

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 030984

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2018.10.31

(21) Номер заявки  
201591935

(22) Дата подачи заявки  
2014.04.19

(51) Int. Cl. A23C 9/123 (2006.01)  
A23C 9/127 (2006.01)  
C12N 1/20 (2006.01)  
C12R 1/225 (2006.01)

---

(54) ЖИДКИЙ ПИЩЕВОЙ ПРОДУКТ, СОДЕРЖАЩИЙ ГРАНУЛЫ С УСТОЙЧИВЫМИ К НАГРЕВУ И ВЛАЖНОСТИ ПРОБИОТИЧЕСКИМИ БАКТЕРИЯМИ

---

(31) 61/813,663

(32) 2013.04.19

(33) US

(43) 2016.07.29

(86) PCT/IL2014/050368

(87) WO 2014/170904 2014.10.23

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ДЕГАМА СМАРТ ЛТД. (KY)

(56) WO-A1-2012020403  
WO-A1-2009158368

(72) Изобретатель:  
Пенхаси Адель (IL)

(74) Представитель:  
Поликарпов А.В. (RU)

---

(57) Жидкий пищевой продукт, содержащий ядросодержащие гранулы, покрытые по меньшей мере одним слоем, содержащим полимер на основе крахмала, причем указанные гранулы содержат устойчивые к нагреву и влажности пробиотические бактерии. Композиция для получения устойчивых к нагреву и влажности пробиотических бактерий в форме стабилизированных пробиотических гранул для продукта детского питания на жидкой основе и способ получения указанной композиции.

---

030984 B1

030984 B1

030984

B1

### Область изобретения

Настоящее изобретение относится к диетическим пищевым продуктам, в частности к жидким продуктам, содержащим пробиотики, для детей младшего возраста.

#### Предпосылки создания изобретения

Пробиотики являются живыми содержащими микроорганизмы пищевыми добавками, которые преимущественно влияют на хозяина путем поддержания естественной кишечной флоры, конкурируя с вредоносными микроорганизмами в желудочно-кишечном тракте, способствуя важным метаболическим процессам, и путем повышения устойчивости организма хозяина к токсичным веществам. В пробиотических продуктах питания используют ряд организмов, примером которых являются роды бактерий *Lactobacillus*, или *Biudobacterium*, или *Lactobacillus paracasei* St11 (или NCC2461), *Lactobacillus fortis*, *Lactobacillus johnsonii* La1 (= *Lactobacillus* LC1, *Lactobacillus johnsonii* NCC533) или *Biudobacterium lactis*. Пробиотические организмы должны оставаться живыми в течение срока годности продукта, чтобы быть эффективными, и, кроме того, они должны оставаться живыми на протяжении всего пути прохождения по желудочно-кишечному тракту до толстой кишки. Пробиотические организмы обычно вводят в молочные продукты, такие как йогурты. Существует необходимость в доставке полезных микроорганизмов в другие типы пищевых продуктов, например, в продукты на жидкой основе, в особенности такие, которые подвергаются термической обработке по меньшей мере на одной стадии их получения. Основной проблемой в получении диетического продукта питания на жидкой основе является сочетание высокой температуры и воды, которое может уничтожить все или значительную часть включенных пробиотиков.

В US 2005/0019417 A1 описывается способ получения продуктов, содержащих влажочувствительные живые микроорганизмы, в том числе пробиотики, включающий по меньшей мере стадии, посредством которых суспензию пробиотиков и полимер сахара в смешивающемся с водой растворителе наносят распылением на водорастворимые гелеобразующие твердые частицы. Таким способом ядро, состоящее из водорастворимых гелеобразующих твердых частиц, может поглощать растворимый остаток и обеспечивать защиту пробиотиков, расположенных на указанном ядре.

#### Краткое описание изобретения

Согласно, по меньшей мере, некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предусмотрен состав жидкого продукта, который подвергается термической обработке по меньшей мере на одной стадии его получения или применения, который сохраняет достаточное количество жизнеспособных пробиотических микроорганизмов, и способы его получения и применения.

Жидкий пищевой продукт для детей младшего возраста характеризуется достаточным количеством жизнеспособных бактерий даже после добавления в горячую воду или горячую жидкость на водной основе перед применением. Таким образом, пищевой продукт для детей младшего возраста содержит термостабилизированную пробиотическую композицию, которая характеризуется длительным сроком хранения.

Жидкий пищевой продукт содержит ядросодержащие гранулы, содержащие пробиотические бактерии, по меньшей мере один субстрат и, необязательно, другие пригодные для пищевых продуктов ингредиенты, которые, кроме того, покрыты полимером на основе крахмала. Согласно по меньшей мере некоторым осуществлениям настоящего изобретения полимер на основе крахмала включает компонент, выбранный из группы, состоящей из нативного крахмала, термопластичного крахмала, модифицированного крахмала, производных крахмала, предварительно частично клейстеризованного крахмала и предварительно клейстеризованного крахмала; и/или одно или несколько из каррагенана, гуаровой камеди и камеди рожкового дерева (также известной как камедь плодов рожкового дерева) или их комбинацию.

Необязательно, модифицированный крахмал включает один или несколько из обработанного кислотой крахмала (E1401), обработанного щелочью крахмала (E1402), отбеленного крахмала (E1403), окисленного крахмала (E1404), крахмалов, обработанных ферментными препаратами (E1405), монокрахмалфосфата (E1410), дикрахмалглицерина (E141), дикрахмалфосфата, этерифицированного тринатрийметафосфатом (E1412), фосфатированного дикрахмалфосфата (E1413), ацетилованного дикрахмалфосфата (E1414), ацетатного крахмала, этерифицированного уксусным ангидридом (E1420), ацетатного крахмала, этерифицированного винилацетатом (E1421), ацетилованного дикрахмаладипата (E1422), ацетилованного дикрахмалглицерина (E1423), оксипропилированного крахмала (E1440), оксипропилированного дикрахмалфосфата (E1442), оксипропилированного дикрахмалглицерина (E1443), эфира крахмала и натриевой соли октениллантарной кислоты (E1450).

Согласно, по меньшей мере, некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения полимер на основе крахмала выбран из группы, состоящей из оксипропилированного крахмала, фосфатированного дикрахмалфосфата и ацетилованного дикрахмалфосфата.

Согласно, по меньшей мере, некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения ядра покрыты двумя слоями: внутренним слоем и внешним слоем. Необязательно и предпочтительно, внешний слой становится растворимым при более высокой температуре, чем внутренний слой, более предпочтительно при контакте с жидкостью, которая может, необязательно, включать водный раствор, дисперсию, суспензию и т.д. Для примера и без ограничения, внешний слой, необязательно, начинает становиться растворимым при 70°C, тогда как внутренний слой, необязательно, начинает становиться раство-

римым при 50°C. Под "начинает становиться растворимым" понимают, что эта температура является пороговой, при которой слой начинает быстро растворяться или становиться растворимым; очевидно, при температурах выше данного порога слой будет растворяться намного быстрее. Предпочтительно, между температурами, при которых внутренний и внешний слои становятся растворимыми, есть разница по меньшей мере в 5°C, по меньшей мере 10°C, по меньшей мере 15°C, по меньшей мере 20°C, по меньшей мере 25°C или по меньшей мере 30°C. Также необязательно и предпочтительно внешний слой также является более вязким и образует гель, который является более стабильным и прочным, чем внутренний слой при той же температуре. Таким образом, вязкому гелю внешнего слоя нужно больше времени, чтобы раствориться, чем внутреннему слою, при той же температуре и в особенности при более низких температурах.

При каждой температуре, при которой конкретный слой становится растворимым, растворение предпочтительно происходит по меньшей мере через 30 с, 1 мин, 2 мин, 3 мин, 4 мин или 5 мин. Необязательно и предпочтительно, быстрота растворения отличается у каждого слоя и больше у внешнего слоя. Также необязательно и предпочтительно, растворение внутреннего слоя начинается только тогда, когда растворение внешнего слоя завершилось; под завершением понимают, что гель, который предпочтительно изначально образует внешний слой при контакте с водой или другой жидкостью по меньшей мере подходящей пороговой температуры, также диспергировался.

Необязательно и более предпочтительно внутренний слой содержит оксипропилированный крахмал. Также необязательно и более предпочтительно, внешний слой содержит фосфатированный дикрахмалфосфат, ацелированный дикрахмалфосфат или их комбинацию.

Необязательно и наиболее предпочтительно жидкий пищевой продукт содержит ядросодержащие гранулы, содержащие пробиотические бактерии, по меньшей мере один субстрат и, необязательно, другие пригодные для пищевых продуктов ингредиенты; внутренний слой, содержащий оксипропилированный крахмал; и внешний слой, содержащий фосфатированный дикрахмалфосфат, ацелированный дикрахмалфосфат или их комбинацию.

Согласно некоторым показательным вариантам осуществления наличие внутреннего и внешнего слоев обеспечивает защиту пробиотических бактерий от воздействия нагрева и/или влажности. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения дополнительные защитные слои могут быть добавлены поверх внешнего слоя для обеспечения дополнительной защиты для жидкого пищевого продукта, содержащего ядросодержащие гранулы по настоящему изобретению. Например, по меньшей мере один водорастворимый полимер может быть использован в качестве дополнительного защитного слоя для обеспечения стабилизированной пробиотической гранулы.

Согласно по меньшей мере некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ получения устойчивых к нагреву и влажности пробиотических бактерий в форме стабилизированных пробиотических гранул для полезного для здоровья пищевого продукта на жидкой основе, включающий стадии:

- i) получения ядросодержащих гранул, содержащих пробиотические бактерии, по меньшей мере один субстрат и, необязательно, другие пригодные для пищевых продуктов ингредиенты;
- ii) необязательного покрытия указанных ядросодержащих гранул по меньшей мере одним внутренним слоем, с получением таким образом изолированных ядросодержащих гранул;
- iii) покрытия указанных необязательно изолированных ядросодержащих гранул по меньшей мере одним внешним слоем, содержащим термочувствительный гелеобразующий полимер; и
- iv) необязательного покрытия указанных ядросодержащих гранул, содержащих термочувствительный гель, наружным покровным слоем, содержащим по меньшей мере один водорастворимый полимер; с получением таким образом стабилизированных пробиотических гранул для примешивания к пищевому продукту на жидкой основе, причем указанные пробиотические гранулы содержат устойчивые к нагреву и устойчивые к влажности пробиотические бактерии.

Стабилизированные бактерии способны выдерживать более высокую температуру даже во влажной среде при изготовлении или получении пищевого продукта на жидкой основе; примером высокой температуры, которую необходимо выдержать, является стадия пастеризации при изготовлении пробиотического сока или смешивание порошкообразного продукта детского питания, содержащего гранулы по настоящему изобретению, с горячей водой при приготовлении детского питания.

Согласно некоторым показательным вариантам осуществления стабилизированные пробиотические гранулы по настоящему изобретению могут быть способны выдерживать высокие температуры, например, от комнатной температуры (приблизительно 25°C) и до примерно 140°C.

В некоторых показательных вариантах осуществления стабилизированные пробиотические гранулы могут быть добавлены в порошкообразную детскую смесь и подвергнуты воздействию температуры, которая может быть в диапазоне от комнатной температуры до 100°C.

Согласно другим показательным вариантам осуществления стабилизированные пробиотические гранулы могут быть добавлены в любой другой продукт для детского питания на жидкой основе, такой как, например, готовая к применению жидкая детская смесь, которая может подвергаться процессу пастеризации, например, где диапазон температур может зависеть от условий пастеризации. Например,

жидкую детскую смесь можно нагревать при 280°F (138°C) в течение 8 с и охлаждать до 73-80°F (23-27°C) для того, чтобы пастеризовать.

Настоящее изобретение относится к способу получения пищевого продукта на жидкой основе, включающему стадию нагревания, причем продукт содержит активные пробиотические бактерии, при этом способ включает:

- i) получение стабилизированных пробиотических гранул, как описано выше;
- ii) примешивание указанных стабилизированных пробиотических гранул к промежуточному продукту;
- iii) нагревание смеси указанных пробиотических гранул/частиц и указанного промежуточного продукта на жидкой основе при заранее определенной температуре и в течение заранее определенного периода времени и
- iv) завершение получения указанного промежуточного продукта на жидкой основе, содержащего указанные стабилизированные пробиотические гранулы, путем охлаждения указанной смеси с получением таким образом указанного пищевого продукта на жидкой основе, содержащего активные пробиотические бактерии.

Выражение "промежуточный продукт" описывает стадию получения пищевого продукта согласно настоящему изобретению, на которой указанный пищевой продукт еще не содержит все компоненты или еще не прошел все стадии получения и еще не готов к употреблению. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения способ получения пищевого продукта на жидкой основе, включающий стадию нагревания, включает:

- i) получение стабилизированных пробиотических гранул, как описано выше;
- ii) примешивание указанных стабилизированных пробиотических гранул/частиц к промежуточному продукту, включающему порошкообразный продукт детского питания, с получением таким образом пробиотического порошкообразного продукта детского питания, содержащего стабилизированные пробиотические гранулы/частицы; и
- iii) непосредственно перед планируемым употреблением указанного пробиотического порошкообразного продукта детского питания добавление к указанному продукту холодной воды и нагревание или, альтернативно, добавление горячей воды, с выдерживанием при этом смеси при заранее определенной температуре в течение заранее определенного периода времени.

Указанный внешний слой, состоящий из термочувствительного гелеобразующего полимера, образует плотный гель, окружающий ядро с пробиотиками во время указанной стадии нагревания, предотвращая таким образом прохождение нагрева и влаги к пробиотикам, при этом указанный гель растворяется после указанного охлаждения, обеспечивая высвобождение пробиотического материала в нужный продукт на жидкой основе.

Настоящее изобретение предусматривает стабилизированные пробиотические гранулы для примешивания к пищевому продукту на жидкой основе, устойчивые к нагреванию в водной среде, содержащие термообратимый гелеобразующий полимер. Стабилизированные пробиотические гранулы по настоящему изобретению содержат ядро из пробиотических бактерий в субстрате или смешанных с субстратом, по меньшей мере один внутренний слой, покрывающий указанное ядро, и по меньшей мере один внешний слой, содержащий термообратимый гелеобразующий полимер. Гранулы предпочтительно содержат ядро из пробиотических бактерий с субстратом, по меньшей мере один внутренний слой, покрывающий указанное ядро, и по меньшей мере один внешний слой, содержащий термообратимый гелеобразующий полимер, и по меньшей мере один наружный слой, содержащий водорастворимый полимер или размываемый полимер. Гранулы по настоящему изобретению предпочтительно содержат ядро из пробиотических бактерий в субстрате, по меньшей мере один внешний слой, содержащий термообратимый гелеобразующий полимер, и по меньшей мере один наружный слой, содержащий водорастворимый полимер или размываемый полимер.

Субстрат может включать компонент, выбранный из группы, состоящей из добавочного компонента для бактерий, стабилизатора, наполнителя, связующего вещества и их смеси. Указанный субстрат может включать пребиотический сахарид, где указанный внутренний слой может содержать водорастворимый или размываемый полимер и где указанный внешний слой может содержать термочувствительный образующий золь-гель полимер. В одном варианте осуществления указанный субстрат включает пребиотический сахарид, где указанный внутренний слой содержит водорастворимый или размываемый полимер, указанный внешний слой содержит термочувствительный образующий золь-гель полимер, и где указанный наружный слой содержит водорастворимый полимер или размываемый полимер. Указанный субстрат предпочтительно включает пребиотический сахарид, где указанный внешний слой содержит термочувствительный образующий золь-гель полимер и где указанный наружный слой содержит водорастворимый полимер или размываемый полимер. Гранулы по настоящему изобретению предпочтительно имеют внешний слой, состоящий из термочувствительного гелеобразующего полимера, который образует плотный гель, окружающий ядродержащие гранулы при нагревании, предотвращая таким образом прохождение нагрева и влаги к пробиотическим бактериям, при этом указанный гель растворяется после охлаждения, обеспечивая высвобождение указанных бактерий в продукт на жидкой основе.

При использовании под выражением "пищевой продукт на жидкой основе" подразумевают продукт с высоким содержанием воды или который предполагается диспергировать в воде. Таким образом, пищевым продуктом на жидкой основе согласно настоящему изобретению может являться продукт, имеющий форму жидкости, суспензии, эмульсии или пасты, но им может быть порошок, который предполагается диспергировать в воде или жидкости на основе воды, такой как молоко. В предпочтительном варианте осуществления указанные гранулы содержат ядро из пробиотических бактерий в субстрате, необязательно, по меньшей мере один внутренний слой, покрывающий указанное ядро, по меньшей мере один внешний слой, содержащий термообратимый гелеобразующий полимер, и, необязательно, по меньшей мере один наиболее удаленный от центра слой, содержащий водорастворимый полимер. Указанный субстрат может включать компонент, выбранный из группы, состоящей из добавочного компонента для бактерий, стабилизатора, буферного вещества, хелирующего агента, наполнителя, связующего вещества и их смеси. Указанные гранулы в одном варианте осуществления настоящего изобретения содержат пробиотический сахарид в ядре, водорастворимый или размываемый полимер в указанном внутреннем слое, что важно, термочувствительный образующий золь-гель полимер во внешнем слое и водорастворимый или размываемый полимер в указанном наиболее удаленном от центра слое.

В настоящем изобретении предусматривают пищевой продукт, выбранный из продуктов детского питания, продукта детского питания в форме порошкообразной массы, йогурта, молочных продуктов, нектаров, фруктовых соков и энергетических напитков/питьевых продуктов, при этом продукт представляет собой диетический пищевой продукт, содержащий пробиотические бактерии, которые были термостабилизированы, как описано выше.

Выражение "продукты детского питания" может относиться, например, к любому мягкому, легко употребляемому продукту питания, предназначенному для переваривания новорожденным, ребенком младшего возраста, младенцем и/или ребенком, начинающим ходить, и может включать грудное молоко, которое необходимо обогатить, любую детскую смесь и любой жидкий и/или полужидкий продукт питания, такой как злаки, фрукты, овощи, мясо и т.п.

Настоящее изобретение, таким образом, относится к термообработанному или термообрабатываемому полезному для здоровья продукту питания, благоприятно влияющему на баланс микрофлоры кишечника потребителя, где указанные термоустойчивость и возможность термообработки обеспечивают путем покрытия пробиотических ядер слоями, которые ограничивают прохождение нагрева и влаги к пробиотическим бактериям, и тем самым повышают их устойчивость во время осуществления способа, включающего стадию нагревания.

#### **Краткое описание графических материалов**

Вышеуказанные и другие характеристики и преимущества настоящего изобретения станут более очевидными при помощи следующих примеров и со ссылкой на прилагающиеся графические материалы, в которых

на фиг. 1 показана схема многослойной капсулы согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения, которая может быть включена в полезный для здоровья продукт питания; инкапсуляция предназначена обеспечить пробиотические бактерии максимальной термоустойчивостью во время стадии нагревания либо при способе изготовления, либо при способе получения; ядро содержит пробиотические бактерии и абсорбирующий субстрат; первый слой, прилегающий к ядру, является внутренним первым изолирующим слоем; внешний слой, прилегающий к указанному внутреннему слою, является внешним термообратимым гелеобразующим слоем; в альтернативном случае, ядро содержит пробиотические бактерии и абсорбирующий субстрат; первый слой, прилегающий к ядру, является внешним термообратимым гелеобразующим слоем; второй слой, прилегающий к указанному внешнему слою, является наружным слоем;

на фиг. 2 показана структура Pluronic, включающего АВА триблок-сополимер, содержащий полипропиленоксид и полиэтиленоксид; на фиг. 2А показана молекулярная структура; и фиг. 2В представляет собой схематическое изображение цепи триблок-полимера;

на фиг. 3 показан переход золь-гель для Pluronic, АВА триблок-сополимера полипропиленоксида и полиэтиленоксида, как функция температуры; наличие блоков полимера, имеющих определенную точку помутнения, придает полимеру свойство перехода в гидрофобное состояние при температуре выше точки помутнения и перехода в гидрофильное состояние при температуре ниже точки помутнения; это обусловлено термодинамическим свойством гидрофобных связей, становящихся более прочными с повышением температуры (и наоборот, становящихся менее прочными со снижением температуры); на фиг. 3А показана молекулярная структура; и фиг. 3В представляет собой схематическое изображение процесса гелеобразования;

на фиг. 4 показан переход золь-гель для производного целлюлозы, такого как гидроксипропилцеллюлоза (НРС), как функция температуры; превышение критической температуры приводит к тому, что взаимодействия цепь-цепь, включая гидрофобные эффекты и образование водородных связей, начинают преобладать над образованием связей цепь-водород воды; с другой стороны, при снижении температуры ниже критической температуры образование связей с водородом воды начинает преобладать над взаимодействиями цепь-цепь, что способствует растворению полимера; на фиг. 4А показана молекулярная

структура; и фиг. 4В представляет собой схематическое изображение молекулярных взаимодействий;

фиг. 5 представляет собой график распределения частиц по размеру для микроинкапсулированных *Biudobacterium lactis* (BL818), полученных согласно варианту осуществления настоящего изобретения, описанному в примере 1, в воде после нагревания при 70°C и охлаждения; гидроксипропилцеллюлозу (HPC LF) использовали в качестве термочувствительного золь-гелевого пленочного покрытия с 70% увеличением веса;

фиг. 6 представляет собой график распределения частиц по размеру для микроинкапсулированных *Biudobacterium lactis* (BL818) в форме стабилизированных гранул согласно настоящему изобретению в воде после нагревания при 70°C и охлаждения; гидроксипропилцеллюлозу (HPC LF) использовали в качестве термочувствительного золь-гелевого пленочного покрытия с 50% увеличением веса; и

фиг. 7 представляет собой график распределения частиц по размеру для микроинкапсулированных *Biudobacterium lactis* (BL818), полученных согласно варианту осуществления настоящего изобретения, описанного в примере 2, в воде после нагревания при 70°C и охлаждения; гидроксипропилцеллюлозу (HPC EF) использовали в качестве термочувствительного золь-гелевого пленочного покрытия с 70% увеличением веса.

Фиг. 8 представляет собой карту-схему последовательности операций способа изготовления готовой к применению жидкой детской смеси согласно некоторым показательным вариантам осуществления, описанным в данном документе.

Фиг. 9 представляет собой карту-схему последовательности операций на стадии, на которой микрокапсулы с пробиотиками по настоящему изобретению могут быть добавлены в готовую к применению жидкую детскую смесь согласно некоторым показательным вариантам осуществления, описанным в данном документе.

#### **Подробное описание предпочтительных вариантов осуществления**

На данный момент было обнаружено, что пробиотические бактерии могут быть неожиданно эффективно стабилизированы для применения в способе, включающем стадию нагревания, путем покрытия образующим золь-гель полимером. Бактерии были введены в состав гранулированного ядра, покрытого одним или несколькими покровными слоями, с получением таким образом пробиотических композиций, обеспечивающих жизнеспособные пробиотические организмы даже после нагревания при относительно высоких температурах при высокой влажности, при этом композиция также стабильна при хранении и может вводить жизнеспособные бактерии в желудочно-кишечный тракт после перорального введения. В настоящем изобретении предусматривают гранулярные пробиотики, применяемые в качестве добавок для полезного для здоровья продукта питания. Настоящее изобретение, в частности, направлено на способ получения продукта питания на жидкой основе, такого как продукт детского питания в форме порошкообразной массы, который, по сути, суспендируется в горячей воде (приблизительно 70°C), фруктовые соки, нектары, йогурты, молочные продукты на основе молока и энергетические напитки, содержащие устойчивые к нагреву пробиотики.

Согласно некоторым вариантам осуществления детские смеси могут выпускаться в трех основных формах: готовой к применению, жидкого концентрата и порошкообразной. Готовая к употреблению (или готовая к применению) детская смесь представляет собой жидкую детскую смесь, которая может являться смесью, которую можно употреблять без дополнительных композиционных изменений, таких как добавление воды перед употреблением, или повторно растворенную порошкообразную детскую смесь, получаемую смешиванием воды (стерильной воды) с порошкообразными смесями, такими как смеси, доступные для приобретения от Mead Johnson & Company (Enfamil® Infant Formula) или Ross Laboratories (Similac® Infant Formula). Готовая к применению жидкая детская смесь, вероятно, является наиболее удобной - нет необходимости в смешивании или отмеривании, можно открыть и использовать. Это тот тип смеси, который в больницах обычно дают новорожденным. Они гигиеничны и особенно полезны, когда не известно, будет ли доступ к безопасной по санитарным нормам воде. Готовая к применению жидкая детская смесь является пастеризованным продуктом, и смесь имеет короткий срок годности после открытия - ее необходимо использовать в течение нескольких часов (готовую к употреблению детскую смесь можно хранить при низкой температуре в течение до 72 ч после открытия и после чего следует выбросить). В отличие от порошкообразной детской смеси, готовую к применению жидкую детскую смесь необходимо пастеризовать перед заполнением бутылочек. Композиции коммерческих готовых к применению жидких детских смесей получают посредством пастеризации. Пастеризация требует нагревания молока до определенных температур в течение определенного времени. Процесс пастеризации уничтожает все патогены и большинство микроорганизмов, вызывающих порчу. Композиции коммерческих готовых к применению смесей, содержащих пробиотики, могут быть получены путем добавления пробиотика в смесь перед пастеризацией, но процесс пастеризации уничтожит многие пробиотические микроорганизмы и, таким образом, помешает получению ребенком достаточной дозы пробиотиков при употреблении смеси. Аналогично, композиции готовых к применению смесей, содержащих пробиотики, можно получать путем добавления пробиотика в смесь после пастеризации непосредственно перед заполнением смесью емкости для нее. Сложность, возникающая при последнем, заключается в

возможности попадания загрязнителей в уже пастеризованную жидкую смесь. Это, в свою очередь, может вызвать заражение смеси вредоносными бактериями, а также сокращает срок хранения. Способы увеличения срока хранения и улучшения жизнеспособности включали поиск улучшенных штаммов и добавление различных соединений, таких как консерванты (такие как аскорбиновая кислота) и факторы роста, в смесь. В результате этих ограничений существующая в настоящее время коммерческая готовая к применению жидкая детская смесь, содержащая пробиотики, может не содержать количество пробиотических микроорганизмов, необходимое для обеспечения пользы для здоровья. К тому же такие композиции смесей легко портятся за относительно короткое время, и те, что не были проданы и употреблены, должны быть выброшены как отходы.

Посредством применения технологии согласно настоящему изобретению можно обеспечить длительный срок хранения готовой к применению детской смеси, содержащей пробиотики, которые остаются жизнеспособными как во время процесса производства, так и в течение срока хранения. Кроме того, продукт, который будет получен с помощью технологии, описанной в данном документе, будет очищенным от любого загрязнителя и все еще содержать рекомендуемую дозу жизнеспособных пробиотиков, полезных для здоровья.

Согласно некоторым вариантам осуществления, и исходя из способа получения, используемого большинством производителей, способ изготовления готовой к применению жидкой смеси является следующим.

#### 1. Получение готовой к применению детской смеси без тары.

В ходе данного способа все компоненты готовой к применению жидкой детской смеси либо растворяют, либо диспергируют и гомогенизируют в воде. Карта последовательности операций способа показана на фиг. 8. В результате получают 120-литровую партию готовой к применению детской смеси, содержащей следующие ингредиенты, приведенные в табл. 1.

Таблица 1. Ингредиенты и их количества, составляющие готовую к применению жидкую детскую смесь

Ингредиент	Количество (грамм)
Жидкая сыворотка	6412,04 грамма
Смесь жиров	4193,1
Жидкое снятое молоко	2294,81
Лактоза	2273,39
Цитрат калия	93,56
Моно- и диглицериды	86,80
Фосфат кальция	50,22
Сухая предварительно приготовленная смесь витаминов	45,19
Лецитиновый концентрат	44,33
Каррагенан	33,91
Хлорид кальция	31,80
Хлорид натрия	16,92
Предварительно приготовленная смесь нуклеотидов	8,35
Аскорбиновая кислота	8,11
Сульфат двухвалентного железа	7,30
Цитрат натрия	5,46
Концентрат витаминов A, D, E, K <sub>1</sub>	3,89
Предварительно приготовленная смесь минеральных веществ	3,65
Вода, достаточное количество	120 литров

Согласно некоторым вариантам осуществления конечный препарат можно хранить в закрытом баке

в течение следующей стадии, которая представляет собой процесс пастеризации и бутилирования. Микроинкапсулированные пробиотические бактерии по настоящему изобретению можно добавлять в смесь с партией готовой к применению детской смеси, полученной, как описано выше, на данной стадии непосредственно перед процессом пастеризации, как показано на фиг. 9.

## 2. Процесс пастеризации.

Детскую смесь можно нагревать при 280°F (138°C) в течение 8 с и охлаждать до 73-80°F (23-27°C). Детскую смесь бутилируют в стерилизованные стеклянные бутылочки на 3 унции и закрывают стерилизованными крышками. Альтернативно, жидкую детскую смесь можно сначала бутилировать перед пастеризацией, а затем пастеризовать с последующим закрытием.

Во время процесса пастеризации с применением технологии по настоящему изобретению для бактерий обеспечивают высокую защиту и стабильность, что приводит к высокой жизнеспособности бактерий. Бактерии полностью высвобождаются после снижения температуры в результате полного растворения слоев микрокапсул. Посредством этого способа полученная в результате жидкая детская смесь будет полностью пастеризованной и все еще содержать высокий уровень жизнеспособных пробиотиков.

Согласно некоторым показательным вариантам осуществления стабилизированные гранулы по настоящему изобретению могут быть добавлены в любую детскую смесь либо в состоянии жидкого концентрата, либо порошкообразном состоянии, либо готовом к применению состоянии. Композиция по настоящему изобретению, содержащая стабилизированные гранулы, может быть добавлена фактически на любой стадии перед пастеризацией детской смеси или после нее. Согласно некоторым показательным вариантам осуществления добавление композиции по настоящему изобретению в детскую смесь перед осуществлением пастеризации обеспечит ликвидацию вредоносных патогенов, которые могут присутствовать в смеси, избегая при этом причинения вреда пробиотическим бактериям, содержащимся в стабилизированных гранулах композиции по настоящему изобретению. В случае порошкообразной смеси композицию по настоящему изобретению можно добавлять фактически на любой стадии получения смеси, тогда как после окончания получения смеси, т.е. непосредственно перед кормлением, горячую воду (по меньшей мере 60°C и предпочтительно 70°C и выше) добавляют в порошкообразную смесь. Добавление горячей воды непосредственно перед использованием может обеспечить ликвидацию вредоносных патогенов, которые могут присутствовать в смеси, при этом оно фактически не повредит пробиотическим бактериям, содержащимся в стабилизированных гранулах композиции по настоящему изобретению.

В настоящем изобретении предусматривают способ получения продукта питания на жидкой основе, включающий стадии:

- i) получения ядра (гранул), которое содержит пробиотические бактерии;
- ii) необязательного покрытия указанного ядра (гранул) по меньшей мере одним внутренним слоем, содержащим водорастворимый полимер, для предотвращения проникания влаги в ядро (гранулы);
- iii) покрытия указанных гранул по меньшей мере одним внешним слоем, содержащим термообратимый гелеобразующий (золь-гель) полимер для устойчивости к нагреву и влажности с получением таким образом стабилизированной пробиотической гранулы;
- iv) необязательного покрытия указанного ядра (гранул) по меньшей мере одним наиболее удаленным от центра слоем, содержащим водорастворимый полимер;
- v) примешивания указанных стабилизированных пробиотических гранул к пищевому полупродукту на жидкой основе (промежуточному продукту) и
- vi) завершения получения указанного пищевого полупродукта на жидкой основе, содержащего указанные стабилизированные пробиотические гранулы, путем термической обработки при заранее определенной температуре в течение заранее определенного времени.

В важном варианте осуществления настоящего изобретения указанные стабилизированные пробиотические гранулы добавляют в твердый пищевой продукт, такой как порошкообразный продукт (такой как продукт детского питания в форме порошкообразной массы), который впоследствии нужно добавить в горячую воду (до 70°C) перед использованием и обеспечить охлаждение перед употреблением. В важном варианте осуществления настоящего изобретения указанная стабилизированная пробиотическая гранула имеет ядро, содержащее пробиотические бактерии и субстрат, на котором указанные бактерии абсорбированы или с которым они гранулированы, при этом указанное ядро дополнительно содержит другие приемлемые с точки зрения питания вспомогательные вещества; гранула необязательно дополнительно имеет внутренний слой из водорастворимого полимера; гранула имеет внешний слой из термочувствительного (термообратимого) гелеобразующего полимера, характеризующегося переходом золь-гель (температурой перехода); гранула необязательно имеет наружный слой из водорастворимого полимера. В другом важном варианте осуществления настоящего изобретения как указанный внутренний слой, так и указанный внешний слой содержат термочувствительные гелеобразующие полимеры, характеризующиеся переходом золь-гель, но с разными значениями молекулярного веса или вязкости. В другом важном варианте осуществления настоящего изобретения как указанный внутренний слой, так и указанный наружный слой содержат аналогичные полимеры с аналогичными значениями молекулярного веса или вязкости или аналогичные полимеры, но с разными значениями молекулярного веса или вязко-



сти.

В другом важном варианте осуществления настоящего изобретения указанная стабилизированная пробиотическая гранула, содержащая пробиотики, имеет ядро, содержащее пробиотические бактерии и субстрат, в котором указанные бактерии гранулированы или абсорбированы, при этом указанная гранула содержит дополнительные вспомогательные вещества, и, кроме того, единственный слой из термочувствительного гелеобразующего полимера, характеризующегося переходом золь-гель.

В другом важном варианте осуществления настоящего изобретения указанная стабилизированная пробиотическая гранула имеет ядро, содержащее пробиотические бактерии и субстрат, в котором указанные бактерии абсорбированы или гранулированы, и указанная гранула дополнительно содержит другие приемлемые вспомогательные вещества; внешний слой из термочувствительного гелеобразующего полимера, характеризующегося переходом золь-гель; наружный слой из водорастворимого полимера. В другом варианте осуществления настоящего изобретения указанная стабилизированная пробиотическая гранула имеет ядро, содержащее пробиотические бактерии и субстрат, в котором указанные бактерии абсорбированы или гранулированы, и указанная гранула дополнительно содержит другие приемлемые вспомогательные вещества; внутренний слой из водорастворимого полимера; и два внешних слоя, включая нижний энтеросолюбильный слой, обеспечивающий устойчивость к действию желудочного сока, и верхний слой из термочувствительного гелеобразующего полимера, характеризующегося переходом золь-гель.

Согласно некоторым показательным вариантам осуществления как указанный внутренний слой, так и указанный внешний слой могут содержать термочувствительные гелеобразующие полимеры, характеризующиеся переходом золь-гель, но с разными значениями молекулярного веса или вязкости. Согласно этим вариантам осуществления выбор термочувствительных гелеобразующих полимеров с разными значениями молекулярного веса и/или вязкости обеспечивает получение пробиотических гранул, которые могут быть устойчивыми к разным температурам и/или уровням влажности.

В предпочтительном варианте осуществления предпочтительный способ по настоящему изобретению включает гранулирование пробиотических бактерий, покрытие их по меньшей мере одним внутренним слоем для устойчивости к влажности, по меньшей мере одним внешним слоем для устойчивости к нагреву и/или влажности при получении (изготовлении), где указанная устойчивость имеет место при заранее определенной температуре получения в течение заранее определенного времени процесса нагревания, после чего указанный второй слой набухает, образуя гель, при воздействии высокой температуры, с предотвращением, таким образом, проникания горячей жидкости в ядро, содержащее указанные пробиотики, с обеспечением защиты пробиотических бактерий от нагревания, а затем высвобождения в жидкий пищевой продукт, когда внешний слой или наружный слой растворятся при охлаждении. Способ согласно настоящему изобретению в предпочтительном варианте осуществления включает получение стабилизированной пробиотической гранулы, имеющей: i) ядро с пробиотическими бактериями, которое может содержать по меньшей мере одно стабилизирующее средство, антиоксидант, сахар, наполнитель, связующее вещество и другие вспомогательные вещества, и дополнительно имеющей ii) внутренний слой, покрывающий ядро, содержащий водорастворимый полимер, предотвращающий проникание воды и влаги в ядро, а также дополнительно имеющей iii) внешний слой, покрывающий указанное ядро и указанный внутренний слой, где указанный внешний слой содержит по меньшей мере один термообратимый гелеобразующий полимер, характеризующийся температурой перехода золь-гель.

В другом предпочтительном варианте осуществления предпочтительный способ по настоящему изобретению включает гранулирование пробиотических бактерий, покрытие их по меньшей мере одним внешним слоем (первым слоем) для устойчивости к нагреву и влажности при получении (изготовлении), где указанная устойчивость имеет место при заранее определенной температуре получения в течение заранее определенного времени процесса нагревания, после чего указанный внешний слой набухает, образуя гель, при воздействии высокой температуры, с предотвращением, таким образом, проникания горячей жидкости в ядро, содержащее указанные пробиотики, с обеспечением защиты пробиотических бактерий от нагревания, а затем высвобождения в указанный жидкий пищевой продукт, когда внешний слой растворится при охлаждении; и по меньшей мере одним наиболее удаленным от центра слоем (вторым слоем) для улучшения растворения указанного внешнего слоя (первого слоя) при охлаждении. В другом предпочтительном варианте осуществления предпочтительный способ по настоящему изобретению включает гранулирование пробиотических бактерий, покрытие их по меньшей мере одним внутренним слоем для устойчивости к влажности (первым слоем); по меньшей мере одним внешним слоем (вторым слоем) для устойчивости к нагреву и влажности при получении (изготовлении), где указанная устойчивость имеет место при заранее определенной температуре получения в течение заранее определенного времени процесса нагревания, после чего указанный внешний слой набухает, образуя гель, при воздействии высокой температуры, с предотвращением, таким образом, проникания горячей жидкости в ядро, содержащее указанные пробиотики, с обеспечением защиты пробиотических бактерий от нагревания, а затем высвобождения в указанный жидкий пищевой продукт, когда внешний слой растворится при охлаждении; и по меньшей мере одним наружным слоем (третьим слоем) для улучшения растворения указанного внешнего слоя (второго слоя) при охлаждении.

В предпочтительном варианте осуществления способ согласно настоящему изобретению включает получение стабилизированной пробиотической гранулы, имеющей: i) ядро с пробиотическими бактериями и которое может содержать по меньшей мере одно стабилизирующее средство, антиоксидант, сахар, наполнитель, связующее вещество и другие вспомогательные вещества, и дополнительно имеющей ii) внутренний слой, покрывающий ядро, который содержит водорастворимый полимер, предотвращающий проникание воды и влаги в ядро, а также дополнительно имеющей iii) внешний слой, покрывающий указанное ядро и указанный внутренний слой, где указанный внешний слой содержит по меньшей мере один термообратимый гелеобразующий полимер, характеризующийся температурой перехода золь-гель, где указанный внутренний слой содержит по меньшей мере один термообратимый гелеобразующий полимер, характеризующийся температурой перехода золь-гель, который в химическом отношении может быть либо аналогичным указанному внешнему слою, либо отличным от него.

В настоящем изобретении предусматривают стабилизированную пробиотическую гранулу, содержащую:

- i) ядро, содержащее пробиотические бактерии и субстрат, на котором указанные бактерии абсорбированы или на который они нанесены;
- ii) необязательно, внутренний слой, содержащий полимер, предотвращающий проникание воды и влаги в ядро, покрывая указанное ядро;
- iii) по меньшей мере один внешний слой, покрывающий указанное ядро и указанный внутренний слой, содержащий термочувствительный полимер, характеризующийся температурой перехода золь-гель; и
- iv) необязательно, наружный слой, содержащий полимер, улучшающий растворение указанного внешнего слоя (первого слоя) при охлаждении.

Указанное ядро предпочтительно дополнительно содержит одно или несколько добавочных средств для указанных бактерий, например, пребиотические олигосахариды.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения указанные пробиотические бактерии включают род, выбранный из *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Стабилизированная пробиотическая ядросодержащая гранула или ядрообразующая смесь согласно настоящему изобретению представляет собой покрытую гранулу, содержащую по меньшей мере две расположенные слоями фазы, например, ядро и два покрытия или ядро и три или более покрытий. Как правило, одно из покрытий обеспечивает главным образом предотвращение проникания воды или влаги в ядро во время покрытия внешним слоем или во время более поздних стадий, таких как когда конечные многослойные пробиотики суспендируют в продукте на жидкой основе во время получения указанного продукта на жидкой основе или во время процессов покрытия. Еще одно внешнее покрытие обеспечивает термоустойчивость во время обработки пищевого продукта на жидкой основе. Еще одно наружное покрытие обеспечивает улучшение растворения указанного внешнего термочувствительного гелеобразующего слоя при охлаждении. Как правило, именно один из слоев максимально обеспечивает указанную термоустойчивость и проникание воды или влаги в ядро; однако стабилизированная пробиотическая гранула по настоящему изобретению может содержать больше слоев, которые обеспечивают стабильность бактерий при осуществлении способа, а также их стабильность во время хранения указанного продукта питания и во время сохранной доставки бактерий в кишечник. Аналогично, два покрытия, внутреннее и наружное, могут представлять собой одни и те же полимеры либо с одинаковыми, либо с разными значениями вязкости или молекулярного веса. Аналогично, один термочувствительный гелеобразующий полимер может быть использован для покрытия ядросодержащих частиц, при помощи которого один единственный покровный слой обеспечивает защиту от проникания воды и влаги в ядро, а также устойчивость в отношении нагрева и влажности.

Настоящее изобретение направлено на способ изготовления полезного для здоровья продукта питания, включающий:

- i) смешивание суспензии пробиотических бактерий с субстратом и с добавочными средствами для бактерий с получением таким образом ядрообразующей смеси;
- ii) покрытие частиц указанной ядрообразующей смеси внутренним водорастворимым полимером;
- iii) покрытие указанных покрытых частиц внешним полимерным слоем, при этом указанный внешний полимерный слой обеспечивает стабильность указанных бактерий в условиях нагрева и влажности, с получением таким образом частиц, покрытых двумя слоями.

Настоящее изобретение также направлено на способ изготовления полезного для здоровья продукта питания, включающий:

- i) смешивание суспензии пробиотических бактерий с субстратом и с добавочными средствами для бактерий с получением таким образом ядрообразующей смеси;
- ii) необязательное покрытие частиц указанной ядрообразующей смеси внутренним водорастворимым полимером;
- iii) покрытие указанных покрытых частиц внешним полимерным слоем; необязательное покрытие указанных покрытых частиц указанной ядрообразующей смеси наружным водорастворимым полимером, при этом указанный внешний полимерный слой обеспечивает стабильность указанных бактерий в усло-

виях нагрева и влажности, с получением таким образом частиц, покрытых тремя слоями.

Настоящее изобретение также направлено на способ изготовления полезного для здоровья продукта питания, включающий:

- i) грануляцию пробиотических бактерий с субстратом и с добавочными средствами для бактерий с получением таким образом частиц ядросодержащих гранул;
- ii) покрытие частиц указанных ядросодержащих гранул внутренним водорастворимым полимером;
- iii) покрытие указанных покрытых частиц внешним полимерным слоем, при этом указанный внешний полимерный слой обеспечивает стабильность указанных бактерий в условиях нагрева и влажности, с получением таким образом частиц, покрытых двумя слоями.

Настоящее изобретение также направлено на способ изготовления полезного для здоровья продукта питания, включающий:

- i) грануляцию пробиотических бактерий с субстратами и с добавочными средствами для бактерий с получением таким образом частиц ядросодержащих гранул;
- ii) покрытие частиц указанных ядросодержащих гранул внешним полимерным слоем, при этом указанный внешний полимерный слой обеспечивает стабильность указанных бактерий в условиях нагрева и влажности;
- iii) покрытие указанных покрытых частиц наружным водорастворимым полимером с получением таким образом частиц, покрытых двумя слоями.

Настоящее изобретение также направлено на способ изготовления полезного для здоровья продукта питания, включающий:

- i) грануляцию пробиотических бактерий с субстратами и с добавочными средствами для бактерий с получением таким образом частиц ядросодержащих гранул;
- ii) покрытие частиц указанных ядросодержащих гранул внутренним водорастворимым полимером;
- iii) покрытие указанных покрытых частиц внешним полимерным слоем, при этом указанный внешний полимерный слой обеспечивает стабильность указанных бактерий в условиях нагрева и влажности;
- iv) покрытие указанных покрытых частиц наружным водорастворимым полимером с получением таким образом частиц, покрытых тремя слоями.

В предпочтительном способе изготовления пробиотического продукта питания водную суспензию пробиотических бактерий смешивают по меньшей мере с одним субстратом и по меньшей мере с одним олигосахаридом и необязательно другими пригодными для пищевых продуктов добавками, такими как стабилизаторы, наполнители, связующие вещества, антиоксидант и т.д., с получением таким образом влажной ядрообразующей смеси; частицы указанной влажной ядрообразующей смеси сушат с получением таким образом ядрообразующей смеси; частицы указанной ядрообразующей смеси покрывают полимером внутреннего покровного слоя, предотвращающего или уменьшающего проникание воды или влаги в указанное ядро, с получением таким образом изолированных от воды покрытых частиц; указанные изолированные от воды покрытые частицы покрывают термообратимым гелеобразующим полимером. По меньшей мере один указанный субстрат может включать галактан, галактозу или их смесь, по меньшей мере один указанный олигосахарид может включать галактан, мальтодекстрин и трегалозу, указанные другие пригодные для пищевых продуктов добавки включают стабилизатор, антиоксидант, наполнитель и связующее вещество, указанный полимер внутреннего покровного слоя может включать гидроксипропилметилцеллюлозу и/или полимер на основе поливинила, и указанный термообратимый гелеобразующий полимер может включать гидроксипропилцеллюлозу и/или сополимер полипропиленгликоля и полиэтиленгликоля (Pluronic). В другом предпочтительном способе изготовления пробиотического продукта питания водную суспензию пробиотических бактерий смешивают по меньшей мере с одним субстратом и по меньшей мере одним олигосахаридом и, необязательно, другими пригодными для пищевых продуктов добавками, такими как стабилизаторы, наполнители, связующие вещества, антиоксидант и т.д., с получением таким образом влажной ядрообразующей смеси; частицы указанной влажной ядрообразующей смеси сушат с получением таким образом ядрообразующей смеси; частицы указанной ядрообразующей смеси покрывают внешним покровным слоем, содержащим термообратимый гелеобразующий полимер, с получением таким образом покрытой термочувствительным полимером ядрообразующей смеси; частицы указанной покрытой термочувствительным полимером ядрообразующей смеси покрывают наружным водорастворимым полимером, улучшающим растворение указанного термообратимого гелеобразующего полимера при охлаждении. По меньшей мере один указанный субстрат может включать галактан, галактозу или их смесь, по меньшей мере один указанный олигосахарид может включать галактан, мальтодекстрин и трегалозу, указанные другие пригодные для пищевых продуктов добавки включают стабилизатор, антиоксидант, наполнитель и связующее вещество, указанный термообратимый гелеобразующий полимер может включать гидроксипропилцеллюлозу и/или сополимер полипропиленгликоля и полиэтиленгликоля (Pluronic); и указанный полимер наиболее удаленного от центра покровного слоя может включать гидроксипропилметилцеллюлозу и/или полимер на основе поливинила.

Еще один предпочтительный способ изготовления микроинкапсулированных пробиотических бактерий согласно настоящему изобретению включает следующие стадии:

1. Сушка комбинации смеси пробиотиков по меньшей мере с одним субстратом и по меньшей мере одним олигосахаридом и, необязательно, другими пригодными для пищевых продуктов добавками, такими как стабилизаторы, наполнители, связующие вещества, антиоксидант и т. д., с получением таким образом ядрообразующей смеси.

2. Гранулирование указанной ядрообразующей смеси с использованием раствора связующего вещества в очищенной воде с получением таким образом ядросодержащей гранулы.

3. Необязательное покрытие частиц указанных ядросодержащих гранул полимером внутреннего покровного слоя, предотвращающим или уменьшающим проникание воды или влаги в указанное ядро, с получением таким образом изолированных от воды покрытых частиц.

4. Покрытие указанных изолированных от воды покрытых частиц термообратимым гелеобразующим полимером.

5. Необязательное покрытие частиц указанных ядрообразующих гранул полимером наружного покровного слоя, улучшающим растворение указанного термообратимого гелеобразующего полимера при охлаждении ниже его точки помутнения или его нижней критической температуры растворения (LCST).

В настоящем изобретении предусматривают пробиотические композиции, содержащие стабилизированные пробиотические гранулы, описанные выше, при этом гранулы характеризуются высокой термоустойчивостью и длительной стабильностью при хранении. Композиция согласно настоящему изобретению предпочтительно представляет собой полезный для здоровья пищевой продукт, например, пищевой продукт, выбранный из группы, состоящей из продуктов детского питания, продуктов детского питания в форме порошкообразной массы, йогуртов, молочных продуктов, нектаров и фруктовых соков. Указанный пищевой продукт подвергают воздействию температуры выше температуры окружающей среды во время либо процесса производства, либо процесса получения.

В одном аспекте настоящее изобретение направлено на способ получения пищевых продуктов на жидкой основе, содержащих пробиотики, таких как пробиотические фруктовые соки, нектары, йогурты, молочные продукты на основе молока, энергетические напитки/питьевые продукты и продукт детского питания в форме порошкообразной массы, который предполагается суспендировать в горячей воде (приблизительно 70°C). Смесь, которая содержит пробиотический материал, получают, а затем преобразуют в гранулы, например, с помощью технологии с использованием псевдооживленного слоя, такой как Glatt или Turbo jet, устройство для нанесения покрытия/гранулятор Glatt или Innojet, или устройство для нанесения покрытия/гранулятор Huttlin, или Granulex. Полученные в результате гранулы инкапсулируют посредством первого слоя, предпочтительно слоя водорастворимого полимера, для устойчивости к прониканию воды или влаги в ядросодержащую гранулу, которое может произойти на дальнейших стадиях получения термоустойчивой пробиотической композиции, затем посредством второго слоя с термочувствительным гелеобразующим полимером для устойчивости к нагреву при заранее определенной температуре в течение заранее определенного периода времени. Альтернативно, полученные в результате гранулы инкапсулируют посредством внешнего слоя (первого слоя) с термочувствительным гелеобразующим полимером для устойчивости к нагреву при заранее определенной температуре в течение заранее определенного периода времени, затем посредством второго слоя (наружного слоя), предпочтительно слоя водорастворимого полимера, для улучшения растворения указанного термочувствительного гелеобразующего полимера при охлаждении ниже его точки помутнения или его нижней критической температуры растворения (LCST). Альтернативно, полученные в результате гранулы инкапсулируют посредством первого слоя (внутреннего слоя), предпочтительно слоя водорастворимого полимера, для устойчивости к прониканию воды или влаги в ядросодержащую гранулу, которое может произойти на дальнейших стадиях получения термоустойчивой пробиотической композиции, затем посредством второго слоя (внешнего слоя) с термочувствительным гелеобразующим полимером для устойчивости к нагреву при заранее определенной температуре в течение заранее определенного периода времени, затем посредством третьего слоя (наружного слоя), предпочтительно слоя водорастворимого полимера, для улучшения растворения указанного термочувствительного гелеобразующего полимера при охлаждении ниже его точки помутнения или его нижней критической температуры растворения (LCST). Затем полученные в результате микроинкапсулированные пробиотики согласно вышеприведенным стадиям вводят в продукт на жидкой основе, который должен пройти стадию нагревания в ходе процесса его получения. Альтернативно, вышеуказанные полученные в результате микроинкапсулированные пробиотики могут быть добавлены в пищевой продукт, представляющий собой плотную порошкообразную смесь, такой как продукт детского питания в форме порошка, который необходимо дополнительно добавить в горячую воду (как правило, до 70°C). При воздействии на вышеуказанные полученные микроинкапсулированные пробиотики нагрева во время процесса получения пищевого продукта на жидкой основе внешний слой, состоящий из термочувствительного гелеобразующего полимера, образует окружающий пробиотическую ядросодержащую гранулу плотный гель, предотвращающий прохождение нагрева и влаги к пробиотикам. После снижения температуры внешний термочувствительный гелеобразующий слой растворяется, обеспечивая высвобождение пробиотического материала в продукт на жидкой основе. Дважды или трижды инкапсулированные гранулы предпочтительно могут быть добавлены в пищевой продукт в форме плотной порошкообразной смеси, такой как продукт детского питания в форме порошкообразной массы.

В этом случае перед употреблением плотного порошка его необходимо добавить в горячую воду с температурой до 80°C, предпочтительно 70°C, для получения соответствующей суспензии. В свою очередь, при воздействии на микроинкапсулированные пробиотики согласно настоящему изобретению горячей воды, как описано выше, самый внешний слой, состоящий из термочувствительного гелеобразующего полимера, образует окружающий ядро с пробиотиками плотный гель, предотвращающий прохождение нагрева к пробиотикам. После того как обеспечили охлаждение суспензии, внешний термочувствительный гелеобразующий слой растворяется с обеспечением высвобождения пробиотического материала в суспензию для детей младшего возраста. В настоящем изобретении, таким образом, предусматривают пищевой продукт на жидкой основе, содержащий пробиотики, которые остаются живыми после стадии нагревания, необходимой во время получения продукта для применения человеком, такого как йогурт, молочные продукты, нектары и фруктовый сок. Продукт состоит из:

а) инкапсулированных гранул, состоящих из смеси, которая включает пробиотический материал, который сушат и преобразуют в ядросодержащие гранулы, которые предполагается инкапсулировать посредством, необязательно, внутреннего слоя (первого слоя), предпочтительно слоя водорастворимого полимера, для устойчивости к прониканию воды и влаги в ядросодержащие гранулы и посредством внешнего слоя (второго слоя), который содержит по меньшей мере один термочувствительный гелеобразующий полимер, препятствующий прохождению нагрева и влаги в ядросодержащие гранулы при заранее определенных температуре и времени изготовления, после чего второй слой растворяется при охлаждении с обеспечением высвобождения пробиотического материала в пищевой продукт на жидкой основе, и необязательно посредством наружного слоя (третьего слоя), предпочтительно слоя водорастворимого полимера, для улучшения растворения указанного термочувствительного гелеобразующего полимера при охлаждении ниже его точки помутнения или его нижней критической температуры растворения (LCST); и

б) продукта детского питания или продукта детского питания в форме порошкообразной массы, в который предварительно добавлены микроинкапсулированные гранулы согласно настоящему изобретению. Перед употреблением смесь продукта детского питания или продукта детского питания в форме порошкообразной массы и микроинкапсулированных гранул согласно настоящему изобретению добавляют в горячую воду (предпочтительно приблизительно 70°C).

Таким образом, предусмотрен способ получения пробиотических бактерий, которые можно нагревать во время изготовления или получения продукта питания с высокими показателями выживаемости. Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения первой стадией в изготовлении указанного пробиотического продукта питания является получение ядра или гранул, содержащих высушенные пробиотические бактерии. Эти гранулы затем инкапсулируют посредством, необязательно, первого слоя водорастворимого полимера. Первый слой способствует устойчивости к прониканию воды и влаги в гранулы. Затем создают второй слой, содержащий по меньшей мере один термочувствительный гелеобразующий полимер. Необязательно, затем создают третий слой, включающий слой по меньшей мере из одного водорастворимого полимера для улучшения растворения указанного термочувствительного гелеобразующего полимера при охлаждении ниже его точки помутнения или его нижней критической температуры растворения (LCST). Инкапсулированные гранулы затем добавляют в пищевой продукт на жидкой основе непосредственно перед окончанием получения. Второй слой растворяется после охлаждения пищевого продукта на жидкой основе в конце процесса получения, обеспечивая высвобождение пробиотического материала из инкапсулированных гранул в продукт на жидкой основе.

Внутренний покровный слой. В соответствии с дополнительными признаками предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения инкапсулированные пробиотики дополнительно содержат внутреннее покрытие, слой которого расположен между внутренним ядром и термообратимым внешним золь-гелевым покровным слоем. Пример материалов, которые можно использовать для первого покровного слоя, может быть выбран из группы, состоящей из водорастворимых или размываемых полимеров, таких как, например, повидон (PVP: поливинилпирролидон), коповидон (сополимер винилпирролидона и винилацетата), поливиниловый спирт, Kollicoat Protect (BASF), который представляет собой смесь Kollicoat IR (привитого сополимера поливинилового спирта (PVA) и полиэтиленгликоля (PEG)) и поливинилового спирта (PVA), Opadry AMB (Colorcon), который представляет собой смесь на основе PVA, Aquarius MG, который представляет собой полимер на основе целлюлозы, содержащий природный воск, лецитин, ксантановую камедь и тальк, низкомолекулярная НРС (гидроксипропилцеллюлоза), низкомолекулярная НРМС (гидроксипропилметилцеллюлоза), такая как гидроксипропилцеллюлоза (НРМС Е3 или Е5) (Colorcon), метилцеллюлоза (МС), низкомолекулярная карбоксиметилцеллюлоза (СМС), низкомолекулярная карбоксиметилэтилцеллюлоза (СМЕС), низкомолекулярная гидроксипропилцеллюлоза (НЕС), низкомолекулярная гидроксипропилметилцеллюлоза (НЕМС), низкомолекулярная гидроксиметилцеллюлоза (НМС), низкомолекулярная гидроксиметилгидроксипропилцеллюлоза (НМНЕС), этилцеллюлоза низкой вязкости, низкомолекулярная метилэтилцеллюлоза (МЕС), желатин, гидролизированный желатин, полиэтиленоксид, водорастворимые камеди, водорастворимые полисахариды, аравийская камедь, декстрин, крахмал, модифицированная целлюлоза, водорастворимые полиакрилаты, полиакриловая кислота, полигидроксипропилметакрилат (PHEMA), полиметакрилаты, их сополимеры и/или их смеси.

Более предпочтительно полимерами первого покровного внутреннего слоя являются низкомолекулярная НРМС (гидроксипропилметилцеллюлоза), такая как гидроксипропилцеллюлоза (НРМС Е3 или Е5) (Colorcon), поливиниловый спирт, Kollicoat Protect (BASF), который представляет собой смесь Kollicoat IR (привитого сополимера поливинилового спирта (PVA) и полиэтиленгликоля (PEG)) и поливинилового спирта (PVA) с диоксидом кремния, Opadry AMB (Colorcon), который представляет собой смесь на основе PVA, и Aquarius MG, который представляет собой полимер на основе целлюлозы, содержащий природный воск. Данные полимеры обеспечивают превосходные барьерные свойства в отношении проникновения воды/влаги в ядро. Необязательно внутренний первый покровный слой может дополнительно содержать вспомогательное вещество, которым может быть по меньшей мере одно из скользящего вещества, поверхностно-активного вещества, наполнителя, солубилизатора и буферного вещества.

Внешний устойчивый к нагреву покровный слой. Внешний покровный слой обеспечивает термоустойчивость, а также предотвращает проникновение воды и влаги в ядро. Этот покровный слой содержит термообратимый (термочувствительный) образующий золь-гель полимер. Термообратимый образующий золь-гель полимер или термочувствительный образующий золь-гель полимер относятся к категории физических трансформаций, которые не требуют применения органических растворителей, химических реакций сшивания полимера или устройств с внешним управлением (например, при фотополимеризации) для образования геля при контакте с водным раствором в заранее определенных условиях и вследствие этого с меньшей вероятностью будут оказывать токсичное воздействие на окружающую среду. У чувствительных к температуре полимеров наблюдается резкое изменение их растворимости как функция температуры окружающей среды. Это свойство использовали для разработки водных растворов этих полимеров, которые претерпевают переход золь-гель в ответ на изменения температуры. При более низкой критической температуре растворения (LCST) силы взаимодействия (образование водородных связей) между молекулами воды и полимером становятся невыгодными по сравнению со взаимодействием полимер-полимер и вода-вода, и по мере дегидратации полимера происходит разделение фаз. Вследствие этого водные растворы полимеров проявляют низкую вязкость при температуре окружающей среды, но демонстрируют резкое увеличение вязкости по мере возрастания температуры, образуя полужидкий гель. Одним из основных преимуществ составов на основе таких полимеров является их способность образовывать стабильный гель, который не растворяется при более высокой температуре и который набухает в водной среде, предотвращая проникновение воды внутрь ядра. Набухший стабильный гель, кроме того, предотвращает воздействие высокой температуры на внутреннее ядро. У ряда полимеров наблюдается резкое изменение их растворимости в воде при повышенной температуре; в результате этого переход золь-гель, происходящий при более низкой критической температуре растворения (LCST), характеризуется минимальным выделением тепла и отсутствием побочных продуктов. Согласно некоторым вариантам осуществления отсутствие побочных продуктов особенно важно в случае новорожденных, грудных детей и детей в общем, которые более подвержены воздействию присутствующих нежелательных или вредных побочных продуктов. "Точка помутнения" означает температуру, при которой водорастворимое соединение начинает выходить из раствора, результатом чего является рассеивание света или образование "облака". Во взаимодействиях полимер-полимер и полимер-растворитель (растворитель, которым в применениях в продуктах питания, как правило, будет вода) наблюдается резкая реорганизация при небольших диапазонах температуры, и это отражается на переходе цепи из развернутого в свернутое в спираль состояние. Реагирующие на температуру полимеры характеризуются точным гидрофобно-гидрофильным балансом в своей структуре, и небольшие изменения температуры, близкие значению критической температуры растворимости (LCST), приводят к разрушению или разворачиванию цепей, реагируя при этом на новое упорядочение гидрофобных и гидрофильных взаимодействий между полимерными цепями и водной средой.

Учитывая свободную энергию ассоциации ( $\Delta G$ ) между полимерными цепями

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

где  $\Delta H$  представляет собой значение энтальпии,

$\Delta S$  представляет собой значение энтропии, и

$T$  представляет собой температуру, можно сделать вывод, что превышение критической температуры приводит к тому, что значение  $T\Delta S$  становится больше, чем значение положительной энтальпии ( $\Delta H$ ), и, следовательно, к отрицательному значению  $\Delta G$ , способствуя ассоциации полимера: взаимодействия цепь-цепь (гидрофобные эффекты, образование водородных связей) преобладают над образованием связей цепь-водород воды.

С другой стороны, при снижении температуры ниже критической температуры образование связей с водородом воды начинает преобладать над взаимодействиями цепь-цепь, таким образом, может происходить растворение полимера. Макроскопический ответ полимера будет зависеть от физического состояния цепей. Если макромолекулярные цепи будут линейными и солубилизованными, раствор изменится из однофазного в двухфазный в связи с осаждением полимера, если происходит переход. Раствор полимера представляет собой свободно текущую жидкость при температуре окружающей среды и образует гель при высокой температуре. В некоторых случаях, если необходимо уменьшить количество термогелеобразующего полимера, его можно перемешать с pH-чувствительным обратимо

могелеобразующего полимера, его можно перемешать с pH-чувствительным обратимо гелеобразующим полимером.

Блок-сополимеры, содержащие один блок с LCST в диапазоне температур, при котором другой блок является растворимым, самоорганизуются в ответ на повышение температуры. Морфология самоорганизовавшейся структуры зависит от архитектуры сополимера и MW; мицеллы или сети с неизмеримым MW (гели) могут быть получены с помощью соответствующего конструирования. Альтернативный подход, о котором недавно сообщалось, был основан на взаимопроникающих сетях из поли(N-изопропилакриламида) (PNIPAM) и поли(акриловой кислоты) (PAAc), составленных в виде наночастиц. Разрушение PNIPAM при температуре выше его LCST запускало образование связей NP с образованием сети, при этом отталкивание между заряженными цепями PAAc предотвращало агрегацию.

Термочувствительные полимеры, характеризующиеся термоуправляемым фазовым переходом, могут быть выбраны из группы, состоящей из поли-N-замещенных производных акриламида, таких как поли(N-изопропилакриламид) (PNIPAM), поли-N-акрилоилпиперидин, поли-N-пропилметакриламид, поли-N-изопропилакриламид, поли-N-диэтилакриламид, поли-N-изопропилметакриламид, поли-N-циклопропилакриламид, поли-N-акрилоилпирролидин, поли-N,N-этилметилакриламид, поли-N-циклопропилметакриламид, поли-N-этилакриламид, поли-N-замещенных производных метакриламида, сополимеров, содержащих N-замещенное производное акриламида и N-замещенное производное метакриламида, сополимера N-изопропилакриламида и акриловой кислоты, полипропиленоксида, поливинилметилового эфира, частично ацетилованного продукта поливинилового спирта, сополимеров, содержащих пропиленоксид и другой алкиленоксид, таких как неионогенный амфифильный блок-сополимер поли(этиленгликоля), поли(пропиленгликоля) и поли(этиленгликоля) (PEGPPG-PEG) (также называемый Tetronics®, полуксамер, Pluronic®), сополимера полуксамера и PAAc, олиго(полуксамеров), метилцеллюлозы (MC), гидроксипропилцеллюлозы (HPC), метилгидроксиэтилцеллюлозы (MHEC), гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), гидроксипропилэтилцеллюлозы (HPEC), гидроксиметилпропилцеллюлозы (HMPC), этилгидроксиэтилцеллюлозы (EHEC) (Ethulose), гидроксипропилметилцеллюлозы (HEMC), гидроксиметилэтилцеллюлозы (HMEC), пропилгидроксиэтилцеллюлозы (PHEC), гидрофобно модифицированной гидроксипропилцеллюлозы (NEXTON), амилозы, амилопектина, поли(органосиликонов), природных полимеров, таких как ксилан, или их смеси.

Вышеупомянутые поли-N-замещенные производные акриламида могут представлять собой либо гомополимер, либо сополимер, содержащий мономер, составляющий вышеуказанный полимер, и "другой мономер". "Другим мономером", который можно использовать для такой цели, может быть гидрофильный мономер или гидрофобный мономер. В целом при проведении сополимеризации с гидрофильным мономером результирующая температура точки помутнения может повышаться. С другой стороны, при проведении сополимеризации с гидрофобным мономером результирующая температура точки помутнения может снижаться. Соответственно, полимер с необходимой точкой помутнения (например, точкой помутнения выше 30°C) может быть получен путем отбора мономеров, которые будут использоваться для сополимеризации.

Конкретные примеры вышеуказанных гидрофильных мономеров включают N-винилпирролидон, винилпиперидин, акриламид, метакриламид, N-метилакриламид, гидроксиэтилметакрилат, гидроксиэтиллакрилат, гидроксиметилметакрилат, гидроксиметилакрилат, метакриловую кислоту и акриловую кислоту, содержащую кислотную группу, и соли этих кислот, винилсульфоновую кислоту, стиролсульфоновую кислоту и т.д. и производные, содержащие основную группу, такие как N,N-диметиламиноэтилметакрилат, N,N-диэтиламиноэтил метакрилат, N,N-диметиламинопропилакриламид, соли этих производных и т.д. Однако гидрофильный мономер, который будет применимым в настоящем изобретении, не ограничен этими конкретными примерами.

С другой стороны, конкретные примеры вышеуказанного гидрофобного мономера могут включать производные акрилата и производные метакрилата, такие как этилакрилат, метилметакрилат и глицидилметакрилат; N-замещенные производные алкилметакриламида, такие как N-н-бутилметакриламид; винилхлорид, акрилонитрил, стирол, винилацетат и т.д. Однако гидрофобный мономер, который будет применимым в настоящем изобретении, не ограничен этими конкретными примерами.

К полимерам, которые проявляют термочувствительный характер, относятся триблок-сополимеры поли(этиленоксида), поли(пропиленоксида) и поли(этиленоксида) (PEO-PPO-PEO) (Pluronic® или Poloxamer®), которые составляют семейство триблок-сополимеров АВА-типа, состоящее из более 30 неионогенных амфифильных сополимеров (фиг. 2). Физическое состояние (жидкое, пастообразное, твердое) этих сополимеров определяется их MW и соотношением блоков. Полуксамеры являются хорошо переносимым (нетоксичным) биосовместимым полимером. Эти блок-сополимеры демонстрируют гелеобразование при температуре тела при концентрациях выше 15% (вес./вес.). Вышеописанное свойство блоков, имеющих точку помутнения, обусловлено гидрофобной связью блоков, прочность которых повышается по мере повышения температуры и снижается по мере снижения температуры. В настоящем изобретении между блоками с точкой помутнения образуются гидрофобные связи, замещающие связи между блоками и молекулами воды, что служит причиной того, что блоки становятся нерастворимыми. Присутствие



гидрофильных блоков придает полимеру способность скорее образовывать водосодержащий гель, чем осаждаться, при температуре выше температуры точки помутнения в связи с избыточным увеличением прочности гидрофобного связывания блоков с точкой помутнения. Совместное присутствие блоков с точкой помутнения и гидрофильных блоков в полимере является причиной его преобразования из водорастворимого состояния золь при температуре ниже температуры точки помутнения в водонерастворимое состояние геля при температуре равной или выше температуры точки помутнения, при этом данная температура фактически соответствует температуре перехода золь-гель полимера (фиг. 3).

С другой стороны, в случае этерифицированной целлюлозы, представленной метилцеллюлозой, гидроксипропилцеллюлозой и т.д., их температура перехода золь-гель составляет приблизительно 45°C или выше. Гидроксипропилцеллюлоза (HPC) является примером термочувствительного полимера. HPC представляет собой эфир целлюлозы, в котором некоторые гидроксильные группы в повторяющихся звеньях на основе глюкозы были гидроксипропилированы с помощью пропиленоксида с образованием групп  $-OCH_2CH(OH)CH_3$ . Среднее количество замещенных гидроксильных групп на звено на основе глюкозы называют степенью замещения (DS). Полное замещение обеспечит DS, равное 3. Поскольку добавленная гидроксипропилильная группа содержит гидроксильную группу, она также может быть этерифицирована во время получения HPC. Если это происходит, количество молей гидроксипропилильных групп на кольцо глюкозы, молярное замещение (MS), может быть выше 3. Поскольку гидроксипропилцеллюлоза (HPC) содержит комбинацию гидрофобных и гидрофильных групп, то она также имеет более низкую критическую температуру растворимости (LCST) при 45°C. При температурах ниже LCST HPC легко растворяется в воде; выше LCST - HPC нерастворима (фиг. 4).

Наружный покровный слой. Согласно дополнительным признакам в любом из вариантов осуществления настоящего изобретения инкапсулированные пробиотики необязательно и предпочтительно дополнительно содержат наиболее удаленный от центра (наружный) покровный слой, который предпочтительно представляет собой слой водорастворимого полимера для улучшения растворения указанного термочувствительного гелеобразующего полимера при охлаждении ниже его точки помутнения или его нижней критической температуры растворения (LCST). Пример материалов, которые можно использовать для наиболее удаленного от центра покровного слоя, выбран из группы, состоящей из водорастворимых или размываемых полимеров, таких как, например, повидон (PVP: поливинилпирролидон), коповидон (сополимер винилпирролидона и винилацетата), поливиниловый спирт, Kollicoat Protect (BASF), который представляет собой смесь Kollicoat IR (привитого сополимера поливинилового спирта (PVA) и полиэтиленгликоля (PEG)) и поливинилового спирта (PVA), Opadry AMB (Colorcon), который представляет собой смесь на основе PVA, Aquarius MG, который представляет собой полимер на основе целлюлозы, содержащий природный воск, лецитин, ксантановую камедь и тальк, низкомолекулярная HPC (гидроксипропилцеллюлоза), низкомолекулярная HPMC (гидроксипропилметилцеллюлоза), такая как гидроксипропилцеллюлоза (HPMC E3 или E5) (Colorcon), метилцеллюлоза (MC), низкомолекулярная карбоксиметилцеллюлоза (CMC), низкомолекулярная карбоксиметилэтилцеллюлоза (CMEC), низкомолекулярная гидроксипропилцеллюлоза (HEC), низкомолекулярная гидроксипропилметилцеллюлоза (HEMC), низкомолекулярная гидроксипропилметилцеллюлоза (HMC), низкомолекулярная гидроксипропилметилцеллюлоза (HMEC), этилцеллюлоза низкой вязкости, низкомолекулярная метилэтилцеллюлоза (MEC), желатин, гидролизированный желатин, полиэтиленоксид, водорастворимые камеди, водорастворимые полисахариды, арабийская камедь, декстрин, крахмал, модифицированная целлюлоза, водорастворимые полиакрилаты, полиакриловая кислота, полигидроксипропилметакрилат (PHEMA) и полиметакрилаты и их сополимеры и/или их смеси.

#### Субстрат

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения пробиотические бактерии в указанном ядре гранулы смешаны с субстратом. Указанный субстрат предпочтительно включает по меньшей мере один материал, который также может являться добавочным средством для пробиотических бактерий. Субстрат может включать моносахариды, такие как триозы, в том числе кетотриоза (дигидроксияцетон) и альдотриоза (глицеральдегид), тетрозы, такие как кетотетроза (эритрулоза), альдотетрозы (эритроза, треоза) и кетопентоза (рибулоза, ксилулоза), пентозы, такие как альдопентоза (рибоза, арабиноза, ксилоза, ликсоза), дезоксисахар (дезоксирибоза) и кетогексоза (психоза, фруктоза, сорбоза, тагатоза), гексозы, такие как альдогексоза (аллоза, альтроза, глюкоза, манноза, гулоза, идоза, галактоза, талоза), дезоксисахар (фукоза, фукулоза, рамноза) и гептоза, такая как (седогептулоза), и октоза, и ноноза (нейраминная кислота). Субстрат может включать множество сахаридов, таких как:

- 1) дисахариды, такие как сахароза, лактоза, мальтоза, трегалоза, тураноза и целлобиоза,
- 2) трисахариды, такие как раффиноза, мелицитоза и мальтотриоза,
- 3) тетрасахариды, такие как акарбоза и стахиоза,
- 4) другие олигосахариды, такие как фруктоолигосахарид (FOS), галактоолигосахариды (GOS) и маннан-олигосахариды (MOS),
- 5) полисахариды, такие как полисахариды на основе глюкозы/глюкана, в том числе крахмал гликоген (амилоза, амилопектин), целлюлоза, декстрин, бетатягукан (зимозан, лентинан, сизофиран) и мальтодекстрин, полисахариды на основе фруктозы/фруктана, в том числе инулин, леван с 2-6-β-



связью, полисахариды на основе маннозы (маннана), полисахариды на основе галактозы (галактана) и полисахариды на основе N-ацетилглюкозамина, в том числе хитин. Могут быть включены другие полисахариды, в том числе камеди, такие как гуммиарабик (аравийская камедь).

Согласно предпочтительным вариантам осуществления настоящего изобретения ядро дополнительно содержит антиоксидант. Предпочтительно антиоксидант выбран из группы, состоящей из гидрохлорида цистеина, цистеинового основания, 4,4-(2,3-диметилтетраметилен дипирокатехина), богатого токоферолом экстракта (природного витамина Е),  $\alpha$ -токоферола (синтетического витамина Е),  $\beta$ -токоферола,  $\gamma$ -токоферола,  $\delta$ -токоферола, бутилгидрохинона, бутилгидроксанизола (ВНА), бутилгидрокситолуола (ВНТ), пропилгаллата, октилгаллата, додецилгаллата, третичного бутилгидрохинона (ТВНҚ), фумаровой кислоты, яблочной кислоты, аскорбиновой кислоты (витамина С), аскорбата натрия, аскорбата кальция, аскорбата калия, аскорбилпальмитата и аскорбилстеарата. В ядро могут быть включены лимонная кислота, лактат натрия, лактат калия, лактат кальция, лактат магния, аноксомер, эритробовая кислота, эритробат натрия, эритробиновая кислота, натриевая соль эритробиновой кислоты, этоксиин, глицин, гваяковая смола, цитраты натрия (мононатрия цитрат, динатрия цитрат, тринатрия цитрат), цитраты калия (монокалия цитрат, трикалия цитрат), лецитин, полифосфат, винная кислота, тартраты натрия (мононатрия тартрат, динатрия тартрат), тартраты калия (монокалия тартрат, дикалия тартрат), тартрат натрия-калия, фосфорная кислота, фосфаты натрия (мононатрия фосфат, динатрия фосфат, тринатрия фосфат), фосфаты калия (монокалия фосфат, дикалия фосфат, трикалия фосфат), этилендиаминтетраацетат кальция-динатрия (кальцийдинатрий EDTA), молочная кислота, тригидроксибутирофенон и тиодипропионовая кислота и их смеси. Согласно одному предпочтительному варианту осуществления антиоксидантом является цистеиновое основание.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения ядро дополнительно содержит как наполнитель, так и связующее вещество. Примеры наполнителей включают, например, микрорекристаллическую целлюлозу, сахар, такой как лактоза, глюкоза, галактоза, фруктоза или сахароза; дикалия фосфат; сахароспирты, такие как сорбит, манитол, мантитол, лактитол, ксилит, изомальт, эритрит и гидрогенизированные гидролизаты крахмала; кукурузный крахмал; картофельный крахмал; карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы или их смесь. Более предпочтительно наполнителем является лактоза. Примеры связующих веществ включают повидон (PVP: поливинилпирролидон), коповидон (сополимер винилпирролидона и винилацетата), поливиниловый спирт, низкомолекулярную НРС (гидроксипропилцеллюлозу), низкомолекулярную НРМС (гидроксипропилметилцеллюлозу), низкомолекулярную карбоксиметилцеллюлозу, низкомолекулярную гидроксипропилцеллюлозу, низкомолекулярную карбоксиметилцеллюлозу, желатин, гидролизованный желатин, полиэтиленоксид, аравийскую камедь, декстрин, крахмал и водорастворимые полиакрилаты и полиметакрилаты, низкомолекулярную этилцеллюлозу или их смесь.

Примеры пробиотических бактерий включают без ограничения

#### *Bacillus*

*coagulans* GBI-30, 6086, *Bacillus subtilis* var natt, *Bifidobacterium* LAFTI® B94, *Bifidobacterium* sp LAFTI B94, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium bifidum* rosell-71, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium breve* Rosell-70, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium longum* Rosell-175, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HN019, *Bifidobacterium infantis* 35624, *Escherichia coli* M-17, *Escherichia coli* Nissle 1917, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus acidophilus* LAFTI® L10, *Lactobacillus acidophilus* LAFTI L10, *Lactobacillus casei* LAFTI® L26, *Lactobacillus casei* LAFTI L26, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri* ATTC 55730 (*Lactobacillus reuteri* SD2112), *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactococcus lactis*, *Lactococcus lactis* subsp., *Lactococcus lactis* Rosell-1058, *Lactobacillus paracasei* St11 (или NCC2461) *Lactobacillus fortis* Nestlé, *Lactobacillus johnsonii* La1 (= *Lactobacillus* LC1, *Lactobacillus johnsonii* NCC533) Nestlé, *Lactobacillus*

*rhamnosus Rosell-11, Lactobacillus acidophilus Rosell-52, Streptococcus thermophilus, Diacetyllactis или другие микроорганизмы, такие как Saccharomyces cerevisiae, и их смесь.*

Способы, описанные в данном документе, позволяют изготавливать различные полезные для здоровья пищевые продукты без разделения стадий смешивания и нагревания. Например и без ограничения, получение продуктов на жидкой основе, содержащих пробиотические гранулы, непосредственно смешанные с жидкостью даже до, во время или вскоре после стадии нагревания. Инкапсулированные пробиотические бактерии согласно настоящему изобретению могут быть включены в продукты детского питания, такие как продукт детского питания в форме порошкообразной массы, и/или продукты на жидкой основе, которые проходят стадии нагревания во время их изготовления или приготовления после изготовления. Без ограничения инкапсулированные пробиотические бактерии согласно настоящему изобретению могут быть включены в продукты, конечная прозрачность и внешний вид которых являются важным маркетинговым фактором, а также в горячие напитки, в нектары и во фруктовые соки и в другие питьевые продукты, которые могут подвергаться воздействию температуры выше, чем температура окружающей среды (комнатная температура), во время их обработки и/или получения.

Различные варианты осуществления настоящего изобретения будут дополнительно описаны и проиллюстрированы следующими примерами.

#### Примеры

##### Пример 1.

##### Материалы

Материалы	Функция
<i>Bifidobacterium lactis</i>	Пробиотические бактерии
Мальтодекстрин	Субстрат ядра
Трегалоза	Субстрат ядра
Оксипропилированный крахмал	Связующее вещество ядра
Оксипропилированный крахмал	Средство первого покровного слоя
Фосфатированный дикрахмалфосфат	Полимер второго покровного слоя

##### Методика

Оксипропилированный крахмал (HPS) растворяли в воде при 90°C в течение 20 мин, после которых полимер растворялся. Затем получали раствор HPS (5%, вес./вес.) в воде.

*Biudobacterium lactis* (BL 818) (44,8 г), мальтодекстрин (402,3 г) и трегалозу (51,1 г) гранулировали с раствором HPS с использованием устройства для нанесения покрытия Innojet Ventilus. Затем с использованием вышеуказанного раствора HPS покрывали полученные в результате гранулы (518,9 г) покровным подслоем (внутренним слоем), содержащим HPS, с получением 10% (вес./вес.) увеличения веса в отношении веса покрытых гранул по сравнению с весом ядра. Затем полученные в результате покрытые гранулы покрывали внешним покрытием, содержащим фосфатированный дикрахмалфосфат, с использованием 5% (вес./вес.) раствора в смеси вода/этанол с получением 30% (вес./вес.) увеличения веса в отношении веса покрытых гранул по сравнению с весом ядра с внутренним слоем.

##### Пример 2.

##### Материалы

Материалы	Функция
<i>Bifidobacterium lactis</i>	Пробиотические бактерии
Мальтодекстрин	Субстрат ядра
Трегалоза	Субстрат ядра
Оксипропилированный крахмал	Связующее вещество ядра
Оксипропилированный крахмал	Средство первого покровного слоя
Ацетилованный дикрахмалфосфат	Полимер второго покровного слоя

#### Методика

Предварительно клейстер изованный оксипропилированный крахмал (HPS) растворяли в воде при комнатной температуре.

*Biudobacterium lactis* (BL 818) (44,8 г), мальтодекстрин (402,3 г) и трегалозу (51,1 г) гранулировали с раствором HPS с использованием устройства для нанесения покрытия Innojet Ventilux. Затем с помощью вышеуказанного раствора HPS покрывали полученные в результате гранулы (518,9 г) покровным под-слоем (внутренним слоем), содержащим HPS, с получением 10% (вес./вес.) увеличения веса в отношении веса покрытых гранул по сравнению с весом ядра. Затем полученные в результате покрытые гранулы покрывали внешним покрытием, содержащим ацетилованный дикрахмалфосфат, с использованием 5% (вес./вес.) раствора в воде с получением 30% (вес./вес.) увеличения веса в отношении веса покрытых гранул по сравнению с весом ядра с внутренним слоем.

#### Пример 3.

Методика теста на термоустойчивость в растворе NaCl (0,9%).

В очищенной воде.

#### Цель

Оценка уровня выживаемости микроинкапсулированных бактерий согласно настоящему изобретению. Тестирование выполняли путем диспергирования образца микроинкапсулированных частиц, содержащих бактерии, в предварительно нагретом растворе NaCl (0,9%) в очищенной воде при 70°C в течение 5 мин.

#### Основа методики

1. Образец микроинкапсулированных пробиотических частиц диспергировали в воде (раствор NaCl, 0,9%), которую предварительно нагревали до 70°C.
2. Через 5 мин воду (0,9% раствор NaCl) охлаждали до температуры ниже 40°C.
3. Полностью растворяли микроинкапсулированные пробиотические частицы.
4. Тестирование с подсчетом выполняли для определения количества колониеобразующих единиц на грамм бактерий, содержащихся в образце (КОЕ/г).
5. Результаты сравнивали с результатами холостых образцов (бактерий без микроинкапсуляции).
6. Контрольные образцы получали путем непосредственного растворения как микроинкапсулированных бактерий, так и бактерий без микроинкапсуляции в воде (0,9% раствор NaCl) при комнатной температуре (без предварительного нагревания).

#### Процедура для методики теста на термоустойчивость

1. Взвешивали ровно 10 г образца, содержащего пробиотика (либо микроинкапсулированные частицы, содержащие бактерии, согласно настоящему изобретению, либо бактерии без микроинкапсуляции).
2. Помещали 100 мл дистиллированной воды (0,9% раствор NaCl) в аналитический стакан и нагревали до 70°C с использованием ванны, оснащенной термостатом.
2. Измеряли и записывали температуру.
3. Вводили взвешенный образец в воду (0,9% раствор NaCl) и немедленно начинали отсчет времени.
4. Ровно через 5 мин вынимали аналитический стакан из ванны и охлаждали до 40°C.
5. Полностью растворяли образец с микроинкапсулированными частицами, содержащими бактерии, с помощью встряхивающего аппарата в течение приблизительно 0,25-4 ч в зависимости от увеличения веса термочувствительного гелеобразующего покровного слоя.
6. Выполняли тестирование с подсчетом и рассчитывали количество КОЕ/г.

#### Процедура для контрольного образца

1. Взвешивали ровно 10 г образца, содержащего пробиотика (либо микроинкапсулированные частицы, содержащие бактерии, согласно настоящему изобретению, либо бактерии без микроинкапсуляции).
2. Диспергировали взвешенный образец в 100 мл воды (0,9% раствор NaCl) при комнатной температуре.
3. Полностью растворяли образец с микроинкапсулированными частицами, содержащими бактерии, с помощью встряхивающего аппарата в течение приблизительно 0,25-4 ч в зависимости от увеличения веса термочувствительного гелеобразующего покровного слоя.
4. Выполняли тестирование с подсчетом и рассчитывали количество КОЕ/г.

#### Пример 4.

Методика теста на термоустойчивость в молоке для детского питания

Суспензия состава

#### Цель

Оценка уровня выживаемости микроинкапсулированных бактерий согласно настоящему изобретению. Тестирование выполняли путем диспергирования образца микроинкапсулированных частиц, содержащих бактерии, в суспензии состава молока для детского питания при 70°C в течение 5 мин.

## Основа методики

1. Образец микроинкапсулированных пробиотических частиц диспергировали в частицах в суспензии состава молока для детского питания при 70°C в течение 5 мин.

2. Через 5 мин суспензию состава молока для детского питания охлаждали до температуры ниже 40°C.

3. Суспензию состава молока для детского питания встряхивали для растворения микроинкапсулированных пробиотических частиц.

4. Тестирование с подсчетом выполняли для определения количества колониеобразующих единиц на грамм бактерий, содержащихся в образце (КОЕ/г).

## Процедура для контрольного образца

1. Нагревали до 70°C 210 мл воды и помещали в колбу.

2. Диспергировали порошкообразную смесь образца и сухого молока для детского питания в колбе.

3. Закрывали колбу, поворачивали вертикально, встряхивали 30х вверх и вниз.

4. Охлаждали молоко, выдерживали колбу при комнатной температуре до момента, когда температура молока составляла 37°C (медленное охлаждение); расчет времени 30 мин.

5. Выполняли тестирование с подсчетом и рассчитывали количество КОЕ/г.

Получение порошкообразной смеси образца и сухого молока для детского питания.

Порошкообразная смесь I: 3,2 г образца и 28,8 г сухого молока для детского питания,

порошкообразная смесь II: 9,6 г образца и 22,4 г сухого молока для детского питания,

порошкообразная смесь III: 16 г образца и 16 г сухого молока для детского питания.

## Пример 5.

Способы. Процесс микроинкапсуляции и составление.

Сначала высушенный порошок с пробиотиками, мальто декстрин гранулировали с раствором либо гидроксипропилметилкрахмала (HPS) (тесты 2, 3 и 5-8), либо гидроксипропилметилцеллюлозы (HPC) (тест 4) в очищенной воде с использованием устройства для нанесения покрытия Innojet Ventilux. Полученные в результате гранулы затем покрывали раствором либо HPC (тест 4), либо HPS, либо комбинацией HPS и ацетилированного дикрахмал-фосфата (ADSP) в очищенной воде, как описано в следующей таблице. Полученные в результате микрокапсулы затем тестировали в тесте на термоустойчивость (тест на выживаемость) в дисперсии порошкообразной детской смеси (PIF) в очищенной воде.

Тест	№ партии	Бактерии	Тип полимера	Содержание бактерий, % (вес/вес)
1	ВВ в чистом виде без изменений	Bifidobacteri a breve		100
2	13-0125-0134, 16.05.13	Bifidobacteri a breve	Двухслойные микрокапсулы на основе 8% оксипропилированного крахмала (HPS) в качестве внутреннего слоя и 23% ацетилированный дикрахмал-фосфат (ADSP) в качестве внешнего слоя	6,18
3	13-0129-0134_D	Bifidobacteri a breve	Однослойные микрокапсулы на основе 37% оксипропилированного крахмала (HPS)	5,6
4	13-0130-0134_B	Bifidobacteri a breve	Однослойные микрокапсулы на основе 37% гидроксипропилцеллюлозы (HPC)	5,6
5	13-0171-0134_D2,	Bifidobacteri a breve	Двухслойные микрокапсулы на основе 19% оксипропилированного крахмала (HPS) в качестве внутреннего слоя и 19% ацетилированный дикрахмал-фосфат (ADSP) в качестве внешнего слоя	6,25
6	13-0185-0134_C	Bifidobacteri a breve	Однослойные микрокапсулы на основе	30,83

			37% оксипропилированного крахмала (HPS) и ацетилизованного дикрахмал-фосфата (ADSP) (весовое отношение 1:1)	
7	13-0359- 0134+_B	Bifidobacteri a breve	Однослойные микрокапсулы на основе 9-26% оксипропилированного крахмала (HPS) и ацетилизованного дикрахмал-фосфата (ADSP) (весовое отношение 7:3)	36,1
8	13-0387- 0134+_B	Bifidobacteri a breve	Однослойные микрокапсулы на основе 9-26% оксипропилированного крахмала (HPS) и ацетилизованного дикрахмал-фосфата (ADSP) (весовое отношение 7:3)	43,3

Методика тестирования на выживаемость в дисперсии порошкообразной детской смеси (PIF).

Методика теста на уровень выживаемости B. Breve в PIF была адаптирована на основе новых руководств, изданных ВОЗ при сотрудничестве с ФАО Организации Объединенных Наций (World Health Organization. Safe Preparation, Storage and Handling of Powdered Infant Formula. Guidelines 2007). В общем тест проводили путем диспергирования полученной ранее смеси образцов микроинкапсулированных частиц, содержащих бактерии, с PIF в определенном объеме очищенной предварительно нагретой воды при разной температуре в пластиковой детской бутылочке. Бутылочку затем закрывали и непрерывно и постоянно встряхивали вверх и вниз в течение разных периодов времени. Затем дисперсию PIF охлажда-ли до 37°C, оставляя при комнатной температуре. Затем осуществляли тестирование с подсчетом для всего объема дисперсии, чтобы определить количество КОЕ бактерий в дисперсии PIF.

Результаты тестов 1-6

Результаты тестирования с подсчетом для разных составов для микроинкапсуляции по сравнению с B. breve без изменений (не микроинкапсулированными) представлены в следующей таблице.

Тест	Тестируемый объект	Температу- ра проведения теста, °C	КОЕ/бактерий	КОЕ/бактерий
			3 мин.	5 мин.
2	13-0125-0134	40	$6,3 \times 10^9$	$3,1 \times 10^9$
		70	$3,4 \times 10^6$	$1,1 \times 10^6$
		85	$3,4 \times 10^6$	$4,7 \times 10^5$
		100	$3,4 \times 10^4$	$3,4 \times 10^4$
3	13-0129-134 D	40	$4,5 \times 10^9$	$6,0 \times 10^9$
		70	$3,2 \times 10^7$	$5,1 \times 10^7$
		85	$2,1 \times 10^7$	$6,4 \times 10^7$
		100	$1,7 \times 10^7$	$4,1 \times 10^4$
4	13-0130-134_B	40	$2,5 \times 10^{10}$	$2,5 \times 10^{10}$
		70	$1,7 \times 10^7$	$5,3 \times 10^7$

		85	$<4,1 \times 10^4$	$4,1 \times 10^6$
		100	$2,3 \times 10^6$	$8,2 \times 10^4$
5	13-0171-0134_D2	40	$6,4 \times 10^8$	$1,2 \times 10^9$
		70	$1,1 \times 10^7$	$1,8 \times 10^7$
		85	$< 1 \times 10^5$	$< 1 \times 10^5$
		100	$< 1 \times 10^5$	$< 1 \times 10^5$
6	13-0185-0134_C	40	$3,4 \times 10^9$	$7,8 \times 10^9$
		70	$4,9 \times 10^7$	$3,9 \times 10^7$
		85	$< 1 \times 10^5$	$< 1 \times 10^5$
		100	$< 1 \times 10^5$	$< 1 \times 10^5$
1	Bifidobacteria breve	40	$>10^{10}$	$>10^{10}$
		70	$7,3 \times 10^5$	$7,8 \times 10^5$
		85	$< 1 \times 10^4$	$< 1 \times 10^4$
		100	$< 1 \times 10^4$	$< 1 \times 10^4$

Результаты тестов 7 и 8

Результаты в виде КОЕ/г бактерий как при 40°C, так и при 70°C (в Aptamil за 5 мин) для обеих ванн с разной толщиной покровного слоя приведены в следующих таблицах.

Тест 7 (№ партии 13-0359-0134+ \_B)

Образец	Увеличение веса покрытия (%)	40°C КОЕ/г бактерий	70°C КОЕ/г бактерий
ВВ	В. breve в чистом виде без изменений	$3,5 \times 10^{10}$	$2,3 \times 10^4$
1	Ядро	$7,2 \times 10^{10}$	Н/о
	(непокрытое)		
2	10	$1,9 \times 10^{10}$	$1,7 \times 10^5$
3	20	$4,2 \times 10^9$	$9,6 \times 10^6$
4	30	$4,8 \times 10^9$	$1,5 \times 10^8$
5	35	$3,3 \times 10^9$	$5,8 \times 10^6$

Н/о - не определено.

Тест 8 (№ партии 13-0387-0134+ В).

Образец	Увеличение веса покрытия (%)	40°C КОЕ/г бактерий	70°C КОЕ/г бактерий
ВВ	В. breve в чистом виде без изменений	$3,5 \times 10^{10}$	$2,3 \times 10^4$
1	Ядро (непокрытое)	$8,2 \times 10^{10}$	$6,0 \times 10^5$
2	10	$3,0 \times 10^{10}$	$4,9 \times 10^6$
3	20	$1,1 \times 10^9$	$2,7 \times 10^7$
4	30	$9,8 \times 10^9$	$8,7 \times 10^6$
5	35	$5,3 \times 10^9$	$6,0 \times 10^6$

Хотя настоящее изобретение было описано через призму некоторых конкретных примеров, возможны многие модификации и вариации. Вследствие этого понятно, что в рамках объема прилагающейся формулы изобретения настоящее изобретение может быть реализовано иначе, нежели конкретно описано.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Устойчивые к нагреву и влажности пробиотические бактерии в форме стабилизированных гранул для получения продукта детского питания на жидкой основе, причем указанные гранулы содержат:

- i) ядро, содержащее пробиотические бактерии и по меньшей мере один субстрат;
- ii) внутренний слой, содержащий полимер, предотвращающий проникание воды и влаги в указанное ядро, покрывающий указанное ядро;
- iii) по меньшей мере один внешний слой, покрывающий указанное ядро и указанный внутренний слой, содержащий термочувствительный полимер, характеризующийся температурой перехода золь-гель;

где указанный внутренний слой содержит оксипропилированный крахмал и указанный внешний слой содержит фосфатированный дикрахмалфосфат, ацетилованный дикрахмалфосфат или их комбинацию и

где указанный внешний слой становится растворимым при более высокой температуре, чем внутренний слой при контакте с жидкостью, и между температурами, при которых внутренний и внешний слои становятся растворимыми, есть разница по меньшей мере в 5°C.

2. Композиция по п.1, где внешний слой растворяется в водной среде при 70°C по меньшей мере через 30 с.

3. Композиция по п.2, где внешний слой растворяется в водной среде при 70°C по меньшей мере через 1 мин.

4. Продукт детского питания на жидкой основе, содержащий пробиотические бактерии по п.1, где указанным продуктом является готовая к применению жидкая питательная смесь.

5. Композиция по п.1, где указанным продуктом питания на жидкой основе является продукт детского питания в форме порошкообразной массы, который суспендируется в горячей воде.

6. Композиция по п.1, где указанным продуктом детского питания на жидкой основе является питательная смесь, представляющая собой жидкий концентрат.

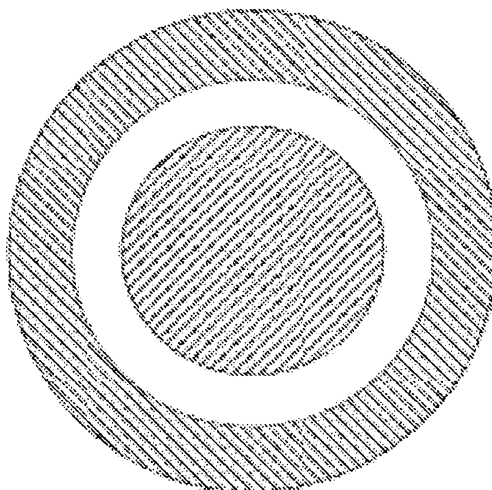
7. Способ получения устойчивых к нагреву и влажности пробиотических бактерий в форме стабилизированных гранул по п.1, включающий стадии:

- i) получения ядер, содержащих пробиотические бактерии и по меньшей мере один субстрат;
- ii) покрытия указанных ядер по меньшей мере одним внутренним слоем с получением таким образом изолированных ядросодержащих гранул;
- iii) покрытия указанных изолированных ядросодержащих гранул по меньшей мере одним внешним слоем, содержащим термочувствительный гелеобразующий полимер;

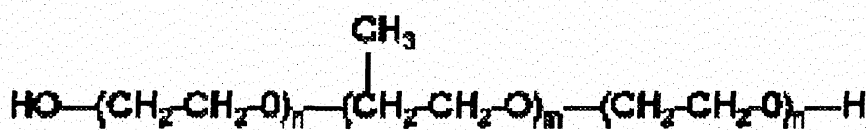
где указанный внутренний слой содержит оксипропилированный крахмал и указанный внешний слой содержит фосфатированный дикрахмалфосфат, ацетилованный дикрахмалфосфат или их комбинацию и

где указанный внешний слой становится растворимым при более высокой температуре, чем внутренний слой при контакте с жидкостью, и между температурами, при которых внутренний и внешний слои становятся растворимыми, есть разница по меньшей мере в 5°C.

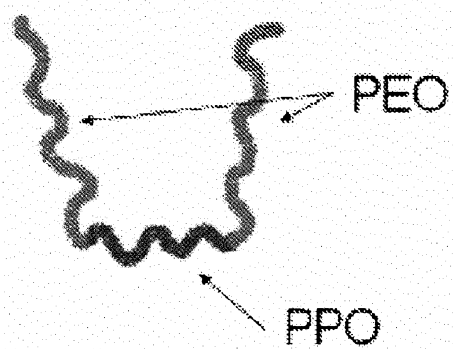
8. Способ по п.7, дополнительно включающий покрытие указанных ядросодержащих гранул, содержащих термочувствительный гель, наружным покрывным слоем, содержащим по меньшей мере один водорастворимый полимер.



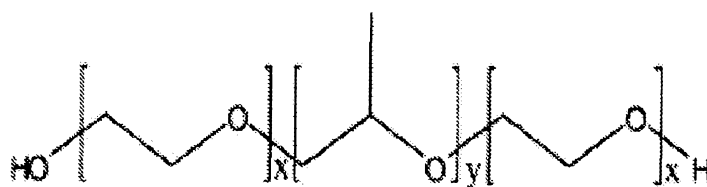
Фиг. 1



Фиг. 2А

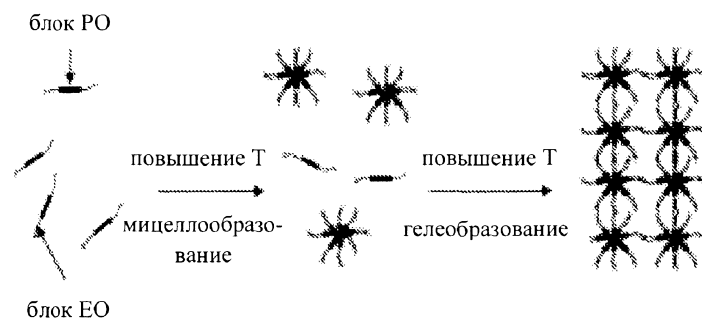


Фиг. 2В

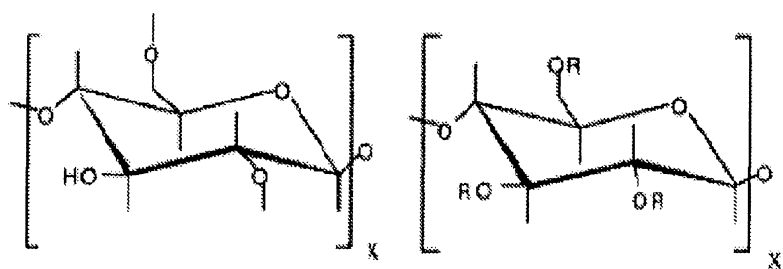


Фиг. 3А

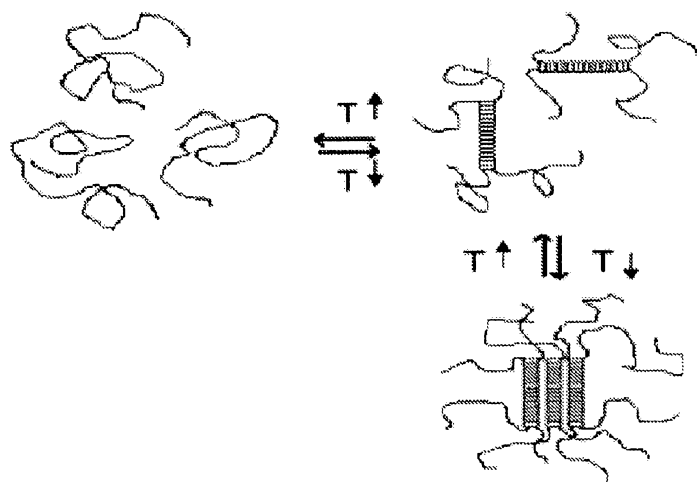




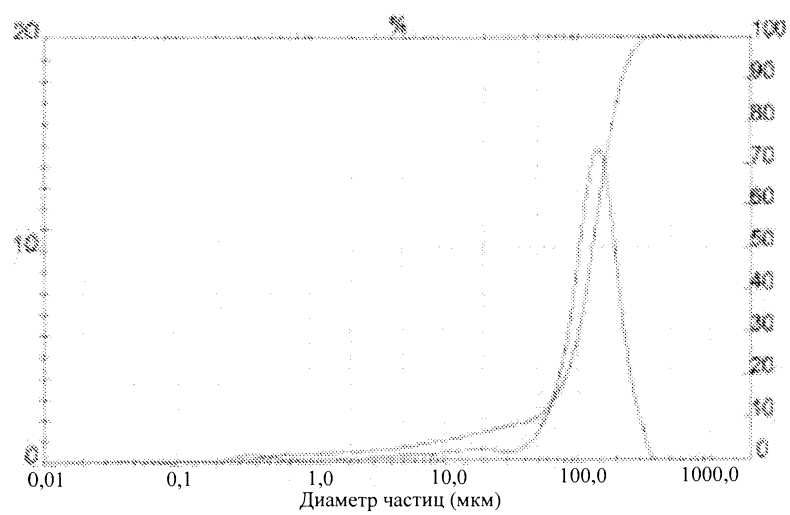
Фиг. 3В



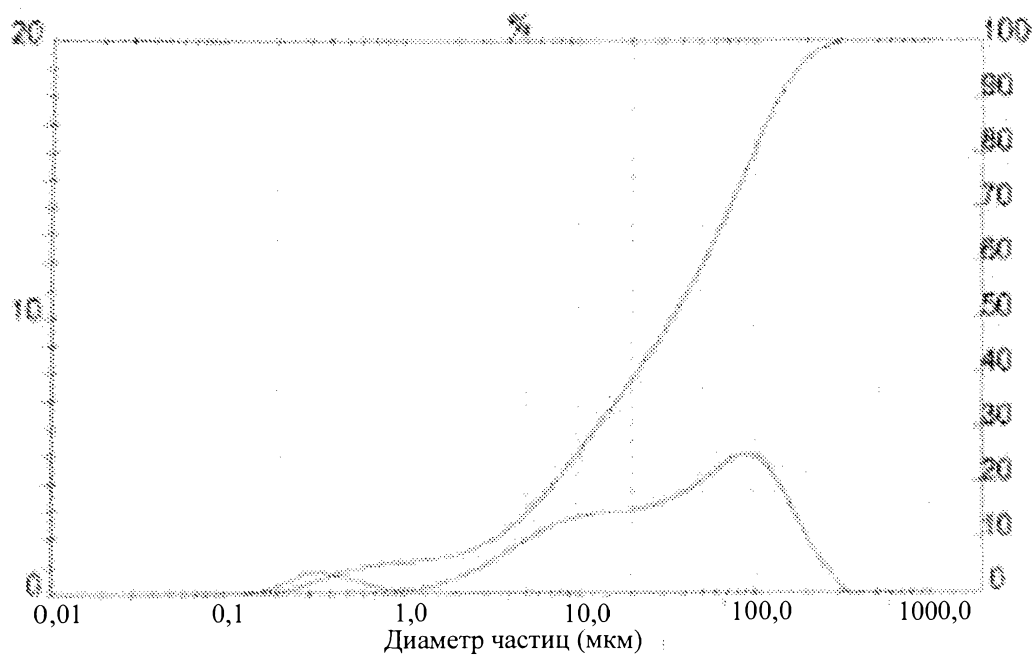
Фиг. 4А



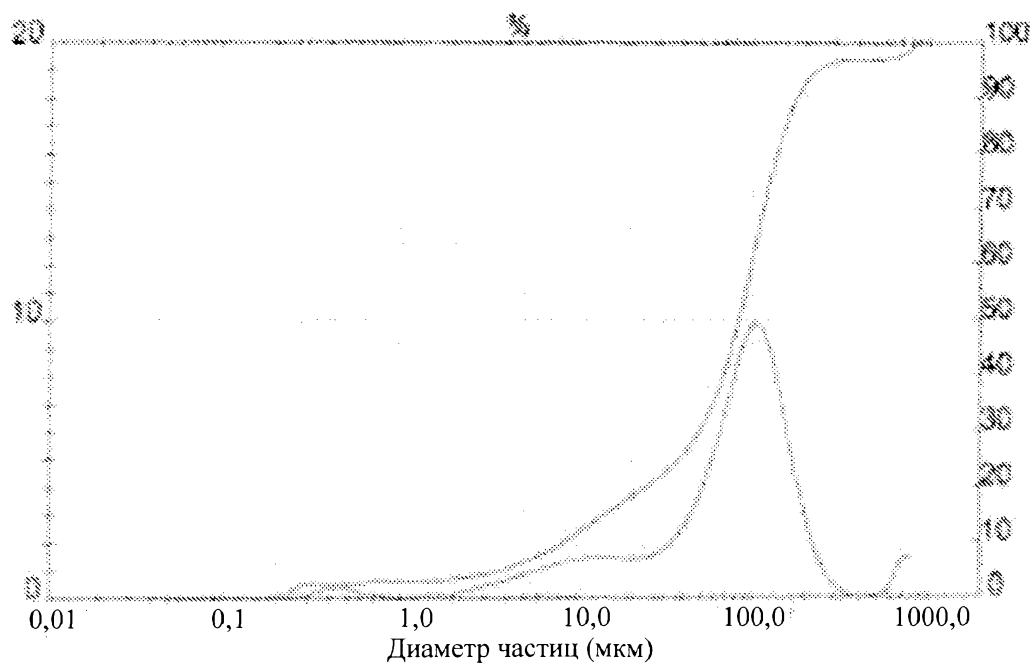
Фиг. 4В



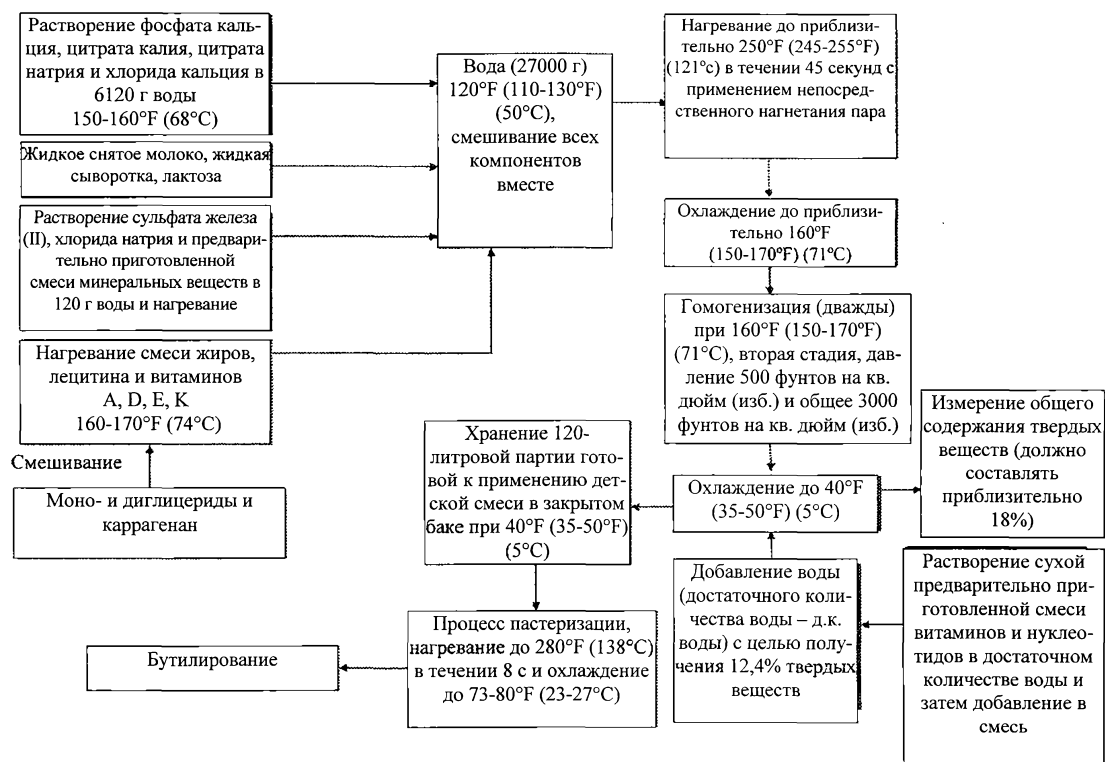
Фиг. 5



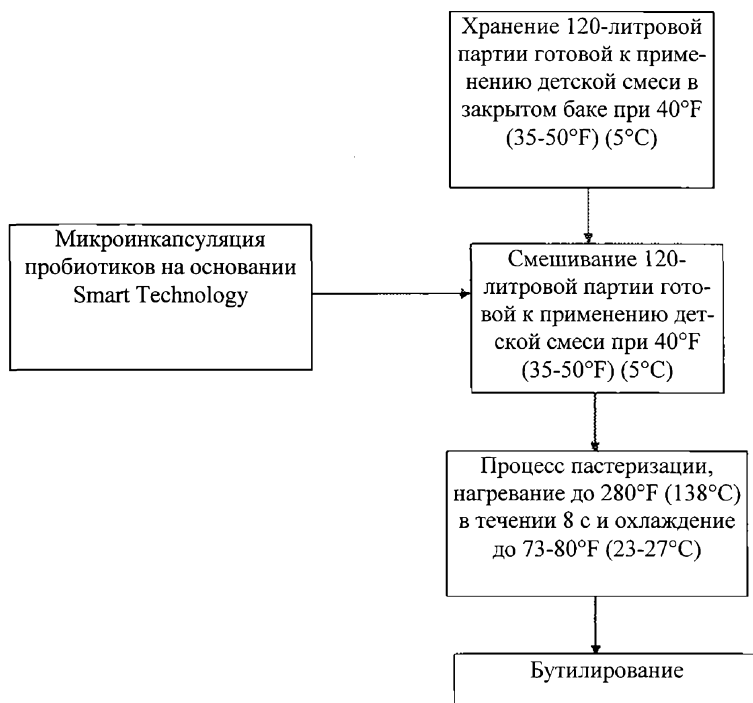
Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9

