



AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

(21) WP A 23 C / 306 942 2

(22) 14.09.87

(45) 22.11.89

(71) Wilhelm-Pieck-Universität Rostock, Universitätsplatz 1, Rostock, 2500, DD

(72) Heine, Willi, Prof. Dr. sc. med.; Wutzke, Klaus-Dieter, Dr. rer. nat., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von Säuglings- und Diätnahrungen mit herabgesetzter Antigenität und bifidogener Wirkung

(55) hypoantigene Säuglingsnahrung, Diätnahrung, antiputride Wirkung, bifidogene Wirkung, Säurehydrolyse, Antilectinwirkung, Desialinisierung, Hitzedenaturierung, Verdaulichkeit

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Säuglings- und Diätnahrungen mit hypoantigener, bifidogener Wirkung. Ziel der Erfindung ist, ein Verfahren aufzuzeigen, welches unter Erhaltung der sensorischen Eigenschaften der Nahrungseiweiße eine Freisetzung proteingebundener Sialinsäure und einen Verlust an spezifischer Antigenität bewirkt, zur Verbesserung der enzymatischen Spaltbarkeit führt und so zusammen mit bifidogen wirkenden Zuckern bifidogene Wirkungen erzeugt. Das Wesen des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht darin, durch eine gesteuerte schonende Säurehydrolyse und anschließendes Erhitzen auf 100°C die spezifische Antigenität des Nahrungsproteins teilweise zu zerstören, seine Löslichkeit und Mukosaheftung zu vermindern sowie eiweißgebundene Zucker mit Lectininhibitor-Charakter und bifidogener Wirkung freizusetzen. Das durch die Säurehydrolyse gebildete Residualprotein wird mit einem Gemisch aus verschiedenen Basen in wässriger Phase auf den Neutralpunkt gebracht und gleichzeitig auf die gewünschte Kationenkonzentration der Fertignahrung eingestellt. Es dient zusammen mit Kohlenhydraten, Fetten, Vitaminen, Mineralien- und Spurenelementen als Ausgangsstoff für die Herstellung von Säuglings-, Sonden- und Diätnahrungen, deren Eiweißkomponente sich durch verminderte spezifische Antigenität sowie verbesserte Verdaulichkeit auszeichnet und deren abgespaltene Zuckerkomponente als Lectininhibitoren und Bifiduswuchsstoffe wirksam sind. Der anteilige Einsatz von Phosphorsäure dient in diesem Verfahren der Limitierung der Chloridkonzentration in der trinkfertigen Nahrung.

Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung von Säuglings- und Diätnahrungen mit herabgesetzter Antigenität und bifidogener Wirkung mittels Säurebehandlung von Säugetiermilcheiweiß bei einem pH-Wert von 1,5–2,0 bei 60–80°C über 20–70 Minuten, Neutralisation des erhaltenen Produktes mit $\text{Ca}(\text{OH})_2$, KOH, NaOH unter Ausbildung der gewünschten Mineralstoffkonzentration im Verhältnis $\text{Ca}:\text{K}:\text{Na} = 2,1:3,0:1,0$, Hitzedenaturierung des Residualeiweißes und Zugabe von bei der Adaption von Milch üblichen Bestandteilen und anschließende Sprüh- oder Walzentrocknung, **gekennzeichnet dadurch**, daß das Erhitzen des Säugetiermilcheiweißes in Gegenwart eines Gemisches aus Salzsäure und Phosphorsäure erfolgt und nach der in bekannter Weise vorgenommenen Neutralisation in wäßriger Phase auf 100°C erhitzt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Säuglings- und Diätnahrungen, die sich durch verminderte spezifische Antigenität ihrer Proteinkomponenten, durch verbesserte Verdaulichkeit, Freisetzung von Glykopeptiden sowie durch eine bifidogene Wirkung und eine gute sensorische Qualität auszeichnen.

Der Anwendungsbereich liegt in der Säuglings- und Krankenernährung und betrifft die Herstellung adaptierter Säuglingsnahrungen mit muttermilchähnlicher Wirkung, die Herstellung von Diätnahrungen mit verbesserter Eiweißverdaulichkeit für die Krankenernährung, die Herstellung von Diätprodukten (z. B. Diätmilch) für Patienten mit intestinalen Allergien und anderen allergischen Manifestationen und die Herstellung von Diätnahrungen zur Behandlung von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Sämtliche im Handel befindlichen Säuglings- und Diätnahrungen auf Eiweißbasis sind durch die meist vollständig erhaltene spezifische Antigenität ihrer Proteinkomponenten charakterisiert. Der enzymatische oder säurehydrolytische Abbau von Nahrungseiweißen führt zwar zum weitgehenden oder vollständigen Verlust der Antigenität, die auf dieser Basis hergestellten Oligopeptid- oder Elementärdiäten zeichnen sich jedoch durch eine drastische Verschlechterung der Geschmackseigenschaften aus, die fast generell zur Ablehnung solcher Nahrungen durch die Patienten führt. Die Antigenität der Nahrungsproteine stellt somit ein bisher ungelöstes Problem bei der Adaption von Säuglingsnahrungen auf Kuhmilch- oder Sojabasis an die Muttermilch und bei der Herstellung gut verträglicher Diätnahrungen in der Krankenernährung dar. Die Herabsetzung der Antigenität von Nahrungsproteinen durch Hitzebehandlung und die damit einhergehende Verbesserung ihrer Verdaulichkeit sind bekannt. Dem steht entgegen, daß Proteinkomponenten mit hoher Antigenität sich unter Umständen durch eine hohe Resistenz gegen Erhitzen durch Kochen, Evaporieren und Konservieren auszeichnen. So ist unter den Kuhmilcheiweißen besonders das Casein nach Hitzebehandlung praktisch unverändert antigen wirksam. Lediglich die in geringer Konzentration vorkommenden bovinen Immunglobuline und das bovine Serumalbumin verlieren durch Hitzebehandlung vollständig oder teilweise ihre Antigenität. Als Nachteil des langfristigen Erhitzens, besonders in Gegenwart reduzierender Substanzen wie Laktose, ist ferner die Bildung von Maillardprodukten und damit die Verminderung der biologischen Wertigkeit der Proteine anzusehen.

Für eine Vielzahl anderer Patentvorschriften, die den enzymatischen Abbau der Nahrungsproteine durch proteolytische Enzyme des Pankreas zum Gegenstand haben (z. B. DE-OS-1954433, AT-PS-271171, US-PS-3970520, AT-PS-341869) gelten die o. g. Nachteile der schlechteren sensorischen Qualität, der Erhöhung der Osmolalität und des unvollständigen Verlustes der antigenen Spezifität durch die Trypsinspaltung.

Die Säurehydrolyse von Proteinen erfordert niedrige pH-Werte und hohe Temperaturen (GB-PS-1374946). Der Proteinabbau erfolgt dabei trotzdem nur unvollständig. Anschließender enzymatischer Abbau (DE-OS-2220299 oder US-PS-4107344) kompliziert das Verfahren, ohne die Nachteile, wie den Verlust der sensorischen Qualität und die partielle Zerstörung von Aminosäuren, zu umgehen. Hitzebehandlung und enzymatischer Abbau in Kombination (US-PS-4107334, US 3857966, DE-OS-2219712) bringen die gleichen Nachteile und erfordern zudem einen hohen technologischen und zeitlichen Aufwand. Auch durch die Verringerung des Eiweiß- und Mineralgehaltes sowie die Erhöhung der Laktosekonzentration, wie sie in den Patentschriften US-PS-3320072, DW-WP 83295, DD-WP-104707, DE-OS-2818645, US-PS-4216236 vorgeschlagen wurden, konnten die für die vollständige Adaption an die Muttermilch zu stellenden Anforderungen nicht erfüllt werden. Die in einem weiteren Herstellungsprozeß DD-ES-104707 A 23 C, 11/00 verwendete Spezialbehandlung des Caseineiweißes führt gleichfalls nicht zum Verlust der antigenen Spezifität. Nachteilig sind hierbei die grobflockige Fällung des Eiweißes und die durch den alleinigen Einsatz des Caseins als Eiweißquelle für den jungen Säugling ungünstige Zusammensetzung des Aminosäuremusters. Im DD-PS-240330 A 1 (A 23 C 9/152) garantieren die angegebenen Verfahrensbedingungen keinen sicheren Verlust der spezifischen Antigenität der Proteine.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Herstellung von bifidogenen Säuglings- und Diätnahrungen mit herabgesetzter Antigenität der Eiweißkomponente, mit einer gegenüber herkömmlichen Nahrungen erhöhten Konzentration an freier N-Acetylneuraminsäure und bifidogen wirkenden Glykopeptiden.

Das spezielle Ziel der Erfindung ist es, ein vom technologischen, energetischen und zeitlichen Aufwand günstiges Verfahren aufzuzeigen, das die guten sensorischen Eigenschaften des Nahrungsproteins unbeeinträchtigt läßt. Der Herstellungsprozeß soll eine vollständige Keimfreiheit der Proteinkomponente garantieren.

Wesen der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren aufzuzeigen, das mit geringem technologischen, energetischen und Zeitaufwand die Herstellung von Säuglings- und Diätnahrungen ermöglicht, die ernährungsphysiologisch gegenüber herkömmlichen Formelnahrungen bedeutende Vorteile aufweisen.

Bei in-vitro- und in-vivo-Untersuchungen wurde überraschenderweise gefunden, daß die spezifische Antigenität von Säugetiermilchproteinen – gemessen an der Präzipitationsreaktion mit Kuhmilchproteinantiserum im Mancini-Test – durch Pepsinverdauung innerhalb von 30 bis 60 Minuten vollständig zerstört wird. Dieser Vorgang ist pH-abhängig und erfolgt bei pH 2 optimal, bei pH 3 verzögert und bei pH 4 praktisch nicht mehr. Die Trypsinverdauung bei pH 8 führt nicht zum Verlust der spezifischen Antigenität. Die Ursache dafür wird in antigen wirksamen Residualpeptiden gesehen, die bei der Trypsinspaltung zurückbleiben. Durch den normalen Prozeß der Magenverdauung wird demnach verhindert, daß antigen wirksame Nahrungsproteine in den Darm gelangen, an der Mukosa haften und durch die Mukosabarriere permeieren können. Erhöhte Magen-pH-Werte, wie sie bei jungen Säuglingen physiologischerweise vorkommen und bei allergischer Diathese häufig nachweisbar sind, führen demnach bei Ernährung mit Fremdproteinen zur erhöhten Antigenbelastung des Organismus und lösen damit allerdings Erkrankungen wie z. B. die Kuhmilchproteinintoleranz aus.

Das Wesen der Erfindung liegt in einer Simulation der zum Verlust der antigenen Spezifität von Fremdproteinen führenden Magenverdauung. Da die Pepsinverdauung zu sensorisch nicht akzeptablen Produkten führt, wurde erfindungsgemäß die Zerstörung der spezifischen Antigenität der Nahrungsproteine mit einer schonenden Salzsäurehydrolyse herbeigeführt. Es erwies sich dabei als notwendig, die Molkenreste durch Abpressen möglichst vollständig zu entfernen, um den Salzsäurezusatz für die Einstellung des pH-Wertes auf 1,5–2,0 möglichst niedrig zu halten. Die Verminderung der spezifischen Antigenität des Säugetiermilcheiweißes tritt erst nach Neutralisierung und anschließender Erhitzung des Residualproteins auf 100°C in wäßriger Phase auf. Dies konnte im Mancini-Test mit Kuhmilchproteinantiserum vom Kaninchen nachgewiesen werden. Während das unaufgekochte Eiweißgemisch noch deutliche Präzipitationsringe bildete, waren diese nach Aufkochen des Molkenprotein-Casein-Gemisches verschwunden. Die Desialinisierung setzt somit die Resistenz der Nahrungsglykoproteine gegen die Hitzedenaturierung herab. Eine Verminderung der Antigenität der Nahrungsproteine wirkt offensichtlich über eine Verringerung der Enterozytenabschleifungsrate fördernd auf die Entstehung einer antiputriden Darmflora.

Der relativ hohe Bedarf von Salzsäure für die Warrensche Hydrolyse der Nahrungsproteine würde zu relativ hohen Chloridanionenkonzentrationen in der trinkfertigen Nahrung führen. Dies läßt sich erfindungsgemäß durch einen partiellen Ersatz der Salzsäure durch Phosphorsäure kompensieren.

Mit dem Zusatz von Phosphorsäure wird gleichzeitig die gewünschte Phosphatpufferkonzentration in der rekonstruierten Milch eingestellt. Die schonende Salzsäurehydrolyse des Nahrungseiweißes führt zu einer geringfügigen Abspaltung von α -Aminostickstoff-Verbindungen in Form von Glykopeptiden. Diese haben Bifiduswuchsstoffcharakter. Die verbesserte Verdaulichkeit des Residualproteins unterstützt die antiputride Wirkung der Nahrung.

Durch die Abspaltung der Sialinsäure verlieren die Eiweiße ihren Lectincharakter und somit ihr Haftvermögen an der Mukosaoberfläche des Darmes, das die Voraussetzung für die Permeation von Fremdproteinen durch die Darmwand darstellt und in der Ätiopathogenese der intestinalen Allergien eine besondere Bedeutung hat.

Das Supernatant des Residualproteins aus Molkenprotein-Casein enthält zudem Glykopeptide, die, wie wir in vitro nachweisen konnten, eine vergleichsweise höhere Bifiduswachstumswirkung aufweisen, als der aus Casein dargestellte Bifidusfaktor (Kehagias). Das Absinken der Harnstoffwerte im Blut von urämischen Säuglingen unter Ernährung mit Nahrungen, die nach der genannten Vorschrift mit 1% Eiweiß hergestellt wurden, eröffnet neue Möglichkeiten zur Diätbehandlung niereninsuffizienter Patienten. Das Herstellungsverfahren ermöglicht dabei die beliebige Einstellung der Kationen- und Anionenkonzentration.

Die Gesamtheit der ernährungsphysiologischen und lebensmitteltechnologischen Vorteile wird erfindungsgemäß genutzt, um eine neue Generation von Säuglings- und Diätnahrungen herstellen zu können, deren Proteinkomponenten hypoantigene Eigenschaften haben, besser verdaulich sind, günstige mikrobiologische Effekte erzeugen und somit für die Optimierung der Säuglingsnahrung mit der Diätetik entscheidende Vorteile bieten.

Ausführungsbeispiele

Im folgenden wird die Erfindung anhand von mehreren Ausführungsbeispielen näher erläutert.

Beispiel 1

Herstellung einer adaptierten Säuglingsnahrung auf Molkenprotein-Casein-Basis (60:40) mit 1,0% Eiweiß (Ansatz für 50 Liter)

1100 g Magerquark (Proteingehalt etwa 20%, entsprechend 216 g Casein), der durch *Streptococcus lactis* und durch *Streptococcus cremoris*-Starterkulturen mit Zusatz von Rennilase hergestellt wurde, werden mit 392 g Molkenprotein (Ultralac 80) unter Zusatz von 8,85 g H_3PO_4 und etwa 410,18 N HCl auf einen pH-Wert von 1,5 bis 2,0 eingestellt und 1 Stunde bei 80°C erhitzt. Nach Abkühlung wird mit einem Gemisch von 26,24 g $Ca(OH)_2$, 10,42 g NaOH und 29,5 g KOH auf einen pH-Wert von 6,6–6,9 eingestellt und 5 Minuten bei 100°C erhitzt. Nach Zusatz von 2,77 g Magnesiumkarbonat werden dem Ansatz 725 g Butter, 1170 g Sonnenblumen- oder Sojaöl, 62500 IE Retinolpalmitat, 12500 IE Ergocalciferol, 25 mg α -Tokopherolacetat, 1250 mg Ascorbinsäure, 25 mg Thiaminhydrochlorid, 37,5 mg Riboflavin, 37,5 mg Pyridoxinhydrochlorid, 250 mg Nikotinamid, 125 mg Dexpantenol und 17,5 mg Kaliumsorbat zugegeben und das Gemisch nach Zusatz von 3454 g Laktose in hochtourigen Rührwerken homogenisiert und anschließend im Sprühturm oder auf Walzen getrocknet. Zur Stabilisierung der Emulsion können wahlweise bis zu 750 g vorgekochte oder gelatinisierte Stärke zugegeben werden. Die trinkfertige Milch wird durch Auflösen von 140 g Pulver in 900 ml Wasser zubereitet.

Elektrolytmuster

Na	148 mg/l
K	482 mg/l
Ca	340 mg/l
Mg	30 mg/l
P	121 mg/l

Beispiel 2

Herstellung einer adaptierten Säuglingsnahrung auf Molkenprotein/Casein-Basis (60:40) mit 1,2% Eiweiß

(Ansatz für 50 Liter)

1 220 g Magerquark (Proteingehalt etwa 20%, entsprechend 240 g Casein, gemäß Ausführungsbeispiel 1) werden zusammen mit 468 g Ulralac 80, entsprechend 355 g Molkenprotein, mit 11,5 g Phosphorsäure und anschließend mit etwa 4–5 Liter 0,18 N HCl auf pH 1,5–2,0 eingestellt. Anschließend wird 1 Stunde bei 80°C erhitzt. Die Neutralisation erfolgt durch rasche Zugabe eines Gemisches aus 36,4 g Kalziumlaktat, 21,25 g Ca(OH)₂, 11,23 g NaOH und 30,88 g KOH, bis zur Einstellung des Neutralpunktes. Das Gemisch wird danach 5 Minuten auf 100°C erhitzt. Nach Zugabe von 2,77 g Magnesiumkarbonat werden 725 g Butter, 1 170 g Sonnenblumen- oder Sojaöl, 62 500 IE Retinolpalmitat, 12 500 IE Ergocalciferol, 25 mg α-Tokopherolacetat, 1 250 mg Ascorbinsäure, 25 mg Thiaminhydrochlorid, 37,5 mg Riboflavin, 37,5 mg Pyridoxinhydrochlorid, 250 mg Nikotinamid, 125 mg Dexpanthenol und 17,5 mg Kaliumsorbat zugesetzt und das Gemisch nach Zugabe von 3 454 g Laktose in hochtourigen Rührwerken homogenisiert und anschließend im Sprühturm oder auf Walzen getrocknet. Zur Stabilisierung der Emulsion können wahlweise bis zu 750 g vorgekochte oder gelatinisierte Stärke zugegeben werden. Die trinkfertige Milch wird durch Auflösung von 140 g Pulver mit 900 ml Wasser zubereitet.

Elektrolyte

Na	277 mg/l
K	500 mg/l
Ca	420 mg/l
Mg	30 mg/l
P	150 mg/l

Beispiel 3

Herstellung einer Diätmilch für Niereninsuffiziente mit 1,0% Eiweiß und niedrigem Kalium- und Phosphorgehalt

(Ansatz für 50 Liter)

1 100 g Magerquark (Proteingehalt etwa 20%, entsprechend 215 g Casein, gemäß Ausführungsbeispiel 1, werden mit 392 g Molkenprotein (gegebenenfalls anteilig mit Laktalbumin) mit 3,7 g H₃PO₄ und etwa 4 Liter 0,18 N HCl bei pH 1,5–2,0 eine Stunde bei 80°C erhitzt. Zur Neutralisation werden 17,74 g Calciumlaktat und ein Gemisch aus 21,25 g Ca(OH)₂, 23,7 g KOH und 21,6 g NaOH eingesetzt. Das Gemisch wird anschließend 5 Minuten auf 100°C erhitzt. Nach Zusatz von 2,77 g Magnesiumkarbonat, 725 g Butter, 1 170 g Sonnenblumen- oder Sojaöl, 62 500 IE Retinolpalmitat, 12 500 IE Ergocalciferol, 25 mg α-Tokopherolacetat, 1 250 mg Ascorbinsäure, 25 mg Thiaminhydrochlorid, 250 mg Nikotinamid, 125 mg Dexpanthenol und 17,5 mg Kaliumsorbat wird die Mischung mit einer Vorlage von 3 454 g Laktose in hochtourigen Rührwerken homogenisiert und anschließend im Sprühturm oder auf Walzen getrocknet. Zur Stabilisierung der Emulsion können wahlweise bis zu 750 g vorgekochte oder gelatinisierte Stärke zugegeben werden.

Auflösungsverhältnis zur trinkfertigen Milch: 140 g Pulver und 900 ml Wasser.

Elektrolyte

Na	277 mg/l
K	390 mg/l
Ca	340 mg/l
Mg	30 mg/l
P	90 mg/l