

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045899**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | | | |
|---------------------------------------|------------|---------------|---|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | 2024.01.16 | (51) Int. Cl. | <i>A61K 9/00</i> (2006.01)
<i>A23K 50/00</i> (2016.01)
<i>A23L 33/195</i> (2016.01) |
| (21) Номер заявки | 202292160 | | <i>A61K 47/02</i> (2006.01)
<i>A61K 47/12</i> (2006.01) |
| (22) Дата подачи заявки | 2021.01.19 | | <i>A61K 47/36</i> (2006.01)
<i>A61K 47/42</i> (2017.01) |

(54) **ПЕНА ДЛЯ ДОСТАВКИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИНГРЕДИЕНТОВ**

- | | |
|--|-------------------|
| (31) 62/963,726 | (56) US-A-4089987 |
| (32) 2020.01.21 | CA-A-1094866 |
| (33) US | EP-A1-0012490 |
| (43) 2022.10.31 | |
| (86) PCT/US2021/013941 | |
| (87) WO 2021/150501 2021.07.29 | |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ВЕТМЕДИКА ГМБХ (DE);
УЭСТГЕЙТ БАЙОМЕДИКАЛ
ЛИМИТЕД (IE) | |
| (72) Изобретатель:
Фолан Майкл Э., Фолан Дэвид Э. (IE) | |
| (74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU) | |

- (57) Изобретение обеспечивает систему доставки функциональных ингредиентов, включающую один или несколько функциональных ингредиентов, практически однородно диспергированных в матриксе, где указанный матрикс содержит: i) компонент яичного белка, содержащий от 1 до 50% белка; ii) по меньшей мере два термостойких и/или термочувствительных желирующих агента, где по меньшей мере двумя желирующими агентами являются желатин и агар, причем соотношение желатина к агару находится в диапазоне от 1:1 до 10:1; iii) регулятор pH; iv) один или несколько пластификаторов и/или увлажнителей; и v) один или несколько источников воды. Функциональные ингредиенты - такие как лекарства, питательные добавки, растительные вещества и витамины. Матрикс включает пену, полученную путем физического сдвига яичного белка, для достижения увеличенной доступной дозы и улучшенных характеристик высвобождения функциональных ингредиентов на поверхности кожи и слизистых оболочек для улучшения здоровья. Жевательное лакомство двойного действия для собак включает два компонента: гибкую основу и начинку, где начинка содержит указанную систему доставки, в котором гибкая основа имеет форму и предназначена для уменьшения зубного налета и зубного камня посредством механического воздействия в процессе жевания, и в котором жевательная основа имеет резервуар/полость для начинки. В описании также представлен способ применения системы доставки.

B1

045899

045899

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к области полезных для здоровья компонентов или функциональных ингредиентов, включая лекарственные средства и питательные вещества, и системы доставки полезных для здоровья компонентов или функциональных ингредиентов.

Уровень техники

Функциональные ингредиенты, включая лекарственные препараты, такие как антибиотики, антисептики и дезинфицирующие средства для местного применения, предназначенные для лечения или профилактики инфекционных заболеваний, и питательные вещества, включая витамины, аминокислоты и незаменимые жирные кислоты, предназначенные для улучшения здоровья и самочувствия людей и животных, приобретают все большую популярность, о чем свидетельствует огромный рост отрасли, связанной с их изготовлением, производством и распространением.

Среди различных классов функциональных ингредиентов многие растворимы в воде, некоторые растворимы только в масле, в то время как некоторые являются амфипатическими, демонстрируя частичную растворимость в масле и воде наподобие поверхностно-активного вещества.

Растворимость любого функционального ингредиента сильно влияет на соответствующий способ его доставки в организм человека или животного, особенно при пероральном применении, когда функциональный ингредиент предназначен для воздействия при поступлении или пребывании в желудочно-кишечном тракте, а также при местном применении и при нанесении на слизистые оболочки, когда функциональный ингредиент предназначен для воздействия на поверхности или в коже или слизистых оболочках, а также для воздействия на структуры, находящиеся на этих поверхностях, такие как волосы, ногти и зубы.

Композиции из плохо растворимых функциональных ингредиентов обычно содержат вспомогательные вещества, предназначенные для улучшения растворимости, абсорбции и/или времени пребывания на предполагаемой поверхности. Доступная доза любого функционального ингредиента в таких композициях также ограничена количеством композиции, которое можно нанести на предполагаемую поверхность, и миграцией или высвобождением функционального ингредиента из композиции на намеренной поверхности или внутри нее.

Было разработано несколько различных систем доставки с целью усовершенствования способов доставки различных добавок или функциональных ингредиентов. Например, был разработан ряд инкапсулированных композиций, которые инкапсулируют или сохраняют функциональные ингредиенты в различных стекловидных, синтерированных или жевательных матриксах кондитерского типа. Как правило, кондитерские изделия служат в качестве твердого непрерывного матрикса для активного ингредиента или добавки. Активный ингредиент доставляется в соответствии со скоростью растворения кондитерского матрикса, что придает устойчивый вкус во рту. Измельчение кондитерских изделий является решением для потребителя, позволяющим ускорить высвобождение активного ингредиента, но это решение может быть нежелательным, поскольку могут возникнуть проблемы с зубами и/или скорость высвобождения включенного в него активного ингредиента может перестать быть оптимальной. В зависимости от способа изготовления кондитерского матрикса активный ингредиент может подвергаться порче или повреждению из-за тепловых и/или механических воздействий в процессе производства. Часто высокую скорость порчи из-за жестких условий обработки компенсируют повышением дозы активного ингредиента в кондитерском матриксе, однако это дорогостоящий способ, приводящий к потерям части активного ингредиента. "Устойчивый" вкус, который прессованная таблетка или стеклообразный матрикс могут вызывать во рту, также может рассматриваться как не очень привлекательный в контексте доставки активных ингредиентов, особенно если вкус неприятный.

Соответственно, необходимо создать систему для эффективной доставки функционального ингредиента (ингредиентов) с улучшенными характеристиками растворимости и высвобождения, в частности, для амфипатических и жирорастворимых функциональных ингредиентов.

Сущность изобретения

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения предложена система доставки функциональных ингредиентов, включающая один или несколько функциональных ингредиентов, практически однородно диспергированных в матриксе, где указанный матрикс содержит:

- i) компонент яичного белка, содержащий от 1 до 50% белка;
- ii) по меньшей мере два термостойких и/или термочувствительных желирующих агентов, где по меньшей мере двумя желирующими агентами являются желатин и агар, причем соотношение желатина к агару находится в диапазоне от 1:1 до 10:1;
- iii) регулятор pH;
- iv) один или несколько пластификаторов и/или увлажнителей; и
- v) один или несколько источников воды.

В частном случае системы доставки по меньшей мере два желирующих агента дополнительно включают пектин.

В частном случае системы доставки указанный регулятор pH представляет собой лимонную кислоту.

В частном случае системы доставки указанных один или несколько функциональных ингредиентов представляют собой функциональную эмульсию.

В частном случае система доставки включает два или более функциональных ингредиента.

В частном случае система доставки дополнительно включает хелатирующий агент.

В частном случае системы доставки хелатирующий агент представляет собой полифосфат.

В частном случае системы доставки полифосфат представляет собой гексаметафосфат натрия.

В частном случае системы доставки указанные один или несколько функциональных ингредиентов выбраны из группы лекарственных средств, растительных средств, питательных добавок, витаминов, минералов, ферментов, гормонов, белков, полипептидов и антигенов.

В частном случае система доставки дополнительно включает подсластитель, буфер, натуральный или искусственный ароматизатор, краситель, или их комбинацию.

В другом аспекте настоящего изобретения предлагается жевательное лакомство двойного действия для собак, включающее два компонента: гибкую основу и начинку, где начинка содержит указанную выше систему доставки, в котором гибкая основа имеет форму и предназначена для уменьшения зубного налета и зубного камня посредством механического воздействия в процессе жевания, и в котором жевательная основа имеет резервуар/полость для начинки.

В частном случае гибкая основа имеет форму кости и имеет гребни и узелки по меньшей мере на части площади открытой поверхности.

В частном случае система доставки содержит функциональный ингредиент, включающий эмульсию, содержащую (а) одну или несколько насыщенных или ненасыщенных свободных жирных кислот, имеющих от 4 до 22 атомов углерода, или их фармацевтически приемлемую соль; и (b) один или несколько делипидизированных мембранных липидов в качестве эмульгирующего агента для свободной жирной кислоты (кислот) или ее соли.

В частном случае эмульсия содержит (а) каприловую кислоту или каприлат натрия и (b) делипидизированный лецитин.

В другом аспекте настоящего изобретения предлагается способ применения ранее указанной системы доставки для перорального введения одного или нескольких функциональных ингредиентов нуждающемуся в этом животному, включающий введение системы доставки нуждающемуся в этом животному.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способы улучшения здоровья полости рта домашних животных.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает способ поддержки или улучшения здоровья полости рта у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает применение у субъекта эффективного количества пероральной противомикробной композиции, содержащей: (а) одну или несколько насыщенных или ненасыщенных свободных жирных кислот или их фармацевтически приемлемых солей; и (b) один или несколько делипидизированных мембранных липидов в качестве эмульгатора для свободной жирной кислоты (кислот) или ее солей.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает способы пероральной доставки полезной для здоровья композиции, содержащей один или несколько компонентов для здоровья, для применения в гигиене полости рта, для здоровья и подвижности суставов, для здоровья сердечно-сосудистой системы, для здоровья костей, для здоровья кожи, для здоровья кишечника, для противовоспалительного/успокаивающего эффекта, или других поведенческих состояний; противопаразитарные средства, такие как средства от блох или клещей, или вакцины для домашних животных.

Дополнительные варианты и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из подробного описания этого изобретения в сочетании с сопроводительными примерами.

Раскрытие изобретения

Следует отметить, что в настоящем изобретении и, в частности, в формуле изобретения такие термины, как "содержит", "содержать", "содержащий" и т.п., могут означать "включает", "включать", "включающий" и т.п.; и что такие термины, как "состоящий по существу из" и "состоит по существу из", допускают элементы, не упомянутые в явном виде, но исключают элементы, которые встречаются в известном уровне техники или которые влияют на основную или новую характеристику раскрытия.

Если не указано иное, технические термины используются в соответствии с общепринятым употреблением. Определения общих терминов в молекулярной биологии можно найти в книге Benjamin Lewin, *Genes V.*, опубликованной Oxford University Press, 1994 (ISBN 0-19-854287-9); Kendrew et al. (eds.), *The Encyclopedia of Molecular Biology*, published by Blackwell Science Ltd., 1994 (ISBN 0-632-02182-9); и Robert A. Meyers (ed.), *Molecular Biology and Biotechnology: A Comprehensive Desk Reference*, published by VCH Publishers, Inc., 1995 (ISBN 1-56081-569-8).

Как используется выше и во всем описании изобретения, следующие термины, если не указано иное, следует понимать, как имеющие следующие значения. Термины единственного числа включают ссылки на множественное число, если контекст не указывает явно на иное. Аналогичным образом, термин "или" включает "и", если в контексте явно не указано иное. Термин "или" означает любой член определенного списка и включает любую комбинацию членов этого списка.

Также следует понимать, что, хотя термины "первый", "второй" и т.д. могут использоваться здесь для описания различных элементов, эти элементы не должны ограничиваться этими терминами. Эти термины используются только для того, чтобы отличить один элемент от другого. Например, первое действие можно было бы назвать вторым действием, и аналогично второе действие можно было бы назвать первым действием, не выходя за рамки объема настоящего изобретения. Все способы или процессы, описанные в настоящем изобретении, могут быть выполнены в любом подходящем порядке, если иное не указано в настоящем изобретении или иным образом явно не противоречит контексту.

Термин "примерно", используемый в настоящем изобретении, означает "приблизительно", "в районе", или "около". Когда термин "примерно" используется в сочетании с числовым диапазоном, он модифицирует этот диапазон, расширяя границы выше и ниже установленных числовых значений. Как правило, термин "примерно" используется здесь для изменения числового значения выше и ниже указанного значения с отклонением в 10%. В одном аспекте термин "примерно" означает плюс или минус 10% числового значения, с которым он используется. Следовательно, примерно 50% означает диапазон 45-55%.

Числовые диапазоны, указанные в настоящем изобретении в виде конечных точек, включают все числа и дроби, входящие в этот диапазон (например, от 1 до 5 включают 1; 1,5; 2; 2,75; 3; 3,90; 4 и 5). Также следует понимать, что все числа и их дроби предполагаются модифицированными термином "примерно".

Термины "субъект", "пациент", "пользователь" и "индивидуум" используются в настоящем изобретении взаимозаменяемо для обозначения человека или животного.

Термины "животное" и "домашнее животное" используются здесь для обозначения всех млекопитающих, птиц и рыб. Животное, используемое в настоящем изобретении, может быть выбрано из группы, состоящей из лошадиных (например, лошадей), псовых (например, собак, волков, лисиц, койотов, шакалов), кошачьих (например, львов, тигров, домашних кошек, диких кошек, других больших кошек и других представителей семейства кошачьих, включая гепардов и рысей), крупного рогатого скота (например, коров), свиных (например, свиней), овечьих (например, овец, коз, лам, бизонов), птиц (например, куриц, уток, гусей, индеек, перепелов, фазанов, попугаев, яблчиков, ястребов, ворон, страусов, эму и казуаров), приматов (например, полуобезьян, долгопятов, маргышек, гиббонов, обезьян), людей и рыб.

Использование любых и всех примеров или иллюстративного языка (например, "такой как"), представленных в настоящем изобретении, предназначено только для лучшего освещения раскрытия и не налагает ограничения на объем раскрытия, если не указано иное. Никакая формулировка в описании не должна быть истолкована как указывающая на то, что какой-либо элемент является существенным для практики раскрытия, если только это не указано явно.

Термин "носитель" относится к разбавителю, адьюванту, наполнителю или растворителю, с которым вводят активный/функциональный компонент. Такими фармацевтическими носителями могут быть стерильные жидкости, такие как вода и масла, в том числе животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, пальмовое масло, минеральное масло, кунжутное масло и т.п. Вода или водные солевые растворы и водные растворы декстрозы и глицерина предпочтительно используются в качестве носителей, особенно для инъекционных растворов. Альтернативно, носитель может представлять собой носитель твердой лекарственной формы, включая, помимо прочего, один или несколько связующих агентов (для прессованных таблеток), глидант или смазочный агент, инкапсулирующий агент, ароматизатор и краситель. Подходящие фармацевтические носители описаны в "Remington's Pharmaceutical Sciences", E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa.); Gennaro, A. R., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (Lippincott, Williams and Wilkins); Liberman, et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y.; и Kibbe, et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association, Washington.

Термин "эффективное количество" или "эффективная доза", используемый в настоящем изобретении, относится к такому количеству компонента для здоровья, которое, как известно в данной области техники, приносит пользу для здоровья; где эффективное количество в композиции является достаточно высоким, чтобы обеспечить необходимый эффект или пользу для субъекта, но достаточно низким, чтобы избежать побочных эффектов, таких как токсичность, раздражение или аллергическая реакция, соизмеримым с разумным соотношением польза/риск при использовании в способе из настоящего изобретения. Такие эффективные количества легко установить специалисту в данной области техники, и они будут варьировать в зависимости от таких факторов, как конкретный используемый компонент для здоровья, конкретное состояние, которое лечат, возраст и общее состояние здоровья субъекта, продолжительность лечения, природа одновременной терапии (если таковая имеется), от конкретной используемой лекарственной формы, используемого носителя, растворимости лекарственной формы и конкретного режима применения.

Термины "компонент для здоровья", "функциональный компонент", "ингредиент для здоровья" и "функциональный ингредиент" используются в настоящем изобретении взаимозаменяемо, поскольку они относятся к компонентам или ингредиентам, которые способствуют здоровью и хорошему самочувствию, предотвращают заболевания или улучшают самочувствие, включая лекарственные препараты, такие как антибиотики, антисептики и дезинфицирующие средства для местного применения, предназначен-

ные для лечения или профилактики инфекционных заболеваний, антиоксиданты, фитохимические вещества, гормоны, витамины, такие как витамины А, В1, В2, В6, В12; С, D, Е, К, пантотенат, фолиевая кислота, провитамины, минералы, такие как соли кальция, селена, магния, доступное железо и соли железа, микроорганизмы, такие как бактерии, такие как живые молочнокислые бактерии, грибы и дрожжи, пребиотики, пробиотики, микроэлементы, незаменимые и/или высоконасыщенные жирные кислоты, такие как омега-3 жирные кислоты и триглицериды со средней длиной цепи, питательные добавки, ферменты, такие как амилазы, протеазы, липазы, пектиназы, целлюлазы, гемицеллюлазы, пентозаназы, ксиланазы, и фитазы, пигменты, олигопептиды, дипептиды и аминокислоты, а также их смеси.

Используемый в настоящем изобретении термин "пребиотики" относится к "не-перевариваемым пищевым компонентам, которые благотворно влияют на хозяина, избирательно стимулируя рост и/или активность одной или ограниченного ряда бактерий в толстой кишке, что позволяет улучшить здоровье хозяина, например, как указано в Gibson, G.R. & Roberfroid, M.B., *Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota -Introduction of the Concept of Probiotics*, *J. Nutr.* 125:1401-1412 (1995). Такие пребиотики могут быть натуральными, синтетическими или полученными путем генетических манипуляций с организмами и/или растениями, независимо от того, известен ли такой новый источник в настоящее время или разработан позже. Пребиотики, применимые в настоящем изобретении, могут включать олигосахариды, полисахариды и другие пребиотики, содержащие фруктозу, ксилозу, сою, галактозу, глюкозу и маннозу, например, как указано в Ramirez-Farias et al., *Br J Nutr* (2008) 4:1-10; Pool-Zobel and Sauer, *J Nutr* (2007), 137:2580 S-2584S. Более конкретно, пребиотики, применимые в настоящем изобретении, могут включать лактулозу, лактосахарозу, раффинозу, глюкоолигосахарид, инулин, полидекстрозу, порошок полидекстрозы, фруктоолигосахарид, изомальтоолигосахарид, соевые олигосахариды, лактосахарозу, ксилоолигосахариды, хитоолигосахариды, маннанные олигосахариды или манноолигосахариды (МОС), арабиноолигосахариды, сиалилоолигосахариды, фукоолигосахариды, галактоолигосахариды и гентиоолигосахариды. Кроме того, пребиотики, используемые в настоящем изобретении, включают такие молекулы, как бета-метил-d-галактозид и N-ацетил-d-маннозамин, например, как указано в Slomka et al., *J Clin Periodontol.* (2017), 44(4):344-352. В одном варианте осуществления суточная доза пребиотика составляет примерно от 0,00001 г до 1 г, более предпочтительно примерно от 0,0001 г до 0,5 г и еще более предпочтительно примерно от 0,0005 г до 0,1 г пребиотика.

Используемый в настоящем изобретении термин "пробиотик" относится к живым, мертвым и инактивированным микроорганизмам, которые при введении в адекватных количествах оказывают благотворное влияние на здоровье или самочувствие хозяина. Примеры таких пробиотиков включают практически чистые бактерии (т.е. простой изолят) или смесь необходимых бактерий. Польза для здоровья может включать то, что связано со здоровьем сердечно-сосудистой системы, здоровьем костей, здоровьем кишечника, здоровьем полости рта, здоровьем кожи, противодействием стрессу или поведенческим здоровьем и иммунным здоровьем. Для целей настоящего изобретения "пребиотики" также включают активные метаболиты, продуцируемые микроорганизмами по настоящему изобретению, если они не указаны отдельно. Такие клеточные метаболиты могут быть получены с использованием лизатов пробиотических бактерий или надосадочной жидкости от ферментации. Метаболиты могут включать органические и неорганические молекулы, спирты, альдегиды, аминокислоты, углеводы и их компоненты, пептиды, белки и их компоненты, внеклеточные ферменты, ферменты, связанные с клеточной стенкой, мембраносвязанные или внутриклеточные ферменты, молекулы переноса электронов и их компоненты, или другие компоненты и молекулы клеточной стенки, мембраны или цитоплазмы, гормоны или гормоноподобные вещества, липиды, масла, жиры или жирные кислоты и их компоненты, органические кислоты, нуклеиновые кислоты или рибонуклеиновые кислоты и их компоненты, углеродные соединения, азотные соединения, фосфатные соединения, пигменты и витамины, а также смеси любых из вышеперечисленных компонентов и молекул, например, как указано в Fernandez-Gutierrez et al., (2017) *Scientific Reports* [7:11100] DOI:10.1038/s41598-017-11446-z и, например, в MacKenzie et al., *Microbiology* (2010), 156, 3368-3378. Для целей настоящего изобретения термин "пребиотики" также включает инактивированные или мертвые пробиотические бактерии и дрожжи, такие как те, которые используются для совместной агрегации определенных микроорганизмов или других прокариотических или эукариотических клеток и их компонентов.

Примерами микроорганизмов, обычно считающихся пробиотиками, являются *Acetobacterium*, *Acetotomaculum*, *Bacillus*, *Bacteroides*, *Bergeyella*, *Bifidobacterium*, *Blautia*, *Capnocytophaga*, *Clostridium*, *Corynebacterium*, *Enterococcus*, *Eubacterium*, *Holophaga*, *Lactobacillus*, *Lautropia*, *Leuconostoc*, *Moraxella*, *Moorella*, *Neisseria*, *Pasteurellaceae*, *Prevotella*, *Ruminococcus*, *Saccharomyces*, *Sporomusa*, *Staphylococcus*, *Stenotrophomonas*, *Streptococcus*, *Treponema*, *Weissella*, *Wolinella* и *Xenophilus* и их смеси. Более предпочтительно, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactococcus cremoris* or *Lactococcus lactis*, *Saccharomyces cerevisiae* или *Saccharomyces boulardii*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus thermophilus*.

Ферменты и белки также могут быть использованы в качестве ингредиента для здоровья, такие как амилоглюкозидаза, глюкозооксидаза или глюкозидаза, лактопероксидаза, мутаназы, декстраназы, липа-

зы, лакказы, пептидазы или протеиназы, ксиланазы, другие ферменты, расщепляющие полисахариды, и другие гидролитические ферменты; белки, такие как молозиво (лактоферрин, sIgA), бактериоцины, литические фаги или их компоненты, белки или другие ингибиторы чувства кворума у бактерий-мишеней и других микроорганизмов. Липиды и их производные, которые можно применять перорально у домашних животных, такие как полиненасыщенные или омега-3 жирные кислоты, мононенасыщенные жирные кислоты, такие как комплекс 1-тетрадеканола (например, Hasturk et al., 2007, J Periodontology, Vol 78:924-932), и производные жирных кислот, такие как описано в WO 2011/061237. Такие публикации и/или патентные заявки в данном описании включены в качестве ссылки и на них можно полагаться во всей полноте.

Термин "фармацевтически приемлемый" или "ветеринарно приемлемый", используемый в настоящем изобретении, относится к молекулярным объектам и композициям, которые обычно не вызывают побочных, аллергических или других неблагоприятных реакций при введении животным. Более того, следует понимать, при введении животным препараты должны соответствовать стандартам стерильности, апиrogenности, общей безопасности и чистоты, как того требуют FDA, USDA или Европейское агентство по лекарственным средствам.

Термин "вкусовая добавка", "усилитель вкуса", "вкусоароматические агенты", "ароматизирующие агенты" или "ароматизаторы" означает любой материал или вещество, которое улучшает вкусовые качества пищевой композиции для животного. Вкусовое вещество или усилитель вкусовой привлекательности может представлять собой один материал или смесь материалов, и может быть натуральным (либо необработанным, либо обработанным), синтетическим или частично натуральным и частично синтетическим материалом. Вкусовое вещество может быть добавлено к композиции в качестве добавки, которая содержит вкусовое вещество, или содержит вкусовое вещество вместе с одним или несколькими другими функциональными или нефункциональными материалами. Усилители вкуса могут быть полностью или частично изготовлены из концентрата мясного или птичьего бульона, или высушенного распылением порошка, гидролизованных белков, дрожжей и/или дрожжевого экстракта, печени, специй, трав, подсластителей или любой комбинации таких компонентов.

Термины "лечение" или "лечить", используемые в настоящем изобретении, относятся к индукции регресса, облегчению или ингибированию прогрессирования заболевания, расстройства или состояния; или уменьшению вероятности или частоты возникновения заболевания или состояния у субъекта по сравнению с не получавшей лечения контрольной популяцией или по сравнению с тем же субъектом до лечения; или к задержке или предотвращению симптомов, связанных с заболеванием, расстройством или состоянием. Используемый в настоящем изобретении термин "лечение" может также относиться к предотвращению рецидива заболевания, расстройства или состояния, или одного или нескольких симптомов, связанных с таким заболеванием, расстройством или состоянием.

Система доставки.

Системы доставки в соответствии с настоящим изобретением содержат съедобный матрикс, в котором один или несколько функциональных ингредиентов по существу однородно и полностью диспергированы, и в котором характеристики растворимости и высвобождения при доставке любого функционального ингредиента значительно облегчаются с использованием пены из взбитого яичного белка в качестве средства доставки.

Яичный белок представляет собой прозрачную вязкую дисперсию биологически активных протеинов в водной среде, окружающей желток птичьего яйца. Яичный белок яиц домашних кур примерно на 10% состоит из смешанных белков, в том числе овальбумина, овотрансферрина, иммуноглобулинов, лизоцима и авидина. Яичный белок можно отделить от желтка механическим способом, и он обычно используется в пищевых продуктах в качестве источника белка, а также в качестве связующего агента и загустителя в переработанном мясе. Яичный белок можно превратить в пену, взбалтывая и взбивая таким образом, что это вызывает молекулярный сдвиг, заставляющий обычно свернутые белковые молекулы деформироваться в линейную конформацию, создавая прочную поверхность раздела с захваченными пузырьками воздуха. Среди других пищевых применений пена из яичного белка используется при приготовлении различных кондитерских изделий, включая зефир и нугу, в которых кипящий сахарный сироп смешивают со взбитым яичным белком, подвергают термической обработке и фиксируют его, а также улавливают пузырьки воздуха, создавая легкий пенистый материал в охлажденном состоянии.

Процесс взбивания (или вспенивания) яичного белка проходит через несколько стадий твердости, обычно описываемых как "мягкие", "средние" и "крепкие" пики, после которых, если продолжать взбивание, пена разрушается. Объем взбитого яичного белка обычно примерно в 4 раза больше, чем у исходного жидкого яичного белка, а захваченные пузырьки воздуха обычно микроскопически диспергированы, иногда появляются большие видимые пузырьки. Пены с мягкими и средними пиками можно легко смешивать с другими растворами или твердыми дисперсиями в водной среде, и при этом они служат для диспергирования захваченного воздуха по всей комбинированной массе. Пены с крепкими пиками хуже диспергируются, имея тенденцию к распаду на неоднородные комки, но их можно подвергнуть термической обработке путем осторожного нагревания, после чего они образуют хрустящую ячеистую массу, хорошим примером которой являются кондитерские меренги.

В то время как пены из яичного белка популярны и широко используются в кулинарии, их использование для доставки биологически функциональных ингредиентов, таких как питательные вещества и лекарства, является новым, и, как раскрыто в настоящем изобретении, пены из яичного белка облегчают изобретательные конструкции, которые обеспечивают большую пользу с определенными классами функциональных ингредиентов, предназначенных для лечебных и пищевых приложений.

Как раскрыто в настоящем изобретении, можно приготовить функциональный ингредиент, используя пену из взбитого яичного белка таким образом, чтобы функциональный ингредиент концентрировался на границе раздела пена-воздух (т.е. на поверхности внутри отдельных пузырьков). Пены яичного белка с поверхностно-концентрированными функциональными ингредиентами обеспечивают гораздо большую доступную нагрузку дозы, которая может высвобождаться гораздо быстрее по сравнению с обычной лекарственной формой для местного применения.

Среди различных классов функциональных ингредиентов многие растворимы в воде, некоторые растворимы только в масле, в то время как некоторые являются амфипатическими, демонстрируя частичную растворимость в масле и в воде наподобие поверхностно-активного вещества. Растворимость любого функционального ингредиента сильно влияет на соответствующий способ его доставки в организм человека или животного, особенно при пероральном применении, когда функциональный ингредиент предназначен для ответа желудочно-кишечного тракта или в желудочно-кишечном тракте, а также при местном применении и нанесении на слизистые оболочки, когда функциональный ингредиент предназначен для ответа на коже или слизистых оболочках, или в коже или слизистых оболочках, а также для влияния на структуры, происходящие из этих поверхностей, такие как волосы, ногти и зубы.

В общем, функциональные ингредиенты, включая лекарственные средства и питательные вещества, которые свободно растворимы в воде, представляют очень мало препятствий для включения в любую композицию. Однако достижение адекватного высвобождения из композиций не всегда является простым, потому что водорастворимые ингредиенты будут свободно диспергироваться во всей введенной дозе, что требует абсорбции или ассимиляции всего носителя для доступа к функциональному ингредиенту. Выделение и концентрирование свободно растворимых в воде ингредиентов для улучшения доставки может быть облегчено с помощью пены из взбитого яичного белка, в которой водорастворимый ингредиент диспергирован и фиксирован на границе раздела пены со значительно расширенной площадью поверхности, что обеспечивает увеличенную доступную дозу, когда сама пена диспергирована в других носителях.

Композиции из плохо растворимых функциональных ингредиентов обычно содержат вспомогательные вещества, предназначенные для облегчения растворимости, абсорбции и/или времени удерживания на предполагаемой поверхности. Доступная доза любого функционального ингредиента в таких композициях также ограничена количеством композиции, которое можно нанести на предполагаемую поверхность, и миграцией или высвобождением функционального ингредиента из композиции на наметенную поверхность или через нее. Растворимость и характеристики высвобождения являются критическими параметрами при доставке любого функционального ингредиента, и, как раскрыто в настоящем изобретении, и то, и другое можно значительно облегчить, используя пену из взбитого яичного белка в качестве средства доставки.

Масло и растворимые в масле ингредиенты, а также многие амфипатические агенты создают более сложные проблемы при приготовлении композиций. В кулинарии хорошо известно, что любые следы масла или жира препятствуют пенообразованию взбитого яичного белка, равно как после взбивания яичного белка и его вспенивания добавление следовых количеств жира или масла, или жирорастворимых ингредиентов приведет к сжатию пены. Пены яичного белка обычно несовместимы с каким-либо липофильным (жирорастворимым) компонентом, и это создает техническую проблему при использовании таких пен для улучшенной доставки жирорастворимых или амфипатических функциональных ингредиентов.

Использование методик эмульгирования для диспергирования мелких капель ингредиентов на масляной основе, особенно если такие капли стабилизированы амфипатическими вспомогательными веществами, способствует более гибким характеристикам включения и высвобождения пен из взбитого яичного белка.

Эмульсия представляет собой дисперсию капель масла в водной среде (масло-в-воде), в которой эмульгатор используется для предотвращения слипания капель масла. Пример функциональной эмульсии предоставлен Folan в заявке US 15/384,372 как основе WO 2011 061237, которая включена в настоящее описание во всей полноте. В этом применении нерастворимые в воде свободные жирные кислоты (масла) эмульгируют в мембранных липидах природного происхождения, причем свободной жирной кислотой предпочтительно является каприловая кислота, а эмульгирующим агентом предпочтительно является делипидизированный лецитин.

Площадь поверхности является критическим параметром, влияющим на характеристики высвобождения и доставку любого функционального ингредиента. Пример мази на коже иллюстрирует критический характер площади поверхности. Контактная поверхность мази на коже представляет собой интерфейс доставки, а доступная доза функционального ингредиента представляет собой количество функ-

ционального компонента на контактной поверхности. Доступная доза не увеличивается сразу же путем добавления дополнительных слоев мази, потому что функциональный ингредиент должен сначала мигрировать через дополнительные слои, прежде чем он будет доступен на поверхности кожи. Использование пены из яичного белка в качестве средства доставки значительно увеличивает доступную поверхность, как следствие, обладающую улучшенными характеристиками высвобождения.

В контексте доставки функционального ингредиента следует признать, что общая площадь поверхности отдельных пен будет варьировать в зависимости от степени взбивания и фактической концентрации белка в исходном растворе. Для целей настоящего изобретения достаточно знать, что пена из взбитого яичного белка, объем которой увеличился примерно в четыре раза, будет иметь площадь поверхности примерно в несколько сотен раз больше, чем у исходного белкового раствора или любого эквивалентного объема невспененной композиции.

Как раскрыто в настоящем изобретении, можно приготовить функциональный ингредиент, используя пену из взбитого яичного белка таким образом, чтобы функциональный ингредиент был сконцентрирован на границе раздела пена-воздух, то есть на поверхности внутри отдельных пузырьков. Пены из яичного белка с поверхностно-концентрированными функциональными ингредиентами обеспечивают гораздо большую доступную дозовую нагрузку, которая может высвободиться намного быстрее, по сравнению с обычной лекарственной формой для местного применения.

Системы доставки в соответствии с настоящим изобретением подходят для введения как людям, так и животным, отличным от человека. Специалисту в данной области техники будет понятно, что каждая система доставки может быть составлена по-разному в зависимости от типа животного, которому она должна быть введена. Например, для введения животному, такому как кошка или собака, могут быть добавлены ароматизаторы и вкусоароматические агенты на мясной или рыбной основе. Для введения человеку система доставки может быть приготовлена, например, в виде кондитерского изделия с использованием фруктовых или других ароматизаторов. Системы доставки особенно подходят для перорального введения благодаря их вкусовым качествам. Кроме того, благодаря легко переносимому формату системы доставки просты и удобны в применении и употреблении как людьми, так и другими животными.

Системы доставки по настоящему изобретению могут быть адаптированы для конкретных целей; таким образом, системы доставки могут быть приготовлены с конкретными комбинациями функциональных ингредиентов для получения конкретных физиологических эффектов. Например, система доставки лекарств может быть приготовлена так, чтобы содержать определенные комбинации лекарств или диагностических агентов. Другие системы доставки могут быть приготовлены с комбинациями функциональных ингредиентов, например, для повышения выносливости, укрепления здоровья сердечно-сосудистой системы, контроля жира и/или холестерина, укрепления здоровья суставов, поддержания или улучшения плотности костей, повышения клеточной антиоксидантной способности или контроля аппетита.

Системы доставки по настоящему изобретению содержат один или несколько функциональных ингредиентов, по существу равномерно диспергированных в матрице, которая обычно включает (1) яичный белок с такой концентрацией белка, которая образует пенистый матрикс при взбивании; (2) один или несколько термостойких и/или термочувствительных желирующих агентов; (3) регулятор pH; (4) один или несколько пластификаторов и/или увлажнителей; (5) один или несколько источников воды.

Содержание влаги и контроль физических характеристик остаточной влаги в матрице облегчается включением одного или нескольких желирующих агентов. Добавки, такие как натуральные или искусственные ароматизаторы, красители, подкислители, буферы и подсластители, могут быть включены в матрикс в обычных количествах.

Системы доставки по настоящему изобретению могут быть приготовлены таким образом, чтобы матрикс имел конечный pH в диапазоне примерно от 2,5 до 8,5. В одном варианте осуществления матрикс имеет конечный pH примерно от 3,0 до 8,5. В данной области техники известно, что кислый pH способствует деградации некоторых функциональных ингредиентов. Таким образом, для систем доставки, предназначенных для доставки функциональных ингредиентов, которые чувствительны к кислому pH или являются реактивными при кислом pH, конечный pH матрикса находится в диапазоне от нейтрального до слабощелочного. Под значением pH от нейтрального до слабощелочного подразумевается, что конечное значение pH составляет примерно от 6,0 до 8,5. Для тех функциональных ингредиентов, которые более стабильны в кислой форме, таких как триметилглицин, или функциональных ингредиентов, которые могут реагировать с другими компонентами при нейтральном pH, таких как глюкозамина гидрхлорид, pH матрикса систем доставки может иметь конечное значение pH ниже нейтрального.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения системы доставки получены таким образом, что матрикс имеет конечный pH примерно 5, и таким образом, подходит для доставки функциональных ингредиентов, которые являются стабильными и/или нереакционноспособными при кислом pH.

Как описано в приведенных ниже примерах, композиции, содержащие вспененный яичный белок, обычно содержат другие водорастворимые компоненты, такие как гели, полимеры и органические кислоты, которые при приготовлении вместе с яичным белком образуют твердую каркасную структуру пены, в которую добавляют пузырьки воздуха. Когда ингредиенты на масляной основе или эмульсии

масло-в-воде добавляют к твердому матриксу, возникает фазовое отталкивание между водной средой и каплями масла, заставляющее эти капли мигрировать в положение наименьшего сопротивления, которое представляет собой границу раздела вода-воздух внутри захваченных пузырьков.

Из-за значительно увеличенной площади поверхности и концентрации капель масла на поверхности пузырьков пены составы, включающие эмульгированные масла, будут иметь гораздо большую доступную дозовую нагрузку и гораздо более быстрые характеристики высвобождения по сравнению с аналогичной массой непенистой композиции.

Текстура, физические свойства, форма и размеры матрикса, как описано ниже, могут быть модифицированы путем изменения соотношения ингредиентов в заданных пределах с использованием способов, описанных в настоящем изобретении, или способов, известных специалисту в данной области техники. Кроме того, определенный набор возможных компонентов, представленный ниже, должен быть безопасным для животных и/или человека, и соответствовать нормативным стандартам, таким как Codex Alimentarius.

Композиции из пены яичного белка, предназначенные для доставки функционально активной эмульсии, имеют большую пользу при местном лечении кожи и слизистых оболочек, где необходимо быстрое высвобождение имеющейся дозовой нагрузки, например, из-за короткого времени прохождения по слизистой оболочке рта. Примерные эмульсии включают (а) одну или несколько насыщенных или ненасыщенных свободных жирных кислот, содержащих от 4 до 22 атомов углерода, или их фармацевтически приемлемую соль; и (b) один или несколько делипидизированных мембранных липидов в качестве эмульгирующего агента для свободной жирной кислоты (кислот) или ее соли.

Модифицированные композиции того же типа могут быть использованы для защиты капель эмульсии с использованием взбитого яичного белка в качестве белковой оболочки для замедления пищеварения в желудке и достижения улучшенной доступности и абсорбции в кишечнике функциональных ингредиентов, содержащихся в эмульгированном масле. Переваривание белков в желудке млекопитающих в значительной степени связано с активностью пепсина при низком pH. Некоторые из отдельных протеинов яичного белка, в частности, овальбумин и овомукоид, особенно устойчивы к перевариванию пепсином, добавление лецитина к яичному белку повышает устойчивость к пепсину, а взбивание перед приготовлением способствует интактному перемещению через желудок. При поступлении в двенадцатиперстную кишку протеолиз трипсина будет влиять на быстрое высвобождение инкапсулированной масляной эмульсии и ее доступность для абсорбции энтероцитами.

Эмульсии описанного выше типа не ограничиваются использованием свободных жирных кислот. Методы эмульгирования могут использоваться для доставки жирорастворимого ингредиента либо отдельно, либо в растворе в других маслах, таких как нейтральные триглицериды, одним из примеров которых является Miglyol 812N от IOI Oleo, Гамбург, Германия. Одни и те же силы отталкивания масляно-водной фазы будут применяться для концентрирования капель масла на границе раздела вода-воздух внутри пузырька, независимо от типа масла в эмульгированной капле и независимо от любого жирорастворимого ингредиента в масле. Примеры других жирорастворимых функциональных ингредиентов, для которых было бы полезно улучшить доставку в виде эмульсий, диспергированных в пене взбитого яичного белка, включают, помимо прочего, антибиотики, такие как мупиноцин, противогрибковые средства, такие как клотримазол, антисептики, такие как хлоргексидин, противовоспалительные средства, такие как кетопрофен, и питательные вещества, такие как жирорастворимые витамины А, D, Е и К.

Пена из взбитого яичного белка особенно полезна для включения и доставки функциональных ингредиентов, обладающих амфипатическими свойствами, таких как местные анестетики, такие как лидокаин, биоциды, такие как бензалкония хлорид, антимикробные агенты, такие как дельмопинол, и противовоспалительные агенты, такие как куркумин. При диспергировании в яичном белке до или после вспенивания гидрофильная часть амфипатической молекулы будет иметь тенденцию к ассоциации с белковым матриксом на водной основе, в то время как липофильная часть (также гидрофобная) естественным образом ориентируется на границе раздела вода-воздух и/или с липофильной частью соседних молекул, способствуя созданию мицеллярных и ламеллярных структур, каждая из которых может быть использована для разработки улучшенных характеристик высвобождения.

В некоторых вариантах осуществления лецитин используют в комбинации с пеной из взбитого яичного белка. Лецитин представляет собой амфипатическую молекулу, которая может быть извлечена из растительных источников, таких как соя, и из яичного желтка, где она тесно связана с яичным белком, но явно отделена от него. Как продемонстрировано в настоящем изобретении, лецитин можно смешивать с яичным белком перед взбиванием, при этом, несмотря на его амфипатическую природу, он очень мало влияет на пенообразующие свойства яичного белка, но значительно облегчает включение и высвобождение других амфипатических и липофильных агентов, как подробно описано ранее, включая дельмопинол, куркумин, лидокаин и безалкония хлорид, но не ограничиваясь ими.

В других вариантах осуществления лецитин используют в комбинации со взбитым яичным белком для облегчения создания эмульсий свободных жирных кислот *in situ* в рамках процесса приготовления композиции. В то время как вспененный яичный белок несовместим с маслом и разрушается при добавлении даже следовых количеств, способ, где определенные масла, такие как свободные жирные кислоты

в форме их водорастворимых натриевых или калиевых солей, могут быть объединены с яичным белком перед взбиванием без существенного влияния на пенообразующие свойства, был разработан с применением подходящего количества эмульгирующего агента, такого как делипидизированный лецитин, добавляемый к яичному белку. Соли свободных жирных кислот могут быть преобразованы обратно в их протонированную масляную форму путем подкисления после того, как пена будет интегрирована в готовую композицию, не влияя на характеристики пены.

Делипидизированный лецитин является амфипатическим и проявляет превосходные эмульгирующие свойства благодаря тому, что одна часть растворима в масле, а противоположная часть той же молекулы растворима в воде. Делипидизированный лецитин может быть добавлен к раствору яичного белка, и если дать ему подходящее время для гидратации, он будет гомогенно распределен по всему объему.

В некоторых вариантах осуществления водорастворимая соль каприловой кислоты, такая как каприлат натрия (октаноат натрия), также может быть добавлена в соответствующем соотношении с делипидизированным лецитином. Смесь протеина яичного белка/делипидизированного лецитина/каприлата натрия можно взбить, текстура взбитой пены становится более вязкой из-за добавленных ингредиентов, но степень включения воздуха примерно такая же. Как правило, смешанную пену из яичного белка добавляют к гелеобразной композиции и подвергают термической обработке, после чего к композиции добавляют некоторое количество органической кислоты, такой как лимонная или аскорбиновая кислота, в молярном эквивалентном количестве по отношению к количеству каприлата натрия. Эффект подкисления заключается в снижении pH ниже константы диссоциации (pKa) каприлата натрия, после чего соль превращается в нерастворимое в воде масло свободной жирной кислоты. Каприлат натрия однородно диспергируется с делипидизированным лецитином в яичном белке перед взбиванием и остается однородно диспергированным во время и после взбивания, а также во время включения и термической обработки пены в гелевой композиции. Когда композицию подкисляют ниже соответствующего значения pH, тщательно диспергированный каприлат натрия превращается в масло со свободной кислотой и связывается за счет фазового притяжения с липофильной стороной совместно диспергированного лецитина в форме, похожей на каплю эмульгированного масла, которая находится на поверхности, или по меньшей мере очень близко к воздушной поверхности пузырька взбитого яичного белка.

Следует понимать, что любой функциональный ингредиент, который не мешает взбиванию и пенообразованию яичного белка, может быть введен непосредственно в процессе взбивания. Кроме того, включение пены на границе раздела с воздухом улучшит доставку любого совместимого ингредиента за счет увеличенной доступной дозы и улучшенных характеристик высвобождения на увеличенной площади поверхности пены.

Матрикс вспененного яичного белка при необходимости может содержать другие добавки, такие как подсластители, хелатирующие агенты, ароматизаторы, красители, модифицированные растительные камеди или целлюлозы, или их комбинацию, которые не мешают взбиванию и пенообразованию яичного белка. Очевидно, что добавки для включения в матрикс следует выбирать таким образом, чтобы они не влияли на свойства матрикса, не проявляли существенной реакционной способности с функциональными ингредиентами матрикса и были стабильны во время приготовления матрикса.

Подсластитель может быть выбран из широкого ряда подходящих материалов, известных в данной области техники. Типичные, но не ограничивающие примеры подсластителей включают сахара, в том числе, без ограничения, сахарозу, фруктозу, лактозу, сорбозу и глюкозу, а также спиртовые производные Сахаров, в том числе, без ограничения, глицерин, ксилит, сорбит, лактит и эритрит в качестве пластификаторов, с добавлением или без добавления дополнительных желирующих агентов, обеспечивая дополнительную полезность при приготовлении композиций из взбитых яичных белков.

Отношение яичного белка к выбранным сахарам и/или производным сахара может находиться в диапазоне от 1,0:0,1 до 2,0:10,0 или от 1,0:5,0 до 1:1.

Соли металлов и свободные ионы металлов, таких как магний, кальций, цинк и железо, часто вызывают проблемы и могут ингибировать реактивные функциональные ингредиенты, такие как свободные жирные кислоты. Чтобы противодействовать эффекту солей и свободных ионов, хелатирующий агент может быть добавлен к яичному белку перед взбиванием и/или к другим компонентам гелевого каркаса. Подходящие хелатирующие агенты включают ортофосфаты и полифосфаты, такие как динатрий ортофосфат или дикалий ортофосфат, динатрий уридинмонофосфат, натрия фитат и натрия гексаметафосфат, но не ограничиваются ими. Хелатирующие агенты на нефосфатной основе включают тринатрий цитрат и этилендиаминтетрауксусную кислоту. Хелатирующего агента может быть введен в количестве от 0,1 до 5,0% мас./об.

Некоторые хелатирующие агенты ингибируют рост микробов из-за секвестрации основных минеральных метаболитов, особенно в средах, где они доступны в очень низких концентрациях. Обычно рост микробов восстанавливается при добавлении минерального запаса, хотя неожиданно было обнаружено, как показано в настоящем изобретении, что в конкретных вариантах осуществления включение других функциональных ингредиентов, таких как эмульсии свободных жирных кислот, будет действовать синергетически с хелатирующим агентом для подавления микробного роста при наличии избыточной минеральной подкормки.

Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что определенные физиологические среды имеют характерно более высокие концентрации минералов, они включают кровь, сыворотку, слюзу и слюну, где необходимы ионы двухвалентных металлов. Например, при лечении ран может быть необходимым снижение концентрации двухвалентных ионов, таких как кальций, для ингибирования свертывания крови, а в случае, если требуется также бактерицидное действие, комбинация хелатирующего агента, такого как гексаметафосфат, с функциональной эмульсией свободной жирной кислоты могла бы принести большую пользу.

В равной степени хорошо известно, что слюна перенасыщена ионами кальция, и, кроме того, неселективное отложение кальция в зубном налете приводит к стойким отложениям зубного камня, что значительно увеличивает риск заболевания десен. В препаратах, предназначенных для улучшения здоровья полости рта и/или для лечения или профилактики заболеваний полости рта, может быть выгодным использовать агент, хелатирующий кальций, для уменьшения зубного камня. Там, где необходимо включить антимикробный эффект для ограничения образования зубного налета, синергетическая комбинация гексаметафосфата и функциональной эмульсии свободной жирной кислоты достигает значительно улучшенных преимуществ для здоровья.

Хелатирующие агенты, такие как полифосфаты, обычно используются в композициях для ухода за кожей с целью стабилизации и предотвращения реакций дегградации, обычно катализируемых ионами двухвалентных металлов. В лечебных косметических применениях, например, когда нужно достичь дополнительного противомикробного эффекта, синергетическая комбинация полифосфата и функциональной эмульсии свободных жирных кислот особенно выгодна. Одним из примеров такой лечебной косметики является крем для кожи против угревой сыпи, а еще одним примером является шампунь, предназначенный для облегчения инфекционной перхоти.

Подходящие ароматизаторы, которые можно добавлять в систему доставки, включают как синтетические ароматизирующие масла, так и масла, полученные из различных источников, таких как растения, листья, цветы, фрукты, орехи и т.п. Типичные ароматизирующие масла включают масло мяты колосовой, масло мяты перечной, масло корицы и масло грушанки (метилсалицилат). Другие полезные масла включают, например, искусственные, натуральные или синтетические фруктовые ароматизаторы, такие как цитрусовые масла, включая лимонное, апельсиновое, виноградное, лаймовое и грейпфрутовое, и фруктовые эссенции, включая яблоко, клубнику, вишню, ананас, банан, малину и их комбинации.

Количество используемого ароматизирующего агента обычно является вопросом предпочтения в зависимости от таких факторов, как концентрация/разбавление исходного ароматизирующего вещества, тип ароматизатора, тип основы и необходимая активность. Как правило, пригодными являются количества примерно от 0,01 до 5,0% по массе конечного продукта.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения ванилин включен в матрикс в качестве ароматизатора в количестве примерно 1,5%. В другом варианте ароматизатор добавляют в количестве примерно от 0,03 до 1,5%.

Красители, подходящие для использования в пищевых продуктах, могут быть дополнительно включены в матрикс для обеспечения эстетической привлекательности. Большое разнообразие подходящих пищевых красителей доступно в продаже, например, от Warner Jenkins, Сент-Луис, Миссури. Если в матриксе используют синтетический краситель, его количество колеблется примерно от 0,01 до 2% по массе.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения к матриксу добавляют синтетический краситель в количестве примерно от 0,03% до 1% по массе.

Благодаря практически однородному и полному диспергированию функциональных ингредиентов в матриксе, системы доставки подходят для разделения на субъединицы. Например, если одна единица системы доставки по настоящему изобретению разделена на три субъединицы, каждая субъединица будет содержать треть дозы исходной единицы. Такое разделение было бы невозможно с другими системами доставки, в которых функциональные ингредиенты распределены неравномерно.

В некоторых вариантах осуществления матрикс из вспененного яичного белка используют как часть жевательного лакомства двойного действия для собак. Это жевательное лакомство двойного действия действует как зубная щетка и зубная паста, поддерживая чистоту рта собаки и защищая ее от вредных бактерий. Жевательное лакомство состоит из двух компонентов; гибкой основы и наполнителя. Гибкая основа имеет форму и предназначена для уменьшения зубного налета и зубного камня за счет механического воздействия (скребка, истирания) в процессе жевания. Кроме того, жевательная основа имеет "резервуар"/полость для начинки, содержащей функциональный ингредиент (ингредиенты). Начинка содержит матрикс из вспененного яичного белка и по меньшей мере один функциональный ингредиент, при этом начинка и функциональный ингредиент распределяются во рту в процессе жевания, что обеспечивает механический барьер, предотвращающий прилипание бактерий к поверхностям в ротовой полости (к зубам, языку и деснам).

В некоторых вариантах осуществления основа жевательного лакомства имеет форму кости и имеет гребни и узелки по меньшей мере на части площади открытой поверхности для улучшения механической очистки.

В некоторых вариантах осуществления функциональный ингредиент начинки включает эмульсию, содержащую (а) одну или несколько насыщенных или ненасыщенных свободных жирных кислот, содержащих от 4 до 22 атомов углерода, или их фармацевтически приемлемую соль; и (b) один или несколько делипидизированных мембранных липидов в качестве эмульгирующего агента для свободной жирной кислоты (кислот) или ее соли.

Материалы и методы

Изготовление пены из взбитого яичного белка с включением или без включения функциональных ингредиентов, таких как соли свободных жирных кислот и/или лецитин, основано на водной дисперсии протеинов яичного белка.

Использование свежего яичного белка не особенно подходит для процесса промышленного масштаба, а коммерчески доступный яичный белок в виде порошка обеспечивает гораздо большее удобство, а также возможность менять концентрацию белка в пене. Порошок яичного белка доступен из многих источников, включая Canadian Inovatech, Abbotsford, Британская Колумбия, Канада.

Порошок яичного белка повторно гидратируют в воде, очищенной обратным осмосом. 10 масс.% дисперсия яичного белка содержит 10 граммов порошкообразного яичного белка в 90 граммах воды. В зависимости от требуемого типа пены и количества других включенных ингредиентов, дисперсии с содержанием белка до 40% могут подвергаться регидратации. Более высокие концентрации белка не создают такого большого объема во время взбивания, но подходят для других методов вспенивания, включая использование перекиси водорода и фермента каталазы.

Взбитый и вспененный яичный белок образует белковый каркас, содержащий значительное количество захваченного воздуха, который необходимо зафиксировать путем нагревания примерно до 80°C, чтобы денатурировать и сделать каркас нерастворимым. Теплопередаче к белковому каркасу способствует содержание влаги, а контроль физических характеристик остаточной влаги облегчается включением других желирующих агентов (гидроколлоидов). Гидроколлоиды представляют собой гидрофильные полимеры растительного, животного, микробного или синтетического происхождения, присутствующие в природе или добавляемые в пищевые продукты на водной основе по разным причинам благодаря их уникальным текстурным, структурным и функциональным свойствам. Как правило, они используются из-за их загущающих, желирующих свойств и/или термостойкости, а также их водосвязывающих и органолептических свойств. Гидроколлоиды также можно использовать для улучшения и/или стабилизации текстуры пищевого продукта при ингибировании кристаллизации. Примеры гидроколлоидов включают, помимо прочего, крахмал, трагакант, глютен, коллоидный диоксид кремния, полиэтиленгликоль, целлюлозу и производные целлюлозы, желатин, коллаген, муцины, пектин, аравийскую камедь, гуаровая камедь, камедь акации, камедь карайи, камедь рожкового дерева, ксантановую камедь, каррагинин, агар, геллан и/или альгинат натрия, и их комбинации.

Выбор гидроколлоида для использования в матриксе будет зависеть от pH матрикса, а также от текстуры и консистенции, необходимых для конечного продукта. Тип используемого гидроколлоида также влияет на заданную температуру матрикса. Например, использование смеси желатин/геллан или смеси желатин/пектин обеспечивает установленную температуру около 35°C, тогда как использование каррагинина или камеди рожкового дерева приведет к установленной температуре ближе к 60°C, и тогда как использование агара приведет к установленной температуре ближе к 45°C. Таким образом, выбор гидроколлоида для использования в матриксе также зависит от свойств функционального ингредиента (ингредиентов), который должен быть включен в систему доставки. Функциональные ингредиенты, нестабильные при более высоких температурах, потребуют выбора гидроколлоида или смеси гидроколлоидов с низкой температурой затвердевания, тогда как более стабильные функциональные ингредиенты можно использовать с гидроколлоидами, имеющими более высокую температуру затвердевания.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения матрикс содержит желатин. Термин "желатин" относится к гетерогенной смеси водорастворимых белков с высокой средней молекулярной массой, полученных из коллагенсодержащих частей животных, таких как кожа, кость и оссеин, путем гидролитического действия, обычно кислотного гидролиза или щелочного гидролиза. Различные типы желатина могут быть приготовлены путем изменения параметров процесса. Желатин обычно определяют с использованием "показателя Блума", которое указывает на прочность геля, образованного при определенных обстоятельствах с использованием желатина. При приготовлении кондитерских изделий, когда требуется более твердый гель, используют желатин, имеющий более высокий показатель Блума. И наоборот, когда требуется, чтобы конечный продукт был более текучим, используют желатин, имеющий более низкий показатель Блума. Вододерживающая способность одного желатина ниже, чем у комбинации желатина с другим гидроколлоидом, таким как геллан или пектин, и может потребоваться большее количество желатина для достижения необходимого гелеобразования/текстуры матрикса. Когда гидроколлоид в матриксе по настоящему изобретению содержит желатин, показатель Блума (BL) обычно составляет примерно от 100 до 300 Блум.

В одном варианте осуществления показатель Блума составляет примерно 260 Блум. В другом варианте осуществления используют смесь желатинов с различными показателями Блума.

Как было указано выше, желатин можно комбинировать с одним или несколькими другими гидроколлоидами для придания матриксу немного отличающихся характеристик. Например, сочетание желатина с агаром, желатина с пектином или желатина с агаром и пектином обеспечивает хорошую текстуру матрикса. Также рассматриваются другие комбинации гидроколлоидов, например, агар в сочетании с пектином, но не ограничиваясь этим. Когда при приготовлении матрикса используют комбинации желатина и агара, соотношение желатин: агар обычно находится в диапазоне примерно от 1:1 до 10:1. Эти относительные количества обеспечивают связную структуру системы доставки.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения для приготовления матрикса используют комбинацию желатина и агара в соотношении желатин: агар примерно от 1:1 до 3:1.

В некоторых вариантах осуществления общее количество гидроколлоида, включенного в матрикс, обычно составляет примерно от 0,1 до 7,0% по массе. В одном варианте осуществления общее количество гидроколлоида в матриксе составляет примерно от 0,5 до 6,8% по массе. В другом варианте осуществления общее количество составляет примерно от 1,0 до 6,0%. В других вариантах осуществления оно составляет примерно от 2,0 до 6,0%, примерно от 4,0 до 6,0%, примерно от 5,0 до 6,0% и примерно от 6,0 до 7,0%.

В некоторых вариантах осуществления отношение взбитого яичного белка к выбранным желирующим агентам может находиться в диапазоне от 2:1 до 0,2:10 или от 0,1:1 до 1:1.

В других вариантах осуществления отношение яичного белка к желирующим агентам может составлять от 0,01:10 до 1,0:10 или от 1,0:10 до 10:1.

Подходящей маркой желатина является желатин 260 Блум 40 меш, доступный от PB Leiner, Бельгия, и пищевой агар и другие желирующие агенты, доступные из многих источников, включая Special Ingredients Ltd, Честерфилд, Великобритания.

Необходимо учитывать влияние желирующих агентов на характеристики высвобождения и на физическую стабильность готовой композиции в практических применениях.

В некоторых вариантах осуществления другие ингредиенты, используемые в композициях, включающих матрикс взбитого яичного белка, включают каприловую кислоту или каприлат натрия, которые доступны от Merck Chemicals.

В некоторых вариантах осуществления отношение каприловой кислоты к яичному белку может составлять от 0,01:10,0 до 1,0:10 или от 0,1:1,0 до 1,0:1,0.

В некоторых вариантах осуществления другие ингредиенты, используемые в составах, включающих матрикс взбитого яичного белка, включают лецитин.

Подходящий сорт очищенного лецитина доступен от Lipoid AG, Цюрих, Швейцария.

В некоторых вариантах осуществления отношение лецитина к яичному белку может варьировать от 0,01:10,0 до 1,0:10 или от 0,1:1,0 до 1,0:1,0.

Анализ функциональной эффективности.

Следует понимать, что описания в настоящем изобретении относятся к доставке широкого спектра функциональных ингредиентов, обеспечивающих повышенную полезность в области охраны здоровья человека и животных, включая, помимо прочего, терапевтические средства, профилактические средства и питательные вещества.

Чтобы проиллюстрировать полезность композиций на основе взбитого яичного белка, в следующих примерах используется противомикробная эмульсия, как описано в заявке на патент US 15/384372 компании Folan. Этот функциональный ингредиент оказывает двойное антимикробное действие, ограничивая прилипание видов микробов и снижая их жизнеспособность за счет вторичного микробицидного/микробиостатического эффекта. Для целей сравнения в настоящем изобретении используют анализ микробицидного/микробиостатического действия, и метод описан ниже.

Анализ представляет собой стандартный микробиологический суспензионный тест, в котором известные концентрации бактерий поздней логарифмической фазы, дрожжей или грибов инокулируют в фиксированный объем или массу испытуемого вещества, холостой пробы или контроля. По истечении заданного периода времени добавляют нейтрализующий раствор, чтобы остановить антимикробный эффект, и подсчитывают остаточную популяцию жизнеспособных микроорганизмов путем серийного разведения и подсчета на чашках. Процедура подсчета является стандартной и основной микробиологической процедурой для подсчета жизнеспособных микроорганизмов и хорошо известна специалистам в данной области техники.

В своей общей форме метод требует инокуляции 1 грамма или 1 мл испытуемого образца с 0,1 мл 18-часовой (поздняя логарифмическая фаза) бактериальной культуры с последующим энергичным перемешиванием для объединения. По истечении заданного времени экспозиции добавляют 9,0 мл нейтрализующего буфера и перемешивают. Это приводит к прекращению микробицидного эффекта, что позволяет сделать надежные оценки процента уничтожения, достигнутого испытуемым образцом в период между инокуляцией и нейтрализацией. Как правило, периоды экспозиции будут варьировать от 30 секунд до 30 мин и могут увеличиваться до нескольких часов, когда этот период времени требуется для измерения эффекта. Для подсчета остаточных жизнеспособных клеток и расчета процента уничтожения количество жизнеспособных клеток в инокуляте определяют путем серийного разведения и подсчета на чашках. Со-

ответствующие холостые пробы и контроли используют для обеспечения достоверности процедуры нейтрализации и для исключения любых помех со стороны других компонентов испытуемого образца.

В анализах, описанных в настоящем изобретении, тестируемый организм представляет собой стандартную индикаторную бактерию, *Staphylococcus aureus* NCTC 8325-4 (Национальная коллекция типовых культур, Общественное здравоохранение Англии, Портон-Даун, Солсбери, Великобритания), известную своей устойчивой способностью к образованию биопленки. Запасы бактерий обычно хранят на гранулах в 50% глицерине при температуре -80°C . Когда это необходимо для анализа жизнеспособности/бактерицидности, небольшие аликвоты из этих запасов распределяют на соответствующем питательном агаре, выращивают и пересевают для обеспечения чистоты. Если требуются бульонные культуры, колбы Эрленмейера объемом 250 мл, содержащие 100 мл бульона, инокулируют переносной петлей из чистых агаровых культур и инкубируют при постоянном перемешивании во вращающемся инкубаторе при 37°C .

Бактерии-индикаторы обычно культивируют с использованием бульона с сердечно-мозговым экстрактом (ВНИ) и агара, или триптон-соевого агара или бульона (TSB), оба из которых можно приобрести в Oxoid, Великобритания.

Разбавляющие и нейтрализующие буферы, используемые в настоящем способе, представляют собой физиологический раствор с фосфатным буфером (PBS), содержащий 137 мМ хлорида натрия, 2,7 мМ хлорида калия и 10 мМ фосфата, к которым добавляют 3% полисорбата Tween 80 (анионогенное поверхностно-активное вещество), 0,3% лецитина и 0,5% гистидина в качестве нейтрализующих агентов. Эти "нейтрализующие" агенты предписаны в соответствии с Руководством ЕС по сертификации микробицидной эффективности ISO и были подтверждены как пригодные для нейтрализации свободных жирных кислот в концентрациях, используемых в настоящем изобретении.

Испытуемые образцы, приготовленные в следующих примерах, анализируют, сначала растворяя или диспергируя измеренное количество образца в измеренном количестве стерильной воды. Как правило, один грамм образца размачивают в 1 грамме воды, что представляет собой 50% разбавление образца и его эффективную дозовую нагрузку. Разведенный образец инокулируют 1 мл 18-часовой (поздняя логарифмическая фаза) культуры индикаторного организма, перемешивают и инкубируют при 37°C в течение фиксированных периодов времени, после чего добавляют 9 мл нейтрализующего буфера и перемешивают переворачиванием. Количество жизнеспособных клеток в испытуемом образце после инкубации и нейтрализации измеряют путем серийного разведения и подсчета на чашках, и сравнивают с количеством жизнеспособных клеток в 1,0 мл контрольного инокулята, обработанного точно таким же образом с испытуемым образцом или с холостой пробой, не содержащей функциональных ингредиентов.

Обычно ночная культура индикаторного организма будет содержать более $8 \log$ жизнеспособных клеток на мл ($1,0 \times 10^8$ или 100000000) на мл. Как правило, дозировка эмульсии свободных жирных кислот 2 мас.%, используемая в следующих примерах, будет достигать более 90% или 1 \log снижения жизнеспособности за 30 секунд экспозиции, и нередко наблюдается снижение более чем на 6 \log (99,9999%) за 5 мин.

Примеры.

Эти системы доставки и способы изготовления систем доставки приведены только в качестве примера, другие композиции и способы будут очевидны специалисту в данной области техники, и предполагается, что такие другие композиции и способы включены в объем настоящего изобретения.

Пример 1. Композиция из яичного белка/желатина/сорбита с использованием эмульсии масло-в-воде в качестве функционального ингредиента.

Таблица 1
Состав матрикса из вспененного яичного белка из примера 1

	Ингредиент	Масса в граммах
1	Очищенная вода	75
2	Лимонная кислота	0,5
3	Яичный белок с концентрацией белка 10%	120
4	Желатин 260 Блум	16
5	Сорбит	60
6	Порошковый ароматизатор	4
7	Функциональная эмульсия на основе патентной заявки US 15/384,372	4
	Общая масса	279,5

Вспененный матрикс яичного белка, содержащий функциональную эмульсию, готовили в соответствии со следующим способом.

(а) Ингредиенты 1 (очищенная вода), 2 (лимонная кислота), 3 (яичный белок) и 4 (желатин) из табл. 1 объединяли в указанных количествах в подходящем сосуде при комнатной температуре, и оставляли примерно на 30 мин для полной гидратации желатина;

(б) используя подходящие весы с насадками для взбивания, массу тщательно взбивали/взбалтывали в течение приблизительно 5 мин, чтобы получить пенную массу, которая сохраняет свою форму при вытягивании вверх - средние пики;

(с) массу нагревали (с использованием водяной бани или пароварки) при постоянном перемешивании и использовании подходящей термопары в пене и доведении массы примерно до 80°C;

(d) добавляли ингредиент 5 (сорбитол) в количестве, указанном в табл. 1, и перемешивали. Пенная масса охлаждалась приблизительно до 60°C благодаря эндотермической сольюбилизации сорбитола;

(e) температуру устанавливали/поддерживали на уровне 60°C (с использованием, например, водяной бани/пароварки) и поддерживали пенную массу при этой температуре;

(f) ингредиент 6 (ароматизатор) добавляли в количестве, указанном в табл. 1, и перемешивали; и

(g) ингредиент 7 (функциональную эмульсию) добавляли в количестве, указанном в табл. 1, и перемешивали.

Вспененную массу можно выдерживать при 60°C в течение периода времени до 5 ч без существенного ухудшения. Вспененную массу можно разлить по формам и дать ей остыть, при этом она образует плотный гибкий материал.

Анализ антимикробного эффекта.

Общая масса композиции в примере 1 составляла 279,5 грамма, при содержании 4 грамм функциональной эмульсии (1,4%). Функциональная эмульсия содержала 10% свободной каприловой кислоты в масляной фазе, поэтому концентрация свободной каприловой кислоты в композиции из примера 1 составляла 0,14%.

Анализ антимикробной активности, описанный выше в разделе "Материалы и методы", дал следующий результат:

инокулят *Staphylococcus aureus* - $1,7 \times 10^9$ жизнеспособных клеток на мл,

нулевое время в анализе - $1,35 \times 10^6$ жизнеспособных клеток на мл,

одноминутная экспозиция - $2,2 \times 10^4$ жизнеспособных клеток на мл и

одноминутное сокращение log - 1,15 log.

Пример 2. Композиция из яичного белка/желатина/агара с использованием эмульсии масло-в-воде в качестве функционального ингредиента.

В этом примере комбинацию желатина и агара использовали для модуляции растворимости и термостойкости композиции из взбитого яичного белка. Желатин начинает плавиться при температурах около 35°C, и стабильность готовой композиции, содержащей только желатин в качестве желирующего агента, подвержена текучести и деформации, если температура хранения превышает температуру плавления желатина (35°C). Агар представляет собой полисахаридный гель, который плавится при 80°C и остается жидким при температуре до 45°C. В сочетании с желатином характерный гистерезис агара можно использовать для улучшения термостабильности композиций без потери сольюбилизации желатина при низкой температуре. Глицерин добавлен в этом примере для предотвращения чрезмерного высыхания, его увлажняющее действие удерживает остаточную воду.

Таблица 2

Композиция из матрикса вспененного яичного белка из примера 2

	Ингредиент	Масса в граммах
1	Очищенная вода	300
2	Лимонная кислота	1,0
3	Агар	7,6
4	Желатин 260 Блум	20
5	Очищенная вода	50
6	Глицерин	25
7	Яичный белок с концентрацией белка 20%, взбитый до средних пиков	50
8	Ароматизирующий порошок	8
9	Функциональная эмульсия на основе патентной заявки US 15/384,372	10
	Общая масса	471,6

Вспененный матрикс яичного белка, содержащий функциональную эмульсию, готовили в соответствии со следующим способом.

(a) Ингредиенты 1 (очищенную воду), 2 (лимонную кислоту), 3 (агар) и 4 (желатин) из табл. 2 объединяли в указанных количествах в подходящем сосуде, и оставляли примерно на 30 мин для полной гидратации, затем смесь нагревали примерно до 90°C с помощью термопары в массе для подтверждения температуры;

(b) в отдельном сосуде - ингредиенты 5 (очищенную воду) и 6 (глицерин) из табл. 2 объединяли в указанных количествах в подходящем сосуде;

(c) используя подходящие весы с насадками для взбивания, ингредиент 7 (20% яичный белок) из табл. 2 в указанных количествах взбивали/взбалтывали в подходящем сосуде в течение примерно 5 мин до получения пены, которая держит свою форму при вытягивании вверх - средние пики;

(d) когда смесь со стадии (a) достигала 90°C и агар плавился, добавляли смесь глицерин-вода со стадии (b) и тщательно перемешивали. Когда температура снижалась примерно до 70°C, немедленно выполняли стадию (e);

(e) 50 граммов смеси со стадии (c) добавляли к смеси со стадии (d) и энергично перемешивали, и

продолжали перемешивать при нагревании до тех пор, пока температура не превышала 80°C, после чего нагревание выключали и/или смесь снимали с нагревателя;

(f) ингредиент 8 (ароматизатор) из табл. 2 добавляли в указанных количествах и перемешивали; и

(g) ингредиент 9 (функциональную эмульсию) из табл. 2 добавляли в указанных количествах и перемешивали.

Вспененную массу можно выдерживать при 60°C в течение периода времени до 5 ч без существенного ухудшения. Вспененную массу можно разлить по формам и дать ей остыть, при этом она образует плотный гибкий материал.

Анализ антимикробного эффекта.

Общая масса материала в композиции из примера 2 составила 471,6 грамма, при содержании 10 граммов функциональной эмульсии (2,12%). Концентрация каприловой кислоты в функциональной эмульсии составляла 10%, поэтому концентрация свободной каприловой кислоты в композиции составила 0,17%.

Анализ антимикробной активности, описанный выше в разделе "Материалы и методы", дал следующий результат:

инокулят *Staphylococcus aureus* - $2,8 \times 10^9$ жизнеспособных клеток на мл,

нулевое время в анализе - $1,9 \times 10^6$ жизнеспособных клеток на мл,

одноминутная экспозиция - $2,8 \times 10^4$ жизнеспособных клеток на мл, и

одноминутное сокращение log - 1,61 log

Пример 3. Получение композиции с предшественниками функциональных эмульсий в пене из яичного белка.

В этом примере была создана комбинация пены из взбитого яичного белка, содержащей лецитин, и каприлата натрия в качестве предшественников функциональной эмульсии, описанной в патентной заявке US Folan 15/384372. Предшественники превращали в активную форму эмульсии после стадии тепловой обработки с использованием органической кислоты для превращения неактивного водорастворимого каприлата натрия в активную жирорастворимую каприловую кислоту. Помимо отказа от необходимости отдельно создавать функциональную эмульсию, введение предшественников в пену из яичного белка до ее приготовления дает гораздо большую уверенность в том, что функциональные ингредиенты концентрируются на поверхности раздела пены с воздухом после охлаждения. Отдельное добавление полностью сформированной эмульсии зависит от миграции, обусловленной фазовым отталкиванием, для концентрации капель масла на поверхности пузырьков пены.

Таблица 3

Композиция матрикса из вспененного яичного белка из примера 3

	Ингредиент	Масса в граммах
	Предшественник из яичного белка	
1	Вода	88,28
2	Лецитин S75 от Lipoid AG	0,24
3	Каприлат натрия от Merck	1,48
4	Порошок яичного белка	10
	Гелевая основа	
5	Очищенная вода	300
6	Агар	9
7	Желатин 260 Блум	10
8	Очищенная вода	50
9	Глицерин	25
10	Предшественник из яичного белка, взбитый до средних пиков	50
11	Ароматизирующий порошок	8
12	Лимонная кислота	2,2
	Общая масса	454,2

Вспененный матрикс яичного белка, содержащий предшественники функциональной эмульсии, готовили в соответствии со следующим процессом.

(a) Ингредиенты 1 (воду) и 2 (лецитин) из табл. 3 объединяли в указанных количествах в подходящем сосуде при комнатной температуре, и оставляли для гидратации примерно на 10 мин;

(b) ингредиент 3 (каприлат натрия) из табл. 3 добавляли в указанных количествах и выдерживали в течение достаточного времени для полного растворения перед последующей обработкой;

(c) ингредиент 4 (порошок яичного белка) из табл. 3 добавляли в указанных количествах и полностью увлажняли с помощью шпателя и оставляли примерно на 30 мин для полной гидратации;

(d) в отдельном подходящем сосуде ингредиенты 5 (очищенную воду), 6 (агар) и 7 (желатин) из табл. 3 объединяли в указанных количествах и оставляли примерно на 30 мин для полной гидратации, затем смесь нагревали примерно до 90°C с помощью термопары в массе для подтверждения температуры;

(e) в то время как смесь со стадии (d) нагревалась до температуры с использованием подходящего весового оборудования с насадкой-венчиком, полностью гидратированную композицию со стадии (c)

взбивали/взбалтывали в течение приблизительно 5 мин для получения пенной массы, которая сохраняет свою форму при вытягивании вверх - средние пики, образующие ингредиент 10;

(f) когда смесь со стадии (d) достигала примерно 90°C и агар плавился, ингредиенты 8 (очищенную воду) и 9 (глицерин) из табл. 3 объединяли в указанных количествах в отдельном сосуде, и добавляли к смеси со стадии (d), тщательно перемешивали. Температура снижалась примерно до 70°C, и стадию (g) немедленно выполняли;

(g) 50 граммов смеси со стадии (e) (ингредиент 10) добавляли к смеси со стадии (d) и энергично перемешивали при нагревании, и продолжали перемешивать до тех пор, пока температура не превышала 80°C, после чего нагревание выключали, и/или смесь снимали с нагревателя;

(h) ингредиент 11 (ароматизатор) из табл. 3 добавляли в указанных количествах и перемешивали до растворения; и

(i) ингредиент 12 (порошок лимонной кислоты) из табл. 3 добавляли в указанных количествах, тщательно перемешивали и выдерживали в течение достаточного времени до растворения, и проверяли pH, чтобы убедиться, что он составляет менее 5,0.

Вспененную массу можно выдерживать при 60°C в течение периода времени до 5 ч без существенного ухудшения. Вспененную массу можно разлить по формам и дать ей остыть, при этом она образует плотный гибкий материал.

Анализ антимикробного эффекта.

Общая масса композиции в примерах 3 составила 454,2 грамма, при содержании 0,736 грамма каприлата натрия (0,16%) в 50 граммах взбитого яичного белка. Молекулярная масса каприлата натрия составляет 166,19, а молекулярная масса каприловой кислоты - 144,21, коэффициент преобразования 1,15, и, таким образом, если вся дозовая нагрузка каприлата натрия была преобразована в свободную каприловую кислоту при подкислении, концентрация свободной каприловой кислоты в препарате составляла 0,14%.

Анализ антимикробной активности, описанный выше в разделе "Материалы и методы", дал следующий результат:

инокулят *Staphylococcus aureus* - $1,83 \times 10^9$ жизнеспособных клеток на мл,

нулевое время в анализе - $2,54 \times 10^6$ жизнеспособных клеток на мл,

одноминутная экспозиция - $1,97 \times 10^3$ жизнеспособных клеток на мл; и

одноминутное сокращение log - 2,53 log.

Пример 4. Альтернативный способ получения пены из яичного белка.

В некоторых ситуациях, когда нет подходящего оборудования для взбивания, можно получить адекватную белковую пену с использованием перекиси водорода и фермента каталазы. Вместе с желатином, полностью гидратированным при комнатной температуре, требуется гораздо более концентрированный яичный белок. Перекись водорода доступна в виде 8, 16 и 32% растворов, причем более высокие концентрации представляют значительную опасность химического ожога при случайном попадании брызг на кожу человека. Оптимальное количество перекиси водорода зависит от концентрации в растворе и температуры окружающей среды. Ферменты каталазы коммерчески доступны и одобрены для использования в пищевых продуктах. Очень небольшое количество фермента требуется для активации разложения перекиси с образованием относительно большого количества кислорода, который распределяется по желатиновой массе яичного белка. Для поддержания пены требуется постоянное перемешивание, а нагревание для тепловой обработки следует начинать, как только прекратится реакция перекиси.

Таблица 4

Композиция матрикса из вспененного яичного белка из примера 4

	Ингредиент	Масса в граммах
1	Очищенная вода	75
2	Желатин 260 Блум	10
3	Яичный белок с 40% концентрацией белка и водой	100
4	16% перекись водорода	10
5	Каталаза 929L от Biocatalysts, Кардифф, Великобритания	0,2
6	Сорбит	60
7	Порошковый ароматизатор	4
8	Функциональная эмульсия на основе патентной заявки US15/384,372	4
9	Лимонная кислота	0,5
	Общая масса	263,7

Вспененный матрикс яичного белка, содержащий функциональную эмульсию, готовили в соответствии со следующим способом.

(a) Ингредиенты 1 (очищенную воду) и 2 (желатин) из табл. 4 объединяли в указанных количествах в подходящем сосуде при комнатной температуре, и оставляли примерно на 30 мин для полной гидратации желатина;

(b) ингредиент 3 был приготовлен путем добавления 40 граммов яичного белка к 60 граммам воды, осторожного смачивания порошка с помощью шпателя и обеспечения его полной гидратации в течение

примерно 30 мин;

(с) смеси со стадий (а) и (b) объединяли и смешивали вместе;

(d) ингредиент 4 (перекись водорода) из табл. 4 добавляли в количествах, указанных к смеси, полученной на стадии (с), и тщательно перемешивали, затем добавляли ингредиент 5 (каталазу) из табл. 4 в указанных количествах и тщательно перемешивали; реакция вспенивания началась в течение одной минуты и продолжалась в течение приблизительно 5 мин, в течение которых пенную массу непрерывно перемешивали;

(е) начинали нагревание при постоянном перемешивании и использовании подходящей термопары в пене, и массу пены доводили до 80°C;

(f) ингредиент 6 (сорбитол) из табл. 4 добавляли в указанных количествах и перемешивали. Масса пены охлаждалась примерно до 60°C из-за эндотермической солиubilизации сорбитола;

(g) температуру пенной массы поддерживали/сохраняли (с помощью водяной бани или пароварки) на уровне 60°C; и

(h) ингредиент 7 (ароматизатор) из табл. 4 добавляли в указанных количествах и перемешивали.

Вспененную массу можно выдерживать при 60°C в течение периода времени до 5 часов без существенного ухудшения. Вспененную массу можно разлить по формам и дать ей остыть, при этом она образует плотный гибкий материал.

Анализ антимикробного эффекта.

Общая масса композиции в примере 4 составила 263,7 грамма, при содержании 4 грамма функциональной эмульсии (1,5%). Функциональная эмульсия содержала 10% свободной каприловой кислоты в масляной фазе, поэтому концентрация свободной каприловой кислоты в композиции из примера 4 составила 0,15%.

Анализ антимикробной активности, описанный выше в разделе "Материалы и методы", дал следующий результат:

инокулят *Staphylococcus aureus* - $2,66 \times 10^8$ жизнеспособных клеток на мл,

нулевое время в анализе - $1,95 \times 10^5$ жизнеспособных клеток на мл,

одноминутная экспозиция - $2,58 \times 10^3$ жизнеспособных клеток на мл, и

одноминутное сокращение log - 1,37 log.

Пример 5 Композиция из яичного белка/желатина/агара/хелатирующего агента с использованием эмульсии масло-в-воде в качестве функционального ингредиента.

Показано включение гексаметафосфата натрия в качестве хелатирующего агента с увеличенным содержанием лимонной кислоты для противодействия присущей ему щелочности.

Таблица 5

Матричная композиция из вспененного яичного белка из примера 5

	Ингредиент	Масса в граммах
1	Очищенная вода	350
2	Лимонной кислоты моногидрат	2,0
3	Агар	7,6
4	Желатин 260 Блум	40
5	Сорбит	60
6	Яичный белок с концентрацией белка 20%, взбитый до средних пиков	45
7	Ароматизирующий порошок	6
8	Натрия гексаметафосфат	4
9	Функциональная эмульсия на основе патентной заявки US15/384,372	10
	Общая масса	520,6

Вспененный матрикс яичного белка, содержащий предшественники функциональной эмульсии, готовили в соответствии со следующим способом.

(а) Ингредиенты 1 (очищенную воду), 2 (лимонной кислоты моногидрат) и 3 (агар) из табл. 5 объединяли в указанных количествах в подходящем сосуде при комнатной температуре, оставляли для гидратации примерно на 10 мин, а затем нагревали примерно до 80°C с помощью термопары в массе для подтверждения температуры;

(b) в отдельном контейнере - ингредиенты 4 (желатин) и 5 (сорбитол) и ингредиент 3 (каприлат натрия) из табл. 5 объединяли в указанных количествах и смешивали в виде сухого порошка;

(с) используя подходящие весы с насадками для взбивания, ингредиент 6 (20% яичный белок) из табл. 5 в указанных количествах тщательно взбивали/взбалтывали в подходящем сосуде в течение примерно 5 мин до получения пенной массы, которая сохраняет свою форму при вытягивании вверх - средние пики;

(d) когда смесь со стадии (а) достигала температуры примерно 80°C и агар плавился, добавляли порошкообразную смесь со стадии (b) при постоянном перемешивании. Когда температура снижалась приблизительно до 60°C, немедленно выполняли стадию (е);

(е) 45 г смеси со стадии (с) добавляли к смеси со стадии (d) и энергично перемешивали, и продолжали перемешивать при нагревании до температуры, превышающей 80°C, после чего нагревание выключили.

чали и/или смесь снимали с нагревателя;

(f) ингредиент 7 (ароматизатор) из табл. 5 добавляли в указанных количествах и перемешивали, затем добавляли ингредиент 8 (гексаметафосфат натрия) из табл. 5 в указанных количествах и перемешивали, затем добавляли ингредиент 9 (функциональную эмульсию) из табл. 5 в указанных количествах и перемешивали, и проверяли, чтобы рН был ниже 5,0.

Вспененную массу можно выдерживать при 60°C в течение периода времени до 5 ч без существенного ухудшения. Вспененную массу можно разлить по формам и дать ей остыть, при этом она образует плотный гибкий материал.

В других вариантах осуществления сорбит можно заменить равным количеством эритритола или другого полиола, если это необходимо.

Анализ антимикробного эффекта.

Общая масса композиции в примере 5 составила 520,6 грамма, включая 10 граммов функциональной эмульсии (1,9%).

С помощью анализа антимикробной активности, как описано в разделе "Материалы и методы" выше, было определено, что антимикробный эффект аналогичен примеру 2 с 1,6-кратным логарифмическим снижением жизнеспособности после 1-минутной экспозиции.

Таблица 6

Сводная информация об антимикробной эффективности

	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4
Инокулят <i>Staphylococcus aureus</i>	$1,7 \times 10^9$	$2,8 \times 10^9$	$1,83 \times 10^9$	$2,66 \times 10^8$
Количество жизнеспособных организмов в нулевой момент анализа	$1,35 \times 10^6$	$1,9 \times 10^6$	$2,54 \times 10^6$	$1,95 \times 10^5$
Количество жизнеспособных организмов при 1-минутной экспозиции	$2,2 \times 10^4$	$2,8 \times 10^4$	$1,97 \times 10^3$	$2,58 \times 10^3$
Log снижения за 1 минуту	-1,39 Log	-1,33 Log	-2,1 Log	-1,3 Log
Процент каприловой кислоты	0,14	0,17	0,14	0,15
Процент наивысшего эффекта	66	63	100	62

За исключением примера 3, с учетом экспериментальной ошибки, процентные различия в логарифмическом снижении в примерах 1, 2 и 4 более или менее соответствовали содержанию каприловой кислоты. Примечательно, что пример 3 имел ту же концентрацию каприловой кислоты, что и пример 1, и проявлял на 34% больший эффект. Хотя, не желая углубляться в объяснение, предполагается, что повышенная эффективность в примере 3 по сравнению с примером 1 была обусловлена улучшенным высвобождением и доступной дозой на увеличенной поверхности взбитого яичного белка из-за более мелкодисперсной природы образования *in situ* каприловой кислоты по сравнению с ее капельной формой при включении в виде эмульсии.

Пример 6. Синергетический противомикробный эффект полифосфата в сочетании с функциональной эмульсией свободной жирной кислоты.

Включение гексаметафосфата в качестве примера полифосфата, используемого в качестве хелатирующего агента, проиллюстрировано в примере 5, где был включен гексаметафосфат натрия ("SHMP" или "НМР натрия"). При оценке противомикробного действия композиции в примере 5 неожиданно было обнаружено, что комбинация функциональной эмульсии свободной жирной кислоты действует синергетически с гексаметафосфатом.

Все минеральные хелатирующие агенты оказывают подавляющее действие на рост бактерий, особенно там, где основные минералы, такие как кальций, магний, цинк и железо, ограничены в среде, они достигают этого эффекта путем секвестрации основных минералов. Подавляющий рост эффект хелатообразователя легко преодолевается добавлением в питательную среду необходимого минерала.

Функциональная эмульсия свободных жирных кислот, описанная в заявке на патент US 15/384372, будет оказывать мощное противомикробное действие, как показано в примерах 1-5 этой заявки. Неожиданно было обнаружено, что функциональная эмульсия усиливала эффект подавления роста полифосфатом и обеспечивала это в присутствии дополненного кальция, который в противном случае подавлял бы эффект гексаметафосфата.

Чтобы проиллюстрировать синергетический эффект комбинации функциональной эмульсии и гексаметафосфата, необходимо создать композиции из обоих компонентов, которые присутствуют на уровне их минимальной ингибирующей концентрации и ниже, а затем объединить их для оценки усиления эффекта, который превышает ожидаемый аддитивный эффект.

В настоящем примере композицию функциональной эмульсии конструировали с использованием 8 мас.% каприловой кислоты и 2 мас.% смешанного капринового/каприлового триглицерида (Miglyol 812N от IOI Oleo, Германия) в масляной фазе с использованием 1,56 мас.% лецитина и 0,15% Tween 80 в качестве вспомогательного поверхностно-активного вещества с использованием процедур, раскрытых в заявке на патент US 15/384 372.

Тест-микрорганализм представляет собой *Staphylococcus aureus* NCTC 8325-4, как описано в методах, а культуры в колбах представляют собой 100 мл бульона Луриа-Бертани (бульона LB) в колбах Эрленмейера на 250 мл. Бульон LB использовали вместо бульона с сердечно-мозговым экстрактом, потому что он более определен и ограничен по содержанию минералов.

Стандартный инокулят выращивали, как описано в разделе "Методы", и доводили количество жизнеспособных клеток до 1×10^6 путем разбавления в стерильном физиологическом растворе. 0,1 мл этого раствора использовали для асептической инокуляции 100 мл объемов тестируемой среды - инокулят составляет 1×10^3 в тестовой колбе.

Минимальную ингибирующую концентрацию функциональной эмульсии определяли с использованием метода разбавления на агаре, при котором чашки с агаром LB с постепенно увеличивающимся разбавлением функциональной эмульсии засеивали тестируемым микроорганизмом и визуально оценивали рост после 24 ч инкубации при 37°C.

Результаты представлены в табл. 7.

Некоторый рост по-прежнему обнаруживается при 0,5%, поэтому минимальную ингибирующую концентрацию можно считать более 0,5%: концентрация 0,375% не оказывает ингибирующего действия на рост, и эта концентрация была выбрана для дальнейшего изучения в сочетании с гексаметафосфатом.

Таблица 7

Минимальная ингибирующая концентрация функциональной эмульсии
Staphylococcus aureus NCTC 8325-4

Масса эмульсии, %	Наблюдение роста
1,56	Нет роста
1,25	Нет роста
0,937	Нет роста
0,625	Нет роста
0,563	Нет роста
0,5	Следы колоний размером с булавочную головку
0,438	Несколько колоний размером с булавочную головку
0,375	Обильный рост
0,313	Обильный рост
0	Обильный рост

Для определения минимального ингибирующего действия гексаметафосфата в серию колб со 100 мл бульона LB добавляли гексаметафосфат в концентрациях от 0 до 1 мас.%, каждую колбу инокулировали стандартным инокулятом для достижения 1×10^3 жизнеспособных бактерий в колбе, колбы инкубировали при 37°C в ротационном инкубаторе в течение 24 ч и в это время визуально оценивали рост. Как показано в первой строке табл. 8 ниже, рост наблюдался только в колбе с нулевой концентрацией гексаметафосфата, при всех концентрациях от 0,05% и выше рост, по-видимому, подавлялся.

После визуальной оценки во все колбы добавляли 0,5% стерильного хлорида кальция и продолжали инкубацию еще 24 ч. Визуальный осмотр через 24 ч после добавления хлорида кальция показал обильный рост во всех колбах до 0,27% гексаметафосфата включительно. Концентрации гексаметафосфата, включая 0,5% и более, подавляли рост. Из этих данных видно, что 0,27% гексаметафосфата будет ингибировать рост, если в среду не будет добавлено по меньшей мере 0,5% хлорида кальция, и в этом случае ингибирующее действие на рост отсутствует.

Таблица 8

Влияние гексаметафосфата натрия на рост *S. aureus* в жидкой культуре

SHMP %	1,0	0,75	0,5	0,27	0,26	0,25	0,24	0,23	0,22	0,2	0,15	0,1	0,05	0
Рост за 24 часа	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Добавление кальция	Во все флаконы добавляли стерильный 0,5% кальция хлорид													
Рост за 24 часа после добавления CaCl ₂	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Однако ингибирование роста восстанавливается, если в среду дополнительно добавить 0,375% функциональную эмульсию, концентрация которой сама по себе не оказывает ингибирующего роста эффекта.

Примером синергетического эффекта являются данные, представленные в табл. 9 ниже, при добавлении функциональной эмульсии, которая представляет собой эмульсию масло-в-воде, состоящую из мелкодисперсных капель масла каприловой кислоты в воде, которая стабилизирована очищенным амфипатическим лецитином и при необходимости другими ингредиентами, такими как вспомогательные поверхностно-активные вещества (далее именуемые "ML:8").

Таблица 9

Синергетический эффект ML:8 и гексаметафосфата

Колба		12 часов	24 часа	24 часа, КОЕ/мл
1	Контроль	+	+	$>10^9$
2	0,375% функциональная эмульсия	+	+	$>10^8$
3	0,5% кальций	+	+	$>10^9$
4	0,27% SHMP	-	-	$\sim 2 \times 10^2$
5	0,27% SHMP + 0,5% кальция	+	+	$>10^9$
6	0,375% функциональная эмульсия + 0,5% кальция хлорид	+	+	$>10^8$
7	0,27% SHMP + 0,5% кальций + 0,375% функциональная эмульсия	-	-	$\sim 2 \times 10^2$

Строка 1 в табл. 9 представляет собой контрольную колбу, содержащую бульон Луриа-Бертани (LB) и стандартный инокулят, итоговый подсчет на чашке показывает полный рост с более чем 10^9 жизнеспособных организмов на мл.

Строка 2 в табл. 9 представляет собой тот же бульон LB с тем же инокулятом, дополненным 0,375% функциональной эмульсии, наблюдается обильный рост через 12 и 24 ч, а итоговый подсчет на чашках показывает всего на один логарифм жизнеспособных клеток меньше по сравнению с контролем: уменьшение на один логарифм.

Строка 3 в табл. 9 представляет собой контроль для хлорида кальция, показывающий, что эта добавка не оказывает влияния на рост с конечным числом, таким же, как и в контроле.

Строка 4 в табл. 9 показывает, что 0,27% гексаметафосфата полностью подавляет рост с остаточной жизнеспособностью 2×10^2 , что по существу представляет собой инокулят, который остается жизнеспособным, хотя и подавляется (микробиостатический эффект, а не микробицидный).

Строка 5 в табл. 9 аналогична строке 4 с добавлением 0,5% хлорида кальция, что свидетельствует о полной отмене ингибирующего действия гексаметафосфата с терминальной жизнеспособностью, такой же, как контроль в строке.

Строка 6 в табл. 9 является такой же, как и строка 2 с добавлением 0,5% хлорида кальция, конечная жизнеспособность такая же, как и в строке 2, но с уменьшением на один логарифм - добавление хлорида кальция усиливает или ингибирует эффект функциональной эмульсии при используемых концентрациях, в этом примере.

Строка 7 в табл. 9 представляет собой комбинацию строк 2 (отсутствие ингибирования) и 5 (отсутствие ингибирования), показывающих полное ингибирование с остаточной жизнеспособностью всего 2×10^2 , что представляет собой ингибированный инокулят, который остается жизнеспособным на протяжении всей процедуры тестирования.

Можно сделать вывод, что в условиях избытка кальция гексаметафосфат натрия не оказывает ингибирующего действия на микробный рост. В равной степени в аналогичных условиях 0,375% функциональная эмульсия не оказывает ингибирующего действия на микробный рост. В сочетании, в условиях избытка кальция, два компонента (функциональная эмульсия и гексаметафосфат) действуют синергетически, полностью подавляя рост микробов.

Подобные синергетические эффекты могут быть продемонстрированы при использовании других полифосфатов, включая, помимо прочего, динатрий ортофосфат, уридин монофосфат и натрия фитат. Используя процедуры, описанные для получения данных в табл. 8, были определены критические пределы для 0,75% динатрия ортофосфата и 0,2% натрия фитата в сочетании с 0,5% кальция хлорида. Уридина монофосфат не давал убедительного эффекта при 1% содержании, позволяя предположить, что его хелатирующие свойства менее стойки.

Используя аналогичные процедуры, критические пределы для нефосфатных хелаторов, включая тринатрия цитрат и этилендиаминтетрауксусную кислоту в сочетании с 0,5% кальция хлорида, составляют 0,5% и 0,25%, соответственно.

Следует отметить, что свойства связывания ионов для многих хелаторов зависят от pH, особенно в случае тринатрия цитрата, который представляет собой соль органической кислоты, которая диссоциирует при pH ниже 6,0.

Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что соотношения хелатор/хлорид кальция/функциональная эмульсия, представленные в этом примере, были выбраны как наиболее подходящие для иллюстрации синергетического эффекта посредством сравнительных измерений. Тот же самый синергетический эффект проявляется во всех комбинациях одних и тех же ингредиентов, даже если его измерение может быть затруднено из-за избытка какого-либо одного ингредиента.

Пример 7. Альтернативные композиции с предшественниками функциональных эмульсий в пене из яичного белка

Типичные композиции матрикса вспененного яичного белка имеют составы, раскрытые в табл. 10.

Таблица 10

Пример композиции из матрикса вспененного яичного белка из примера 7

	Ингредиент	Масса в %
1	Вода	55-65
2	Глицерин	13-16
3	Лецитин S75 от Lipoid AG	0,05-0,50
4	Натрия каприлат	0,2-1,0
5	Агар	1,0-2,5
6	Сорбит	5-15
7	Желатин	2-7
8	Взбитый яичный белок	2-20
9	Функциональный ингредиент	0-1
10	Сахар	0,1-1,0
11	Ароматизатор	0,3-2,0
12	Лимонная кислота	0,1-1,5

В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой сахарин.

В некоторых вариантах осуществления ароматизатор представляет собой ванилин.

В некоторых вариантах осуществления функциональным ингредиентом является НМР натрия.

В одном варианте осуществления система доставки содержит композицию матрикса яичного белка, как описано в табл. 11.

Таблица 11

Композиция матрикса вспененного яичного белка

	Ингредиент	Масса в граммах
1	Вода	210
2	Глицерин	50
3	Лецитин S75 от Lipoid AG	1
4	Натрия каприлат	2,32
5	Агар	5
6	Сорбит	40
7	Желатин	10
8	Взбитый яичный белок (20 масс.% белка)	10
9	Натрия НМР	1
10	Сахарин	1
11	Ванилин	2
12	Лимонная кислота	2
	Общая масса	334,32

В одном варианте осуществления система доставки содержит композицию матрикса яичного белка, как описано в табл. 12.

Таблица 12

Композиция матрикса вспененного яичного белка

	Ингредиент	Масса в граммах
1	Вода	215
2	Глицерин	50
3	Лецитин S75 от Lipoid AG	0,5
4	Натрия каприлат	1,16
5	Агар	6,5
6	Сорбит	30
7	Желатин	20
8	Взбитый яичный белок (20 масс.% белка)	30
9	Натрия НМР	2
10	Сахарин	2
11	Ванилин	4
12	Лимонная кислота	3
	Общая масса	364,16

Пример 8. Альтернативные композиции с предшественниками функциональных эмульсий в пене из яичного белка.

Примеры композиций матрикса вспененного яичного белка имеют составы, указанные в табл. 13.

Таблица 13

Пример композиции из матрикса вспененного яичного белка из примера 8

	Ингредиент	Масса в граммах
1	Вода	40-60
2	Глицерин	13-15
3	Агар	1,0-2,5
4	Сорбит	5-15
5	Желатин	1-10
6	Взбитый яичный белок	5-25
7	Функциональный ингредиент	0-1
8	Сахар	0,1-1
9	Ароматизатор	0,3-2,0
10	Лимонная кислота	0,5-7,0
11	Функциональная эмульсия	3-10

В некоторых вариантах осуществления сахар представляет собой сахарин.

В некоторых вариантах осуществления ароматизатор представляет собой ванилин.

В некоторых вариантах осуществления функциональным ингредиентом является НМР натрия. В других вариантах осуществления функциональный ингредиент не добавляют, кроме функциональной эмульсии.

В некоторых вариантах осуществления функциональная эмульсия представляет собой эмульсию масло-в-воде, состоящую из мелкодисперсных капель масла каприловой кислоты в воде, которая стабилизирована очищенным амфипатическим лецитином и при необходимости другими ингредиентами, такими как вспомогательные поверхностно-активные вещества (далее именуемые "ML:8"). В других вариантах осуществления функциональную эмульсию добавляют в качестве смеси предшественников, включающей каприлат натрия, лецитин, липоид S75 и воду (далее именуют как "предшественник ML:8"), которая превращается в активную форму эмульсии после стадии термической обработки с использованием органической кислоты для преобразования неактивного водорастворимого каприлата натрия в активную жирорастворимую каприловую кислоту.

В одном варианте осуществления система доставки содержит композицию из матрикса яичного белка, как описано в табл. 14.

Таблица 14

Пример композиции из матрикса вспененного яичного белка из примера 8

	Ингредиент	Масса в граммах
1	Вода	170
2	Глицерин	50
3	Агар	6,5
4	Сорбит	30
5	Желатин	20
6	Взбитый яичный белок (10 масс.% белка)	30
7	Натрия НМР	2
8	Сахарин	2
9	Ванилин	4
10	Лимонная кислота (20 масс.% раствор)	30
11	ML:8 предшественник	18
	Общая масса	362,5

В одном варианте осуществления система доставки содержит композицию из матрикса яичного белка, как описано в табл. 15.

Таблица 15

Пример композиции из матрикса вспененного яичного белка из примера 8

	Ингредиент	Масса в граммах
1	Вода	170
2	Глицерин	50
3	Агар	6,5
4	Сорбит	20
5	Желатин	20
6	Взбитый яичный белок (10 масс.% белка)	30
7	Натрия НМР	2
8	Сахарин	2
9	Ванилин	4
10	Лимонная кислота (20 масс.% раствор)	30
11	ML:8 предшественник	18
	Общая масса	352,5

В одном варианте осуществления система доставки содержит композицию из матрикса яичного белка, как описано в табл. 16.

Таблица 16

Пример композиции из матрикса вспененного яичного белка из примера 8

	Ингредиент	Масса в граммах
1	Вода	170
2	Глицерин	50
3	Агар	6,5
4	Сорбит	10
5	Желатин	20
6	Взбитый яичный белок (10 масс.% белка)	30
7	Натрия НМР	2
8	Сахарин	2
9	Ванилин	4
10	Лимонная кислота (20 масс.% раствор)	30
11	ML:8 предшественник	18
	Общая масса	342,5

В одном варианте осуществления система доставки содержит композицию из матрикса яичного белка, как описано в табл. 17.

Таблица 17

Пример композиции из матрикса вспененного яичного белка из примера 8

	Ингредиент	Масса в граммах
1	Вода	170
2	Глицерин	50
3	Агар	6,5
4	Сорбит	30
5	Желатин	15
6	Взбитый яичный белок (10 масс.% белка)	30
7	Натрия НМР	2
8	Сахарин	2
9	Ванилин	4
10	Лимонная кислота (20 масс.% раствор)	30
11	ML:8 предшественник	18
	Общая масса	357,5

В одном варианте осуществления система доставки содержит композицию из матрикса яичного белка, как описано в табл. 18.

Таблица 18

Пример композиции из матрикса вспененного яичного белка из примера 8

	Ингредиент	Масса в граммах
1	Вода	170
2	Глицерин	50
3	Агар	6,5
4	Сорбит	30
5	Желатин	5
6	Взбитый яичный белок (10 масс.% белка)	30
7	Натрия НМР	2
8	Сахарин	2
9	Ванилин	4
10	Лимонная кислота (20 масс.% раствор)	30
11	ML:8 предшественник	18
	Общая масса	347,5

В одном варианте осуществления система доставки содержит композицию из матрикса яичного белка, как описано в табл. 19.

Таблица 19

Пример композиции из матрикса вспененного яичного белка из примера 8

	Ингредиент	Масса в граммах
1	Вода	170
2	Глицерин	50
3	Агар	6,5
4	Сорбит	30
5	Желатин	0
6	Взбитый яичный белок (10 масс.% белка)	30
7	Натрия НМР	2
8	Сахарин	2
9	Ванилин	4
10	Лимонная кислота (20 масс.% раствор)	30
11	ML:8 предшественник	18
	Общая масса	342,5

В одном варианте осуществления система доставки содержит композицию из матрикса яичного белка, как описано в табл. 20.

Таблица 20

Пример композиции из матрикса вспененного яичного белка из примера 8

	Ингредиент	Масса в граммах
1	Вода	170
2	Глицерин	50
3	Агар	6,5
4	Сорбит	30
5	Желатин	20
6	Взбитый яичный белок (10 масс.% белка)	30
8	Сахарин	2
9	Ванилин	4
10	Лимонная кислота (20 масс.% раствор)	15
11	ML:8 предшественник	2,25
	Общая масса	329,75

В одном варианте осуществления система доставки содержит композицию из матрикса яичного белка, как описано в табл. 21.

Таблица 21

Пример композиции из матрикса вспененного яичного белка из примера 8

	Ингредиент	Масса в граммах
1	Вода	200
2	Глицерин	50
3	Агар	6,5
4	Сорбит	30
5	Желатин	20
6	Взбитый яичный белок (10 масс.% белка)	30
7	Натрия НМР	2
8	Сахарин	2
9	Ванилин	4
10	Лимонная кислота (20 масс.% раствор)	15
11	ML:8 предшественник	2,25
	Общая масса	361,75

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Система доставки функциональных ингредиентов, включающая один или несколько функциональных ингредиентов, практически однородно диспергированных в матриксе, где указанный матрикс содержит:

i) компонент яичного белка, содержащий от 1 до 50% белка;

ii) по меньшей мере два термостойких и/или термочувствительных желирующих агента, где по меньшей мере двумя желирующими агентами являются желатин и агар, причем соотношение желатина к агару находится в диапазоне от 1:1 до 10:1;

iii) регулятор pH;

iv) один или несколько пластификаторов и/или увлажнителей; и

v) один или несколько источников воды.

2. Система доставки по п.1, где по меньшей мере два желирующих агента дополнительно включают пектин.

3. Система доставки по п.1, где указанный регулятор pH представляет собой лимонную кислоту.

4. Система доставки по п.1, где указанный один или несколько функциональных ингредиентов представляют собой функциональную эмульсию.

5. Система доставки по п.1, включающая два или более функциональных ингредиента.

6. Система доставки по п.4, дополнительно включающая хелатирующий агент.

7. Система доставки по п.6, где хелатирующий агент представляет собой полифосфат.

8. Система доставки по п.7, где полифосфат представляет собой гексаметафосфат натрия.

9. Система доставки по п.1, где указанные один или несколько функциональных ингредиентов выбраны из группы лекарственных средств, растительных средств, питательных добавок, витаминов, минералов, ферментов, гормонов, белков, полипептидов и антигенов.

10. Система доставки по п.1, дополнительно включающая подсластитель, буфер, натуральный или искусственный ароматизатор, краситель, или их комбинацию.

11. Жевательное лакомство двойного действия для собак, включающее два компонента: гибкую основу и начинку, где начинка содержит систему доставки по п.1, в которой гибкая основа имеет форму и предназначена для уменьшения зубного налета и зубного камня посредством механического воздействия в процессе жевания, и в которой жевательная основа имеет резервуар/полость для начинки.

12. Жевательное лакомство двойного действия для собак по п.11, в котором гибкая основа имеет форму кости и имеет гребни и узелки по меньшей мере на части площади открытой поверхности.

13. Жевательное лакомство двойного действия для собак по п.12, в котором система доставки со-

держит функциональный ингредиент, включающий эмульсию, содержащую (а) одну или несколько насыщенных или ненасыщенных свободных жирных кислот, имеющих от 4 до 22 атомов углерода, или их фармацевтически приемлемую соль; и (b) один или несколько делипидизированных мембранных липидов в качестве эмульгирующего агента для свободной жирной кислоты (кислот) или ее соли.

14. Жевательное лакомство двойного действия для собак по п.13, в котором эмульсия содержит (а) каприловую кислоту или каприлат натрия и (b) делипидизированный лецитин.

15. Способ применения системы доставки по п.1 для перорального введения одного или нескольких функциональных ингредиентов нуждающемуся в этом животному, включающий введение системы доставки нуждающемуся в этом животному.

