

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A23L 1/305 (2006.01)

A23J 3/34 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03815499.4

[45] 授权公告日 2007 年 12 月 5 日

[11] 授权公告号 CN 100352374C

[22] 申请日 2003.6.13 [21] 申请号 03815499.4

[30] 优先权

[32] 2002. 7. 1 [33] EP [31] 02254622.0

[86] 国际申请 PCT/EP2003/006212 2003. 6. 13

[87] 国际公布 WO2004/002241 英 2004. 1. 8

[85] 进入国家阶段日期 2004. 12. 30

[73] 专利权人 荷兰联合利华有限公司

地址 荷兰鹿特丹

[72] 发明人 M·C·塔斯科 C·C·格哈德特

[56] 参考文献

EP1201137A1 2002. 5. 2

WO99/49741A 1999. 10. 7

US2002/0044988A1 2002. 4. 18

WO01/43563A1 2001. 6. 21

EP1034704A1 1999. 3. 12

US6207638B1 2001. 3. 27

CN1105818A 1995. 8. 2

乳清蛋白水解配方奶粉治疗牛奶蛋白过敏性湿疹的临床研究. 实用儿科临床杂志, 第 15 卷第 5 期. 2000

审查员 张 鑫

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 韦欣华 段晓玲

权利要求书 2 页 说明书 18 页 附图 1 页

[54] 发明名称

引发过饱的组合物

[57] 摘要

本发明提供了乳清蛋白和/或乳清蛋白水解产物在可食性组合物制备中的用途, 所述乳清蛋白和/或乳清蛋白水解产物刺激过饱肽缩胆囊素和胰高血糖素样肽的细胞释放。该可食性组合物可用来控制体重, 并具有对过饱的有益作用。也提供了可食性组合物。

1. 乳清蛋白水解产物在可食性组合物中的用途，该乳清蛋白水解产物能诱导胰高血糖素样肽和缩胆囊素的细胞释放，其中，在食用该可食性组合物之时或之后，乳清蛋白水解产物引发了增强的过饱感。

2. 乳清蛋白水解产物在可食性组合物中的用途，该乳清蛋白水解产物能诱导胰高血糖素样肽和缩胆囊素的细胞释放，其中，该组合物用来改善或控制体形、和/或控制体重、和/或控制热量摄入和/或帮助坚持饮食计划。

3. 根据权利要求 1 或 2 中任一项的用途，其中，所述乳清蛋白水解产物包含 β -乳球蛋白、 α -乳白蛋白或其混合物的水解产物。

4. 根据权利要求 3 的用途，其中， β -乳球蛋白和 α -乳白蛋白的水解产物的重量比为 5:1 - 1:5。

5. 根据权利要求 1 或 2 中任一项的用途，其中，乳清蛋白水解产物水解程度为 1 - 20%。

6. 根据权利要求 1 或 2 中任一项的用途，其中，乳清蛋白水解产物的所用总量为基于该组合物重量的 0.1% - 80 重量%。

7. 根据权利要求 1 或 2 中任一项的用途，其中，该可食性组合物是一种用于减肥或重量控制计划的食物组合物。

8. 根据权利要求 1 或 2 中任一项的用途，其中，该可食性组合物是膳食代用品。

9. 根据权利要求 8 的用途，其中，该膳食代用品是即可饮用的液体、由可溶性粉末产品生产的液体、汤、甜点、条糕、基于谷物或基于意大利面制品或基于面条的产品、或者可溶性粉末产品。

10. 根据权利要求 1 或 2 中任一项的用途，其中，该组合物是一种液体或流动性可食性组合物，其含有基于该组合物重量为 0.1 - 50 重量%的所述乳清蛋白水解产物，并且，其中可食性组合物中 50% 或更小的总热量由该蛋白质提供。

11. 根据权利要求 1 或 2 中任一项的用途，其中，该组合物是一种液体或流动性可食性组合物，其含有基于该组合物重量为 0.1 - 80 重量%的所述乳清蛋白水解产物，并且，其中该组合物还含有添加的维生素和/或矿物质，所述维生素和/或矿物质选自维生素 A、B1、B2、

B3、B5、B6、B11、B12、生物素、C、D、E、H 和 K 以及钙、镁、钾、锌和铁中的至少一种。

12. 根据权利要求 1 或 2 中任一项的用途，其中，该组合物是条糕形式的可食性组合物，并且含有作为乳清蛋白水解产物的 β -乳球蛋白、 α -乳白蛋白或其混合物的水解产物，所含总量为基于该组合物重量的 0.1 - 80 重量%。

13. 根据权利要求 1 或 2 中任一项的用途，其中，该可食性组合物用于减肥或重量控制计划。

14. 根据权利要求 13 的用途，其中，该可食性组合物是膳食代用品。

15. 根据前述任一项权利要求所定义的乳清蛋白水解产物在制备用于引发人或动物过饱的方法的根据前述任一项权利要求所定义的可食性组合物中的用途。

16. 根据前述任一项权利要求所定义的乳清蛋白水解产物在制备用于改善或控制体形、和/或控制体重、和/或控制热量摄入和/或帮助坚持饮食计划的方法的根据前述任一项权利要求所定义的可食性组合物中的用途。

引发过饱的组合物

发明领域

本发明涉及某些乳清蛋白和乳清蛋白水解产物在制备用来增强人或动物过饱感的可食性组合物中的用途。其也涉及通过使用这些乳清蛋白和乳清蛋白水解产物来控制体重的方法，以及含有它们的可食性组合物。

发明背景

在采用所谓西式饮食的国家中，肥胖的发生率和被认为超重的人的数量在上个十年来一直在增加。由于肥胖和超重与多种疾病相关联，比如心脏病、高血压和动脉粥样硬化，因此这种增加是一个大的健康担忧。另外，超重被大多数西方人认为是不迷人的。

这已经导致消费者对其健康日益增长的关心，并对有助于减小或控制日常热量摄入和/或控制体重和/或身体外表的产品产生了需求。优选地，这种产品能添加到普通食品中，或者该产品可在普通进餐之前、其间、之后或代替普通进餐食用。理想地，食用这种组合物应使消费者增加和/或延长过饱感、和/或拉长进餐间的时间间隔、和/或减少在其后进餐时所消费的热量。

认识到对于有效、方便地引发过饱的产品的需要，已经开展研究来寻找下述化合物：其能刺激某些与过饱感信号传导相联系或引起过饱感的肽的释放。这些肽在本文中称为“过饱肽”。这种过饱肽包括，例如，缩胆囊素（CCK）、肠抑制素（enterostatin）、促生长素抑制素、糊精、胰高血糖素样肽（GLP）、比如胰高血糖素样肽1（GLP-1）。

虽然已经提示很多分子和组合物在刺激前述过饱肽之一的释放中有活性，但是只有很小一部分已经从天然产物中分离出和/或应用于食品中。

美国专利 6207638 公开了一种刺激 CCK 释放的营养组合物，该组合物含有 a) 一种选自酪蛋白、乳清和大豆的蛋白质，b) 一种糖巨肽（glycomacropeptide），c) 一种长链脂肪酸，和 d) 可溶性和不溶性纤维。没有公开乳清蛋白水解产物，也没有给出通过乳清蛋白来使 CCK 和胰高血糖素样肽释放的任何教导。

WO 01/37850 公开了一种诱导胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 释放的乳蛋白水解产物。并没有发现用酪蛋白-糖巨肽刺激 CCK 的细胞释放。

WO 02/15719 公开了一种含有水解乳清蛋白的营养组合物, 用以提供来自该组合物的减轻的过饱作用。该营养组合物旨在用于遭受食欲降低的人, 比如是那些处于康复期和厌食的人。

WO 99/49741 公开了一种向有需要的患者提供谷氨酰胺的方法。该谷氨酰胺可以由乳清蛋白或乳清蛋白水解产物来提供。也可食用水解的甜乳清, 但没有给出合适类型的进一步细节。

US 2002/0044988 公开了刺激人体蛋白质合成从而改善肌肉维持和康复的组合物以及方法。在该组合物中使用了乳清蛋白水解产物。

EP-A-1 201 137 公开了一种富含半胱氨酸/甘氨酸的肽的制备方法。水解乳清分离物得以公开。

EP-A-1 034 704 公开了肠营养组合物, 其可以含有乳蛋白的水解产物。

WO 01/43563 公开了乳蛋白水解产物在组合物的使用, 所述组合物用来降低 I 型糖尿病的流行病学上确定的风险。

基于乳清的能量饮料也是本领域所公知的。Designer Whey Protein Blast 饮料 (出自 Next Proteins, California, 美国) 含有 β -乳球蛋白和 α -乳白蛋白, 并被用作构建肌肉的食物增补剂。该饮料含有极低水平的糖类、不含脂肪, 因而所提供的热量主要来自蛋白质。一瓶 20 美国盎司 (大约 600 ml) 的饮料不含脂肪、含有 1 g 糖类和 17 g 蛋白质。该饮料被特别说明不用于减肥。

生产含有 β -乳球蛋白和 α -乳白蛋白的饮料的粉、以及这种饮料都知道可用来降低血压。由 Davisco Foods International (Minnesota, 美国) 生产的粉中, 每 30 g 粉末产品含有 20 g β -乳球蛋白和 α -乳白蛋白、1 g 脂肪和 6 g 糖类。该粉可以与水或乳一起混合来生产饮料。没有公开过在过饱控制中的使用。该粉和饮料 (当用水或牛乳来制备时) 中总热量的超过 55% 由蛋白质成分提供。

然而, 尽管有上述开发, 但在本领域中仍然需求能为消费者提供良好过饱作用的可食性组合物, 尤其是对于那些希望控制热量摄入和/或体重的人而言。另外, 也需求这样的产品: 其有助于坚持饮食计划、尤其是热量控制饮食或其他控制热量摄入。也需求能用来辅助改

善或控制体形或体重的可食性组合物。

特别地，需求这样的可食性组合物：与常规食品或常规饮食/膳食代用品相比较，其能提供改善的过饱作用。需求这样的可食性组合物，其具有可接受口味以及提供良好过饱作用，比如该产品既不太甜又不太苦。

特别地，对于具有一种或多种上述作用和/或优点的膳食代用品，是存在需求的。

本发明寻求解决一个或多个上述问题。

特别地，本发明的一个目的是提供一种具有良好过饱作用的可食性组合物。

本发明的另一个目的是提供与常规食品或常规饮食/膳食代用品相比具有改善过饱作用的可食性组合物。

本发明的另一个目的是提供一种帮助消费者遵照饮食计划，从而控制体重和/或改善或保持体形的方法。

发明概述

令人惊奇地，现已发现某些乳清蛋白（WP）和/或乳清蛋白水解产物（WPH）提供了改善的过饱作用。不希望受理论约束，据信发生这种情况是因为它们刺激了不止一种过饱肽的细胞释放。

现已发现，刺激过饱肽缩胆囊素（CCK）和胰高血糖素样肽（GLP）（尤其是胰高血糖素样肽 1（GLP-1））的细胞释放的 WP 和 WPH 对于引发过饱是特别有效的。在食用含有它们的可食性组合物之后，这种 WP 和 WPH 增加了人所经历的过饱作用。据信，这两种过饱肽的结合释放（要么同时，要么逐步）导致了增强的过饱感。

本文中所述增强的过饱感指的是更显著和/或更快的过饱感（过饱化），和/或在进食后更持久的过饱感（过饱）。这种作用一般延长了进餐之间经过的时间，并能导致更少量的日常消费的食物和/或热量等。本文中所涉及的过饱包括被严格称为“过饱化”和“过饱”的过饱，包括“进餐结束”过饱和“进餐之间”过饱。

据信，体内 CCK 的细胞释放与在进餐结束时发生的过饱感（进餐结束过饱）相关，而 GLP 的细胞释放与在进食之后持续的过饱感（进餐之间过饱）相关。因此，CCK 释放被认为涉及在人食用足量膳食时发信号给人体，而 GLP 则被认为涉及给人体发出我们自前次进餐以来

依然过饱的信号。

现已同样发现，与其他乳蛋白、乳蛋白水解产物或非水解乳清蛋白比较，本发明的 WP 和 WPH 在给定浓度下显示出增加水平的诱导细胞 GLP 释放。

根据第一方面，本发明提供了乳清蛋白和/或乳清蛋白水解产物在可食性组合物中的用途，所述乳清蛋白和/或乳清蛋白水解产物能诱导胰高血糖素样肽和缩胆囊素的细胞释放，其中，乳清蛋白和/或乳清蛋白水解产物在食用可食性组合物时或之后引发了增强的过饱感。

本文中所用的术语“增强的过饱感”指的是，与在食用下述可食性组合物之后获得的过饱感相比较，在食用本发明可食性组合物上所获得的过饱感，前述可食性组合物具有基本上等量的热量和常量营养物质含量，但其中乳清蛋白和/或乳清蛋白水解产物被等量的牛乳蛋白所代替。

本发明的可食性组合物为人或动物的食用而设计。

根据第二方面，本发明提供了乳清蛋白和/或乳清蛋白水解产物在可食性组合物中的应用，该乳清蛋白和/或乳清蛋白水解产物能诱导胰高血糖素样肽和缩胆囊素的细胞释放，其中，该组合物用来改善或控制体形、和/或控制体重、和/或控制热量摄入、和/或有助于坚持饮食计划。

根据第三方面，本发明提供了一种在人或动物中引发过饱的方法，该方法包括以可食性组合物的方式向人或动物给予有效量的乳清蛋白和/或乳清蛋白水解产物的步骤，所述乳清蛋白和/或乳清蛋白水解产物能诱导胰高血糖素样肽和缩胆囊素的细胞释放。

根据第四方面，本发明提供了一种改善或控制体形、和/或控制体重、和/或控制热量摄入、和/或有助于坚持饮食计划的方法，该方法包括下述步骤：以可食性组合物的方式向人或动物给予有效量的乳清蛋白和/或乳清蛋白水解产物，所述乳清蛋白和/或乳清蛋白水解产物能诱导胰高血糖素样肽和缩胆囊素的细胞释放。

根据另一方面，本发明提供了一种含有蛋白质的液体或流动性可食性组合物，其中，所述蛋白质含有基于组合物重量为 0.15 - 50 重量%的乳清蛋白水解产物，所述乳清蛋白水解产物能诱导胰高血糖素

样肽和缩胆囊素的细胞释放, 并且, 可食性组合物中总热量的 50% 或更少由该蛋白质提供。

本文中所指“流动性”产品是一种液体、半液体、粉状或颗粒状产品, 当在有或没有应用压力下倾倒时, 其能流出容器, 即使该产品并不是以连续流的方式流出。该术语并不包括片状的产品(如具有诸如块、立方块等的成形固体形式), 因为这些不能流动, 也不包括在不能流动的物理状态下食用的产品, 比如冰淇淋。

本发明的液体或流动性可食性组合物给出了良好的过饱作用、可接受的感官性能(比如可接受的味道)、并在所用乳清蛋白和/或乳清蛋白水解产物的水平与从组合物中蛋白质总量获得的热量在产品中的百分比之间具有良好的平衡。这种结合尤其适合于膳食代用品。

根据另一方面, 本发明提供了一种液体或流动性可食性组合物, 该组合物重量的 0.1 - 80 重量%为乳清蛋白水解产物, 所述乳清蛋白水解产物能诱导胰高血糖素样肽和缩胆囊素的细胞释放, 其中该组合物还含有添加的维生素和/或矿物质, 所述维生素和/或矿物质选自于维生素 A、B1、B2、B3、B5、B6、B11、B12、生物素、C、D、E、H 和 K、以及钙、镁、钾、锌和铁中的至少一种。

根据另一方面, 本发明提供了一种条糕形式的可食性组合物, 其含有基于组合物重量的总量为 0.1 - 80 重量%的 β -乳球蛋白、 α -乳白蛋白或其混合物的水解产物。

在本发明所有上述方面中, 优选乳清蛋白水解产物。该优选的乳清蛋白水解产物含有 β -乳球蛋白、 α -乳白蛋白或其混合物的水解产物。

与使用只引发 CCK 或 GLP 之一释放的成分相比, 在由食用产品所获的过饱作用方面, 在可食性组合物制备中使用能同时引发 CCK 和 GLP 的 WP 和/或 WPH 是具有优势的。

本发明的优点包括过饱作用更大的功效, 比如增强的过饱感、在食用时不久便感到过饱、和/或在食用之后很长时间内保持过饱。这些优点尤其有益于遵守饮食计划或方案、和/或体重和/或体形的控制和保持。同时具有与帮助防止与超重有关的疾病相联系的长期优点。

除在操作和对比实施例、或其他明确表示的情况以外, 本说明书中表示材料的量或反应条件、材料的物理性能和/或用途的数值都

应理解为用单词“大约”来修饰。除另有说明外，所有数值以重量百分比表示。对于可食性组合物而言，除非另有说明，所有百分比都以基于组合物总重量的重量百分比来表示。

术语“含有”不是指局限于任何其后说明的要素，而指的是包含未具体指出的大或小功能价值的元素。换言之，所列的步骤、要素或选项不必是详尽的。而在使用单词“包括”或“具有”之时，这些术语与上述“含有”等同。

详细说明

过饱肽

本文中所用的缩胆囊素和“CCK”包括所有 CCK 家族的肽，包括（但不限于）CCK-4、CCK-8、CCK-22、CCK-23、CCK-24、CCK-25、CCK-36、CCK-27、CCK-28、CCK-29、CCK-30、CCK-31、CCK-32、CCK-33、CCK-39、CCK-58。

本文中所用的胰高血糖素样肽（GLP）和“GLP”包括所有 GLP 家族的肽，包括（但不限于）GLP-1 和 GLP-2。已经发现 GLP-1 是特别重要的。

通过使用本发明的 WP 和/或 WPH，可细胞释放出另外的过饱肽。这些肽的实例包括糊精、GRP-NMB、肠抑制素、ApoA-IV、胰高血糖素、促生长素抑制素（somastatin）PYY、瘦素（leptin）和多种细胞因子，比如 CNTF。

细胞释放

本文所述的诱导过饱肽的细胞释放指的是，在乳清蛋白（WP）和/或乳清蛋白水解产物（WPH）被合适的细胞摄取之后，通过那些细胞来诱导其释放，优选通过肠胃细胞。

本发明的诱导过饱肽细胞释放可以在体外测定，例如通过使用肠细胞系。合适的细胞系在本领域是公知的。实施例中所用的细胞是 GLUTag 细胞，其是来自肠内分泌瘤的 L 细胞系，所述瘤在胰高血糖素原-猿猴病毒（simian virus）40 大 T 抗原转基因小鼠的大肠中出现。这些细胞是市售的，在下述出版物中有进一步表述：Drucker D. J. 等人（1994），Activation of proglucagon gene transcription by protein kinase A in a novel mouse enteroendocrine cell line, Mol Endocrinol 8: 1646-1655.

实施例 1 和 2 进一步阐述了 CCK 和 GLP-1 的体外细胞释放。这些实施例中的信息引入这个部分作为参考。

不希望受理论约束，据信，当被试者（动物或人）摄取要求保护的 WP 和/或 WPH 时，直接或作为可食性组合物的部分，则刺激体内 CCK 和 GLP 的细胞释放，从而导致过饱作用。

这种细胞释放也可在体内测定，例如：在食用 WP 和/或 WPH 或含有其的可食性组合物之后，测定被试者血液中 CCK 和 GLP 水平的增加或出现。用来测定血液中 CCK 和 GLP 水平的合适技术是本领域所公知的，因而不必在此进一步说明。

当在至少 5 mg/ml 浓度下使用时，本发明的 WP 和/或 WPH 特别地在实施例 1 和 2 的体外细胞释放测试中显示出 CCK 和 GLP-1 的细胞释放。

不希望受理论约束，据信，本发明的 WP/WPH 可以通过至少一种下述机理来提供增强的过饱作用：

- 1) 触发了 CCK 从十二指肠和空肠粘膜 (I) 细胞的释放，和通过激素原转化酶 PCI/3 对大高血糖素原片断的处理，而触发了 GLP-1 从回肠和结肠末梢粘膜 L 细胞的释放
- 2) WP/WPH 中的 CCK 样肽可能激活引起收缩的胃幽门上的 CCK-A 受体，从而导致胃膨胀。胃膨胀激活了传入胃迷走神经上的受体，其然后通过孤束核 (NTS) 将信号传给下丘脑的过饱中心。
- 3) 在 WP/WPH 中的 CCK 样肽可能与在第四脑室基部与 NRS 相邻的 postema 区域中存在的受体相结合。第四脑室上的血-脑屏障是漏的，能允许像 CCK 这种相对小的肽通过。
- 4) WP/WPH 中的 CCK 样肽也可能直接与传入胃迷走神经上的受体相结合，所述受体直接将信息传给 NTS。

乳清蛋白和乳清蛋白水解产物

本文中所用的术语“能诱导胰高血糖素样肽和缩胆囊素的细胞释放的乳清蛋白和/或乳清蛋白水解产物”、“WP”和“WPH”包括所有下述物质：诱导前述两种过饱肽都发生细胞释放的单一乳清蛋白或乳清蛋白水解产物，和两种或多种乳清蛋白或乳清蛋白水解产物的混合物，其中即使在至少一种成分只诱导一种肽发生细胞释放的情况下，

所述混合物能诱导该两种肽的细胞释放。此处对 WP 和 WPH 的参考被用来指乳清蛋白和乳清蛋白水解产物的单数或复数应用。

WP 可含有任何一种能诱导胰高血糖素样肽和缩胆囊素的细胞释放的乳清蛋白。WPH 可含有任何一种能诱导胰高血糖素样肽和缩胆囊素的细胞释放的乳清蛋白水解产物。

水解乳清蛋白的合适方法包括化学方法（例如通过酸水解）或酶方法（包括用肽酶和细菌或植物蛋白酶来处理）、或者用细菌培养物来处理。可用来水解 WP 的合适酶的实例包括胃蛋白酶、胰蛋白酶和胰凝乳蛋白酶。

尤其优选的是，WPH 含有 β -乳球蛋白或 α -乳白蛋白的水解产物，最优选为其混合物。在混合物中 β -乳球蛋白或 α -乳白蛋白水解产物的重量比优选为 5:1-1:5，更优选为 4:1-1:4，比如 3.5:1-1:2。

可使用的一种特殊 WPH 含有 5-20 重量%的天冬氨酸、20-25 重量%的亮氨酸、5-20 重量%的赖氨酸和 10-32 重量%的谷氨酸。

WPH 可具有直到 20%的水解程度，优选为 1-15%，更优选为 2-10%，比如 5-9%。水解程度可通过 OPA 方法来测定（Lee KS, Drescher DG., Fluorometric amino-acid analysis with o-phthaldialdehyde (OPA), Int. J. Biochem 1978; 9 (7): 457-467)

WP 和 WPH 的重均分子量优选为约 1000 道尔顿-约 12000 道尔顿，优选为 2000 道尔顿-8000 道尔顿。优选的是，4-40 重量%、更优选 10-30 重量%的 WPH 具有 2000-5000 道尔顿的重均分子量，和/或 1-30 重量%、更优选 2-20%的 WPH 具有 5000-10000 道尔顿的重均分子量。

WP 和 WPH 在去离子水中的 10 mg/ml 溶液中，在 20 °C 下优选具有 6-9 的 pH 值，更优选为 6.5-8。

本发明的 WP 和 WPH 是本领域公知的，并且是市售的。WO 01/85984 A1 中公开了一种获得 WPH 的方法。WPH 的一个合适市售来源是来自美国明尼苏达州 Davigco Foods Inc 的乳清蛋白水解产物产品的 Biozate™ 系列。已经发现称为“Biozate1、3 和 5”的产品是特别适合的。

WP 和/或 WPH 用于可食性组合物的制备中。本文中所用的术语“制备”包括所有合适生产可食性组合物的技术，例如，混合、共混、均

质、高压均质、乳化、分散和/或胶囊化。WP 和/或 WPH 可通过任何合适的本领域公知方法来包含在可食性组合物中，这些方法取决于可食性组合物的类型。

WP 和/或 WPH 可经微滤或离子交换处理（要么作为水解产物或作为母体蛋白）。可用谷氨酰胺、丙氨酸、胱氨酸和支链氨基酸进行强化。

给予 WP 和/或 WPH 的方法

本发明也提供了上面所述方法，即通过给予有效量的 WP 和/或 WPH，来引发人或动物过饱，来改善或控制体形，来控制体重，来控制热量摄入和/或来帮助坚持饮食计划。

此外，本发明提供了一种方法，即通过向人或动物给予有效量的本发明 WP 和/或 WPH，来改变胃排空的速度、胃肠（GI）运输和/或从人或动物 GI 细胞的营养吸收。

根据本方法所给予 WP 和/或 WPH 的总有效量可根据被给予的人的需要而变化。一般每天给予 0.1 g - 150 g 的总量，优选为 1 g - 80 g，更优选为 5 g - 50 g。有效日用量可通过单剂或多剂来给予。

WP 和/或 WPH 可通过任何合适形式来给予动物或人，例如，作为胶囊、片剂、溶液、或者优选作为本文中所述可食性组合物的一部分，包括条糕和液体产品，比如即可饮用的产品。

可食性组合物

可食性组合物可以是营养组合物或增补物的形式（比如片剂、粉、胶囊或液体产品），食物组合物（产品）的形式，比如膳食代用品或饮料。

本文中所用的营养组合物或增补物指提供至少一种生物学上有益制剂的组合物或增补物，所述有益制剂比如是维生素、矿物质、微量元素、WPH 等，并且上述组合物或增补物用来补充通过正常饮食摄入中获得的这些制剂的量。

本发明的食物组合物可以是任何一种能配制成含有 WP 和/或 WPH 的食物，并且上述食物中也含有蛋白质、脂肪和/或糖类中的至少一种。优选的是，食物组合物是一种旨在用于减肥或重量控制计划的食物。这种产品一般地具有受控制的热含量，并且比等量“全热量”食物组合物具有更低的热含量，例如，所谓的“特种饮食”或“低热量”

产品。实例包括“低热量”饮料和“低热量”快餐产品，比如条糕。也优选该食物组合物是膳食代用品。

根据本发明任一方面的合适食物组合物可合适地选自基于乳的产品（比如基于乳的产品和饮料）、基于大豆的产品、面包和基于谷物的产品（包括意大利面制品和谷物制的条糕）、蛋糕、饼干、抹酱、水包油乳剂（比如调味品和蛋黄酱）、冰淇淋、甜点、汤、粉末汤浓缩物、沙司、粉末沙司浓缩物、饮料、运动饮料、健康条糕、果汁、糖食、快餐食物、即可食用的膳食产品、预包装膳食产品、干燥的膳食产品等。

本文中所指的膳食代用品指的是旨在每天代替一次或多次常规膳食的产品，其具有受控制的热含量，并且通常作为单一产品而食用。膳食代用品的实例包括：液体产品、比如乳或基于大豆的饮料，用来制备那些饮料的可溶性粉末以及由其制备的饮料，条糕，汤，基于谷物或面条或意大利面制品的产品，甜点、比如米饭布丁、奶油蛋羹等。膳食代用品通常被消费者根据热量控制饮食使用。

根据本发明，特别优选膳食代用品。已经发现它们能在具有受限热含量的同时以方便的形式提供良好的过饱作用。特别优选的是，膳食代用品是一种即可饮用的液体、一种由可溶性粉状产品生产出的液体、汤、甜点、条糕、基于谷物或基于意大利面制品或基于面条的产品、或者是一种可溶性或可分散的粉状产品。

可食性组合物可以是，例如，固体产品，粉状产品，片剂，胶囊，液体，可流动、可匙取、可倒出的或可涂抹的产品或条糕等。可食性组合物可以是一种粉末，其能与诸如水或乳等液体混合来生产液体或浆状产品（比如膳食代用品）。

可食性组合物含有基于组合物重量的总量为 0.1% - 80 重量%的 WP 和/或 WPH，优选为 0.1 - 40 或 50 重量%，更优选为 0.5 或 1 - 30 重量%，最优选为 2 或 5 - 20 重量%。可食性组合物优选含有基于组合物重量为 0.1 - 80 重量%、优选 1 - 50% 的 β -乳球蛋白、 α -乳白蛋白或其混合物的水解产物。

根据本发明的一实施方案，可食性组合物在每份中或每个作为单份的产品中可总共含有小于 20 g 的 WP 和/或 WPH，而不管是否使用上面提到的量。

如果可食性组合物是液体或流动性组合物，比如是液体膳食代用品或汤，则 WP 和/或 WPH 的总量优选为基于组合物总重量的 0.1 - 40 或 50 重量%，更优选 0.5 或 1 - 30 重量%，最优选 2 - 20 重量%。

根据本发明的一方面，可食性组合物是含有蛋白质的液体或流动性组合物，其中，蛋白质含有基于该组合物重量为 0.1 - 50 重量%的本发明 WPH，并且，可食性组合物中 50% 或更小的总热量由该组合物中的总蛋白质（包括 WPH）来提供。特别优选的是，该组合物含有基于该组合物重量的总量为 0.5 - 30 重量%的 WPH，可食性组合物中 40% 或更小的总热量由该组合物中的总蛋白质来提供。

根据本发明的另一方面，可食性组合物是一种液体或流动性组合物，其含有基于组合物重量为 0.1 - 80 重量%的本发明 WPH，并进一步含有添加的维生素和/或矿物质，所述维生素或矿物质为选自于维生素 A、B1、B2、B3、B5、B6、B11、B12、生物素、C、D、E、H、K 以及钙、镁、钾、锌和铁中的至少一种。

如果可食性组合物是条糕或其他固体产品，比如条糕膳食代用品这样的产品，则 WP 和/或 WPH 的量一般为基于该组合物总重量的 0.1 - 80 重量%，优选 0.1 - 40 重量%。特别优选的是，条糕组合物含有基于组合物重量的总量为 0.1 - 80 重量%的 β -乳球蛋白、 α -乳白蛋白、或其水解产物、或者其混合物。为了避免怀疑，这种组合物不包括粉状或颗粒状组合物。

可食性组合物一般含有除 WP 和/或 WPH 以外的蛋白质。组合物中蛋白质的总量优选为该可食性组合物的 0.1 - 30 或 40 重量%。优选的是，该组合物含有 0.5 - 25 重量%的总蛋白质、优选 1 - 20 重量%。在液体或流动性组合物中，所含蛋白质提供了最高到 50% 的可食性组合物的总热量，更优选为 20% - 50%，最优选为 25 - 50%。对于其他类型的可食性组合物而言，这些量是优选的但并非是必需的。

可食性组合物可含有可食性脂肪，基于组合物重量优选其量为最高到 60 或 70 重量%，更优选 0.5 - 30 或 35 重量%、最优选 0.75 - 10 或 20% 的脂肪。任何合适的脂肪都可与植物脂肪一起使用，特别优选的是，例如，植物脂肪、植物油、胡桃油、种子油、或其混合物。可使用饱和或不饱和（单不饱和或多不饱和）脂肪。

可食性组合物也可含有一种或多种糖类，基于组合物重量其量优

选为 1-95 重量%，更优选为 5-70 重量%，最优选 10-60 重量%，比如 15-50 重量%。可使用任何合适的糖类，比如蔗糖、乳糖、葡萄糖、果糖、玉米糖浆、麦芽糖糊精、淀粉、改性淀粉、或其混合物。

可食性组合物也可含有膳食纤维，例如基于组合物重量其量为 0.1-40 或 50 重量%，优选 0.5-20 重量%。

可食性组合物可含有乳制品，比如奶、酸奶、酸乳酒、干酪或奶油，基于组合物重量其量例如为最高到 70 重量%，优选为 1-50 重量%。可供选择地，可食性组合物可以是基于大豆蛋白的，并使用相同量的大豆蛋白。对这些成分的加入情况进行选择，从而在可食性组合物中包含所需量的蛋白质、脂肪和糖类等。

可食性组合物可含有一种或多种乳化剂。可使用任何合适的乳化剂，例如卵磷脂，蛋黄，来自蛋的乳化剂，二乙酰酒石酸的单、双或三甘油酯，或者单、双、三甘油酯。组合物中可含有基于组合物重量为 0.05-10 重量%、优选 0.5%-5 重量%的乳化剂。

可食性组合物也可含有稳定剂。可使用任何合适的稳定剂，比如淀粉、改性淀粉、植物或微生物胶、果胶或明胶。组合物可含有基于组合物重量为 0.01-10 重量%、优选 1-5 重量%的稳定剂。

基于可食性组合物重量可食性组合物可含有最高到 60 重量%的水果或植物片或颗粒、浓缩物、果汁或果泥。优选该组合物含有 0.1-40 重量%、更优选为 1-20 重量%的这些成分。这些成分的量取决于可食性组合物的类型，例如，汤一般比基于奶的膳食代用饮料含有更高水平的植物。

可食性组合物也可含有基于组合物重量为 0.1-15 重量%的可食性盐，优选为 3-8 重量%。可使用任何可食性盐，例如氯化钠，氯化钾，柠檬酸、乳酸、苯甲酸、抗坏血酸的碱金属或碱土金属盐，或者其混合物。也可使用钙盐，比如氯化钙和酪蛋白酸钙。

可食性组合物可含有一种或多种常规量的降低胆固醇制剂。可使用任何合适的、已知的降低胆固醇制剂，例如异黄酮、植物甾醇、大豆提取物、鱼油提取物、茶叶提取物。

可食性组合物可含有基于组合物重量为最高到 10 或 20 重量%的微量成分，所述微量成分选自添加的维生素、添加的矿物质、草、香料、调味品、香味剂、抗氧化剂、着色剂、防腐剂、或其混合物。优

选地，该组合物含有 0.5 - 15 重量%、更优选 2 - 10% 的这些成分。特别优选的是，组合物含有添加的维生素和矿物质。这些可通过使用维生素预混合料、矿物质预混合料或其混合物来进行添加。可供选择地，维生素和/或矿物质可单独地进行添加。优选地，这些添加的维生素和/或矿物质选自维生素 A、B1、B2、B3、B5、B6、B12、生物素、C、D、E、H、K 以及钙、镁、钾、锌和铁中的至少一种。也可包括碘、锰、钼、磷、硒和铬。

可食性组合物中蛋白质、脂肪、糖类和其他成分的量可根据组合物的产品形式而变化，也可按照需要，根据国家或地区的法律而变化。

如果可食性组合物是一种膳食代用品，则每份膳食代用品中，产品的热含量优选为 50 千卡 (kcal) - 600 千卡，更优选为 100 千卡 - 500 千卡，最优选为 150 或 200 千卡 - 400 千卡。

可通过任何的本领域公知的方法来制备组合物，这些方法对于本领域技术人员而言是公知的，因而不必在此作进一步说明。

可食性组合物可关于下述中任一项或多项由人或动物食用：肥胖或超重的治疗；改善或保持体形；帮助遵守饮食计划，比如来控制、减小或保持体重；延长进餐之间经过的时间；控制、保持或减小日常热量摄入；抑制食欲。

WP 和/或 WPH 可在可食性组合物制备中应用，与食用基本上营养相当但不含有 WP 和/或 WPH 的组合物相比，该组合物（在被人或动物食用之后）引发了延长的胃排空时间，或延长的胃肠 (GI) 运输或延长的从 GI 细胞营养吸收。

本文中所指的营养可以是消费者可从其获得生理上益处的任何食品成分。实例包括常量营养，比如糖类、脂肪和蛋白质，以及微量营养，比如维生素、矿物质和痕量元素。虽然纤维不被人体所吸收，但在本文中被认为是营养。虽然水对人体提供益处，但其不被认为是营养。

对含有本发明 WP 和/或 WPH 的组合物的食用可作为饮食计划的一部分，比如那些旨在减小或控制体重的饮食计划。例如，参加计划的被试者可以更能减小、控制或保持其体重，比如通过参加饮食计划更长时间和/或坚持更接近计划，因为他们对于快餐或过量食用所感到的诱惑更小。本文中所用的术语“饮食计划”包括那些为控制体重和

由于医学原因参加的计划。

本发明的另一个优点是其提供了治疗肥胖，或改变体内胃运输或营养摄取的方法和组合物，该组合物能简单地食用，而不必像一些在肥胖治疗中使用激素时发生的那样进行注射。

通过下述实施例对本发明进一步作出说明，这些实施例应理解成非限制性的。本发明范围的其他实施例对于本领域技术人员而言是显而易见的。

实施例

实施例 1 和 2: GLP 1 和 CCK 在培养的 GLUTag 细胞中的受刺激释放

1. 材料

a) 乳清蛋白水解产物

所用的乳清蛋白水解产物是 Biozate 1，其是由美国明尼苏达州 Davisco Foods International Inc., Le Sueur 所出售的材料。Biozate 1 含有经水解的 β -乳球蛋白和 α -乳白蛋白的混合物。

Biozate 1 的技术规格如下。pH 为 8.0。由下文中所指的 OPA 方法测定，所获水解程度为 5.5 ± 1.5 。经 SEC-HPLC 测定，分子量分布图（道尔顿）为：30-45% 为大于 10000，7-12% 在 5000-10000 的范围内，15-25% 在 2000-5000 的范围内，30-45% 则小于 2000。

b) GLUTag 细胞

GLUTag 细胞在加拿大多伦多 Toronto General Hospital 许可下获得。GLUTag 细胞是来自肠内分泌瘤的 L 细胞系，所述瘤在胰高血糖素原-猿猴病毒 40 大 T 抗原转基因小鼠的大肠中出现。这些细胞在下述出版物中有进一步表述：Drucker D. J. 等人(1994), Activation of proglucagon gene transcription by protein kinase A in a novel mouse enteroendocrine cell line, Mol Endocrinol 8: 1646-1655.

c) 细胞培养用的材料

从 Invitrogen Ltd (Paisley, 苏格兰, 英国) 获得的 Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM) 和胎牛血清 (FBS)。

2. 方法

GLUTag 细胞在 37℃ 下在含有 10% (体积/体积) FBS 的 DMEM 中温育过程中生长。每 3-4 天更换培养基，直到取得细胞汇合。然后

将细胞胰蛋白酶消化，并置于 24 孔培养平板中 (0.5×10^5 细胞/孔)，然后将平板保藏在与上述相同的温育条件下。保藏 3 天后，用含 0.5 % (体积/体积) FBS 的 DMEM 洗涤 2 次，然后，按照下面所详述的，往每 3 个孔的 4 个系列 (A-D) 中加入不同量的 Biozate 1。这样，每个系列制备了 3 份。不含任何添加的 Biozate 1 的对照样本也制备了 3 份。

系列 A — 0.5 mg/ml 的 Biozate 1

系列 B — 3 mg/ml 的 Biozate 1

系列 C — 5 mg/ml 的 Biozate 1

系列 D — 10 mg/ml 的 Biozate 1

将平板按上面所详述地进行温育，并在 1 小时温育后从每个平板中取出等分试样来测定 CCK 释放。在 2 小时温育后再从每个平板中取出等分试样来测定 GLP-1 释放。在测定 CCK 或 GLP-1 释放的测试之前，按下面详述地对该等分试样进行处理。

收集这些等分试样，并往其中加入 50 μ g/ml 的苯甲基磺酰氟 (PMSF)。将这些等分试样在 -80 $^{\circ}$ C 冷冻，用于其后对 CCK 和 GLP-1 分泌的分析。将这些等分试样解冻，并离心 (5000 g) 从而除去细胞碎片。然后测定来自 GLUTaq 细胞的 CCK 和 GLP-1 释放。

用商业性酶免疫测定试剂盒 (购自美国加利福尼亚州 Belmont 的 Phoenix Pharmaceuticals) 来测定 CCK 释放，其测定了未硫酸化和硫酸化的 CCK 26-33。根据测试试剂盒说明，分析内差异 < 5%，且分析间差异 < 14%。

使用商业性 ELISA 试剂盒 (来自美国 Linco Research Inc. , St Charles, MO) 来测定 GLP-1 释放。这种试剂盒测定生物活性形式的 GLP-1 【即 GLP-1 (7-36 酰胺) 和 GLP-1 (7-37)】。在测定 GLP-1 释放之前，用含 0.5 % (体积/体积) FBS 的 DMEM 将等分试样由 1 份稀释成 10 份，从而使 GLP-1 浓度在 ELISA 试剂盒的标准检测范围之内。

图 1 表示的是用 Biozate 1 在 37 $^{\circ}$ C 下温育 2 小时之后，从 GLUTaq 细胞分泌到培养基中的 GLP-1 的浓度。

图 2 表示的是用 Biozate 1 在 37 $^{\circ}$ C 下温育 1 小时之后，从 GLUTaq 细胞分泌到培养基中的 CCK 的浓度。

在图 1 或 2 中，x 轴都表示所用系列和 Biozate 1 的浓度。图 1

和 2 的 Y 轴表示在温育后 GLUTaq 细胞分泌到培养基之中的 GLP-1 或 CCK 的浓度。图 1 中浓度以皮摩尔每升 (10^{-12} M) 表示, 图 2 中则以纳克/毫升表示。

为证明肽释放并非由于细胞死亡, 使用 CytoTox 96^R 非放射性细胞毒性化验 (Promega, Madison, 美国) 来确定性测定细胞生存力。

从图 1 和 2 的结果中可看出, 所用的乳清蛋白水解产物 (β -乳球蛋白和 α -乳白蛋白的水解产物的混合物) 导致了 GLP-1 和 CCK 都从 GLUTaq 细胞向培养基中释放。

实施例 3 — 膳食代用条糕产品

根据下面的配方, 可制备出一种含有 WPH 的膳食代用条糕产品。

成分	重量百分比
蜂蜜	16.0
蔗糖	10.0
Biozate 1	13.0
乳清蛋白 ^{*1}	13.0
碎干水果和坚果	10.0
大豆粉	5.0
花生酱	5.0
麦芽糖糊精	4.0
燕麦	6.0
糠纤维	2.0
调味品	2.0
维生素/矿物质预混合料	2.0
巧克力调味涂层	加到 100%

*1 不根据本发明

通过将蜂蜜和麦芽糖糊精与花生酱充分混合在一起来制作条糕。加入除巧克力调味涂层外的剩余成分, 将该混合物进一步混合并形成条糕外形。为对其涂装, 将该条糕通过熔融巧克力调味涂层的帘幕。使条糕冷却从而来固化该涂层。

与用等量牛乳蛋白来代替乳清蛋白水解产物的等量组合物相比，该可食性组合物表现出良好的过饱作用。

实施例 4 — 即可饮用的液体膳食代用品

根据下面的配方可制备含有 WPH 的即可饮用的液体膳食代用品。

成分	重量百分比
水	75.5
蔗糖	2.0
Biozate 1 (WPH)	5.0
脱脂乳固体	2.0
高果糖玉米糖浆	8.0
鹿角菜胶	1.0
植物油	2.0
焦糖调味品	1.5
色素，其他调味品	1.0
维生素/矿物质预混合料	2.0

将这些成分加入水中，并将该组合物混合，直到获得均匀的产品。

与用等量牛乳蛋白来代替乳清蛋白水解产物的等量组合物相比，该可食性组合物表现出良好的过饱作用。

实施例 5 — 冰茶产品

根据下面的配方可制备出一种含有 WPH 的冰茶产品（浓缩物）。可通过将各种成分一起混合、搅拌直到获得基本上均匀的产品，从而来制备该茶。根据需要可将产品进行冷却。

成分	重量百分比
麦芽糖糊精	39.4
茶粉	9.0
天冬甜素	2.5
桃香料	3.6
N&A 杏香料	1.2
柠檬酸	9.0
氧化镁	0.2
Biozate 1	10.0
维生素预混合料	0.3
乳酸钙	23.2
水	加到 100 重量%

与用等量牛乳蛋白来代替乳清蛋白水解产物的等量组合物相比，该产品表现出良好的过饱作用（可作为稀释的产品来食用）。

在实施例 3-5 中，乳清蛋白水解产物可用本发明的未水解乳清蛋白来代替。

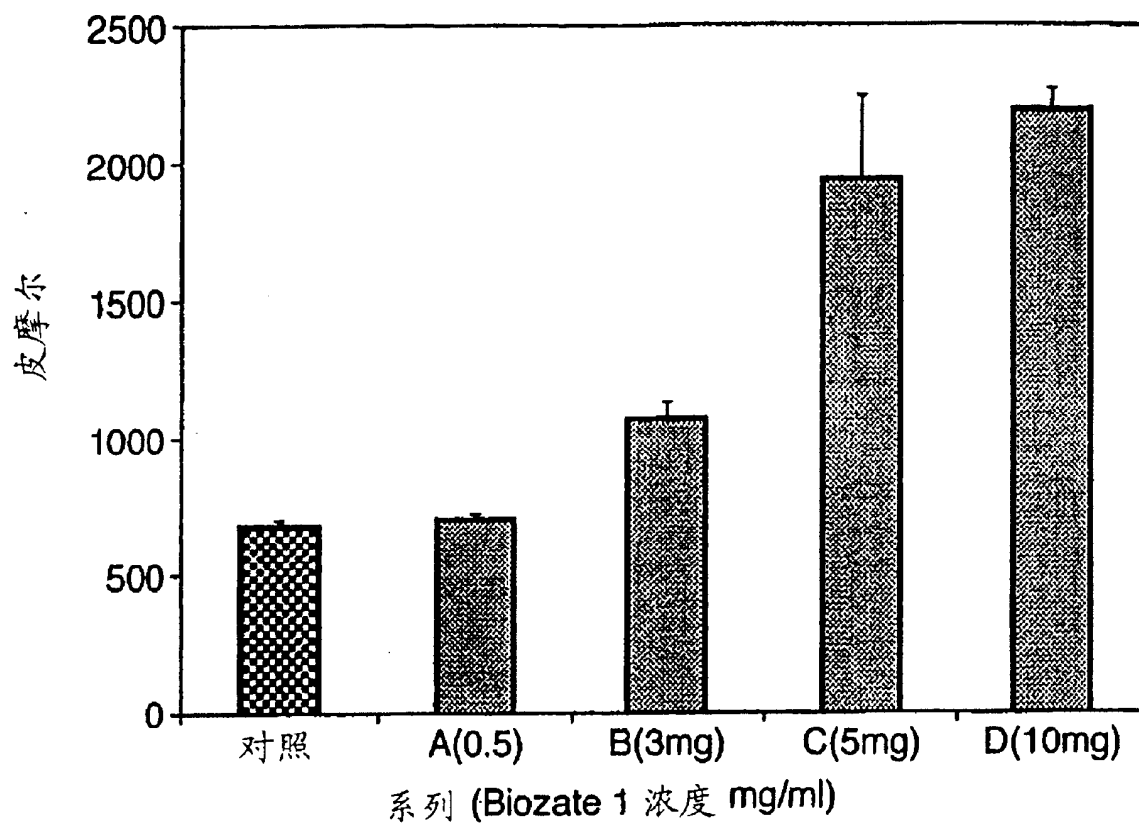


图 1

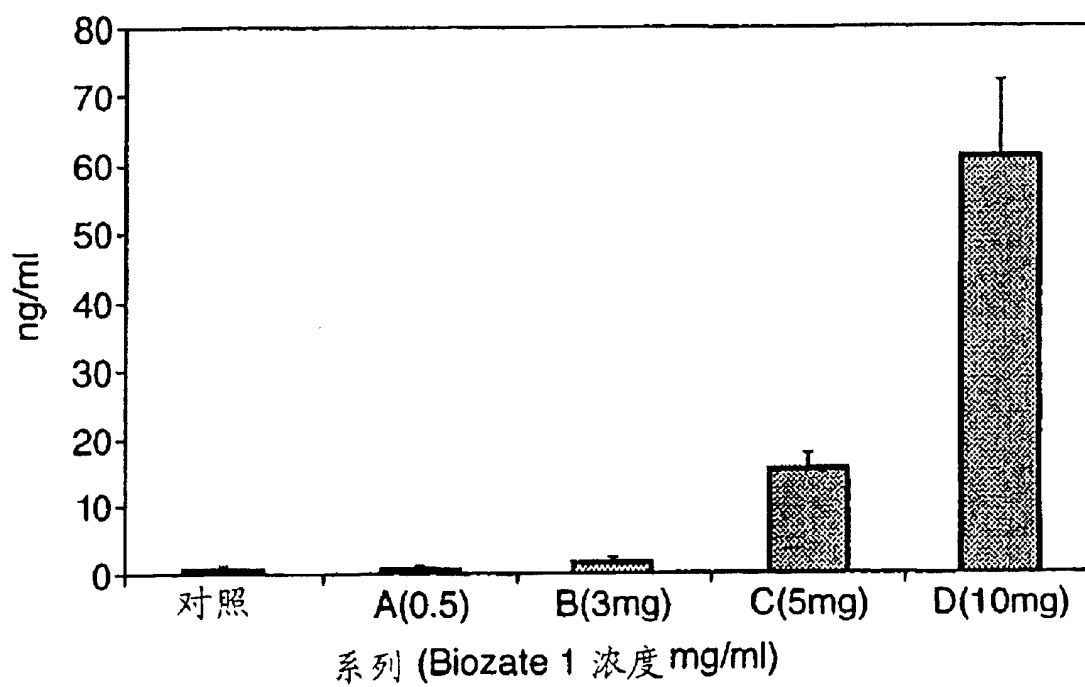


图 2