

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780000662.7

[51] Int. Cl.

A23L 1/0522 (2006.01)

A23L 1/29 (2006.01)

A23L 1/30 (2006.01)

A23L 1/305 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

[43] 公开日 2008年12月24日

[11] 公开号 CN 101330835A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/202 (2006.01)

A61K 31/718 (2006.01)

[22] 申请日 2007.5.15

[21] 申请号 200780000662.7

[30] 优先权

[32] 2006.7.28 [33] US [31] 11/494,970

[86] 国际申请 PCT/US2007/068925 2007.5.15

[87] 国际公布 WO2008/014041 英 2008.1.31

[85] 进入国家阶段日期 2007.12.28

[71] 申请人 布里斯托尔 - 迈尔斯斯奎布公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 K·哈蒂布 R·巴特马 W·姜

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 邹锋 李炳爱

权利要求书 3 页 说明书 18 页

[54] 发明名称

包含辛烯基琥珀酸酐 - 改性木薯淀粉的营养制剂

[57] 摘要

本发明涉及一种营养制剂,其包含脂质源、碳水化合物源、蛋白质等同物源和包含 OSA - 改性木薯淀粉的乳化剂,所述改性木薯淀粉包含少于约 0.05% 的非蛋白氮。

1. 一种营养制剂, 包含脂质源、碳水化合物源、蛋白质等同物源以及包含 OSA-改性木薯淀粉的乳化剂, 所述改性木薯淀粉含有少于约 0.05% 的非蛋白氮。
2. 根据权利要求 1 所述的营养制剂, 其中营养制剂不含蛋白质。
3. 根据权利要求 1 所述的营养制剂, 其中蛋白质等同物源是氨基酸。
4. 根据权利要求 1 所述的营养制剂, 其中蛋白质等同物源是水解蛋白。
5. 根据权利要求 4 所述的营养制剂, 其中蛋白质是部分水解的。
6. 根据权利要求 4 所述的营养制剂, 其中蛋白质是深度水解的。
7. 根据权利要求 1 所述的营养制剂, 其中蛋白质等同物源选自大豆蛋白、卵蛋白、乳清蛋白和酪蛋白。
8. 根据权利要求 1 所述的营养制剂, 其中蛋白质等同物源是完整的蛋白质。
9. 根据权利要求 1 所述的营养制剂, 其中 OSA-改性木薯淀粉包含少于约 0.045% 的非蛋白氮。
10. 根据权利要求 1 所述的营养制剂, 其中 OSA-改性木薯淀粉包含少于约 0.040% 的非蛋白氮。
11. 根据权利要求 1 所述的营养制剂, 其中 OSA-改性木薯淀粉不含蛋白质。
12. 根据权利要求 1 所述的营养制剂, 其中 OSA-改性木薯淀粉是唯一的乳化剂。
13. 根据权利要求 1 所述的营养制剂, 其中 OSA-改性木薯淀粉是完整的。
14. 根据权利要求 1 所述的营养制剂, 其中营养制剂是低变应原性的。
15. 根据权利要求 1 所述的营养制剂, 其中营养制剂的 pH 介于约 4 和 5 之间。
16. 根据权利要求 1 所述的营养制剂, 其中营养制剂中 OSA-改性木薯淀粉的水平占配方的约 2% 到 15%。
17. 根据权利要求 1 所述的营养制剂, 其中营养制剂中 OSA-改性木薯淀粉的水平约占配方的约 5%。
18. 根据权利要求 17 所述的营养制剂, 其中 OSA-改性木薯淀粉贡献总卡路里含量的 4%。
19. 根据权利要求 1 所述的营养制剂, 其中营养制剂的形式选自液体、粉

末和即用制剂。

20. 根据权利要求1所述的营养制剂, 另外包含DHA源。
21. 根据权利要求20所述的营养制剂, 其中DHA源包含单细胞有机体。
22. 根据权利要求20所述的营养制剂, 其中营养制剂包含每100kcal营养制剂从约2mg到约100mg的DHA。
23. 根据权利要求20所述的营养制剂, 其中营养制剂包含每100kcal营养制剂从约5mg到约75mg的DHA。
24. 根据权利要求20所述的营养制剂, 其中营养制剂包含每100kcal营养制剂从约15mg到约60mg的DHA。
25. 根据权利要求1所述的营养制剂, 其中另外包含DHA源和ARA源。
26. 根据权利要求25所述的营养制剂, 其中ARA源包含单细胞有机体。
27. 根据权利要求25所述的营养制剂, 其中DHA源和ARA源都包含单细胞有机体。
28. 根据权利要求25所述的营养制剂, 其中营养制剂中ARA: DHA的比例范围为约10: 1到约1: 10。
29. 根据权利要求25所述的营养制剂, 其中营养制剂中ARA: DHA的比例范围为约2: 1到约1: 3。
30. 根据权利要求25所述的营养制剂, 其中营养制剂中ARA: DHA的比例为约1: 2。
31. 根据权利要求25所述的营养制剂, 其中营养制剂中包含每100kcal营养制剂从约4mg到约100mg的ARA。
32. 根据权利要求25所述的营养制剂, 其中营养制剂中包含每100kcal营养制剂从约10mg到约67mg的ARA。
33. 根据权利要求25所述的营养制剂, 其中营养制剂中包含每100kcal营养制剂从约30mg到约40mg的ARA。
34. 根据权利要求25所述的营养制剂, 其中营养制剂中基本不包含EPA。
35. 根据权利要求1所述的营养制剂, 其中营养制剂是婴儿配方。
36. 根据权利要求1所述的营养制剂, 其中营养制剂是儿童营养产品。
37. 一种重组营养制剂, 包含脂质源、碳水化合物源、蛋白质等同物源以及大约5%的包含OSA-改性木薯淀粉的乳化剂, 其中重组营养制剂包含少于约

5ppm 的非蛋白氮。

38. 根据权利要求 37 所述的营养制剂，其中重组营养制剂中包含少于约 4ppm 的非蛋白氮。

39. 根据权利要求 37 所述的营养制剂，其中重组营养制剂中包含少于约 3.5ppm 的非蛋白氮。

40. 一种治疗蛋白质过敏的受试者的方法，此方法包括用权利要求 1 所述的营养制剂喂养该受试者。

41. 根据权利要求 40 所述的方法，其中该受试者是婴儿。

42. 根据权利要求 40 所述的方法，其中该受试者是儿童。

43. 一种治疗蛋白质不耐症的受试者的方法，该方法包括用权利要求 1 的营养制剂喂养该受试者。

44. 根据权利要求 43 所述的方法，其中该受试者是婴儿。

45. 根据权利要求 43 所述的方法，其中该受试者是儿童。

包含辛烯基琥珀酸酐-改性木薯淀粉的营养制剂

发明的背景技术

(1) 发明领域:

本发明总体涉及营养制剂。

(2) 相关技术描述:

食物过敏是一种可以在膳食产品的摄取之后发生的免疫学上介导的临床综合征。伴随食物过敏的不利的反应可能通常是即刻的免疫球蛋白-E 介导的反应，还称作食物蛋白过敏。HOST.A 等 “Dietary Products Used in Infants for Treatment and Prevention of Food Allergy”, Arch. Dis. Child 81:80-84 (1999)。食物蛋白质过敏的症状包括血管性水肿、荨麻疹、湿疹 (exzema)、气喘、鼻炎、结膜炎、呕吐和过敏性反应。

牛乳过敏是年幼儿童最常见的食物蛋白质过敏，在所有婴儿中有大约 2% 到 3% 的发生率。Sampson, H.A. Food Allergy. Part 1: Immunopathogenesis and Clinical Disorders, J Allergy Clin Immunol. 103:717-728 (1999)。在绝大多数配方中使用的牛乳蛋白被认为是外来蛋白。当婴儿遭遇非人乳时，他们能够产生对外来蛋白的抗体。研究已经显示在牛奶和大豆配方食品中发现的重要食物过敏源对在胃中长达 60 分钟（与在胃中消化 15 分钟的人乳蛋白相比）的消化是稳定的。随后外来蛋白通过胃，完整地到达肠道，在肠道中获得接触并可能引起致敏。婴儿的免疫系统然后“攻击”外来蛋白，导致过敏反应的症状。

对婴儿中蛋白质过敏流行的一种可能的解释是在绝大多数传统婴儿配方中发现的完整的牛乳蛋白质，是婴儿所接触的最早的和最普通的食物过敏源。实际上，市场上大约 80% 的配方是基于牛乳的。

最近几年，已经设计出婴儿配方和儿童营养产品以试图减少蛋白过敏的发病率。一个这样的实例包括使用水解牛乳。典型地，这种深度水解配方中的蛋白质，出于减少过敏反应、不耐性和致敏的目的，已经用酶处理而分解部分或大多数引起不利症状的蛋白质。

尽管蛋白水解物是较低变应原性的，它们并非是无变应原的。Halken S 等, The Effect of Hypoallergenic Formulas in Infants at Risk of Allergic Disease, Eur. J.

Clin. Nutr. 49 (S1) :S77-S83 (1995)。进而，在水解配方中由该酶产生的新的蛋白质结构可能在实际上引起过敏反应。Hudson M.J., Product Development Horizons-A View from Industry, Eur. J. Clin. Nutr. 49 (S1) :S64-S70 (1995)。实际上，在对牛乳过敏的儿童中，有大约 10%也对蛋白水解物配方是敏感的。Giampietro P.G等, Hypoallergenicity of an Extensively Hydrolyzed Whey Formula, Pediatr. Allergy Immunol. 12:83-86 (2001)。

另一种牛乳的可选择替代物是大豆蛋白基产品。然而不幸地，大豆蛋白也可能引起过敏或不耐性反应。实际上，大约 8%到 14%对牛乳过敏的婴儿也对大豆配方中的蛋白质过敏。Zeiger R.F等, Soy Allergy in Infants and Children with IgE-Mediated Cow Milk Allergy, J. Pediatr. 134:614-622 (1999)。具有上述牛乳蛋白过敏或不耐性史的婴儿发生大豆蛋白过敏或不耐的危险较大，可能是由于牛乳蛋白引起的肠道黏膜损害导致的。这种损害可以让大豆蛋白吸收增加，促进进一步的反应和症状。

因此，对于那些对水解的或大豆基配方有过敏反应的婴儿和儿童，基于氨基酸的营养制剂是通常的解决方案。氨基酸是蛋白质的基本结构构建单元。将蛋白质分解成它们的基本化学结构（完全预消化）可获得作为最低变应原性配方的氨基酸基配方。几种商业可获得的氨基酸基配方和营养补充剂包括 Neocate®、L-Emental™，以及 Vivonex® Plus。

对于有多种食物蛋白不耐或过敏的婴儿或儿童，氨基酸基配方也应当避免任何可能将蛋白质引入配方中的成分。然而，为使配方保持均匀且不发生分离而被加入到配方中的各种传统的乳化剂，包含对于致敏个体可能是变应原性水平的蛋白质。从上述内容可以看出，存在对营养制剂的需要，该营养制剂应提供有效乳化作用且不将潜在变应原性水平的蛋白质通过乳化剂引入制剂中。

发明简述

简要地说，本发明的一个实施方式对应于一种新型营养制剂，其包含脂源、碳水化合物源、蛋白质等同物源以及包含辛烯基琥珀酸酐 (octenyl succinate anhydride)(OSA)-改性木薯淀粉的乳化剂，所述改性木薯淀粉包含少于约 0.05% 的非蛋白氮。

本发明的另一个实施方式对应于一种重组 (reconstituted) 营养制剂，其包

含脂质源、碳水化合物源、蛋白质等同物源以及约 5%的包含 OSA-改性木薯淀粉的乳化剂，所述重组营养制剂包含少于约 5ppm 的非蛋白氮。

几个实施方式的详细描述

现在将对本发明的实施方式进行详述，其一个或多个实施例详述如下。每个实施例都提供用于解释本发明，而非对本发明的限定。实际上，对于本领域技术人员很明显，可以在不偏离本发明的精神的范围内，对本发明作出各种修订和变化。例如，作为某实施方式一部分所举例说明或记载的特征，可以用于另一实施方式上以获得进一步的实施方式。

从而，本发明意在涵盖在所附带的权利要求书及其等同内容的范围之内内的所有本发明的修订和变化。本发明的其它目标、特征和方面记载于下文的具体描述，或者是从下文的具体描述可显而易见得出的。本领域普通熟练技术人员应当理解本讨论仅仅是作为典型的实施方式的记载，并非意在限定本发明的更宽的范围。

本申请中使用的术语“婴儿”表示出生后小于约 1 岁的人。

术语“儿童”或“儿童们”表示出生后介于约 1 岁到 10 岁之间的人。

此处所使用的术语“婴儿配方”（infant formula）表示通过作为人乳的替代品而满足婴儿营养需求的组合物。

术语“营养制剂”（nutritional formulation）表示满足受试者的营养需求或作为受试者的膳食补充的任何组合物。

术语“蛋白质等同物”可以包括任何蛋白质源，例如大豆、蛋、乳清，或酪蛋白，也可以是非蛋白源例如氨基酸。

术语“不含蛋白”表示通过标准蛋白质测量方法例如十二烷基（月桂基）硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳（SDS-PAGE）或尺寸排阻层析法测量，不含可测量的蛋白质。

此处使用的术语“部分水解”表示大于约 0%小于约 50%的水解度。

术语“深度水解”表示水解度大于或等于约 50%。

术语“过敏”指的是免疫系统对特定的可引起不利症状的变应原的超敏反应。

此处使用的术语“不耐性”，指的是在进食某物质之后发生的特定不利结果，

但其不涉及免疫系统。例如，食物不耐性可能因消化系统没有产生足够量的分解食物和帮助消化所需的特定酶或化学物质而发生。

在一个实施方式中，本发明对应于一种新型营养制剂，其包含脂质源、碳水化合物源、蛋白质等同物源以及包含 OSA-改性木薯淀粉的乳化剂，所述改性木薯淀粉含有少于约 0.05% 非蛋白氮。

在一个实施方式中，营养制剂可以是不含蛋白质的。营养制剂可以是婴儿配方或儿童营养产品。本发明的婴儿配方可以是足月婴儿配方，或早产婴儿配方。在一些实施方式中，使用于本发明中的营养制剂是营养完全的，并包含适宜类型和数量的游离氨基酸、脂质、碳水化合物，维生素和矿物质。

在本发明的一个特定实施方式中，蛋白质等同物源是 100% 的游离氨基酸。在此实施方式中，营养制剂是无变应原的。营养制剂中游离氨基酸的量典型地可以从约 1 到约 5g/100kcal 之间变化。在一个实施方式中，100% 的游离氨基酸具有小于 500 道尔顿的分子量。

在另一个实施方式中，蛋白质等同物源可以包含大豆蛋白、乳清蛋白、酪蛋白，或卵蛋白。蛋白质可以是完整的，部分水解的，或深度水解的。

本发明营养制剂的另一个组分是脂质源。脂质的量典型地可以从约 3 到约 7g/100kcal 之间变化。脂质源可以是本领域任何已知的或使用的，例如植物油诸如棕榈油、低芥酸菜子油、玉米油、大豆油、棕榈油精 (palm olein)、椰子油、中链甘油三酯油、高油酸葵花子油、高油酸红花油等。

而营养制剂的另一个组分是碳水化合物源。碳水化合物的量典型地可以从约 8 到约 12g/100kcal 之间变化。碳水化合物源可以是本领域任何已知的或使用的，例如乳糖、葡萄糖、玉米糖浆固体、麦芽糖糊精、蔗糖、大米糖浆固体等。

本发明的营养制剂还可以包含含有 OSA-改性木薯淀粉的乳化剂。在一些实施方式中，OSA-改性木薯淀粉包含少于约 0.10% 的非蛋白氮。在另外一些实施方式中，OSA-改性木薯淀粉包含少于约 0.05% 的非蛋白氮。在本发明的某些实施方式中，OSA-改性木薯淀粉可以包含少于约 0.045% 的非蛋白氮。在特定的实施方式中，OSA-改性木薯淀粉可以包含少于约 0.04% 的非蛋白氮。在某些实施方式中，OSA-改性木薯淀粉不含蛋白质。

OSA-改性木薯淀粉可以是完整的或糊精化的。在某些实施方式中，本发明中 OSA-改性木薯淀粉的水平可以在约 2% 到约 15% 的范围内。在另外的实施方

式中，本发明中 OSA-改性木薯淀粉的水平可以在约 3%到约 10%的范围内。在本发明的进一步的实施方式中，OSA-改性木薯淀粉可以在约 5%到约 15%的范围之内。在本发明的特定实施方式中，OSA-改性木薯淀粉的水平可以是约 5%。

在本发明的某些实施方式中，木薯淀粉是从木薯 (cassava) 或 monioc 植物 (*Manihot utilissima*) 获得的。此灌木典型地生长到 2 到 3 米的高度，具有木质茎，膨大的块根。木薯淀粉是由这些根制备而得的。木薯淀粉分成两种主要的种类：苦的 (*Manihot palmata*) 和甜的 (*Manihot aipi*)。本发明的木薯淀粉可以是苦的或甜的。在特定实施方式中，木薯淀粉是苦的品种。

在一个实施方式中，OSA-改性木薯淀粉是由 National Starch & Chemical Company 生产的 NATIONAL 78-0701。当使用 SDS-PAGE 方法测量时，该淀粉不包含任何可测量的蛋白质。使用 LECO 2000 CNS 分析仪 (LECO 公司, St. Joseph, MI, USA) 以及燃烧测量法，NATIONAL 78-0701 OSA-改性木薯淀粉被测得包含少于约 0.05%的非蛋白氮。

本发明中使用的 OSA-改性木薯淀粉可以包含介于约 10%到 20%的直链淀粉以及介于约 80%到 90%的支链淀粉。在特定的实施方式中，OSA-改性木薯淀粉可以包含约 13%的直链淀粉和约 87%的支链淀粉。

本发明中使用的 OSA-改性木薯淀粉特征在于优异的乳化稳定性和包封性能。其在油/水界面上形成结实的薄膜，阻止乳液再附聚。尽管不希望被此或任何理论所束缚，确信本发明中使用的 OSA-改性木薯淀粉是稳定剂，其分子由亲水和疏水 (亲脂) 部分组成。乳化剂的疏水部分包含 OSA 而乳化剂的亲水部分包含木薯淀粉。

据信 OSA-改性木薯淀粉稳定油/水乳液的能力与如下事件相关联：所述淀粉经胶凝化或加热以确保淀粉足够好地分散于水相中，从而具有在油-水界面上的稳定效果。其能在以前不能使用淀粉的低粘度食品体系中精确控制增稠。其具有优异的可分散性和稳定性。此外此淀粉还耐热、酸、和中至高剪切力。此淀粉在营养制剂中的使用还额外地为配方本身提供成膏性 (creaminess)。

在 OSA-改性木薯淀粉的水平为约 5%的实施方式中，淀粉贡献营养制剂的总卡路里 (以 100kcal 表示) 的约 4%。在本发明的某些实施方式中，OSA-改性木薯淀粉是营养制剂中唯一的乳化剂和稳定剂。

在某些实施方式中，本发明的营养制剂是低变应原性的。在另一些实施方

式中，营养制剂是犹太教规所允许的（kosher）。仍然在进一步的实施方式中，营养制剂是非基因改性产品。在一个实施方式中营养制剂是不含蔗糖的。另外营养制剂可以是不含乳糖的。在其它实施方式中营养制剂不包含任何中链甘油三酯油。在一些实施方式中，在营养制剂中不含卡拉胶。在还有的其它的实施方式中，营养制剂不含所有胶体。

在本发明的一些实施方式中，营养制剂的 pH 为介于约 3 和 8 之间。在另外的实施方式中，营养制剂的 pH 为介于约 6 和 7 之间。在特定的实施方式中，营养制剂的 pH 为介于约 5 和 6 之间。在还有的其它实施方式中，营养制剂的 pH 为介于约 4 和 5 之间。在特定的实施方式中，营养制剂的 pH 为约 4.8。在另外的实施方式中，营养制剂的 pH 为约 5.5。在还有的其它的实施方式中，营养制剂的 pH 为约 6.5。

在某些实施方式中，重组的营养制剂在 72°F 的粘度可以介于约 3.0 和 4.0 厘泊（cps）之间。在其它实施方式中，重组的营养制剂在 72°F 的粘度可以介于约 3.2 和 3.6cps 之间。在另外的其它实施方式中，重组的营养制剂在 72°F 的粘度可以是约 3.4cps。

本发明的营养制剂可以是液体（即用的或浓缩的）或粉末。假如营养制剂是液体，营养制剂的储存期至少为 18 个月。假如营养制剂是粉末，营养制剂的储存期至少是 24 个月。

在本发明的一些实施方式中，重组的营养制剂包含少于约 10ppm 的非蛋白氮。在另外的实施方式中，重组的营养制剂包含少于约 7ppm 的非蛋白氮。仍然在其它的实施方式中，重组的营养制剂包含少于约 5ppm 的非蛋白氮。在一个特定的实施方式中，重组的营养制剂包含约 3.4ppm 的非蛋白氮。在另一实施方式中，重组的营养制剂包含约 2.97ppm 的非蛋白氮。

可以理解，重组制剂中非蛋白氮的总量取决于在 OSA-改性木薯淀粉中非蛋白氮的量以及在营养制剂中的 OSA-木薯淀粉含量。从而，产生如上所述的总的 ppm 的这两个因素的组合被包含在本发明中。

在一个实施方式中，本发明可以包含一种治疗具有食物蛋白不耐症或过敏的婴儿或儿童的方法。此方法包括用本发明的营养制剂喂养婴儿或儿童。在某些实施方式中，婴儿或儿童有对此治疗的需求。术语“需求”可以意味着这些婴儿或儿童处于发生不耐症或过敏的风险中。假如有高的家族过敏史，婴儿或

儿童可能处于此风险中，或者由于膳食、疾病、外伤，或身体障碍而处于此风险中。在某些实施方式中，给具有多种食物蛋白不耐症或过敏症的婴儿喂养本发明的营养制剂可以防止潜在的过敏反应的发生。

DHA 和 ARA 是具有先前所显示的对婴儿和儿童的健康和成长有贡献的长链多不饱和脂肪酸(LCPUFA)。在给予母乳喂养的婴儿中，典型地 DHA 和 ARA 通过母乳而获得。然而对于配方喂养的婴儿，DHA 和 ARA 必须被补充到膳食中。在本发明的某些实施方式中，营养制剂包含 DHA。在本发明的某些实施方式中，营养制剂包含 DHA 和 ARA。

在本发明的一个实施方式中，ARA: DHA 的重量比例范围从约 10: 1 到约 1: 10。在本发明的另一实施方式中，此比例范围从约 5: 1 到约 1: 5。在还有的另外的实施方式中，此比例范围为约 3: 1 到约 1: 3。在一个特定的实施方式中，此比例范围为约 3: 1 到约 1: 2。在本发明的另一特定实施方式中，此比例为约 2: 1。

在本发明的一些实施方式中，DHA 的水平介于占脂肪酸的约 0.20%到 0.50%之间。在本发明的另一些实施方式中，DHA 的水平为占脂肪酸的约 0.35%。在本发明的还有的另外的实施方式中，ARA 的水平介于占脂肪酸的 0.60%到 0.80%之间。在一个特定的实施方式中，ARA 的水平为约占脂肪酸的 0.72%。在本发明的某些实施方式中，只向制剂中补充 DHA。

在本发明的一个实施方式中，DHA 的量可以是从约 3mg 每 kg 体重每日到约 150mg 每公斤体重每日。在本发明的一个实施方式中，此量为从约 6mg 每公斤体重每日到约 100mg 每公斤体重每日。在另一实施方式中此量为从约 15mg 每公斤体重每日到约 60mg 每公斤体重每日。

本发明一个实施方式中 ARA 的量可以从约 5mg 每 kg 体重每日到约 150mg 每公斤体重每日。在本发明的一个实施方式中，此量从约 10mg 每公斤体重每日到约 120mg 每公斤体重每日之间变化。在另一实施方式中，此量为从约 15mg 每公斤体重每日到约 90mg 每公斤体重每日之间变化。在还有的另一实施方式中，此量从约 20mg 每公斤体重每日到约 60mg 每公斤体重每日之间变化。

用于本发明一个实施方式的营养制剂中 DHA 的量可以在约 2mg/100 千卡(kcal) 到约 100mg/100kcal 之间变化。在另一实施方式中，DHA 的量在约 5mg/100kcal 到约 75mg/100kcal 之间变化。在还有的另一实施方式中，DHA 的

量在约 15mg/100kcal 到约 60mg/100kcal 之间变化。

用于本发明一个实施方式的营养制剂中 ARA 的量可以从约 4mg/100 千卡 (kcal) 到约 100mg/100kcal。在另一实施方式中, ARA 的量在约 10mg/100kcal 到约 67mg/100kcal 之间变化。在还有的另一实施方式中, ARA 的量在约 20mg/100kcal 到约 50mg/100kcal 之间变化。在一个特定实施方式中, ARA 的量在约 30mg/100kcal 到约 40mg/100kcal 之间变化。

用于本发明的采用包含 DHA 和 ARA 的油类补充的营养制剂可以使用本领域公知的标准技术来制造。例如可以用 DHA 和 ARA 来代替在营养制剂中常规存在的等量的油例如高油酸葵花子油。

ARA 和 DHA 的来源可以是任何本领域已知的来源, 例如鱼油、单细胞油 (single cell oil)、蛋黄脂、脑脂等。DHA 和 ARA 可以是天然形式, 条件是保留的 LCPUFA 源不会对婴儿造成任何实质的有害作用。可选择地, DHA 和 ARA 可以以精炼形式使用。

DHA 和 ARA 的来源可以是如美国专利 No.5,374,657、5,550,156, 以及 5,397,591 所教导的单细胞油, 它们所公开的内容在此被全文引入作为参考。

在本发明的一些实施方式中, DHA 源自单细胞油。在本发明的另一实施方式中, ARA 源自单细胞油。在特定实施方式中, DHA 和 ARA 都源自单细胞油。

LCPUFA 源可以包含或可以不包含二十碳五烯酸 (EPA)。在一些实施方式中, 本发明中使用的 LCPUFA 包含少量的或不含 EPA。例如, 在某些实施方式中, 营养制剂包含少于约 20mg/100kcal 的 EPA; 在某些实施方式中, 少于约 10mg/100kcal 的 EPA; 在另一些实施方式中, 少于约 5mg/100kcal 的 EPA; 在还有的另外的实施方式中基本不含 EPA。

在某些实施方式中, 非蛋白氮含量小于约 0.05% 的 OSA-改性木薯淀粉可以添加到标准婴儿配方、水解蛋白婴儿配方、无乳糖婴儿配方、大豆蛋白婴儿配方、水解大豆蛋白婴儿配方、任何需要额外粘度的营养制剂, 或任何需要更强乳液的营养制剂中。例如, 可以将具有少于约 0.05% 的非蛋白氮含量的 OSA-改性木薯淀粉加入到 Enfamil®、Enfamil® 早产儿配方、含铁 Enfamil®、Lactofree®、Nutramigen®、Pregestimil®、Lipil® 或 ProSobee® (可以从 Mead Johnson & Company, Evansville, IN, USA 获得) 中。也可以将具有少于约 0.05% 的非蛋白氮含量的 OSA-改性木薯淀粉加入到各种婴儿、儿童和成人营养产品中。

下述实施例说明了本发明的各种实施方式。考虑到如这里所公开的本发明的具体说明和实践，权利要求范围内的其它实施方式对于本领域熟练技术人员来说是也显而易见。应当认为，说明书和实施例仅仅为示例性的，实施例之后的权利要求用来表明本发明的范围和精神。在这些实施例中，除非另有说明，所有百分比都是基于重量给出的。

实施例 1

本实施例阐述了本发明营养制剂的一个实施方式。表 1 列出了本发明粉末状营养补充剂的实施方式的组分，以及它们以每 100kg 营养补充剂而言的克(g)或千克(kg)表示的量。

表 1: 组分信息和含量 (每 100kg)

组分, 单位	每 100kg
氨基酸粉末基质, kg	64.992
玉米糖浆固体, kg	29.169
大块的脂肪混合物, kg	25.926
棕榈油精, kg	11.667
大豆油, kg	5.185
椰子油, kg	5.185
高油酸葵花子油, kg	3.889
磷酸氢钙, kg	1.600
柠檬酸钾, kg	0.333
单细胞 ARA 和 DHA, kg	0.724
OSA-改性木薯淀粉, kg	5.000
柠檬酸钙, kg	0.330
二水合柠檬酸钠颗粒, kg	0.273
氯化钾, kg	0.189
氯化胆碱, kg	0.196
松质氧化镁, kg	0.091
氢氧化钙, kg	0.147

L-肉毒碱, g	14.398
碘化钠, g	0.095
玉米糖浆固体, kg	14.540
必需氨基酸预混物, kg	9.8
L-亮氨酸, kg	1.736
盐酸赖氨酸, kg	1.408
L-缬氨酸, kg	1.068
L-异亮氨酸, kg	0.956
玉米糖浆固体, kg	0.890
L-苏氨酸, kg	0.864
L-酪氨酸, kg	0.765
L-苯丙氨酸, kg	0.708
L-组氨酸, kg	0.371
L-胱氨酸, kg	0.371
L-色氨酸, kg	0.337
L-甲硫氨酸, kg	0.326
非必需氨基酸预混物, kg	9.8
L-天冬氨酸, kg	2.822
L-脯氨酸, kg	1.406
L-丙氨酸, kg	1.375
玉米糖浆固体, kg	1.249
谷氨酸单钠, kg	0.967
L-丝氨酸, kg	0.865
L-精氨酸, kg	0.745
甘氨酸, kg	0.371
干燥维生素预混物, kg	0.403
抗坏血酸, g	149.352
肌醇, g	99.541
玉米糖浆固体, 低钠, DE 24, g	62.377

牛磺酸, g	35.343
干燥醋酸生育酚, g	25.792
维生素 A 微型胶囊 (beadlet), g	7.967
烟酰胺, g	6.416
1%的干燥维生素 K1, g	5.078
泛酸钙, g	3.982
0.1%的淀粉中的维生素 B12, g	2.337
1%的生物素研制粉, g	2.176
维生素 D3 粉末, g	0.850
盐酸硫胺, g	0.633
核黄素, g	0.580
盐酸吡哆醇, g	0.455
叶酸, g	0.121
用于氨基酸配方的痕量/超痕量矿物质预混物, kg	0.235
玉米糖浆固体, g	218.818
单水合硫酸锌, g	14.126
亚硒酸钠, g	7.050
硫酸铜, 粉末, g ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)	0.035
单水合硫酸锰, g	1.692
铁研磨粉, kg	0.230
玉米糖浆固体, g	178.238
硫酸亚铁, g	46.00
抗坏血酸, g	5.762

表 2 列出了在实施例 1 的营养制剂中相关组分的含量。

表 2: 组分含量

组分, 单位	每 100g 粉末	每 100mL
蛋白质等同物, g	14.34	1.95
脂质, g	26.67	3.63
碳水化合物, g	53.82	7.32
灰分, g	2.78	0.38
水分含量, g	2.39	
卡路里, kcal	510	69.3

实施例 1 中的营养制剂的卡路里分布在表 3 中描述。

表 3: 卡路里分布

组分	卡路里百分比
蛋白质等同物	11.12%
脂质	47.36%
碳水化合物	41.52%

实施例 2

本实施例阐述了本发明营养制剂的另一个实施方式。表 4 列出了所给出营养补充剂的实施方式中的营养组分以及它们以每 100 卡路里表示的量。

表4 营养成分

(正常稀释)	每 100 卡路里 (5 流体盎司)
蛋白质, g	2.8
脂肪, g	5.3
亚油酸, mg	1040
DHA, mg	17
ARA, mg	34
碳水化合物, g	10.3
水, g	133
维生素 A, IU	300
维生素 D, IU	50
维生素 E, IU	2
维生素 K, μg	8
硫胺 (维生素 B1), μg	80
核黄素 (维生素 B2), μg	90
维生素 B6, μg	60
维生素 B12, μg	0.3
烟酸, μg	1000
叶酸, μg	16
泛酸, μg	500
生物素, μg	3
维生素 C (抗坏血酸), mg	12
胆碱, mg	24
肌醇, mg	17
肉毒碱, mg	2
牛磺酸, mg	6
钙, mg	94
磷, mg	52
镁, mg	11

铁, mg	1.8
锌, mg	1
锰, μg	25
铜, μg	75
碘, μg	15
硒, μg	2.8
钠, mg	47
钾, mg	110
氯, mg	86

表 5 列出了与实施例 2 营养制剂中相关组分的营养成分浓度 (nutrient density), 每 20 卡路里/流体盎司。

表 5: 营养成分浓度

	20 卡路里/流体盎司
蛋白质 (%卡路里)	11
脂肪 (%卡路里)	47
碳水化合物 (%卡路里)	42
潜在肾溶质负荷 (毫渗(mOsm)/100 卡路里) †	25
潜在肾溶质负荷 (毫渗/100mL) †	16.8
同渗浓度 (毫渗/kg 水)	320 (液体) 300 (粉末)
同渗浓度 (毫渗/L)	290 (液体) 270 (粉末)

实施例 3

本实施例阐述了本发明的营养制剂的另一个实施方式。表 6 列出了所给出的液体营养补充剂实施方式中的营养组分以及它们以每 100 卡路里表示的量。

表 6: 营养成分

营养成分 (正常稀释)	每 100 卡路里		
	20 卡路里/ 流体盎司 粉末 (5 流体盎司)	20 卡路里/ 流体盎司 即用型 (5 流体盎司)	24 卡路里/ 流体盎司 即用型 (4.2 流体盎司)
蛋白质, g	2.8	2.8	2.8
脂肪, g	5.6	5.6	5.6
亚油酸, mg	1040	1040	1040
DHA, mg	17	17	17
ARA, mg	34	34	34
碳水化合物, g	10.2	10.2	10.2
水, g	134	133	108
维生素 A, IU	380	380	380
维生素 D, IU	50	50	50
维生素 E, IU	4	4	4
维生素 K, µg	12	12	12
硫胺 (维生素 B1), µg	80	80	80
核黄素 (维生素 B2), µg	90	90	90
维生素 B6, µg	60	60	60
维生素 B12, µg	0.3	0.3	0.3
烟酸, µg	1000	1000	1000
叶酸, µg	16	16	16
泛酸, µg	500	500	500
生物素, µg	3	3	3
维生素 C (抗坏血酸), mg	12	12	12
胆碱, mg	24	24	24
肌醇, mg	17	17	17
肉毒碱, mg	2	2	2
牛磺酸, mg	6	6	6
钙, mg	94	94	94

磷, mg	52	52	52
镁, mg	11	11	11
铁, mg	1.8	1.8	1.8
锌, mg	1	1	1
锰, µg	25	25	25
铜, µg	75	75	75
碘, µg	15	15	15
硒, µg	2.8	2.8	2.8
钠, mg	47	47	47
钾, mg	110	110	110
氯, mg	86	86	86

表 7 列出了实施例 3 中营养制剂的相关组分的营养成分浓度。

表 7: 营养成分构成 (nutrient facts)

营养成分浓度	20 卡路里/流体 盎司 (粉末)	20 卡路里/流体 盎司 (液体)	24 卡路里/流体 盎司 (液体)
蛋白质 (%卡路里)	11	11	11
脂肪 (%卡路里)	47	47	47
碳水化合物 (%卡路里)	42	42	42
潜在肾溶质负荷 (毫渗/100 卡路里) †	25	25	25
潜在肾溶质负荷 (毫渗/100mL) 1	16.8	16.8	20
同渗浓度 (毫渗/kg 水)	290	290	340
同渗浓度 (毫渗/L)	260	260	300

实施例 4

本实施例阐明了一种制造本发明的营养制剂的方法。在 55℃ 下将脂肪混合物和脂质油一起混合。然后将此脂肪混合物与水在 60℃ 下混和，得到基质混合物。之后，在 60℃ 下将各种矿物质例如柠檬酸钾、柠檬酸钠、氯化钾、氯化胆碱、氢氧化钙、肉毒碱、碘化钠与水混合，并加入到基质混合物中。然后，将磷酸氢钙、柠檬酸钙和氧化镁加入到基质混合物中。将木薯淀粉和玉米糖浆固体加入到基质混合物中。

随后对基质混合物直接蒸汽喷射约 25 秒。然后将混合物瞬时冷却到 65℃，并均质化和贮藏。然后通过一个 1mm 的过滤器过滤混合物。随后将过滤过的材料加热到 80℃，并喷雾干燥以生产出粉末。粉末具有大约 2% 到 3% 的水分含量。随后将粉末冷却，过 2mm 的筛，并包装成 20kg 的袋子。

任何这些制造工艺的变化对于本领域熟练技术人员来说都是公知的或显而易见的。无意将本发明限制于任何特定的制造工艺。

实施例 5

本实施例阐明了本发明的营养制剂的储存期的测定。为获取信息，使用加速的条件（较高的温度和湿度）以测定不利储存条件对产品的影响。制备并包装实施例 1 的营养制剂的样品。样品储存于 37±3℃ 和 85% 的相对湿度（RH）下两周，随后剩余的研究期间储存于室温下（22±2℃，相对湿度 50%）。该储存时期模仿运输和装卸条件。样品储存 24 个月然后进行质量保证的考察。

所有的稳定性结果均是可接受的。粉末营养制剂测得具有至少 24 个月的储存期，而重组液体营养制剂测得具有至少 18 个月的储存期。稳定性结果被判定为满意的物理、化学以及感官性能以及具有既定范围内的营养水平。样品符合最小可接受物理评价，包括产品中存在最小的或无凝胶、沉淀、脂肪浆液，以及谷粒。在产品中未观察到液体絮凝或脂肪聚集。在储存期内颜色和感官特征变化很小或没有变化。光和热敏性维生素在储存期内处于标识承诺状态或在高于其的状态。从而，稳定性结果在特定的期限是可接受的。

在本说明书中所引述的所有参考文献，包括且不限于所有论文、出版物、专利、专利申请、图象、教科书、报告、手稿、小册子、书籍、互联网邮件、报刊文章、期刊等，特此全文引入本说明书中作为参考，但引用程度至不构成对本文所包含的任何内容的抵触。

本文对参考文献的讨论仅仅意在概括由其作者所作出的论断，并没有承认任何参考文献构成了现有技术。本申请人保留挑战所引用参考文献的正确性和相关性的权利。

尽管已经使用特定术语、设备和方法对本发明的优选的实施方式进行了叙述，但是这些叙述仅出于示例目的。所使用的词语是叙述性的而非限制性的。应当理解，本领域普通熟练技术人员可以在不偏离如下文给出的权利要求的本发明的精神或范围下，进行改变和调整。此外，应当理解，各种实施方式的方面可以进行全体或部分的互换。