



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103435706 B

(45) 授权公告日 2016.03.02

(21) 申请号 201310373466.1

(22) 申请日 2013.08.23

(73) 专利权人 华南理工大学

地址 510640 广东省广州市天河区五山路
381 号

(72) 发明人 罗志刚 周刚 扶雄

(74) 专利代理机构 广州市华学知识产权代理有
限公司 44245

代理人 蔡茂略

(51) Int. Cl.

C08B 31/00(2006.01)

C08B 31/12(2006.01)

(56) 对比文件

TW 201022289 A, 2010.06.16,

CN 102372785 A, 2012.03.14,

谢彩锋等. “纳米淀粉微球的制备及其在生
物医药中的应用”. 《现代化工》. 2004, 第 24 卷

(第 9 期), 第 62-65 页.

Siqing Cheng 等. “Effect of cosurfactant
on ionic liquid solubilization capacity in
cyclohexane/TX-100/1-butyl-3-methylimidaz
olium tetrafluoroborate microemulsions”.
《Colloids and Surfaces A》. 2007, 第 317 卷第
457-461 页.

审查员 李爽娜

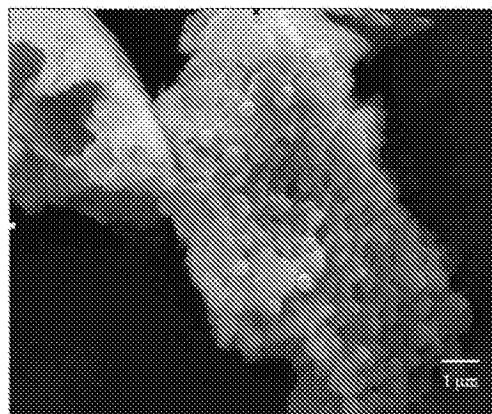
权利要求书1页 说明书5页 附图1页

(54) 发明名称

淀粉纳米微球的制备方法

(57) 摘要

本发明公开了淀粉纳米微球的制备方法。该方法先将烘干的淀粉原料加入到离子液体 1-辛基-3-甲基咪唑醋酸盐中,在氮气保护下,恒温加热搅拌至淀粉完全溶解;将得到的溶液降温,随后加入环己烷、表面活性剂和助表面活性剂,制备油包离子液体微乳液。向形成的离子液体微乳液中加入环氧氯丙烷,40~60℃反应 2~6h,环氧氯丙烷用量为离子液体微乳液质量的 0.5~3%;反应结束,待溶液冷却后加入无水乙醇进行沉淀处理,离心,去除上清液,得到的沉淀物用无水乙醇洗涤,35~50℃下干燥 40~48h,即获得本专利的淀粉纳米微球。本产品具有较小的尺寸、良好降解性能和吸附释放性能,在药物载体材料领域具有广泛的应用价值。



1. 一种淀粉纳米微球的制备方法,其特征在于包括如下步骤:

(1) 将淀粉原料在 40 ~ 60℃烘干;

(2) 用离子液体 1-辛基-3-甲基咪唑醋酸盐将步骤(1)所得淀粉配成质量百分比浓度为 2 ~ 10% 的淀粉乳,在氮气的保护下,110 ~ 140℃恒温搅拌 2 ~ 5h;

(3) 将步骤(2)所得的溶液降至室温,加入环己烷、表面活性剂 TX-100 和助表面活性剂正丁醇,制备油包离子液体微乳液;环己烷与步骤(2)所得的淀粉溶液质量比为 9:1 ~ 3:2,表面活性剂 TX-100 与助表面活性剂正丁醇按质量比 3:1 混配,两者的质量总和占油包离子液体微乳液质量的 30 ~ 50%;

(4) 向步骤(3)所得的离子液体微乳液中加入环氧氯丙烷,40 ~ 60℃下搅拌反应 2 ~ 6h;环氧氯丙烷用量为离子液体微乳液质量的 0.5 ~ 3%;

(5) 将步骤(4)所得到的溶液冷却至室温,加入无水乙醇进行沉淀处理,离心处理,去除上清液,得到的沉淀物用无水乙醇洗涤、干燥,即获得淀粉纳米微球。

2. 根据权利要求 1 所述的淀粉纳米微球的制备方法,其特征在于:所述淀粉原料为普通玉米淀粉、木薯淀粉、马铃薯淀粉或蜡质玉米淀粉。

3. 根据权利要求 1 所述的淀粉纳米微球的制备方法,其特征在于:所述烘干是指控制淀粉水分质量含量低于 3%。

4. 根据权利要求 1 所述的淀粉纳米微球的制备方法,其特征在于:步骤(5)所述无水乙醇洗涤是用无水乙醇洗涤至沉淀物不含环己烷、离子液体、表面活性剂、助表面活性剂和环氧氯丙烷。

5. 根据权利要求 1 所述的淀粉纳米微球的制备方法,其特征在于:步骤(5)所述干燥是将洗涤后的沉淀物在 35 ~ 50℃下干燥 40 ~ 48h。

6. 根据权利要求 1 所述的淀粉纳米微球的制备方法,其特征在于:所述离心处理是以 4000r/min 转速离心 10min。

淀粉纳米微球的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及变性淀粉的生产方法,具体是指以离子液体替代传统微乳液的水相制备离子液体微乳液,并以此为反应体系,采用微乳液交联方法制备淀粉纳米微球。

背景技术

[0002] 淀粉是一类廉价、易得的天然可再生资源,以淀粉为原料制备高附加值的衍生物,越来越受到人们的关注。淀粉纳米微球(StNP,一般指粒径大小在1~1000nm的淀粉微球)是应用较为广泛的一类变性淀粉。研究发现,StNP具有良好的稳定性、生物降解性、生物相容性。由于纳米颗粒粒径很小,具有巨大自由表面,使淀粉纳米粒子具有较高胶体稳定性和优异吸附性能,能较快达到吸附平衡,具有穿过组织间隙并被细胞吸收、靶向、缓释、多种给药途径等优点。更重要的是,其应用后不会在人体内产生类似蛋白类材料的抗原性,其综合性能优于合成高分子材料和脂微球、蛋白质、壳聚糖等天然产物微球。在药物载体材料中具有广泛的应用价值。

[0003] 目前,淀粉纳米微球的制备方法有物理法、化学法和油包水(W/O)微乳液法。球磨技术是制备淀粉微球的物理方法,工作原理是:以乙醇或水为介质,淀粉颗粒在机械力的作用下发生破碎。这种方法制备的淀粉微球粒径较大,不均匀,成本高,少部分淀粉颗粒外表面破裂、粗糙,水解、酶解速度大大加快;其中个别颗粒表面虽没有任何变化,但内部已经破裂。化学共沉淀法一般用来制备磁性淀粉微球。反相微乳液法是近年来发展起来的制备淀粉纳米微球的新方法。用油包水微乳液法制备淀粉微球时,淀粉微球成核、长大均是在微小水滴内完成,水滴大小直接限制颗粒长大,得到粒度可控的淀粉微球。。

[0004] 综合国内外研究者采用传统W/O微乳液制备合成淀粉微球的过程,存在环境污染风险,淀粉颗粒粒径大,粒度分布宽,从而大大影响了产品的应用性能。现有的W/O微乳液法合成淀粉微球存在很多现实缺陷,主要是:(1)微乳液体系。传统含淀粉微乳液不稳定,对温度极其敏感,温度的改变经常带来微观结构的改变,从W/O型转变为水包油(O/W)型,有时甚至出现相分离,这就使得该微乳液体系下的淀粉交联反应受到很大影响,最终影响产品质量;(2)水相选择。传统微乳液中淀粉充分溶解比较困难,这将直接影响淀粉微球的粒径大小及分布。为了使淀粉能很好地溶解于水中,常选用可溶性淀粉作为原材料,将淀粉溶解于碱性溶液中。可溶性淀粉的选择不仅使原料利用受到限制,还会造成生产成本的增加;此外,为保证一定的产量、避免过多碱液、有机油相的使用,淀粉浓度通常较高,使得交联反应得到的淀粉微球粒径较大,难以获得纳米级的淀粉微球。

发明内容

[0005] 本发明针对目前淀粉纳米微球合成过程中存在的问题,采用离子液体替代传统微乳液中的水相,构建出具有良好稳定性的离子液体微乳液并利用构建的微乳液制备出淀粉纳米微球。该方法拓展了离子液体在构建微乳液及由此构建的微乳液在淀粉微球合成应用方面的新领域,为淀粉制备性能优良的药物载体材料提供了更大的发展潜力。

[0006] 本发明的目的通过如下技术方案实现：

[0007] 一种淀粉纳米微球的新型制备方法包括如下步骤：

[0008] (1) 将淀粉原料在 40 ~ 60℃ 烘干, 控制淀粉水分质量含量低于 3%；

[0009] (2) 用离子液体 1-辛基-3-甲基咪唑醋酸盐将步骤(1) 所得淀粉配成质量百分比浓度为 2 ~ 10% 的淀粉乳, 在氮气的保护下, 110 ~ 140℃ 恒温搅拌 2 ~ 5h；

[0010] (3) 将步骤(2) 所得的淀粉溶液降至室温, 加入环己烷、表面活性剂 TX-100 和助表面活性剂正丁醇, 制备油包离子液体微乳液。环己烷与步骤(2) 所得的淀粉溶液质量比为 9:1 ~ 3:2, 表面活性剂 TX-100 与助表面活性剂正丁醇按质量比 3:1 混配, 两者的质量总和占油包离子液体微乳液质量的 30 ~ 50%。

[0011] (4) 向步骤(3) 所得的离子液体微乳液中加入环氧氯丙烷, 40 ~ 60℃ 下搅拌反应 2 ~ 6h；环氧氯丙烷用量为离子液体微乳液质量的 0.5 ~ 3%；

[0012] (5) 将步骤(4) 所得到的溶液冷却至室温, 加入无水乙醇进行沉淀处理, 离心处理, 去除上清液, 得到的沉淀物在 35 ~ 50℃ 下干燥 40 ~ 48h, 即获得淀粉纳米微球。

[0013] 为了更好地实现本发明, 所述第(2) 步应确定淀粉完全溶解在离子液体中。所述第(5) 步用无水乙醇洗涤至沉淀物不含环己烷、离子液体、表面活性剂、助表面活性剂和环氧氯丙烷。所述离心处理是以 4000r/min 转速离心 10min。

[0014] 本发明与现有技术相比, 具有如下优点和有益效果：

[0015] 1、本发明所使用离子液体 1-辛基-3-甲基咪唑醋酸盐在高温下能破坏淀粉分子结构, 有效溶解淀粉, 并且能够很好地参与形成稳定的离子液体微乳液, 有利于后续交联过程中交联剂与淀粉分子的相互作用, 提高反应效率。

[0016] 2、本发明采用离子液体微乳液交联方法合成淀粉纳米微球, 其工艺路线简单、反应条件温和, 所得产品平均粒径能达到 150nm 以下, 可较好地应用于医药领域。

附图说明

[0017] 图 1 为实施例 2 所得淀粉纳米微球的扫描电镜图。

[0018] 图 2 为实施例 2 所得淀粉纳米微球的粒径分布图。

具体实施方式

[0019] 为更好地理解本发明, 下面结合实施例对本发明做进一步地说明, 发明人对通过深入研究和试验, 已有许多成功的实施例, 下面列举六个具体的实施例, 但本发明要求保护的并不局限于实施例表述的范围。

[0020] 实施例 1

[0021] 第一步将木薯淀粉在 40℃ 烘干至水分质量含量低于 3%；

[0022] 第二步用离子液体 1-辛基-3-甲基咪唑醋酸盐将第一步所得淀粉配成质量百分比浓度为 2% 的淀粉乳, 在氮气的保护下, 110℃ 恒温加热搅拌 5h；

[0023] 第三步将第二步所得的溶液降至室温, 加入环己烷、表面活性剂 TX-100 和助表面活性剂正丁醇, 制备油包离子液体微乳液。环己烷与第二步所得的淀粉溶液质量比为 9:1。表面活性剂 TX-100 与助表面活性剂正丁醇按质量比 3:1 混配, 两者的质量总和占油包离子液体微乳液质量的 30%；

[0024] 第四步向第三步所得的离子液体微乳液中加入环氧氯丙烷,在 50℃ 搅拌反应 5h,环氧氯丙烷用量为离子液体微乳液质量的 0.5% ;

[0025] 第五步将第四步所得到的溶液冷却至室温,加入无水乙醇进行沉淀处理,在 4000r/min 转速下离心 10min,去除上清液,得到的沉淀物用无水乙醇洗涤至沉淀物不含环己烷、离子液体、表面活性剂、助表面活性剂和环氧氯丙烷,沉淀物在 45℃ 下干燥 48h,即获得淀粉纳米微球。经激光粒度分布仪检测,产品平均粒径为 91.41nm。

[0026] 本实施例所制得产品平均粒径能够达到 150nm 以下,原因可能是离子液体 1-辛基-3-甲基咪唑醋酸盐在高温下能破坏淀粉分子结构,有效溶解淀粉,并能够很好地参与形成稳定的离子液体微乳液。此外,在离子液体微乳液及淀粉纳米微球形成过程中,微乳液液滴与液滴之间不会发生聚集,因此有利于尺寸分布较窄、粒径较小的淀粉微球的形成。

[0027] 由于淀粉纳米微球具有良好的生物相容性、生物降解性及吸附释放性能,诸多文献已报道其可以作为药物载体通过不同途径应用于医药领域。例如,淀粉纳米微球具有超微的尺寸,作为药物载体时能够穿越人体内的天然屏障,将药物靶向至身体的各个器官;当淀粉制备成纳米粒被静脉注射时,可被人体的网状内皮系统(肝、脾)迅速消除,因此具有被动靶向的优良特性;此外,纳米粒在体内有长循环、隐形和立体稳定等特点,有利于药物的缓释作用和靶向定位,当多肽与蛋白质载药纳米粒被口服后可通过小肠入循环系统。

[0028] 通过研究淀粉纳米微球在人工血液中的降解性能,以及采用吸附法研究淀粉纳米微球对模型药物亚甲基蓝的吸附释放性能,结果表明,淀粉纳米微球在人工血液中具有较好的降解性能,对模型药物具有良好的吸附和释放性能。由此可见,所制得的淀粉纳米微球能够作为药物载体材料较好地应用于医药领域。

[0029] 实施例 2

[0030] 第一步将普通玉米淀粉在 50℃ 烘干至水分质量含量低于 3% ;

[0031] 第二步用离子液体 1-辛基-3-甲基咪唑醋酸盐将第一步所得淀粉配成质量百分比浓度为 5% 的淀粉乳,在氮气的保护下,140℃ 恒温加热搅拌 2h ;

[0032] 第三步将第二步所得的溶液降至室温,加入环己烷、表面活性剂 TX-100 和助表面活性剂正丁醇,制备油包离子液体微乳液。环己烷与第二步所得的淀粉溶液质量比为 4:1。表面活性剂 TX-100 与助表面活性剂正丁醇按质量比 3:1 混配,两者的质量总和占油包离子液体微乳液质量的 40% ;

[0033] 第四步向第三步所得的离子液体微乳液中加入环氧氯丙烷,在 60℃ 搅拌

[0034] 反应 4h,环氧氯丙烷用量为离子液体微乳液质量的 1.5% ;

[0035] 第五步将第四步所得到的溶液冷却至室温,加入无水乙醇进行沉淀处理,在 4000r/min 转速下离心 10min,去除上清液,得到的沉淀物用无水乙醇洗涤至沉淀物不含环己烷、离子液体、表面活性剂、助表面活性剂和环氧氯丙烷,沉淀物在 50℃ 下干燥 40h,即获得淀粉纳米微球。经激光粒度分布仪检测,产品平均粒径为 121.8nm。

[0036] 本实施例所得淀粉纳米微球的扫描电镜图和粒径分布图如图 1、图 2 所示。由图 1 可知,淀粉纳米微球为光滑的球状颗粒,颗粒之间可能由于静电作用力相互聚集在一起。由图 2 可知,淀粉纳米微球的粒径分布范围相对较窄,粒度分布仪检测结果显示平均粒径为 121.8nm。

[0037] 实施例 3

[0038] 第一步将蜡质玉米淀粉在 40℃烘干至水分质量含量低于 3%；

[0039] 第二步用离子液体 1-辛基-3-甲基咪唑醋酸盐将第一步所得淀粉配成质量百分比浓度为 10% 的淀粉乳,在氮气的保护下,130℃恒温加热搅拌 4h；

[0040] 第三步将第二步所得的溶液降至室温,加入环己烷、表面活性剂 TX-100 和助表面活性剂正丁醇,制备油包离子液体微乳液。环己烷与第二步所得的淀粉溶液质量比为 4:1。表面活性剂 TX-100 与助表面活性剂正丁醇按质量比 3:1 混配,两者的质量总和占油包离子液体微乳液质量的 50%；

[0041] 第四步向第三步所得的离子液体微乳液中加入环氧氯丙烷,在 40℃搅拌反应 3h,环氧氯丙烷用量为离子液体微乳液质量的 2%；

[0042] 第五步将第四步所得到的溶液冷却至室温,加入无水乙醇进行沉淀处理,在 4000r/min 转速下离心 10min,去除上清液,得到的沉淀物用无水乙醇洗涤至沉淀物不含环己烷、离子液体、表面活性剂、助表面活性剂和环氧氯丙烷,沉淀物在 40℃下干燥 40h,即获得淀粉纳米微球。经激光粒度分布仪检测,产品平均粒径为 142.1nm。

[0043] 实施例 4

[0044] 第一步将马铃薯淀粉在 50℃烘干至水分质量含量低于 3%；

[0045] 第二步用离子液体 1-辛基-3-甲基咪唑醋酸盐将第一步所得淀粉配

[0046] 成质量百分比浓度为 2% 的淀粉乳,在氮气的保护下,130℃恒温加热搅拌 2h；

[0047] 第三步将第二步所得的溶液降至室温,加入环己烷、表面活性剂 TX-100 和助表面活性剂正丁醇,制备油包离子液体微乳液。环己烷与第二步所得的淀粉溶液质量比为 4:1。表面活性剂 TX-100 与助表面活性剂正丁醇按质量比 3:1 混配,两者的质量总和占油包离子液体微乳液质量的 40%；

[0048] 第四步向第三步所得的离子液体微乳液中加入环氧氯丙烷,在 50℃搅拌反应 4h,环氧氯丙烷用量为离子液体微乳质量的 3%；

[0049] 第五步将第四步所得到的溶液冷却至室温,加入无水乙醇进行沉淀处理,在 4000r/min 转速下离心 10min,去除上清液,得到的沉淀物用无水乙醇洗涤至沉淀物不含环己烷、离子液体、表面活性剂、助表面活性剂和环氧氯丙烷,沉淀物在 45℃下干燥 48h,即获得淀粉纳米微球。经激光粒度分布仪检测,产品平均粒径为 64.82nm。

[0050] 实施例 5

[0051] 第一步将普通玉米淀粉在 60℃烘干至水分质量含量低于 3%；

[0052] 第二步用离子液体 1-辛基-3-甲基咪唑醋酸盐将第一步所得淀粉配成质量百分比浓度为 5% 的淀粉乳,在氮气的保护下,140℃恒温加热搅拌 2h；

[0053] 第三步将第二步所得的溶液降至室温,加入环己烷、表面活性剂 TX-100 和助表面活性剂正丁醇,制备油包离子液体微乳液。环己烷与第二步所得的淀粉溶液质量比为 3:2。表面活性剂 TX-100 与助表面活性剂正丁醇按质量比 3:1 混配,两者的质量总和占油包离子液体微乳液质量的 45%；

[0054] 第四步向第三步所得的离子液体微乳液中加入环氧氯丙烷,在 50℃搅拌反应 2h,环氧氯丙烷用量为离子液体微乳液质量的 1.5%；

[0055] 第五步将第四步所得到的溶液冷却至室温,加入无水乙醇进行沉淀处理,在 4000r/min 转速下离心 10min,去除上清液,得到的沉淀物用无水乙醇洗涤至沉淀物不含环

己烷、离子液体、表面活性剂、助表面活性剂和环氧氯丙烷,沉淀物在 50℃下干燥 48h,即获得淀粉纳米微球。经激光粒度分布仪检测,产品平均粒径为 73.4nm。

[0056] 实施例 6

[0057] 第一步将木薯淀粉在 50℃烘干至水分质量含量低于 3%;

[0058] 第二步用离子液体 1-辛基-3-甲基咪唑醋酸盐将第一步所得淀粉配成质量百分比浓度为 2% 的淀粉乳,在氮气的保护下,120℃恒温加热搅拌 3h;

[0059] 第三步将第二步所得的溶液降至室温,加入环己烷、表面活性剂 TX-100 和助表面活性剂正丁醇,制备油包离子液体微乳液。环己烷与第二步所得的淀粉溶液质量比为 3:2。表面活性剂 TX-100 与助表面活性剂正丁醇按质量比 3:1 混配,两者的质量总和占油包离子液体微乳液质量的 30%;

[0060] 第四步向第三步所得的离子液体微乳液中加入环氧氯丙烷,在 40℃搅拌反应 6h,环氧氯丙烷用量为离子液体微乳液质量的 2.5%;

[0061] 第五步将第四步所得到的溶液冷却至室温,加入无水乙醇进行沉淀处理,在 4000r/min 转速下离心 10min,去除上清液,得到的沉淀物用无水乙醇洗涤至沉淀物不含环己烷、离子液体、表面活性剂、助表面活性剂和环氧氯丙烷,沉淀物在 40℃下干燥 40h,即获得淀粉纳米微球。经激光粒度分布仪检测,产品平均粒径为 98.2nm。

[0062] 实施例 1、3、4、5、6 所得淀粉纳米微球的扫描电镜图和粒径分布图与图 1、图 2 相似,不一一提供。

[0063] 如上所述,即可较好地实施本发明。

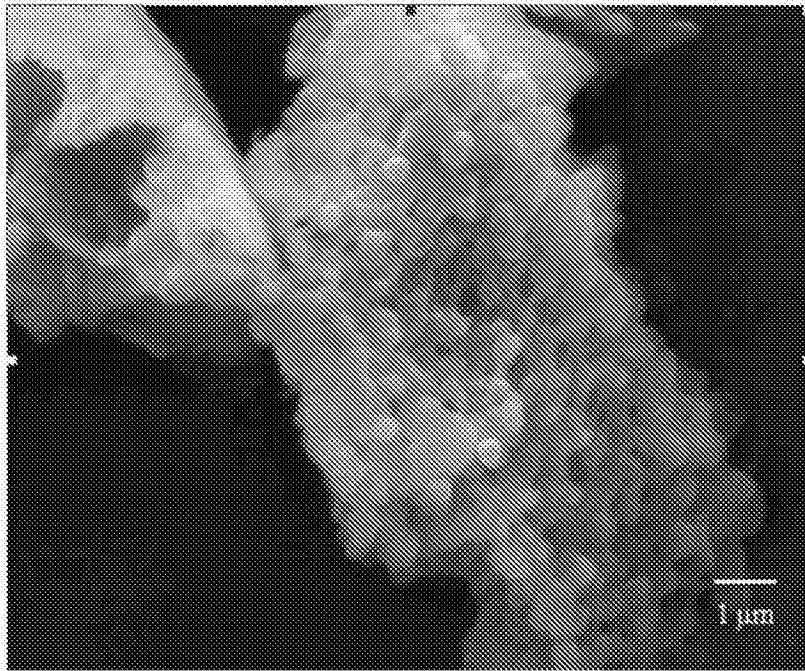


图 1

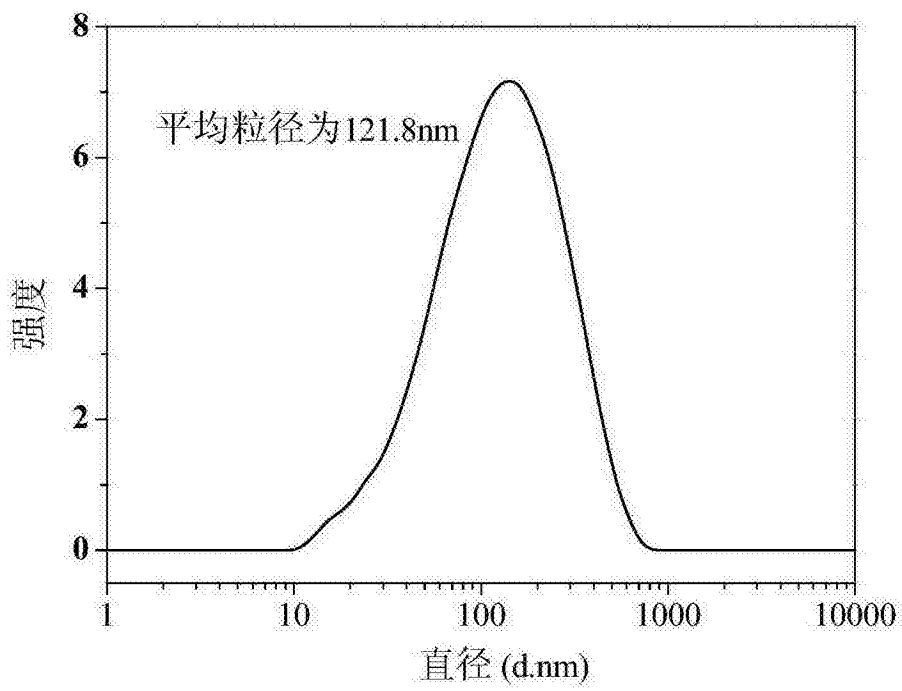


图 2