g
氯化钙	8%	10%	15%	20%	25%	30%	36%	40%
交联温度	25℃	25℃	25℃	25℃	25℃	25℃	25℃	25℃
交联时间	10min	10min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min
纯化水	7500ml	7500ml	7500ml	7500ml	7500ml	7500ml	7500ml	7500ml
微胶囊外观	扁平形	扁平形	较圆整 球形	球形	球形	球形	球形	球形开裂
包封率(%)	59.8	62.6	79.0	80.7	81.6	80.3	80.0	45.0

[0063] 制备工艺:按上表配方称取配方量的海藻酸钠,按重量比 1:60 的比例加入纯化水溶解,静置至其完全溶解,称取配方量的低分子胶原蛋白粉末,缓慢加入海藻酸钠溶液中,搅拌溶解,静置后超声处理,去除气泡,将上述配制好的低分子胶原蛋白海藻酸钠溶液滴入至不同浓度的钙盐溶液中,不断搅拌固化成胶粒,全部的低分子胶原蛋白海藻酸钠溶液滴完后交联 10min,分离胶粒,纯化水清洗后,在 45 ~ 50℃干燥 3 小时,即得成品。

[0064] 将上述制备的配方 1 ~ 配方 8 低分子胶原蛋白微胶囊反应剩余液倒入量筒中量出体积,再用本领域已知的双缩脲法测定蛋白质溶度 C。按照公式:包封率  $E=(G-CV)/G \times 100\%$  计算包封率。式中 G 代表加入的低分子胶原蛋白总量, CV 代表制备微胶囊时未被包封的低分子胶原蛋白的量;同时,观察和记录肠溶微胶囊的形状和其圆整度,粒径计算公式为  $D=\sum DI/n$ ,采用游标卡尺测定所得的低分子胶原蛋白微胶囊胶粒的平均粒径小于 1.5mm。

[0065] 本发明结合实施例 1 ~ 实施例 5 的研究结果确定交联剂氯化钙的优选浓度在 15% ~ 36%,海藻酸钠浓度在 1.6% ~ 3.5% 范围内,低分子胶原蛋白胶粒外观较好圆整。

[0066] 实施例 6:低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊配方成分

[0067] 低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊配方成分见表 6:

[0068] 表 6. 低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊配方成分表

[0069]

配方成分	1	2	3	4	5
低分子胶原蛋白	500g	500g	500g	500g	500g
氯化钙	15%	15%	15%	15%	15%
海藻酸钠	125g				
明胶		125g			

乙基纤维素			125g		
聚氨基酸				125g	
聚乳酸-聚乙二醇嵌段共聚物					125g
交联温度	25℃	25℃	25℃	25℃	25℃
交联时间	10min	10min	10min	10min	10min
纯化水	5000ml	5000ml	5000ml	5000ml	5000ml
微胶囊外观	球形	球形	球形	球形	球形
平均包封率 (%)	80.4	80.0	76.0	80.0	80.2

[0070] 本发明结合实施例 6 研究结果确定以明胶、乙基纤维素、聚氨基酸、和聚乳酸-聚乙二醇嵌段共聚物为囊材获得的低分子胶原蛋白微胶粒外观球形、较好圆整,平均粒径小于 100  $\mu\text{m}$ 。综合考虑,海藻酸钠分子是海带提取的一种天然多糖,具有药物制剂、保健食品辅料所需的稳定性、溶解性、粘性和安全性,食品级别海藻酸钠易获得,生物学上具有很好的相容性,海藻酸钠无毒,现在全世界每年约生产 30000 吨,其中 30%用于食品工业。因此,优选使用海藻酸钠。

[0071] 实施例 7:低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊固体饮料的制备。

[0072] 实施例 1 中的配方 4 制备的低分子胶原蛋白肠溶微胶囊 50-100g,纯化水 1000-2000ml,果味香精 0.1-0.5%,和维生素 C 0.01-0.2%,基于水的重量计算;

[0073] 制备步骤:取低分子胶原蛋白肠溶微胶囊、果味香精、和维生素 C 加入纯化水中搅拌溶解,干燥,制粒分包,即得。

[0074] 实施例 8:低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊液体饮料的制备。

[0075] 实施例 1 中的配方 4 制备的低分子胶原蛋白微胶囊 50-100g,纯化水 5000ml,牛磺酸 0.05-0.1%,果蔬汁 0.5-2.5%,和维生素 C 0.5-1.0%,基于水的重量计算;

[0076] 制备步骤:依次加入维生素 C、牛磺酸、和果蔬汁到纯化水中,再过滤灭菌后,加入低分子胶原蛋白分装,即得。

[0077] 实施例 9:低分子胶原蛋白饮料制备

[0078] 实施例 7 低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊固体饮料一份(含低分子胶原蛋白肠溶微胶囊 5-10g)与液体饮料一份(纯化水 50ml、牛磺酸 0.005-0.01%、维生素 C 0.005-0.1%、和果蔬汁按口味适量 0.05-0.25%,基于水的重量计算)一份组装为低分子胶原蛋白饮料组合产品。

[0079] 实施例 10:体外释放试验。

[0080] 采用实施例 8 制备的低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊固体饮料、实施例 9 制备的低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊液体饮料以及实施例 2 低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊、进行低分子胶原蛋白饮料进行体外释放实验,结果见表 7 和表 8。试验步骤如下:

[0081] 参照《中国药典》2010 年版分别配制人工胃液(取稀盐酸 16.4ml,加水约 800ml

与胃蛋白酶 10g, 摇匀后, 加水稀释成 1000ml, 即得)、人工肠液 (即含胰酶的磷酸盐缓冲液, pH6.8)。同等适量微胶囊分别加入崩解仪的人工胃液和人工肠液中, 观察介质中微胶囊变化情况, 并且于 2h 后取人工胃液、人工肠液中微胶囊观察其外观形态, 取适量液体采用本领域已知的双缩脲法测定蛋白质溶度 C。

[0082] 表 7

[0083]

时间 (小时)	0.5	胃液中的蛋白含量			
		1	1.5	2	2.5
低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊	0	0	0	0	0
低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊固体饮料	0	0	0	0	0
低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊液体饮料	0	0	0	0	0

[0084] 表 8

[0085]

时间 (小时)	0.5	肠液中的蛋白含量			
		1	1.5	2	2.5
低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊	15	92	100	100	100
低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊固体饮料	10.5	88.5	100	100	100
低分子胶原蛋白口服肠溶微胶囊液体饮料	25	92	100	100	100

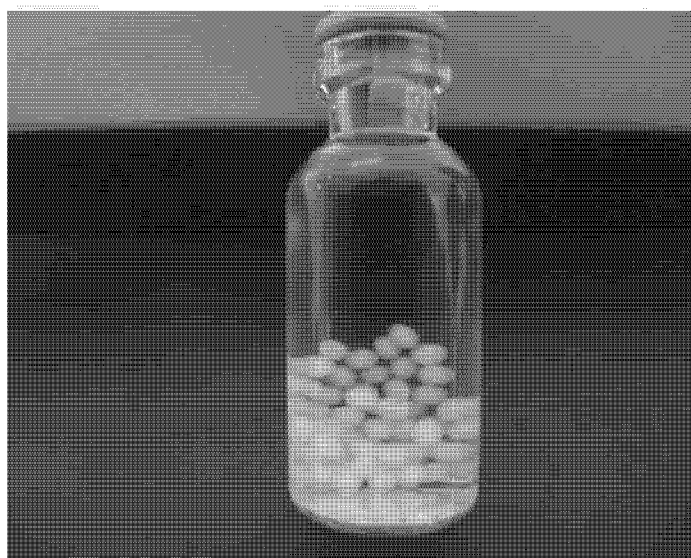


图 1

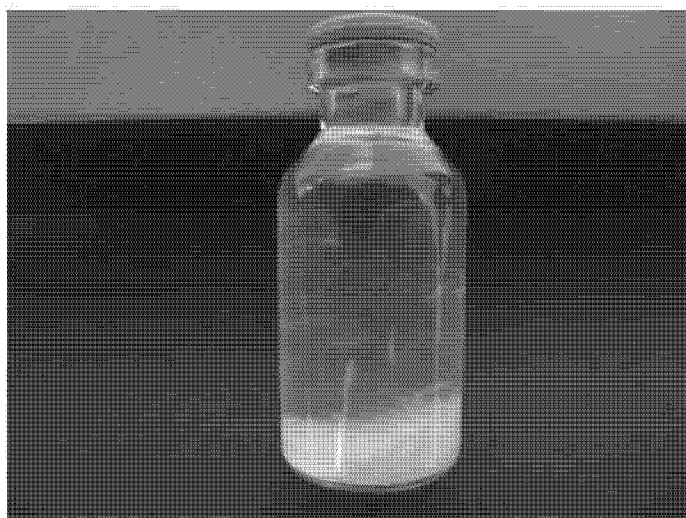


图 2