



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101938915 A

(43) 申请公布日 2011. 01. 05

-
- (21) 申请号 200880126293. 0 *A23L 2/52* (2006. 01)
- (22) 申请日 2008. 12. 10 *A23C 9/13* (2006. 01)
- (30) 优先权数据 *A61K 31/702* (2006. 01)
PCT/NL2007/050639 2007. 12. 10 NL *A61K 31/721* (2006. 01)
A61K 31/733 (2006. 01)
- (85) PCT申请进入国家阶段日 *A61P 1/12* (2006. 01)
2010. 08. 05 *A61P 1/10* (2006. 01)
- (86) PCT申请的申请数据 *A61P 39/00* (2006. 01)
PCT/NL2008/050787 2008. 12. 10
- (87) PCT申请的公布数据
W02009/075573 EN 2009. 06. 18
- (71) 申请人 荷兰纽迪希亚公司
地址 荷兰祖特梅尔市
- (72) 发明人 安娜·克里斯蒂娜·郭得哈特
马丁·桑德拉·艾赖斯
卡特里恩·玛丽亚·邹泽发·万莱瑞
- (74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204
代理人 王达佐 阴亮
- (51) Int. Cl.
A23L 1/308 (2006. 01)
A23L 1/29 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 14 页

(54) 发明名称
儿科的纤维混合物

(57) 摘要
本发明涉及用于儿科患者的液体营养组合物, 其包含 β -低聚半乳糖、果聚糖、不消化的 α -葡聚糖和半纤维素。

1. 不消化的碳水化合物的混合物在制备给予 1 至 14 岁的儿童的液体营养组合物中的用途,其中所述不消化的碳水化合物的混合物包含:

- a. β -低聚半乳糖;
- b. 果聚糖;
- c. 不消化的 α -葡聚糖;以及
- d. 半纤维素。

2. 如权利要求 1 所述的用途,其中所述液体营养组合物用于下述用途中的一种:给予需要营养的儿童,给予需要营养支持的儿童,预防和/或治疗与疾病有关的营养不良,预防和/或治疗炎症、腹泻和/或感染。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的用途,其中所述液体营养组合物用于预防和/或治疗便秘。

4. 如权利要求 1 至 3 中任一权利要求所述的用途,其中所述组合物用于儿科患者。

5. 如前述权利要求中任一权利要求所述的用途,其中所述混合物还包含纤维素和/或阿拉伯半乳聚糖。

6. 如前述权利要求中任一权利要求所述的用途,其中所述混合物还包含半乳糖醛酸低聚糖和/或果胶降解产物。

7. 如前述权利要求中任一权利要求所述的用途,其中基于 100ml 的所述组合物,所述液体营养组合物包含至少 0.2g 的不消化的碳水化合物。

8. 如前述权利要求中任一权利要求所述的用途,其中所述混合物包含重量比为 1 : (0.04 至 1) : (0.01 至 2) : (0.1 至 2) 的 β -低聚半乳糖、果聚糖、不消化的 α -葡聚糖和半纤维素。

9. 如前述权利要求中任一权利要求所述的用途,其中所述营养组合物为在 20°C、95s⁻¹ 的剪切速率下粘度为 2mPa·s 至 60mPa·s 的液体。

10. 如前述权利要求中任一权利要求所述的用途,其中所述液体营养组合物包含可消化的碳水化合物、蛋白和脂质。

11. 如权利要求 10 所述的用途,基于所述组合物的总热量,包含 5% -15% 的蛋白、30% -75% 的可消化的碳水化合物和 20% -55% 的脂质。

12. 如权利要求 10 或 11 所述的用途,其中所述蛋白包括乳清蛋白。

13. 如权利要求 10 至 12 中任一权利要求所述的用途,其中所述脂质包括长链多不饱和脂肪酸。

14. 液体肠组合物,其包含可消化的碳水化合物、脂质、蛋白和不消化的碳水化合物的混合物,其中所述不消化的碳水化合物的混合物包含:

- a. 基于总的不消化的碳水化合物,至少 5wt. % 的 β -低聚半乳糖;
- b. 果聚糖;
- c. 不消化的 α -葡聚糖;以及
- d. 半纤维素。

15. 如权利要求 14 所述的组合物,其还包含纤维素和阿拉伯半乳聚糖(阿拉伯树胶)。

16. 如权利要求 14 或 15 所述的组合物,其还包含半乳糖醛酸低聚糖。

17. 权利要求 14 至 16 中任一权利要求所述的组合物在用于 1 至 14 岁的儿童中的用途,尤其是给予 1 至 14 岁的儿童中的用途。

儿科的纤维混合物

发明领域

[0001] 本发明涉及液体肠营养物的领域。

[0002] 发明背景

[0003] 许多患者,包括儿科患者,对于他们的食物摄入部分或全部依赖于临床营养物。常见的临床肠营养产品为口服营养补充剂和肠管喂食。合适的口服补充剂包括基于可随时饮用的乳或酸乳酪的啜饮喂食 (sip feed) 和高能啜饮喂食。通常将这些液体肠临床营养产品设计成营养全面的,即每日提供最佳生长和发育以及维持瘦肌肉组织块和身体组成所需的所有大量和微量营养物。用于儿科人群的临床营养物特别被设计成适用于这个年龄的类群,并且由于儿科患者的需求与成年患者不同,因此它与为成年患者设计的临床营养物在组成上是不同的。例如,成年人的喂食含有过多的蛋白、钠、钾、氯和镁,以及不适当的维生素和微量元素谱而不能满足儿科患者的需求。

[0004] 迄今为止,用在儿科患者的肠营养物中的纤维混合物大多数是基于适合于成年人的纤维混合物。

[0005] 接受临床肠营养物的儿科患者经常会患有便秘。在儿科个体中由于他们的身体活动较少,便秘是经常的问题。如果发生慢性儿童便秘,乳果糖或聚乙二醇是通常开出的轻泻药。然而,这些不是天然产生于食物中的纤维,主要在近侧结肠中发挥它们的作用并且没有其它益处。

[0006] EP 0756828 描述了纤维混合物,其组成反映了通常的成年人西方饮食中的膳食纤维。WO 2005/039319 公开了用于婴儿的的制剂,包含短双歧杆菌 (*Bifidobacterium breve*) 及不消化的碳水化合物的混合物。EP1597979 公开了多聚果糖与低聚半乳糖之间的协同作用。WO2006/046871 公开了鼠李糖乳杆菌 (*L. rhamnosus*) 在制备营养组合物中的用途。WO 02/051264 公开了用于抗粘附作用和促双歧杆菌生长作用的带有末端阿拉伯糖单元的不消化的低聚糖的用途。

[0007] 发明概述

[0008] 本发明人发现,儿科的管喂食和啜饮喂食通常不含有质量和数量充足的纤维。因此本发明的目的是提供最优的纤维混合物以在液体肠营养组合物中将其给予儿科患者和/或患便秘的儿童。

[0009] 因此,本发明涉及纤维混合物,其特别被设计用于 1-14 岁儿童特别是儿科患者的临床肠营养物 (口服营养补充剂和肠管喂食)。该混合物包含 β -低聚半乳糖、果聚糖、不消化的 α -葡聚糖和半纤维素。

[0010] 在患有慢性便秘的儿童的研究中发现,不同纤维的这种特定组合有效地降低了便秘。对于由于身体活动较少或由于疾病比健康儿童更容易患有便秘的儿科患者,这是特别有益的。与乳果糖相比,利用这种纤维混合物观察到了长时间改善的粪便软化,粪便的更缓慢和更稳定地产生。该特别设计的纤维混合物引起贯穿结肠包括远端结肠 (distal column) 的长时间的发酵,而不降低水含量。对于水和营养的摄入仅依赖于管喂食和/或啜饮喂食的儿科患者,这是特别有益的。而且,与含有乳果糖的饮料相比,纤维饮料的味道有

改善。

[0011] 本领域已知的用于婴儿配方的纤维混合物通过结肠发酵导致形成大量乳酸盐和乙酸盐及少量丙酸盐和丁酸盐,本领域已知的用于成人营养的纤维混合物通过结肠发酵导致形成少量的乳酸盐和较大的丙酸盐,与这两种纤维混合物相比,本发明的纤维混合物显示出对形成乳酸盐、乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐的中度影响。因此,本发明的纤维混合物更适合于结肠发酵方式介于婴儿和成年人之间的儿科患者。

[0012] 尽管存在不溶纤维(半纤维素和不消化的 α -葡聚糖),但本发明的液体临床肠产品是稳定的并且适于通过吸管或管子被给予。

[0013] 发明详述

[0014] 本发明涉及用于对有需要的个体提供营养支持的方法,和/或对个体提供营养的方法,和/或用于治疗 and / 或预防个体的一种或多种疾病的方法,所述疾病选自便秘、与疾病相关的营养不良、炎症、腹泻和感染,所述方法包括对所述个体给予包含不消化的碳水化合物的混合物的组合物,其中不消化的碳水化合物的混合物包含 a) β -低聚半乳糖;b) 果聚糖;c) 不消化的 α -葡聚糖;和 d) 半纤维素。

[0015] 换句话说,本发明涉及不消化的碳水化合物的混合物在制备用于给予1至14岁的儿童的液体营养组合物中的用途,其中不消化的碳水化合物的混合物包含 a) β -低聚半乳糖;b) 果聚糖;c) 不消化的 α -葡聚糖;和 d) 半纤维素。在一实施方案中,所述液体营养组合物用于选自下述用途中的一种:给予需要营养的儿童,给予需要营养支持的儿童,预防和/或治疗与疾病有关的营养不良,预防和/或治疗炎症、腹泻和/或感染。

[0016] 本发明也能够被表达成包含不消化的碳水化合物的混合物的液体营养组合物,其用于、具体地为给予1至14岁的儿童,其中不消化的碳水化合物的混合物包含 a) β -低聚半乳糖;b) 果聚糖;c) 不消化的 α -葡聚糖;和 d) 半纤维素。在一实施方案中,包含所述不消化的碳水化合物的混合物的所述液体营养组合物用于选自下述用途中的一种:给予需要营养的儿童,给予需要营养支持的儿童,预防和/或治疗与疾病有关的营养不良,预防和/或治疗炎症、腹泻和/或感染。

[0017] 在一实施方案中,包含所述不消化的碳水化合物的混合物的所述液体营养组合物用于预防和/或治疗便秘。在一实施方案中,包含所述不消化的碳水化合物的混合物的所述液体营养组合物用于儿科患者。因此,在一实施方案中,本发明涉及包含所述不消化的碳水化合物的混合物的所述液体营养组合物,其用于儿科患者,和/或用于给予儿科患者,和/或用于对儿科患者提供营养,和/或用于对儿科患者提供营养支持。

[0018] 本发明还涉及液体肠组合物,其包含可消化的碳水化合物组分、脂质组分、蛋白组分及不消化的碳水化合物的混合物,其中不消化的碳水化合物的混合物包含 a) 基于总的未消化的碳水化合物的至少5wt. %的 β -低聚半乳糖;b) 果聚糖;c) 不消化的 α -葡聚糖;和 d) 半纤维素。

[0019] 已经有利地发现,不消化的碳水化合物,也称膳食纤维,具有保水能力,并且通过增加粪便体积、细菌生长和细菌降解产物来刺激胃肠蠕动,由此促进结肠的推进并减少传输时间。

[0020] 因此,一方面,有益地,本发明的液体营养组合物包含 β -低聚半乳糖,该 β -低聚半乳糖以与人乳低聚糖相似的方式来刺激肠双歧杆菌的活性和免疫系统。另一方面,本发

明的液体营养组合物包含源自植物的可发酵的可溶的纤维果聚糖,该纤维果聚糖也刺激双歧杆菌;源自植物的通常不溶的可发酵的纤维,其包括特别适于形成肠丁酸盐的不消化的 α -葡聚糖;以及源自植物的不溶的、结构上的且可缓慢发酵的纤维半纤维素。后三种纤维在成年人饮食中是代表性的纤维。因此,对于1-14岁的儿童,特别是儿科患者,这种纤维混合物是最优的过渡期配料。

[0021] 有益地,膳食纤维还具有通便、抗便秘的作用。而且膳食纤维对免疫系统和/或胃肠健康可具有有益的影响。优选地,本发明的纤维混合物的给予引起1)短链脂肪酸(SCFA)和其它有机酸的形成增加,2)SCFA和其它有机酸沿着整个结肠的形成,3)基于形成的总有机酸,乙酸盐和乳酸盐的相对增加和/或4)基于给予的不消化的碳水化合物或形成的SCFA,形成的气体的量的降低。具有这些性质的纤维混合物具有增强的有益效果,沿着整个结肠发挥了其有益效果,有益地影响了肠道微生物群(特别是指双歧杆菌和乳酸菌),和/或不具有不期望的副作用,例如胃气胀、痉挛和/或气胀。

[0022] 儿科人群

[0023] 本发明中的儿科患者涉及处于病症的医疗监控下的1岁至高达14岁并包括14岁的儿童和青少年人类个体。更具体地,本发明涉及需要营养支持的儿科患者。

[0024] 口服营养补充剂可用来改善只通过正常食物不能够满足营养需求的儿科患者的饮食摄入。可从口服补充剂的供应获益的儿童包括由于各种医学疾病状态而具有增加的营养需求和/或具有流体限制的儿童,所述医学疾病状态包括先天性心脏病、慢性肺病、囊性纤维化、(手足徐动症样的)脑瘫、创伤、外科疾病状态和生长不良。而且,能够将口服补充剂用于具有机械性肠胃道功能障碍的儿童(例如具有口面畸形、面部/颌损伤或吞咽障碍的儿童),以及由于他们的疾病而容易疲劳和/或缺乏食欲的儿童。最后,能够将口服补充剂用作唯一的营养来源用于疾病(例如炎症性肠疾病)的初期治疗。

[0025] 为了满足具有一定程度的肠胃功能的儿童的营养需求,肠管饲是优选的方法,但是不能够获得合适的口服摄入以满足生长和发育的需要。在儿童中,肠管饲的适应证包括不能吃饭或吃饭能力有限(例如由于吮吸吞咽功能障碍),通过口服摄入不能满足需求(例如由于厌食、代谢需要增加),营养损失增加(例如消化不良和/或吸收障碍),代谢改变(例如先天性禁食适应(fasting adaption)的缺陷),和初期疾病治疗(例如克罗恩病)。

[0026] 基于营养需求的不同,为儿科个体设计的液体临床肠营养物不同于成人患者的液体临床肠营养物。

[0027] 液体肠组合物

[0028] 本发明的组合物为液体。优选地,该组合物为即食的组合物。优选地,将该组合物口服给予,更优选通过吸管或通过管子给予。合适地,该组合物为能够用水重构以形成液体的粉末形式,或者为应当用水稀释的液体浓缩物形式。当组合物为液体形式,或被重构成其液体形式时,每日给予的优选体积为每天约100ml至2500ml,更优选约200ml至2000ml。

[0029] 优选地,组合物为液体形式,当在20°C下用Physica RheometerMCR 300(Physica Messtechnik GmbH, Ostfilden, 德国)在95s⁻¹的剪切速率下测量时,其粘度为1mPa·s至100mPa·s,更优选为2mPa·s至60mPa·s,甚至更优选为2mPa·s至40mPa·s。这样的低粘度使得能够容易并快速地流过吸管或管子,并且因此适当地给予液体组合物。而且,低粘度引起正常的胃排空和更好的能量摄入,这对于儿科患者,特别是当其患有营养不良时,用于最

佳生长和发育是必需的。本发明还涉及包装的粉末组合物,其中所述包装具有将粉末与适量的液体混合从而获得具有合适粘度,优选粘度为 1mPa. s 至 60mPa. s 的液体组合物的说明书。

[0030] 优选地,该组合物包含可消化的碳水化合物和 / 或蛋白。更优选地,该组合物包含脂质、可消化的碳水化合物和 / 或蛋白。该组合物特别适于对年龄为 1 岁至 14 岁的儿童提供日常营养需求。脂质优选提供组合物总热量的 20% 至 55%,蛋白优选提供组合物总热量的 5% 至 15%,以及可消化的碳水化合物优选提供组合物总热量的 30% 至 75%。优选地,该组合物包含脂质,该脂质提供组合物总热量的 25% 至 50%,蛋白,该蛋白提供组合物总热量的 6% 至 13%,以及可消化的碳水化合物,该可消化的碳水化合物提供组合物总热量的 40% 至 65%。更优选地,该组合物包含脂质,该脂质提供组合物总热量的 35% 至 50%,蛋白,该蛋白提供组合物总热量的 9% 至 13%,以及可消化的碳水化合物,该可消化的碳水化合物提供组合物总热量的 45% 至 55%。为了满足儿童的热量需求,组合物优选包含 40kcal/100ml 至 200kcal/100ml,更优选包含 75kcal/100ml 至 175kcal/100ml,甚至更优选包含 100kcal/100ml 至 150kcal/100ml。该热量密度确保了水和热量消耗之间的最佳比例。热量的量为蛋白、脂质和可消化的碳水化合物提供的热量的总和。

[0031] 每 100ml 组合物优选包含 0g 至 10g 脂质,更优选 2g 至 8g,更优选 4g 至 7g。该组合物优选包含占组合物总热量的 20% 至 55%,更优选 25% 至 50%,更优选 35% 至 50% 的脂质。

[0032] 基于总脂质,饱和脂肪酸的量优选低于 45wt. %,更优选低于 25wt. %。基于总脂肪酸的重量,单不饱和脂肪酸的浓度优选为 30% 至 65%。基于总脂肪酸的重量,多不饱和脂肪酸的浓度优选为 15% 至 60%。优选地,组合物包含 n-6 多不饱和脂肪酸亚油酸 (LA) 和 n-3 多不饱和脂肪酸 α -亚麻酸 (ALA)。LA 和 ALA 是基本的脂肪酸并且对儿童的健康生长和发育是重要的。LA/ALA 的重量比优选为 4 至 10,更优选为 5 至 7。组合物优选包含长链多不饱和脂肪酸 (LC-PUFA)。在本发明中将 LC-PUFA 定义为具有两个或两个以上的双键并且链长为 20 或 20 以上的脂肪酸或酰基链。该组合物优选包含二十二碳六烯酸 (DHA) 和 / 或二十碳五烯酸 (EPA)。DHA 和 EPA 是 n-3LC-PUFA,其对于儿童充分的神经发育和认知功能是重要的。由于在某些儿科分组中将 ALA 转化为 n-3LC-PUFA 的代谢能力低,饮食中缺乏 n-3LC-PUFA 可引起 n-3LC-PUFA 低的状态。而且,LC-PUFA 的存在提高了免疫功能、降低了炎症和 / 或提高了肠屏障完整性,其对于儿科个体是有利的。组合物优选包含花生四烯酸 (ARA)。每 100ml 组合物优选包含 5mg 至 1000mg 的 DHA 和 EPA,更优选包含 10mg 至 800mg 的 DHA 和 EPA,甚至更优选包含 50mg 至 300mg 的 DHA 和 EPA。

[0033] 每 100ml 组合物优选包含 0.5g 至 8g 的蛋白,更优选包含 2.0g 至 6.5g 的蛋白。应当将蛋白看成是蛋白、肽和游离氨基酸的总和。能够根据氮的量 $\times 6.25$ 来计算蛋白的量。优选地,蛋白提供组合物总热量的 5% 至 15%,更优选 6% 至 13%,甚至更优选 9% 至 13%。

[0034] 该组合物优选包含酪蛋白和 / 或乳清蛋白。优选地,酪蛋白:乳清蛋白的重量比为 0 : 100 至 100 : 0,更优选为 10 : 90 至 90 : 10,更优选为 20 : 80 至 80 : 20。基于总蛋白,组合物优选包含乳清蛋白,更优选包含 35wt. % 至 60wt. % 的乳清蛋白。有利地,乳清蛋白引起更好的喂食耐受性,提高胃排空速率,减少胃食管反流 (GOR) 和 / 或减少呕吐。食物不耐受性、缓慢的胃排空、GOR 和呕吐特别存在于儿科个体,更特别是患有神经障碍的

儿童中。而且,乳清蛋白具有氨基酸谱较好的营养优势。组合物可任选地包含水解的蛋白和 / 或游离的氨基酸。优选地,组合物不包含水解的蛋白和 / 或游离的氨基酸,这是由于其增加了不期望的组合物的渗透负载。

[0035] 每 100ml 组合物优选包含 5g 至 37g 的可消化的碳水化合物,更优选包含 10g 至 20g 的可消化的碳水化合物。优选地,可消化的碳水化合物优选提供组合物总热量的 30% 至 95%,更优选 40% 至 75%,甚至更优选 35% 至 60%。

[0036] 优选地,组合物包含至少一种可消化的碳水化合物,该可消化的碳水化合物选自乳糖、麦芽糖糊精、可消化的淀粉、蔗糖、葡萄糖和麦芽糖。优选地,该组合物包含麦芽糖糊精和 / 或可消化的淀粉。使用具有高聚合度的可消化的碳水化合物而不是单糖和二糖降低了渗透负载,这是有利的。

[0037] 优选地,组合物不包含酵母,例如酿酒酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*)。酵母的存在不利地影响产品的味道和 / 或稳定性。优选地,组合物以本领域已知的日推荐量包含维生素、矿物质和微量元素。

[0038] 该组合物的渗透度优选为 150mOsmol/l 至 700mOsmol/l,更优选为 200mOsmol/l 至 400mOsmol/l。该渗透度有利地降低了胃肠压力,导致水和营养摄取之间的最佳平衡,这对儿科患者和 / 或患便秘的儿童是有益的。

[0039] 纤维混合物

[0040] 该组合物包含 β -低聚半乳糖、果聚糖、不消化的 α -葡聚糖和半纤维素的混合物。优选地,该组合物还包含半乳糖醛酸低聚糖、果胶和 / 或果胶降解产物。优选地,该组合物还包含纤维素。优选地,该组合物还包含选自阿拉伯半乳聚糖、葡甘露聚糖和半乳甘露聚糖的可溶的不消化的碳水化合物,优选阿拉伯半乳聚糖。更优选地,组合物为 β -低聚半乳糖、果聚糖、不消化的 α -葡聚糖、半纤维素、纤维素和可溶的阿拉伯半乳聚糖的混合物。优选地,组合物包含重量比为 1 : (0.04 至 1) : (0.01 至 2) : (0.1 至 2) 的 β -低聚半乳糖、果聚糖、不消化的 α -葡聚糖和半纤维素。该纤维的比例确保了不同类型的纤维和它们的具体有益效果之间的最佳平衡和 / 或最佳相互作用。

[0041] 不消化的碳水化合物为对在人小肠中的消化和吸收具有抵抗力并且完整地进入结肠的碳水化合物。因此,诸如乳糖、麦芽糖、葡萄糖、标准麦芽糖糊精和标准淀粉的化合物被认为是可消化的。当涉及不消化的碳水化合物时,本文所用的术语“可溶”是指按照 L. Prosky et al., J. Assoc. Off. Anal. Chem. 71, 1017-1023 (1988) 所描述的方法,该物质是可溶于水的。本文所用的术语“可发酵的”是指通过在肠胃道较低的部分(例如结肠)中的微生物经历(厌氧)分解成为较小的分子,特别是短链脂肪酸和乳酸盐的能力。可通过 Am. J. Clin. Nutr. 53, 1418-1424 (1991) 中所述的方法来测定可发酵能力。

[0042] 每 100ml 组合物优选包含至少 0.2g 的不消化的碳水化合物,更优选至少 0.5g,甚至更优选至少 0.75g。这样的不消化的碳水化合物的量在儿童的胃肠道中引起这些不消化的碳水化合物的有利作用。每 100ml 组合物优选包含少于 15g 的不消化的碳水化合物,更优选少于 10g,更优选少于 5g,甚至更优选少于 2.5g。这样高数量的不消化的碳水化合物不适于儿童并导致不期望的副作用,例如胃气胀、腹痛、气胀和 / 或饱腹感。优选地,为了预防的目的,每 100ml 组合物包含 0.2g 至 2.5g 不消化的碳水化合物。优选地,为了治疗便秘的目的,每 100ml 组合物包含 1g 至 10g 的不消化的碳水化合物。纤维的量能够根据 McCleary,

2007, Anal Bioanal Chem 389 :291-308 适当地确定。该方法适合确定包括抗性淀粉和不消化的低聚糖的总纤维量。

[0043] β -低聚半乳糖

[0044] 本发明中所用的 β -低聚半乳糖是指基于单体亚单位,由超过 50%,优选超过 65%的半乳糖单元组成的低聚糖,其聚合度 (DP) 为 2 至 20,其中至少 50%,更优选至少 75%,甚至更优选至少 90%的半乳糖单元通过 β -糖苷键,优选 β -1,4-糖苷键连接在一起。优选地,平均 DP 为 3 至 6。葡萄糖单元可以在半乳糖单元链的还原末端存在。有时, β -低聚半乳糖也被称作反式低聚半乳糖 (TOS)。能够根据 AOAC 方法 2001.02 来分析 β -低聚半乳糖。合适的 β -低聚半乳糖的来源为 **Vivinal®** GOS(可自 Borculo Domo Ingredients, Zwolle, 荷兰购买)。其它合适的来源为 Oligomate (Yakult), Cupoligo, (Nissin) 和 Bi2muno (Classado)。

[0045] 每 100ml 组合物优选包含至少 0.05g 的 β -低聚半乳糖,更优选至少 0.1g,甚至更优选至少 0.2g,最优选至少 0.4g。基于存在于组合物中的总的不消化的碳水化合物,组合物优选包含至少 5wt. % 的 β -低聚半乳糖,更优选至少 10wt. %,更优选至少 25wt. %,甚至更优选至少 30wt. %。 β -低聚半乳糖与人乳低聚糖相似,因为人乳低聚糖也包含 β 糖苷键,并包含半乳糖作为单体单元。高量的 β -低聚半乳糖由于其有利地刺激肠双歧杆菌、有机酸乳酸盐和乙酸盐的肠产生并刺激免疫系统,因此对于儿科患者和 / 或患便秘的儿童是有利的。将 β -低聚半乳糖与本发明的其它不消化的碳水化合物一起使用导致肠道微生物区系在双歧杆菌方面介于婴儿个体和成年个体之间。

[0046] 每 100ml 组合物优选包含少于 1.5g 的 β -低聚半乳糖,更优选少于 1.0g,甚至更优选少于 0.8g。基于存在于组合物中的总的不消化的碳水化合物,组合物优选包含少于 80wt. % 的 β -低聚半乳糖,更优选少于 70wt. %,甚至更优选少于 55wt. %。 β -低聚半乳糖的量太高会导致 β -低聚半乳糖与本发明的其它不消化的碳水化合物之间的不平衡。 β -低聚半乳糖的量太高会导致在结肠的起点太快和太高的发酵。

[0047] 果聚糖

[0048] 本发明所用的果聚糖是指基于单体亚单位,由超过 50%,优选超过 65%的果糖单元组成的碳水化合物,其中至少 50%,更优选至少 75%,甚至更优选至少 90%的果糖单元通过 β -糖苷键,优选 β -2,1-糖苷键连接在一起。葡萄糖单元可存在于半乳糖单元链的还原末端。果聚糖包括左聚糖 (levan)、水解的左聚糖、菊糖、水解的菊糖、低聚果糖、多聚果糖、低果聚糖和多果聚糖。组合物优选包含平均链长为 3 至 6 的短链低聚果糖,更优选包含水解的菊糖或合成的低聚果糖。组合物优选包含平均 DP 超过 20 的长链果聚糖,例如 RaftilinHP。组合物优选包含短链果聚糖和长链果聚糖两者。短链果聚糖与长链果聚糖的重量比优选为 0.1 至 10,更优选为 1 至 10,甚至更优选为 2.5 至 5。短链果聚糖和长链果聚糖的存在有利地引起从结肠的起点至中部的发酵。

[0049] 每 100ml 组合物优选包含至少 0.03g 的果聚糖、更优选至少 0.05g,甚至更优选至少 0.1g,最优选至少 0.2g。基于存在于组合物中的总的不消化的碳水化合物,组合物优选包含至少 4wt. % 的果聚糖,更优选至少 8wt. %,甚至更优选至少 12wt. %。足够量的果聚糖由于其有利地刺激肠双歧杆菌和 / 或刺激肠产生有机酸,因此对儿科患者和 / 或患有便秘的儿童是有利的。果聚糖与 β -低聚半乳糖的一起使用对刺激双歧杆菌和有机酸的产生具

有协同作用。 β -低聚半乳糖与长链果聚糖的重量比优选为 1 至 20,更优选为 6 至 12。将果聚糖与本发明的其它不消化的碳水化合物一起使用导致肠道微生物区系在双歧杆菌方面介于婴儿个体和成年个体之间。

[0050] 每 100ml 组合物优选包含少于 1.5g 的果聚糖,更优选少于 1.0g,甚至更优选少于 0.5g。基于存在于组合物中的总的不消化的碳水化合物,组合物优选包含少于 50wt. % 的果聚糖,更优选少于 45wt. %,甚至更优选少于 30wt. %。太高量的果聚糖将导致果聚糖与本发明的其它不消化的碳水化合物之间的不平衡。太高量的果聚糖将导致过多气体的形成、胃气胀和气胀。能够根据 AOAC 方法 997.08 来分析果聚糖。合适的果聚糖来源为 RaftilinHP 和 RaftiloseP95(可购自 Orafiti)。其它合适的来源为 RaftilinST(Orafiti)、Frutafit、Frutalose(Sensus)、Fibrulin、Fibrulose(Cosucra)、Actilight(Beghin-Meiji)。

[0051] 不消化的 α -葡聚糖

[0052] 该组合物包含不消化的 α -葡聚糖。不消化的 α -葡聚糖是指基于总单体,由至少 80% 的葡萄糖单体,优选至少 85% 的葡萄糖单体组成的碳水化合物聚合物,该葡萄糖单体超过 50% 通过 α -糖苷键结合在一起,并且该碳水化合物聚合物避开在胃肠道上部中的消化并进入结肠。

[0053] 优选地,组合物包含抗性淀粉。能够按照 McCleary & Monaghan(2002) J. AOAC Int 85,665-675 来测定抗性淀粉。抗性淀粉是避开在胃和小肠中的消化的淀粉。抗性淀粉包括物理上难接近胃和小肠中的消化酶的淀粉,以其天然颗粒形式存在的淀粉(例如生土豆淀粉、绿色香蕉粉和高淀粉酶玉米),在烹调并冷却含淀粉的食物时形成的淀粉(变性淀粉),以及被化学改性以抵抗消化的淀粉。优选地,抗性淀粉为变性淀粉和/或被化学改性以抵抗消化的淀粉,最优选为变性淀粉,这是由于其提供了更稳定的产物。合适的抗性淀粉的来源为 Novelose 330。

[0054] 该组合物优选包含不消化的糊精。在本发明中,术语“不消化的糊精”、“难消化的多聚糊精”、“难消化的糊精”、“难消化的麦芽糖糊精”、“葡聚糖”、“抗性多聚糊精”、“抗性麦芽糖糊精”、“焦糊精”或“抗性糊精”可互换使用并且是指 DP 为 3 至 50,优选为 4 至 20 的不消化的碳水化合物,并且其中单体单元中至少 80%,优选至少 85% 源自葡萄糖(基于存在的总的单体单元),并且包含至少 50%,优选至少 80% 的 α -糖苷键。平均聚合度优选为每分子中 10 个至 16 个单糖单元。在优选的实施方案中,难消化的多聚糊精是无规支化的,并且包含 $\alpha(1,4)$ 糖苷键、 $\alpha(1,6)$ 糖苷键。此外,可存在高达约 11% 的其它单体,例如山梨糖醇和柠檬酸。能够通过将淀粉加热和 α -淀粉酶处理来获得难消化的糊精。或者,能够通过用食物酸催化剂和山梨糖醇将葡萄糖加热(真空下)并且将所得到的水溶性聚合物纯化来获得葡聚糖。难消化的糊精例如可以商标名“**Fibersol 2®**”购自 Matsutami Industries 或以商标名 **Litesse®** 购自 Danisco。测定通过采用食物酸和山梨糖醇将葡萄糖真空热聚合来制备的不消化的葡聚糖(例如葡聚糖、聚葡萄糖(litesse))的合适方法是 AOAC 方法 2000.11。测定通过将淀粉加热并进行酶处理来获得的不消化的葡聚糖(例如 fibersol、焦糊精)的合适方法是 AOAC 方法 985.29。

[0055] 每 100ml 组合物优选包含至少 0.005g 的不消化的 α -葡聚糖,更优选为超过 0.0075g,甚至更优选为超过 0.01g。基于存在于组合物中的总的不消化的碳水化合物,组合物优选包含至少 0.5wt. % 的不消化的 α -葡聚糖,更优选至少 0.8wt. %,甚至更优选至少

2wt. %。足够量的不消化的 α -葡聚糖由于其有利地引起结肠更远侧部分处的发酵,因此对于儿科患者和/或患有便秘的儿童是有利的。使用不消化的 α -葡聚糖有利地引起丁酸盐的形成,该丁酸盐为有机酸,其是肠上皮细胞的作用物。在婴儿个体和成年个体之间,将不消化的 α -葡聚糖与本发明的其它不消化的碳水化合物一起使用导致肠道微生物区系在双歧杆菌方面介于婴儿个体和成年个体之间。

[0056] 每 100ml 组合物优选包含少于 1.5g 的不消化的 α -葡聚糖,更优选少于 1.0g,甚至更优选少于 0.8g。基于存在于组合物中的总的不可消化的碳水化合物,组合物优选包含少于 20wt. % 的不消化的 α -葡聚糖,更优选少于 15wt. %,更优选少于 10wt. %,甚至更优选少于 5wt. %。太高量的不消化的 α -葡聚糖将导致与本发明的其它不消化的碳水化合物的不平衡。太高量的不消化的 α -葡聚糖,特别是抗性淀粉,可导致不利的产物特性,例如高粘度和沉淀。

[0057] 半纤维素

[0058] 该组合物包含半纤维素。本发明中的半纤维素是指源自植物的不溶的不可消化的碳水化合物,不包括纤维素。优选地,半纤维素的聚合度为 50 至 500,并且该半纤维素为支化聚合物。半纤维素优选包含木糖、葡萄糖、甘露糖、半乳糖、鼠李糖和阿拉伯糖作为单体。优选地,在半纤维素中最大量的单体为木糖。优选地,半纤维素具有强度很小的无规无定形的结构。半纤维素包括木聚糖、葡糖醛酸木聚糖、阿拉伯糖基木聚糖和木葡聚糖以及不溶的类似阿拉伯半乳聚糖的纤维。半纤维素的优选来源为豆科植物(大豆、小扁豆、豌豆、蚕豆)和谷类植物(玉米、小麦、燕麦、稻米)。半纤维素的合适来源为大豆多糖(Fibrim2000, Rettenmaier & Sohne)。

[0059] 每 100ml 组合物优选包含至少 0.01g 的半纤维素,更优选 0.02g,甚至更优选至少 0.05g,最优选至少 0.1g。基于存在于组合物中的总的不可消化的碳水化合物,组合物优选包含至少 1wt. % 的半纤维素,更优选至少 4wt. %,甚至更优选至少 8wt. %。足够量的半纤维素由于其可非常缓慢地发酵并引起接近结肠末端的甚至更长时间的发酵,因此对于儿科患者和/或患有便秘的儿童是有利的。而且,半纤维素结合水,并因此将增加粪便的稠度。在婴儿个体和成年个体之间,将半纤维素与本发明的其它不消化的碳水化合物一起使用导致肠道微生物区系在双歧杆菌方面介于婴儿个体和成年个体之间。

[0060] 每 100ml 组合物优选包含少于 2g 的半纤维素,更优选少于 1g,甚至更优选少于 0.5g。基于存在于组合物中的总的不可消化的碳水化合物,组合物优选包含少于 60wt. % 的半纤维素,更优选 50wt. %,甚至更优选少于 30wt. %。太高量的半纤维素会导致与本发明其它不消化的碳水化合物的不平衡和/或太高的持水能力。太高量的半纤维素会导致关于粘度的不利的产物特性。

[0061] 能够适当地通过将酸性去污剂纤维(根据方法 AOAC 973.18 测定)从酶改性的中性去污剂纤维(根据方法 AOAC 2002.04 测定)中扣除来测定半纤维素。

[0062] 在一实施方案中,本发明涉及液体肠组合物,其包含可消化的碳水化合物、脂质、蛋白和至少 0.2g/100ml 的不可消化的碳水化合物的混合物,其中不可消化的碳水化合物的混合物包含 a) 基于总的不可消化的碳水化合物,至少 10wt. %,优选 10wt. % - 80wt. % 的 β -低聚半乳糖, b) 基于总的不可消化的碳水化合物,至少 4wt. %,优选 4wt. % - 30wt. % 的果聚糖, c) 基于总的不可消化的碳水化合物,至少 0.5wt. %,优选 0.5wt. % - 20wt. % 的不可消化的

α -葡聚糖,以及基于总的不消化的,至少 1wt.%,优选 1wt.%-60wt.%的半纤维素。

[0063] 其它不消化的碳水化合物

[0064] 在实施方案中,该组合物还包含半乳糖醛酸低聚糖。本发明中所用的术语半乳糖醛酸低聚糖是指其中在低聚糖中存在的至少 50mol%的单糖单元为选自半乳糖醛酸的低聚糖。优选由果胶、果胶酸盐和/或聚半乳糖醛酸来制备本发明所用的半乳糖醛酸低聚糖。优选地,通过水果果胶和/或蔬菜果胶,更优选通过苹果果胶、柑桔果胶和/或甜菜果胶,甚至更优选通过被至少一种裂合酶降解的苹果果胶、柑桔果胶和/或甜菜果胶的水解和/或 β -消除来制备降解的果胶。

[0065] 在优选的实施方案中,半乳糖醛酸低聚糖的末端半乳糖醛酸单元中的至少一个具有双键。双键有效地防止致病菌对肠上皮细胞的附着。这对于儿科患者是有利的。优选地,末端半乳糖醛酸单元中的一个包含 C_4-C_5 双键。能够将半乳糖醛酸低聚糖衍生化。可以将半乳糖醛酸低聚糖甲氧基化和/或酰胺化。在一实施方案中,半乳糖醛酸低聚糖的特征是甲氧基化度高于 20%,优选高于 50%,甚至更优选高于 70%。优选地,组合物包含 β -低聚半乳糖、果聚糖和果胶降解产物。 β -低聚半乳糖:果聚糖:果胶降解产物的重量比优选为(20至2):1:(1至20),更优选为(12至7):1:(1至3)。在WO 0/160378中给出了检测、测量和分析半乳糖醛酸低聚糖的实例。每 100ml 的组合物优选包含至少 0.01g 的半乳糖醛酸低聚糖,更优选 0.02g,甚至更优选至少 0.04g。基于存在于组合物中的总的不消化的碳水化合物,组合物优选包含至少 1wt.%的半乳糖醛酸低聚糖,更优选至少 2wt.%,甚至更优选至少 5wt.%。足够量的半乳糖醛酸低聚糖对儿科患者是有利的。将半乳糖醛酸低聚糖与本发明的其它不消化的碳水化合物一起使用导致肠道微生物区系介于婴儿个体和成年个体之间。每 100ml 组合物优选包含少于 2g 的半乳糖醛酸低聚糖,更优选少于 1g,甚至更优选少于 0.5g。基于存在于组合物中的总的不消化的碳水化合物,组合物优选包含少于 20wt.%的半乳糖醛酸低聚糖,更优选 15wt.%,甚至更优选少于 10wt.%。太高量的半乳糖醛酸低聚糖会导致与本发明的其它不消化的碳水化合物的不平衡。

[0066] 优选地,该组合物还包含纤维素。在本发明中的纤维素是指葡萄糖分子的优选非支化的聚合物,该葡萄糖分子中至少 90%通过 β -1,4-糖苷键互相结合。通常,聚合度高于 2000。通常,纤维素是不溶的并且几乎不发酵。

[0067] 每 100ml 组合物优选包含至少 0.01g 的纤维素,更优选至少 0.02g,甚至更优选至少 0.05g,最优选至少 0.1g。基于存在于组合物中的总的不消化的碳水化合物,组合物优选包含至少 1wt.%的纤维素,更优选至少 4wt.%,甚至更优选至少 8wt.%。足够量的纤维素由于其具有高持水能力从而软化粪便,因此对于儿科患者和/或患便秘的儿童是有利的。将纤维素与本发明的其它不消化的碳水化合物一起使用导致肠道微生物区系在双歧杆菌方面介于婴儿个体和成年个体之间。纤维素的的存在会稳定液体组合物。

[0068] 每 100ml 组合物优选包含少于 2g 的纤维素,更优选少于 1g,甚至更优选少于 0.5g。基于存在于组合物中的总的不消化的碳水化合物,组合物优选包含少于 60wt.%的纤维素,更优选少于 50wt.%,甚至更优选少于 30wt.%。太高量的纤维素会导致与本发明的其它不消化的碳水化合物的不平衡。太高量的纤维素会导致太高的持水能力和/或不利的产物特性。合适的纤维素来源是 Vitacell。每 100ml 组合物优选包含至少 0.01g 的纤维素,更优选 0.02g,甚至更优选至少 0.05g,最优选至少 0.1g。基于存在于组合物中的总

的不消化的碳水化合物,组合物优选包含至少 1wt. % 的纤维素,更优选至少 4wt. %,甚至更优选至少 8wt. %。足够量的纤维素由于其结合水并由此增加粪便的稠度,因此对儿科患者和 / 或患有便秘的儿童是有利的。每 100ml 组合物优选包含少于 2g 的纤维素,更优选少于 1g,甚至更优选少于 0.5g。基于存在于组合物中的总的不能消化的碳水化合物,组合物优选包含少于 60wt. % 的纤维素,更优选 50wt. %,甚至更优选少于 30wt. %。纤维素的量太高会导致与本发明的其它不能消化的碳水化合物的不平衡和 / 或太高的持水能力。纤维素的量太高会导致关于粘度的不利的产物特性。

[0069] 优选地,组合物还包含选自阿拉伯半乳聚糖、葡甘露聚糖和半乳甘露聚糖的可溶的不消化的碳水化合物,优选为阿拉伯半乳聚糖。发现与不能消化的 α -聚糖或果聚糖组合的部分水解的半乳甘露聚糖在通过微生物群发酵成短链脂肪酸方面具有协同作用。合适的半乳甘露聚糖的来源为 **Benefiber®**。合适的阿拉伯半乳聚糖的来源为阿拉伯树胶 (gum Arabic) (或阿拉伯树胶 (gum acacia)、塞内加尔胶、土耳其胶 (turkey gum)) 和 **FiberAid®** (Larex)。

[0070] 每 100ml 组合物优选包含至少 0.01g 的阿拉伯半乳聚糖,更优选至少 0.02g,甚至更优选至少 0.05g,最优选至少 0.1g。基于存在于组合物中的总的不能消化的碳水化合物,组合物优选包含至少 1wt. % 的阿拉伯半乳聚糖,更优选至少 4wt. %,甚至更优选至少 8wt. %。足够量的阿拉伯半乳聚糖由于其改进微生物群、提高持水能力和 / 或贯穿结肠发酵,因此对儿科患者和 / 或 (患有便秘的) 儿童是有利的。而且,发现某些类型的阿拉伯半乳聚糖有益地刺激免疫系统。将可溶的阿拉伯半乳聚糖与本发明的其它不能消化的碳水化合物一起使用导致肠道微生物区系在双歧杆菌方面介于婴儿个体和成年个体之间。

[0071] 每 100ml 组合物优选包含少于 2g 的阿拉伯半乳聚糖,更优选少于 1g,甚至更优选少于 0.5g。基于存在于组合物中的总的不能消化的碳水化合物,组合物优选包含少于 60wt. % 的阿拉伯半乳聚糖,更优选少于 50wt. %,甚至更优选少于 30wt. %。阿拉伯半乳聚糖的量太高会导致与本发明的其它不能消化的碳水化合物的不平衡。阿拉伯半乳聚糖的量太高会导致诸如高粘度的不期望的产物技术特性。

[0072] 发现还含有阿拉伯半乳聚糖和纤维素的纤维混合物有益地增加了短链脂肪酸的形成并减少了形成的气体的量。

[0073] 应用

[0074] 本发明涉及旨在用于儿科患者和 / 或患有便秘的儿童的液体肠营养物。本发明的不能消化的碳水化合物的混合物有益地影响了 1 至 14 岁的儿童的肠健康。沿着整个结肠将不能消化的碳水化合物的混合物连续发酵,导致肠道微生物区系的改善以及短链脂肪酸的连续形成。因此,优选将本发明的组合物用于治疗 and / 或预防便秘,以减少胃肠传输时间,降低粪便稠度,提高粪便的输出量和 / 或增加胃肠的流动性,更优选用于治疗 and / 或预防患有便秘的儿童和 / 或儿科患者中的便秘。短链脂肪酸的形成和随后 pH 值的降低抑制了致病肠微生物的生长。优选地,将本发明的组合物用于预防胃肠感染 and / 或儿科患者中的腹泻。短链脂肪酸的形成引起肠上皮细胞的粘液和 / 或食物的形成并因此增加肠屏障。微生物群的改善可引起免疫系统的改善。优选地,将本发明的组合物用于预防和 / 或治疗儿科患者中的感染、过敏、哮喘和异位性皮炎。形成的有机酸能够被身体用作能量的额外来源。本发明的组合物特别适于治疗和 / 或预防儿科患者,更优选为患有胃肠炎症的患者,更优选为

患有克罗恩病或溃疡性结肠炎的患者中的营养不良。优选地,将组合物用于预防和/或治疗儿科患者中与疾病有关的营养不良、腹泻和/或感染性炎症。该组合物还用于对儿科患者提供营养。该组合物还用于对有需要的儿科患者,特别是需要营养支持的1至14岁的儿童提供营养支持。

实施例

[0075] 实施例 1

[0076] 旨在用于超过一岁的儿科患者的可随时饮用的液体啜饮喂食,每100ml包含:

[0077] 150kcal, 5.3g的蛋白(包括酪蛋白和乳清), 18.8g的可消化的碳水化合物(包括麦芽糖糊精), 6.0g的脂肪(包括植物油、鱼油), 1.6g的纤维混合物。

[0078] 组合物还包含本领域已知的矿物质、微量元素、维生素。每100ml组合物还包含3mg的肉碱, 20mg的胆碱和0.25mg的类胡萝卜素, 并且该组合物的渗透度为390mOsmol/l。

[0079] 纤维混合物中每克纤维包含:

[0080] 0.45g的 β -低聚半乳糖, 0.01g的抗性淀粉, 0.1g的不消化的大豆纤维(Fibrim **2000**[®], 其包含约81%的半纤维素, 该半纤维素包括不溶的阿拉伯半乳聚糖)。

[0081] 0.08g的纤维素, 0.18g的果聚糖(0.05g来源于Raftilin **HP**[®], 0.13g来源于Raftilose **P95**[®]), 0.18g可溶的阿拉伯半乳聚糖。

[0082] 实施例 2

[0083] 用于1至6岁儿童的管喂食, 每100ml包含:

[0084] 100kcal, 2.8g的蛋白(包括酪蛋白和乳清), 12.3g的可消化的碳水化合物(包括麦芽糖糊精), 4.4g的脂肪(包括植物油和鱼油), 0.95g的纤维混合物。

[0085] 组合物还包含本领域已知的矿物质、微量元素、维生素, 2mg的肉碱, 20mg的胆碱和7.5mg的牛磺酸, 并且其渗透度为215mOsmol/l。

[0086] 纤维混合物中每克纤维包含:

[0087] 0.36g的 β -低聚半乳糖, 0.01g的抗性淀粉, 0.126g的大豆多糖(Fibrim **2000**[®], 其包含约81%的半纤维素, 该半纤维素包含不溶的阿拉伯半乳聚糖), 0.086g的纤维素, 0.15g的果聚糖(0.04g来源于Raftilin **HP**[®], 0.11g来源于Raftilose **P95**[®]), 0.19g的可溶的阿拉伯半乳聚糖和0.072g的半乳糖醛酸低聚糖。

[0088] 实施例 3

[0089] 用于7至14岁儿童的高能量的管喂食, 每100ml包含:

[0090] 150kcal, 4.9g的蛋白(包括酪蛋白和乳清), 18.5g的可消化的碳水化合物(包括麦芽糖糊精), 6.3g的脂肪(包括植物油和鱼油)和1.1g实施例1的纤维混合物。组合物还包含本领域已知的矿物质、微量元素、维生素, 4mg的肉碱, 43mg的胆碱和15mg的牛磺酸, 并且其渗透度为330mOsmol/l。

[0091] 实施例 4: 酸酪乳饮料

[0092] 具有混合的膳食纤维(8g/100ml)的酸酪乳饮料。每100ml的该酸酪乳饮料包含3.0g的 β -低聚半乳糖(来源为Vivinal **GOS**[®]), 3.0g的果聚糖(Frutafit **TEX**[®], Cosun), 1.6g的大豆纤维(Fibrim **2000**[®], J. Rettenmaier & Sohne, Ellwangen, 德国)和0.33g的抗性淀粉3(Novelose330, National Starch & Chemical GmbH, Neustadt, 德国)。

[0093] 能量 /ml : 约 65kcal/100ml, 蛋白 : 约 3.2g/100ml, 可消化的碳水化合物 : 约 13.2g/100ml 和脂质 : 约 0.05g/100ml。

[0094] 实施例 5 : 临床试验

[0095] 对儿科门诊主治的患有便秘的儿童进行随机的、双盲的、预期可控的研究。所有儿童都必须满足 4 条便秘标准中的至少 2 条 : 每周大便的频率少于 3 次, 每周大便失禁 2 次或更多次, 每 7-30 天至少一次周期性排出非常大量的粪便或者可触摸到的腹部或直肠块。包括年龄为 1 至 13 岁的儿童。患者接受实施例 4 的酸乳酪饮料 (此后称为纤维组) 或作为对照, 接受包含乳果糖的酸乳酪饮料 (8g/100ml, 此后称为乳果糖组)。1 周的基线期后, 治疗患者 8 周, 随后停止 4 周。纤维和流体摄入的量取决于体重。重量小于 15kg 的患者每天接受 125ml, 重量为 15kg 至 20kg 的患者每天接受 250ml, 重量超过 20kg 的患者每天接受 375ml。使用标准化的肠日记, 父母记录治疗期间的排便频率、失禁频率、粪便稠度、腹部疼痛和胀气的出现、递进施药 (set-up medication) 的必要性和粪便的干重以及副作用和味觉。

[0096] 97 名儿童完成了该研究。在这些儿童的基线特征中没有发现显著差异。治疗期后, 纤维组中的排便频率从 3 次 / 周增加至 7 次 / 周, 乳果糖组中的排便频率从 2.5 次 / 周增加至 6 次 / 周。干预 3 周和 8 周后, 乳果糖组中的粪便稠度明显变成更软的粪便。在纤维组中, 在第 3 周中观察到趋向于有统计学意义的更软的粪便的趋势, 并且在第 8 周中观察到明显更软的粪便。在乳果糖组中, 从第 0 周至第 3 周, 粪便的干重百分数明显降低 (30.3% 对 26.5%), 但是在纤维治疗组中没有明显的变化 (27.3% 对 28.1%)。两组间的腹部疼痛和胀气分数相当。在 3 个案例中 (1 个在纤维组中, 2 个在乳果糖组中), 由于持续的腹泻, 降低了研究中酸酪乳的摄入。3 周后, 在纤维组中, 治疗期间的递进施药的必要性略微更高, 8 周后与之相当, 并且 12 周后, 在乳果糖组中, 治疗期间的递进施药的必要性略微更高。在纤维组中, 4 周和 8 周时的味觉分数为 8, 在乳果糖组中, 4 周和 8 周时的味觉分数为 7。

[0097] 这些结果表明, 包含 β -低聚半乳糖、果聚糖、不消化的 α 葡聚糖和半纤维素的液体营养组合物有效地将儿童中的便秘减少至与乳果糖相同的程度, 但是其具有有利的持续更长时间的效果, 并且有利地不会大幅增加粪便水含量。

[0098] 实施例 6 : 纤维混合物的体外发酵

[0099] 利用体外半动态的分批发酵体系并且利用从健康小孩得到的新鲜粪便。

[0100] 使用的实验培养基为 McBain & MacFarlane 培养基 (缓冲蛋白胨水 3.0g/1, 酵母提取物 2.5g/1, 胰蛋白胨 3.0g/1, L-半胱氨酸-HCl 0.4g/1, 胆盐 0.05g/1, K₂HPO₄·3H₂O 2.6g/1, NaHCO₃ 0.2g/1, NaCl 4.5g/1, MgSO₄·7H₂O 0.5g/1, CaCl₂ 0.228g/1, FeSO₄ 0.005g/1)。

[0101] 将新鲜的粪便材料与代表肠环境的 McBain & MacFarlane 培养基以 1 : 5 的重量比混合。在 $t = 0$ 时, 将 6ml 的粪便悬浮液与纤维混合物混合并转移至透析袋中, 所述透析袋位于充满缓冲透析培养基 (K₂HPO₄·3H₂O 2.6g/1, NaHCO₃ 0.2g/1, NaCl 4.5g/1, MgSO₄·7H₂O 0.5g/1, CaCl₂ 0.228g/1, FeSO₄·7H₂O 0.005g/1, pH 6.3) 的 100ml 瓶中。将瓶密封并在 37°C 下孵育。

[0102] 测试下述纤维混合物 :

[0103] 混合物 1 为纤维混合物, 该纤维混合物目前用在不到 1 岁的婴儿的婴儿配方乳中。

在该纤维混合物中,每克纤维包含 0.900g 的 β -低聚半乳糖,0.100g 的果聚糖(来源于 Raftilin **HP**[®])。该纤维混合物已经显示出将肠菌类和通过肠菌类的发酵改善得更加与在母乳喂养的婴儿中观察到的肠菌类和通过肠菌类的发酵相当。

[0104] 混合物 2 为纤维混合物,该纤维混合物目前用在成年患者的管喂食中。在该纤维混合物中,每克纤维包含 0.111g 的抗性淀粉,0.301g 的不消化的大豆纤维(Fibrim **2000**[®],其包含约 81% 的半纤维素,该半纤维素包括不溶的阿拉伯半乳聚糖),0.113g 的纤维素,0.231g 的果聚糖(来源于 Raftilin **ST**[®]和 Raftilose **P95**[®])以及 0.244g 的可溶的阿拉伯半乳聚糖。该纤维混合物代表在西方成年人饮食中摄取的纤维。

[0105] 混合物 3 为在实施例 4 和 5 中所描述的纤维混合物。

[0106] 混合物 4 为在实施例 1 和 3 中所描述的纤维混合物。

[0107] 混合物 5 为在实施例 2 中所描述的纤维混合物。

[0108] 24 小时和 48 小时后,用皮下注射器从透析袋和透析缓冲液中取出 0.5ml 的样品,并将其在 -18°C 下贮存。进行实验一式两份,并且所有的操作在厌氧室中进行。用具有 D-乳酸盐-脱氢酶和 L-乳酸盐-脱氢酶的乳酸检测试剂盒(Raisio Diagnostics Spa, Rome, 意大利),对乳酸盐进行酶测定。用气相色谱检测短链脂肪酸:在 MilliQ 中提取 SCFA。将 2-乙基丁酸盐用作体内标。在带有 FID 检测器的毛细柱(RestekStabilwax DA 15m \times 0.53 \times 1.0mm; ZB-FFAB 15m \times 0.13 \times 1.0mm)上分析样品。流动相为氦。SCFA 为乙酸盐、丁酸盐和丙酸盐的总和。

[0109] 结果与结论:

[0110] 以每克纤维形成的乳酸盐或 SCFA 的 mmol 量来表达结果,并将结果显示在表 1 中。

[0111] 表 1 不同纤维混合物在 $t = 24\text{h}$ 和 $t = 48\text{h}$ 发酵时形成的有机酸(以 mmol/g 纤维表示)

	混合物	乳酸盐	SCFA	乙酸盐	丙酸盐	丁酸盐	
	1	$t=24$	4.56	7.10	6.96	0.14	0.00
		$t=48$	6.59	23.28	15.87	0.28	0.03
	2	$t=24$	1.12	3.97	3.43	0.48	0.06
		$t=48$	1.69	14.18	8.69	1.38	0.14
[0112]	3	$t=24$	3.87	5.30	5.14	0.15	0.01
		$t=48$	6.07	18.64	12.96	0.38	0.01
	4	$t=24$	3.21	6.21	6.03	0.17	0.01
		$t=48$	5.27	21.00	14.43	0.34	0.03
	5	$t=24$	3.33	5.42	5.26	0.16	0.00
		$t=48$	5.49	18.87	13.03	0.41	0.01

[0113] 该表显示:与代表婴儿配方混合物的混合物 1 以及代表成年人的管喂食的混合物 2 相比,纤维混合物 3、4 和 5 显示出在产生乳酸盐和产生 SCFA 方面的中等作用。而且,混合物 4、5 和 6 观察到的 SCFA 模式处于利用混合物 1 观察到的情况与利用混合物 2 观察到的

情况的中间,该利用混合物 1 观察到的情况如在母乳喂养的婴儿的粪便中观察到的那样,乙酸盐量高,丙酸盐和丁酸盐量低,该利用混合物 2 观察到的情况如在成年人粪便中观察到的那样,乙酸盐量较低,丙酸盐和丁酸盐量较高。

[0114] 结果还表明, β -低聚半乳糖的存在对于获得高量的乳酸盐是重要的。难消化的 α -葡聚糖和半纤维素的存在最可能对形成的丁酸盐和丙酸盐的量有影响。包含果聚糖,因为其被认为与 β -低聚半乳糖起协同作用。此外,长链果聚糖被认为将发酵扩展到了结肠的更远端部分。

[0115] 因此,这些结果表明,本发明的纤维混合物非常适于 1 岁以上的儿科患者。