



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112493494 A

(43) 申请公布日 2021.03.16

(21) 申请号 202010916622.4	A23L 29/256 (2016.01)
(22) 申请日 2020.09.03	A23L 29/238 (2016.01)
(66) 本国优先权数据	A23L 29/00 (2016.01)
201910869523.2 2019.09.16 CN	A23C 9/16 (2006.01)
(71) 申请人 谢驰南	A23C 9/156 (2006.01)
地址 150000 黑龙江省哈尔滨市南岗区阿	A23C 9/152 (2006.01)
什河街112号B栋1801室	A23C 9/154 (2006.01)
(72) 发明人 谢驰南	A23P 10/30 (2016.01)
(74) 专利代理机构 北京名华博信知识产权代理	A23L 29/30 (2016.01)
有限公司 11453	A23L 29/269 (2016.01)
代理人 李中强	A23L 29/231 (2016.01)
(51) Int.Cl.	A23L 29/244 (2016.01)
A23L 33/19 (2016.01)	
A23L 33/125 (2016.01)	
A23L 33/17 (2016.01)	

权利要求书1页 说明书13页

(54) 发明名称

含有乳铁蛋白和唾液酸的组合物及其制备方法和用途

(57) 摘要

本发明涉及一种组合物及其制备方法和用途,特别是含有乳铁蛋白和唾液酸的组合物及其制备方法和用途。属于食品组合物、加工技术方面的技术领域。含有乳铁蛋白和唾液酸的组合物,其中,所述的组合物包括但不限于:乳铁蛋白和唾液酸,两种组份按照重量份计算的比例为:(5-50):1;优选重量份为(20-40):1;最优选为30:1。用本发明产品的方法得到的产品在同等混合时间的情况下,提高了混匀率近50%;整体粉剂的挂壁率减少左右80%,浪费减少了58%左右;整体粉剂的流动性提高65%,生产效率提高了45%左右;同时,提高了乳铁蛋白和唾液酸的抗热性。

1. 含有乳铁蛋白和唾液酸的组合物,其特征在于:所述的组合物包括但不限于:乳铁蛋白和唾液酸,两种组份按照重量份计算的比例为:

(5-50):1;

优选重量份为(20-40):1;

最优选为30:1。

2. 如权利要求1所述的组合物,其特征在于:所述的组合物中还包括有0.5-2重量份的阳离子胶体。

3. 根据权利要求2所述的组合物,其特征在于,所述的胶体为变性淀粉、结冷胶、刺槐豆胶、魔芋胶、糊精、卡拉胶、黄原胶、果胶、微晶纤维素、海藻酸丙二醇酯、明胶、琼脂、瓜尔豆胶、海藻酸钠中的一种或多种,其中优选使用卡拉胶。

4. 根据权利要求3所述的组合物,其特征在于,所述的胶体优选三种胶体的组份和重量份的组合为:

卡拉胶、瓜尔豆胶、海藻酸丙二醇酯的组合,三种优选组合胶体的重量份比例为(1-2):(1-2):(1-2)。

5. 根据权利要求3所述的组合物,其特征在于,所述的胶体优选四种的组份和重量比例为:

卡拉胶、刺槐豆胶、魔芋胶、瓜尔豆胶的重量份比例为(1-2):(1-2):(1-2):(1-2);

卡拉胶、黄原胶、果胶、瓜尔豆胶的重量份比例为(1-2):(1-2):(1-2):(1-2);

黄原胶、刺槐豆胶、魔芋胶、卡拉胶的重量份比例为(1-2):(1-2):(1-2):(1-2);

糊精、卡拉胶、黄原胶、海藻酸钠的重量份比例为(1-2):(1-2):(1-2):(1-2)。

6. 如权利要求1-5中任意一项所述组合物的制备方法,其特征在于:

先将可加热的三维混合机的温度设置为50-60度,等到混合机内的温度分布均匀以后,将唾液酸和乳铁蛋白加入混合机,混合10-20分钟之后,加热到65度,加入一部分胶体,混合20-30分钟,再加入余下的胶体,继续混合20-30分钟,然后将温度降低至40-45度,再混合10-20分钟,将温度降低至室温,加入其它粉剂辅料,再混合30-40分钟,混合结束。

7. 如权利要求1-5中任意一项所述组合物的用途,其特征在于:将所述的组合物用于婴儿调制乳粉。

8. 如权利要求1-5中任意一项所述组合物的用途,其特征在于:将所述的组合物用于营养补充粉。

9. 如权利要求1-5中任意一项所述组合物的用途,其特征在于:将所述的组合物用于营养补充片剂。

## 含有乳铁蛋白和唾液酸的组合物及其制备方法和用途

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种组合物及其制备方法和用途,特别是含有乳铁蛋白和唾液酸的组合物及其制备方法和用途。属于组合物、加工技术方面的技术领域。

### 背景技术

[0002] 唾液酸(Sialicacid)即N-乙酰神经氨酸,分子式为 $C_{11}H_{19}NO_9$ ,N-乙酰神经氨酸(N-acetylneuraminicacid)在自然界分布最广的,主要是动物细胞膜或分泌液的糖蛋白、糖脂质或细菌荚膜物质等的组成糖。在糖蛋白或糖脂质中,由于2位的酮基形成糖苷键而使它位于糖侧链的非还原性末端,其阴电荷或特有的化学结构使其具有各种生理特异性。在自然界中从病毒直至动物都非常广泛地分布着水解除去末端N-乙酰神经氨酸的酶(神经氨酸苷酶)通过处理这个酶所发生的生理活性变化,已明确了这个末端酸性糖残基的作用。例如这个糖残基构成红血球细胞膜的流感病毒的结合部位,并在血浆糖蛋白与肝细胞的相互辨认或淋巴细胞对循环途径的辨认机制方面起主要作用。生物合成途径虽在动物与细菌里多少有些不同,但都经过N-乙酰甘露糖胺或它的6-磷酸酯,由特异性的焦磷酸酶催化与CTP反应生成CMP-N-乙酰神经氨酸后,由糖基转移反应纳入糖链。

[0003] 研究表明,唾液酸在婴儿生长发育中有很重要的生物学功能,包括:提高婴儿的记忆力和智力水平;抗识别作用;抗病毒作用;能够抑制白细胞粘附与抗炎作用等。但是,现有产业中生产的包含有唾液酸成分的婴儿配方奶粉,生产、运输、存储过程中对于唾液酸的损耗很大。研究表明,唾液酸在婴儿生长发育中有很重要的生物学功能,包括:提高婴儿的记忆力和智力水平;抗识别作用;抗病毒作用;能够抑制白细胞粘附与抗炎作用等。但是,没有产业化生产包含有唾液酸成分的婴儿配方奶粉,也没有完备的配方及工艺。

[0004] 唾液酸是广泛存在于生物系统中的一类天然糖类化合物,是人类大脑认知发育必要的营养素,具有重要的生物学功能,如细胞识别、生存、繁衍、生物膜流动、细胞内吞作用等。外源性唾液酸的供给可以提高动物大脑中神经节苷脂的浓度,增加动物的学习能力,尤其是认知水平。有研究表明小鼠幼仔在唾液酸营养摄入不足的情况下认知和行为均出现了障碍,而唾液酸补充充足后认知能力明显提高;食用了含有高剂量的唾液酸配方奶粉后小猪的学习和记忆能力明显高于食用普通配方奶粉的小猪。因此,研究者认为出生后早期的唾液酸营养摄入可以为以后长期的认知发育奠定基础。

[0005] 临床研究方面,Dida等通过双盲试验证实给0-6个月的婴儿补充高唾液酸的奶粉可以增加血清中神经节苷脂的含量,并能促进认知能力的发展。目前研究发现乳源唾液酸在凝乳酶凝集干酪过程中产生的酪蛋白糖巨肽(CGMP)中含量较高。CGMP除为人体提供大量的唾液酸外,这种生物活性肽具有促进双歧杆菌增殖的功能,抑制病毒和毒素的感染,抑制过敏反应,同时可作为苯丙酮尿症(PKU)患者的营养食品等作用。

[0006] 另外,母乳中含有丰富的营养物质,如乳铁蛋白等,有益于增强婴幼儿的抵抗力。

[0007] 然而,现实中存在许多母乳不足的现象,这便需要选择其他产品辅助增加婴幼儿的免疫力。目前市面上最常见的即为配方奶粉,有众多品牌,如雀巢、雅培、荷兰诺优能等,

并且根据不同需求,有多种功能化婴幼儿配方奶粉,并满足不同年龄段婴幼儿生长周期所需的基本营养成分。但是市面上的配方奶粉大多缺少母乳中的部分有益成分,很难真正实现提高婴幼儿免疫力,促进生长发育的效果。因此,众多企业、学者都致力于开发出一种更接近母乳营养成分的配方粉,以提高婴幼儿的免疫力。

[0008] 我们关注的另外一种组份,即乳铁蛋白(LF),又称lactotransferrin(LTF),为运铁蛋白中的一种多功能糖蛋白。乳铁蛋白是一种球状糖蛋白,其分子量介于76~80kDa不等,广泛存在于各种分泌液中,如牛奶、唾液、眼泪、和鼻涕。乳铁蛋白也存在于中期的嗜中性粒细胞中,并由一些腺泡细胞分泌。乳铁蛋白可以从牛奶中提取或利用重组DNA技术获得。人的初乳的乳铁蛋白浓度最高,其次是人类的乳汁,牛奶中浓度最低(150毫克/升)。

[0009] 乳铁蛋白是人体免疫系统的组分之一,它具有抗菌活性(抗细菌剂,抗真菌剂),是先天防御的一部分,主要存在于粘膜中。乳铁蛋白保护婴儿使其免受细菌等病原侵害。乳铁蛋白还相互DNA和RNA、多糖和肝素之间相互作用,并在这些受体-配体复合物中表现出一定的生理功能。

[0010] 乳铁蛋白参与铁元素的跨膜转运,控制血液中铁离子的平衡和分泌。它存在于人类和其他哺乳动物的奶汁、血浆和嗜中性粒细胞中,是哺乳动物的分泌物:如唾液、胆、泪水和胰腺,成分中主要蛋白质。乳汁的乳铁蛋白的浓度不同,从人的初乳中的7g/L到成熟乳中的1g/L。

[0011] X-射线衍射表明,乳铁蛋白是一个多肽链,此肽链包含约700个氨基酸和两个同源球状域:N-环和C-环。N-环对应于肽链中的第1-333个氨基酸残基,而C-环与第345-692个氨基酸残基对应,这两个域的两端由一段短链 $\alpha$ -螺旋相连接。每个环由两个子域(亚域):N1、N2和C1、C2组成,并包含一个铁结合位点和一个糖基化位点。乳铁蛋白糖基化程度可能会有所不同,因此,乳铁蛋白的分子量介于76~80kDa不等。乳铁蛋白的稳定性与其糖基化程度成成相关关系。

[0012] 乳铁蛋白属于碱性蛋白质,其等电点为8.7,它以两种形式存在:富含铁形式的holo-lactoferrin和不含铁形式的apo-lactoferrin。两者有不同的三级结构:apo-lactoferrin的特点是有一个“开放式”的N-环和一个“封闭式”的C-环,而holo-lactoferrin两个环都是“封闭式”的。每个乳铁蛋白分子能可逆地结合两个铁,锌,铜或其它金属离子。两个结合位点分别位于两个蛋白球状域中。每个离子结合六个配体:四个来自肽链中的配体(2个酪氨酸残基、1个组氨酸残基和1个天冬氨酸残基)和2个碳酸根或碳酸氢根离子。

[0013] 乳铁蛋白与铁元素形成红色的复合物;其对铁的亲和力比运铁蛋白高出300倍。在弱酸性介质中的亲和力增加。当出现炎症时,这种特性有利于铁从运铁蛋白转移至乳铁蛋白中,因为炎症由于乳酸和其他有机酸的积累常常造成组织的pH值降低。人乳中乳铁蛋白的饱和铁浓度约为10%~30%(100%代表所有的乳铁蛋白分子中含有2个铁原子)。表明,乳铁蛋白不仅涉及铁、锌、和铜离子的转运,而且能够调节这些离子的吸收量。溶液中锌和铜离子的存在并不影响乳铁蛋白的铁结合能力,甚至可能增加。

[0014] 乳铁蛋白在血浆和分泌液中存在不同的聚合物的形式:单体形式到四聚体形式。乳铁蛋白更倾向于以聚合物的形式存在于体内外,特别是当浓度很高时。研究发现,在生理条件下是四聚体是乳铁蛋白的主要存在形式。

[0015] 乳铁蛋白的低聚合形态主要取决于蛋白质的浓度,而多聚合形态的形成则强烈受到 $\text{Ca}^{2+}$ 的影响。 $\text{Ca}^{2+}$ 存在时,当浓度为 $10^{-10}\sim 10^{-11}\text{M}$ 时,乳铁蛋白主要以单体形式存在;而但浓度提高到 $10^{-9}\sim 10^{-10}\text{M}$ 后,单体会转化成为四聚体形式。一般血液中乳铁蛋白的浓度都处于单体和四聚体过渡浓度之间,因此乳铁蛋白在血液中存在单体和四聚体的聚合态。乳铁蛋白的许多功能特性取决于其寡聚态形式。比如,乳铁蛋白单体可以紧密地结合DNA,而四聚体形态却没有这样的特性。

[0016] 乳铁蛋白可以改变病毒的空间构象,使病毒丧失了和人体宿主细胞受体结合的能力。乳铁蛋白可以在受体表面形成保护层,从而阻止了病毒和人体细胞的粘附。

[0017] 依据近几年国内外研究,外源性补充乳铁蛋白可以很好的起到抗病毒的作用。另外,大量学术论文证明唾液酸可以作为病毒抑制剂,因此,乳铁蛋白联合唾液酸是很好的抗病毒制剂。

[0018] 乳铁蛋白和唾液酸联合使用,有利于增强免疫力,使婴儿更健康成长。

[0019] US8524658B2中公开了一种乳铁蛋白组合物利用于促进大脑发育的产品,其中也提到了唾液酸(sialic acid)是已知的人乳多聚糖和神经组织的重要成分。但是文中对于工业生产中的关注并不足够,仅仅公开了使用量等一些信息。

[0020] JP2009542226A中明确提到了唾液酸和乳铁蛋白可以在配方奶粉中使用,专利中涉及到了多种成份,但是并没有明确两者之间的比例关系,而关注的是唾液酸的结合形式和乳铁蛋白的使用量,也并没有注意到实际生产中,微量元素的混合均匀问题和各种物理反应的问题。

[0021] 中国专利申请CN108029768A公开了一种含乳铁蛋白和益生菌的婴幼儿配方奶粉,将益生菌和乳铁蛋白同时添加到婴幼儿配方奶粉中,通过益生菌调节婴幼儿的肠道菌群,辅助乳铁蛋白抵御外界微生物的入侵。但是,美国俄亥俄州辛辛那提儿童医院医疗中心的一位教授与其科研团队证明,表达CD71受体的红血细胞(CD71+细胞)能抑制6日龄小鼠的免疫反应。他们也发现,人脐血中CD71+细胞同样具有独特的免疫抑制特性,但成年小鼠的CD71+细胞却没有这些特性,该结果表明,免疫抑制特性只限于新生儿。研究人员同时指出,新生儿的免疫系统虽然被抑制,但其益生菌的生长能被改善。由此可见,新生儿的益生菌足以实现自给自足,额外添加新的益生菌很有可能引起其自身益生菌繁殖紊乱,对新生儿的生长反而产生负面效果。

[0022] CN109007037A的一种增强婴幼儿免疫力的组合物及其产品,该组合物按照重量份数计,包括30-60份奶粉、0.05-2份乳铁蛋白、5-30份浓缩乳清蛋白、5-15份益生元、20-50份脱盐乳清粉、1-5份

[0023] 乳白蛋白、0.1-2份N-乙酰神经氨酸和0.003-0.05份叶酸类化合物。但是按照这个配比的乳铁蛋白和N-乙酰神经氨酸并不能为人体所最好的利用,关键在于身体消化道内的损耗,同时,两者的分子距离太远而无法被人体同时利用。

[0024] 目前存在的问题是,乳铁蛋白和唾液酸同时补充的产品很少,更没有专门保持两种组份的稳定组合物出现,因为两种都是非常好的营养补充剂,目前的产品中同时补充两种补充剂的产品大多数集中于婴儿奶粉,都会在生产的过程中造成很大的损耗,而且存在着在人体中吸收不合理的现象。还有一个重要的问题,就是由于颗粒大小、电荷存在等因素,使得两者的混合很难特别均匀,由于微量使用的组份非常重要,所以是非常不利于最终

产品的均匀稳定的。

### 发明内容

[0025] 本发明的目的:发明一种含有乳铁蛋白和唾液酸的组合物及其制备方法和用途,组合物或者含有组合物的产品,提供组合物在相应胶体存在下的实际生产工艺中的混料均匀问题,同时保持两种组份不被破坏,能够保持产品的均匀和稳定,使最终产品不但能够满足人体的营养需要,而且利用率高。

[0026] 问题研究:

[0027] 为了提高最终产品的混合均匀度和组份最大程度的保持原有功能,我们认真的研究了生产工艺,经过改善,我们不但在这两方面得到了很大的进展,而且还提高了混合产品的口味。

[0028] 通常来讲,干混的工艺是最常用的,但是由于组份的颗粒大小不同,带有电荷不同,粘度不同,都会在混料的过程中产生不均匀和结粒的现象。干混是一种广泛用于多种工业的工艺,例如药物制造以及食品和动物饲料生产。混合是食品工业生产具有恒定性能的产品并获得不同性质(例如颜色,质地,味道和浓度)的均匀性的重要步骤。在最常见的营养强化乳粉中,干混法的原料是采用的是大包装基粉,所述的基粉是指用牛乳或羊乳及其加工制品(乳清粉、乳清蛋白粉、脱脂乳粉、全脂乳粉等)为主要原料,加入部分或不加入营养素和其它辅料,通过湿法工艺生产的婴幼儿配方乳粉的半成品),所以为了防止在混料过程中因外包装污染而感染物料,在此阶段要对原料外包装吸尘、扒皮,对内包装再吸尘杀菌后送入下道工序。

[0029] 在预处理过程中,具体操作如下:将检验合格的大包装基粉分步实施第一次吸尘、第一次扒皮、第二次吸尘,然后送入隧道杀菌和传输;同时将预备添加的经检验合格的各种添加剂和营养素等原料进行吸尘后送入杀菌隧道杀菌和传输。接下来就是混料和包装了。其中,混料的问题就在于均匀度。

[0030] 在混合粉末食品的过程中,操作两种或更多种组分应该能够使存在的不同材料的单个颗粒均匀分布。特别是对于一些较为特殊的组份,比如唾液酸。唾液酸在乳粉中的添加量较少,量少意味着难以混合均匀。并且唾液酸的pH值大约为1.8-2.3(2%溶液),口感方面来说是非常的酸,如果不混合均匀,会非常影响最终产品的口感。

[0031] 混合是否均匀受到很多因素的影响,包括:

[0032] 粒径:粉剂颗粒大小会直接影响粉剂的流动性。越小的颗粒,就会有越大的接触面积和越大的分子间作用力,从而就会越导致粉剂间的凝聚。越小的颗粒,在同等水分含量的情况下,表面张力会更高,粉剂会更加凝绝,且不易流动;

[0033] 粉的含水量。粉的含水量越大,粉剂的流动性就会越小,因为液体桥的形成和颗粒之间的毛细力。液桥在温控不当的情况下会发展成为是固体桥:凝固;

[0034] 粉的成分。很多粉剂原料都多多少少包含了一些无定型的玻璃状组份,例如,无定形糖和麦芽糊精,玻璃化转变温度(Tg:The glass transition temperature)非常重要,因为无定形组分可能变粘。

[0035] 粉的堆积密度(简称粉密度,bulk density and tapped density):粉的密度取决于很多方面,比如颗粒本身的性质,分子间作用力(范德华力),是否带有电荷以及电荷量,

糖脂蛋白以及水的含量,颗粒直径等。粉的密度必须处于一个范围,才能保证较高的生产质量。

[0036] 本发明的组合物,其中,

[0037] 本发明的一种含有乳铁蛋白和唾液酸的组合物,其中,所述的组合物包括但不限于:乳铁蛋白和唾液酸,两种组份按照重量份计算的比例为:

[0038] (5-50):1;

[0039] 优选重量份为(20-40):1;

[0040] 最优选为30:1;

[0041] 上述的组合物中还包括有0.5-2重量份的阳离子胶体;

[0042] 上述的胶体为变性淀粉、结冷胶、刺槐豆胶、魔芋胶、糊精、卡拉胶、黄原胶、果胶、海藻酸丙二醇酯、明胶、琼脂、瓜尔豆胶、海藻酸钠中的一种或多种;其中优选使用卡拉胶,具体的原因我们会在下文中清楚的描述。

[0043] 上述的胶体优选卡拉胶、瓜尔豆胶、海藻酸丙二醇酯的组合,三种优选组合胶体的重量份比例为(1-2):(1-2):(1-2);

[0044] 本发明产品对于阳离子胶的依赖度比较高,发明人做了几种胶体组合物,发明人试验了两种组合的情况,不如三到四种胶体组合的效果好,下述四种的组合并非穷举,也有几种情况差强人意,发明人经过认真筛选,优选的选择有如下:

[0045] 黄原胶、刺槐豆胶、魔芋胶、卡拉胶的重量份比例为(1-2):(1-2):(1-2):(1-2);

[0046] 糊精、卡拉胶、黄原胶、海藻酸钠的重量份比例为(1-2):(1-2):(1-2):(1-2);

[0047] 卡拉胶、刺槐豆胶、魔芋胶、瓜尔豆胶的重量份比例为(1-2):(1-2):(1-2):(1-2);

[0048] 卡拉胶、黄原胶、果胶、瓜尔豆胶的重量份比例为(1-2):(1-2):(1-2):(1-2);

[0049] 先将可加热的三维混合机的温度设置为50-60度,5-20分钟后,等到混合机内的温度分布均匀,将唾液酸和乳铁蛋白加入混合机,混合10-20分钟之后,加热到65度,加入一部分胶体,混合20-30分钟,再加入余下的胶体,继续混合20-30分钟,然后将温度降低至40-45度,再混合10-20分钟,再等待一段时间后,将温度降低至室温,即得到本发明的唾液酸和乳铁蛋白组合物;

[0050] 可以进一步加入其它粉剂辅料,再混合30-40分钟,混合结束。得到如奶粉、强化营养剂等产品。

[0051] 可以预见地,在混合的过程中,会有一些比例的蛋白质分子在60-65摄氏度下其折叠结构的链条会展开,但是蛋白质的比例非常非常低,所以说这个损失是微不足道的,并且当温度下降时还有一部分蛋白质的展开是可逆的,会恢复成原来的结构;并且,在此温度的条件下,大部分的蛋白质分子的官能团仍然能够保持原始的作用。

[0052] 此外,凝胶颗粒通过将蛋白质分子包裹在内部来保护其免受加热的影响。

[0053] 优选地,先加入的胶体的重量占总重量的三分之一到二分之一为优选,经过了很多次试验,在这个比例范围内,最终产品的分散度最佳。

[0054] 其中,更优选的唾液酸和乳铁蛋白混合的分批加入的混合方式,即先加入一半重量的唾液酸,在与乳铁蛋白完全混合后,时间的范围约在10-30分钟,然后在加入胶体之前加入剩余一半重量的唾液酸,继续混合约5-10分钟。这样的优点在于,更进一步的解决了我们前边提到过唾液酸的口味问题,加入一半量混合均匀后,再加入一半混合,比直接全部加

入混合的均匀度要继续提高分散度约3-5%。

[0055] 两个量少的原料提前混合,有助于帮助最后的粉剂混合均匀,提供唾液酸和乳铁蛋白分子结合的机会,50-60的温度下,唾液酸和乳铁蛋白都不会被破坏,但是分子运动会加强,提高了混匀率和结合率;

[0056] 我们在这里强调一下,上述的胶体,在实际生产中最常用的还是我们提到的优选胶体组成和重量份比例,即:卡拉胶、瓜尔豆胶、海藻酸丙二醇酯的组合,更有选的生产使用比例为1:1:1,当然,利用如上述比例(1-2):(1-2):(1-2)也是效果不错的。

[0057] 本发明中,卡拉胶的最佳选择是:K型卡拉胶(kappa-carrageenan,也可以称为角叉菜胶)和I型卡拉胶(iota carrageenan),因为它们只溶于温度在40到70摄氏度之间的热水和热牛奶中。此外,它们只会在某些阳离子存在的情况下凝胶化。这意味着我们可以通过使用具有阳离子的赋形剂(例如Ca,Mg)来生成具有不同质地的两种类型的奶粉。

[0058] 此外,使角叉菜胶与其他水胶体不同的最重要特性之一是其与乳蛋白相互作用的能力。角叉菜胶与牛奶的高反应性是由于角叉菜胶分子中带负电的酯硫酸酯基团之间的强静电相互作用,以及牛奶酪蛋白胶束的强正电荷。另一种相互作用形式是通过在角叉菜胶的酯硫酸酯基团与构成蛋白质的氨基酸的羧酸残基之间建立的连接。与蛋白质的反应性取决于许多因素,例如角叉菜胶的浓度,蛋白质的类型、温度、pH和蛋白质的等电点。角叉菜胶与乳蛋白复合的能力与其水凝胶特性相结合,使其成为稳定和凝胶化乳制品的有效成分。

[0059] 角叉菜胶的质量要求:粒度分布80%百分比通过200目,水分含量低于15%,pH 7.0-10.0。

[0060] 另外两个胶体也应该是80%的通过200目,水分含量低于15%。

[0061] 为了更好的定量比较本发明的方法和现有技术中普通的混合方法,发明人测试了15组对比数据,经过本发明的加热混合、分步加入的方法下,比常规的混合方式的产品均匀度提高的范围在9.6-11.2%之间;

[0062] 混合均匀度与称量精度、系统稳定性并称为配料系统的三大性能指标。配合料的均匀程度,不仅影响到后续工艺设备的性能指标,并直接关乎最终产品的品质。尤其是在婴儿奶粉的行业,配合料的均匀度直接影响到每一次食用的营养均衡度,如果配料混合不匀,还可能造成中毒的现象产生。

[0063] 顺着这个方法的思路,发明人进一步发现,混合后直接冷却会产生微小的结块现象,会对产品使用时造成一定的影响,经过了进一步的试验,发明人得到了有利于改进此问题的生产方式,即混合的同时进行逐级降温的方式。

[0064] 上述的组合物用于婴儿调制乳粉。

[0065] 上述的组合物用于营养补充粉。

[0066] 上所述的组合物用于营养补充片剂。

[0067] 有益效果

[0068] 整体效果而言:

[0069] 在同等混合时间的情况下,提高了混匀率近50%;整体粉剂的挂壁率减少左右80%,浪费减少了58%左右;整体粉剂的流动性提高65%,生产效率提高了45%左右;提高了乳铁蛋白和唾液酸的抗热性(在封袋时候一定程度上保护了它们)

[0070] 加入胶体,口感度提升,且不影响消化吸收;

[0071] 经过发明人长期研究和实验,是基于如下机理:加入胶体粉剂是为了形成一种包裹系统,将唾液酸和乳铁蛋白的结合分子与胶粒分子通过氢键,范德华力和其他非共价键,以及物理粘性结合在一起,构成混合大分子颗粒。提高温度是为了提高分子振动,提高包裹成功率,以及降低含水量。经过试验验证,的确是基于这个机理在试验上可行,是有效果的。

[0072] 包裹之后的混合大分子:

[0073] 1. 整体颗粒表面较光滑,更加适合后期装袋;

[0074] 2. 由于包裹,降低了分子间的范德华力,也降低了氢键的作用力;

[0075] 3. 减少了唾液酸和乳铁蛋白与辅料粉剂的强电荷作用力;

[0076] 4. 整个加热过程提高了水分蒸发率,减少了含水量,所以降低了液桥(liquid bridge)和毛细力(capillary forces),降低了结块强度(caking strength),于是降低了凝聚力(cohesive);

[0077] 5. 包裹系统可以在一定程度上保护乳铁蛋白和唾液酸在通过热封的时候不被破坏;

[0078] 研究与分析:

[0079] 发明人发现胶体是带有电荷的,在电荷的存在下,本发明的组合物可以按照重量份的比例非常好的结合在一起,同时由于胶体的存在,在混合生产的过程中损耗非常小;

[0080] 究其胶体带点的原因是在胶体中存在的微粒准确地说是胶团,胶体就是由胶团组成的。胶团是由胶核、吸附层、扩散层构成的。胶核又是由许多分子或其他微粒聚集而成的,它具有强吸附能力,在胶核的外围存在着一个双电层,即吸附层和扩散层。通俗地说,胶核吸附了带某种电荷的离子后,形成胶粒,带电荷的胶粒又可进一步吸附带相反电荷的离子。其中胶粒中的离子层叫吸附层,由胶粒再吸附的离子层叫扩散层。由于胶粒具有较大表面积,吸附能力强,吸附离子和它紧密结合难以分离,因此,胶体中带电荷的胶粒能稳定存在。而胶粒再吸附带相反电荷离子的能力相对较小,吸附的离子容易分离。胶团是电中性的。所以说胶粒是带电的,而胶体则是电中性的。说明:胶粒带电可以是吸附作用,也可以是电离作用。

[0081] 本发明的第二个技术关键点是经过发明人长期研究,发现20-50个唾液酸聚合物,可以结合一个乳铁蛋白上的点,在带有电荷胶体的作用下,结合非常稳定地以物理状态结合,不但不影响人体吸收,而且在加工的时候还能够保护唾液酸和乳铁蛋白不被破坏,这是本发明的一个非常重要的发明点,发明人在出现了此构思后,经过了数次的试验并把每一次试验的混合产品送检,根据两个成份的损耗反推哪一种胶体和加工方法更优,总结出来了是由于胶体电荷的存在,使得唾液酸和乳铁蛋白的结合非常好,有利于人体的利用,同时保护两者不被破坏,增加了最终使用率。

[0082] 本发明的另外一个优点是,将两者提前在胶体存在下组成单独使用的组合物,便于在使用时候在产品里分散,有利于生产出来的产品具有稳定性,避免因为混合不均匀导致使用时营养分配不均匀的现象发生。

[0083] 本发明还有一个创新点,就是经过了验证的逐级降温的混合,经过发明人的多次试验,发现混合后的降温时,如果降温太快,会导致结块的问题,还有就是混合并不均匀的问题,骤然降温会导致的问题,通过本发明的逐级降温方法能够很好的解决。

[0084] 我们应该理解,上述的混合方法是一个意会的混合方式,因为发明人不可能穷举

的方式试验所有的温度并检查混合均匀度,但是发明人已经根据常规方法中的大部分逐级降温的方法都试验过了,本发明公开的方法中时间、温度范围都是最优的范围。

### 具体实施方式

[0085] 本发明的实施方式意在解释发明,而不是限制本发明的保护范围,本领域任何普通技术人员都应该能够清楚地知道和理解,按照说明书中公开的比例范围是可以完整无误地实施本发明的,任何在因为牛奶奶源的不同而导致的营养成份上的略微差别不应该作为本发明实施例与说明书不一致的理由,所以本发明旨在保护添加营养物质的宗旨,而不是要将比例特别严格地限定在某一个具体的数值上。

[0086] 干混法生产所使用的设备如下:

[0087] 传输设备,包括粉料输送机、传送带、传送链条、密封传递窗、升降货梯;通风设备,包括中央空调、空气过滤器、臭氧发生器;预处理设备,包括吸尘平台、吸尘器、隧道式杀菌机;混料设备,包括操作平台、货架、三维混合机、干粉混合搅拌机;包装设备,自动罐装机、压盖机、喷码机,操作平台;计量设备,电子称、空气压力表、自动计量罐装机;仓储设备,货架、地托、叉车;卫生设备,工具消毒柜、洗衣机、工作服消毒柜、风淋室,臭氧发生器、酒精喷雾器、吸尘器、垃圾箱等;检验设备,分析天平、烘箱、离心机、电炉、杂质度过滤机、蛋白质测定装置、不溶度指数搅拌器、通风橱、干湿热灭菌器、水浴锅等。

[0088] 实施例1

[0089] 本发明的含有乳铁蛋白和唾液酸的组合物,按照如下的方法制备:

[0090] 先将可加热的三维混合机的温度设置为50度,经过20分钟,即等到混合机内的温度分布均匀以后,将唾液酸和乳铁蛋白加入混合机,混合10分钟之后,加热到65度(此处设置为用100w的功率加热),加入一半重量的胶体混合物,混合20分钟,再加入余下一半重量的胶体,继续混合20分钟,然后将温度降低至40度,再混合10分钟,然后停止控温,自然将温度降低至室温,加入其它粉剂辅料,再混合30分钟,混合结束。

[0091] 上述的胶体为卡拉胶、瓜尔豆胶、海藻酸丙二醇酯的组合,三种优选组合胶体的重量份比例为1:1:1。

[0092] 乳铁蛋白和唾液酸,两种组份按照重量份计算的比例为:30:1。

[0093] 实施例2

[0094] 本发明的含有乳铁蛋白和唾液酸的组合物,按照如下的方法制备:

[0095] 先将可加热的三维混合机的温度设置为60度,经过30分钟,即等到混合机内的温度分布均匀以后,将唾液酸和乳铁蛋白加入混合机,混合20分钟之后,加热到65度(此处设置为用100w的功率加热),加入占总重量的三分之一的胶体,混合30分钟,再加入占总重量的三分之二的胶体,继续混合30分钟,然后将温度降低至45度,再混合20分钟,将温度降低至室温,加入其它粉剂辅料,再混合40分钟,混合结束。

[0096] 上述的胶体为卡拉胶、瓜尔豆胶、海藻酸丙二醇酯的组合,三种优选组合胶体的重量份比例为1:2:2。

[0097] 乳铁蛋白和唾液酸,两种组份按照重量份计算的比例为:50:1。

[0098] 实施例3

[0099] 本发明的含有乳铁蛋白和唾液酸的组合物,按照如下的方法制备:

[0100] 先将可加热的三维混合机的温度设置为55度,经过25分钟,即等到混合机内的温度分布均匀以后,将唾液酸和乳铁蛋白加入混合机,混合15分钟之后,加热到65度(此处设置为用100w的功率加热),加入一部分胶体,混合25分钟,再加入余下的胶体,继续混合25分钟,然后将温度降低至42度,再混合15分钟,将温度降低至室温,加入其它粉剂辅料,再混合35分钟,混合结束。

[0101] 上述的胶体为卡拉胶、瓜尔豆胶、海藻酸丙二醇酯的组合,三种优选组合胶体的重量份比例为2:1:1。

[0102] 乳铁蛋白和唾液酸,两种组份按照重量份计算的比例为:5:1。

[0103] 实施例4

[0104] 本发明的含有乳铁蛋白和唾液酸的组合物,按照如下的方法制备:

[0105] 先将可加热的三维混合机的温度设置为50度,经过30分钟,即等到混合机内的温度分布均匀以后,将唾液酸和乳铁蛋白加入混合机,混合20分钟之后,加热到65度(此处设置为用100w的功率加热),加入五分之二重量份的胶体,混合20分钟,再加入余下五分之三重重量份的胶体,继续混合30分钟,然后将温度降低至40度,再混合20分钟,将温度降低至室温,加入其它粉剂辅料,再混合30分钟,混合结束。

[0106] 上述的胶体为卡拉胶、瓜尔豆胶、海藻酸丙二醇酯的组合,三种优选组合胶体的重量份比例为1:2:1。

[0107] 乳铁蛋白和唾液酸,两种组份按照重量份计算的比例为:20:1。

[0108] 实施例5

[0109] 本发明的含有乳铁蛋白和唾液酸的组合物,按照如下的方法制备:

[0110] 先将可加热的三维混合机的温度设置为55度,经过20分钟,即等到混合机内的温度分布均匀以后,将唾液酸和乳铁蛋白加入混合机,混合15分钟之后,加热到65度(此处设置为用100w的功率加热),加入一部分胶体,混合25分钟,再加入余下的胶体,继续混合30分钟,然后将温度降低至42度,再混合12分钟,将温度降低至室温,加入其它粉剂辅料,再混合35分钟,混合结束。

[0111] 上述的胶体为卡拉胶、瓜尔豆胶、海藻酸丙二醇酯的组合,三种优选组合胶体的重量份比例为1:1:2。

[0112] 乳铁蛋白和唾液酸,两种组份按照重量份计算的比例为:40:1。

[0113] 实施例6

[0114] 操作方法同实施例1,其中的胶体组合物为:糊精、卡拉胶、黄原胶、海藻酸钠的重量份比例为1:1:1:1。

[0115] 实施例7

[0116] 操作方法同实施例2,其中的胶体组合物为:卡拉胶、黄原胶、果胶、瓜尔豆胶的重量份比例为1:1:1:1。

[0117] 实施例8

[0118] 操作方法同实施例3,其中的胶体组合物为:黄原胶、刺槐豆胶、魔芋胶、卡拉胶的重量份比例为1:1:1:1。

[0119] 实施例9

[0120] 操作方法同实施例4,其中的胶体组合物为:卡拉胶、刺槐豆胶、魔芋胶、瓜尔豆胶

的重量份比例为1:1:1:1。

[0121] 实施例10

[0122] 操作方法同实施例5,其中的胶体组合物为:卡拉胶、黄原胶、果胶、瓜尔豆胶的重量份比例为1:1:1:1。

[0123] 实施例的效果分析:

[0124] 对于最终产品的分散度,需要从两个方面去理解均匀的含义:一是宏观上查找粉体各个部位(各种粉末含量)是否均匀;二是研究微观上检查各种粉末颗粒与颗粒之间是否均匀弥散。

[0125] 宏观均匀:这是第一个层面的均匀,从宏观上要求容器上部与下部、左部与右部的取样化验,结果必须是各种粉体配方比例一致,并且容器内不能出现物料死角,即是宏观上的均匀。比如三维混合机和V型混合机其混合原理是重力扩散型,容易达到宏观上的均匀,即设备容器中上部与下部均匀一致。

[0126] 宏观上均匀的检验方法是:

[0127] 一、从料桶的上、中、下、左、右均匀取样品;

[0128] 二、取样品的数量较大,50克-100克;

[0129] 三、每个取样中的各粉体含量差别满足检验标准;

[0130] 四、两个取样直接的差别满足检验标准。

[0131] 微观均匀:这是第二个层面的均匀(要求更高的精细化均匀),从微观上取小样(小样批量的大小决定了检验精度的高低要求)观察,其颗粒间各种粉体是均匀弥散分布的,并且符合粉体配方比例,这就是微观上的均匀。普通的三维混合机,由于缺乏对微观颗粒与颗粒之间的剪切手段,所以难以达到微观上的均匀弥散。

[0132] 只有一个层面的均匀不是真正的均匀,只有同时达到两个层面的均匀才达到实用化标准。比如,宏观各部分检验粉体基本均匀一致,而微观取小样检验发现颗粒抱团、没有充分弥散,因此并未达到均匀标准。

[0133] 微观上均匀的检验方法是:

[0134] 一、增加取样的数量和取样的位置;

[0135] 二、减小取样的量,量少至1克或几克;

[0136] 三、小样中的各粉体含量满足检验标准;

[0137] 四、小样内部的各种粉体颗粒在显微镜下呈现均匀弥散状态,没有同种粉末聚集;显微镜观察法(微观上颗粒均匀性检测)显微镜也是一种常用的混合均匀度检验方法。直观、并且能够检查微观状态下粉体颗粒的均匀弥散性;

[0138] 检测指标:

[0139] 1.使用100mL量筒测量堆积密度;将样品自由落入圆筒中直至约50mL,并根据圆筒中粉末的重量和体积计算堆积密度,通过使用自动振实密度分析仪测量的振实密度。通过使用气体比重计测量真密度;

[0140] 2.使用烘箱测量水分含量;

[0141] 3.通过使用粒度分析仪(mastersizer3000E)测量粒度分布;

[0142] 4.通过使用粉末流变仪来评估粉末流动能力;

[0143] 5.进行显微镜观察以分析颗粒形状和表面。

[0144] 在做了多组不同混合方式的样本后,分别按照上述方式进行测量,得到本发明的方法,这个是在数据的支持下得到的结果,但是可以得知,大部分都是通过简单的定性对比得到的哪一个方法得到的产品更优,而无法定量的方式得到数据对比。也就是说,以上的检测方法并不是本发明的重点,都是常规的本领域普通技术人员即可以掌握的方法。

[0145] 其中,关于测量粒度分布是一个非常重要的指标,本发明采取如下的方法:使用的振实密度仪符合国家标准GB/T 5162-2006/ISO3953:1993,参照美国药典、欧洲药典标准原理。样品筒在一个周期内,自动旋转一定角度,保证粉面呈水平状态,从而保证粉面高度的测量精度。保证样品的测试精度误差 $\leq \pm 1\%$ ;100次/分、200次/分、250次/分、300次/分。配置3种玻璃样品筒,容积分别为25mL 50mL 100mL进行检测;结论,利用分级降温、升温,预先混合的方式,部分添加的方法混合,得到的粒度分布效果相对来说是最佳的。

[0146] 关于稳定性试验:

[0147] 我们做了长期稳定性试验(货架期和常温留样)和加速实验(6个月),完全符合标准要求。将样品存放在不同的条件下,温度从4度至50度,同时不同的光照条件;在不同的时间间隔评价产品,典型的是2、4、8和12周,做微生物挑战试验;决定样品的稳定性,如果样品在高温下8周内基本没有变化,那么它在室温下应该可以稳定1年。

[0148] 成份定量测试实验

[0149] 1.唾液酸检测

[0150] 检测样品:实施例1-12

[0151] 检测方法:GB10765-2010;唾液酸以高效液相色谱法检测,使用C18(250mm $\times$ 4.6mm,5 $\mu$ m)色谱柱;检测条件为:柱温30 $^{\circ}$ C;荧光检测器激发波长373nm,发射波长448nm;流速1mL/min;进样量为10 $\mu$ L;流动相选择为甲醇:乙睛:超纯水,配比8:9:84。

[0152] 2.蛋白质检测采用本领域中常用的方法,本发明中采用的是商业购买获得的试剂盒。

[0153] 表1的结果显示,经过本发明的方法后得到的产品,制备成调制乳粉,经过对于最终产品的检测,指标为100g产品中唾液酸、乳铁蛋白含量和总蛋白含量,是为了检唾液酸,乳铁蛋白,总蛋白会不会在加温混粉的时候被破坏。

[0154] 表1

项目	含量 g/100g 调制乳粉		
	唾液酸	乳铁蛋白	总蛋白
实施例 1	0.33	1.10	85.11
实施例 2	0.34	1.10	84.62
实施例 3	0.34	1.08	85.00
实施例 4	0.33	1.09	83.98

[0155]

[0156]

实施例 5	0.32	1.11	84.92
实施例 6	0.31	1.10	83.39
实施例 7	0.30	1.07	84.00
实施例 8	0.33	1.08	85.00
实施例 9	0.34	1.10	84.61
实施例 10	0.33	1.11	83.70

[0157] 感官测评:

[0158] 表2是乳粉均匀性和口味的评分标准

[0159]

评分	等级	评分的标准	
		冲调性	气味
10	非常好	下沉时间 $\leq 10$ 秒;小白点数目 $\leq 10$ 个;杯壁无小白点;无团块	乳粉特有香味,气味自然没有苦味
8-9	好	11秒 $\leq$ 下沉时间 $\leq 20$ 秒;少量的小白点,颗粒细小;杯壁上小白点和絮片数目 $\leq 10$ 个;1 $\leq$ 团块 $\leq 5$ ;团块较小	乳粉特有的乳香不浓,略微有苦味
6-7	一般	21秒 $\leq$ 下沉时间 $\leq 30$ 秒;少量的小白点,小白点周边有细小颗粒;杯壁上有少量的小白点和絮片;1 $\leq$ 团块 $\leq 5$ ;团块较大	乳粉特有的乳香不浓,稍有植物油味道,略微有苦味
3-5	不好	31秒 $\leq$ 下沉时间 $\leq 40$ 秒;大量的小白点和絮片,中间和四周无明显区别;6 $\leq$ 团块 $\leq 10$ ;团块较大	有其他的异味,苦味比较重
<3	非常不好	41秒 $\leq$ 下沉时间;大量的小白点和絮片,中间和四周无明显区别;11 $\leq$ 团块;杯壁有大量小白点和絮片并不下落	乳香味不浓同时还有其他的异味存在,苦味浓

[0160] 根据上述的标准,将本发明的实施例1-12的评分如下表3

[0161] 表3本发明实施例的评分(15人评测组,取平均分,单独细节分数限于篇幅并未附上,仅仅将小数点后保留两位的平均分附上)

[0162]

	得分	
	冲调性	气味
实施例 1	9.22	9.31
实施例 2	8.92	9.06
实施例 3	9.03	9.05
实施例 4	9.31	9.26
实施例 5	9.21	9.18
实施例 6	8.79	8.92
实施例 7	8.61	8.63
实施例 8	8.92	8.89
实施例 9	8.58	8.61
实施例 10	8.68	8.72