

(1)

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關一種低乳糖部分水解之嬰兒配方。

【先前技術】

食物過敏係一種在攝取某種食物之後逐漸產生的免疫學媒介臨床徵候群。伴隨食物過敏的不良反應常為立即的免疫球蛋白E (IgE) 媒介反應，也稱為食物蛋白過敏。Host A., et al., Dietary Products Used in Infants for Treatment and Prevention of Food Allergy, Arch. Dis. Child 81:80-84 (1999)。此食物蛋白質過敏的徵候包括血管水腫，蕁麻疹，濕疹，氣喘，鼻炎，結膜炎，嘔吐，及其他過敏性反應。

牛奶過敏是最常見的兒童食物蛋白過敏，且發生於所有嬰兒的約2%至3%。Sampson H.A., Food Allergy. Part 1: Immunopathogenesis and Clinical Disorders, J Allergy Clin Immunol. 103:717-728 (1999)。對於嬰兒之中牛奶過敏的普遍性之一種可能的解釋在於在最慣用的嬰兒配方所含完整牛奶蛋白質為嬰兒所接觸的最早期且最常見的食物過敏原。此外，嬰兒可能特別易受牛奶過敏所影響，因為彼等的腸黏膜對於未完全消化的巨分子具有比成人更大的穿透性之故。Moran R., Effects of Prolonged Exposure to Partially Hydrolyzed Milk Protein, J. Pediatr. 121:S90-S94 (1992)。

(2)

雖然尚未有已知的處理可完全治癒牛奶過敏，不過可經由食用水解蛋白質配方來防止或減輕嬰兒的牛奶和其他食物過敏。已證實者，具有經部分和廣泛水解的蛋白質之嬰兒配方取代僅具有完整蛋白質的配方之食用才能減低未來嬰兒過敏症的風險。同上。因此，若嬰兒有家族性過敏病史，水解蛋白質配方的食用可以減低兒童在未來發展出過敏症的風險。

水解蛋白質配方可經鑑定為經廣泛和部分水解。含廣泛水解蛋白質的嬰兒配方（EHF）是以牛奶為基底，但該蛋白質係經用酵素處理過以分解大部分會引起過敏相關徵候的蛋白質。市售 EHF 的一例子為 Enfamil® Nutramigen®。其為一種供對牛奶和大豆配方中的完整蛋白質過敏之足月嬰兒所用的以酪蛋白為基底的低過敏性嬰兒配方。於另一方面，含經部分水解蛋白質的嬰兒配方（PHF）則係已經用酵素處理過以分解僅某些牛奶蛋白質者。

理想上，任何嬰兒配方，包括 PHF，應該儘可能接近地模擬人奶。在人奶中，有二種主要蛋白質，乳清蛋白和酪蛋白。乳清蛋白典型地構成人奶中約 60% 的蛋白質，而酪蛋白典型地構成約 40%。Lonnerdal, B., *Biochemistry and Physiological Functions of Human Milk Proteins*, Am. J. Clin. Nutr. 42:1299-1317 (1985)。

除了模擬人奶的蛋白質含量以外，PHF 也不應該引起或加重醣吸收的困難。以牛奶為基底的嬰兒配方中的主要醣為乳糖。乳糖是一種葡萄糖和半乳糖的雙醣且在體內需

(3)

要用酵素乳糖酶來消化乳糖。如果位於腸上皮細胞表面膜上的乳糖酶不以足量存在，則身體可能無法完全消化乳糖。此種常稱為乳糖不耐的狀況可能導致諸如下列徵候：腹部氣脹、脹氣、痙攣和腹瀉。

一種避免嬰兒乳糖不耐的有害副作用之方法為提供一種低乳糖嬰兒配方以用為營養補充或人奶取代。低乳糖嬰兒配方典型地具有小百分比的包含乳糖之醣。其餘醣含量是得自其他來源，如玉米糖漿固體食物。

有多種嬰兒配方已經被揭示出，但沒有一者能提供本發明之組合效益。例如，Martinez等人的美國專利第5,405,637號係有關牛奶蛋白質部分水解物和含有彼之嬰兒配方。不過，該專利並未揭示一種具有約0%和60%之間的乳糖含量之嬰兒配方。此外，雖然該參考文獻揭示在約6至9%之間的水解度，Martinez的參考資料之蛋白質水解物並未揭示具有本發明中所採用的蛋白質水解物之分子量。

給Kratky的美國專利第6,777,931號係有關具有低蘇胺酸含量的嬰兒配方組成物。雖然該參考文獻有討論到乳清蛋白和酪蛋白的使用。不過其所用乳清蛋白係經改質使得酪蛋白-glyo-巨肽(cGMP)已經被移除。此外，該參考文獻並未揭示具有如本發明中的特定分子量分布之部分水解物的嬰兒配方。

給Griffin等人的美國專利第6,162,472號係有關一種嬰兒配方，其包含酪蛋白和乳清蛋白且具有低於20%的乳糖含量，但未揭示部分水解物配方。

(4)

給 Braun 等人的美國專利第 6,171,621 號，給 Bindels 等人的美國專利第 6,863,918 號和給 Kamarel 的美國專利第 6,194,009 號都是有關以蛋白質水解物為基底的嬰兒配方和營養產品。不過，該等專利並未揭示一種具有在約 50：50 與 70：30 之間的乳清蛋白：酪蛋白比例之補充品或配方。此外，該等專利的部分水解物沒有揭示出具有本申請案中所用分子量的水解物。

【發明內容】

概述之，本發明係關於一種新穎的嬰兒配方，其包含一種由約 0% 和 60% 之間的乳糖所構成醣成，其中該百分比係以配方中所含醣的總重量為基準；及一含部分水解乳清蛋白和酪蛋白的蛋白質成分，其中乳清蛋白對酪蛋白的比例係在約 50：50 與 70：30 之間且其中該蛋白水解物具有如表 1 所示在相對於彼等的莫耳質量表出的分子量分布範圍上之肽分布。

表 1

莫耳質量(單位：道耳吞(Daltons))	分子量分布%
<500	11-20
500-1000	25-38
1000-2000	27-30
2000-3000	8-16
3000-5000	3-10
>5000	2-11

(5)

於經發現由本發明達成的數項優點之中，牛奶蛋白質部分水解物具有類似於人奶的蛋白質組成，具有改良的味道，和改良的乳化性質。此外，本發明包括比完整牛奶所致者較低的對IgG抗體反應之促發效應（priming effect）。如此，本發明可具有減低的免疫原性潛在性。

較佳具體實例之詳細說明

至此要詳細參照本發明具體實例，其一或更多實施例經敘述於下。每一實施例是經提出用以解說本發明，而非限制本發明。事實上，熟諳此技藝者都明白，在本發明中可作出各種修飾和變異而不違離本發明範圍或旨意。例如，經示出或敘述出為一具體實例的部分之特徵可用於另一具體實例中而產生又另一具體實例。

如此，本發明理應將此等修飾和變異涵蓋在後附申請專利範圍與其等效物的範圍之內。下面的詳細說明部分揭示出或可據此明白本發明的其他目的，特徵和方面。熟諳此技藝者要瞭解的是，本論述只是示範具體實例之描述，且無意用來限制本發明更廣意的諸方面。

定義

於用在本文中時，術語“低乳糖”意指低於100%，包括0%乳糖之乳糖含量。

術語“水解度”意指肽鍵被酵素性水解反應打斷的程度

(6)

。此測量顯示出在水解中斷開的特定肽鍵之數目相對於完整蛋白質中所含特定肽鍵總數之百分比。

術語“益生菌”(probiotic)意指一種可對寄主的健康施以有益的作用之微生物。

於用在本文中時，術語“益生素”(prebiotic)意指一種非可消化性食物成分，其可經由選擇性刺激在結腸內的一或有限數的細菌之生長及/或活性，使其能改善宿主的健康。

術語“個體”意指任何哺乳動物，較佳者為人類。

於用在本文中時，術語“嬰兒”意指小於約一歲大之人類。

於用在本文中時，術語“嬰兒配方”意指一種組成物，其經由作為人奶的取代物而滿足嬰兒的營養需求。在美國，嬰兒配方的含量是由在21C.F.R. Section 100, 106, 和107所述聯邦法規予以規定。此等法規界定大量營養素(macronutrient)、維生素、礦物質、和其他成分的含量，以期促進人類母奶的營養性質和其他特性。

發明

根據本發明，揭發一種新穎的嬰兒配方。該嬰兒配方具有低乳糖含量且包含一部分水解酪蛋白和乳清蛋白的混合物。該嬰兒配方的蛋白質部分水解物具有特定且獨特的分子量分布，而導致一種不同於先前技藝之產品。

本發明提供一種類似於人奶中所發現的乳清蛋白：酪

(7)

蛋白比例。於一特別具體實例中，該乳清蛋白：酪蛋白比例係在約 50：50 和 70：30 之間。於另一具體實例中，該酪蛋白：乳清蛋白比例為約 60：40。

在本發明所用之乳清蛋白可衍生自技藝中已知之任何來源。在一具體實例中，該乳清蛋白可源自甜乳酪製造所得原料乳清，自乳清蛋白濃縮物（WPC）（此係透過超濾（UF乳清），透過離子交換及/或電泳（ED乳清））而得，或來自乳清離析物，其係經處理以減低乳清中的乳糖含量。

於本發明中所用之酪蛋白也可衍生自技藝中已知之任何來源。例如，該酪蛋白可為酸酪蛋白或無脂牛奶固體（NFM）中的任一種。

乳清蛋白和酪蛋白兩者都可稀釋或重調成為包含在約 20% 和 25% 之間的總固體，及在約 40% 和 50% 之間的乾基蛋白質之溶液。

在本發明中，醣成分包含約 0% 和 60% 的乳糖。於本發明另一具體實例中，該醣成分包含在約 15% 和 55% 之間的乳糖。於本發明又另一具體實例中，該醣成分包含在約 20% 和 30% 之間的乳糖。在本發明一特別具體實例中，該醣成分包含在約 1 和 25% 之間的乳糖。在這些具體實例中，其他醣源可為技藝中已知之任何醣來源，諸如乳糖、葡萄糖、玉米糖漿固體、麥芽糊精、蔗糖、澱粉、米糖漿固體和類似者。在一特別具體實例中，該醣成分包含約 25% 的乳糖和約 75% 玉米糖漿固體。

(8)

乳糖可為添加到嬰兒配方中或可自然存在於嬰兒配方的成分中。在本發明一具體實例中，乳糖係自然存在於乾燥水解物中。在此具體實例中，醣構成乾燥水解物的約30%和70%之間，在一特定具體實例中，醣構成乾燥水解物的約50%。

在本發明一具體實例中，該乳糖含量可為0%。在此具體實例中，可使用技藝中已知的任何方法處理該水解物以移除其乳糖含量。或者，可以使用無乳糖的奶蛋白質成分來製備嬰兒配方。

在本發明中，該蛋白質係經由使用一種蛋白水解酵素，蛋白酶N予以水解。蛋白酶N "Amano"在商業尚可得自Amano Enzyme U.S.A. Co, Ltd., Elgin, IL。蛋白酶N是一種蛋白水解性酵素製備物，是源自細菌種，枯草芽孢桿菌（*Bacillus subtilis*）。蛋白酶粉係經表明為“不少於150,000單位/克”，意指每一單位蛋白酶N為在pH7.0下於60分鐘內產生相當於100毫克酪胺酸的胺基酸之酵素的量。用於生產本發明嬰兒配方時，可以用以要水解的總蛋白質之約0.5重量%至約1.0重量%的含量來使用蛋白酶N。

以蛋白酶N進行的蛋白質水解典型地係在約50℃至約60℃的溫度下進行。該水解係發生一段期間以取得在約4%與10%之間的水解度。在一特定的具體實例中，該水解係發生一段期間以取得在約6%與9%之間的水解度。在另一具體實例中，該水解係發生一段期間以取得約7.5%的水解度。此種水解度水平可能需要約半小時至約3小時。

(9)

在水解期間必須維持一固定的 pH 值。於本發明方法中，該 pH 值係經調整且維持在約 6.5 與 8 之間。在一特別具體實例中，該 pH 值係經維持在約 7.0。

爲了維持乳清蛋白、酪蛋白、水和蛋白酶 N 的溶液之最優 pH 值，可以使用氫氧化鈉及 / 或氫氧化鉀的鹼性溶液於水解期間調整 pH 值。若使用氫氧化鉀來調整 pH 值之時，經添加到溶液中的氫氧化鈉之量應該控制到使其在成品蛋白水解物中構成總固體之低於約 0.3%。也可以使用 10% 氫氧化鉀溶液來調整溶液 pH 至所欲值，其可在添加酵素之前或在水解程序期間調整以維持最優 pH。

在蛋白質水解期間添加到溶液的鹼性溶液之量可用恆 - pH 計或經由連續地且成比例地添加該鹼性溶液予以控制。該水解物可經由標準批式程序或以連續程序製造。

爲了更佳地確保蛋白質部分水解物的一致品質，要對該水解物施以酵素失活處理以終止水解程序。此種酵素失活處理步驟可包括在約 82°C 的溫度熱處理約 10 分鐘。或者，可經由加熱該溶液到約 92°C 的溫度約 5 秒使酵素失活。在酵素失活處理完成之後，可將該水解物以液態貯存在低於 10°C 之溫度。

在本發明一具體實例中，根據本文中所述方法製造出的液體蛋白質部分水解物可就其本身使用且與其他成分摻合而製造嬰兒配方。或者，可經由將該液體水解物噴乾製成粉末形式的部分水解物。此經噴乾的水解物即可摻加到嬰兒配方中。於另一具體實例中，可將液體部分水解物經

(10)

由蒸發濃縮且隨後乾噴。再度地，此經噴乾的水解物即可摻加到嬰兒配方中。具有所述部分水解蛋白的嬰兒配方可用技藝中已知的任何嬰兒配方調配方法予以調配。

本發明之嬰兒配方可為營養完全者且典型地包含適當類型和含量的脂質、醣、蛋白質、維生素和礦物質。其脂質或脂肪之量典型地可從約3變異至約7克/100仟卡(kcal)。脂質來源可為技藝中已知的任何者，包括植物油如棕櫚油、大豆油、棕櫚油脂、椰子油、中鏈甘油三酸酯油、高油酸葵花油、高油酸紅花油和類似者。蛋白質量典型地可從約1變異至約5克/100仟卡。醣的量典型地可從約8變異至約12克/100仟卡。

該嬰兒配方可包含益生菌。此技藝中已知之任何益生菌都可為此具體實例中所接受。在一特別具體實例中，該益生菌係選自乳酸桿菌屬(Lactobacillus)和雙叉桿菌(Bifidobacterium)所組成之群組。

於本發明另一具體實例中，該嬰兒配方可包含一或多種之維生素。技藝中已知之任何維生素都可為此具體實例所接受。本發明維生素可包括乳酮糖、半乳寡醣、果寡醣、異麥芽寡醣、大豆寡醣、乳蔗糖、木寡醣、和龍膽寡醣。

在本發明另一具體實例中，該嬰兒配方可包含其他的成分諸如：長鏈多不飽和脂肪酸(LCPUFA)。適當的LCPUFA包括，但不限於， α -亞麻油酸、 γ -亞麻油酸、亞麻油酸、亞麻脂酸、二十碳五烯酸(EPA)、花生四烯

(11)

酸 (ARA)、和二十二碳六烯酸 (DHA)。在一具體實例中，該嬰兒配方包含 DHA。在另一具體實例中，該嬰兒配方包含 ARA。於另一具體實例中，本發明嬰兒配方包含 DHA 和 ARA 兩者。

在一具體實例中，DHA 和 ARA 兩者皆摻加於本發明嬰兒配方中。在此具體實例中，其 ARA : DHA 重量比典型地為從約 1 : 3 至約 9 : 1。或者，此比例可從約 1 : 2 至約 4 : 1。在另一選擇中，此比例可為從約 2 : 3 至約 2 : 1。在一特別具體實例中，此比例為約 2 : 1。

在本發明一具體實例中，DHA 之有效量典型地為從約 3 毫克每公斤體重每日至約 150 毫克每公斤體重每日。在本發明一具體實例中，DHA 的量為約 6 毫克每公斤體重每日至約 100 毫克每公斤體重每日。於另一具體實例中，該量為從約 10 毫克每公斤體重每日至約 60 毫克每公斤體重每日。於又另一具體實例中，該量為從約 15 毫克每公斤體重每日至約 30 毫克每公斤體重每日。

本發明所用嬰兒配方中的 DHA 量典型地為從約 5 毫克 / 100 仟卡變異至約 80 毫克 / 100 仟卡。在本發明一具體實例中，該 DHA 之量為從約 10 毫克 / 100 仟卡變異至約 50 毫克 / 100 仟卡；且在另一具體實例中，其為從約 15 毫克 / 100 仟卡變異至約 20 毫克 / 100 仟卡。在本發明一特別具體實例中，DHA 量為約 17 毫克 / 100 仟卡。

在本發明一具體實例中，ARA 之有效量典型地為從約 5 毫克每公斤體重每日至約 150 毫克每公斤體重每日。在本

(12)

發明一具體實例中，ARA量為從約10毫克每公斤體重每日變異至約120毫克每公斤體重每日。在另一具體實例中，該量為從約15毫克每公斤體重每日變異至約90毫克每公斤體重每日。於又另一具體實例中，該量係從約20毫克每公斤體重每日變異至約60毫克每公斤體重每日。

在本發明所用嬰兒配方中的ARA之量典型地為從約10毫克/100仟卡至約100毫克/100仟卡。在本發明一具體實例中，該ARA量係從約15毫克/100仟卡變異至約70毫克/100仟卡。在另一具體實例中，該ARA量係從約20毫克/100仟卡變異至約40毫克/100仟卡。在本發明一特別具體實例中，該ARA量為約34毫克/100仟卡。

DHA和ARA兩者皆可使用技藝中已知之標準技術補充在本發明中。例如，可經由置換一等量的通常包含於配方中的油，例如高油酸葵花油，將DHA和ARA加到補充品或配方中。如另一實施例中者，可經由置換一等量的通常包含於沒有DHA和ARA的配方中之其餘總脂肪摻合物而將包含DHA和ARA的油加到此補充或配方中。

DHA和ARA來源可為技藝中已知之任何來源。在本發明一具體實例中，DHA和ARA來源是單細胞油類，如在美國專利第5,374,567；5,550,156；和5,397,591號中所教導者，彼等的揭示內容整體以引用方式納入本文。無論如何，本發明不只限於此等油。DHA和ARA可為天然或精練過的形式。

在一具體實例中，DHA和ARA來源實質地無二十碳五

(13)

烯酸 (EPA)。例如，在本發明一具體實例中，該嬰兒配方含有低於約 16 毫克 EPA/100 仟卡；在另一實施例中，低於 10 毫克 EPA/100 仟卡；且於又另一實施例中低於約 5 毫克 EPA/100 仟卡。一特別具體實例中實質地不含 EPA。另一實施例為不含 EPA 到配方中甚至不含微量的 EPA。

本發明嬰兒配方具有特定分子量分布。此分子量分布展現出，相較於先前技藝的其他部分水解物之下為可接受的乳化作用和味覺品質。此外，此特定分子量分布經顯示會誘導出比完整奶蛋白質較少的血清 IgG 抗體效應。

在本發明一具體實例中，根據本文中所述方法製造出的部分蛋白水解物可以摻和到營養補充品中。該部分蛋白水解物可用液體形式使用且可摻合其他成分而製成一液體營養補充品。或者，可將該部分蛋白水解物噴乾且摻加到粉末營養補充品中。具有所述部分蛋白水解物之營養補充品可以使用技藝中已知的營養補充品調配方法予以調配。

使用尺寸排斥層析術 (SEC) 測定經由本文所述水解方法產生的水解物肽之分子量分布。特定言之，於一 50-毫升圓錐型離心管中，秤取足量的粉末嬰兒配方以提供 0.5 克的蛋白質。加入水分使此管達到 45 毫升的體積。將此混合物置放在一 Sarstedt D-5223 混合器中且混合 1 小時。在混合之後，經由增加另一份 5 毫克的水產生 1% 蛋白質溶液。製備一標準品儲液且也混合 1 小時。

分別地，在 1000-毫升燒杯中加入 14.91 克氯化鉀 (KCl)。經由在燒杯中加入 700 毫升的水將此 KCl 溶解。接

(14)

著將250毫升的乙腈和1.0毫升克的三氟乙酸加到該KCl溶液中（溶析劑）。使用0.2M K_2HPO_4 溶液將pH質調至3.0。

用該溶析劑填充一HPLC藥劑瓶且洗滌，保留約50毫升供樣品和標準品的稀釋所用。使用該溶析劑沖滌Hitachi L-6200 Intelligent Pump且用該溶析劑平衡管柱一小時。

在將樣品混合一小時後，吸取0.5毫升每一樣品於一玻璃螺旋蓋管中。也吸取5.0毫升二氯甲烷於每一管中。蓋好各管且經由倒轉四次予以混合。然後在200Xg下離心該等樣品5分鐘。

於樣品保留於離心中之同時，使用溶析劑（800微升+3200微升）稀釋標準品儲液1-5。吸取各約1毫升的每一標準品儲液於二個自動取樣器管瓶中的每一個內並將其覆蓋。

將離心過的樣品1-10之上層（水層）用溶析劑稀釋（100微升+900微升）。將管瓶裝載到自動取樣器盤中，其順序為：空白樣、標準品、樣品和第二標準品。將該盤安置到Hitachi自動取樣器內。將要運作的管瓶總數用自動取樣器前之按鍵鍵入自動取樣器程式中且操作該等樣品。其結果指示出蛋白質的分子量分布。

在一具體實例中，本發明部分水解物具有2,000之平均分子量與上文中表1所顯示的分子量分布範圍。

在另一具體實例中，本發明部分水解物具有表2中所顯示的分子量分布。

(15)

表 2

莫耳質量(單位：道耳吞(Daltons))	分子量分布%
<500	17
500-1000	35.1
1000-2000	30.9
2000-3000	9.6
3000-5000	4.2
>5000	2.8

下面諸實施例描述本發明各具體實例。在本發明申請專利範圍中之其他具體實例可由熟諳此技藝者從思考本發明說明書或實作獲得明白。該說明書與諸實施例一起係打算只認為是示範性而已，而將本發明範圍與旨意由實施例後面的申請專利範圍所表明。於諸實施例中，所有的百分比係以重量基準給出除非另有不同的表示。

【實施方式】

實施例 1

此實施例說明一種製造蛋白質部分水解物之方法。於初始，將 60.3 公斤之非奶固體（奶粉）和 37.4 公斤乳清蛋白濃縮物（60%）在一裝有 54℃ 水的槽內混合。此漿液具有在約 20% 與 23% 之間的總固體含量。然後測量此漿液的 pH 值。於漿液中加入氫氧化鈉和氫氧化鉀以調整該漿液 pH 值至 7.0。於調整 pH 之後，將 0.5 公斤的 Amano N 酵素加

(16)

到此漿液中。在將 Amano N 加到該漿液之後，用氫氧化鈉和氫氧化鉀連續調整 pH 值至 7.0 之 pH 值。加到漿液中之氫氧化鈉總量為 0.3 公斤。加到漿液中之氫氧化鉀總量 1.5 公斤。

使水解進行 90 分鐘，其時間是從添加 Amano N 小酵素至漿液中開始算。在 90 分鐘結束之後，將此漿液熱處理使酵素失活。該熱處理包括將漿液溫度提高至 82℃ 10 分鐘。此實施例中所得水解度在約 6% 與 9% 之間。然後將該漿液冷卻且噴乾而得粉末水解物。

實施例 2

此實施例說明可用來製備本發明嬰兒配方的成分之一具體實例。

表 3：水解物的一種具體化製作法

成分	公斤每 100 公斤乾燥水解物
無脂奶固體	60.3
乳清蛋白濃縮物	37.4
氫氧化鉀	1.5
酵素 (Amano N)	0.5
氫氧化鈉	0.3

在表 3 中之成分內也可以添加維生素。可加到配方中的維生素之例子包括維生素 A、維生素 D₃、維生素 E、維生素 K₁、硫胺素、核黃素、維生素 B₆ 鹽酸鹽、維生素 B₁₂、

(17)

菸鹼醯胺、葉酸、泛酸鈣、生物素和抗壞血酸。

在表3中之成分內也可以添加礦物質。可加到配方中的礦物質之例子包括磷酸鈣、甘油磷酸鈣、葡萄糖酸鈣、檸檬酸鈉、氯化鉀、檸檬酸鉀、磷酸鉀、磷酸鎂、硫酸亞鐵、硫酸鋅和硫酸銅。

實施例3

此實施例說明實施例1所得蛋白質部分水解物對於IgG抗體反應的促發效應。於在整個美國7家小兒科中對323個嬰兒進行研究。個體都是出生後不久加入的健康足月嬰兒。

嬰兒的母親表明母乳餵養的意願之嬰兒被分配至A組。嬰兒的母親選擇不以母乳餵養的嬰兒則以雙盲方式隨機地分配到B組或C組中任一組。B組中的嬰兒係接受包含實施例1中所得蛋白質部分水解物的嬰兒配方，C組中的嬰兒則接受一種市售以乳清蛋白為主的奶基配方（Enfamil，可得自Mead Johnson Co., Evansville, IN）。兩配方都包含相同量的蛋白質，醣和脂肪。

對所有地方的最大達4個月大之嬰兒，及對7個地方內的3個中年齡6和8個月之嬰兒以每月間隔進行評估。於加入時以及在年齡3、6和8個大時抽取血液以偵測對奶的血清抗體。IgG抗奶蛋白抗體係經由生物素-抗生物素蛋白酵素連結免疫吸著檢定法予以定量分析；IgG抗奶蛋白抗體係使用Burks等人所述酵素連結免疫吸著檢定法予以測定

(18)

。 Burks, A.W., et al., Antibody Response to Milk Protein in Patients with Milk Protein Intolerance Documented by Challenge, J. Allergy Clin. Immunol, 85 : 921-927 (1990) 。 對於在每 8 個月大年齡進行檢驗的嬰兒也抽取額外的血液以測量鐵蛋白和血紅素之血清含量及測定血細胞比容。

所有組在加入研究時對奶的 IgG 抗體之平均血清濃度都相可相比。不過，在餵配方 C 的嬰兒組中比餵母乳者（ A 組 ）或餵配方 B 者有明顯更大的血清對奶 IgG 抗體之增加。 B 組中此種較低的對奶 IgG 抗體濃度指示出完整牛奶蛋白質對 IgG 抗體反應的較大促發效應（ C 組 ）。如此， B 組的部分水解奶蛋白可能有減低的免疫原性潛在性。

在加入研究之時，於三組中在平均血清對奶 IgE 抗體濃度上經查係沒有明顯的差異。此外，在該研究從頭到尾，於諸餵奶法之間，在 IgE 含量上也沒有明顯的差異。在 8 個月大時，平均血清鐵蛋白、血細胞比容和血紅素等之值都在正常範圍之內，且在 3 組之間沒有明顯的差異。

實施例 4

此實施例說明使用根據本發明方法製備的蛋白質部分水解物補充之嬰兒配方一特別具體實例中。在此實施例中，醣的成分中乳糖佔約 23.5%。

(19)

表 4：嬰兒配方的營養資料

成分	每 100 公 斤
玉 米 糖 漿 固 體	44.256 公 斤
部 分 水 解 NFM 和 WPC 固 體	26.865 公 斤
脂 肪 摻 合 物	26.628 公 斤
單 細 胞 ARA 和 DHA 油 摻 合 物	0.709 公 斤
碳 酸 鈣	0.400 公 斤
磷 酸 鈣, 三 質 子	0.200 公 斤
氯 化 鉀	0.200 公 斤
氯 化 膽 鹼	0.134 公 斤
磷 酸 鎂	0.100 公 斤
L- 肉 鹼	0.010 公 斤
抗 壞 血 酸	162.900 克
肌 醇	39.887 克
牛 磺 酸	33.875 克
醋 酸 生 育 酚	25.278 克
維 生 素 A	7.871 克
菸 鹼 醯 胺	6.475 克
維 生 素 K ₁	5.454 克
泛 酸 鈣	3.299 克
維 生 素 B ₁₂	2.122 克
生 物 素 粉 末	1.608 克
維 生 素 D ₃	0.969 克
核 黃 素	0.755 克
硫 胺 素 HCl	0.601 克
吡 哆 醇 HCl	0.518 克
葉 酸	0.122 克
硫 酸 亞 鐵, 七 水 合 物	49.600 克
乳 糖	138.017 克
硫 酸 鋅	16.422 克
亞 硒 酸 鈉	0.018 克
硫 酸 銅	1.688 克
硫 酸 鎂	0.239 克

在此實施例中，乳糖是自然存在於部分水解 NFM 和 WPC 固體中。更特定言之，約 50% 的部分水解 NFM 和 WPC 固體構成乳糖。如此，彼等 NFM 和 WPC 固體中所含乳糖之量為約 13.433 公斤。在組合物中另含 138.017 克的乳糖。此使該嬰兒配方中有總量約 13.571 公斤的乳糖。

該嬰兒配方含有 44.256 公斤之玉米糖漿固體。總醣含量為 57.827 公斤，乳糖總含量只有 13.571 公斤。所以，乳糖構成嬰兒配方中總醣含量之 23.5%。

在此說明書中引述的所有參考文獻，包括但無限制地，所有論文、公開、專利、專利申請、呈現、教科書、報告、原稿、小冊子、書、網路公布、期刊論文和類似者，皆以彼等的整體以引用方式納入此說明書中。本文中的參考資料之討論僅摘要出彼等的作者所做出的主張，並非承認任何參考資料係構成先前技藝。申請人保留對所引述參考資料質疑其正確性和恰當性之權利。

雖然已經使用特定的術語、裝置和方法描述過本發明較佳具體實例，不過此等說明只為了闡明目的而已。所用言詞皆為描述言詞而非限制性者。要瞭解者，諳於此技者可做出改變和變異而不違離由後面申請專利範圍所敘述的本發明旨意或範圍。此外，應該要瞭解者，各具體實例的諸方面可整個或部分地互換。例如，雖然係以根據彼等方法作出的製造無菌液體嬰兒配方所用方法據例說明，不過仍涵蓋其他的用途。所以，後附申請專利範圍之旨意和範圍不應受其中所含較佳形式之描述所限制。

五、中文發明摘要

發明之名稱：低乳糖部分水解之嬰兒配方

本發明係有關一種低乳糖、部分水解之嬰兒配方。該嬰兒配方之醣成分包含 0% 和 60% 之間的乳糖，且該嬰兒配方之蛋白質成分包含部分水解乳清蛋白和酪蛋白，該蛋白質成分具有一特定之分子量。

六、英文發明摘要

發明之名稱：

LOW-LACTOSE PARTIALLY HYDROLYZED INFANT FORMULA

Field of Invention

The present invention relates to a low-lactose, partially hydrolyzed infant formula. The carbohydrate component of the infant formula comprises between 0% and 60% lactose and the protein component of the infant formula comprises partially hydrolyzed whey protein and casein, the protein component having a particular molecular weight.

七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：無

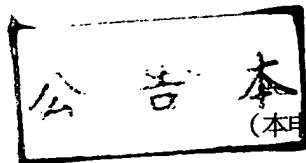
(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

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

(此處由本局於收
文時黏貼條碼)

修正頁
98年9月4日 補充 849642

發明專利說明書



(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

民國 98 年 9 月 修正

※申請案號：95118872

※申請日期：95 年 05 月 26 日

※IPC 分類：A23C 9/154, 9/152

一、發明名稱：

(中) 低乳糖部分水解之嬰兒配方

(英) Low-lactose partially hydrolyzed infant formula

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 美強生營養品公司

(英) MEAD JOHNSON NUTRITION COMPANY

代表人：(中) 1. 皮普爾 威廉

(英) 1. P'POOL, WILLIAM C.

地 址：(中) 美國印地安那州艾凡士維西洛伊德高速公路 2 4 0 0 號

(英) 2400 West Lloyd Expressway, Evansville, IN 47721-0001,
U.S.A.

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

三、發明人：(共 7 人)

1. 姓 名：(中) 納傑德拉 雷嘉法拉

(英) RANGAVAJLA, NAGENDRA

國 籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

2. 姓 名：(中) 江文勤

(英) CHIANG, WIN-CHIN

國 籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

3. 姓 名：(中) 嘉烈德 卡堤

(英) KHATIB, KHALED A.

國 籍：(中) 約旦

(英) JORDAN

公告本

修正頁
8月9日
補充

849642

4. 姓名：(中) 大衛 威森
(英) WYNSEN, DAVID A.
國籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

5. 姓名：(中) 葛伯 普斯基
(英) PUSKI, GABOR
國籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

6. 姓名：(中) 強 凡德夫
(英) VANDERHOOF, JON
國籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

7. 姓名：(中) 羅伯特 伯恩斯
(英) BURNS, ROBERT ALEXANDER
國籍：(中) 愛爾蘭
(英) IRELAND

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2005/06/01 ; 11/142,544 ☒ 有主張優先權

公告本

修正頁
8月9日
補充

849642

4. 姓名：(中) 大衛 威森
(英) WYNSSEN, DAVID A.
國籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

5. 姓名：(中) 葛伯 普斯基
(英) PUSKI, GABOR
國籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

6. 姓名：(中) 強 凡德夫
(英) VANDERHOOF, JON
國籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

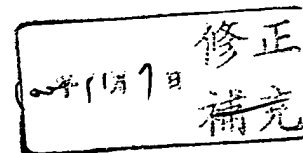
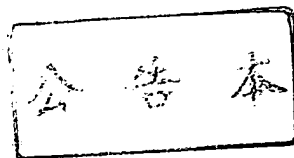
7. 姓名：(中) 羅伯特 伯恩斯
(英) BURNS, ROBERT ALEXANDER
國籍：(中) 愛爾蘭
(英) IRELAND

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2005/06/01 ; 11/142,544 ☒ 有主張優先權



附件 3A : 第 095118872 號申請專利範圍修正本

民國 100 年 11 月 7 日修正

十、申請專利範圍

1. 一種嬰兒配方，其包含醣成分和蛋白質成分，其特徵在於該蛋白質成分包含部分水解乳清蛋白和酪蛋白，其中乳清蛋白對酪蛋白之比例係在 50：50 與 70：30 之間且其中該蛋白水解物具有在相對於彼等的莫耳質量表出的如下分子量分布範圍上之肽分布：

莫耳質量(單位：道耳吞(Daltons))	分子量分布%
<500	11-20
500-1000	25-38
1000-2000	27-30
2000-3000	8-16
3000-5000	3-10
>5000	2-11

2. 根據申請專利範圍第 1 項之嬰兒配方，其中該蛋白水解物具有在相對於彼等的莫耳質量表出的如下分子量分布範圍上之肽分布：

莫耳質量(單位：道耳吞(Daltons))	分子量分布%
<500	17
500-1000	35.1
1000-2000	30.9
2000-3000	9.6
3000-5000	4.2
>5000	2.8

3. 根據申請專利範圍第 1 項之嬰兒配方，其中乳清蛋白對酪蛋白之比例為 60：40。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之嬰兒配方，其中該蛋白質成分的水解度係在 4%與 10%之間。

5. 根據申請專利範圍第 4 項之嬰兒配方，其中該蛋白質成分的水解度係在 6%與 9%之間。

6. 根據申請專利範圍第 1 項之嬰兒配方，其中該嬰兒配方另包含至少一種益生菌。

7. 根據申請專利範圍第 1 項之嬰兒配方，其中該嬰兒配方另包含至少一種維生素。

8. 根據申請專利範圍第 1 項之嬰兒配方，其中該嬰兒配方另包含長鏈多不飽和脂肪酸 (LCPUFA)。

9. 根據申請專利範圍第 8 項之嬰兒配方，其中該 LCPUFA 包含二十二碳六烯酸 (DHA) 或花生四烯酸 (ARA)。

10. 根據申請專利範圍第 8 項之嬰兒配方，其中 LCPUFA 包含 DHA，該 DHA 的量係在 3 毫克每公斤體重每日至 150 毫克每公斤體重每日之間。

11. 根據申請專利範圍第 8 項之嬰兒配方，其中 LCPUFA 包含 ARA，該 ARA 的量為在 5 毫克每公斤體重每日至 150 毫克每公斤體重每日之間。

12. 根據申請專利範圍第 7 項之嬰兒配方，其中該 LCPUFA 包含 DHA 及 ARA。

13. 根據申請專利範圍第 11 項之嬰兒配方，其中 ARA：DHA 比例為 1：3 至 9：1。

14. 根據申請專利範圍第 11 項之嬰兒配方，其中 ARA：DHA 之比例為從 1：2 至 4：1。

15. 根據申請專利範圍第 11 項之嬰兒配方，其中 ARA：DHA 比例為 2：3 至 2：1。

16. 根據申請專利範圍第 1 項之嬰兒配方，其中該嬰兒配方係呈粉末形式。

17. 根據申請專利範圍第 1 項之嬰兒配方，其中該嬰兒配方係呈液體形式。