

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：**93118097**

※ 申請日期：**93-6-23**

※IPC 分類：**A23L 1/30, 1/305,
A61K 35/74**

一、發明名稱：(中文/英文)

營養組合物

NUTRITIONAL COMPOSITION

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商耐斯泰克公司

NESTEC S.A.

代表人：(中文/英文)

保拉 奈爾森

NELSON, PAULA

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士威維市雀巢街55號

AVENUE NESTLE 55 CH-1800 VEVY, SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 1 人)

姓 名：(中文/英文)

住居所地址：(中文/英文)

瑪利-克里斯汀 希奎汀

SECRETIN, MARIE-CHRISTINE

住居所地址：(中文/英文)

瑞士巴隆尼市迪文街11號

CH. DU DEVIN 11, CH-1807, BLONAY, SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

法國 FRANCE

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 歐洲專利機構；2003年06月23日；03014055.2

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一可用於嬰兒和/或幼兒身上之營養組合物，以及在嬰兒或幼兒身上利用完全或部分餵食前述營養組合物以改善該嬰兒和/幼兒之胃腸舒適、發展健康腸道菌叢和促進生理發展之方法。

【先前技術】

母乳之組合物可作為改善嬰兒配方之有價值參考。然而母乳含有無法在嬰兒配方中複製之活細胞、荷爾蒙、活性酵素、免疫球蛋白及具有獨特分子結構之成分。嬰兒配方不像母乳，必須保持長達36個月之架上穩定性。母乳和嬰兒配方之間的基本差異經常主宰了達成相似臨床結果之組合物間的差異。

母乳成份之研究已經激發很多相關調查，了解何種組成可加到一經過改善之嬰兒配方中。對於母乳組合物之更多理解促使人們有機會設計出較接近母乳組合物之嬰兒配方。然而，越來越顯見的是，嬰兒配方絕不可能完全複製母乳，母乳中有很多組成具有生物活性，而且因為該等成分之間具有協同作用，因此有一點理由相信在嬰兒配方中，相同的化合物可能具有相同的生物活性。當考慮到用以殺菌和長期儲存熱處理之衝擊時，這種可能性似乎將更為減少。

母乳組合物明顯地不同於其他品種之組合物，且很多注意力都集中在各種成份上。數個調查人員提出報告說明母

奶的核苷酸含量。很多出版品亦針對用於人類嬰兒的人工營養方面提出各種脂質、油脂或脂肪混合物之討論。

因此有必要發展出新配方，提供嬰兒或幼兒一種含有保護性營養素獨特組合之營養貢獻，特別是可確保嬰幼兒獲得與該等哺餵母乳之嬰兒相似的成長和代謝模式，使其在幼童晚期和成年時期能得到相似之健康特性。

【發明內容】

本發明因此係關於可用於嬰兒和幼兒之配方。本發明之配方包含一蛋白質來源、一脂質來源、一碳水化合物來源以及一益生菌來源，其中至少40%的蛋白質為經修飾且不含CGMP或CGMP含量減少之甜乳清蛋白質。

本發明亦提供一促進嬰兒或幼兒生理發展之方法，包含完全或部分餵食嬰兒或兒童該配方。

本發明更提供一改善嬰兒或幼兒胃腸舒適之方法，包含完全或部分餵食嬰兒或兒童該配方。

本發明更提供一發展嬰兒或幼兒健康腸道菌叢之方法，包含完全或部分餵食嬰兒或兒童該配方。

【實施方式】

在本專利說明書中，給予下列名詞一定義，以便在閱讀或解釋該描述、實例和申請專利範圍時可用以說明。

嬰兒：根據1991年5月14日管理委員會91/321/EEC主題1.2(a)針對嬰兒配方和後續配方所做的說明，術語「嬰兒」係指年齡在12個月以下的兒童。本專利說明書中採用該定義。

幼兒：根據1991年5月14日管理委員會91/321/EEC主題1.2(b)針對嬰兒配方和後續配方所做的說明，術語「幼兒」係指年齡在1至3歲之間的兒童。本專利說明書中採用該定義。

嬰兒配方：根據1991年5月14日管理委員會91/321/EEC主題1.2(c)針對嬰兒配方和後續配方所做的說明，術語「嬰兒配方」係指可作為嬰兒四個月至六個月生命期間的特殊營養用途的食料，並藉此可滿足該群人的營養需求。本專利說明書中採用該定義。應瞭解嬰兒可單獨餵食嬰兒配方，或是照顧者可將嬰兒配方當成是母乳的一種補充品。同義而言，可廣泛使用「起始配方」的表示方式。

後續配方：根據1991年5月14日管理委員會91/321/EEC主題1.2(d)針對嬰兒配方和後續配方所做的說明，術語「後續配方」係指可作為嬰兒年齡超過四個月的特殊營養用途的食料，且組成該群人漸進式多樣化飲食中主要的液體元素。本專利說明書中採用該定義。

益生菌：根據論文「在人類和動物體內的益生菌」(Probiotics in Man and Animals, J. Appl Bacteriol. 66:365-378)，益生菌可定義為一種活菌餵食補充品，可利用改善宿主動物之腸內生菌平衡而對其造成有利之影響。

根據本發明之首要觀點，可為嬰兒或幼兒提供一營養配方(包括一起始組合物)。如前所述，本發明之目標為提供一保護性營養素之獨特組合物，以確保生長和代謝模式類似該等哺餵母乳之嬰兒，以便藉由本發明使其在兒童期或成

人期都能夠享有相似之健康特徵。

本發明之配方可降低未成熟器官之負荷；且如同哺餵母乳之嬰兒，可使天然生長之雙叉桿菌和其他有益菌叢喜愛生長在其大腸內。

飲食蛋白質提供提供蛋白質合成和生長需要之必需脂肪酸，而且蛋白質品質和蛋白質量一樣重要。直到最近，專家認為為了供應足夠的必需脂肪酸，以牛乳為基質的配方需要一蛋白質含量明顯高於參考母乳的蛋白質含量。正規乳清適用配方的蛋白質含量範圍從每100仟卡2.1至2.6公克，然而母奶的含量範圍從每100仟卡1.4至1.8公克。蛋白質攝取過量可能會對嬰兒器官引發代謝壓力，因而無法發展完全。在遵循小兒科醫師建議應該降低嬰兒配方的蛋白質密度之後，目前已有關於蛋白質密度含量從1.6至2.0 g/100 kcal的嬰兒餵食配方之臨床實驗報告出爐。然而，這些都是意圖以利用傳統牛乳蛋白來源或混合目前可獲得成份—酪蛋白和乳清蛋白—的方式，來降低配方中之蛋白質含量，儘管證實這個原理可行，但卻無法重製出母奶蛋白質代謝的所有指標，或確保能夠滿足嬰兒的生長所需。例如，研究結果顯示一個普遍性的血漿胺基酸模式不同於哺餵母乳嬰兒之模式，血漿色胺酸值降低、血漿酥胺酸質升高、生長遲緩和較高的能量攝取將造成脂肪的堆積增加，此可能是造成生命後期肥胖的原因。

然而，如果以牛乳為基質之嬰兒配方的胺基酸模式可製成較接近母奶的諸基酸模式，將可降低該配方之蛋白質含

量至接近參考之蛋白質含量。一可讓蛋白質量符合一較接近平均母乳含量程度之獨特胺基酸組合物之蛋白質混合物已經如本發明之一方面製造而得。

牛乳中的蛋白質成份是數種蛋白質的混合，這些全都具有不同的胺基酸成份。酪蛋白-糖-巨胜肽(Caseino-glycomacropeptide; CGMP)是在該成份中發現的一種蛋白質。它來自於 κ -酪蛋白，此 κ -酪蛋白可經由蛋白質分解斷裂使之分裂成2/3的對- κ -酪胺酸(這是留在酪蛋白成份中的不可溶成份)以及1/3的CGMP(這是在乳清成份中發現的可溶成份)。目前已經發展出乳清蛋白最初的分離過程，並在EP 880902中說明；該過程可將來自牛乳清的所有CGMP(一種富含酰胺酸且缺少色胺酸的成份)實際上地加以清除，因而增加 α -乳蛋白的比例(一種富含色胺酸的成份)。利用將這些經過修飾的甜乳清(MSW)成份和脫脂牛奶組合，以及和一些游離的L-組胺酸和L-精胺酸組合的方式(以達到EC Directive所要求之該等胺基酸的最小量)，根據本發明該配方之蛋白質來源所含有的胺基酸組成較接近母奶的胺基酸組成，特定而言其特點為具有可與之相比的色胺酸和酰胺酸值，使得其蛋白質含量更符合母奶的蛋白質含量。

該蛋白質混合物的營養價值已在老鼠身上經過量測。結果顯示(見表1)該配方具有一可與標準乳清適用配方相比之蛋白質效率比(Protein Efficiency Ratio; PER)、氮消化率、生物價(Biological Value; BV)以及蛋白質淨利用率(Net Protein Utilisation; NPU)。

表 1

營養參數	酪蛋白	標準乳清適用配方	新配方
PER	1.36	2.49	2.70
相對PER(酪蛋白=100%)	100.0	182.8	198.3
消化率(%)	96.7	92.8	91.4
BV	0.88	0.96	0.96
NPU(%)	85.4	88.8	87.5

再者，和餵食標準乳清適用配方之老鼠比較起來，根據本配方餵食之老鼠顯示出明顯較低的血漿酰胺酸值以及增加的血漿色胺酸值。

根據本發明配方之蛋白質含量較佳為不超過 2 g/100 kcal，更佳為少於 1.85，最佳為介於 1.8 和 1.85 g/100 kcal 之間。該值與最近評估幼年時期蛋白質需求量的數據一致，顯示出最適蛋白質建議攝取量比過去所報告的值還低。

為了確保適當蛋白質合成以及因此確保能夠得到最適生長，必須供應與母乳等量之必需和半必需(即僅在嬰兒期必需)胺基酸。根據本發明之配方較佳為經乳清強化(酪蛋白和乳清比約 40/60)或更佳地，乳清佔優勢(酪蛋白和乳清比較佳為 30/70 或甚至更多，如 20/80)。根據本發明較佳之胺基酸種類比得上母乳中的胺基酸種類(見表 2)。

表 2

胺基酸 (g/16g 氮)	母乳			本發明 (代表值)
	平均值	最低值	最高值	
異白胺酸*	6.4	5.7	6.8	5.8
白胺酸*	11.5	11.0	11.9	11.9
離胺酸*	7.9	7.4	8.4	10.0
甲硫胺酸*	1.7	1.3	2.1	2.5
半胱胺酸**	2.3	1.7	2.9	2.4
苯丙胺酸*	4.6	4.2	5.1	4.6
酪胺酸**	4.7	3.3	6.3	4.0
酥胺酸*	5.6	5.3	6.6	5.4
色胺酸*	2.3	1.8	2.6	2.1
纈胺酸*	6.8	5.9	8.0	5.9
精胺酸**	4.2	3.5	4.9	4.5
組胺酸**	2.8	2.4	3.8	2.5
丙胺酸	4.8	4.5	5.3	5.1
天冬胺酸	10.4	10.1	10.8	11.1
麩胺酸	19.6	17.6	22.7	19.7
甘胺酸	3.2	2.8	3.6	2.7
脯胺酸	10.2	8.9	11.2	7.8
絲胺酸	5.6	5.0	5.9	5.3

所有值經修正至40%氮

* 必需脂肪酸 ** 半必需脂肪酸

該等蛋白質可能是完整或是經描述在歐洲專利第322589號之方法部份水解。

較佳地，根據本發明之組合物中碳水化合物之唯一來源為乳酸。碳水化合物是新生兒飲食中組成能量之重要來源，乳糖是母乳中天然的碳水化合物，大多數健康的嬰兒能充分地消化乳糖。再者，乳糖和糞便酸鹼度與哺餵母乳的嬰兒大腸內一樣佔有優勢的菌叢雙叉桿菌和乳酸菌的發展有關。這對於壓制大腸內不期望細菌的成長是重要的。

再者，乳酸經顯示可加強鈣以及可能其他礦物質的吸收和滯留。在一項近期研究中，顯示在一含乳酸配方中鈣的吸收比其中的乳酸以葡萄糖聚合物取代之相同配方多10%。

如前所述，根據本發明之配方包含至少一種益生菌，以便使其不論在運輸模式或任何衛生環境下，都能提供所有嬰兒保護性腸道菌叢之好處。

較佳之益生菌是指整體而言為安全之該等菌，亦指L(+)乳酸製成的培養基且具有可接受之產品有效期限，例如需要保持穩定和有效期限達36個月之嬰兒和後續配方。較佳之益生菌實例為：

比菲德氏菌(*Bifidobacterium lactis*)，由克里斯丁·漢森(Christian Hansen)公司首度販售；

嗜熱鏈球菌(*Streptococcus thermophilus*)以TH4之名由丹麥克里斯丁·漢森公司提供。

LP乳酸菌(*Lactobacillus paracasei rhamnosus* GG) (ATCC53103)由芬蘭維羅·歐(Valio Oy)提供。

長雙叉桿菌(龍根菌)BB536(*Bifidobacterium longum* BB536)由日本森永牛奶工業股份有限公司提供。

根據本發明之觀點，益生菌較佳為以 10^6 至 10^9 cfu/每公克乾產物的量存在，較佳為 10^6 至 10^8 cfu/g，以及甚至更佳為 2×10^7 cfu/每公克乾產物。

根據本發明之組成包含至少一種益生菌菌株，但是不同菌株的組合亦可能使用，特定而言是指在後續配方中。如果使用該組合，較佳地將包括至少一種雙叉桿菌和至少一

種乳酸菌。一特別佳之組合為長雙叉桿菌BB536和LP乳酸菌。

本發明之配方亦包含一脂質來源。脂肪提供約一半的飲食能量並組成嬰兒和幼兒體內主要的能量儲存。目前而言，人們對於嬰兒期間這個生長、視覺和神經發展以及長期健康的主要決定期間飲食脂質供應的品質越來越有興趣。因此，在早期生命中飲食脂質供應的選擇是相當重要的。

由於他們的胃很小以及他們對於高張性食物的有限耐受力，嬰兒需要一濃縮的能量來源。在三種提供能量的營養素中，每公克脂肪可提供9仟卡，是存在於碳水化合物和蛋白質的兩倍能量。大多數專家建議，在嬰兒及後續配方中，脂肪應該供應總能量之30%至55%之熱量。較佳地，使用於本發明配方中之脂肪主要為蔬菜類脂肪。然而，乳清和脫脂奶天然就含有微量的乳脂肪，因此只有非常少百分比的乳脂肪存在。

飲食中的脂肪酸組成決定所有組織之脂肪酸組成，包括儲存組織。用於本發明之配方中的脂肪混合物因此較佳地具有一盡可能接近母乳之整體脂肪酸組成，以便確保在增加需求時具有相似的膜彈性和相同的能量移動。因此較佳的脂肪混合物可供應必需脂肪酸(亞麻油酸和 α -次亞麻油酸)，以及足夠量之油酸、棕櫚酸、月桂酸和肉豆蔻酸。

母乳含有二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid; DHA)和花生四烯酸(arachidonic acid; ARA)且因此哺餵母乳可提

供嬰兒預先形成之長鏈多元不飽和脂肪酸(LC-PUFA)。母乳的DHA含量隨族群而有相當程度的不同且受到孕婦飲食強烈的影響。全球而言，攝取西方飲食的母親的母乳DHA含量範圍從0.1至0.4%，平均值為0.25%，然而攝取非西方飲食的母親的母乳DHA含量較多，範圍從0.1至1.4%，平均值為0.6%。然而，一般可接受0.2至0.3%的量作為代表。母乳的ARA含量比DHA含量，較不受飲食影響。全球來看，攝取西方飲食的母乳ARA含量範圍從0.2至0.7%，平均值為0.45%，然而攝取非西方飲食的母親的母乳DHA含量較多，範圍從0.4至1.2%，平均值為0.6%。DHA和ARA兩者都受到哺乳時間長短的影響，且從初乳至轉變期母乳及成熟母乳兩者的含量都有減少的趨勢。

因此，本發明之脂質來源較佳亦包含至少一種執行的LC-PUFA，例如DHA。DHA的來源可為一天然魚油，其亦提供EPA(eicosapentaenoic acids，二十碳五烯酸)使得DHA/EPA比大於4。和DHA一起，脂質來源亦可包括ARA，例如來自真菌來源，如高山被孢黴(*Mortierella alpina*)。

和標準嬰兒和後續配方相比，本發明之配方較佳為具有一減少量之電解質。例如，Na/K比(mmol)可能約為0.4，(Na+K)/Cl比(mmol)可能約為1.8，Na+K+Cl可能約為34且(Na+K)-Cl可能約為10。

根據本發明之配方較佳為具有一低磷酸鹽含量。較佳地，鈣含量在35和45 mg/100 mL之間變化，磷酸含量在15和25 mg/mL之間變化，且Ca/P比介於1.4和3之間。最佳量

顯示在下列表3中。

表 3

	本發明 (mg/100 mL)	牛奶 (mg/100 mL)	母乳—平均值 (mg/100 mL)
鈣	41	120	30
磷	21	90	15
鈣磷比	2	1.3	2

根據本發明之配方亦可能供應特定情況中需要之半必需營養素(如牛膽質、核苷酸、肉鹼、硒)。

牛膽質是一游離胺基酸，不常用於建造蛋白質分子。經研究顯示它參與很多生理功能，例如在中樞神經系統的發展中當作一營養因子、保持膜的結構完整性、調節鈣的恆定、作為一滲透壓相容質(osmolyte)、一神經調節物以及一神經傳遞物質。它亦可和膽酸螯合形成膽鹽(微胞形成和脂肪吸收的必需物質)。

核苷酸為非蛋白質化合物，含有三個特性化合物：一含氮鹼基、一糖(核糖或去氧核糖)以及一或多磷酸鹽基團。母乳的總核苷酸含量代表2-5%的非蛋白質氮。牛奶的核苷酸濃度比母乳低，且其核苷酸組成和母乳有顯著的不同。在本發明之嬰兒配方中，核苷酸之添加係依照母乳中核苷酸值的生理模式，其中容易代謝之嘧啶基在較不期望之嘌呤中佔有優勢：將核苷酸添加到嬰兒配方中是安全的。添加量在歐洲食品聯盟科學委員會和歐洲指令(European Directive)允許之範圍內。

肉鹼是一特別之含氮化合物，屬於一群稱為類維生素營養素之食物因子。它在嬰兒生命期和新生兒期間，利用促

進長鏈脂肪酸傳輸至進行 β -氧化作用之粒線體中而在組織之能量供應中執行一關鍵角色。脂肪酸事實上無法以游離之形式通過粒線體壁；傳送入粒線體之過程受到至少三種酵素系統之管理，稱為肉鹼-十八烷醯基轉移酶I和II以及肉鹼-轉位酶，其中有肉鹼參與。因此，在適當之脂質氧化反應中需要肉鹼，且肉鹼缺乏或低肉鹼攝取量可能引發受損之脂肪利用過程以及改變之脂質代謝過程。肉鹼在其他代謝過程中扮演一重要角色，例如酮體生成反應、脂解作用以及產熱作用和氮代謝作用之維持。再者，研究顯示肉鹼可改善嬰兒體內中鏈三酸甘油酯之利用率。新生兒具有相當低之肉鹼保存量以及一極低活性之可催化肉鹼合成反應最後步驟之酵素。新生兒特別容易因為缺乏外因性肉鹼之足夠供應而造成肉鹼缺乏之危險。為了達到接近母乳之肉鹼值，最好能將肉鹼加入嬰兒配方中。

根據本發明之配方可能為粉末形式或是一立即可飲用之液體。在粉末配方之實例中，下列餵食表(表4)可用以當成一指引。然而，該量可因醫學裝置之不同而有所改變。一嬰兒配方應在醫師指導下開始使用。根據本發明配方之標準重組是12.9%，即在90 mL水中含有12.9 g粉末，此提供67 kcal/100 mL之卡路里密度。

表 4

嬰兒年齡	每次餵食量		每天餵食之次數	
	預先煮沸之水 (mL)	量測匙數目	配方	其他
第1和第2週	90	3	6	-
第3和第4週	120	4	5	-
第2個月	150	5	5	-
第3和第4個月	180	6	5	-
第5和第6個月	210	7	5	-
第7個月開始	210	7	4-3	1-2

一立即可飲用液體之實例中，須特別小心以確保益生菌不會意外地摻入其中與液體接觸。較佳地，將益生菌以粉末形式儲存而與液體分開，並在即將飲用前例如一直到飲用前兩小時，將粉末加入液體中並加以均質化。

本發明亦關於一促進嬰兒或幼兒生理發展之方法，包含一完全或部分餵食嬰兒根據本發明之配方。

根據本發明之配方顯示可提供營養益處，包括一較佳之蛋白質利用率、一接近哺餵母乳之嬰兒的血漿胺基酸模式以及一足夠之生長率。根據本發明之配方中經改善之胺基酸種類可得到較佳之蛋白質利用率，同時和餵食一正規乳清適用配方之嬰兒相比可得知，餵食根據本發明之配方的嬰兒體內之氮保留百分比較高(見表5)。結果，總氮量維持不變。

表 5：氮平衡

	乳清適用標準配方	根據本發明之配方
吸收	89.5%	89.3%
保留	32.2%	39.6%

和餵食標準乳清適用配方之嬰兒比起來，餵食根據本發明配方之嬰兒體內之血漿胺基酸顯示較接近哺餵母乳嬰兒之血漿胺基酸。再者，本發明配方之蛋白質含量，在沒有過多能量攝取或減少身體質量指數之情況下，能滿足足月嬰兒在生命期第一個月之需求。更進一步而言，餵食根據本發明配方之嬰兒，其體重和身長增加情形可和哺餵母乳汁嬰兒相比(見實例1)。

根據本發明之配方顯示可降低免疫器官之負荷。攝取過多胺基酸且不用於蛋白質合成將累積在血液中(高胺基酸血症)且會在肝臟中代謝成尿素而經由腎臟排出，因此增加腎臟負荷。該非必需代謝壓力可由餵食標準乳清適用配方之嬰兒體內血漿胺基酸值和血漿尿素值高於哺餵母乳之嬰兒而得到很好的說明。根據本發明之蛋白質含量較低的配方可排除由於膳食蛋白質攝取過量對於嬰兒未成熟器官所造成的代謝壓力。這個好的影響證實：餵食根據本發明配方之嬰兒的血漿尿素氮濃度相似於哺餵母乳嬰兒之該等數值，且明顯地低於餵食標準乳清適用配方之嬰兒。血漿尿素氮是蛋白質攝取足夠的一項非常敏感的指標，當此值高於哺餵母乳之嬰兒代表過量的胺基酸沒有被利用，然而較低的值代表不足夠的蛋白質供應。此外，在配方中經過修飾之甜乳清和益生菌可能在促進生理發展上具有協同作用，特別是當LC-PUFA亦存在時。

根據本發明之第三個觀點，我們提供嬰兒或兒童一個改善腸胃舒適的方法，包含完全或部分餵食該嬰兒或兒童一

根據本發明之配方。特定而言，對於餵食根據本發明配方之嬰兒已經發現可改善其糞便一致性，特別是減少硬糞便的頻率，該種改善被認為至少有部分是起因於益生菌和經修飾之甜乳清蛋白質之間的一種協同作用。

根據本發明另一觀點，可提供嬰兒或幼兒一種發展健康腸道菌叢之方法，包含一完全或部分餵食嬰兒根據本發明之配方。

研究報告指出腸道菌叢組合物和菌株之族群大小主要是受到營養素和氧可獲量之競爭調節。專家認為母乳中之因子可能是雙叉桿菌，因此可說明這個舒緩作用，以及在哺餵母乳之嬰兒體內有令人喜愛之菌叢建立起來。雙叉桿菌生長時會利用乳酸當成受質，以製造出可降低腸內pH值至4-5的乳酸和醋酸。母乳之低緩衝容量將可維持此一低pH值，藉以抑制厭氧腐敗細菌之發展並且使得耐酸性之雙叉桿菌和乳酸菌能夠增生。在不希望受到理論所侷限之情形下，本發明相信在本發明之配方中蛋白質的來源和益生菌之間具有一協同作用，使得和哺餵母乳之嬰兒體內相似的菌叢能在根據本發明配方餵食之嬰兒體內快速建立起來並維持下去。

根據本發明第一目標之配方中減少之磷酸含量可使骨骼形成達到最適化，而且配合乳酸和低蛋白質含量，可為腸道菌叢創造出雙叉桿菌佔有優勢之最佳條件。

實例

下列實例說明了一些有關本發明涵蓋範疇之產品和方

法，它們並非意圖以任何方式限制本發明。有關本發明之改變或修正是可以進行的，也就是說熟習技藝者將在該等實例中認知到許多變化，以涵蓋廣泛之配方、成份、方法和混合物，而能合理地調整本發明化合物天然上可能發生的量，以作為一多樣化應用。

實例 1

根據本發明之較佳配方之下列實例係僅作為說明：

營養素	每100仟卡	每公升
熱量(kcal)	100	670
蛋白質(g)(酪蛋白/乳清：30/70)	1.83	12.3
總脂肪(g)	5.3	35.7
其中包含		
亞麻油酸(g)	0.77	5.2
α -次亞麻油酸(mg)	95	640
DHA(mg)	12	77
ARA(mg)	12	77
乳酸(g)	11.2	74.7
礦物質(g)	0.37	2.5
鈉(mg)	23	150
鉀(mg)	89	590
氯(mg)	64	430
鈣(mg)	62	410
磷(mg)	31	210
鎂(mg)	7	50
錳(μ g)	8	50
硒(μ g)	2	13
維生素A(μ g RE)	105	700
維生素D(μ g)	1.5	10
維生素E(mg TE)	0.8	5.4
維生素K1(μ g)	8	54
維生素C(mg)	10	67
維生素B1(mg)	0.07	0.47
維生素B2(mg)	0.15	1.0
菸鹼酸(mg)	1	6.7

維生素B6(mg)	0.075	0.50
葉酸(μg)	9	60
泛酸(mg)	0.45	3
維生素B12(μg)	0.3	2
生物素(μg)	2.2	15
膽鹼(mg)	10	67
鐵(mg)	1.2	8
碘(μg)	15	100
銅(mg)	0.06	0.4
鋅(mg)	0.75	5

長雙叉桿菌 BB536(*Bifidobacterium longum* BB536)：1×10⁷ cfu/克乾產物

LP乳酸菌 (*Lactobacillus paracasei rhamnosus* GG)：2×10⁷ cfu/克乾產物

實例2

有超過100位嬰兒，在他們出生第14天之後他們的媽媽經挑選而不哺餵母乳，這些嬰兒參與一項分成兩組的隨機、控制、雙盲、多重中心之臨床試驗。第一組餵食實例1之配方而第二組餵食不含益生菌之相似配方。下列測量為用於評估嬰兒生理生長之參數，此測量進行超過112天(16週)：平均體重增加(公克/每天)、躺下之身長、頭圍。這些測量值在第一次開始時進行，之後在5週、8週、12週和16週(在每個案例中+/-1週)時進行如下所示：

體重(精密至10公克)：在電子秤上測量嬰兒沒穿衣服時的重量。所有會面的嬰兒都需使用相同的秤。電子秤應依照製造商建議在研究開始時以及在之後每3個月進行調整直到研究結束為止。

躺下之身長(精密至1 mm)：使用一標準化長尺測量嬰兒身長。至少需要兩個人以便讓腳伸直而維持適當之身體直線並使身體完全伸長。

頭圍(精密至1 mm)：使用一標準無彈性、塑膠表面之測量皮尺得到此值。在眉毛上方用2.5公分處直接測量額頭最大之周長。

此外，可藉由觀察糞便特質、嘔吐和逆流的症狀、腸絞痛的頻率和持續時間而定期觀察消化耐受力，如下：

開始之後3天

在第5週、第8週和第12週人體測量之前和之後3天

在第16週最後人體測量之後3天

此外，應注意罹病頻率(看醫生的次數加上生病的次數，特別是胃腸的情況)。該等觀察可由給予嬰兒照顧者在提供作為此目的之每日日誌中記錄得到。

經發現，和控制組比較起來，餵食本發明配方之嬰兒通常表現出令人滿意之生理發展，配合上經過改善之胃腸舒適(藉由上述詳細消化耐受力之觀察而得到證明)。

五、中文發明摘要：

本發明之配方係用於嬰兒和幼兒，包含經修飾之甜乳清蛋白、游離或幾乎游離的CGMP以及至少一種益生菌。本發明亦關於在嬰兒或幼兒身上利用完全或部分餵食該配方以促進該嬰兒或幼兒之生理發展、改善胃腸舒適和發展健康腸道菌叢之方法。

六、英文發明摘要：

The formula of the invention, intended both for infants and young children, comprises modified sweet whey proteins free or almost free of CGMP, and at least one probiotic.

The invention also pertains to methods for promoting physical development, improving gastro intestinal comfort and developing a healthy gut microflora in infants or young children by fully or partly feeding them with the said formula.

十、申請專利範圍：

1. 一種嬰兒配方或後續配方，其包含一蛋白質的來源、一脂質來源、一碳水化合物來源和一益生菌，其中至少40%的蛋白質為不帶有CGMP或帶有減量CGMP之經修飾甜乳清蛋白。
2. 如請求項1之配方，其中至少60%的蛋白質為不帶有CGMP或帶有減量CGMP之經修飾甜乳清蛋白。
3. 如請求項1或2之配方，其中該益生菌為雙叉桿菌(*Bifidobacteria*)或乳酸菌(*Lactobacillus*)。
4. 如請求項3之配方，其中該雙叉桿菌為長雙叉桿菌(龍根菌)BB 536(*Bifidobacterium longum* BB536)。
5. 如請求項3之配方，其中該乳酸菌為LP乳酸菌(*Lactobacillus paracasei rhamnosus* GG)。
6. 如請求項1或2之配方，其含有雙叉桿菌和乳酸菌。
7. 如請求項6之配方，其中該雙叉桿菌為長雙叉桿菌(龍根菌)BB 536且該乳酸菌為LP乳酸菌。
8. 如請求項1或2之配方，其中該蛋白質為完整的蛋白質。
9. 如請求項1或2之配方，其中該蛋白質為部分水解蛋白質。
10. 如請求項1或2之配方，其中該蛋白質係以2g/100 kcal之最大比例存在，較佳為1.85，最佳為介於1.8和1.85g/100 kcal之間。
11. 如請求項1或2之配方，其中該帶有減量CGMP之乳清蛋白係表示至少60%之總蛋白質，較佳為至少70%之總蛋白質。

12. 如請求項1或2之配方，其進一步包含至少一種LC-PUFA。
13. 如請求項12之配方，其中該LC-PUFA包含與ARA有關或無關之DHA。
14. 如請求項1或2之配方，其進一步具有一低量之電解質。
15. 一種促進嬰兒或幼兒生理發展之營養組合物，其包含一蛋白質來源、一脂質來源、一碳水化合物來源和一益生菌，其中至少40%的蛋白質為不含有CGMP或含有減量CGMP之乳清蛋白。
16. 如請求項15之營養組合物，其中該嬰兒或兒童生理發展之特徵為減少未成熟器官之負荷。
17. 一種促進嬰兒或幼兒胃腸舒適之營養組合物，其包含一蛋白質來源、一脂質來源、一碳水化合物來源和一益生菌，其中至少40%的蛋白質為不含有CGMP或含有減量CGMP之乳清蛋白。
18. 一種發展嬰兒或幼兒健康腸道菌叢之營養組合物，其包含一蛋白質來源、一脂質來源、一碳水化合物來源和一益生菌，其中至少40%的蛋白質為不含有CGMP或含有減量CGMP之乳清蛋白。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)