(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104768383 B
(45)授权公告日 2018.10.16

(21)申请号 201380046880.X

(22)申请日 2013.07.09

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104768383 A

(43)申请公布日 2015.07.08

(30)优先权数据
PCT/NL2012/050489 2012.07.09 NL

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.03.09

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/NL2013/050520 2013.07.09

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2014/011040 EN 2014.01.16

(73)专利权人 N·V·努特里奇亚
地址 荷兰祖特梅尔

(72)发明人 C·C·M·范德布雷克
T·路德维格 M·米诺
R·E·M·韦迪尔芒 H·鲁伊斯

(74)专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285
代理人 张广育 姜建成

(51)Int.Cl.
A23C 3/033(2006.01)
A23L 33/185(2016.01)
A23C 21/04(2006.01)
A23C 21/06(2006.01)
A23J 3/08(2006.01)
A23J 3/10(2006.01)
A23J 3/14(2006.01)
A23L 33/00(2016.01)
A61K 9/00(2006.01)
A61K 35/20(2006.01)

(56)对比文件
EP 1314361 A1,2003.05.28,说明书实施例1.
EP 1314361 A1,2003.05.28,说明书实施例1.
CN 102413716 A,2012.04.11,说明书第0012,0017,0048,0052段.
US 2003/0104033 A1,2003.06.05,全文.
WO 2006/029298 A1,2006.03.16,全文.
EP 1972346 A1,2008.09.24,全文.
EP 1762147 A1,2007.03.14,全文.

审查员 丛文蓉

权利要求书2页 说明书15页 附图1页

(54)发明名称

用于制备具有减少的消化凝结的含蛋白质和脂质的组合物的方法

(57)摘要

本发明涉及一种制备组合物的方法，所述组合物包括至少两种不同的蛋白质，其中至少一种是酪蛋白和至少一种是抗凝结蛋白，所述方法包括如下步骤：a)将包括所述酪蛋白的第一液体组分热杀菌，所述酪蛋白的量为第一组分的总蛋白质含量的至少85重量%，b)将包括所述抗凝结蛋白的第二组分热杀菌，以及c)混合所述第一组分和所述第二组分从而得到其混合物。所得混合物可用作在上消化道中——更尤其是在胃中——具有减少的凝结的食物成分。

CN 104768383 B

1.一种制备组合物的方法，所述组合物包括至少一种脂质、以及两种不同蛋白质的混合物，其中至少一种是酪蛋白和至少一种是完整的抗凝结蛋白，所述方法包括如下步骤：

a)在至少100℃的温度下将包括所述酪蛋白的第一液体组分热杀菌，所述酪蛋白的量为第一组分的总蛋白质含量的至少85重量%，

b)在至少100℃的温度下将包括所述抗凝结蛋白的第二液体组分热杀菌，其中所述抗凝结蛋白选自植物蛋白；以及

从而步骤a)和b)中使用的经热杀菌的液体组分是含所述蛋白质的水性溶液、乳液或分散体，所述蛋白质的浓度为0.1至20重量%(w/v)；以及

c)混合所述第一组分和所述第二组分，得到所述蛋白质的混合物，其中所述第一液体组分和/或第二液体组分包括所述脂质，并且其中所述混合物具有的所述酪蛋白和所述抗凝结蛋白的重量比为20:1至1:3。

2.根据权利要求1的方法，其中所述抗凝结蛋白选自豆科蛋白。

3.根据权利要求1-2中任一项的方法，其中所述酪蛋白选自胶束酪蛋白、非胶束酪蛋白、酪蛋白酸钠、酪蛋白酸钙、酪蛋白酸钾和酪蛋白酸镁。

4.根据权利要求1或2中任一项的方法，其中至少所述第二液体组分包括所述脂质。

5.根据权利要求1或2中任一项的方法，其中所述抗凝结蛋白包括豌豆蛋白和/或大豆蛋白，或由豌豆蛋白和/或大豆蛋白组成。

6.根据权利要求1或2中任一项的方法，其中所述混合物具有的所述酪蛋白和所述抗凝结蛋白的重量比为19:1至1:2。

7.根据权利要求1或2中任一项的方法，其中所述混合物具有的所述酪蛋白和所述抗凝结蛋白的重量比为16:1至1:1。

8.根据权利要求1或2中任一项的方法，其中所述脂质选自植物油、动物脂肪和鱼油。

9.根据权利要求1或2中任一项的方法，其中步骤a)和/或步骤b)在所述第一液体组分和/或第二液体组分的均化步骤之前。

10.根据权利要求1或2中任一项的方法，其中所述步骤c)的混合在无菌条件下进行。

11.根据权利要求1或2中任一项的方法，还包括在步骤c)的混合之前，将经热杀菌的第一液体组分和/或经热杀菌的第二液体组分干燥以获得粉末的步骤。

12.根据权利要求1或2中任一项的方法，还包括在步骤c)的混合之后，将所述混合物干燥以获得粉末的步骤。

13.根据权利要求1或2中任一项的方法，其中步骤c)的所述混合物包括在液体中，且其中所述方法包括在步骤c)之后的步骤d)，其中将液体填充至盛放器中。

14.根据权利要求13的方法，其中所述液体无菌填充至盛放器中。

15.根据权利要求1或2中任一项的方法，其中相对于所述混合物的总干重计至少1重量%的碳水化合物，和/或至少0.1重量%的膳食纤维或其结合物添加至步骤a)和/或b)的所述组分中，和/或添加至步骤c)的所述混合物中。

16.根据权利要求1或2中任一项的方法，其中相对于所述混合物的总干重计至少10重量%的碳水化合物，和/或至少1重量%的膳食纤维或其结合物添加至步骤a)和/或b)的所述组分中，和/或添加至步骤c)的所述混合物中。

17.根据权利要求1或2中任一项的方法，其中步骤c)的所述混合物包括在液体组合物

中，且所述混合物在所述液体组合物中存在的量为1至20％(w/v)。

18.根据权利要求1或2中任一项的方法，其中步骤c)的所述混合物包括在液体组合物中，且所述混合物在所述液体组合物中存在的量为2至15％(w/v)。

19.根据权利要求1或2中任一项的方法，其中步骤c)的所述混合物包括在液体组合物中，且所述混合物在所述液体组合物中存在的量为4至12％(w/v)。

20.根据权利要求1或2中任一项的方法，其中步骤c)的所述混合物包括在液体组合物中，且所述混合物在所述液体组合物中存在的量为5至10％(w/v)。

21.根据权利要求1或2中任一项的方法，其中所述方法是用于获得减少或预防人的上消化道中的凝结的组合物。

22.根据权利要求1或2中任一项的方法获得的干燥或液体组合物，其中所述酪蛋白和所述抗凝结蛋白的重量比为20:1至1:3。

23.根据权利要求22的组合物，用于减少、预防或治疗胃肠逆流、肠道不适、逆流、吸入性肺炎、高胃残余量、呕吐、恶心、鼓胀、消化不适、胃肠痉挛、急腹痛、上消化道中的凝结和/或延迟的胃排空。

24.试剂盒，包括第一盛放器和第二盛放器，第一盛放器含有经热杀菌的完整的酪蛋白，为根据权利要求1或2中任一项的步骤a)所得的第一组分；第二盛放器含有经热杀菌的抗凝结蛋白，为根据权利要求1或2中任一项的步骤b)所得的第二组分，其中可将所述第一盛放器的内容物和所述第二盛放器的内容物混合而获得混合物，该混合物包含至少一种脂质并且具有的酪蛋白和抗凝结蛋白的重量比为20:1至1:3。

25.权利要求1-21中任一项的方法获得的组合物或根据权利要求22的组合物用于制备用于减少或预防人的上消化道中的凝结的产品的用途。

26.权利要求1-21中任一项的方法获得的组合物或根据权利要求22的组合物在制备用于肠内喂食的营养组合物的用途。

用于制备具有减少的消化凝结的含蛋白质和脂质的组合物的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及含蛋白质的营养组合物的领域。具体而言，本发明涉及上述组合物在上消化道中——更具体而言在胃中——的凝结。本发明旨在通过调整含蛋白质和脂质的营养组合物的制备方法来调节蛋白质的消化凝结和胃消化。

背景技术

[0002] 假设在上消化道中(尤其在胃中)蛋白质的凝结延迟胃排空。这可引起上消化道并发症，如逆流、肠胃不适、吸入性肺炎，并且当尚未意图此时带来饱腹感和饱胃的感觉。主要包含酪蛋白的营养组合物是由于它们的营养价值而为需要的，但这些组合物在胃中遇到的酸性条件下特别易于凝结。

[0003] 向需要其的受试者提供消化支持的一种方式是给予在胃中引起较低凝结水平的营养物。优选对于那些患消化道相关病症(如肠道不适、逆流、吸入性肺炎、高胃残留量(GRV)、呕吐、恶心、鼓胀和胃延迟排空)的受试者有可能减少消化凝结。另外，当旨在促进消化舒适、减少胃肠痉挛或急腹痛，则需要促进消化率。另一方面，如果意图使胃内容物更缓慢释放、营养物缓慢吸收、一定水平的饱腹感或饱足感，则营养组合物在胃中的一定水平的凝结可能是需要的。因此，具有影响胃凝结水平的能力可能是需要的。

[0004] 含有酪蛋白(尤其是酪蛋白酸钠)、植物性蛋白(例如大豆蛋白和/或豌豆蛋白)和脂质源的营养组合物是已知的。

[0005] 例如，US 2003/0104033教导了含40-95重量%的酪蛋白酸盐和5-60重量%的稳定化蛋白质的肠内制剂，所述稳定化蛋白质选自乳清蛋白和一种或多种选自大豆、玉米、马铃薯、稻和豌豆的植物性蛋白，最优选的植物性蛋白是大豆蛋白。该文献涉及在肠内制剂中减少乳化且未提及所述组合物的凝结性质。

[0006] 另一个实例是EP 1 972 346(WO2007/063142)，其公开一种含50重量%酪蛋白酸盐、25重量%乳清蛋白和25重量%豌豆蛋白的基于豌豆的蛋白质混合物。该文献未提及所述组合物的凝结性质。

[0007] 另一个实例为WO2010/131952，其中公开了一种减少蛋白质的消化凝结的方法。其中描述了在营养组合物中将酪蛋白和抗凝结蛋白结合减少胃凝结作用。除了在此提到的措施，该文献没有建议如何进一步减少含脂质源的营养组合物中凝结蛋白的胃凝结。

发明内容

[0008] 本发明人发现，包含所述酪蛋白和脂质的给定蛋白质组合物的胃凝结可通过调整营养组合物的制备方法而调节。例如，已观察到，凝结的减少远远多于基于(与脂质一起)包括在组合物中的酪蛋白和抗凝结蛋白的比例所预期的。因此，通过分别将酪蛋白和抗凝结蛋白热杀菌，可影响还含有脂质的营养组合物的蛋白质级分的消化凝结以实现理想的低凝结水平。

[0009] 因此，本发明涉及一种制备组合物——优选为营养组合物——的方法，所述组合物包括两种不同蛋白质的混合物以及至少一种脂质，在所述混合物中至少一种是酪蛋白和至少一种是抗凝结蛋白，所述方法包括如下步骤：

[0010] a)将包括所述酪蛋白的第一液体组分热杀菌，所述酪蛋白的量为第一组分中总蛋白质含量的至少85重量%，

[0011] b)将包括所述抗凝结蛋白的第二组分热杀菌，以及

[0012] c)混合所述第一组分和所述第二组分从而得到所述至少两种不同蛋白质的混合物，其中所述第一液体组分和/或所述第二液体组分包括所述脂质。

[0013] 优选地，所述混合物包括有效量的抗凝结蛋白，使得所述酪蛋白的凝结在受试者的胃中减少。为此，所述混合物优选具有的所述酪蛋白和所述抗凝结蛋白的重量比为20:1至1:3之间的任意值。优选地，此混合物为进一步包括所述脂质的营养组合物的一部分。

[0014] 优选地，至少所述第二液体组分包括所述脂质，优选在热杀菌期间。

[0015] 此外，本发明涉及一种制备组合物的方法，所述组合物包括酪蛋白和抗凝结蛋白的混合物以及脂质，所述酪蛋白和所述抗凝结蛋白的重量比优选为20:1至1:3，所述组合物用于减少或优选预防在上消化道中的凝结。

[0016] 本发明的方法包括步骤a)和b)，步骤a)涉及将包括所述酪蛋白的所述第一液体组分热杀菌，所述酪蛋白的量为第一组分(优选酪蛋白)的总蛋白质含量的至少85重量%；步骤b)涉及将包括所述抗凝结蛋白的所述第二液体组分热杀菌，所述抗凝结蛋白优选为豌豆蛋白或大豆蛋白或其组合、或其与乳清蛋白的结合物；然后混合两种组分，其中第一液体组分和/或第二液体组分包括脂质，以得到包括酪蛋白和抗凝结蛋白的混合物和脂质的组合物，其中酪蛋白和抗凝结蛋白的重量比为20:1至1:3。

[0017] 用于本发明方法中的优选的酪蛋白包括(或优选由……组成)胶束酪蛋白和/或酪蛋白酸盐蛋白质。优选的抗凝结蛋白包括(或优选由……组成)豆科蛋白(特别是豌豆和/或大豆)和/或乳清蛋白。可实施本发明的方法使得到的组合物包括酪蛋白(优选胶束酪蛋白和/或酪蛋白酸盐)和抗凝结蛋白(优选豌豆蛋白或大豆蛋白或其组合、或其与乳清蛋白的结合物)的混合物，其具有的酪蛋白和抗凝结蛋白的重量比为20:1至1:3，优选19:1至1:2，更优选16:1至1:1，最优选10:1至1:1。

[0018] 优选的脂质(如油和脂肪)包括含有如下定义的脂肪酸(如游离脂肪酸、酯、甘油单酯、甘油二酯、甘油三酯)和磷脂的化合物。所述脂肪酸包括饱和脂肪酸、单不饱脂肪酸和多不饱脂肪酸。优选包括α-亚麻酸。所述脂质可包括鱼油、微生物(包括海藻)油、植物油和/或动物脂肪，更优选鱼油和/或植物油(例如棕榈油、菜籽油和葵花油)。优选的鱼油包括长链ω-3脂肪酸，例如二十碳五烯酸(EPA)、二十二碳六烯酸(DHA)。

[0019] 此外，本发明的方法还包括干燥步骤以获得干燥组合物，如以粉末形式。如果需要干燥步骤，其可包括在步骤a)和b)的将第一液体组分和/或第二液体组分热杀菌之后，但在步骤c)的其混合之前，使得用至少干燥的经热杀菌的第一组分和干燥的经热杀菌的第二组分进行混合，其中第一组分和/或第二组分包括脂质。或者，在经热杀菌的第一液体组分与经热杀菌的第二液体组分在步骤c)中混合之后进行此干燥步骤，使得在步骤c)中用经热杀菌的酪蛋白和抗凝结蛋白与脂质的液体混合物进行混合，随后干燥，如得到粉末。

[0020] 优选地，此处提及的步骤c)包括经热杀菌的第一液体组分和经热杀菌的第二液体

组分(其中之一或两者包括脂质)的混合,以得到液体形式的脂质和酪蛋白和抗凝结蛋白的混合物。优选第二液体组分包括所述脂质。

[0021] 本发明的另一个方面涉及通过本发明方法获得的组合物。所述组合物包括脂质和至少两种不同的蛋白质,其中至少一种是酪蛋白(优选包括酪蛋白或由酪蛋白组成),且其中至少一种是抗凝结蛋白(优选包括豌豆、大豆或乳清蛋白或其组合,或由豌豆、大豆或乳清蛋白或其结合物组成)。所述组合物优选包括酪蛋白和抗凝结蛋白(二者重量比范围为20:1至1:3)的混合物和脂质。

[0022] 实施本发明的方法使酪蛋白和抗凝结蛋白分别热杀菌,即在热杀菌步骤之前它们没有相互混合。出乎意料地,通过本发明的方法可得到的包括酪蛋白和抗凝结蛋白的所述混合物和脂质的组合物,其特征在于当消化时具有减少的凝结特性。

[0023] 优选地,本发明的抗凝结蛋白和酪蛋白的所述混合物以液体形式构成组合物的1至20%(w/v),优选2至15%(w/v),更优选4至12%(w/v),最优选5至10%(w/v)。优选所述组合物是适于肠内喂养的液体营养组合物。

[0024] 在一个优选实施方案中,所述脂质占根据本发明得到的组合物的1至30重量%,更优选3至20重量%,最优选4至15重量%。

[0025] 本发明的另一个方面涉及通过本发明方法得到的组合物的用途,用于治疗患与上消化道(尤其是胃)中凝结有关的胃部疾病的人或患者,通过将通过本发明方法得到的组合物给予所述人。

[0026] 本发明的又一方面涉及一种提供减轻胃部疾病的方法,所述方法通过将通过本发明方法得到的所述组合物给予或提供给人。所述组合物的消耗用于在所述人或患者的胃中降低凝结物的粒径和/或减少凝结物颗粒的数量。这预期改善所述人或患者的胃内容物的胃消化和胃排空。因此,本发明还涉及通过本发明方法获得的组合物在减少或优选预防所述人或患者的上消化道(尤其是胃)中的凝结的用途。

[0027] 本发明也涉及本发明组合物的制备,所述组合物在减少或优选预防人或患者的胃中的凝结方面具有改善的性质。

[0028] 本发明也涉及本发明组合物在制备营养组合物中的用途,所述组合物在减少或优选预防人或患者的胃中的凝结方面具有改善的性质。

[0029] 本发明的另一方面涉及一种试剂盒,所述试剂盒包括第一盛放器(holder)和第二盛放器,所述第一盛放器含有通过步骤a)得到的经热处理的酪蛋白,第二盛放器含有通过步骤b)得到的经热处理的抗凝结蛋白,其中所述第一盛放器和/或所述第二盛放器还包括至少一种脂质。所述第一盛放器包括液体形式或干燥形式的所述酪蛋白,单独或二者还包括所述脂质。相反地,所述第二盛放器包括液体形式或干燥形式的所述抗凝结蛋白,任选地还包括所述脂质。优选地,至少所述第二盛放器包括所述脂质。

具体实施方式

[0030] 本发明的方法

[0031] 本发明旨在通过提供改进的提供组合物的制备方法来减少蛋白质的消化凝结,其中所述组合物包括脂质和蛋白质;优选该组合物是营养组合物。

[0032] 因此,本发明涉及一种制备组合物的方法,所述组合物包括至少一种脂质、以及两

种不同蛋白质的混合物，其中至少一种是酪蛋白且至少一种是抗凝结蛋白，所述方法包括如下步骤：

[0033] a)将包括所述酪蛋白的第一液体组分热杀菌，所述酪蛋白的量为第一组分的总蛋白质含量的至少85重量%，优选至少90重量%，更优选至少95重量%，

[0034] b)将包括所述抗凝结蛋白的第二组分热杀菌，以及

[0035] c)混合所述第一组分和所述第二组分以得到所述至少两种不同蛋白质的混合物，其中所述第一液体组分和/或第二液体组分包括所述脂质。

[0036] 优选地，所述混合物具有的所述酪蛋白和所述抗凝结蛋白的重量比为20:1至1:3。

[0037] 优选地，酪蛋白和抗凝结蛋白的混合物和所述脂质为营养组合物的一部分。优选地，所述酪蛋白存在的量为通过本发明方法得到的组合物的总蛋白的至少50%，最优选60至90重量%。

[0038] 优选地，根据步骤c)的酪蛋白和抗凝结蛋白的混合导致提供酪蛋白(优选胶束酪蛋白和/或酪蛋白酸盐)和抗凝结蛋白(优选豌豆或大豆蛋白或其结合物、或其与乳清蛋白的结合物)的混合物，其具有的酪蛋白和抗凝结蛋白的重量比为20:1至1:3。

[0039] 应理解，在本发明的上下文中，实施本发明方法的所述热杀菌步骤a)和b)使得在加热步骤a)和b)的过程中，第一液体组分和第二液体组分没有相互混合。为了确保这些组分如所意图地保持分离，所述第一和第二液体组分通常在分离的盛放器(holder)、容器(container)或任意其它合适的装置中热杀菌。

[0040] 在一个优选的实施方案中，所述第一液体组分包括的抗凝结蛋白少于15重量%，优选小于10重量%，更优选小于8重量%或最优选小于约5重量%，基于第一组分的总蛋白含量计。优选地，所述抗凝结蛋白包括豌豆、大豆和/或其组合(含或不含乳清蛋白)，或由豌豆、大豆和/或其结合物组成(含或不含乳清蛋白)。

[0041] 此外，优选第二液体组分基本不含酪蛋白。在本发明的上下文中，“基本不含”的含义理解为步骤b)的第二液体组分可仅包括少量的酪蛋白，例如相对于第二液体组分中存在的蛋白质的总量，酪蛋白的量优选为4重量%以下(或小于3%、2%、1.5%、1%、0.5%或甚至小于0.1%)。

[0042] 还优选第二液体组分包括的酪蛋白小于30重量%，优选小于15%，更优选小于8重量%或最优选小于约5重量%，基于第二液体组分的总蛋白质含量计，最优选基本不含酪蛋白。

[0043] 进一步优选，第二液体组分是基本不含酪蛋白。在步骤a)和b)中使用的经热杀菌的液体组分优选是含所述蛋白质的水性溶液、乳液或分散体，所述蛋白质的浓度为0.1至20重量%(w/v)(即1-200g/l)，优选1-20重量%，更优选2-15重量%，最优选4-12重量%或甚至5-10重量%。优选地，其pH范围为5-9，更优选6-8。

[0044] 优选选择在步骤a)和b)中所用的抗凝结蛋白和酪蛋白的量使所得混合物的特征在于酪蛋白和抗凝结蛋白的重量比为20:1至1:3，优选19:1至1:2，更优选16:1至1:1，最优选10:1至1:1。

[0045] 在一个实施方案中，在第一液体组分中酪蛋白的量为0.5至19重量%，优选1-14重量%，更优选2-11重量%，最优选3-9重量%，而在第二液体组分中的抗凝结蛋白的量为0.05-10重量%，优选0.1-8重量%，更优选0.2-6重量%，最优选0.3-5重量%。其它值可基

于酪蛋白和抗凝结蛋白的优选混合物及其在组合物中使用的量计算。

[0046] 作为在本发明方法的步骤a)和b)中将所述酪蛋白和抗凝结蛋白分别热杀菌的结果，用经热杀菌的酪蛋白和抗凝结蛋白实施混合步骤c)，所述酪蛋白和抗凝结蛋白在本发明方法的所述混合之前没有互相接触。在步骤c)中的所述混合优选涉及两种液体组分的混合，所述两种液体组分包括酪蛋白与抗凝结蛋白的所述混合物和至少一种脂质。优选地，所得混合液体的pH范围为5-9，更优选6-8。在步骤c)中所述混合发生之前将干燥步骤包括在本发明方法的情况下，在步骤c)中的所述混合优选包括混合干燥的第一组分和第二组分，以得到干燥组合物，例如粉末。在另一个实施方案中，将包括酪蛋白的干燥第一组分与包括所述抗凝结蛋白的所述液体第二组分混合，或将液体第一组分和干燥的第二组分混合。所述脂质包括在第一和/或第二液体组分中，优选至少或仅在所述第二液体组分中。

[0047] 优选的脂质(如油和脂肪)包括化合物，所述组合物含脂肪酸，例如游离脂肪酸，其酯、甘油单酯、甘油二酯、甘油三酯、以及甘油单酯和甘油二酯的磷酸酯(磷脂)。优选地，至少50重量%、更优选至少80重量%的脂质包括甘油三酯。所述脂肪酸包括饱和脂肪酸、单不饱和脂肪酸和多不饱和脂肪酸。脂质可包括鱼油(或微生物油，包括海藻油)、植物油和/或动物脂肪，更优选鱼油和/或植物油(例如棕榈油、菜籽油和葵花油)。优选的鱼油包括长链ω-3脂肪酸，例如二十碳五烯酸(EPA)、二十二碳六烯酸(DHA)。优选地，所述脂质占多不饱和脂肪酸的5至35重量%，占0.5至10重量%的α-亚麻酸(ALA)，基于总脂肪酸计。

[0048] 在一个优选实施方案中，所述脂质以液体形式占根据本发明获得的组合物的1至30重量%(w/v)，更优选3至20重量%，更优选4至15重量%。

[0049] 在同一个或另一个实施方案中，所述第一液体组分包含0至80重量%、优选0至30重量%、更优选0至10重量%的脂质，基于干燥物质计，特别是第一液体组分基本不含脂质。在同一个或另一个实施方案中，第二组分包含10至90重量%、优选20至80重量%、更优选30至75重量%的脂质，基于干燥物质计。优选地，在第一液体组分中所述脂质和蛋白质的重量比为0至4，优选0至1，最优选低于0.2。优选地，第二液体组分中所述脂质和蛋白质的重量比为0.4至5，优选0.6至4，最优选1至3。

[0050] 在本发明的方法中，在步骤a)和b)中的第一和第二液体组分的热杀菌用任意合适的方法进行，例如高压釜灭菌法(retort sterilisation)、超高温(UHT)处理或直接蒸汽喷射(DSI)。热杀菌包括加热至至少80℃、优选至少100℃、最优选至少110℃的温度。优选将所述温度施用足够长时间以完成杀菌，如在100℃至少1分钟，尤其至少5分钟，或根据温度持续更短或更长的时间。

[0051] 可在本发明的方法的步骤a)和/或b)中第一液体组分和/或第二液体组分的热杀菌之前或之后进行均化步骤。可使用普通技术人员已知的方法由普通技术人员完成所述液体组分的均化，例如在合适的温度摇动、搅拌、翻转或涡旋(vortexing)所述液体组分持续合适的时间段，以得到均化的液体。因此，在本发明的一个优选实施方案中，所述第一液体组分和/或第二液体组分的热杀菌包括均化的第一液体组分和/或均化的第二液体组分的热杀菌，然后在步骤c)中将其混合。在一个可选的实施方案中，首先根据步骤a)和/或b)将所述第一液体组分和/或第二液体组分热杀菌，然后是所述液体组分的均化步骤，之后进行步骤c)。在另一个可选的实施方案中，首先根据步骤a)和/或b)将所述第一液体组分和/或第二液体组分热杀菌，然后根据步骤c)混合，之后将组合物进行所述液体组分的均化步骤。

[0052] 在本发明方法的另一个实施方案中，包括至少一个干燥步骤。优选地，所述干燥步骤在步骤c)的混合之前进行，以使经加热的第一液体组分和经加热的第二液体组分是干燥的，如以得到粉末，然后将所述组分混合或干混(dry blended)。在该实施方案中，步骤c)包括混合干燥或经干燥的第一和第二组分，以得到其干燥混合物。因此，该粉末是至少一种脂质和分别经热杀菌的且经干燥的酪蛋白和抗凝结蛋白的混合物，所述混合物具有的所述酪蛋白与所述抗凝结蛋白的干重量比为20:1至1:3。

[0053] 或者，本发明方法的干燥步骤包括在步骤c)的混合之后，其中至少一种脂质以及第一和第二液体组分形式的所述混合物是干燥的，如以获得一种粉末。因此，该粉末是所述脂质与分别经热杀菌的酪蛋白和抗凝结蛋白的干燥混合物，所述混合物具有的所述酪蛋白和抗凝结蛋白的干重量比为20:1至1:3。作为另一个替代物，得到经部分干燥的混合物的预干燥步骤可以在混合步骤c)之前进行，且随后进行得到粉末的后干燥步骤。

[0054] 在本发明方法的另一个实施方案中，步骤c)中的混合是在无菌条件下进行。在一个优选的实施方案中，本发明的方法还包括在步骤c)之后的步骤d)，其中将液体产品无菌填充至盛放器中。这样的无菌填充使所述液体产品保持其贮存期限持续合适的时间，例如至少9个月。

[0055] 在本发明的一个优选实施方案中，在进行步骤a)、b)和/或c)任一个之前、过程中或之后加入其它食物组分。所述其它食物组分可加至经热杀菌的第一液体组分和/或经热杀菌的第二液体组分，随后混合或在步骤c)中第一组分和第二组分混合后加入，优选之后进行均化步骤。优选地，所述其它食物组分以食品级质量(意味着它们是无菌的、巴氏消毒的或过滤的)加入，这避免了组合物必须经历可能减少组合物的质量、保质期或稳定性等的任何其他处理步骤。

[0056] 所述其它食物组分通常包括常规的食物成分或要素，例如可消化碳水化合物、纤维、维生素、矿物质、单氨基酸、二肽、三肽和寡肽。在一个优选的实施方案中，所述其它食物组分选自至少1重量%、优选至少4重量%、最高达如20重量%的可消化碳水化合物和至少0.1重量%、优选至少0.5重量%、最高达如3重量%的膳食纤维，基于第一和/或第二液体组分的总重量计。或者，所述其它食物组分选自至少1重量%、优选至少10重量%、最高达如250重量%的可消化碳水化合物和至少0.1重量%、优选至少1重量%、最高达如25重量%的膳食纤维，相对于在步骤c)后获得的蛋白质的混合物的总重量计。

[0057] 在本发明的另一个实施方案中，在本发明的方法中加入其它蛋白质，例如在下文所定义的。优选地，所述其它蛋白质的量低于酪蛋白的水平。更优选地，所述其它蛋白质的量低于酪蛋白和抗凝结蛋白二者的水平。如果存在，所述其它蛋白质可在步骤a)中与酪蛋白一起热杀菌，或者在步骤b)中与抗凝结蛋白一起热杀菌，或与两者一起热杀菌。或者，所述其它蛋白，如果真存在，可单独热杀菌并在步骤c)中作为第三组分加入。所述的其它蛋白质起影响所述混合物的凝结状态的不同目的的作用，例如，并且如果需要，以提供补充抗凝结蛋白和酪蛋白的氨基酸的来源、改善感官性质或影响营养组合物的粘度。

[0058] 通过本发明方法得到的产品

[0059] 本发明还涉及至少一种脂质、酪蛋白和抗凝结蛋白的经热杀菌的混合物作为通过本发明方法得到的一种产品。在一个实施方案中，所述混合物包括在组合物中，尤其是包括在营养组合物中。优选地，所述混合物具有的酪蛋白(优选包括胶束酪蛋白或酪蛋白酸盐或

其结合，或由胶束酪蛋白或酪蛋白酸盐或其结合组成）与抗凝结蛋白（优选包括豌豆蛋白、大豆蛋白、乳清蛋白或其结合，或由豌豆蛋白、大豆蛋白、乳清蛋白或其结合组成）的重量比为20:1至1:3，或本文提到的任意比例。优选地，所述组合物是液体形式（为水性溶液、乳液或分散体）；然而，所述组合物也可以有利地为干燥形式，如粉末的形式。优选将包括所述混合物的组合物（尤其是营养组合物）热处理，尤其是杀菌或巴氏消毒、或（超）过滤。

[0060] 此外，当所述组合物是液体形式时，其pH范围优选为5-9，更优选6-8。

[0061] 在一个优选的实施方案中，在将组合物无菌填充至至少一个盛放器之前，步骤a）和b）中的液体组分的热杀菌是最后的热处理或杀菌步骤。

[0062] 优选地，抗凝结蛋白和酪蛋白的混合物（与或不与其它食物组分，优选与其它食物组分）以液体形式构成组合物的1-20％（w/v），优选2-15％（w/v），更优选4-12％（w/v），最优选5-10％（w/v）。更优选地，所述组合物是营养组合物，最优选所述组合物是液体肠内营养组合物。

[0063] 通过本发明方法获得的组合物中的至少一种脂质优选是油和/或脂肪，且包含含有如上定义的脂肪酸的化合物。因此，脂质可包括饱和脂肪酸、单不饱和脂肪酸（MUFA）、多不饱和脂肪酸（PUFA）、长链多不饱和脂肪酸（lcPUFA）如EPA和DHA，并可由鱼油、植物油和/或动物脂肪提供，更优选鱼油和/或植物油如棕榈油、菜籽油和葵花油。

[0064] 在一个优选实施方案中，所述脂质（优选油和/或脂肪）以液体形式占根据本发明获得的组合物的1-30重量％（w/v），更优选3-20重量％，最优选5-15重量％。

[0065] 以干燥形式，抗凝结蛋白和酪蛋白的混合物作为组合物的总重量的百分比的贡献取决于本文中提及的其它食物组分的存在。抗凝结蛋白和酪蛋白的混合物可用于多种食物组合物，例如但不限于，肠内喂食（enteral feeds）、管喂食（tube feeds）、抿喂食（sip feeds）或医疗食品，或用作制备此类喂食或食品的中间产品。因此，在该干燥形式包括文中提及的其它食物组分的情形下，抗凝结蛋白和酪蛋白的混合物的量为10-90重量％，基于组合物的总干重计。取决于所选的喂食或食物的类型，或其作为中间产品的用途，抗凝结蛋白和酪蛋白的混合物的量在8-90重量％、9-80重量％、10-70重量％、12-60重量％、13-50重量％、14-40重量％、15-30重量％之间变化，基于组合物的总干重计。

[0066] 优选地，在第一盛放器和/或第二盛放器中脂质的量为10-90重量％，基于总计两个盛放器的组合物的总干重计。更优选地，此量为10-80重量％、15-70重量％、18-60重量％、20-50重量％、25-40重量％，基于组合物的总干重计。优选在总组合物中总脂质和总蛋白质的重量比为1:9-9:1，更优选4:1-1:4，最优选3:1-1:2.5。

[0067] 在一个优选的实施方案中，本发明混合物是包括其它食物组分的组合物的一部分。所述其它食物组分优选以食品级质量存在，表示它们被热处理（如巴氏消毒或杀菌）和/或被（超）过滤。所述其它食物组分通常包括常规的食物成分或要素，例如可消化碳水化合物、纤维、维生素矿物质、单氨基酸、二肽、三肽和寡肽。在一个优选实施方案中，所述其它食物组分选自至少1重量％的碳水化合物和至少0.1重量％的膳食纤维，相对于由所述组合物包括的酪蛋白和抗凝结蛋白的混合物的总重量计。

[0068] 根据具体用途和其是否是完整食品（complete food）或食品补充剂，由本发明组合物包括的蛋白质、可消化碳水化合物和纤维的相对量可以变化。其蛋白质部分，尤其是包含本发明的所述混合物的蛋白质级分，在能量（4kcal/g）方面可为如8-90en.％。作为一种

完整食品，所述蛋白质部分优选为8-40en.％，更优选12-32en.％，最优选15-25en.％。其脂质部分在能量(9kcal/g)方面可为例如10en.％至92en.％。作为一种完整食品，所述脂质部分优选为10-60en.％，更优选15-50en.％，最优选20至40en.％。

[0069] 在本发明的另一个实施方案中，营养组合物包括的至少一种脂质、酪蛋白和抗凝结蛋白的混合物包含一种其它蛋白质，如下文中定义。优选地，在所述组合物中所述其它蛋白质的量低于酪蛋白的水平。更优选地，在所述组合物中所述其它蛋白质的量低于酪蛋白和抗凝结蛋白二者的水平。

[0070] 试剂盒

[0071] 此外，本发明涉及一种试剂盒，所述试剂盒包括第一盛放器和第二盛放器，第一盛放器包含通过步骤a)获得的经热杀菌的酪蛋白，所述第二盛放器包含通过步骤b)获得的经热杀菌的抗凝结蛋白，其中至少一种脂质存在于第一盛放器和/或第二盛放器中。优选地，经热杀菌的第一组分和/或经热杀菌的第二组分是干燥形式，优选作为粉末。清楚地，为了得到干燥形式的组合物，本发明的方法包括文中提及的干燥步骤。或者，经热杀菌的第一组分和/或经热杀菌的第二组分是液体形式。

[0072] 可混合所述第一盛放器的内容物和第二盛放器的内容物，以使获得的混合物包括至少一种脂质以及具有的酪蛋白(优选包括胶束酪蛋白和/或酪蛋白酸盐，或由胶束酪蛋白和/或酪蛋白酸盐组成)与抗凝结蛋白(优选包括豌豆蛋白、大豆蛋白、乳清蛋白或其结合物，或由豌豆蛋白、大豆蛋白、乳清蛋白或其结合物组成)的重量比为20:1至1:3，优选19:1至1:2，更优选16:1至1:1，最优选10:1至1:1。所述试剂盒的第一盛放器和第二盛放器的内容物是通过实施本发明方法的步骤a)和b)获得。

[0073] 含有通过步骤a)获得的经热杀菌的酪蛋白的第一盛放器包括的所述酪蛋白的量为第一组分的总蛋白含量的至少85重量％。含有通过步骤b)获得的经热处理的抗凝结蛋白的第二盛放器优选基本不含酪蛋白。

[0074] 优选地，第一盛放器的内容物以及第二盛放器的内容物为无菌的。

[0075] 优选地，所述第一盛放器和/或第二盛放器包括至少1重量％的碳水化合物和/或0.1重量％的膳食纤维。维生素和/或矿物质也可包括在第一盛放器和/或第二盛放器中。

[0076] 在第一盛放器和/或第二盛放器的内容物为液体形式的情况下，其总蛋白质含量为1至20％(w/v)，优选2至15％(w/v)，更优选4至12％(w/v)，最优选5至10％(w/v)。第一盛放器和/或第二盛放器中脂质的量优选为1至30％(w/v)，更优选3至20％(w/v)，最优选5至15％(w/v)。

[0077] 在第一盛放器和/或第二盛放器的内容物是干燥形式的情况下，抗凝结蛋白和酪蛋白的混合物的量为10至90重量％，基于总共两个盛放器的组合物的总干重计。更优选地，抗凝结蛋白和酪蛋白的混合物的量在10至80重量％、10至70重量％、12至60重量％、13至50重量％、14至40重量％、15至30重量％之间变化，基于组合物的总干重计。优选地，在第一盛放器和/或第二盛放器中脂质的量为10至90重量％，基于总共两个盛放器的组合物的总干重计。更优选地，该量为10至80重量％、15至70重量％、18至60重量％、20至50重量％、25至40重量％，基于组合物的总干重计。

[0078] 在一个优选实施方案中，试剂盒的第一盛放器和/或第二盛放器包括其它食物组分。所述其它食物组分优选是食品级质量，表示它们经热处理(如经巴氏消毒或灭菌)或经

(超)过滤,所述其它食物组分通常包括常规的食物成分或要素,例如可消化碳水化合物、纤维、维生素矿物质、单氨基酸、二肽、三肽和寡肽。在一个优选的实施方案中,所述其它食物组分选自至少1重量%的可消化碳水化合物和至少0.1重量%的膳食纤维,相对于由所述组合物包含的酪蛋白和抗凝结蛋白的所述混合物的总重量计。

[0079] 在本发明的另一个实施方案中,试剂盒的第一盛放器和/或第二盛放器包括如下定义的其它蛋白质。优选地,在所述第一盛放器和/或第二盛放器中的所述其它蛋白质的量小于酪蛋白的水平。更优选地,在所述第一盛放器和/或第二盛放器中的所述其它蛋白质的量小于酪蛋白和抗凝结蛋白两者的水平。

[0080] 作为凝结蛋白的酪蛋白

[0081] 通常,凝结表示在酸和/或酶的影响下,通过将蛋白质的电荷降至等电点使得蛋白质去稳定化或聚集而形成蛋白质沉淀。在本方法的上下文中和通过本发明获得的产品中,酪蛋白优选是胶束酪蛋白和/或酪蛋白酸盐。因此,本文中的酪蛋白理解为包括酪蛋白、酪蛋白酸盐、胶束酪蛋白、酪蛋白酸钠、酪蛋白酸钙、酪蛋白酸钾和酪蛋白酸镁。优选地,所述酪蛋白是完整的酪蛋白,如完整酪蛋白和/或完整酪蛋白酸盐。在本文中,完整酪蛋白尤其指未水解的酪蛋白,即具有的水解度小于2%。

[0082] 胃消化试验

[0083] 为了评估含蛋白的组合物的凝结性质,开发出根据实施例1的胃消化试验。

[0084] 根据本发明,将含有5.8重量%(w/v)菜籽油(作为脂质源)的6重量%(w/v)蛋白质溶液,在如下定义的人造人唾液和人造人胃液的存在下,在生理合适的条件下(即在37℃下连续搅拌100分钟)培养,同时控制pH,以使蛋白质溶液的中性起始pH(优选pH为6)降至最后pH为2,然后将凝结物尺寸分级(size-fractioned),并测定不同级分的湿重。所述不同级分的湿重表示凝结程度的量度。

[0085] 文中所述人造人胃液为生理学上代表性的水性溶液,所述溶液含有50mM NaCl、15mM KCl、1mM $CaCl_2.H_2O$、15mM $NaHCO_3$、0.014%(w/v)胃蛋白酶(如猪胃,Sigma p7012)、0.019%(w/v)脂肪酶(米根霉(Rhizopus oryzae),DF 15K Amano Pharmaceutical Co,Ltd Nagoya),pH为4.0,其中在胃消化试验中使用45ml所述溶液。文中所述的人造人唾液为生理学上代表性的水性溶液,所述水性溶液含有100mM NaCl、30mM KCl、2mM $CaCl_2.H_2O$、0.065%(w/v)淀粉酶(Sigma A 6211),pH为6.3。

[0086] 在孵育后,使用筛子将所述组合物分成不同粒径的四个级分。这四个级分的特征如下:a)粒度为0.25mm以下,b)粒度为0.25mm至1mm,c)粒度为1至2mm,d)粒度大于2mm。特别地,认为具有尺寸大于1mm、或大于2mm的凝结物在延迟胃排空中起重要作用。然而,总凝结物——在本文中意味着尺寸大于0.25mm的全部颗粒——的量的减少被认为促进胃消化。单独的湿重级分的量通过称重每个单独筛及在其上的凝结物,然后减去相应筛子的重量而确定。

[0087] 通过抗凝结蛋白减少凝结

[0088] 现已出乎意料地发现,由本发明方法获得的至少一种脂质、酪蛋白和抗凝结蛋白的混合物,与通过先混合然后将两种蛋白质和至少一种脂质热杀菌而获得的相同混合物相比,在上消化道的通常条件下(尤其是胃的酸性条件下)具有减少的凝结的性质。

[0089] 应理解,胃中酪蛋白凝结的减少表示,在至少一种脂质的存在下将抗凝结蛋白加

入至酪蛋白中产生在凝结减少方面的协同作用，这超过数学计算预期的作用。

[0090] 因此，本文中的抗凝结表示，在至少一种脂质存在时与其结合的蛋白质具有减少酪蛋白凝结的作用。这种对凝结的减少作用可通过使用本文中描述的生理学上相关的胃消化试验而进一步表征。在一个优选实施方案中，抗凝结蛋白根据该消化试验表征，并且其作为当经历本发明的方法时以协同方式减少凝结物粒径的蛋白。与在热杀菌过程中不存在抗凝结蛋白的处理方法相比，其优选以可检测的方式减少直径为0.25mm以上的凝结蛋白的凝结物颗粒的平均尺寸。优选地，尺寸为0.25mm以上的颗粒的此减少量为至少10重量%。更优选地，抗凝结蛋白以可检测的方式减少1mm以上的颗粒的凝结物的量或减少1mm以上的颗粒的凝结物的至少10重量%。

[0091] 优选使用胃消化试验测定凝结的减少作用，所述试验在5.8%(w/v)菜籽油(作为脂质源)的存在下，使用6%(w/v)酪蛋白酸钠溶液和豌豆蛋白作为抗凝结蛋白。优选地，使用酪蛋白酸钠和抗凝结蛋白的重量比为70:30或60:40。

[0092] 优选选择抗凝结蛋白以提供与人营养需求相称的氨基酸谱。特别地，选择抗凝结蛋白以符合完全营养的WHO氨基酸谱建议(参见:WHO technical report series no.935-Protein and amino acid requirements in human nutrition:report of a joint FAO/WHO/UNU expert consultation,2007)。例如，抗凝结蛋白选自非乳制蛋白，优选自植物蛋白和/或微生物蛋白及其结合物。本发明的上下文中，“植物的(vegetal)”指的是来自植物来源的蛋白质，例如，源自植物，如胡萝卜、豌豆、鹰嘴豆、绿豌豆、豇豆、红豌豆、菜豆、羽扇豆、稻、大豆、扁豆、油菜、大麻、玉米蛋白、玉米(maize)、谷(corn)、大麦、亚麻、亚麻籽和小麦。可使用等同词语，例如“植物的(vegetable)”、“源自植物的(plant-derived)”。特别地，所述植物蛋白源自豆科植物(Fabaceae family(豆科))。微生物蛋白特别地包括真菌蛋白或海藻蛋白。

[0093] 根据本发明的优选实施方案，所述抗凝结蛋白为非乳制蛋白。优选地，非乳制蛋白选自植物蛋白、真菌蛋白和海藻蛋白。优选植物蛋白包括从如下植物获得的蛋白：谷物、豆类、芸苔科、十字花科、茄科、蝶形花科、胡萝卜、大麻或亚麻籽。真菌蛋白包括自蘑菇或酵母菌中获得的蛋白。

[0094] 更优选地，所述抗凝结蛋白或植物蛋白为豆科的豆类(豌豆、蚕豆)蛋白，例如豌豆蛋白或大豆蛋白，最优选如下进一步定义的豌豆蛋白。本发明组合物中所使用的抗凝结蛋白优选是完整的，即非水解的。

[0095] 乳清蛋白是根据本发明的另一合适的抗凝结蛋白，除了非乳制蛋白(特别是豆科蛋白)之外其可被便利地使用，比如重量比为9:1和1:9之间，特别是4:1和1:4之间。

[0096] 也可设想水解的乳制蛋白或乳蛋白——尤其是水解的酪蛋白——可以起抗凝结蛋白的作用。因此，在一个实施方案中，所述抗凝结蛋白选自水解的乳制蛋白、水解的乳蛋白、水解的乳清蛋白、水解的酪蛋白、水解的酪蛋白酸盐或其结合。此处水解的表示水解的蛋白已经历水解步骤，特别是至少2%的水解度，更特别是3至30%。所述水解的蛋白本身可容易获得或从市场购得。

[0097] 如本文中定义的，其它蛋白是一种非酪蛋白且不被认为是基于源自本文中所记载的胃消化试验的定义的抗凝结蛋白。这样的蛋白可以作为其它蛋白存在于本发明的组合物中，其水平不超过酪蛋白和抗凝结蛋白的总重量的50%，优选小于其25%。这样的其它蛋白

可在本发明方法中加至步骤a)和/或步骤b)的组分中，或在步骤c)中作为第三组分混合。优选地，这样的其它蛋白与酪蛋白分开加入，即在本发明方法的步骤a)之后加入，并更优选与抗凝结蛋白分开加入，即在步骤b)之后加入。

[0098] 具体的抗凝结蛋白

[0099] 为了本发明的目的，豌豆蛋白(优选完整豌豆蛋白)是优选的抗凝结蛋白。优选地，豌豆蛋白以有效量包括在所述混合物中，以使所述酪蛋白在受试者的胃中的凝结减少。

[0100] 豌豆蛋白可有效地作为根据本发明方法和由此获得的组合物的抗凝结蛋白，酪蛋白和抗凝结蛋白的重量比的宽范围表示为，如20:1至1:3或10:1至1:1、或4:1至1:1、或3:1至1:1、或10:1至1.5:1、或4:1至1.5:1、或3:1至1.5:1。相似的考虑适用于在所述方法和由此获得的组合物中作为抗凝结蛋白的乳清蛋白。如果存在，乳清蛋白优选以有效量包括在所述混合物中，以使所述酪蛋白在受试者的胃中的凝结减少。更优选地，包括的乳清蛋白的量相对较少(如10:1至1:1、或4:1至1:1、或3:1至1:1、或10:1至1.5:1、或4:1至1.5:1、或3:1至1.5:1)，其已经足以获得胃凝结的显著减少。因此，在一个优选实施方案中，所述抗凝结蛋白由豌豆蛋白和任选另外的乳清蛋白组成。

[0101] 豌豆蛋白相对便宜(平均来说，豌豆蛋白可能花费酪蛋白酸盐价格的约一半)，当豌豆蛋白加入至营养组合物中，其增加蛋白质含量同时保持非常低的成本。豌豆蛋白通常被大多数人良好耐受，其不含乳糖且不是常见过敏原。豌豆蛋白具有非常高的半胱氨酸含量，因此可补偿酪蛋白的半胱氨酸的不足量。此外，相比于酪蛋白，豌豆蛋白具有非常高的精氨酸，其是肌肉代谢所需要的且其促进体重的摄入同时减少体脂肪；豌豆蛋白具有非常高的赖氨酸，当和来源于谷类/谷物的其它植物蛋白相比，其是构建蛋白质肌肉需要的且其帮助保持瘦体重(lean body mass)。

[0102] 几种豌豆源对于普通技术人员来说是易得的，例如，来自Roquette(Lestrem,France)，其是从市售的黄豌豆获得的豌豆分离物，来自Cosucra Groupe Warcoing(Warcoing,Belgium)。其它豌豆蛋白源可源自绿豌豆(Pisum sativum)、豇豆(Vigna unguiculata)、鹰嘴豆(Cicer arietinum)和红豌豆(Pisum arvense)。

[0103] 在本发明的一个实施方案中，所述豌豆蛋白基本是完整形式或非水解的。在本发明的另一个实施方案中，所述豌豆蛋白是发酵的豌豆蛋白或豌豆蛋白水解物。

[0104] 在本发明的上下文中，“非水解的”蛋白等同于“完整”蛋白，表示所述蛋白没有经过水解处理。然而，在非水解蛋白源中可存在较少量的水解蛋白。在上下文中，“较少的”应该理解为10重量％以下的量。术语“约”应该解释为所给值的正或负10％的误差。

[0105] 对于本发明的目的而言，大豆蛋白(优选完整大豆蛋白)是另一个优选的抗凝结蛋白。优选地，大豆蛋白以有效量包括在所述混合物中，以使所述酪蛋白在受试者的胃中的凝结减少。大豆蛋白可用在本发明的方法中且包括在因此获得的组合物中，大豆蛋白的比例的宽范围如本文中所示，例如20:1至1:3的范围。酪蛋白和大豆蛋白的优选比例使中等水平(即10:1至1:1，或4:1至1:1、或3:1至1:1、或10:1至1.5:1、或4:1至1.5:1、或3:1至1.5:1)的大豆蛋白提供最显著的抗凝结作用。在一个优选实施方案中，所述抗凝结蛋白由大豆蛋白组成，或由豌豆蛋白和/或乳清蛋白的结合物组成。

[0106] 大豆蛋白是植物蛋白，其含有相对较高比例的人类健康所必需的氨基酸。几种大豆源对普通技术人员来说是易得的，例如，来自SolaeCompany(St.Louis,MO,USA)。

[0107] 在本发明的方法和制品的一个实施方案中，所述大豆蛋白是基本完整的形式或非水解的。

[0108] 在本发明的方法和制品的一个实施方案中，所述大豆蛋白是发酵的大豆蛋白，或大豆蛋白水解物。

[0109] 酪蛋白和抗凝结蛋白的混合物

[0110] 根据本发明在其所有方面(即通过本发明的方法获得的，包含于本发明方法获得的组合物中，包括于本发明的试剂盒中)的抗凝结蛋白和酪蛋白的混合物具有的酪蛋白和抗凝结蛋白的优选重量比为20:1至1:3。优选地，该重量比为19:1至1:2、18:1至1:1.5、17:1至1:1.25、16:1至1:1、15:1至1:1、14:1至1:1、13:1至1:1、12:1至1:1、11:1至1:1、10:1至1:1、9:1至1:1、8:1至1:1、7:1至1:1、6:1至1:1、5:1至1:1、4:1至1:1、3:1至1:1、2:1至1:1。

[0111] 或者，在所述混合物中，所述酪蛋白(尤其胶束酪蛋白或酪蛋白酸盐)和所述抗凝结蛋白(如豌豆蛋白或大豆蛋白或其结合物，或与乳清蛋白)的该范围的上限(用重量比表示)为20:1、19:1、18:1、17:1、16:1、15:1、14:1、13:1、12:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1或2:1。相反地，在所述混合物中，所述酪蛋白(如胶束酪蛋白或酪蛋白酸盐)和所述抗凝结蛋白(如豌豆蛋白或大豆蛋白或其结合物，或与乳清蛋白的结合物)的该范围的下限(用重量比表示)为1:3，优选1:2，更优选1:1.5，甚至更优选1:1、或1.2:1、或1.5:1、或1.8:1、或2:1、或2.2:1、或2.5:1、或2.8:1或3:1。优选地，在所述混合物中，所述酪蛋白(如胶束酪蛋白或酪蛋白酸盐)和所述抗凝结蛋白(如豌豆蛋白或大豆蛋白或其结合物，或与乳清蛋白的结合物)的重量比为约20:1、或约19:1、或约18:1、或约17:1、或约16:1、或约15:1、或约14:1、或约13:1、或约12:1、或约10:1、或约9:1、或约8:1、或约7:1、或约6:1、或约5:1、或约4:1、或约3:1、或约2:1、或约1:1、或约1:1.5、或约1:2。使用本文所指的胃消化试验，通过选择抗凝血蛋白的量和类型，确定减少给定的酪蛋白的胃凝结性质优选的准确比例是在普通技术人员的能力范围内。

[0112] 或者，所述混合物的酪蛋白(尤其是胶束酪蛋白或酪蛋白酸盐)和抗凝结蛋白(如豆科或其结合物或与乳清蛋白的结合物)的比例为95:5至25:75，在步骤c)获得的混合物中，以酪蛋白的重量%和抗凝结蛋白的重量%表示该比例。更优选地，该比例为90:10至33:67，85:15至40:60，70:30至50:50或60:40至50:50。

[0113] 优选地，本发明方法获得的组合物是液体组合物，其包括步骤c)获得的酪蛋白和抗凝结蛋白的所述混合物与至少一种脂质。

[0114] 液体组合物中包括的步骤c)获得的蛋白混合物的量占所述液体组合物的1至20％(w/v)，优选2至15％(w/v)，更优选4至12％(w/v)，最优选为所述液体组合物的5至10％(w/v)。更具体而言，本发明的步骤c)获得的蛋白质混合物的量占所述液体组合物的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20％(w/v)。最优选地，该液体组合物的蛋白质含量为6％(w/v)。

[0115] 应用

[0116] 由于例如疾病、医学病症、营养失调、医学失能、术后等各种原因，患者不能通过口服(通过食用或饮用)摄取食物以获得必需营养。因此，已知通过口服营养补充剂或管喂食来提供医学肠内营养。管喂食用于通过使用例如鼻饲管或鼻肠营养管的装置，或使用经皮内镜下胃造口术(PEG)或PEG-空肠-控食系统(jejuno-feeding system)，向那些不能通过

吞咽获取营养的患者提供营养。在本申请的上下文中，通过营养补充剂和/或通过喂养管(feeding tube)喂食的情况称作肠喂食，其包括所有上述管喂食系统，通过营养补充剂和/或通过饲管喂食中使用的营养物称为肠内营养物。该肠内营养物的使用可暂时用于治疗急性病症，或在慢性失能(chronic disabilities)情况下的终身治疗。在后一种情况中，起初，肠内营养物设计用于含有所有必需组分的长期给予。

[0117] 在一个实施方案中，包括通过本发明方法获得的抗凝结蛋白和酪蛋白的混合物和至少一种脂质的组合物用于减少、预防或治疗上消化道并发症，例如胃肠逆流、肠道不适、逆流、吸入性肺炎、高胃残余量、呕吐、恶心、鼓胀、消化不适、胃肠痉挛、急腹痛、上消化道中的凝结和/或延迟的胃排空，特别是在脆弱人群中，如住院的患者。

[0118] 在一个优选实施方案中，包括至少一种脂质和本发明所述混合物的所述组合物是给予人的营养组合物，优选给予从接受简单可消化营养物中受益的人，优选给予有消化道并发症的人，优选给予有消化疾病的人，优选给予住院患者，优选给予处于疾病状态的人、从疾病状态中正在恢复的人、营养失调的人、婴孩、婴儿和/或幼儿。优选地，所述给予包含口服给予，通过食用或饮用，优选通过管喂食肠内给予，含有本发明混合物的组合物。

[0119] 在一个方面，本发明涉及抗凝结蛋白在制备还包括酪蛋白的营养组合物的用途，用于减少、预防或治疗选自逆流、吸入性肺炎、高胃残余量(GRV)、呕吐、恶心、鼓胀和延迟的胃排空的上消化道病症或并发症。

[0120] 在一个方面，本发明涉及抗凝结蛋白(优选为一种或多种豆科蛋白质、或其结合物、或结合物或乳清蛋白)在制备还包括酪蛋白(优选胶束酪蛋白或酪蛋白酸盐)的营养组合物的用途，用于减少或预防所述酪蛋白在胃中的凝结。

[0121] 在一个方面，本发明涉及抗凝结蛋白(优选豆科蛋白质或其结合物)在生产还包括酪蛋白(优选胶束酪蛋白或酪蛋白酸盐)和至少一种脂质的营养组合物的用途，用于减少、预防或治疗上消化道并发症，例如，胃肠逆流、肠道不适、逆流、吸入性肺炎、高胃残余量、呕吐、恶心、鼓胀、消化不适、胃肠痉挛、急腹痛、上消化道中的凝结和/或延迟的胃排空，尤其是在脆弱人群中，如住院的患者。

[0122] 另一类可从本发明方法受益的受试者是婴儿。因此，在本发明的一个实施方案中，营养组合物是婴儿配方物、后续成长配方物和/或幼儿配方物。在本发明的一个实施方案中，营养组合物以合适形式用于给予婴孩、婴儿和/或幼儿。

[0123] 在本发明的一个实施方案中，营养组合物促进消化舒适、减少胃肠痉挛和/或减少急腹痛。

[0124] 优选地，(营养)组合物包括的本发明混合物与至少一种脂质可用于部分地或完全地替代、或补充人常规日常摄入的酪蛋白，所述酪蛋白通过常规方法制备，常规方法即为不包括根据本发明在步骤a)和b)中将酪蛋白和抗凝结蛋白分别热杀菌及在步骤c)将其混合的组合。优选地，在患与上消化道——尤其是胃——中的凝结相关的胃部疾病的人的饮食中包括的本发明的蛋白质混合物和至少一种脂质的量使得减少或优选预防人所患的与凝结相关的疾病。

[0125] 包括所述蛋白质混合物和至少一种脂质的本发明组合物优选具有完全食品的形式，即其可以满足使用者的全部营养需求。就其本身而言，组合物优选为液体形式，更优选为根据本发明的液体肠内组合物，就其本身而言优选每日剂量含有1000至2500kcal。依据

患者的病症，日剂量为约25至35kcal/千克体重/天。因此，对于70千克的人的常规日剂量包含约2000kcal。所述完全食品可为多个剂量单位的形式，如2000kcal/天的能量供应，每天使用本发明的1.0kcal/ml的液体肠内组合物8(250ml/单位)至2个单位(1l/单位)。优选地，所述组合物适于管喂食。

[0126] 尽管本发明的完全食品组合物可以——除了包括至少一种酪蛋白和至少一种抗凝结蛋白的本发明蛋白质混合物——包含其它蛋白质源，优选本发明的蛋白质混合物是唯一蛋白质源。本发明的蛋白质混合物优选占完全食品的5至40能量%，更优选8至32能量%，最优选15至25能量%。本发明蛋白质混合物的每日剂量优选为3kcal至10kcal/千克体重，更优选4至8kcal/千克体重，或优选每天每个患者0.75至2.5g蛋白质混合物，优选1至2g蛋白质混合物作为完全食品的一部分。

[0127] 优选地，所述组合物被包装、贮存和提供于容器中，例如塑料包或塑料袋等。已知多种这样的容器，例如本领域已知的500ml、1000ml和1500ml容器。应当注意的是，任何合适的容器可用于包装、贮存或提供本发明的营养组合物。

[0128] 在本发明的一个实施方案中，所述组合物为即用型液体形式且在使用前不需要复溶或混合。本发明组合物可管喂食或口服给予。例如，本发明组合物可在罐装物中、尖状物上和挂袋中提供。然而，组合物可以粉末形式提供给对此有需要的人，适于使用水性溶液或水复溶以制备本发明的组合物。因此，在本发明的一个实施方案中，本发明的组合物为粉末形式，并配有在水性组合物或水中溶解或复溶以得到本发明液体肠内组合物的说明。因此，在本发明的一个实施方案中，可通过优选在水性组合物(尤其水)中溶解或复溶粉末得到本申请的液体肠内组合物。

[0129] 现将通过几个实施例进一步说明本发明，但并不在此或因此限制本发明。

附图说明

[0130] 图1示出，酪蛋白酸钠和豌豆蛋白的蛋白质混合物和作为脂质源的菜籽油在胃内消化100分钟后，0.25mm至1mm(下部，黑色柱)、1mm至2mm(中部，空白柱)和大于2mm(上部，灰色柱)的凝结物的绝对湿重。1:酪蛋白酸钠:豌豆＝60:40比例；作为单一蛋白质混合物热杀菌，2:相同比例，分别热杀菌后混合的酪蛋白和豌豆。

[0131] 实施例

[0132] 实施例1

[0133] 蛋白质/脂质混合物的制备

[0134] 市售菜籽油、蛋白质含量为88重量%的酪蛋白酸钠、蛋白质含量为78重量%的豌豆蛋白作为起始物，用于得到制备的溶液。

[0135] 在去离子水中混合蛋白质源制备三种不同分散体(1、2a和2b)。通过混合酪蛋白酸钠和豌豆蛋白(酪蛋白酸钠和豌豆蛋白的重量比为60:40)和菜籽油而获得分散体1。分散体2a仅含有酪蛋白酸钠，分散体2b含有豌豆蛋白和菜籽油。对于所有分散体，随后用氢氧化钾将pH调至8.0。调节pH后，将三种不同的混合物在85℃加热30秒，然后进行均化步骤。在巴氏灭菌后，再次将pH调至8.0，调节干物质含量，得到所有分散体的最终蛋白质含量为6重量%(w/v)及最后脂肪含量为5.8重量%(w/v)。最后，将所有产物加入至200ml的玻璃瓶中，所述玻璃瓶在121.5℃蒸煮消毒16分钟。

[0136] 然后在胃消化试验中使用经杀菌的分散体1。在杀菌后混合分散体2a和2b，以获得60:40的酪蛋白酸钠和豌豆蛋白比例，然后进行胃消化试验。

[0137] 胃消化试验

[0138] 在电脑控制的培养基泵设置(Multifermentor fed-batch;DASGIP AG,Juelich,Germany)中，37℃时连续搅拌下，模拟制备的样品的胃消化和凝结持续100分钟。

[0139] 在每个试验中，使用150ml所得的蛋白质/脂质溶液作为起始体积。在每个试验中，加入总量45ml的人造胃液(50mM NaCl、15mM KCl、1mM $CaCl_2.H_2O$、15mM $NaHCO_3$、0.014％(w/v)胃蛋白酶(猪胃，sigma p7012)、0.019％(w/v)脂肪酶(Rhizopus oryzae,DF 15K Amano Pharmaceutical Co,Ltd Nagoya)；pH 4.0)。在两步中以不同的流速加入胃液。在开始两分钟内，使用225ml/h的流速。在试验的剩余时间内使用23ml/h的流速。另外，在试验开始的60分钟内，以固定速率将共计30ml的人造唾液(100mM NaCl、30mM KCl、2mM $CaCl_2.2H_2O$、15mM $NaHCO_3$、0.065％(w/v)α-淀粉酶(Sigma A 6211)；pH 6.3)连续加入至溶液中。

[0140] 通过在连续混合时加入1M的HCl，pH在100分钟内从开始的pH6.6降至最终pH2.0(开始时pH＝6.6，在8分钟时pH＝5.0，在15分钟时pH＝4.0，在42分钟时pH＝3.0，在100分钟时pH＝2.0)。如果需要，通过加入碱性溶液(1M $NaHCO_3$，3M NaOH)自动矫正酸化作用。

[0141] 凝结物的测定

[0142] 在胃消化后，将每个样品倒于金属筛，得到粒径a)大于2mm的级分、b)小于2mm且大于1mm的级分、c)小于1mm且大于0.25mm的级分、d)小于0.25mm的限制的级分。简言之，湿重级分通过称重每个单独的分别的筛及在其上的凝结物，然后减去每个筛的重量而测定。

[0143] 对照结果

[0144] 作为对照，评估溶液经胃消化的凝结性质，所述溶液含有浓度为6重量％(w/v)的作为唯一蛋白质组分的酪蛋白酸钠和浓度为5.8重量％(w/v)的作为脂质源的菜籽油。该对照样品在其经历下述胃消化试验后显示出了高的凝结物湿重水平(数据未示出)。

[0145] 样品结果

[0146] 在样品经历“蛋白质/脂质混合物的制备”所提及的处理后，在单一溶液经杀菌的与酪蛋白酸钠重量比为60:40的豌豆蛋白，以及菜籽油，得到凝结物总量为约45重量％，基于湿重计(图1，样品1)。然而，当通过先热杀菌后混合所述蛋白质得到豌豆蛋白以及酪蛋白酸钠和菜籽油的相同混合物时，每个独特化的级分的凝结物的量和全部凝结物的湿重显著减少(图1，样品2)。

[0147] 抗凝结蛋白的试验

[0148] 如果在上述实验中(实施例1的胃消化试验)，经热杀菌的蛋白质和经独立热杀菌的酪蛋白的混合物产生的大于0.25mm的凝结物级分湿重的量小于通过首先混合两种不同蛋白质组分然后将经混合的蛋白质组分热杀菌而制备的相同蛋白质混合物所产生的量的至少10％，则该评估的蛋白质被认为是本发明的抗凝结蛋白。

[0149] 应该可以理解的是，文中描述的当前优选实施方案的各种变化和修改对本领域的普通技术人员来说是显而易见的。可以进行这种变化和修改，而不偏离本发明的精神和范围且不减少其优点。因此，这样的变化和修改都被所附权利要求书所涵盖。

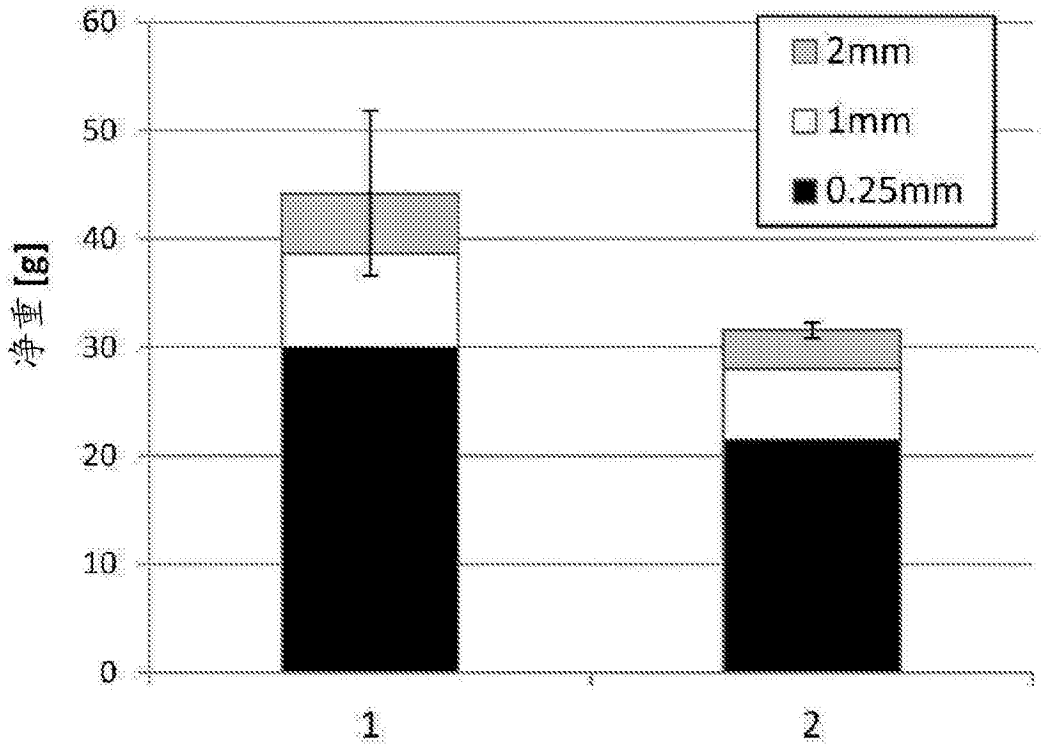


图1