



[11] رقم البراءة: ٤٨٧
[45] تاريخ المنح: ١٠/٢١/١٤٢٦هـ
الموافق: ٢٣/١١/٢٠٠٥م

[19] المملكة العربية السعودية SA
مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[12] براءة اختراع

[51] التصنيف الدولي ^٧ : Int. Cl. ⁷ : A23L 1/302	[72] اسم المخترع: بريدجت باريت-ريس، باتريشيا ايه. رينولنز، مايكل بي. مونتالتو، ديورا ال. اوكونور
[56] المراجع:	[73] مالك البراءة: ابوت لابوراتوريز
براءة أمريكية ٤٦٩٢٣٧٠ ١٩٨٧/٠٩/٠٨م	عنوانه: ١٠٠ ابوت بارك رود، ابوت بارك، اللينوى
براءة أمريكية ٤٧٥٣٩٢٦ ١٩٨٨/٠٦/٢٨م	٦٠٥٠ - ٦٠٠٦٤، الولايات المتحدة الامريكية
اسم الفاحص: عبدالمحسن بن صالح الجيد	[74] الوكيل: سعود محمد الشواف
	[21] رقم الطلب: ٢١٠٢٠٦
	[22] تاريخ الإيداع: ٢٦ / ٣ / ١٤٢١ هـ
	الموافق: ٢٨ / ٦ / ٢٠٠٠ م

fortified human milk إلى رضيع خديج premature infant. ويزود الاختراع كذلك طريقة لتعزيز نمو رضيع خديج عن طريق إعطائه حليب بشري معزز.

١٣ عنصر حماية

[54] اسم الاختراع: مادة معززة للحليب البشري في صورة مسحوق

[57] الملخص: يتعلق الاختراع بمادة معززة

لحليب بشري في صورة مسحوق powdered

human milk fortifier تشتمل على مكون

بروتيني protein component يوجد عادة بمقدار

يتراوح من حوالي ٢٤٪ إلى حوالي ٥٥٪ من وزن

مسحوق المادة المعززة fortifier powder، ومكون

دهني fat component يوجد عادة بمقدار يتراوح

من حوالي ١٪ إلى حوالي ٣٠٪ من وزن مسحوق

المادة المعززة ومكون كربوهيدراتي

carbohydrate component يوجد بكمية تتراوح

من حوالي ١٥٪ إلى حوالي ٧٥٪ من وزن مسحوق

المادة المعززة. ويفضل أن تزود المادة المعززة

للحليب البشري المتوفرة في صورة

مسحوق في وعاء جرعة وحيدة unit dose

container يحمل من حوالي ٠,٥ جم إلى حوالي

١٠ جم من المسحوق. ويتعلق الاختراع الراهن كذلك

بطريقة لتزويد تغذية لرضع مولودين قبل الموعد

preterm infants بإضافة مسحوق مادة معززة إلى

حليب بشري وإعطاء الحليب البشري المعزز

مادة معززة للحليب البشري في صورة مسحوق

خلفية الاختراع

يتعلق الاختراع الراهن بمادة معززة للحليب البشري في صورة مسحوق powdered human milk fortifier. ويتعلق الاختراع الراهن كذلك بطريقة لتزويد تغذية لرضع مولودين قبل الموعد preterm infants عن طريق إضافة مسحوق المادة المعززة إلى حليب بشري وإعطاء الحليب البشري المعزز إلى رضيع خديج premature infant. ويزود الاختراع كذلك طريقة لتعزيز نمو رضيع خديج عن طريق إعطاء الحليب البشري المعزز إلى رضيع خديج. ويتعلق الاختراع كذلك بطريقة لتعزيز الثبات الفيزيائي physical stability للحليب البشري بإضافة عامل استحلاب emulsifier إليه.

عرف الحليب البشري منذ مدة طويلة بأنه حليب الإرضاع المثالي للرضع المولودين في الموعد بسبب تركيبه الغذائي وفوائده المناعية immunologic benefits. ولهذه الأسباب، اعتبر الحليب البشري مكتمل العناصر الغذائية من معطٍ mature donor human milk حليب إرضاع منشود لرضع منخفضي الوزن عند الولادة، مولودين قبل الموعد preterm, low-birth-weight (LBW) infants في وحدات العناية المركزة لحديثي الولادة المبكرة early newborn intensive care units (NICUs). بيد أنه وجد أن الحليب مكتمل العناصر الغذائية من معطٍ لا يزود مقدار كافٍ من بعض المغذيات nutrients يفي باحتياجات رضع LBW في حالة النمو السريع. وكان هنالك مخاوف كذلك حول احتمالية حدوث تلوث بكتيري bacterial contamination، فيروسي viral أو تلوث آخر للحليب من معطٍ. ولهذه الأسباب، يكون حليب أمهات الرضع الخدج عبارة عن حليب الإرضاع المفضل في NICU الحديثة.

- ويغذى الرضع المولودون قبل الموعد عادة إما بتركيبية تجارية للرضيع مصممة بصفة خاصة لأولئك الرضع أو بحليب أمهاتهم. ولا يزال البحث جارياً حول المتطلبات الغذائية لهؤلاء الرضع. بيد أن دراسات متعددة أثبتت أن حليب لرضيع مولود قبل الموعد وحليب مخزون لرضيع مولود في الموعد غير مزودين بمواد تكميلية يزودان كميات غير كافية من مغذيات عديدة للإيفاء باحتياجات هؤلاء الرضع (انظر ما جاء عن دي. بي. دافيز D.P. Davies، في مقالة بعنوان "Adequacy of expressed breast milk for early growth of preterm infants" في مجلة CHILDHOOD، المجلد ٥٢، ص: ٢٩٦-٣٠١، ١٩٩٧م). وتبلغ متطلبات الطاقة المقدرة لرضيع LBW في حالة نمو ١٢٠ سعر حراري/كجم/يوم تقريباً. وتتفاوت الاحتياجات الدقيقة من الطاقة بين الرضع بسبب اختلافات في النشاط، استهلاك الطاقة الأساسي basal energy expenditure، كفاءة امتصاص المغذيات nutrient absorption، المرض illness والقدرة على استخدام الطاقة لتخليق النسيج tissue synthesis. وعند ١٢٠ سعر حراري/كجم/يوم، يستهلك حوالي ٥٠٪ من مأخوذ الطاقة لرضيع LBW للاحتياجات الأيضية الأساسية basal metabolic needs، النشاط والمحافظة على درجة حرارة الجسم. ويستخدم حوالي ١٢,٥٪ لتخليق نسيج جديد، ويخزن ٢٥٪. ويفرز ١٢,٥٪ من الطاقة المتبقية. ويقدر أن الحليب البشري مكتمل العناصر الغذائية لرضيع مولود قبل الموعد يحتوي على حوالي ٦٧ سعر حراري/١٠٠ مل. وللحصول على مأخوذ مقداره ١٢٠ سعر حراري/كجم/يوم، يحتاج رضيع LBW لاستهلاك حوالي ١٨٠ مل من حليب الرضيع المولود قبل الموعد/كجم/يوم. وغالباً لا يسمح بحجم حليب الإرضاع هذا كلية. وتغذى عادةً أحجام تتراوح من ١٠٠ إلى ١٥٠ مل/كجم/يوم. ولذلك، للحصول على مأخوذ مقداره ١٢٠ سعر حراري/كجم/يوم في حجم مقبول، ينبغي زيادة المحتوى السعري الحراري caloric content لحليب رضيع مولود قبل الموعد.
- وبالإضافة إلى ذلك، فيما يتعلق بتقديرات متطلبات الرضع، يفتر حليب بشري لرضيع مولود قبل الموعد إلى الكالسيوم calcium، الفسفور phosphorus والبروتين protein. وعندما يعزز حليب بشري لرضيع مولود قبل الموعد بالبروتين والطاقة، فإن نمو رضيع LBW

يقترب من النمو الذي يحدث في الرحم utero. وبالإضافة إلى ذلك، عند تعزيز الحليب بالكالسيوم calcium والفسفور phosphorus، تحدث زيادة في تراكم هذه المعادن minerals وتحسّن في كثافة العظام bone density. وهكذا فقد أوصي بأنه عندما يغذى رضّع مولودون قبل الموعد بحليب بشري لرضيع مولود قبل الموعد، فإنه ينبغي تعزيز الحليب البشري ليفي بالاحتياجات الغذائية لرضيع مولود قبل الموعد بشكل أفضل. ٥

وقد تم تسويق أشكال لمعززات حليب لرضيع مولود قبل الموعد في صورة سائل ومسحوق محلياً استجابة لهذه الحاجة المدركة. ويبين الجدول ١ الطاقة والتركيب الغذائي لإضافة يومية نموذجية من مواد تكميلية لحليب بشري في صورة مسحوق وسائل متوفرة تجارياً. ١٠

الجدول ١

الطاقة والتركيب الغذائي لمواد معززة لحليب بشري

١٠٠ مل من سائل سيميلاك ناتشرال كير (علامة تجارية مسجلة) Similac Natural Care®	٣,٨ جم من مادة معززة لحليب بشري في صورة مسحوق بالاسم التجاري إنفاميل (علامة تجارية مسجلة) Enfamil®	المغذيات
٨١	١٤	الطاقة، كيلو سعر حراري
٢,٢	٠,٧	بروتين، جم المصدر
حليب خالي الدسم nonfat milk، ركاز بروتين مصّل اللبن	ركاز بروتين مصّل اللبن whey protein concentrate	
٤,٤	أقل من ٠,١	دهن، جم المصدر
MCT، صويا soy، جوز الهند coconut	كازيينات الصوديوم sodium caseinats غير مضاف	
٨,٦	٢,٧	كربوهيدرات، جم المصدر
مواد صلبة من شراب الذرة، لاكتوز lactose	مواد صلبة من شراب الذرة corn syrup solids	
		<u>المعادن</u>

١٧١	٩٠	كالسيوم calcium، ملجم
٩٤	٤٥	فسفور phosphorus، ملجم
١٠	١	مغنيسيوم magnesium، ملجم
١,٢٢	٠,٧١	خارصين zinc، ملجم
٩,٨	٤,٧	منغنيز manganese، ميكروجرام
٠,٢	٠,٠٦	نحاس copper، ملجم
٣٥	٧	صوديوم sodium، ملجم
١٠٥	١٥,٦	بوتاسيوم potassium، ملجم
٦٦	١٧,٧	كلوريد chloride، ملجم
٠,٣	غير مضاف	حديد iron، ملجم
١,٤٦	غير مضاف	سلينيوم selenium، ميكروجرام
<u>الفيتامينات Vitamins</u>		
١,٠٠٨	٩٥٠	أ، وحدة دولية
١٢٢	٢١٠	د، وحدة دولية
٣,٢	٤,٦	هـ، وحدة دولية
١٠	٤,٤	ك، ميكروجرام
٠,٢	٠,١٥	ثيامين thiamin، ملجم
٠,٥	٠,٢١	ريبوفلافين riboflavin، ملجم
٠,٢	٠,١١	ب٦، ملجم
٠,٤٥	٠,١٨	ب١٢، ميكروجرام
٤	٣	نياسين niacin، ملجم
٣٠	٢٥	حمض فوليك folic acid، ميكروجرام
١,٥٤	٠,٧٣	حمض البنثوتتريك pantothenic acid، ملجم
٣٠	٢,٧	بيوتين biotin، ميكروجرام
٣٠	١١,٦	ج، ملجم

مادة معززة لحليب بشري بالاسم التجاري إنفاميل (علامة تجارية مسجلة) Enfamil® (شركة ميد جونسون نيوتريشنالز Mead Johnson Nutritionals، مدينة إيفانزفيل Evansville، ولاية إنديانا Indiana) ولقد دونت القيم على بطاقة لأربعة علب أضيفت إلى ١٠٠ مل من حليب الأم.

مادة معززة لحليب بشري بالاسم التجاري سيميلاك ناتشرال كير (علامة تجارية مسجلة) Similac Natural Care® (شركة روس برودكتس ديفيجن أوف أبوت لابوراتوريز Ross Products Division of Abbott laboratories، مدينة شيكاغو Chicago، ولاية إلينوا Illinois) ولقد دونت القيم على بطاقة لـ ١٠٠ مل.

وتتوفر مواد معززة لحليب بشري بالاسم التجاري سيميلاك ناتشرال كير (علامة تجارية مسجلة) Similac Natural Care® وبالاسم التجاري إنفاميل (علامة تجارية مسجلة) Enfamil® تجارياً. وتختلف المواد المعززة فيما يتعلق بأشكالها، مصادر المقومات لها وطاقتها وتركيبها الغذائي. وثمة حاجة في NICU لمواد معززة لحليب بشري في صورة سائل ومسحوق. وتعتبر منتجات في صورة مسحوق مفيدة لتقليل تخفيف حليب الأم إلى الحد الأدنى. ٥
 فعلى سبيل المثال، يكون تخفيف حليب الأم غير منشود عندما تكون الأم قادرة على إنتاج وتزويد حليب كافٍ للإيفاء بالاحتياجات الحجمية لرضيعها، بيد أنه إذا كان تزويد حليب الأم محدوداً، يمكن استخدام مادة معززة في صورة سائل لزيادة تزويدها من الحليب البشري. ويصمم سيميلاك ناتشرال كير (علامة تجارية مسجلة) Similac Natural Care® ليضاف إلى حليب رضيع مولود قبل الموعد بنسبة واحد إلى واحد أو ليغذى بالتناوب مع حليب بشري يفي بالاحتياجات في NICU. ١٠

وعادةً، يبقى رضع خدج في NICU عدة أسابيع بعد خروج أمهاتهم من المستشفى. وقد يحمل هؤلاء الرضع الصغار جداً بسهولة في راحة يد شخص بالغ. وعادة يوضع هؤلاء الرضع في حاضنات incubators خاصة؛ بحيث توصل أجسامهم بأجهزة التنفس respirators للمساعدة في تنفسهم؛ وبعده فتنطرات مستقرة لإعطاء و/أو سحب عينات سائلة fluid samples؛ وبأنابيب للإرضاع الأنبوبي tube feeding. ١٥

وتعتمد طريقة الإرضاع المعوي enteral feeding المختارة لكل رضيع على فترة الحمل gestational age، الوزن عند الولادة، الحالة السريرية clinical condition وخبرة الممرضين في المستشفى. وتتضمن قرارات الإرضاع الخاصة التي يتخذها الطبيب السريري عمر بدء الإرضاع، طريقة إعطاء حليب الإرضاع، تكرار الإرضاع، المقدرة على الإرضاع، ومعدل النمو. وتحدد طريقة الإرضاع المعوي عن طريق قدرة الرضيع على التنسيق بين المص sucking، البلع swallowing، والتنفس، التي تظهر بعد ٣٢ إلى ٣٤ أسبوع من الحمل تقريباً. وقد يغذى الرضع المولودون قبل الموعد بعمر الحمل هذا الذين يكونون متيقظين وأقوياء عن طريق الحلمة nipple. ويحتاج رضع أقل نضجاً، ضعاف، أو يعانون من مرض خطير إلى إرضاع عن طريق أنبوب لتجنب خطر سفت النفس aspiration ولحفظ الطاقة. ويمكن تحقيق ٢٥

الإرضاع الأنفي المعدي nasogastric feeding والإرضاع الفموي المعدي orogastric feeding، الذين يعتبران أكثر طرق الإرضاع الأنبوبي استخداماً عادة في وحدة العناية المركزة لحديثي الولادة، بتسريب الحليب البشري المعزز دفعة واحدة أو بشكل مستمر. وقد يغذى رضع يتلقون حليب الإرضاع بطرق أنفية معدية أو فموية معدية على دفعات أو بشكل مستمر. ويحاكي الإرضاع المتقطع كل ساعتين إلى ثلاث ساعات أسلوب الرضاعة الذي يتلقاه الرضيع عند التقدم إلى الرضاعة عن طريق زجاجة الإرضاع bottle feeding أو عن طريق الثدي. وقد يُحتمل الإرضاع المستمر بشكل أفضل من قبل رضع صغار جداً، ورضع لم يتحملوا من قبل الإرضاع دفعة واحدة، ورضع يظهرون سوء امتصاص ملحوظ سريرياً عند الإرضاع دفعة واحدة. بيد أن إعطاء المغذيات المنخفض يعتبر مشكلة مرتبطة بالإرضاع المستمر. ويميل الدهن في الحليب البشري إلى الالتصاق بسطوح أنابيب الإرضاع وتقليل كثافة الطاقة. وبالمثل يزداد فقد المغذيات للمواد المعززة المستخدمة في تزويد الحليب البشري بمواد تكميلية عندما تعطى بطريقة الإرضاع المستمر.

وللاستمرار في إرضاع الرضع حليب أمهاتهم بعد خروج الأمهات من المستشفى، ينبغي على الأم عصر الحليب في المنزل في أوعية مناسبة، وتخزين الحليب في الثلاجة refrigerator أو المجمد freezer ونقل الحليب المستخرج بالعصر إلى NICU. وفي حال وصول الحليب إلى NICU، يخزن في ثلاجة أو مجمد عند درجات حرارة تعتمد على حجم الحليب اللازم للإرضاع في ذلك اليوم. وعادة، يتلج مقدار الحليب الذي سيرضع إلى الرضيع خلال ٢٤ ساعة بعد الاستخراج بالعصر. ويجمد الحليب المستخرج بالعصر الإضافي. ولذلك، قد يعرض الحليب المستخرج بالعصر إلى عدة ظروف تخزين مختلفة قبل التحضير في صورة حليب الإرضاع اليومي.

ويستخدم تعزيز الحليب البشري عادةً لكافة الرضع الذين يحتاجون إلى إرضاع أنبوبي للحليب البشري ولقلة من الرضع الذين يحتاجون إلى تحديد السوائل. وتشمل طرق الإرضاع النموذجية لرضع خدج (يقل وزنهم عن ١٥٠٠ جم) إضافة مادة معززة في حال تلقي الرضيع لحليب بشري غير معزز بمعدل ١٠٠ مل/كجم/يوم تقريباً. وتضاف المادة المعززة بمعدل نصف جرعة بشكل ابتدائي. فعلى سبيل المثال، تضاف علبتان من مادة معززة لحليب بشري

بالاسم التجاري إنفاميل (علامة تجارية مسجلة) Enfamil® وزن كل منها ٠,٩٦ جم إلى ١٠٠ مل من حليب الأم. فإذا تحمل الرضيع الحليب المعزز لمدة ٢٤ ساعة، تزداد المادة المعززة إلى جرعة كاملة. وفي حالة المثال المذكور أعلاه، تزداد المادة المعززة إلى أربع علب وزن كل منها ٠,٩٦ جم في ١٠٠ مل من حليب الأم.

وعادةً، يعتمد مقدار الحليب البشري المحضر على مقدار الحليب اللازم لتزويد

الرضيع بإمداد لمدة ٢٤ ساعة. فعلى سبيل المثال، يغذى رضيع وزنه ١٥٠٠ جم بس ١٥٠ مل من الحليب يومياً. وإذا استخدم حليب مجمد، فإن الحليب المجمد يوضع في حمام مائي دافئ warm water bath إلى أن يذوب تماماً. وتعطى أهمية خاصة لمزج المواد المعززة. ويلزم

مزج معتدل لتفادي تكسر كريات الدهن في الحليب، الذي قد يزيد من التصاق الدهن في الحليب على جوانب أوعية الإرضاع ويؤدي إلى فقد كبير للدهن (الطاقة). ويسحب المقدار

المقرر من الحليب المعزز في محقنات وتميز بوضع بطاقة عليها. وعندما يكتمل تحضير الحليب، تسلم الرضعات الوافية الملتصق عليها بطاقة إلى حجرات الرضّع nurseries وتوضع في ثلاجات لسهولة الوصول إليها من قبل طاقم التمريض. وعادةً يذفأ الحليب المعزز المستلج

قبل الإرضاع. فعلى سبيل المثال، يذفأ الحليب المعزز في جهاز حضن مخبري للتسخين

الجاف ضمن مدى من ٣٥°م (درجة مئوية) إلى ٤٥°م لمدة أقصاها ١٥ دقيقة. وهذا يجعل

درجة حرارة الحليب المعزز مساوية لدرجة حرارة الغرفة. وقد يعطى الحليب المعزز للرضيع دفعة واحدة أو من خلال مضخة تسريب محقنية syringe infusion pump لإرضاع

مستمر. وإذا استخدمت مضخة تسريب، يوضع طرف المحقنة عمودياً لإتاحة تسريب مستمر

للدهن وتربط مباشرة بأنبوب الإرضاع لتقليل المساحة السطحية المحتملة التي قد تلتصق عليها

المكونات الدهنية والمناعية. وتتمثل الميزة الأساسية لمادة معززة في صورة مسحوق في

تخفيف الحليب البشري إلى الحد الأدنى. وتوجد في الوقت الحاضر مادة معززة لحليب بشري

في صورة مسحوق واحدة فقط متوفرة في السوق المحلي (مادة معززة لحليب بشري بالاسم

التجاري إنفاميل (علامة تجارية مسجلة) Enfamil®). ويضاف أربع علب من مسحوق مادة

معززة لحليب بشري بالاسم التجاري إنفاميل (علامة تجارية مسجلة) Enfamil® (٠,٩٦ جم

من مسحوق/علبة) إلى ١٠٠ مل من حليب لرضيع مولود قبل الموعد. وأظهرت دراسة على

رضع مولودين قبل الموعد يتلقون هذه المادة المعززة المتوفرة في صورة مسحوق الامتصاص الضئيل للدهن (انظر ما جاء عن شانليـر schanler في مقالة بعنوان "suitability of human milk for the low-brith weight infant"، في مجلة CLINICS IN PERINATOLOGY، المجلد ٢٢، ص: ٢٠٧-٢٢٢، ١٩٩٥م). ويؤثر الامتصاص الضئيل للدهن سلبياً على النمو في هؤلاء الرضع الخدج. وبالإضافة إلى ذلك، وصفت تقارير من NICUs جزء متبقٍ يلتصق على جدران وعاء إعادة التشكيل عند إضافة مسحوق المادة المعززة المتوفر تجارياً إلى الحليب البشري وكان هنالك مخاوف من عدم تلقي الرضع لكافة المغذيات في الحليب المعزز بشكل فعلي.

٥ وثمة حاجة لمادة معززة لحليب بشري في صورة مسحوق تكون محتملة بشكل جيد من قبل رضع مولودين قبل الموعد وتظهر بوضوح امتصاص جيد للدهن لتزويد الطاقة اللازمة بشكل أكبر لرضيع مولود قبل الموعد. وبالإضافة إلى ذلك، ثمة حاجة لمادة معززة لحليب بشري في صورة مسحوق يعاد تشكيلها جيداً في الحليب البشري بحيث تعطى كافة المغذيات بشكل فعلي إلى رضيع مولود قبل الموعد. وعلاوةً على ذلك، ثمة حاجة إلى طريقة لمنع مستحلب الحليب البشري من الانفصال والتسبب في التصاق الدهن على المحقنة وأنبوب الإرضاع وبذلك إعطاء مزيد من السرعات الحرارية للطاقة التي يحتاجها الرضيع.

١٠ ويتعلق الاختراع الراهن بمادة معززة لحليب بشري في صورة مسحوق، تعزز الثبات الفيزيائي لمزيج الحليب البشري المعزز. وعلاوةً على ذلك، تكون المادة المعززة للحليب البشري المتوفرة في صورة مسحوق وفقاً للاختراع الراهن محتملة بشكل جيد وتزيد الفوائد الصحية للحليب البشري إلى الحد الأقصى مع التركيز على اختلاف الحليب البشري كمصدر وحيد للطاقة، البروتين، الكالسيوم calcium، الفسفور phosphorus، الصوديوم sodium ومغذيات دقيقة micronutrients أخرى.

الوصف العام للاختراع:

٢٥ فيما يتعلق بالتقديرات لمتطلبات رضع منخفضي الوزن عند الولادة (LBW)، يفتقر حليب بشري لرضيع مولود قبل الموعد إلى الكالسيوم calcium، والفسفور phosphorus، الطاقة والبروتين. وعندما يعزز حليب بشري لرضيع مولود قبل الموعد بالبروتين والطاقة، يقترب

معدل نمو رضيع LBW إلى النمو الذي يحدث في الرحم. وبالإضافة إلى ذلك، عندما يعزز بالكالسيوم calcium والفسفور phosphorus، تحدث زيادة في تراكم هذه المعادن وتحسّن في كثافة العظام. وهكذا فقد أوصي بأنه عندما يغذى رضع مولودون قبل الموعد بحليب بشري لرضيع مولود قبل الموعد، فإنه ينبغي تعزيز الحليب البشري بحيث يفي بالاحتياجات الغذائية لرضيع مولود قبل الموعد بشكل أفضل.

ويتمثل التحسين في مسحوق المادة المعززة وفقاً للاختراع الراهن مقارنةً بمسحوق المادة المعززة وفقاً للتقنية السابقة في ترويد مقادير أعلى من البروتين والدهن في مسحوق المادة المعززة وبذلك تتحسن أنماط النمو للرضع المولودين قبل الموعد مقارنةً برضع غذوا بمسحوق مادة معززة وفقاً للتقنية السابقة. وقد تم حل مشكلة الترسب البروتيني protein precipitation لمسحوق المادة المعززة وفقاً للتقنية السابقة بشكل ناجح كذلك من خلال إضافة كالسيوم عديم الذوبان insoluble calcium لا يؤثر بشكل مثير للدهشة سلبياً على نمو عظام هؤلاء الرضع الخدّج. وبالإضافة إلى ذلك، تحسن إضافة مقدار صغير من عامل استحلاب في مسحوق المادة المعززة وفقاً للاختراع الراهن إلى الحليب البشري من ثبات مستحلب الحليب البشري المعزز بشكل مثير للدهشة.

ويتعلق الاختراع الراهن عموماً بمادة معززة لحليب بشري في صورة مسحوق تشتمل عادةً على مكون بروتيني يوجد بكمية تتراوح من حوالي ٢٤٪ إلى حوالي ٥٥٪ من وزن مسحوق المادة المعززة، مكون دهني يوجد بكمية تتراوح من حوالي ١٪ إلى حوالي ٣٠٪ من وزن مسحوق المادة المعززة ومكون كربوهيدراتي يوجد بكمية تتراوح من حوالي ١٥٪ إلى حوالي ٧٥٪ من وزن مسحوق المادة المعززة.

ومن المعروف أن كريات الدهن في الحليب البشري تنفصل عن الحليب وتلتصق على جوانب أوعية الإرضاع مما يؤدي إلى فقد كبير للدهن، الذي يعتبر مصدراً أساسياً للطاقة للرضيع. ولا يساعد عامل الاستحلاب في دمج مكونات مسحوق المادة المعززة القابلة للذوبان في الماء وعديمة الذوبان في الماء في الحليب البشري فحسب، ولكنه يساعد كذلك بشكل مدهش على منع انفصال الطور للحليب البشري المستخرج بالعصر. وعادةً، يوجد عامل استحلاب في مسحوق المادة المعززة بكمية تتراوح من حوالي ١٪ إلى حوالي ١٠٪ من وزن

المكون الدهني وهي تقابل كمية تتراوح من حوالي ٠,١٪ إلى حوالي ١٪ من وزن مسحوق المادة المعززة.

وتحضر أحجام صغيرة من حليب بشري معزز تتراوح من ٢٥ مل إلى ١٠٠ مل لإرضاع يومي لرضيع خديج. ولذلك، يفتح وعاء كبير من مسحوق مادة معززة بشكل متكرر، ويغرف المسحوق ويغطى من جديد ويخزن مما يولد مخاوف حول درجة تعقيم sterility المسحوق في محيط المستشفى. وتتيح جرعات وحيدة منفردة إضافة مقادير صغيرة من مسحوق إلى حليب بشري بدون إمكانية تلوث المسحوق المتبقي حيث يستخدم كل المسحوق في مستحضر واحد. ويفضل أن يزود مسحوق المادة المعززة في أوعية جرعات وحيدة منفردة تحمل كل منها من حوالي ٠,٥ جم إلى حوالي ١٠ جم من مسحوق المادة المعززة.

ويتعلق الاختراع الراهن كذلك بطريقة لتزويد غذاء إلى رضع مولودين قبل الموعد بإضافة مسحوق المادة المعززة إلى حليب بشري وإعطاء الحليب البشري المعزز إلى رضيع خديج. ويزود الاختراع كذلك طريقة لتعزيز نمو رضيع خديج عن طريق إعطائه الحليب البشري المعزز.

ويتعلق الاختراع كذلك بطريقة لتعزيز ثبات مستحلب الحليب البشري عن طريق إضافة عامل استحلاب إلى الحليب البشري.

الوصف التفصيلي للاختراع

كما استخدم في هذا البيان:

تستخدم المصطلحات "رضع خديج" و "رضع مولودون قبل الموعد" و "رضع منخفضو الوزن عند الولادة (LBW)" بحيث يمكن استبدال أحدهم بالآخر وتشير إلى رضع ولدوا عند فترة حمل تقل عن ٣٧ أسبوع و/أو بأوزان تقل عن ٢٥٠٠ جم عند الولادة.

ويشير المصطلح "جرعة وحيدة" إلى أكياس منفردة من مسحوق مادة معززة تحتوي على مقدار من مسحوق المادة المعززة الذي سيستخدم في المستحضر. ولن يكون هنالك بقايا من مسحوق المادة المعززة تحتاج إلى تخزين. ويتراوح مقدار الحليب البشري المعزز المحضر لرضيع خديج عادةً من ٢٥ مل إلى ١٥٠ مل في اليوم. ولذلك، تعتبر جرعة وحيدة

منفردة المقدار الملائم من المسحوق لتعزيز مستحضر حجمه ٢٥ مل. وتضاف أكياس متعددة للمستحضرات التي لها حجم أكبر.

ويشير المصطلح "نمو" إلى زيادة في الوزن، الطول و/أو محيط الرأس
.head circumference

ويشير المصطلح "كالمسيوم عديم الذوبان insoluble calcium" إلى
مصادر كالمسيوم calcium من صنف غذائي مدرجة في كتيب
CRC HANDBOOK OF CHEMISTRY AND PHYSICS بصفتها قابلة للذوبان في الماء بدرجة
قليلة.

ويشير المصطلح "فيتامين هـ" إلى مجموعة من مركبات توكوفرول tocopherols
تختلف فقط في عدد ومواقع مجموعات الميثيل methyl groups على الحلقة ring. ويكون شكل
فيتامين هـ الأكثر فعالية هو كذلك الأكثر انتشاراً في الطبيعة بشكل واسع. وعندما أجري
تخليق توكوفرول tocopherol لأول مرة، وجد أن المادة التخليقية لها فعالية بيولوجية
biological activity منخفضة قليلاً عن الفعالية البيولوجية للتوكوفرول tocopherol من النبات.
وبسبب هذه الظاهرة، يطلق على الشكل الموجود في الطبيعة RRR-"-توكوفرول
RRR-"-tocopherol. ولأغراض غذائية، يعبر عن فيتامين هـ بمكافئات RRR-"-توكوفرول
RRR-"-tocopherol equivalents (TEs). ويكون TE واحد مناظر لفعالية ١ ملجم من
RRR-"-توكوفرول RRR-"-tocopherol. ويكافئ ١ ملجم من RRR-"-توكوفرول
١,٤٩ RRR-"-tocopherol وحدة دولية international unit من فيتامين هـ.

وتشير "مركبات مالتودكسترين maltodextrins" و "أشربة الذرة corn syrups" إلى
مركبات كربوهيدراتية معقدة تستخدم بشكل اعتيادي في تراكيب غذائية بسبب قابليتها الممتازة
للهضم وخواصها الوظيفية. وبصفة خاصة، تعتبر ربيطات binders جيدة للماء وتزود منتجات
لها تركيب وطعم مقبول في الفم منشودين. وتكون مركبات مالتودكسترين maltodextrins عبارة
عن متعددات سكريد polysaccharides يحصل عليها من الحلمأة hydrolysis بحمض acid أو
بأنزيم enzyme لنشا الذرة corn starch. ويعتمد تصنيفها على درجة الحلمأة وتوصف
بـ "عدد مكافئات الدكستروز dextrose equivalence (DE)". ويشير FDA إلى مركبات

مالتودكسترين maltodextrins بصفاتها متعددة سكريد غذائية غير حلوة non-sweet nutritive polysaccharides لها DE يقل عن ٢٠. وتعرف مواد صلبة من شراب الذرة بأن لها قيم DE تزيد عن ٢٠. وتتكون مواد صلبة من شراب الذرة من سلاسل دكستروز dextrose chains يتراوح طولها من حوالي ٣ إلى ٤ وحدات بينما تكون مركبات المالتودكسترين maltodextrins محلماً بشكل أقل وتحتوي على سلاسل دكستروز dextrose أطول. ويؤدي الاختلاف في طول البوليمر إلى اختلاف في اللزوجة viscosity، الطعم في الفم والجزئية الوزنية النضحية osmolality.

ويتمثل هدف رئيسي للاختراع في تزويد مادة معززة لحليب بشري في صورة مسحوق محسنة لرضع خدج يحتاجون إلى مغذيات إضافية لدعم نموهم. ويتمثل الاختراع في مسحوق يعزز مستويات البروتين، الدهون، الفيتامينات والمعادن عندما يضاف إلى الحليب البشري. ويتمثل هدف آخر للاختراع في تزويد طريقة تقدم مغذيات تكميلية لرضع خديج يحتاج إلى مغذيات إضافية للنمو.

ويوفر مسحوق المادة المعززة وفقاً لهذا الاختراع عادةً توزيع المغذيات الكبيرة macronutrient distribution التالي كدليل عام فحسب وليس لتحديد نطاق الاختراع بأية كيفية. ويوجد المكون البروتيني عادةً بمقدار يتراوح من حوالي ٢٤٪ إلى حوالي ٥٥٪ من وزن مسحوق المادة المعززة، ويفضل من حوالي ٢٥٪ إلى حوالي ٤٢٪ من وزن مسحوق المادة المعززة، والأفضل من حوالي ٢٨٪ إلى حوالي ٣٦٪ من وزن مسحوق المادة المعززة. ويوجد المكون الدهني عادةً بمقدار يتراوح من حوالي ١٪ إلى حوالي ٣٠٪ من وزن مسحوق المادة المعززة، ويفضل من حوالي ٥٪ إلى حوالي ٢٠٪ من وزن مسحوق المادة المعززة، والأفضل من حوالي ٨٪ إلى حوالي ١٨٪ من وزن مسحوق المادة المعززة. ويوجد المكون الكربوهيدراتي عادةً بمقدار يتراوح من حوالي ١٥٪ إلى حوالي ٧٥٪ من وزن مسحوق المادة المعززة، ويفضل من حوالي ٣٨٪ إلى حوالي ٧٠٪ من وزن مسحوق المادة المعززة، والأفضل من حوالي ٤٦٪ إلى حوالي ٦٤٪ من وزن مسحوق المادة المعززة. وبالإضافة إلى ذلك، يتراوح عادةً مقدار المسحوق اللازم لتزويد جرعة وحيدة من المادة المعززة من حوالي ٠,٥ جم إلى حوالي ١٠ جم من مسحوق في جرعة وحيدة، ويفضل من

حوالي ٠,٨ جم إلى حوالي ٥,٠ جم من مسحوق في جرعة وحيدة، والأفضل من حوالي ٠,٨٥ جم إلى حوالي ٢,٠ جم من مسحوق في جرعة وحيدة. وتتراوح عادة الكثافة السعيرية الحرارية caloric density من حوالي ١,٠ كيلو سعر حراري/جم من مسحوق إلى حوالي ٨,٥ كيلو سعر حراري/جم من مسحوق.

٥ ويتمثل المكون الأول لمسحوق المادة المعززة وفقاً لهذا الاختراع في مصدر بروتيني. ويلزم البروتين للنمو، لتخليق الأنزيمات والهرمونات، وليلحل محل البروتين الذي يفقد من الجلد skin وفي البول urine والبراز feces. وتحدد هذه العمليات الأيضية الحاجة لكل من المقدار الكلي من البروتين في الإرضاع والمقادير النسبية من الأحماض الأمينية الخاصة. ويحدد المقدار الكافي من البروتين ونوعه في حليب الإرضاع لرضع عن طريق قياس النمو، امتصاص absorption واحتباس nitrogen retention النتروجين، الأحماض الأمينية في البلازما، نواتج تحلل معينة في الدم والاستجابات الأيضية metabolic responses.

١٠ وكما ذكر أعلاه، يوجد المكون البروتيني عادةً بمقدار يتراوح من حوالي ٢٤٪ إلى حوالي ٥٥٪ من وزن مسحوق المادة المعززة. وتشمل البروتينات التي قد تستخدم في المنتجات الغذائية nutritional products وفقاً للاختراع أي بروتينات أو مصدر نتروجيني ملائم للاستهلاك البشري. وتعرف بروتينات من هذا القبيل جيداً لأولئك المتمرسين في التقنية ويمكن اختيارها بسهولة عند تحضير منتجات من هذا القبيل. وتشمل عادة أمثلة مصادر بروتينية ملائمة لرضيع خديج كازيين casein، مصل اللبن whey، حليب مقشود skim milk مكثف، حليب خالي الدسم nonfat milk، فول الصويا soy، البازلاء pea، الأرز rice، الذرة corn، بروتين محلاً hydrolyzed، أحماض أمينية طليقة free amino acids، مصادر بروتينية تحتوي على كالسيوم calcium في معلق غروي colloidal suspension مع البروتين ومخاليط منها.

٢٠ ويتألف المصدر البروتيني المفضل عادةً من حوالي ٥١٪ من وزن المكون البروتيني في صورة ركاز بروتين مصل اللبن وحوالي ٤٩٪ من وزن المكون البروتيني في صورة حليب جاف خالي الدسم الذي يقابل حوالي ٦٠٪ من وزن المكون البروتيني في صورة مصل لبن وحوالي ٤٠٪ من وزن المكون البروتيني في صورة كازيين casein.

وتتوفر المصادر البروتينية التجارية بسهولة وتعرف لشخص ممارس للتقنية. فعلى سبيل المثال، تتوفر مركبات الكازيينات caseinates، مصّل اللبن، مركبات كازيينات caseinates محلمة، مصّل اللبن الملحماً وبروتينات الحليب من شركة نيوزيلندا ميلك برودكتس New Zealand Milk Products، مدينة سانتا روزا Santa Rosa، ولاية كاليفورنيا California. ويتوفر فول الصويا وبروتينات فول الصويا المحلمة من شركة بروتين تكنولوجيز إنترناشيونال Protein Technologies International، في مدينة سانت لويس Saint Louis، ولاية ميسوري Missouri. ويتوفر بروتين البازلاء من شركة فيينكوست إنجريدننتس كومباني Feinkost Ingredients Company، في مدينة لودي Lodi، ولاية أوهايو Ohio. ويتوفر بروتين الأرز من منتجات من شركة كاليفورنيا ناتشرال برودكتس California Natural Products، في مدينة لاثروب Lathrop، ولاية كاليفورنيا California. ويتوفر بروتين الذرة من شركة إنيرجينيتكس EnerGenetics Inc.، في مدينة كيكوك Keokuk، ولاية أيوا Iowa. وبشكل إضافي، تتوفر بروتينات غنية بالمعادن من شركة نيوزيلندا ميلك برودكتس New Zealand Milk Products، في مدينة سانتا روزا Santa Rosa، ولاية كاليفورنيا California وشركة بروتين تكنولوجيز إنترناشيونال Protein Technologies International، في مدينة سانت لويس Saint Louis، ولاية ميسوري Missouri.

ويتمثل المكون الثاني لمسحوق المادة المعززة وفقاً لهذا الاختراع في مصدر الدهن. ويعتبر الدهن مصدراً مثالياً للطاقة لرضع LBW، ليس فقط بسبب كثافته السعيرية الحرارية المرتفعة لكن كذلك بسبب فعاليته التناضحية osmotic activity المنخفضة في المحلول. وكما ذكر أعلاه، يوجد مكون الدهن عادةً بمقدار يتراوح من حوالي ١٪ إلى حوالي ٣٠٪ من وزن مسحوق المادة المعززة. وعادةً تشمل أمثلة مصادر الدهن الملائمة زيت عصفور يحتوي على نسبة عالية من حمض الأوليك high oleic safflower oil، وزيت فول الصويا، وزيت جوز الهند المجزأ fractionated coconut oil (ثلاثي غليسريد متوسط السلسلة medium chain triglycerides، زيت MCT)، زيت عباد الشمس Sunflower oil يحتوي على نسبة عالية من حمض الأوليك oleic acid، زيت الذرة، زيت بذر اللفت canola oil، زيت جوز الهند وزيت النخيل palm kernel ونوى النخيل palm kernel، الزيت البحري marine oil زيت بذر القطن

cottonseed oil والأحماض الدهنية الخاصة مثل حمض الدوكوزاهكسائونيك docosaheaxaenoic وحمض أراكيدونيك arachidonic.

ويكون حمض دوكوزاهكسائونيك (DHA) docosaheaxaenoic عبارة عن حمض دهني

من نوع أوميغا-٣ omega-3 fatty acid ويعتقد أنه ضروري لنمو صحيح لدماغ وبصر الرضع

لأنه الحمض الدهني المتعدد الروابط غير المشبع (PUFA) polyunsaturated fatty acid طويل

السلسلة الأكثر توفراً في الدماغ والشبكية retina. وبالرغم من وجود مسار أيضي في الثدييات

للتخليق الإحيائي biosynthesis لـ DHA من حمض لينولينيك غذائي dietary linolenic acid، إلا

أن هذا المسار غير مفضل وفقاً لعلم الطاقة الحيوية bioenergetically ويعتقد أن الثدييات

تحصل على غالبية DHA الخاص بها من مصادر غذائية. وفي حالة الرضع، يكون المصدر

الأكثر ملائمة عبارة عن الحليب البشري. وفي الواقع، يعتبر DUFA من نوع أوميغا-٣

الذي يحتوي على ٢٠ ذرة كربون carbon الـ DHA الأكثر توفراً في الحليب البشري. بيد

أنه، يتفاوت محتوى DHA في الحليب البشري بشكل كبير اعتماداً على النظام الغذائي للأنثى.

فإذا أكلت الأم سمكاً يحتوي غالباً على نسبة مرتفعة من DHA، فإن حليبها سيحتوي على

مستويات أعلى من DHA، بينما يحتوي حليب أم تأكل كميات أقل من السمك على مستويات

أقل من DHA. وبناءً على ذلك، قد يحتاج الحليب البشري إلى تعزيز من DHA لضمان تلقي

الرضيع المولود قبل الموعد مقادير كافية من DHA؛ ويفضل أن يصاحب التزويد بـ DHA

تزويد بـ حمض أراكيدونيك arachidonic. وتصف براءة الاختراع الأمريكية رقم ٥,٤٩٢,٩٣٨

باسم كايل kyle ومعاونيه طريقة للحصول على DHA من رتبة السوطيات الدوّارة

dinoflagellates واستخدامه في تركيب صيدلي ومغذيات تكميلية.

وعادةً، يعتبر زيت MCT مصدر الدهن المفضل الذي يشتمل على ١٠٠٪ من مكون

الدهن. ويزود مصدر الدهن هذا عند هذا المستوى سرعات حرارية دهنية محتملة tolerated fat

calories جيداً لرضيع خديج بالإضافة إلى تزويد سواغ vehicle لفيتامينات وعوامل استحلاب

قابلة للذوبان في الدهن.

وتتوفر مصادر تجارية عديدة للمواد الدهنية المدرجة أعلاه بسهولة وتعرف لشخص

ممارس للتقنية. فعلى سبيل المثال، تتوفر زيوت الصويا وبذر اللفت من شركة أرتشير دانيلز

ميدلاند Archer Daniels Midland، في مدينة ديكاتور Decatur، ولاية إلينوا Illinois. وتتوفر زيوت الذرة، جوز الهند، النخيل ونوى النخيل من شركة بريمبر إيدبيل أوليز كوربوريشن Premier Edible Oils Corporation، في مدينة بورتلاند Portland، ولاية أوريجان Oregon. ويتوفر زيت جوز الهند المجزأ من شركة هنكل كوربوريشن Henkel Corporation، في مدينة لاجرانج LaGrange، ولاية إلينوا Illinois. ويتوفر زيت العصفر الذي يحتوي على نسبة عالية من حمض الأوليك oleic acid وزيت عباد الشمس الذي يحتوي على نسبة عالية من حمض الأوليك oleic acid من شركة إس. في. أو سببشالتي برودكتس SVO Specialty Products، مدينة إيستلاك Eastlake، ولاية أوهايو Ohio. ويتوفر الزيت البحري من شركة موشيدا إنترناشيونال Mochida International، في مدينة توكيو Tokyo، اليابان Japan. وتتوفر زيوت عباد الشمس وبذر القطن من شركة كارجيل Cargil، في مدينة مينيابوليس Minneapolis، ولاية مينيسوتا Minnesota. ويتوفر زيت العصفر من شركة كاليفورنيا أوليز كوربوريشن California Oils Corporation، في مدينة ريتشموند Richmond، ولاية كاليفورنيا California. ويتوفر DHA من شركة مارتيك بيوسينسيز كوربوريشن Martek Biosciences Corporation، في مدينة كولومبيا Columbia، ولاية ماريلاند Maryland. ويتوفر حمض أراكيدونيك arachidonic acid من شركة جينزيم كوربوريشن Genzyme Corporation، مدينة كامبريدج Cambridge، ولاية مساشوستس Massachusetts.

وعادةً يدمج عامل استحلاب في مسحوق المادة المعززة. وتساعد عوامل الاستحلاب في دمج مكونات مسحوق المادة المعززة القابلة للذوبان وعديمة الذوبان في الماء في الحليب البشري. وتشمل عادةً أمثلة عوامل استحلاب ملائمة لسيتين فول الصويا Soya bean lecithin وستيرات متعدد أكسي إيثيلين polyoxyethylene stearate، وأحادي أوليات متعدد أكسي إيثيلين سوربيتان polyoxyethylene sorbitan mono-oleate، وأحادي بلميتات متعدد أكسي إيثيلين سوربيتان polyoxyethylene sorbitan monopalmitate، وأحادي ستيرات متعدد أكسي إيثيلين سوربيتان polyoxyethylene sorbitan monostearate، ومركبات فوسفاتيد الأمونيوم ammonium phosphatides، وأحادي لسورات متعدد أكسي إيثيلين سوربيتان polyoxyethylene sorbitan mono laurate، وإسترات حمض السيتريك citric acid esters

للجليسريدات الأحادية والثنائية mono and diglycerides للأحماض الدهنية، وإسترات حمض الطرطريك tartaric acid esters للجليسريدات الأحادية والثنائية للأحماض الدهنية.

ويكون مصدر عامل الاستحلاب المفضل عبارة عن لسيتين الصويا الطبيعي natural soy lecithin. ويوجد عامل الاستحلاب عادةً بمقدار يتراوح من حوالي ١٪ إلى حوالي ١٠٪ من وزن المكون الدهني الذي يقابل مقدار يتراوح من حوالي ٠,١٪ إلى حوالي ١٪ من وزن مسحوق المادة المعززة. ويفضل أن يوجد عامل الاستحلاب بمقدار يتراوح من حوالي ١,٥٪ إلى حوالي ٥٪ من وزن المكون الدهني.

وتتوفر مصادر تجارية عديدة لعوامل الاستحلاب المدرجة أعلاه بسهولة وتكون معروفة لشخص ممارس للتقنية. فعلى سبيل المثال، يتوفر لسيتين lecithin فول الصويا من شركة آرتشير دانييلز ميدلاند كومباني Archer Daniels Midland company، في مدينة ديكاتور Decatur، ولاية إلينوا Illinois. وتتوفر ستيارات متعدد أكسي إيثيلين polyoxyethylene stearate، أحادي أوليات متعدد أكسي إيثيلين سوربيتان polyoxyethylene sorbitan mono-oleate، أحادي بلميتات متعدد أكسي إيثيلين سوربيتان polyoxyethylene sorbitan monopalmitate، أحادي ستيارات متعدد أكسي إيثيلين سوربيتان polyoxyethylene sorbitan monostearate، أحادي لورات متعدد أكسي إيثيلين سوربيتان polyoxyethylene sorbitan monolaurate، وإستيرات حمض الستريك citric acid esters للجليسريدات الأحادية والثنائية للأحماض الدهنية، وإسترات حمض الطرطريك tartaric acid esters للجليسريدات الأحادية والثنائية للأحماض الدهنية من شركة كويست Quest في مدينة أوينجز ميلز Owings Mills، ولاية ماريلند Maryland.

ويتمثل المكون الثالث لمسحوق المادة المعززة وفقاً لهذا الاختراع في مصدر الكربوهيدرات. وتعتبر الكربوهيدرات مصدراً رئيسياً للطاقة المتوفرة بسهولة التي يحتاجها رضيع LBW للنمو والتي تقي الرضيع من الأيض الهدمي للنسيج tissue catabolism. وفي الحليب البشري وغالبية تراكيب الرضع العياريّة التي أساسها الحليب، وتكون الكربوهيدرات عبارة عن لاكتوز lactose. وقد يكون رضع LBW قادرين على هضم اللاكتوز lactose بشكل كلي لأن فعالية اللاكتاز lactase في المعى الجنيني fetal intestine لا تظهر بشكل كامل إلا في مراحل متأخرة من الحمل gestation (٣٦ إلى ٤٠ أسبوع). ومن ناحية أخرى، تصل فعالية

السكراز sucrase إلى الحد الأقصى بعد ٣٢ أسبوع من الحمل، وتزداد فعالية غلوكوزوأميلاز glucosomylase الذي يهضم المواد الصلبة من شراب الذرة corn syrup solids (بوليمرات غلوكوز glucose polymers) بسرعة تبلغ ضعفي سرعة ازدياد فعالية اللاكتاز lactase خلال الأشهر الثلاثة الأخيرة من الحمل.

٥ وكما لوحظ أعلاه، توجد المركبات الكربوهيدراتية عادةً بمقدار يتراوح من حوالي ١٥٪ إلى حوالي ٧٥٪ من وزن مسحوق المادة المعززة. ويختار مستوى ومصدر الكربوهيدرات المفضل لتقليل الجزيئية الوزنية النضحية واللزوجة للمنتج المعاد تشكيله reconstituted. ويشكل مصدر الكربوهيدرات المفضل ١٠٠٪ من المكون الكربوهيدراتي في صورة شراب الذرة.

١٠ وقد تتفاوت المركبات الكربوهيدراتية التي قد تستخدم في مسحوق المادة المعززة بشكل كبير. وتشمل عادةً أمثلة مركبات كربوهيدراتية ملائمة لرضع مولودين قبل الموعد نشأ ذرة corn starch محلاً، مالتودكسترين maltodextrin، بوليمرات غلوكوز glucose polymers، سكروز sucrose، شراب الذرة، مواد صلبة من شراب الذرة، شراب الأرز، غلوكوز glucose، فركتوز fructose، لاكتوز lactose، شراب ذرة يحتوي على نسبة عالية من الفركتوز fructose ومركبات سكريد قصيرة السلسلة oligosaccharides غير قابلة للهضم مثل مركبات فركتو سكريد قصيرة السلسلة fructooligosaccharides (FOS). ويمكن استخدام أي مركب كربوهيدراتي منفرد من المركبات المدرجة أعلاه، أو أي توليفة من هذه المركبات حسب الحاجة.

٢٠ وتتوفر مصادر تجارية للمركبات الكربوهيدراتية المدرجة أعلاه بسهولة وتعرف لشخص ملم بالتقنية. فعلى سبيل المثال، تتوفر مواد صلبة من شراب الذرة من شركة كريستار يو.أس.إيه، إنك. Cerestar USA, Inc، في مدينة هاموند Hammond، ولاية إنديانا Indiana. وتتوفر أشربة أساسها الغلوكوز glucose والأرز من شركة كاليفورنيا نانشرال برودكتس California Natural Products، في مدينة لاثروب Lathrop، ولاية كاليفورنيا California. وتتوفر أشربة ذرة وأشربة ذرة تحتوي على نسبة عالية من الفركتوز fructose متعددة من شركة كارجيل Cargil في مدينة مينيابوليس Minneapolis، ولاية مينيسوتا Minnesota. ويتوفر

الفركتوز fructose من شركة أيه.إي. A.E ستالي staley في مدينة ديكاتور Decatur، ولاية إلينوا Illinois. ويتوفر المالتودكسترين maltodextrin، وبولييمرات الغلوكوز glucose polymers، نشا الذرة المحلماً من شركة أمريكيان مايز برودكتس American Maize Products في مدينة هاموند Hammond ولاية إنديانا Indiana. ويتوفر السكروز sucrose من شركة دومينو شوغر كورب Domino Sugar Corp، في مدينة نيويورك New York، ولاية نيويورك New York. ويتوفر اللاكتوز lactose من شركة فورموست Foremost في بارابو Baraboo، ولاية وسكونسين Wisconsin، وتتوفر مركبات السكريد قصيرة السلسلة غير القابلة للهضم مثل FOS من شركة غولدين تكنولوجيز كومباني Golden Technologies Company، في مدينة غولدين Golden، ولاية كولورادو Colorado.

- ١٠ وتلعب الجزيئية الوزنية النضحية للحليب البشري المعزز دوراً هاماً في تحمل الرضغ لحليب الإرضاع مثل انتفاخ البطن abdominal distention والتقيؤ vomiting/البصق spit-up. وترتبط الجزيئية الوزنية النضحية للحليب البشري المعزز بمستوى ومصدر الكربوهيدرات المستخدمين في مسحوق المادة المعززة. وعادة تكون الجزيئية الوزنية النضحية لمسحوق المادة المعززة وفقاً للاختراع الراهن المعاد تشكيله في الحليب البشري أقل من حوالي ٤٠٠ ملي نضحة/كجم (mOsm/kg) ماء، يفضل من حوالي ٣٠٠ ملي نضحة/كجم ماء إلى حوالي ٤٠٠ ملي نضحة/كجم ماء. ويعمل استخدام الدهن عوضاً عن بعض الكربوهيدرات في مسحوق المادة المعززة وفقاً للاختراع الراهن على تقليل الجزيئية الوزنية النضحية للحليب البشري المعزز عن طريق الاستعاضة عن الكربوهيدرات التي لها فعالية تناضحية مرتفعة بالدهن الذي له فعالية تناضحية منخفضة. ويؤثر كذلك نوع الكربوهيدرات المدمجة في مسحوق المادة المعززة على الجزيئية الوزنية النضحية للحليب البشري المعزز. فكلما كان المصدر الكربوهيدراتي محلماً بشكل أكبر (يحتوي على نسبة عالية من DE)، كلما كانت الفعالية التناضحية أعلى. وبالإضافة إلى ذلك، قد تزيد مصادر الكربوهيدرات المحلماً جزئياً من الجزيئية الوزنية النضحية بشكل أكبر. عندما يعاد تشكيلها مع الحليب البشري بسبب الحلماة الإضافية عن طريق الأميلاز amylase في الحليب البشري. وبالاعتماد على قيم DE في المركبات الكربوهيدراتية، يمكن أن يختار شخص متمرس بالتقنية بسهولة المصدر
- ١٥
- ٢٠
- ٢٥

الكربوهيدراتي أو توليفة من المركبات الكربوهيدراتية التي تؤدي إلى جزيئية وزنية نضحية مفضلة للمحلول من مسحوق المادة المعززة المعاد تشكيله والحليب البشري.

وكما ذكر أعلاه، تعتبر اللزوجة خاصية للمركبات الكربوهيدراتية. وتلعب لزوجة

محلول من مسحوق المادة المعززة المعاد تشكيله/الحليب البشري دوراً في تعليق المعادن

عديمة الذوبان أثناء الإرضاع. وبينما تميل اللزوجة العالية إلى تقليل استقرار المعادن عديمة

الذوبان، إلا أن اللزوجة العالية قد تسبب انسداد الأنبوب/حلمة. ويتطلب أنبوب إرضاع مسدود

في جهاز إرضاع مستمر ملاحظة إضافية من قبل هيئة التمريض الذين ينبغي عليهم فتح

الأنبوب، وإعادة تشغيل نظام الضخ الذي قد يحتاج إلى مستحضر جديد من الحليب البشري

المعزز. وبشكل أكثر أهمية، يمنع أنبوب مسدود تصريف مقدار وافر من مغذيات يحتاجها

رضيع خديج في الوقت المناسب. وعادةً تقل لزوجة محلول من مسحوق مادة معززة معاد

التشكيل وحليب بشري وفقاً للاختراع الراهن عن حوالي ٣٠ سنتيبوايز (cps)،

ويفضل أن تتراوح من حوالي ١٠ سنتيبوايز إلى حوالي ٢٠ سنتيبوايز. وترتبط اللزوجة عكسياً

بالجزيئية الوزنية النضحية. وكلما زادت نسبة حلمة النشا (أي يحتوي على نسبة أعلى من

DE)، تقل اللزوجة وتزداد الجزيئية الوزنية النضحية. وبالاعتماد على قيم DE للمركبات

الكربوهيدراتية، يمكن لشخص متمرس بالتقنية أن يختار بسهولة المصدر الكربوهيدراتي أو

توليفة الكربوهيدرات التي تدفع خواص اللزوجة والجزيئية الوزنية النضحية لمحلول من

مسحوق المادة المعززة المعاد تشكيله والحليب البشري إلى المستويات المفضلة.

ويشمل عادةً المكون الرابع لمسحوق المادة المعززة المعاد تشكيله وفقاً للاختراع

الراهن فيتامينات ومعادن مزودة بمغذيات تكميلية.

ويحتاج رضيع مولود قبل الموعد للعناصر الإلكتروليتية electrolytes من الصوديوم

sodium، البوتاسيوم potassium والكوريد chloride للنمو و للاتزان الحمضي والقاعدي acid-

base balance. وثمة حاجة كذلك لمأخوذ كافٍ من هذه العناصر الإلكتروليتية لتعويض ما يفقد

في البول والبراز ومن الجلد. وتكون هنالك حاجة للكالسيوم calcium والفوسفور phosphorus

والمغنيسيوم magnesium لإضافة مقادير كافية من المعادن للعظام bone mineralization. ولنمو

العظام، ينبغي وجود مقادير كافية من هذه المعادن في حليب الإرضاع. وقد ينشأ لدى رضيع

LBW كساح rickets أو قلة العظام osteopenia إذا لم يتلقوا مقدار كافٍ من الكالسيوم calcium والفوسفور phosphorus في أنظمتهم الغذائية. ويوجد الفوسفور phosphorus والمغنيسيوم magnesium كذلك في السائل في الخلية intracellular fluid. وثمة حاجة لهذه المعادن لنمو ووظيفة النسيج اللين soft tissue. ولا يزود الحليب البشري مقدار كافٍ من الكالسيوم calcium أو الفوسفور phosphorus، حتى في حالة امتصاص هذه المعادن بشكل كامل والاحتفاظ بها، الذي لا يمكن أن يحدث.

وتتقرن المعادن النزرة trace minerals بانقسام الخلية، والوظيفة المناعية Immune function والنمو. ونتيجة لذلك، هنالك حاجة لتزويد مقادير كافية من معادن نزرة لنمو سريع في رضع LBW. ولا يزود الحليب البشري مقادير كافية من المعادن النزرة، وبصفة خاصة الخارصين zinc والنحاس copper، لتحقيق احتياجات رضيع LBW في حالة نمو. ويعتبر معدن نزر آخر، الحديد iron، مهماً لتخليق الهيموغلوبين hemoglobin والميوغلوبين myoglobin وأنزيمات تحتوي على حديد iron. بيد أنه، ليس من الثابت أن رضع LBW يحتاجون إلى المقادير الموصى بها من الحديد iron أثناء أول شهرين من الحياة. ولا يمكن تقادي فقر الدم anemia في الخداج الذي يحدث بعد فترة وجيزة من الولادة بتزويد حديد iron تكميلي. وأيضاً لقد قدر أن الرضع المولودين قبل الموعد تشتمل أجسامهم على مقادير مخزونة كافية من الحديد iron دون استقبال مقدار تكميلي من الحديد iron، إذا كان فقد الدم صغيراً، حتى عمر شهرين. وبناءً على ذلك، تحتوي المادة المعززة للحليب البشري التي في صورة مسحوق وفقاً للاختراع الراهن على مقدار منخفض من الحديد iron. ويلزم الخارصين zinc للنمو ولفاعلية أنزيمات عديدة ولتخليق DNA، RNA والبروتين. ويعتبر النحاس copper ضرورياً لفاعلية أنزيمات مهمة عديدة. ولقد قدر أن حوالي ٧٥٪ من النحاس copper في وليد حدث ولادته في الموعد يتراكم أثناء آخر ١٠ إلى ١٢ أسبوع في الرحم. ولذلك، يحتمل أن تشتمل أجسام رضع LBW، وبصفة خاصة الرضع المولودون بوزن يقل عن ١٥٠٠ جم، على مقادير مخزونة منخفضة من النحاس copper. ويلزم المنغنيز manganese لنمو العظام والغضروف cartilage ويعتبر مهماً في تخليق متعددات السكريد polysaccharides والبروتينات السكرية glycoproteins.

ومن المحتمل أن يحتاج رضع LBW إلى مقدار من معظم الفيتامينات أكبر من المقدار الذي يزوده الحليب البشري لوحده نظراً لانخفاض مقادير الفيتامين المخزونة المنخفضة عند الولادة، المقدار المأخوذ المنخفض من حليب الإرضاع، والامتصاص القليل للفيتامينات والحالات السريرية التي تحتاج إلى مقدار مأخوذ متزايد من الفيتامين.

- ٥ ويعتبر فيتامين أ فيتاميناً قابلاً للذوبان في الدهن ضرورياً للنمو، تمييز الخلايا cell differentiation، والرؤية وجهاز المناعة. ويكون المقدار المخزون من فيتامين أ في رضع LBW كافياً لفترة وجيزة بعد الولادة ولكنه سرعان ما يتناقص بعد ذلك. لذلك، قد يحتاج الرضع المولودون قبل الموعد إلى مقدار مأخوذ من الفيتامين أ أعلى من المقدار المأخوذ للرضع المولودين في الموعد. ويعتبر فيتامين د مهماً لامتصاص الكالسيوم calcium، وبدرجة أقل لامتصاص الفوسفور phosphorus، ولنمو العظام. ولقد اعتقد لسنوات عديدة أن نمو العظام القليل الملاحظ في رضع LBW يعود للمقدار المأخوذ غير الكافي من فيتامين د والأبيض ويحتاج رضع LBW إلى مقدار مأخوذ من الفيتامين د أكبر بكثير من المقدار المأخوذ للرضع المولودين في الموعد. ومن المدرك الآن أن المقدار المأخوذ من الكالسيوم calcium والفوسفور phosphorus أهم بكثير من المقدار المأخوذ من الفيتامين د لنمو العظام في الرضع المولودين قبل الموعد. ويمنع فيتامين هـ (توكوفرول tocopherol) الأكسدة الفوقية peroxidation للأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة في الخلية، وبذلك يمنع تلف الأنسجة. وقد ينتج في رضع LBW فقر دم انحلاي hemolytic anemia ونقص في فيتامين هـ عندما تغذى بحليب إرضاع يحتوي على مقدار منخفض من الفيتامين هـ ومقدار مرتفع من الحديد iron والأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة. وبالإضافة إلى ذلك، يحتوي حليب الرضع المولودين قبل الموعد على مستويات منخفضة جداً من الفيتامين ك.

وبشكل مماثل لفيتامينات عديدة أخرى قابلة للذوبان في الماء، يكون فيتامين ج — منخفضاً في حليب مكتمل العناصر الغذائية لرضيع مولود قبل الموعد. ويعتبر حمض الفوليك folic acid مهماً في أيض الأحماض الأمينية والنيوكليوتيد nucleotide. ولقد وجد أن تراكيز الفولات folate في المصل تنخفض تحت المستوى الطبيعي بعد عمر أسبوعين في رضع

LBW يزودون بمقدار منخفض من حمض الفوليك folic acid. وبالإضافة إلى ذلك، توجد فيتامينات ب عديدة بتراكيز منخفضة في حليب رضيع مولود قبل الموعد.

وكما وصف أعلاه، تحتاج قابلية تغير تراكيز الفيتامين والمعادن في الحليب البشري

والاحتياجات المتزايدة للرضيع المولود قبل الموعد إلى أدنى تعزيز لضمان أن الرضيع

الخدج الذي في حالة نمو يتلقى مقادير كافية من الفيتامينات والمعادن مع عدم التعزيز المفرط

ومن الممكن التسبب، على سبيل المثال، في فرط كالسيوم الدم hypercalcemia. وباستخدام

توصيات لجنة التغذية في المعهد الأمريكي لطب الأطفال Committee on Nutrition American

Academy of Pediatrics، يستطيع شخص متمرس في التقنية بسهولة حساب مقدار الفيتامين أو

المعدن الذي ينبغي إضافته إلى منتج التغذية لإعطاء المقدار المنشود من الفيتامين أو المعدن.

(انظر ما جاء عن إلك جروف فيلج Elk Grove Village في بحث Nutritional needs of

Premature Infants، في الكتيب بعنوان PEDIATRIC NUTRITION HANDBOOK، الطبعة ٤،

المعهد الأمريكي لطب الأطفال، ص: ٥٥-٨٧، ١٩٩٨م). ويدرك الأطباء الممارسون كذلك

أنه ينبغي تزويد مقادير إضافية ملائمة من مكونات الفيتامينات والمعادن إلى تراكيب التغذية

للتعويض عند الفقد القليل أثناء معالجة وتخزين هذه التراكيب.

وتشمل أمثلة الفيتامينات والمعادن التكميلية في مسحوق المادة المعززة وفقاً للاختراع

الراهن عادة فيتامين أ، فيتامين ب ١، فيتامين ب ٢، فيتامين ب ٦، فيتامين ب ١٢، فيتامين ج،

فيتامين د، فيتامين هـ، فيتامين ك، بيوتين biotin، حمض فوليك folic acid، حمض بنتوتنيك

pantothenic acid، نياسين niacin، ميثا-إينوزيتول m-inositol، كالسيوم calcium، فوسفور

phosphorus، مغنيسيوم magnesium، خارصين zinc، منغنيز manganese، نحاس copper،

صوديوم sodium، بوتاسيوم potassium، كلوريد chloride، حديد iron وسلينيوم selenium. وقد

يلزم كذلك تزويد المواد المغذية الإضافية من الكروم chromium، والموليبدينوم molybdenum،

اليود iodine، التورين taurine، الكرنيتين carnitine والكولين choline. ومن المرغوب أن

يشتمل مسحوق المادة المعززة على الصورة الطبيعية لفيتامين هـ (R R R-d-ألفا-اسيتات

توكوفرول (RRR-d-alpha-tocopherol acetate).

- ولقد اكتشف المخترعون أن خواص الذوبانية لبعض المعادن، وبصفة خاصة الكالسيوم calcium، تؤثر في مسحوق المادة المعززة سلبياً على ثبات البروتين في محلول الحليب البشري المعزز. وعلى وجه التحديد، يؤدي وجود المعادن ثنائية التكافؤ divalent minerals القابلة للذوبان في المنتج النهائي إلى عدم ثبات كل من بروتين الحليب البشري وبروتين المادة المعززة مما يؤدي إلى ترسب البروتين في المحلول والتصاقه على جوانب أوعية المزج. ٥
- وقامت التجربة II بتغيير الخواص الطبيعية للبروتين عن طريق مسحوق المادة المعززة الذي يحتوي على كالسيوم calcium قابل للذوبان ومسحوق المادة المعززة وفقاً للاختراع الراهن الذي يحتوي على كالسيوم calcium عديم الذوبان. ولقد فحص المخترعون الجزء المتبقي على جوانب أوعية المزج لتحديد البروتين ووجد أن المادة المتبقية تتكون من مصل اللبن الفعال مناعياً immunologically وبروتين الكازيين casein protein وبروتين آخر غير مميز. وبالإضافة إلى ذلك، استطاع المخترعون حساب النسبة المئوية للبروتين الكلي المفقود في صورة جزء متبق ملتصق على جوانب أوعية المزج لكل مسحوق مادة معززة. وأدت إضافة مسحوق المادة المعززة الذي يحتوي على كالسيوم calcium قابل للذوبان إلى الحليب البشري إلى فقد ٦٪ من البروتين الكلي في الحليب البشري المعزز. وقد يكون لفقد البروتين المرتفع هذا تأثيراً سلبياً على نمو الرضع المولودين قبل الموعد. ١٥
- وتملي المعرفة العادية أن مصدر الكالسيوم calcium القابل للذوبان سيزيد خواص الوفرة الحيوية للمعادن إلى الحد الأعلى للرضع الذين في حالة نمو. ويدعم هذا بدمج مصادر كالسيوم calcium قابلة للذوبان من غلوكونات الكالسيوم calcium gluconate وفوسفات غليسرول الكالسيوم calcium glycerol phosphate في مسحوق المادة المعززة المتوفرة تجارياً، وهو مادة معززة للحليب البشري بالاسم التجاري إنفاميل (علامة تجارية مسجلة) Enfamil®. بيد أنه من المعروف أن المعادن ثنائية التكافؤ القابلة للذوبان، وبصفة خاصة الكالسيوم calcium، تكون قادرة على التفاعل مع البروتينات. ويؤدي عدم ثبات البروتينات إلى بروتين مغير الخواص يترسب في المحلول أو يلتصق على جوانب وعاء إعادة التشكيل/الإعطاء. وبناءً على ذلك، لا يعطى البروتين بشكل فعلي للرضيع مما يسهم في معدلات نمو أبطأ (انظر التجربة III).

ويستخدم الاختراع الراهن مصادر كالسيوم calcium عديمة الذوبان ويتعرض للترسب المعدني الناتج المتشكل أولاً عن طريق جعل المادة المعززة في صورة مسحوق وثانياً باستخدام جسيمات صغيرة الحجم بدرجة كافية (جسيمات حجمها دون الميكرون) لتبقى في المحلول أثناء الإرضاع. وتشمل أمثلة مصادر الكالسيوم calcium عديمة الذوبان الملائمة عادة فوسفات الكالسيوم ثنائي القاعدة calcium phosphate dibasic وفوسفات الكالسيوم ثلاثي القاعدة calcium phosphate tribasic و كربونات الكالسيوم calcium carbonate وسيترات الكالسيوم calcium citrate. وبدلاً من ذلك، قد يكون الكالسيوم calcium في معلق غرواني مع البروتين مثل كازيينات الكالسيوم calcium caseinate.

ويفضل أن يزود حوالي ٩٥٪ من الكالسيوم calcium الكلي عن طريق فوسفات الكالسيوم ثلاثي القاعدة calcium phosphate tribasic ويزود حوالي ٥٪ من الكالسيوم calcium الكلي عن طريق سيترات الكالسيوم calcium citrate.

وتتوفر مصادر تجارية عديدة للكالسيوم calcium عديم الذوبان بسهولة وتعتبر معروفة للشخص الممارس للتقنية. فعلى سبيل المثال، يتوفر فوسفات الكالسيوم ثلاثي القاعدة calcium phosphate tribasic، فوسفات الكالسيوم ثنائي القاعدة calcium phosphate dibasic، سيترات الكالسيوم calcium citrate من شركة مالبينكرودت سبيشالتي كيميكالز Mallinckrodt Specialty Chemicals في مدينة شارلوت Charlotte، ولاية كارولينا الشمالية North Carolina. ويتوفر كربونات الكالسيوم calcium carbonate من شركة بريلامان كيميكال كوربوريشن Prillaman Chemical Corporation، في مدينة سفولك suffolk، ولاية فرجينيا Virginia. ويتوفر كازيينات الكالسيوم calcium caseinate من شركة نيوزيلاند ميلك برودكتس New Zealand Milk Products في مدينة هاميلتون Hamilton، ولاية نيوزيلندا New Zealand.

ويؤدي دمج الكالسيوم calcium عديم الذوبان في مسحوق المادة المعززة إلى اهتمام الشخص المتمرس في تقنية التغذية بالوفرة الحيوية للكالسيوم calcium لهؤلاء الرضع الخدج الذين في حالة نمو. ويكون الحليب البشري لرضيع مولود قبل الموعد ذو محتوى كالسيوم calcium منخفض وإذا زود مسحوق المادة المعززة الكالسيوم calcium في صورة غير متوفرة

حيوياً للرضيع المولود قبل الموعد، فإن نموه سوف يتأثر بشكل سلبي. ولقد أجرى المخترعون دراسات أولية (التجربة IV) لتقييم كثافة عظام forearm للرضع المزودين بمسحوق المادة المعززة وفقاً للاختراع الراهن الذي يحتوي على كالسيوم calcium عديم الذوبان وقارنوا كثافة عظام الساعد لهؤلاء الرضع مع الرضع المزودين بمسحوق المادة المعززة الذي يحتوي على كالسيوم calcium قابل للذوبان. وعلى نحو مدهش، لم تبين النتائج فرق في كثافة العظام. ومنعت إضافة مصادر الكالسيوم calcium عديم الذوبان إلى مسحوق المادة المعززة وفقاً للاختراع الراهن تغيير خواص البروتين في الحليب المعزز وامتص عن طريق الرضيع الخديج. وبناءً على ذلك، أعطي البروتين والكالسيوم calcium بشكل ناجح للرضيع الخديج وتحسنت صحة الرضيع ونما.

ويمكن صنع مسحوق التغذية وفقاً لهذا الاختراع باستخدام تقنيات معروفة جيداً لأولئك المتمرسين في التقنية. ومع أن طرق التصنيع المختلفة معروفة جيداً بالطبع لأولئك المتمرسين بتقنية صنع تراكيب التغذية، إلا أنه يوصف عدد قليل من تقنيات التصنيع بتفصيل في الأمثلة. وعموم القول أن توليفة زيتية oil blend تحضر بحيث تحتوي على كافة الزيوت، أي عامل استحلاب، وفيتامينات قابلة للذوبان في الدهن. وتحضر ردغتان أو أكثر (كربوهيدرات وبروتين) بشكل منفصل عن طريق مزج الكربوهيدرات والمعادن معاً والبروتين في الماء. ثم تمزج الردغتان معاً مع التوليفة الزيتية. ويجانس المزيج الناتج، يعالج بالحرارة، يعاير بفيتامينات قابلة للذوبان في الماء، ويجفف. ويمكن طحن المسحوق الناتج إلى حجم جسيم معين و/أو يكتل agglomerized لتعديل حجم الجسيم وخواص قابلية الامتزاج mixability. ويستطيع المتمرسون بتقنية صنع تراكيب التغذية كذلك خلط المواد الأولية المنفردة خلطاً جافاً وإضافة المقومات السائلة خلال التكتل أو أثناء خطوة الخلط الجاف.

وتفضل العلب التي لها حجم جرعة وحيدة واحدة على تغليب جرعات سائبة bulk packaging. وبسبب الأحجام الصغيرة للحليب المعطاة للرضع الخدج خلال فترة الإرضاع اليومي، تحضر أحجام صغيرة من الحليب البشري المعزز. ويعتبر تعقيم المسحوق في وعاء جرعة سائبة يفتح بشكل متكرر، وتفريغ المسحوق بالغرف powder scooped out، استخلاصه recovered وتخزينه stored محل اهتمام دائم في بيئة المستشفى. وتسمح الجرعات الوحيدة

المنفردة بإضافة مقادير صغيرة من المسحوق إلى الحليب البشري بدون إمكانية تلوث contamination المسحوق المتبقي حيث يتم استخدام كافة المسحوق في خطوة تحضير واحدة. وكما ذكر أعلاه، تكون عادة الجرعة الوحيدة وفقاً للاختراع عبارة عن مقدار يتراوح من حوالي ٠,٥ جم إلى حوالي ١٠ جم من مسحوق المادة المعززة في جرعة وحيدة، ويفضل من حوالي ٠,٨ جم إلى حوالي ٥ جم من المسحوق في جرعة وحيدة، والأفضل من حوالي ٠,٨٥ جم إلى حوالي ٢ جم من المسحوق في جرعة وحيدة. واعتماداً على حجم حليب الإرضاع اليومي، يضاف من حوالي ١ إلى حوالي ٤ جرعات وحيدة إلى حوالي ٢٥ مل إلى حوالي ١٠٠ مل، على الترتيب.

وتتوفر أنواع عديدة من الأوعية بسهولة وتعرف للشخص الممارس للتقنية. وتشمل أمثلة أنواع الأوعية عادة علب أو أكياس sachets قد تصنع من ورق، رقيقة معدنية foil، طبقة رقيقة لدائنية plastic film، ورق مغلف برقيقة معدنية وطبقة رقيقة لدائنية، وأمبولات ampoules قد تصنع من اللدائن، ورق مقوى وزجاج.

وكما ذكر أعلاه، يتعلق الاختراع الراهن كذلك بطريقة لتزويد غذاء لرضع مولودين قبل الموعد بإضافة مسحوق المادة المعززة وفقاً للاختراع الراهن للحليب البشري وإعطاء الحليب البشري المعزز للرضع الخدج. ويزود الاختراع كذلك طريقة لتعزيز نمو رضيع خديج بإعطائه الحليب البشري المعزز. وتصف التجربتان III و IV أسلوب الدراسة study protocol ونمو أفضل لرضع خدج باستخدام مسحوق المادة المعززة وفقاً للاختراع الراهن بالمقارنة مع مسحوق مادة معززة متوفر تجارياً.

ويتعلق الاختراع كذلك بطريقة لتعزيز ثبات المستحلب للحليب البشري بإضافة عامل استحلاب للحليب البشري. وعلى نحو مدهش، يساعد عامل الاستحلاب على منع فصل كريات الدهن globules في الحليب البشري. ولقد اكتشف المخترعون أن إضافة مقدار صغير من عامل الاستحلاب في مسحوق المادة المعززة إلى الحليب البشري يحسّن نتائج فصل الأطوار. وتقرن الدراسة والنتائج الثبات الفيزيائي للحليب البشري ويوصف مسحوق المادة المعززة والحليب البشري في التجربة I. وعادة يتراوح مقدار عامل الاستحلاب في محلول الحليب البشري المعزز من حوالي ٠,٣٦٪ وزن/حجم إلى حوالي ٣,٦٪ وزن/حجم من محلول

الحليب البشري، ويفضل من حوالي ٠,٥٤٪ وزن/حجم إلى حوالي ١,٨٪ وزن/حجم من محلول الحليب البشري.

مثال التصنيع أ

صنعت دفعة batch من مسحوق المادة المعززة عن طريق مزج المقومات الملائمة لإنتاج ردة slurry واحدة من كربوهيدرات/معدن (CHO/MIN)، توليفة زيتية oil blend واحدة وردغة واحدة من بروتين في ماء protein in water (PIW). ومزجت الردغات CHO/MIN، التوليفة الزيتية و PIW مع بعضها البعض لتشكيل التوليفة النهائية. ومن ثم عولجت التوليفة النهائية بمعالجة HTST. وبعد المعايرة، جففت التوليفة النهائية بالرش spray dried.

ويبين الجدول ٢ قائمة مواد لصنع ٨١٧٢ كجم من مادة معززة للحليب البشري فسي صورة مسحوق. وفيما يلي وصف مفصل لطريقة صنعها.

الجدول ٢

المقدار	قائمة المواد	المقوم
١٦,٢٠٥ لتر		ماء مقوم
١٦٠٣ كجم		مواد صلبة من شراب الذرة
٩٦,٢ كجم	magnesium chloride	كلوريد المغنيسيوم
٢٢٣,٨ كجم	potassium citrate	سيترات البوتاسيوم
٦,٦ كجم	sodium citrate	سيترات الصوديوم
١٥,٤ كجم	sodium chloride	كلوريد الصوديوم
٨٠,١ كجم		زيت MCT
١٦,٦ كجم		لسيتين lecithin
٢,٣٦ كجم		فيتامين أ
٣٥٩,٣ جم		فيتامين د
٢٧,٥ جم		فيتامين ك
٧,٦ كجم		الفيتامين الطبيعي هـ
٣٣,١ كجم	calcium carbonate	كربونات كالسيوم
٦٤٦ كجم	tricalcium phosphate	فوسفات ثلاثي كالسيوم
١٥٠,٦ كجم		ركاز بروتين مصل اللبن
٣٣٠,٧ كجم		حليب جاف خالي الدسم
٢٥٧,٢ جم	potassium citrate	سيترات البوتاسيوم
٣,٧ كجم	ferrous sulfate	كبريتات الحديدوز
١١,١ كجم	zinc sulfate	كبريتات الخارصين

١,٨٤ كجم	copper sulfate كبريتات النحاس
٠,٣٢٠ كجم	manganese sulfate كبريتات المنغنيز
٠,٠٠١ كجم	sodium celenate سيلينات الصوديوم
٠,٩٨ كجم	niacinamide نياسيناميد
١,١٤ كجم	riboflavin ريبوفلافين
٤,٠٨ كجم	calcium pantothenate بنتوتينات الكالسيوم
٠,٦٥٥ كجم	pyridoxine hydrochloride هيدروكلوريد بيريدوكسين
٩,٥٥ كجم	m-inositol ميتا-اينوزيتول
٠,٠٧٢٧ كجم	biotin بيوتين
٠,٠٧٧٥ كجم	folic acid حمض فوليك
٠,٠٠١٦ كجم	cyanocobalamin سيانو كوبالامين
١٥٣,٥ كجم	ascorbic acid حمض اسكوربيك

وحضرت ردغة من الكربوهيدرات/المعدن عن طريق تسخين ٢,٧٦٣ لتر من الماء المقوم إلى درجة حرارة تراوحت من ٥٤ إلى ٦٢°م. ومع التقليب، أضيفت المقادير المحددة من المواد الصلبة من شراب الذرة (مالترین إم ٢٠٠ Maltrin M200 توزعها شركة جرين بروسيسنج كوربوريشن Grain Processing Corporation، مدينة موسكاتين Muscatine، ولاية أيوا Iowa)، كلوريد المغنيسيوم magnesium chloride، كلوريد الصوديوم sodium chloride، وسيترات الصوديوم sodium citrate، سيترات البوتاسيوم potassium citrate، فوسفات ثلاثي الكالسيوم tricalcium phosphate بحجم جسيمات دون الميكرن و كربونات الكالسيوم calcium carbonate إلى الماء المسخن. وقلبت الردغة عند درجة حرارة تراوحت من ٥٤°م إلى ٦٢°م لمدة لا تزيد عن ست ساعات إلى أن مزج مع الردغات الأخرى.

وحضرت توليفة زيتية بتسخين المقدار المحدد من زيت MCT (توزعه شركة ستيبان Stepan، مدينة ماوود Maywood، ولاية نيوجيرسي New Jersey) إلى درجة حرارة تراوحت من ٣٢°م إلى ٣٧°م مع التقليب. ومن ثم أضيف عامل استحلاب (مائع قياسي من لسيتين lecithin توزعه شركة سنترال صويا Central Soya، مدينة فت ft. واين Wayne، ولاية إنديانا Indiana) مع التقليب وترك ليذوب. ومن ثم أضيفت الفيتامينات أ، د، ك والفيتامين الطبيعي هـ (توزعها شركة فيتامينز، إنك. Vitamins, Inc، مدينة شيكاغو Chicago، ولاية إيلينوا Illinois) إلى الردغة مع التقليب. وحافظ على الردغة الزيتية الكاملة تحت تقليب معتدل عند

درجة حرارة تراوحت من ٢٦ م° إلى ٤٨ م° لفترة زمنية لا تزيد عن ست ساعات إلى أن مزجت مع الردغات الأخرى.

وحضرت ردغة من البروتين في الماء عن طريق تسخين ٩,٠٥٣ لتر من الماء المقوم إلى درجة حرارة تراوحت من ٤٨ م° إلى ٦٠ م° مع التقليب، وأضيف المقدار المحدد من ركاز بروتين مصل اللبن (AMP 800 توزعه شركة إيه أم بيه سي، إنك. AMPC, Inc، مدينة أميز Ames، ولاية أيوا Iowa) والحليب الجاف خالي الدسم إلى الماء المسخن. ولم يحتفظ بردغة البروتين في الماء الكاملة ولكن مزجت مباشرة مع الردغات الأخرى.

ومزجت الردغات من البروتين في الماء والتوليفة الزيتية والكربوهيدرات/المعدن مع بعضها البعض مع التقليب وحفظ على التوليفة الناتجة عند درجة حرارة تراوحت من ٥١ م° إلى ٦٠ م°. وبعد الانتظار لمدة خمس دقائق على الأقل مع التقليب ضبطت درجة حموضة التوليفة النهائية باستخدام KOH تركيزه ١ عياري إلى درجة حموضة تراوحت من ٦,٤٥ إلى ٦,٨٠. وكان تركيز المواد الصلبة الكلية في التوليفة النهائية ٣٠٪ وحفظت التوليفة النهائية لمدة لا تزيد عن ساعتين بعد فحص درجة الحموضة.

وبعد الانتظار لفترة زمنية لا تقل عن خمس دقائق ولا تزيد عن ساعتين، عرضت التوليفة لنزع الهواء desertion ولمعالجة حرارية قصيرة الأمد مرتفعة درجة الحرارة high-temperature-short-time ومجانسة كما يلي:

أ- نزع الهواء من التوليفة عند ضغط تراوح من ٣٣-٥١ كيلوباسكال (١٠-١٥ بوصة زئبق)؛

ب- استحلبت التوليفة عند ضغط يتراوح من ٦٢٠,٥,٣-٧٥٨٤,٢ كيلوباسكال قياسي (٩٠٠-

١١٠٠ رطل/بوصة^٢ قياسي) في مجانس أحادي المرحلة single stage homogenizer؛

ج- مررت التوليفة خلال جهاز تسخين لوحي/ملفي plate/coil heater وسخن المزيج إلى درجة حرارة تراوحت من ٧١ م° إلى ٨٢ م°؛

د- جونست التوليفة عند ضغط تراوح من ٢٦٨٨٩,٦ إلى ٢٧٥٨/٢٨٢٦٨,٥ إلى ٤١٣٦,٩ كيلوباسكال قياسي (٣٩٠٠ إلى ٤١٠٠ / ٤٠٠ إلى ٦٠٠ رطل/بوصة^٢ قياسي) في مجانس

مزدوج المرحلة double stage homogenizer؛ ٢٥

هـ- مررت التوليفة خلال أنبوب حفظ ثان قياس ١٦ عند درجة حرارة تراوحت من ٧٣ إلى ٨٥ م°؛

و- بردت التوليفة إلى درجة حرارة تراوحت من ١ م° إلى ٧ م°؛ و

ز- خزنت التوليفة عند درجة حرارة تراوحت من ١ م° إلى ٧ م°.

٥ وبعد اكتمال الخطوات المذكورة أعلاه، أجري اختبار تحليلي ملائم لمراقبة الجودة. واعتماداً على النتائج التحليلية لاختبارات مراقبة الجودة، أجريت تعديلات على الدفعة حسب الحاجة. وتراوح المقدار الكلي للمواد الصلبة في التوليفة النهائية من ٢٩٪ إلى ٣١٪. وحضر محلول من فيتامين قابل للذوبان في الماء ومحلول حمض أسكوربيك ascorbic acid ومحلول من معادن نزره trace mineral بشكل منفصل وأضيف كل منها إلى التوليفة المعالجة. ١٠

وحضر محلول حمض الأسكوربيك ascorbic acid بإضافة المقدار المطلوب من حمض الاسكوربيك ascorbic acid إلى ٢٤٥٣ لتر من ماء تراوحت درجة حرارته من ١٠ م° إلى ٣٧ م° مع التقليب.

١٥ وحضر المحلول المعدني بتسخين ٣٢١ لتر من الماء المقوم إلى درجة حرارة تراوحت من ٣٧ م° إلى ٦٥ م°. ومع التقليب أضيف المقدار المطلوب من سترات البوتاسيوم potassium citrate وكبريتات الحديدوز ferrous sulfate. وقلب المحلول إلى أن أصبح لونه أخضر رائق clear green color. وأضيفت المقادير المطلوبة من كبريتات الخارصين zinc sulfate وكبريتات النحاس copper sulfate وكبريتات المنغنيز manganese sulfate وسيلينات الصوديوم sodium selenat إلى المحلول المعدني أخضر اللون. وقلب لمدة لا تقل عن خمس دقائق. ٢٠

وحضر محلول الفيتامين القابل للذوبان في الماء بتسخين ٥٣٠ لتر من الماء المقوم إلى درجة حرارة تتراوح من ٣٧ م° إلى ٦٥ م°. وأضيفت الكميات اللازمة من النياسيناميد niacinamide والريبوفلافين riboflavin وبنثوتينات الكالسيوم calcium pantothenate وهيدروكلوريد البيروكسين pyridoxine hydrochloride وهيدروكلوريد الثيامين

thiamine hydrochloride وميثا-اينوزيتول m-isitol والبيوتين biotin وحمض الفوليك folic acid وسيانو كوبالامين cyanocobalamine إلى الماء المسخن.
ومن ثم أضيف كل من محلول حمض الأسكوربيك ascorbic acid والمحلول المعدني ومحلول الفيتامين القابل للذوبان في الماء إلى الرديغ المولف مع التقليب.
وسخن المزيج النهائي تسخيناً أولياً خلال جهاز تسخين لוחي plate heater إلى درجة حرارة تراوحت من ٧١ م° إلى ٨٢ م° قبل تمريره إلى صهريج تمور surge tank. وبعد خروج المزيج من صهريج التمور مرر خلال محقنة البخار حيث سخن إلى درجة حرارة تراوحت من ٨٨ م° إلى ٩٣ م°. وغذي المزيج إلى حجرة إيماض البخار حيث برّد إلى درجة حرارة تراوحت من ٧١ م° إلى ٨٢ م°، ثم ضخ خلال مرشح خطي حجم عيونه ٢٠٠ ميكرون in-line 200 microfilter قبل ضخه إلى المضخة مرتفعة الضغط ثم إلى المجفف. وكانت ظروف تشغيل المجفف كما يلي:

ضغط الفوهة	٢٠٦٨٤,٣-٣٤٤٧٣,٨ كيلوباسكال قياسي (٣٠٠٠-٥٠٠٠ رطل/بوصة ^٢ قياسي)
معدل تدفق السائل	≥ ١١ غالون لكل دقيقة
درجة حرارة الهواء الداخل	١٦٠ م°-٢٠٧ م°
درجة حرارة الهواء الخارج	٨٢ م°-١٠٨ م°

ولضبط الكثافة الظاهرية وقابلية التشتت وحجم الجسيمات والرطوبة والثبات الفيزيائي، يمكن تغيير متغيرات فوهة الرش الخاصة وضغط الفوهة ودرجات حرارة التجفيف وإعادة الحقن الدقيق المتغير اعتماداً على ظروف التجفيف في ذلك اليوم. ومرر المسحوق من المجفف إلى جهاز تبريد للمسحوق حيث برّد إلى درجة حرارة تقل عن ٤٣ م°. وخزن المسحوق المبرد في أوعية ملائمة إلى أن حفظ في علب منفردة.

التجربة I

تمثل هدف الدراسة في تقييم ثبات المستحلب من الحليب البشري بعد إضافة مسحوق المادة المعززة وفقاً للاختراع الراهن. واختبر ثبات المستحلب من السوائل الذي يشتمل على مساحيق بشكل متكرر عن طريق اختبار فصل الأطوار phase separation test. ويقيّم

الاختبار انفصال الحليب البشري إلى طبقات قابلة للذوبان في الدهن وقابلة للذوبان في الماء. ووزن ٧,٢ جم من مسحوق المادة المعززة الناتج كما في مثال الصنع أ في أكواب لدائنية صغيرة وغطيت لتبقى جافة. وباستخدام مخبر مدرج graduated cylinder سعته ٢٥٠ مل، صب ٢٠٠ مل من حليب بشري في كأس زجاجي beaker سعته ٥٠٠ مل. وأضيف مسحوق المادة المعززة ببطء إلى الكأس الزجاجي مع التقليب بشدة. واستمر التقليب لمدة حوالي ٣٠ ثانية لضمان تميح المسحوق بشكل كامل. ونقل المحلول مباشرة إلى مخبر مدرج سعته ٢٥٠ مل لإجراء اختبار فصل الأطوار. وبقي المحلول غير المضطرب لمدة ٣٠، ٦٠ و ١٢٠ دقيقة قبل التحليل. وقبّمت العينة لظهور طبقة دهنية عند الجزء العلوي. وثبّتت مصباح كهربائي مرتفع الشدة الضوئية high intensity flashlight مقابل المخبر المدرج للمساعدة في التمييز بين الرغوة والطبقة الدهنية. وبالإضافة إلى ذلك، وضع ملوق صغير small spatula داخل المخبر للضغط على حافة الطبقة العلوية للمساعدة في تحديد فيما إذا كانت الطبقة العلوية هي رغوة أو طبقة دهنية. ويمكن معرفة مقدار الطبقة الدهنية بوحدة المليلتر مباشرة من خلال المخبر المدرج. ويبين الجدول ٣ نتائج فصل الأطوار للمحلول من الحليب البشري/مسحوق المادة المعززة والعينة الضابطة للحليب البشري بعد ٣٠، ٦٠ و ١٢٠ دقيقة.

الجدول ٣

نتائج فصل الأطوار

العينة	٣٠-٦ دقيقة	١٢٠ دقيقة
حليب بشري معزز	١ مل	١ مل
عينة ضابطة للحليب البشري	٢ مل	٢ مل

وفصل الدهن في العينة الضابطة للحليب البشري وارتفع إلى أعلى المحلول كما وضح عن طريق طبقة دهنية مقدارها ٢ مل. واحتوى الحليب البشري المعزز على نصف مقدار الدهن المنفصل وارتفع إلى أعلى المحلول كما وضح بطبقة دهنية مقدارها ١ مل. ومن المعروف أن دهن الحليب البشري ينفصل ويلتصق على جوانب أوعية الإرضاع ويؤدي ذلك إلى فقد كبير في الدهن (الطاقة). وعلى نحو مدهش كان المقدار الصغير من المستحلب المضاف إلى مسحوق المادة المعززة لمساعدة المسحوق على الاندماج في الحليب البشري

قادراً كذلك على خفض انفصال الدهن الملاحظ في الحليب البشري بشكل مذهش، وبذلك يعطى مقدار أكبر من الدهن كثيف السعرات الحرارية calorically dense fat للرضيع الخديج premature infant.

وكما شرح أعلاه، يعتبر الدهن عنصراً حرجاً لنمو الرضع الخدج. ويساعد فقد الدهن في توضيح الفرق في النمو الملاحظ في رضع مولودين قبل الموعد زودوا بمواد تكميلية من المادة المعززة للحليب البشري التي في صورة مسحوق المتوفرة تجارياً والتي لا تحتوي على عامل استحلاب emulsifier والمادة المعززة للحليب البشري التي في صورة مسحوق وفقاً للاختراع الراهن التي تحتوي على عامل استحلاب. (انظر التجريبتين III و IV).

التجربة II

وصفت التقارير من NICUs جزء متبقٍ التصق على جدران وعاء إعادة التشكيل عندما أضيف مسحوق المادة المعززة المتوفر تجارياً إلى الحليب البشري وكان هنالك مخاوف تمثلت في أن الرضع لم يتلقوا فعلياً كل المواد المغذية في الحليب المعزز. وفحص الجزء المتبقي تحت الميكروسكوب الإلكتروني ووجد أنه عبارة عن بروتين.

وكان هدف الدراسة هو تحديد كمية وتمييز الجزء المتبقي البروتيني الموجود على جانب أوعية إعادة التشكيل للمادة المعززة للحليب البشري التي في صورة مسحوق والتي تحتوي على كالسيوم قابل للذوبان soluble calcium (SC) والمادة المعززة للحليب البشري التي في صورة مسحوق وفقاً للاختراع الراهن والتي تحتوي على كالسيوم عديم الذوبان (IC) insoluble calcium. وكانت المادة المعززة للحليب البشري التي في صورة مسحوق والتي تحتوي على عينة الكالسيوم calcium القابلة للذوبان عبارة عن مادة معززة للحليب البشري بالاسم التجاري إنفاميل (علامة تجارية مسجلة) Enfamil® والتي وصف تركيبها في الجدول ١. وكانت المادة المعززة للحليب البشري التي في صورة مسحوق والتي تحتوي على عينة الكالسيوم calcium عديم الذوبان عبارة عن مسحوق المادة المعززة وفقاً للاختراع الراهن والتي حضرت كما وصف في مثال الصنع أ.

وأعيد تشكيل عينات من كل مادة معززة للحليب البشري في صورة مسحوق بإضافة ٠,٩ جم من المسحوق الملائم إلى ٢٥ مل من حليب تركيزه ٢٪ في مخبار مدرج زجاجي.

واحتوى المحلول الحليبي الضابط الذي تركيزه ٢٪ على ٢٥ مل من الحليب فقط ولكنه عولج بطريقة مماثلة. ومن ثم غطي كل مخبار مدرج وعرض إلى ٦ رجّات شديدة لتسهيل إعادة تشكيل المسحوق. ومن ثم قلب كل مخبار مدرج على منشفة ورقية paper towel وترك ليتصفي لمدة دقيقة واحدة ثم وضع بشكل عمودي. وأضيف ١٠ مل من محلول معايرة منظم عام Universal Assay Buffer (محلول منظم بفوسفات phosphate buffer saline (PBS) يحتوي على ١٪ توين Tween ٢٠ و ٠,٠٥٪ زلال البيض ovalbumine) وغطى المخبار. وشطفت الجدران الداخلية للمخبار عن طريق الرج للحصول على الجسيمات الموجودة على الجدران الجانبية وفي المحلول المنظم. ولتسهيل ذوبان الجزء المتبقي، حضن كل مخبار لمدة ١٥ دقيقة في حمام مائي عند ٣٧°م ثم ترك ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة قبل التخفيف الإضافي في المحلول المنظم. ١٠

ولتقييم نوع البروتين في الجزء المتبقي استخدم تحليل ELISA (معايرة إشرابية مناعية مرتبطة بانزيم enzyme-linked immunosorbent assay) لتحديد كمية الكازيين casein وبروتين مصّل اللبن الفعالين مناعياً. وفي تحليل ELISA +، اختبرت العينات غير المخففة، وعند تخفيفات متعاقبة إلى ٤ أضعاف وتشمل تخفيف من ١ إلى ٢٦٢ و ١٤٤، لتحديد كمية الكازيين casein ومصّل اللبن. وتوصف طريقة المعايرة الإشرابية المناعية المرتبطة بانزيم (ELISA) المستخدمة في مقالة كوردل Cordle et al. ومعاونيه بعنوان (Evaluation of the Immunogenicity of protein hydrolysate formulas using laboratory animal hyperimmunization في مجلة PEDIATRIC ALLERGY AND IMMUNOLOGY، المجلد ٥، ص: ١٤-١٩، ١٩٩٤م). وتصمم معايرة ELISA لكشف وتحديد مقدار الكازيين casein أو مصّل اللبن الفعال مناعياً باستخدام جسم مضاد مصّل اللبن مأخوذ من أرنب rabbit anti-whey intibody وجسم مضاد ضد الكازيين مأخوذ من أرنب rabbit anti-casein intibody. وتقيس هذه المعايرة فقط مكونات الكازيين casein ومكونات بروتين مصّل اللبن الفعالة مناعياً في الجزء المتبقي. وتبين نتائج تحليل ELISA لتجربتي إعادة تشكيل منفصلتين (أ و ب) لكل مادة معززة للحليب البشري في صورة مسحوق في الجدول ٤ أدناه. ٢٠



الجدول ٤

تحليل ELISA لجزء متبقٍ لتحديد كمية الكازيين casein وبروتين مصّل اللبن الفعّالين مناعياً		
العينة	مقدار الكازيين casein الكلي (ملجم)	مقدار مصّل اللبن الكلي
عينة ضابطة للحليب تركيزها ٢٪	١,٣١	٠,٣١
IC- أ	(١,٢٤) ٢,٥٥	(١,٥٨) ١,٨٩
IC- ب	(٢,١٨) ٣,٤٩	(٢,٠١) ٢,٣٢
SC- أ	(٣,٦٧) ٤,٩٨	(٣,٢٠) ٣,٥١
SC- ب	(٤,٤٦) ٥,٧٧	(٤,٦٣) ٤,٩٤

IC- مسحوق مادة معززة وفقاً للاختراع الراهن يحتوي على كالسيوم عديم الذوبان.

SC- مادة معززة للحليب البشري بالاسم التجاري إنفاميل (علامة تجارية مسجلة) Enfamil® تحتوي على كالسيوم calcium قابل للذوبان (قيمة) معدل بالنسبة لمساهمة العينة الضابطة.

وتركت كل العينات الكازيين casein وبروتين مصّل اللبن الفعّالين مناعياً على جدران وعاء إعادة التشكيل. غير أن مسحوق المادة المعززة الذي يحتوي على SC خلّف كازيين casein وبروتين مصّل لبن بنسبة أكبر من مسحوق المادة المعززة الذي يحتوي على IC وفقاً للاختراع الراهن بلغ معدلها ١٣٧٪ للكازيين casein و ١١٨٪ لبروتين مصّل اللبن عندما عدلت بالنسبة لمساهمة العينة الضابطة.

ولتقييم مقدار البروتين المفقود في الجزء المتبقي، ينبغي تحديد مقدار البروتين الكلي في كل عينة. أولاً، حدد مقدار البروتين في المحلول. وحل المحلول الذي صب من المخبار المدرج في خطوة التحضير الموضحة أعلاه باستخدام نظام تيكاتور كجيلتيك اوتو ١٠٣٠ TECATOR KJELTECAUTO 1030 بالنسبة للنروجين nitrogen لتحديد كمية البروتين التي لم تلتصق على وعاء إعادة التشكيل (البروتين الذائب).

ويعتبر نظام تيكاتور كجيلتيك اوتو ١٠٣٠ (من شركة بيرستورب اناليتيكال، انك. Perstorp Antytical, Inc) محلل نتروجيني nitrogen مدمج نصف اوتوماتي semi-automated nitrogen analyzer يستخدم إجراء معدل يتمثل في الإجراء المثالي من الهضم بحمض acid digestion/تقطير الأمونيا ammonia distillation الموصوف أولاً من قبل جوهان كجيلداهل

Johann Kjeldahl سنة ١٨٨٣م. وأتبعته الكتيبات المرشدة لتشغيل نظام كجيلتيك اوتو ١٠٣٠ Kjeltec Auto 1030 System لتحديد مقدار النتروجين nitrogen في العينات.

وحسب مقدار البروتين في العينة اعتماداً على تركيز النتروجين nitrogen. وتعرف تراكيز النتروجين nitrogen في بروتينات مختلفة، واستخدمت عوامل تحويل محددة بالتجربة لتحويل من النسبة المئوية للنتروجين nitrogen إلى النسبة المئوية للبروتين. فعلى سبيل المثال، تحتوي بروتينات الحليب على نتروجين nitrogen بمعدل ١٥,٦٧٪ وهكذا لتحديد النسبة المئوية لبروتينات الحليب تستخدم المعادلة التالية:

$$\% \text{ بروتين} = \% \text{ نتروجين nitrogen} \times (100\% / 15,67\% \text{ نتروجين nitrogen})$$

أو

$$\% \text{ بروتين} = \% \text{ نتروجين nitrogen} \times 6,38$$

وباستخدام بيانات البروتين المئوية وحجم إعادة التشكيل المعروف (٢٥ مل) يمكن حساب البروتين الكلي الذي لم يلتصق على جوانب الوعاء. ويبين مقدار البروتين الذي لم يلتصق على جوانب وعاء إعادة التشكيل لكل عينة في الجدول ٥ أدناه.

الجدول ٥

مقدار البروتين الكلي الذي لم يلتصق على جوانب وعاء إعادة التشكيل

العينة	ملجم بروتين/مل	مقدار البروتين الكلي (ملجم)
عينة ضابطة للحليب تركيزها ٢٪	٣٤,٢	٨٥٥
IC-أ	٤٣,٤ (٩,٢)	١٠٨٥ (٢٣٠)
IC-ب	٤٣,٤ (٩,٢)	١٠٨٥ (٢٣٠)
SC-أ	٣٩,٧ (٥,٥)	٩٩٢٥ (١٣٧,٥)
SC-ب	٣٩,٦ (٥,٤)	٩٩٠ (١٣٥)

IC- مسحوق مادة معززة وفقاً للاختراع الراهن يحتوي على كالسيوم calcium عديم الذوبان.

SC- مادة معززة للحليب البشري بالاسم التجاري إنفاميل (علامة تجارية مسجلة) Enfamil® تحتوي على كالسيوم calcium قابل للذوبان (قيمة) معدل بالنسبة لمساهمة العينة الضابطة.

وبلغ معدل المقدار الكلي للبروتين الذائب للعينه SC ١٣٦,٢٥ ملجم ومعدل المقدار الكلي للبروتين الذائب للعينه IC ٢٣٠ ملجم. وهذه الفروق متوقعة ومتمثلة في أن كل مسحوق مادة معززة يسهم بمستويات مختلفة من البروتين للمحلول الحليبي. واستخدمت هذه القيم أدناه لحساب النسبة المئوية الكلية للبروتين المفقود كجزء متبق على جانب وعاء إعادة التشكيل.

واختبر الجزء المتبقي البروتيني لتحديد مقدار مصل اللبن والكازيين casein الفعالين ٥
مناعياً المذكورين أعلاه. غير أن مقدار إضافي من البروتين يمكن أن يظهر في الجزء المتبقي الذي كشف عنه. وهكذا قيس تركيز البروتين الكلي في الجزء المتبقي باستخدام طريقة الامتصاص المتساوي isoabsorbance method الموصوفة في نشرة إريزمان Ehresman et al. ومعاونيه بعنوان (Spectrophotometric determination of protein concentration cell extract containing tRNA's and RRNA's، في مجلة ANALYTICAL BIOCHEMISTRY، المجلد ١٠، ٥٤، ص: ٤٥٤-٤٦٣، ١٩٧٣م). وأجريت خطوة إعادة تشكيل واحدة لكل تركيب من التركيب والعيه الضابطة للحليب كما وصف مسبقاً، باستثناء إذابة الجزء المتبقي في ١٠,٠ مل من PBS. ويقاس الامتصاص المتساوي جميع البروتين الموجود ولا يستطيع التمييز بين مكونات البروتين. وتبين النتائج في الجدول ٦ أدناه.

الجدول ٦

مقدار البروتين الكلي في الجزء المتبقي لوعاء إعادة التشكيل

العينه	ملجم بروتين/مل	المقدار الكلي للبروتين (ملجم)
عينه ضابطة للحليب تركيزها ٢٪	٠,٤٥	٤,٥
IC	٠,٩ (٠,٤٥)	٩ (٤,٥)
SC	١,٣٧ (٠,٩٢)	١٣,٧ (٩,٢)

IC- مسحوق المادة المعززة وفقاً للاختراع الراهن الذي يحتوي على كالسيوم calcium عديم الذوبان.
SC- مادة معززة لحليب بشري بالاسم التجاري إنفاميل (علامة تجارية مسجلة) Enfamil® تحتوي على كالسيوم calcium قابل للذوبان (قيمة) معدل بالنسبة لمساهمة العينه الضابطة.

وبهذه التقنية، وجد بروتين إضافي لم يتم الكشف عنه بطريقة ELISA في الجزء المتبقي. وخلفت عينة مسحوق المادة المعززة SC مقدار بروتين أعلى بنسبة ١٠٤٪ من المقدار الذي خلفه مسحوق المادة المعززة IC وفقاً للاختراع الراهن عندما عدلت بالنسبة لمساهمة العينة الضابطة.

وباستخدام تقدير البروتين الذي لم يلتصق على جدران وعاء إعادة التشكيل والقيمة للبروتين الكلي المقاس في الجزء المتبقي، يمكن حساب النسبة المئوية للبروتين المفقود لكل عينة. ويبين الجدول ٧ مقدار البروتين الكلي المفقود في الجزء المتبقي الملتصق على وعاء إعادة التشكيل.

الجدول ٧

مقدار البروتين الكلي المفقود في وعاء إعادة التشكيل

العينة	الجزء المتبقي/البروتين الكلي × ١٠٠	مقدار البروتين المفقود في الجزء المتبقي
عينة ضابطة للحليب تركيزها ٢٪	$100 \cdot (4,5 + 850/4,5)$	٠,٥٢٪
IC - أ	$100 \cdot (4,5 + 230/4,5)$	١,٩٪
IC - ب	$100 \cdot (4,5 + 230/4,5)$	١,٩٪
SC - أ	$100 \cdot (9,2 + 137,5/9,2)$	٦,٣٪
SC - ب	$100 \cdot (9,2 + 135/9,2)$	٦,٤٪

IC- مسحوق مادة معززة وفقاً للاختراع الراهن يحتوي على كالسيوم عديم الذوبان.

SC- مادة معززة للحليب البشري بالاسم التجاري إنفاميل (علامة تجارية مسجلة) [®] Enfamil تحتوي على كالسيوم calcium عديم الذوبان (قيمة) معدل بالنسبة لمساهمة العينة الضابطة.

وقد وجد أن مسحوق المادة المعززة SC يفقد بروتين في الجزء المتبقي الملتصق على جوانب الوعاء بنسبة أعلى بلغ معدلها ٦٪ أو ٢٣٤٪ من مسحوق المادة المعززة IC وفقاً للاختراع الراهن عندما يعدل بالنسبة لمساهمة العينة الضابطة. ومن الواضح أن وجود

الكالسيوم calcium القابل للذوبان يغير خواص البروتين مما يؤدي إلى التصاقه على جوانب أوعية المزج والتأثير سلبياً على مقدار البروتين المعطى للرضيع الخديج. وكما نوقش أعلاه، يعتبر البروتين عاملاً حرجاً لنمو الرضع الخديج. ويساعد فقد البروتين على توضيح الفرق في النمو الملاحظ في الرضع المولودين قبل الموعد والمضاف إلى غذائهم المادة المعززة للحليب البشري التي في صورة المسحوق متوفرة تجارياً والتي تحتوي على كالسيوم calcium قابل للذوبان والمادة المعززة للحليب البشري التي في صورة مسحوق وفقاً للاختراع الراهن والتي تحتوي على كالسيوم calcium عديم الذوبان. (انظر التجربتين III و IV).

III التجربة

- ١٠ يتمثل هدف الدراسة الرئيسي في توضيح أن مسحوق المادة المعززة وفقاً للاختراع الراهن المضاف للحليب البشري (HM) يساعد على نمو مقبول في الرضع المولودين قبل الموعد. وتمثل هدف ثان في تقييم الخواص الكيميائية الحيوية للمصل (أي حالة البروتين والكالسيوم calcium والفسفاتاز القلوي alkaline phosphatase)، التحمل، المشاكل السريرية، المرضية الخاصة بالرضع الخديج الذين يستهلكون وحدة قياسية غذائية. ويتمثل هدف ثانوي آخر في مقارنة مسحوق التغذية وفقاً للاختراع الراهن بمسحوق مادة معززة تجاري تم استخدامه لعدة سنوات.
- ١٥ وأجريت دراسة متعددة المراكز مزدوجة الحجب عشوائية تطلعية بقصد المعالجة intent-to-treat, prospective, randomized, double-blinded multicenter study لتقييم الرضع المولودين قبل الموعد الذين تلقوا حليب رضيع مولود قبل الموعد مضاف إليه مادة معززة للحليب البشري في صورة مسحوق متوفرة تجارياً (مادة معززة للحليب البشري بالاسم التجاري إنفاميل (علامة تجارية مسجلة) Enfamil®، عينة ضابطة) أو مسحوق المادة المعززة وفقاً للاختراع الراهن (العينة التجريبية) عند كل رضة. وسجل الأفراد في قائمة واختبروا عشوائياً لكل مسحوق مادة معززة قبل ٢١ يوم من بدء الحياة. وكان يوم الدراسة الأول عند بدء التعزيز بمسحوق المادة المعززة المستخدم في الدراسة وبلغ مأخوذ الفرد ١٠٠ مل/كجم/يوم على الأقل. وحددت بيانات معاملات مقاييس البشر، الخواص الكيميائية الحيوية
- ٢٥

للمصل، المأخوذ، التحمل، والمعلومات المرضية. ودرس كل رضيع إلى أن أخرج من المستشفى وجمعت متغيرات مقاييس البشر فقط (الوزن، الطول ومحيط الرأس) بعد يوم الدراسة ٢٩.

٥ وزود رضع خدج من وحدات العناية المركزة لحديثي الولادة الذين وافقوا على الاشتراك مع باحثي الدراسة الموجودين في مدينة صولت ليك سيتي Salt Lake City، ولاية يوتاه Utah؛ مدينة هيوستون Houston، ولاية تكساس Texas؛ مدينة إنديانا بوليس Indianapolis، ولاية إنديانا Indiana؛ مدينة كانساس سيتي Kansas City، ولاية ميسوري Missouri، مدينة لويزفيللي Louisville، ولاية كنتكي Kentucky؛ ومدينة أوماها Omaha، ولاية نبراسكا Nebraska.

١٠ وكان الرضع سواء في حالة الرضيع الواحد أو التوأم أو الثلاثة توأم المولودون خلال فترة تساوي أو تقل عن ٣٣ أسبوع، فترة الحمل، بوزن ملائم لفترة الحمل وأوزانهم تقل عن أو تساوي ١٦٠٠ جم مؤهلين للمشاركة. واختير مائة وأربعة وأربعون رضيعاً بشكل عشوائي سواء للعينة الضابطة أو التجريبية، واختير ٧٠ رضيعاً مولودين قبل الموعد بشكل عشوائي للمجموعة الضابطة واختير ٧٤ رضيعاً مولودين قبل الموعد بشكل عشوائي للمجموعة التجريبية. وكان الاختيار العشوائي متناسباً مع الوزن عند الولادة (> ١١٠٠ جم و \geq ١١٠٠ جم) والجنس.

ويبين المحتوى المغذي للمادتين المعززين المتوفرتين في صورة مسحوق المضافتين للحليب البشري في الجدول ٨.

٢٠

الجدول ٨

المحتوى المغذي للحليب البشري والمادة المعززة الضابطة والتجريبية.

العينة التجريبية** (لكل ٣,٦ جم)	العينة الضابطة+ (لكل ٣,٨ جم)	حليب لرضيع مولود قبل الموعد-مكتمل العناصر الغذائية (لكل ١٠٠ مل)	المواد المغذية
الدفعة ٢ ١٤ ١,٠	الدفعة ١ ١٣,٨ ١,٠	١٤ ٠,٧	الطاقة، كيلو سعر حراري/مل البروتين، جم المصدر
ركاز بروتين مصل اللبن/حليب جاف خال من الدسم ٠,٣٧ MCT زيت	ركاز بروتين مصل اللبن/حليب جاف خال من الدسم ٠,٤١ MCT زيت	ركاز بروتين مصل اللبن/كازيينات الصوديوم sodium caseinate ٠,١ > لم تضاف أية مادة	٦٧ ١,٤ حليب بشري مكتمل العناصر الغذائية ٣,٩ حليب بشري مكتمل العناصر الغذائية
١,٧ مواد صلبة من شراب الذرة	١,٦ مواد صلبة من شراب الذرة	٢,٧ مواد صلبة من شراب الذرة	٦,٦ لاكتوز lactose الكربوهيدرات carbohydrate، جم المصدر
٧٦٣ ١٤٥ ٣,٥ ٨,٦٠ ٠,٣٠٠ ٠,٥ ٠,٢٤٠ ٠,٨٣ ٠,٤٢ ٢٧ ١,٤٠ ٣٣,٠ ٦٠,٠	٦٤٠ ١٣٤ ٣,٤ ٨,٥٠ ٠,٢٧٠ ٠,٤٦٠ ٠,٢٣٠ ٠,٨٥ ٠,٤٠ ٣٠ ١,٦٠ ٣٠,٠ ٢٣,٣	٩٥٠ ٢١٠ ٤,٦ ٤,٤٠ ٠,١٥١ ٠,٢١٠ ٠,١١٤ ٠,١٨ ٣,٠ ٢٥ ٠,٧٣ ٢,٧ ١١,٦	٣٨٩ ٢,٠ ١,٠ *٠,٢١ *٠,٠٢١ ٠,٠٤٨ ٠,٠١٥ *٠,٠٥ *٠,١٥ ٣,٣ *٠,١٨ ٠,٤ ١١ ٢٥ ١٣ ٣,٢ ٠,٣٤ ٠,٦ ٠,٠٦٤ ٢٥,٠
			الفيتامينات أ، وحدة دولية د، وحدة دولية هـ، وحدة دولية ك، ميكروجرام ثيامين thiamin (ب-١)، ملجم ريبوفلافين riboflavin (ب-٢)، ملجم ب-٦، ملجم ب-١٢، ميكروجرام نياسين niacin، ملجم حمض فوليك folic acid، ميكروجرام حمض بنتوتتريك pantothenic acid، ملجم بيوتين biotin، ميكروجرام ج، ملجم المعادن كالسيوم calcium، ملجم فوسفور phosphorus، ملجم مغنيسيوم magnesium، ملجم خارصين zinc، ملجم منغنيز manganese، ميكروجرام نحاس copper، ملجم صوديوم sodium، ملجم

٧٢,٠	٧٢,٠	١٥,٦	٥٧	بوتاسيوم potassium، ملجم
٤٠,٠	٤٠,٠	١٧,٧	٥٥,٠	كلوريد chloride، ملجم
٠,٤٥	٠,٣٥	-	٠,١٢	حديد iron، ملجم
٠,٩٩	١,٤	-	٢,٣	سلينيوم selenium، ميكروجرام

+ المقادير المضافة لكل ١٠٠ مل من الحليب البشري (٤ علب من مسحوق المادة المعززة). القيم مكتوبة على بطاقة.
 ++ المقادير المضافة لكل ١٠٠ مل من الحليب (٤ علب من مسحوق المادة المعززة). القيم عبارة عن قيم ناتجة عن التحليل. صنعتان دفعتان للاستخدام في الدراسة.
 * استخدمت القيم لحليب بشري مكتمل العناصر الغذائية.

وتمثلت المتغيرات المستقلة (في اختبارات المعالجة) في مسحوق المادة المعززة الضابطة ومسحوق المادة المعززة التجريبية المضافين إلى الحليب البشري. وزودت المادتان المعزرتان في علب صغيرة في صورة مسحوق وأضيفتا إلى ٢٥ مل من الحليب البشري. وكان المتغير الناتج الأولي هو زيادة الوزن (جم/كجم/يوم) من يوم الدراسة الأول إلى يوم الدراسة ٢٩ أو يوم الخروج من المستشفى، أي يأتي أولاً. وتمثلت المتغيرات الناتجة الثانية في زيادة الطول (ملم/يوم) والخواص الكيميائية الحيوية للمصل لتقييم حالة البروتين حالة الالكتروليت electrolyte status الاستقرار المتجانس المعدني mineral homeostasis، وحالة الفيتامين أ و هـ. وتشمل الخواص الكيميائية الحيوية للمصل كذلك نتائج مخبرية غير مدرجة مسجلة في الجدول الطبي. وتشمل المتغيرات الثالثة الزيادة في محيط الرأس (ملم/يوم)، السيرة السريرية، المأخوذ، التحمل، المشاكل السريرية/المرضية وحالة التنفس respiratory status واستخدام المضادات الحيوية antibiotic use وعدد مرات نقل الدم transfusion. ولم يكن معدل المقادير المأخوذة الكلية من الطاقة خلال فترة الدراسة مختلفاً بين المجموعتين. فقد تلقى الرضع الذين غدوا بحليب بشري معزز ضابط $118,0 \pm 2,20$ كيلو سعر حراري/كجم/يوم في حين تلقى الرضع الذي غدوا بحليب بشري معزز تجريبي $118,0 \pm 1,6$ كيلو سعر حراري/كجم/يوم. وكان هنالك فرق في معدل مأخوذ البروتين بين المجموعتين. فقد تلقى الرضع الذين غدوا بحليب بشري معزز ضابط $3,1 \pm 0,1$ جم بروتين/كجم/يوم في حين تلقى الرضع الذين غدوا بحليب بشري معزز تجريبي $3,5 \pm 0,1$ جم بروتين/كجم/يوم وهذا يتوافق بشكل قليل مع محتوى البروتين الأعلى لمسحوق المادة المعززة التجريبية.

- وكانت هناك فروق متوافقة بين الرضع في مجموعتي مسحوق المادة المعززة بالنسبة للنمو (الوزن، الطول، محيط الرأس) مع نمو المجموعة الضابطة عادة بشكل أبطأ. وبلغ الفرق الواضح في زيادة الوزن للتحليل الأولي بين المجموعتين ٢,٦ جم/كجم/يوم (العينة التجريبية < العينة الضابطة، $P > 0,0005$). وبلغ الفرق الواضح في زيادة الطول للتحليل الأولي بين المجموعتين ٠,٢ ملم/يوم (العينة التجريبية < العينة الضابطة، $P > 0,05$). ومع أن التحليل الأولي لزيادة محيط الرأس لم يكن مختلفاً بين المجموعتين، إلا أنه كان هنالك فرق كبير في زيادة محيط الرأس بلغ ٠,١٥ ملم/يوم عندما حلل من يوم الدراسة الأول إلى الإرضاع الأخير بمسحوق المادة المعززة (العينة التجريبية < العينة الضابطة، $P > 0,05$). وعلاوة على ذلك، كانت الفروق في زيادات الوزن والطول ومحيط الرأس بين المجموعتين أكبر في مجموعة الرضع بهدف تقييمها منها في مجموعة الرضع بهدف المعالجة. وبلغت الفروق الكبيرة في زيادات الوزن والطول ومحيط الرأس ($P > 0,0005$ ، $P > 0,05$ و $P > 0,001$ ، على الترتيب) للتحليل الأولي ٤,٠٧ جم/كجم/يوم، ٠,٢٣ ملم/يوم و ٠,٣٠ ملم/يوم على الترتيب، مع نمو المجموعة الضابطة بشكل أبطأ.
- وكانت الفروق في الخواص الكيميائية الحيوية للمصل بين المجموعات متوافقة جداً كذلك بين المجموعة بهدف المعالجة والمجموعة بهدف التقييم. وتمثلت أهم الدلالات السريرية في معدل قيم الفوسفاتاز القلوي alkaline phosphatase والكالسيوم calcium. وفي المجموعة بهدف المعالجة، وكان معدل قيم الفوسفاتاز القلوي alkaline phosphatase بين الرضع المختارين عشوائياً للمجموعة الضابطة (٣٢٧ وحدة/لتر مقابل ٢٧٢ وحدة/لتر، على الترتيب)، غير أن القيم المتوسطة لكلا المجموعتين انخفضت في يوم الدراسة ٢٩. وبالإضافة إلى ذلك، كان معدل الفوسفاتاز القلوي alkaline phosphatase في المدى الطبيعي للمجموعتين. وكانت النتائج مماثلة في المجموعة بهدف التقييم. وعلى النقيض من ذلك، في المجموعة بهدف المعالجة، كان معدل قيم الكالسيوم calcium في المصل بين الرضع المغذيين بمسحوق المادة المعززة الضابط يميل إلى أن يكون إجمالاً أعلى منه في الرضع المغذيين بمسحوق المادة المعززة التجريبي ($P = 0,069$). وكما كان متوقعاً، كانت الفروق الكلية في المجموعة بهدف التقييم أكبر بحيث بلغ معدل قيم

الكالسيوم ١١,٢ ملجم/ديسليتر في المجموعة الضابطة و ١٠,٣ ملجم/ديسليتر في المجموعة التجريبية ($P=0,016$). وتعتبر قيمة تزايد عن ١١ ملجم/ديسليتر في المدى الأعلى وتوحي بفرط كالسيوم الدم.

ولم تكن هنالك فروق كبيرة بين المجموعتين بالنسبة للمشاكل السريرية أو البيانات المرضية. وكان التحمل الكلي للمنتجين ممتازاً. وتمثل الفرق الوحيد في وجود حالات تقيؤ عارضة بحيث كان للمجموعة الضابطة عدد (نسبة مئوية) من الأيام يوجد فيها حالات تقيؤ عارضة أكبر من المجموعة التجريبية (١٨٪ مقابل ١١٪، $P > 0,01$). وكان للمجموعة الضابطة كذلك عدد إحصائي من الرضع الذين خرجوا مبكراً من الدراسة بسبب متخلفات معدية gastric residuals و/أو انتفاخ البطن abdominal distention أكبر من العدد الإحصائي للمجموعة التجريبية (٦ مقابل صفر؛ $P=0,012$).

وتقترح النتائج الأولية لهذه الدراسة أن الزيادات في البروتين وإضافة الدهن وعامل الاستحلاب واستخدام كالسيوم calcium عديم الذوبان في مسحوق المادة المعززة وفقاً للاختراع الراهن أدت إلى تحسينات مفاجئة في أداء النمو لرضع منخفضي الوزن عند الولادة مع أنه لم تتغير الكثافة السعيرية.

التجربة IV

وصفت كل التجارب أعلاه الفوائد الإيجابية لاستخدام كالسيوم calcium عديم الذوبان بصفته المصدر الاختياري للكالسيوم calcium في المادة المعززة وفقاً للاختراع الراهن. وبقي مقدار أقل من البروتين في أوعية المزج مما يوضح فوائد إيجابية في نمو الرضع الخدج. غير أن إضافة المعادن للعظام هو محل اهتمام باستخدام كالسيوم calcium عديم الذوبان.

وكانت أهداف هذه الدراسة مماثلة لأهداف الدراسة III. وأضيف تقييم أولي للوفرة الحيوية للمعادن، وبصفة خاصة الكالسيوم calcium، في مسحوق المادة المعززة وفقاً للاختراع للطريقة من خلال الاستناد على كثافة عظام الساعد لرضع خدج زودوا بمواد تكميلية من مسحوق المادة المعززة وفقاً للاختراع الذي يحتوي على كالسيوم calcium عديم الذوبان. وقورنت قيم كثافة عظام الساعد هذه مع تلك القيم الخاصة برضع خدج مضاف إلى غذائهم مسحوق مادة معززة متوفر تجارياً يحتوي على كالسيوم calcium قابل للذوبان.

وكانت الطريقة كما وصف في التجربة III. وأجريت دراسة مزدوجة الحجب عشوائية تطلعية لتقييم رضع خدج تلقوا حليب أمهاتهم المزود بمواد تكميلية من مسحوق مادة معززة للحليب البشري متوفر تجارياً يحتوي على كالسيوم calcium قابل للذوبان (مادة معززة للحليب البشري بالاسم التجاري إنفاميل (علامة تجارية مسجلة)® Enfamil، عينة ضابطة) أو مسحوق المادة المعززة وفقاً للاختراع الراهن الذي يحتوي على كالسيوم calcium عديم الذوبان (العينة التجريبية) عند إعطاء كل روضة. ودرست معاملات مقاييس البشر والخواص الكيميائية الحيوية للمصل وكثافة عظام الساعد وكتلة الدهن واللحم عند الأيام ١ و ١٥ و ٢٩. وفحص ساعد الرضيع باستخدام طريقة امتصاص الأشعة السينية المزدوجة dual x-ray absorption method.

١٠ وكان الرضع سواء في حالة رضيع واحد أو توأم أو ثلاثة توأم المولودون خلال فترة ≥ 33 أسبوع (فترة الحمل)، بوزن ملائم لفترة الحمل، وأوزانهم ≥ 1500 جم مؤهلين للمشاركة. واختير ٤٣ رضيعاً بشكل عشوائي سواء للمجموعة الضابطة أو التجريبية. وفي اليوم الأول، لم يكن هنالك فروق بين المجموعات الضابطة والتجريبية في الوزن والطول ومحيط الرأس أو كثافة عظام الساعد وكتلة الدهن واللحم.

١٥ وكان معدل المقدار المأخوذ الكلي من الطاقة خلال فترة الدراسة مماثلاً (110 ± 15 مقابل 114 ± 9 كيلو سعر حراري/ديسيجرام/يوم). غير أنه كشف عن فرق كبير في زيادة الوزن بين المجموعات 18 ± 2 مقابل 15 ± 3 جم/كجم/يوم (العينة التجريبية $>$ العينة الضابطة، $p = 0.0003$). ولم يكن هنالك فروق في زيادات الطول أو محيط الرأس بين المجموعتين وكانت الخواص الكيميائية الحيوية للمصل متماثلة بين المجموعتين. وفي اليوم ١٥، كان للمجموعة التجريبية كتلة لحم أكبر من المجموعة الضابطة بلغت 16 ± 3 جم مقابل 14 ± 3 جم ($p > 0.05$).

وكان المحتوى المعدني للعظام (0.172 ± 0.608 مقابل 0.175 ± 0.631 جم/سم) وكتلة الدهن (3.30 ± 6.9 مقابل 3.7 ± 7.5 جم) متماثلين خلال الدراسة.

وتبين هذه النتائج أن الكالسيوم calcium عديم الذوبان في مسحوق المادة المعززة وفقاً للاختراع الراهن كان متوفراً بشكل مماثل للكالسيوم calcium القابل للذوبان في مسحوق المادة

المعززة الضابط. وبالإضافة إلى ذلك، كانت نتائج النمو لهذه الدراسة متوافقة مع النتائج من الدراسة السابقة. وتبين هذه النتائج أن مسحوق المادة المعززة وفقاً للاختراع الراهن يسزود زيادة وزنيه أعلى في الرضع الخدج من مسحوق مادة معززة متوفر تجارياً وتبين أن الزيادة الوزنية قد تعود لزيادة أكبر في كتلة اللحم.

وبالطبع يمكن تنفيذ تجسيديات الاختراع الراهن بطرق أخرى غير الطرق المذكورة في هذا البيان بدون الخروج عن مبدأ ونطاق الاختراع. ومن ثم تعتبر التجسيديات الراهنة في كل الأوجه كتوضيح ولا تحدد الاختراع وتقع كل التغييرات والمكافئات ضمن وصف الاختراع الراهن.

٥

عناصر الحماية

- ١ - مادة معززة لحليب بشري في صورة مسحوق powdered human milk fortifier تشتمل
٢ على:
- ٣ أ- مكون بروتيني protein component يوجد بكمية تتراوح من حوالي ٢٨٪ إلى حوالي
٤ ٤٢٪ من وزن المادة المعززة للحليب البشري المتوفرة في صورة مسحوق
٥ powdered human milk fortifier،
- ٦ ب- مكون دهني fat component يوجد بكمية تتراوح من حوالي ٥٪ إلى حوالي ٣٠٪
٧ من وزن المادة المعززة للحليب البشري المتوفرة في صورة
٨ مسحوق powdered human milk fortifier حيث يشتمل المكون الدهني fat
٩ component المذكور أيضاً على مصدر لمركبات ثلاثي غليسيريد متوسطة طول
١٠ السلسلة medium chain triglycerides،
- ١١ ج- مكون كربوهيدراتي carbohydrate component يوجد بكمية تتراوح من حوالي
١٢ ٢٨٪ إلى حوالي ٦٧٪ من وزن المادة المعززة للحليب البشري المتوفرة في
١٣ صورة مسحوق powdered human milk fortifier، و؛
- ١٤ د- مصدر واحد على الأقل لكالسيوم عديم الذوبان insoluble calcium.
- ١ - المادة المعززة للحليب البشري المتوفرة في صورة مسحوق
٢ powdered human milk fortifier وفقاً لعنصر الحماية ١ تشتمل أيضاً على مصدر واحد
٣ على الأقل للحديد iron.
- ١ - ٣- طريقة لتزويد مغذيات تكميلية supplemental nutrients لرضع مولودين قبل الموعد
٢ preterm infants تشتمل على إضافة المادة المعززة للحليب البشري المتوفرة في صورة
٣ مسحوق powdered human milk fortifier وفقاً لعنصر الحماية ١ إلى حليب بشري
٤ human milk وإعطاء الحليب البشري المعزز fortified human milk إلى

- ٥ رضيع خديج premature infant .
- ١ ٤- طريقة لتعزيز نمو promoting growth رضيع خديج premature infant تشتمل على
- ٢ إعطاء حليب بشري معزز fortified human milk إلى رضيع خديج premature
- ٣ infant، ويشتمل الحليب البشري المعزز fortified human milk المذكور على:
- ٤ أ- حليب بشري human milk، و
- ٥ ب- المادة المعززة للحليب البشري المتوفرة في صورة مسحوق
- ٦ powdered human milk fortifier وفقاً لعنصر الحماية ١.
- ٧
- ١ ٥- طريقة لتزويد مغذيات تكميلية supplemental nutrients وفقاً لعنصر الحماية ٣، حيث
- ٢ يعطى من حوالي ٠,٥ جم إلى حوالي ١٠ جم من المادة المعززة fortifier المذكورة
- ٣ يومياً.
- ١ ٦- مادة معززة لحليب بشري في صورة مسحوق powdered human milk fortifier تشتمل
- ٢ على:
- ٣ أ- مكون بروتيني protein component يوجد بكمية تتراوح من حوالي ٢٨٪ إلى حوالي
- ٤ ٣٦٪ من وزن المادة المعززة للحليب البشري المتوفرة في صورة مسحوق
- ٥ powdered human milk fortifier،
- ٦ ب- مكون دهني fat component يوجد بكمية تتراوح من حوالي ٥٪ إلى حوالي ٢٠٪
- ٧ من وزن المادة المعززة للحليب البشري المتوفرة في صورة مسحوق
- ٨ powdered human milk fortifier حيث يشتمل المكون الدهني fat component
- ٩ المذكور أيضاً على مصدر لمركبات ثلاثي غليسريد متوسطة طول
- ١٠ السلسلة medium chain triglycerides،
- ١١ ج- مكون كربوهيدراتي carbohydrate component يوجد بكمية تتراوح من حوالي

- ١٢ ٤٤٪ إلى حوالي ٦٧٪ من وزن المادة المعززة للحليب البشري المتوفرة في
- ١٣ صورة مسحوق powdered human milk fortifier، و؛
- ١٤ د- مصدر واحد على الأقل لكالسيوم عديم الذوبان insoluble calcium.
- ١ ٧- المادة المعززة للحليب البشري المتوفرة في صورة مسحوق
- ٢ powdered human milk fortifier وفقاً لعنصر الحماية ٦ تشتمل أيضاً على مصدر واحد
- ٣ على الأقل للحديد iron.
- ١ ٨- طريقة لتزويد مغذيات تكميلية supplemental nutrients لرضع مولودين قبل الموعد
- ٢ preterm infants تشتمل على إضافة المادة المعززة للحليب البشري المتوفرة في صورة
- ٣ مسحوق powdered human milk fortifier وفقاً لعنصر الحماية ٦ إلى حليب
- ٤ بشري human milk وإعطاء الحليب البشري المعزز fortified human milk إلى
- ٥ رضيع خديج premature infant.
- ١ ٩- طريقة لتزويد مغذيات تكميلية supplemental nutrients وفقاً لعنصر الحماية ٨، حيث
- ٢ يعطى من حوالي ٠,٥ جم إلى حوالي ١٠ جم من المادة المعززة fortifier المذكورة
- ٣ يومياً.
- ١ ١٠- طريقة لتعزيز نمو promoting growth رضيع خديج premature infant تشتمل على
- ٢ إعطاء حليب بشري معزز fortified human milk إلى رضيع خديج premature
- ٣ infant، ويشتمل الحليب البشري المعزز fortified human milk المذكور على:
- ٤ أ- حليب بشري human milk، و
- ٥ ب- المادة المعززة للحليب البشري المتوفرة في صورة مسحوق
- ٦ powdered human milk fortifier وفقاً لعنصر الحماية ٦.

- ١١- حليب بشري معزز fortified human milk يشتمل على: ١
- أ) حليب بشري human milk، و ٢
- ب) مادة معززة لحليب بشري في صورة مسحوق powdered human milk fortifier ٣
- بنسبة تتراوح من حوالي ٠,٠٠٨٪ وزن/حجم إلى حوالي ٠,٠٥٪ ٤
- وزن/حجم تشتمل على؛ ٥
- ١) مكون بروتيني protein component يوجد بكمية تتراوح من حوالي ٢٨٪ إلى ٦
- حوالي ٥٥٪ من وزن المادة المعززة للحليب البشري المتوفرة في صورة ٧
- مسحوق powdered human milk fortifier، ٨
- ٢) مكون دهني fat component يوجد بكمية تتراوح من حوالي ٨٪ إلى حوالي ٩
- ٣٠٪ من وزن المادة المعززة للحليب البشري المتوفرة في ١٠
- صورة مسحوق powdered human milk fortifier، ١١
- ٣) مكون كربوهيدراتي carbohydrate component يوجد بكمية تتراوح من حوالي ١٢
- ١٥٪ إلى حوالي ٧٥٪ من وزن المادة المعززة للحليب البشري المتوفرة في ١٣
- صورة مسحوق powdered human milk fortifier، و ١٤
- ٤) مصدر واحد على الأقل لكالسيوم عديم الذوبان insoluble calcium. ١٥
- ١٢- طريقة لتزويد مغذيات تكميلية supplemental nutrients لرضع مولودين قبل الموعد ١
- fortified human preterm infants تشتمل على إعطاء الحليب البشري المعزز ٢
- milk وفقاً لعنصر الحماية ١١ إلى رضيع خديج premature infant. ٣
- ١٣- طريقة لتعزيز نمو promoting growth رضيع خديج premature infant تشتمل على ١
- إعطاء الحليب البشري المعزز fortified human milk وفقاً لعنصر الحماية ١١ إلى ٢
- رضيع خديج premature infant. ٣