

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
B01J 13/02



[12] 发明专利申请公开说明书

A23L 1/22 A23P 1/04
C12N 11/12 C12N 11/14

[21] 申请号 00817529.2

[43] 公开日 2003 年 4 月 23 日

[11] 公开号 CN 1413125A

[22] 申请日 2000.12.13 [21] 申请号 00817529.2
[30] 优先权
[32] 1999.12.22 [33] US [31] 09/469,368
[86] 国际申请 PCT/US00/33673 2000.12.13
[87] 国际公布 WO01/45835 英 2001.6.28
[85] 进入国家阶段日期 2002.6.21
[71] 申请人 巴尔彻姆公司
地址 美国纽约州
[72] 发明人 卡尔·J·巴奇菲科 文兴·吴
马尔塔·弗雷利

[74] 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限责
任公司
代理人 余 刚

权利要求书 3 页 说明书 10 页

[54] 发明名称 敏感物质胶囊化封装
[57] 摘要

本发明涉及一种稳定敏感物质的方法。(a)在控制的气体条件下,将一种敏感物质喷涂于固体载体之上,以减少敏感物质的损失;(b)在控制气体和气流条件下,胶囊化封装喷涂物质,以减少处理过程中敏感物质的挥发,达到稳定敏感物质的目的。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种胶囊化封装敏感物质的方法，包括：

在对敏感物质惰性的气氛下，将敏感物质喷涂到固体载体，以形成喷涂物质；以及

胶囊化封装所述喷涂物质。
2. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述对敏感物质惰性的气体包括氮气、二氧化碳、或氦气。
3. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述固体载体在用敏感物质喷涂之前需要冷却。
4. 根据权利要求 3 所述的方法，其中用氮气冷却所述固体载体。
5. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述固体载体是多孔或半多孔的。
6. 根据权利要求 5 所述的方法，其中所述固体载体是麦芽糊精、二氧化硅、淀粉和淀粉衍生物、树胶、或水凝胶。
7. 根据权利要求 6 所述的方法，其中所述胶囊化封装是在对敏感物质惰性气氛中进行。
8. 根据权利要求 7 所述的方法，其中所述对敏感物质惰性的气氛是无氧的。
9. 根据权利要求 7 所述的方法，其中所述对敏感物质是惰性的气氛是氮气、二氧化碳、或氦气。

10. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中所述敏感物质具有 4.4℃-121℃ (40°F-250°F) 的沸点。
11. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中所述对敏感物质惰性的气氛是无氧的。
12. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中所述敏感物质被喷到所述固体载体上。
13. 根据权利要求 1 所述的方法, 还包括用熔化的封装剂将所述喷涂物质胶囊化封装。
14. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中所获胶囊化封装微粒中封装剂占 10%到 90%。
15. 根据权利要求 14 所述的方法, 其中所获胶囊化封装微粒中封装剂占 20%到 80%。
16. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中所述敏感物质是挥发性物质。
17. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中所述敏感物质是一种氧敏感物质。
18. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中所述敏感物质是生物活性物质。
19. 根据权利要求 18 所述的方法, 其中所述生物活性物质由以下物质中选出: 乳酸杆菌、双裂菌、肠球菌、肌醇六磷酸酶、淀粉酶、脂肪酶、转化酵素、转谷胺酰胺酶、蛋白酶、脂加氧酶、和戊聚糖酶。

-
20. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述敏感物质至少是一种选自由醇类、丙酮、酮类、醛类、有机酸、和抗氧化剂组成的组。

敏感物质胶囊化封装

本发明所属技术领域

本发明涉及胶囊化封装和稳定具有挥发性、温度、和氧敏感物质。

与本发明相关的背景技术

有许多存在于自然界的、或合成的物质，在周围环境条件下具有低稳定性。这些物质经过与存在于大气环境中的氧发生反应可分解、分离、失活等，或在周围的和升高温度的环境中由于挥发而丧失其基本成分。例如香料、香料化合物、芳香剂、香味剂、维生素、营养素（如： ω -3油、类胡萝卜素、维生素A、和维生素E）、醇类、丙酮、酮类、醛类、有机酸、和抗氧化剂、生物活性物质等等，下文统称为敏感物质。

敏感物质可具有单一成分或多种成分，可根据其挥发性水平分类。敏感物质若含有在低温下即可达到沸点的成分即归类为具有高挥发性、高香调、或顶级香调（top notes）一类。具有低沸点成分的一个实例是丁二酮（2,3-Butanedione），其沸点是31℃（88°F），（水的沸点是100℃（212°F））。丁二酮常用于给黄油、咖啡和醋添加奶品风味。

挥发性物质可以由一种单一的低沸点成分组成，或者由具有低沸点、中沸点和/或高沸点成分的混合物组成。中度和低度的敏感物质在环境或升高温度（ $\geq 121^{\circ}\text{C}$ （250°F））时并不挥发，因此，这些物质通常不受大气条件和升高的加工温度影响。挥发性物质中的高香调成分损失常常导致产品中的成分失衡。

挥发性物质中的高香调成分是产品中最敏感的部分。挥发会使高香调成分损失，且温度超过 4.4℃（40°F）时可加速其挥发。在储藏、食品混合（incorporation）、食品加工、甚至冷冻条件下储藏也会发生高香调成分的损失。

有许多方法试图克服保持组方中高香调成分的相关问题。例如，通过加量高香调（高挥发性）部分的组方来弥补损失。然而，这种解决方案没有解决原始产物对应成品不同挥发混合物的相对浓度。而且，预计高香调成分损失量是很困难的。另外，高香调成分的损失在一段时间内一直存在，且其损失量与温度有关，因此，挥发性物质的组成是持续变化的。

另一种释放平衡的高、中、低香调组分的方法已通过胶囊化技术实现。早期尝试使用喷雾干燥和喷雾冷冻技术稳定风味和香氛物质。使用喷雾干燥法，先将某种挥发性物质乳化成具有水溶性保护胶体的水性溶液，例如凝胶和碳水化合物（如阿拉伯树胶、淀粉、糊精）。然后将乳液喷雾至加热的空气柱、或气柱里，以蒸发水分。所获干燥微粒具有水溶性外壳或水溶性胶体的胶囊，至此，将香料一类的挥发性物质以小微滴的形式进行了包结或封装。喷雾冷冻法与喷雾干燥法的区别在于将乳化液喷雾到环境温度空气、或冷冻空气柱里。

美国专利第 3,857,964 号教导了控制性释放香料成分，此香料成分由具有物理惰性的外壳涂层、水软化和膨胀物质的香料微粒组成。在聚合材料里加入挥发性溶剂（如：环乙缩醛化合物）并搅拌，可形成香料微粒。再将得到的香料微粒边搅拌边加入到海藻酸钠溶液中，则香料微粒被包涂，最后将此混合物经过一个限定孔径的小孔送入乳酸钙溶液的室温浴器里。

美国专利第 5,607,708 号提到胶囊化香料物质的形成，此种香料物质具有可食用、不溶于油而溶于水的外壳，包裹着可食用、不

溶于水的内核,该内核在 45℃ 时为液体并含有已溶解或分散在内核里的具有挥发性、溶于油的香料物质。适用于外壳的材料有凝胶、水溶性树胶、淀粉、或糊精。包裹物质可以是不饱和植物油、脂肪和/或部分氢化油、或脂肪。内核物质的加工是非常重要的,内核物质具有相对较低的熔点,所以在低温下挥发性成分易于与其混合,从而减少挥发性成分的损失。共环状离心挤出法 (Coannular centrifugal extrusion) 可用于形成内核物质微粒,同时将壳物质涂于其上。美国专利第 5,399,368 号中利用共环状离心挤出法生产涂布物质,其中可夹带挥发性物质 (如咖啡油)。

美国专利第 5,874,102 教导了胶囊化脂肪酸盐产品,其由一层连续的膜涂布核物质,该膜作为核基质中挥发性物质的屏障。微粒表面可通过直接喷雾法进行涂布。美国专利第 5,558,889 号教导了对含挥发性成分的内核物质直接喷雾的方法,第一步用水性溶液、第二步用凝胶剂。美国专利第 5,004,595 号则教导了使用流化床法制作类似的涂层微粒。

美国专利第 4,689,235 号披露了一种形成胶囊基质组合物的方法,该组合物在 1-10 个大气压下可以压出,并且具有改善的可达到 40% 的装载能力。该胶囊基质由麦芽糊精和氢化辛烯基丁二酸淀粉糊精酯组成。该基质可含有 5 到 40% (重量百分比) 的常规液体或挥发性生物活性组分,通过加热和搅拌的方法加入到容器中。

美国专利第 4,576,826 号涉及一种生产食用香料胶囊的方法。此方法是用食用油和水性香精形成稳定的乳化液,再将乳化液直接喷雾或以滴入的方法逐滴滴到搅动的粉末状食用蛋白、碳水化合物、或其混合物上,以便形成胶囊外壳。冷冻香精可利用冷冻微粒的形式,在固化前将冷冻微粒加入涂层物质里。

当干燥喷雾法和冷冻喷雾法可将液体香料转化成固体微粒时,这些方法本身也存在限制,如要使用大量的空气。对空气中的氧敏

感的化合物会氧化和分解。例如，带有多个双键的物质暴露于氧气会丧失效力和活性，这些物质有共轭亚油酸、 $\omega-3$ 油、鱼油、以及厌氧性生物和兼性厌氧性生物，如双裂菌类生物和乳酸杆菌类生物，但并不限于这两种。另外，这两个过程的加热作用，会导致低沸腾物或敏感物质几乎全部挥发和/或氧化，即使低沸腾物和敏感物质是超量配比的。

发明简述

本发明的目的之一是提供一种温度/氧敏感物质胶囊化封装法。这些温度/氧敏感物质包括：香料、香味剂、营养素、色素、厌氧性细菌及与其有相同特性的物质。采用温度/氧敏感物质胶囊化封装法，这些物质不会由于与氧反应、或温度升高而损失挥发性成分。

本发明的第二个目的是对某些挥发性物质提供保护并阻止其发生不希望的氧化，如：醇类、丙酮、酮类、醛类、有机酸、和抗氧化剂。

本发明的第三个目的是提供提高生物活性化合物稳定性的方法，这些化合物包括：乳酸杆菌、双裂菌、肠球菌、肌醇六磷酸酶、淀粉酶、脂肪酶、转化酵素、转谷胺酰胺酶、蛋白酶、脂（加）氧酶、和戊聚糖酶。

本发明阐明了一种胶囊化技术，可俘获和稳定其中高香调、或敏感性的物质。采用目前的封装技术如干燥喷雾、冷冻喷雾、和流化床技术，几乎无法保留这些物质。

本发明阐明了一种胶囊化包结敏感物质的方法，其中需要：在一种对挥发性物质来说是惰性的环境里，将挥发性物质喷涂到固体载体上形成一种喷涂物质，再以胶囊的形式包结此喷涂过的物质。

发明详述

首先，在一个密封的反应器里将敏感物质，如挥发性液体喷涂到一个固体载体上。然后在反应器中充氮气、二氧化碳、或其他任何对敏感物质稳定的惰性气体，以置换所有不符合条件的空气。下一步则是将喷涂过的物质在同一个容器内胶囊化包结，或者在另一容器内进行包结。

将载体置于一个可密封且能够进行机械搅拌的容器内。优选机械性搅拌可产生流化床。接着密封容器，引入惰性气体置换氧气。适合的惰性气体包括：二氧化碳、氮气、和氦气，但不限于此。惰性气体还可起到类似毯子的作用。之所以选择惰性气体是因为它不会同挥发性物质和载体发生反应。然后搅动载体物质。

搅动液体物质（氧敏感物质）以确保其完全均化。在液体物质没有暴露于空气或氧气的条件下，将其通过喷嘴导入密封的容器中（例如用泵）。喷嘴用来形成小液滴，而小液滴更易被载体物质吸收。喷雾所用时间是依液体喷到固体之上的增加水平而定，且这段时间要确保液体完全吸收以形成自由流动的粉末。在加入挥发性液体物质时，要搅动或搅拌载体以确保液体物质均匀地分布到固体载体上。

典型的挥发性液体物质具有大约华氏 4.4°C-121°C (40°F-250°F) 的沸点，较好 10°C-37.8°C (50°F-100°F)，优选是 15.6°C-26.7°C (60°F-80°F)。挥发性物质的实例包括：香料、香料化合物、芳香剂、香味剂、维生素、营养素（如： ω -3 油、类胡萝卜素、维生素 A 和维生素 E）、酒精、丙酮、酮、乙醛、有机酸、抗氧化剂和精炼油，但挥发性物质并不限于此。挥发性物质的实例还有：柠檬油、荷兰薄荷油、香草提取物、大蒜油、肉桂提取物和其他植物中提取的精炼油。

其他敏感性物质包括生物活性混合物，这些生物活性混合物包括：乳酸杆菌、双裂菌、肠球菌、肌醇六磷酸酶、脂加氧酶、和戊聚糖酶，但并不限于此。

该载体可以是任何多孔或半多孔物质，例如（但不限于）麦芽糊精、糊精、二氧化硅、淀粉、树胶或水凝胶。该载体的选择是基于其俘获液体物质的能力。合适的载体包括 N-ZORBIT M 和 K-4484，但合适的载体并不仅限于这两种。N-ZORBIT M 是来源于木薯的一种木薯麦芽糊精，K-4484 是一种具有高溶解性及优良透明度的木薯糊精并是温和的调味品。N-ZORBIT M 和 K-4484 都是国立淀粉和化学制品公司（National Starch and Chemical Company）的产品。

适宜的载体微粒的大小约为 50 到 2000 微米，较好 100 到 1000 微米，优选 200 到 500 微米。挥发性液体物质和固体载体都是可食用的。

按重量计算液体往固体载体上的加载水平，大约是重量的 1% 到 70%，较好是 5%到 40%，更好 10%到 30%，优选 15%到 25%。本领域技术人员应知每一种产品所需挥发性物质的量。例如，大蒜刺激性较强，因此应像肉桂一样要求较低的加载浓度，而苹果汁则可能需要较高的浓度。

在加入液体物质之前，载体需要冷却，例如用液氮冷却载体，液氮的温度在零下 198℃到零下 208℃之间。液体物质也可以冷却到 4.4℃（40°F）以下，并且在加载到载体上的过程中一直保持冷却。如果需要，也可给容器加一个冷却罩，使容器在喷涂过程中一直保持冷却状态。

任何适合的搅拌器，如搅动式搅拌器、螺条混合机、或 V 型搅拌机都可用在本发明中，将液体涂布到载体上。

在挥发性液体喷涂到固体载体上形成喷涂物质后，喷涂物质既可在进行上述喷涂过程的同一个容器中胶囊化，也可在另一个容器中进行胶囊化。在一个优选实施例中，将喷涂物质从密封的搅拌器中移出，置于为胶囊化固体微粒设计的反应器里。不论哪种情况，胶囊化反应器必需是密封的。将反应器需充以氮气、二氧化碳、或任何其他对挥发性物质惰性的适合气体，以置换所有不符合条件的空气。优选该容器具有搅拌和加热内部物质的装置。

任何适合的胶囊密封材料都可使用。较适合的胶囊密封材料是脂质物质，例如动物、植物、矿物和其改性体中提取的单烃、双烃和三烷基甘油、蜡及有机酯，但并不限于这些脂质。实例包括甘油三酯盐，如大豆油、棉籽油、菜籽油、牛脂油、棕榈核油及长链脂肪酸酯，以及醇类，如巴西棕榈蜡、蜂蜡、麸皮油、牛脂及棕榈核油。适宜的脂质物质的熔点最好是大约 15.6°C - 93.3°C (60°F - 200°F)。

具体的胶囊材料非限定性地包括 NATIONAL 46、CAPSUL 和 N-LOK。NATIONAL-46 是一种低粘度产品，用于柑橘类香料的封装，如橙子、柠檬和其他柔和的香料油。CAPSUL 是一种改良的从白玉米中提取的食物淀粉，用于封装香料、clouds、维生素和调味品。N-LOK 是一种低粘度产品，用于封装香料、脂肪、油及维生素。NATIONAL、CAPSUL 及 N-LOK 都是国立淀粉和化学制品公司的产品。

在一个优选实施例中，先将胶囊物质熔化，再将液化的物质泵入胶囊化反应器中。该流速根据此方法中胶囊化反应器的类型而定，并为本领域技术人员所熟知。在反应器里用本领域技术人员已知的方法使含有挥发性物质的载体液化，如将惰性气体强行向上驱赶使其穿过微粒层，使微粒形成连续循环、翻滚作用。由于微粒是流化 (fluidized) 的，液化物质喷涂到流动微粒上。

所获胶囊化微粒中的胶囊剂（涂层）占重量的百分比大约为10%到90%，较好为20%到80%，优选为30%到50%。

优选实施例的详细描述

实施例 1 一种温度和氧敏感性生物活性物质——冻干嗜酸性乳酸杆菌（*Lactobacillus acidophilus*）的胶囊化方法

将嗜酸性乳酸杆菌的培养物冻干并碾磨做成粉末状制品，粉末状制品可用在凝胶胶囊上。然而，冻干嗜酸性乳酸杆菌培养物的粉末状制品在外界条件下若没有进行适当的储藏（如冷藏或冷冻），很快会失去其生物效能或活性，因为微生物对潮湿和升高的温度很敏感。微生物对氧也很敏感，但对氧的敏感程度与对潮湿的敏感度相比不那么明显，因为嗜酸性乳酸杆菌是兼性的，即它在有氧和无氧的条件下均可生存。下面所描述的胶囊化技术证明了在快速储藏条件下（如40℃）可提高微生物的稳定性。

将粉末状冻干的嗜酸性乳酸杆菌培养物导入一胶囊化容器内，如一流化床及类似容器，该容器已经适当消毒。围绕胶囊封装容器、流经整个工作间（如一间屋子）的气流需要除湿，以减少可能的湿度对微生物的影响。容器中的微生物也需要用惰性气体隔离，如氮气，以减少可能存在的氧气对整个封装过程的影响。当胶囊封装开始时，在将合适的已熔化了涂层剂喷雾到胶囊封装容器之前，微生物培养基里的内部温度需逐步升高至15.6℃-48.9℃（60°F-120°F）的范围内。要连续进行喷雾熔化涂层剂，直到获得理想的涂层厚度，而此厚度由上文所述的保护性厚度决定。将获得的一批产物，即冻干的嗜酸性乳酸杆菌，随后从封装容器中释放出来，筛分大小适合的微粒并包装成品。

下表是未进行胶囊化封装的冻干嗜酸性乳酸杆菌（对照），以及两种不同涂层厚度胶囊化封装的嗜酸性乳酸杆菌的稳定性比较。

胶囊 1 和胶囊 2 涂层分别是 15% 和 25%。封装过程明显地影响了原始的冻干嗜酸性乳酸杆菌的活性和生物效能，这一影响可在初始的 CFU 值中反映出来，因为表上所列举出的对照、胶囊 1 和胶囊 2 的样品具有相同的重量。在对照评估其储藏期之前，所有的冻干嗜酸性乳酸杆菌分别以冷藏（4℃，适宜的储藏条件）、室温（20℃，正常的分发渠道到零售点）、或升高温度（40℃，破坏性的）的环境中储藏 4 周。到达 4 周时，对照样品与胶囊 1 和胶囊 2 的样品比较，对照样品存活的细胞数量至少有两倍对数值的减少，因此提示了胶囊封装形式可延长储藏期。

	温度和储藏期限（天）								
	4℃			20℃			40℃		
样品	0 ^A	14	28	0	14	28	0	14	28
对照	4.44 ^B	1.12	3.0	4.44	2.36	3.88	4.44	1.22	5.6x10 ⁷
胶囊 1	3.76	1.2	3.88	3.76	2.0	4.92	3.76	1.6	9.2x10 ⁹
胶囊 2	3.48	1.92	2.84	3.48	1.2	2.24	3.48	1.12	9.6x10 ⁹

^A 培养天数

^B 表示数目 x10¹⁰cfu/g（或 10,000,000,000 菌落结构单位/克）

实施例 2：使用温度和/或氧敏感物质法胶囊化封装天然柠檬油

众所周知，天然柠檬油易于氧化。另外，柠檬油含有一些高挥发性成分，这些高挥发性成分形成柠檬油浓郁香味的特征，如熟悉这些物质的人士（如香料化学家）所期待的。下面所述的胶囊封装技术展示出其可成功地俘获柠檬油的高挥发性成分，当柠檬油释放出来时，可产生强烈的感官效果。

一般而言，先将柠檬油喷涂到已选择好的如淀粉或麦芽糊精载体上，这一步是以喷雾的方式将柠檬油液体喷到合适的装置里，如螺条混合机、V 型搅拌机或其他搅拌机，搅拌机可使柠檬油和载体充分混合。在整个喷涂过程中，搅拌机被氮气或其他惰性气体覆盖

以减少氧化。根据喷涂的香料物质，搅拌机可进行隔离。根据预定的对氧和升温敏感的柠檬油、其他香料、或其他液体物质加载水平，在搅拌机里的混合过程大约要 10 到 30 分钟。接着将喷涂过的、已同固体微粒混合在一起的柠檬油排放到被氮气或其他惰性气体封闭和覆盖的胶囊化封装器中。

当胶囊封装开始时，在胶囊封装器里将喷涂过的柠檬油逐步升温至 15.6°F-65.6°F (60°F-150°F)。当一批量的柠檬油温度达到预定温度时，将融化了的涂层剂以雾状喷到含有需喷涂的柠檬油封装器里。根据对柠檬油或其他香料所需保护的度决定涂层厚度，熔解的喷涂剂的喷雾在预定水平停止。将完成的一批产品，如胶囊化封装的柠檬油，从封装容器中排放出来，筛选出大小适合的微粒并包装成品。

尽管本发明已经参照优选实施例进行了说明，但是，对于本领域的技术人员来说，本发明可以有各种更改和变化。本发明的各种更改、变化、和等同物由所附的权利要求书的内容涵盖。