



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114468302 A

(43) 申请公布日 2022.05.13

(21) 申请号 202210171931.2 *A23L 33/135* (2016.01)
(22) 申请日 2014.11.14 *A61K 31/702* (2006.01)
(30) 优先权数据 *A61K 35/741* (2015.01)
13193087.7 2013.11.15 EP *A61P 11/00* (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
(62) 分案原申请数据
201480062155.6 2014.11.14
(71) 申请人 雀巢产品有限公司
地址 瑞士沃韦
(72) 发明人 N·斯普伦格 C·孔茨
D·布拉萨特
(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247
专利代理师 安佩东 黄革生
(51) Int. Cl.
A23L 33/125 (2016.01)

权利要求书2页 说明书18页 附图1页

(54) 发明名称

用于预防或治疗有风险婴儿或幼儿的URT感染的组合物

(57) 摘要

本发明涉及一种用于预防或治疗有风险婴儿或幼儿的URT感染的组合物,所述组合物包含至少一种岩藻糖基化低聚糖,用于预防和/或治疗婴儿或幼儿的URT感染,所述婴儿或所述幼儿符合以下标准中的至少一项:i)所述婴儿或所述幼儿由非分泌型母亲诞下,并且/或者由至少一种岩藻糖基化低聚糖不足的母乳喂养;ii)所述婴儿或所述幼儿有至少一个兄弟姐妹;iii)所述婴儿或所述幼儿经剖腹产术诞下。

1. 包含至少一种岩藻糖基化低聚糖的组合物在制备用于预防和/或治疗婴儿或幼儿的URT感染的产品中的用途,所述婴儿或所述幼儿符合以下标准中的至少一项:

i) 所述婴儿或所述幼儿由非分泌型母亲诞下,并且/或者由至少一种岩藻糖基化低聚糖不足的母乳喂养

ii) 所述婴儿或所述幼儿有至少一个兄弟姐妹

iii) 所述婴儿或所述幼儿经剖腹产术诞下。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中所述婴儿或所述幼儿符合标准i)、ii)和iii)中的至少两项。

3. 根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述婴儿或所述幼儿由至少一种岩藻糖基化低聚糖不足的母乳喂养,并且其中所述婴儿或所述幼儿有至少一个兄弟姐妹。

4. 根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中i)所述婴儿或所述幼儿由非分泌型母亲的母乳喂养。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述婴儿或所述幼儿在出生时有至少一个兄弟姐妹。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述岩藻糖基化低聚糖选自2'-岩藻糖基乳糖、3'-岩藻糖基乳糖、二岩藻糖基乳糖、乳糖-N-岩藻戊糖I、乳糖-N-岩藻戊糖II、乳糖-N-岩藻戊糖III、乳糖-N-岩藻戊糖V、乳糖-N-岩藻己糖、乳糖-N-二岩藻己糖I、岩藻糖基乳糖-N-己糖、岩藻糖基乳糖-N-新己糖I、岩藻糖基乳糖-N-新己糖II、二岩藻糖基乳糖-N-己糖I、二岩藻糖基乳糖-N-新己糖I、二岩藻糖基乳糖-N-新己糖II、岩藻糖基-对-乳糖-N-己糖以及它们的任意组合。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述岩藻糖基化低聚糖包含2'-岩藻糖基表位。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述岩藻糖基化低聚糖是2'-岩藻糖基乳糖。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中以干重计,所述岩藻糖基化低聚糖的量为0.1-10g/100g组合物。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的用途,所述组合物包含至少另一种人乳低聚糖和/或其前体。

11. 根据权利要求10所述的用途,其中所述至少一种人乳低聚糖和/或其前体选自N-乙酰化低聚糖、唾液酸化低聚糖、唾液酸、岩藻糖以及它们的任意组合。

12. 根据权利要求11所述的用途,其中所述N-乙酰化低聚糖为乳糖-N-四糖(LNT)、乳糖-N-新四糖(LNnT)以及它们的任意组合。

13. 根据权利要求11所述的用途,其中所述唾液酸化低聚糖选自3'唾液酸乳糖(3-SL)、6'唾液酸乳糖(6-SL)以及它们的任意组合。

14. 根据前述权利要求中任一项所述的用途,所述组合物包含至少另一种人乳低聚糖和/或其前体,所述人乳低聚糖和/或其前体选自乳糖-N-四糖(LNT)、乳糖-N-新四糖(LNnT)、3'-唾液酸乳糖(3-SL)、6'-唾液酸乳糖(6-SL)、唾液酸以及它们的任意组合。

15. 根据前述权利要求中任一项所述的用途,所述组合物还包含至少一种益生菌,所述益生菌的量为 10^3 - 10^{12} cfu/g所述组合物(干重)。

16. 根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述组合物为营养组合物、制备物或食物产品。

17. 根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述组合物是婴儿配方食品、1段婴儿配方食品、较大婴儿配方食品、婴孩食物、婴儿谷物组合物、强化剂或补充剂。

18. 根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述婴儿或所述幼儿为早产儿。

19. 根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述婴儿或所述幼儿为分泌型。

用于预防或治疗有风险婴儿或幼儿的URT感染的组合物

[0001] 本申请为2014年11月14日提交的申请号为PCT/EP2014/074555、发明名称为“用于预防或治疗有风险婴儿或幼儿的URT感染的组合物”的国际申请的分案申请,该国际申请于2016年5月13日进入中国国家阶段,申请号为201480062155.6。

技术领域

[0002] 本发明涉及用于预防和/或治疗有高感染风险的婴儿或幼儿的上呼吸道 (URT) 感染的组合物。

背景技术

[0003] 上呼吸道感染 (也称URT感染或URTI) 是由涉及上呼吸道 (鼻、鼻窦、咽和/或喉) 的急性感染所致的疾病。最常见的URT感染的例子有鼻炎、鼻窦炎、鼻咽炎、咽炎、会厌炎、喉炎、扁桃体炎、喉气管炎、气管炎,或这些的组合。

[0004] URTI通常由病毒引起。目前已从URI感染患者体内分离出了200多种不同的病毒。最常见的病毒被称为鼻病毒。其他病毒包括冠状病毒、副流感病毒、腺病毒、肠病毒和呼吸道合胞体病毒。

[0005] 上呼吸道感染最常见的症状是咳嗽、咽喉痛、流鼻涕、鼻充血、头痛、低热、面部胀感、打喷嚏,以及这些的组合。上呼吸道感染通常与人感觉疲乏、不适、身体机能受损、注意力下降相关联。

[0006] 还可能有一些与上呼吸道感染相关的并发症,例如耳部感染 (如中耳炎),有时还会出现支气管炎。

[0007] 所有人都可能患URT感染。特别地,儿童 (包括幼儿) 极可能患URT感染,因为他们会与许多其他人密切接触 (例如在学校或幼儿园)。

[0008] 婴儿 (即从出生到一周岁的孩子) 的身体娇弱,且免疫防御系统尚未发育成熟,也易患URT感染。URT感染对儿童和婴儿健康的损害可能比其他个体更严重,所以需要特别关注他们的身体健康。

[0009] 本领域已尝试采取许多措施来预防URT感染。科学家着重研究了益生菌的用途。益生菌被认为是存活的微生物制剂,其维持肠道内的天然微生物菌群,由此增进个体的健康。我们认为,益生菌附着于肠粘膜上、定殖于肠道内,还可防止有害微生物附着其上。益生菌要发挥作用,先决条件是必须以适当、存活的形式到达肠粘膜,而不被胃肠道上段破坏,尤其是不受胃中普遍很低的pH影响。

[0010] 举例来说,丹尼斯克公司 (Danisco) 发表的W02008042101提供了用于降低儿童罹患呼吸系统疾病的风险的方法,具体步骤包括:培养嗜酸乳杆菌 (*L.acidophilus*), 获得培养物;选择有患呼吸系统疾病的风险的儿童;给予这类有患病风险的儿童嗜酸乳杆菌培养物,使其患呼吸系统疾病的风险降低。然而,向产品中添加活的益生菌,使其在被服用前保持活力,并非一项简单的任务。尤其是对于保质期较长的产品,这一点很难实现,可能需要另外的技术突破。本发明针对幼儿,年龄以3到5岁为最佳。

[0011] Nestec S.A.公司发表的W02012/062780公开了一种组合物,该组合物包含用于预防或治疗上呼吸道感染和/或其症状的非复制型益生菌微生物。该组合物可提供益生菌有益效果,此外还易于制备,方便存储而不损失活性。

[0012] 除益生菌外还探索研究了其他方向,例如使用低聚糖,尤其是人乳低聚糖。所有人乳低聚糖(HMO)是人乳中继乳糖和脂肪之后的第三大固体成分。HMO通常在还原端含有乳糖,而在非还原端含有碳水化合物芯,该碳水化合物芯通常含岩藻糖或唾液酸。目前已从人乳中分离出大约100种低聚糖并对其进行了表征,然而这些低聚糖只占尚未表征低聚糖总数的极小一部分。建议所有婴儿采用母乳喂养。然而,在一些情况下,由于某些医学原因,母乳喂养不充足或不能实现,或者母亲根本不选择母乳喂养。本领域已针对这些情况研发了婴儿配方食品。还研发了用特殊成分丰富母乳或婴儿配方食品的营养的强化剂。

[0013] 因此,并且针对不同目的,使用HMO成分(例如,岩藻糖基化低聚糖、乳糖-N-四糖、乳糖-N-新四糖或唾液酸化低聚糖)研制出了若干种组合物。

[0014] 举例来说,美国儿童医院医学中心(Children's hospital medical center)发表的W02005055944描述了一种药物组合物,其中包含可药用载体和一种分子,该分子在键合到半乳糖基的 α -2键、 α -3键或 α -4键中含岩藻糖基。W02005055944还描述了该药物组合物中包含的多种分子,例如2'-岩藻糖基乳糖。该申请可用于预防或治疗包括呼吸道感染或肠道感染在内的多种感染,治疗对象范围很广(婴儿、儿童或成人),所以并不专精。

[0015] 进一步的研究特别关注HMO与益生菌菌株或其他特殊成分的各种关系。例如,Nestec S.A.公司发表的W02009/077352涉及适用于预防机会性感染的组合物,该组合物中的双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)益生菌与岩藻糖基化低聚糖表现出独特的协同关系。该发明从可预防的多种机会性感染中列举了呼吸道感染。该发明特别针对有免疫缺陷的个体,例如早产儿、大龄儿童,或由于正表现病症或正患疾病(如HIV)或由于接受了现有病症治疗(例如,克罗恩氏病、类风湿性关节炎治疗,或癌症化疗)而导致免疫系统不能充分发挥作用的成人。

[0016] Nestec S.A.公司发表的W02009/112361涉及另一种适用于预防机会性感染的组合物,该组合物中的N-乙酰氨基乳糖苷和/或含N-乙酰氨基乳糖苷的低聚糖与乳杆菌属(*Lactobacillus*)益生菌表现出独特的协同关系。该发明列举了若干种病症,例如上呼吸道病原性感染。

[0017] 雅培(Abbott)发表的W02012/092154涉及使用HMO来改善婴幼儿和儿童的呼吸道健康状况的方法。然而,该申请列出了很多HMO,还提出了不同HMO的若干种组合。该申请声称,该组合物同时包含HMO与类胡萝卜素时,似乎才有效果。

[0018] 纽迪希亚(Nutricia)发表的W02011/136648提出了使用包含HMO(例如2-岩藻糖基化低聚糖)的组合物来制备营养组合物,用于喂食婴儿,所述婴儿具有Lewis血型Le(a-/b+)或Le(a-/b-)和/或Le(x-/y+)或Le(x-/y-)。但是该申请并未提到预防和/或治疗URT感染。

[0019] 因此,之前的研究并未关注预防和/或治疗感染风险(尤其是患URT感染的风险)高于平均值的婴儿或幼儿的URT感染。虽然这类婴儿和幼儿的人数不多,但由于他们更容易患URT感染及相关并发症,所以应被给予更多关注,且相比其他婴儿或幼儿需要更精心的呵护。

[0020] 因此,需要专为这些有风险婴儿或幼儿研发一种可有效预防和/或治疗URT感染的

组合物。

[0021] 由于这类婴儿或幼儿特别娇弱,不宜接受传统的药物干预,所以提供此类健康益处的方式应当是特别适合这些年幼对象(婴儿和幼儿)的非药物干预方式。

[0022] 另外,提供此类健康益处的方式还应当不引发副作用并且/或者不仅方便实施、还能获得有风险婴幼儿的父母或健康护理人员广泛认可。

[0023] 再者,这种方式的价格对大多数人来说应当公道合理,而且大多数人都负担得起。

[0024] 综上所述,需要向要求获得健康益处的特定人群(而非范围广泛、人数众多的对象)提供最恰当的促健康物质。

发明内容

[0025] 本发明人能识别患URT感染的风险较高的婴儿或幼儿。这类感染风险较高的婴儿或幼儿符合以下标准中的至少一项:

[0026] i) 所述婴儿或幼儿由非分泌型母亲诞下,并且/或者采用至少一种岩藻糖基化低聚糖不足的母乳喂养

[0027] ii) 所述婴儿或幼儿有至少一个兄弟姐妹

[0028] iii) 所述婴儿或幼儿经剖腹产术诞下

[0029] 本发明人已发现,包含至少一种岩藻糖基化低聚糖的组合物可有利地用于对抗所述有风险婴儿或所述有风险幼儿的URT感染。

[0030] 因此,本发明提供了一种包含至少一种岩藻糖基化低聚糖的组合物,用于预防和/或治疗特定婴儿和幼儿亚群体的URT感染,该亚群体中的婴儿或幼儿尤其是符合以下标准中的至少一项的婴儿或幼儿:

[0031] i) 所述婴儿或幼儿由非分泌型母亲诞下,并且/或者由至少一种岩藻糖基化低聚糖不足的母乳喂养

[0032] ii) 所述婴儿或幼儿有至少一个兄弟姐妹

[0033] iii) 所述婴儿或幼儿经剖腹产术诞下

附图说明

[0034] 图1示出所有婴儿、剖腹产婴儿和出生时有至少一个兄弟姐妹的婴儿(x轴)从出生到两岁期间患呼吸道感染的次数。分别将这三类婴儿分成两组,第一组在出生后前几个月摄入含2'FL母乳,第二组在出生后前几个月摄入2'FL不足的母乳。(平均值有SEM;显著性水平由ANOVA检测)

具体实施方式

[0035] 本文使用了下列术语和表述,其含义如下。

[0036] 术语“婴儿”是指不满1岁的儿童。

[0037] 术语“幼儿”是指1至3岁的儿童,也称学步儿童。

[0038] “剖腹产婴儿或幼儿”是指通过剖腹产术分娩的婴儿或幼儿。这意味着婴儿或幼儿不是经阴道分娩的。

[0039] “早产儿”是指不足月生产的婴儿或幼儿。通常是指在妊娠满36周之前出生的婴儿

或幼儿。

[0040] 术语“营养组合物”是指供给对象养分的组合物。一般情况下，营养组合物以口服或静脉注射方式摄入，并通常包含脂质或脂肪源与蛋白质源。

[0041] 术语“低变应原营养组合物”是指不大可能引起变态反应的营养组合物。

[0042] 在一个具体实施方案中，本发明的组合物是“合成组合物”。术语“合成组合物”是指采用化学和/或生物方法获得的混合物，该混合物的化学性质可能与哺乳动物乳汁中天然存在的混合物相同（也就是说，合成组合物不是母乳）。

[0043] 术语“婴儿配方食品”是指专用于供给4至6个月婴儿营养，而且本身可满足这类婴儿的多种营养需求的食品（符合欧盟委员会1991年5月14日颁发的针对婴儿配方食品和较大婴儿配方食品的第91/321/EEC号指令中第1.2条的规定）。

[0044] 术语“1段婴儿配方食品”是指专用于供给不满4个月婴儿营养的食品。

[0045] 术语“较大婴儿配方食品”是指专用于供给4个月以上婴儿或幼儿营养、并且是这类婴儿或幼儿逐渐多元化的饮食中的主要流质食物的食品。

[0046] 术语“婴孩食物”是指专用于供给不满1岁婴儿或幼儿营养的食品。

[0047] 术语“婴儿谷物组合物”是指专用于供给不满1岁婴儿或幼儿营养的食品。

[0048] 术语“强化剂”是指适宜与母乳或婴儿配方食品混合的液态或固态营养组合物。

[0049] 术语“离乳期”是指在婴儿或幼儿饮食中逐步用其他食物替代母乳这一时期。

[0050] 术语“URT感染”、“上呼吸道感染”和“URTI”可互换使用。最常见的URT感染的实例有鼻炎、鼻窦炎、鼻咽炎、咽炎、会厌炎、喉炎、扁桃体炎、喉气管炎、气管炎，或这些的组合。

[0051] 表述“预防URT感染”是指避免发生URT感染，并且/或者降低URT感染的发生率（降低URT感染的频率，亦即减少URT感染的次数）。在一些实施方案中，预防URT感染是在治疗期间（即，给予本发明的组合物期间）完成的。也可涵盖在以后的生活中预防URT感染。表述“在以后的生活中”涵盖干预或治疗结束后的效果。这种效果“在以后的生活中”可维持1周至数月，例如，2至4周、2至6周、2至8周、1至6个月，或2至12个月。

[0052] 表述“治疗URT感染”应当理解为包括缩短URT感染的持续时间（婴儿或幼儿患URT感染的天数/周数/年数）、减轻URT感染的严重程度（URT感染的后果和/或严重性）。这种表述还涵盖缓解症状（例如咳嗽、咽喉痛、流鼻涕、鼻充血、头痛、低热、面部胀感、打喷嚏，以及这些的组合），和/或减轻URT感染所致、对婴儿或幼儿的健康产生不良影响的并发症（例如中耳炎，有时是支气管炎），和/或减轻疼痛，和/或减轻疲乏感，和/或促进安然入睡，和/或平息患URT感染婴儿或幼儿的烦躁不安。

[0053] “母乳”应理解为母亲的初乳或成熟乳。

[0054] 在本发明中，“有风险婴儿”或“有风险幼儿”是指例如在出生后1个月、3个月、6个月、1年、2年、5年甚至更长时间内，感染风险（尤其是患URT感染的风险）比正常情况（即平均值）高的婴儿或幼儿。这意味着，这类婴儿或幼儿相比同龄的其他婴儿或幼儿（即并非有风险婴儿或幼儿，也就是说，不符合至少标准i）、ii）、iii）中的一项的婴儿或幼儿），URT感染的发生率更高，并且/或者URT感染的持续时间更长，并且/或者URT感染更严重，并且/或者URT感染的症状需要更长时间才能缓解。

[0055] 本发明提到的有风险婴儿或幼儿是指符合以下标准中的至少一项的婴儿或幼儿：

[0056] i) 所述婴儿或幼儿由非分泌型母亲诞下，并且/或者由至少一种岩藻糖基化低聚

糖不足的母乳喂养

[0057] ii) 所述婴儿或幼儿有至少一个兄弟姐妹

[0058] iii) 所述婴儿或幼儿经剖腹产术诞下

[0059] 就标准i)来说,表述“至少一种岩藻糖基化低聚糖不足”是指,母乳缺少、几乎不含或只含极少量岩藻糖基化低聚糖(或者至少一种岩藻糖基化低聚糖),所述岩藻糖基化低聚糖尤其是指包含2'-岩藻糖基表位的岩藻糖基化低聚糖(也称2-岩藻糖基化低聚糖),例如2FL。这种母乳可能不含(或几乎不含)岩藻糖基化低聚糖,或只含少量岩藻糖基化低聚糖,例如不足正常母乳中岩藻糖基化低聚糖平均含量的50%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%、5%、3%或2%。

[0060] 一般情况下,通过分析母乳中的所述岩藻糖基化低聚糖是否存在或者以低水平存在,来判断是否“至少一种岩藻糖基化低聚糖不足”。或者,通过对其他体液执行遗传分析或测定,来判断是否“至少一种岩藻糖基化低聚糖不足”。

[0061] 在一个实施方案中,母乳完全不含至少一种岩藻糖基化低聚糖,所述岩藻糖基化低聚糖例如包含2'-岩藻糖基表位的低聚糖(也称2-岩藻糖基化低聚糖),如2FL。表述“完全不含”是指用常规分析方法无法检测到这些低聚糖。

[0062] 在一个实施方案中,喂给婴儿或幼儿的母乳几乎不含至少一种岩藻糖基化低聚糖,其中“几乎不含”是指,母乳中所述岩藻糖基化低聚糖(例如包含2'-岩藻糖基表位的低聚糖,如2FL)的浓度小于3000mg/L、小于2000mg/L、小于1000mg/L、小于500mg/L、小于300mg/L、小于100mg/L、小于50mg/L、小于10mg/L、1mg/L。

[0063] 在一个实施方案中,用至少一种岩藻糖基化低聚糖不足的母乳实际上喂养、部分地喂养、或临时地喂养婴儿或幼儿。

[0064] 在具体实施方案中,婴儿或幼儿“由非分泌型母亲诞下”。在一些实施方案中,婴儿或幼儿“由非分泌型母亲的母乳喂养”。非分泌型母亲将产生或至少将有更高的几率产生至少一种岩藻糖基化低聚糖不足的母乳。众所周知,与特殊糖基转移酶相关的遗传变异会使母乳中的特定益生元成分和聚糖结构改变。分泌型和非分泌型亚群的表型差异的基础源于遗传多态性,这种遗传多态性导致分泌型母亲体内表达有特殊功能的 α -1,2-岩藻糖基转移酶(也称岩藻糖基转移酶-2或Fut2),而非分泌型母亲体内不表达这种功能性 α -1,2-岩藻糖基转移酶。因此,该基因中的多种突变导致非分泌型人群的细胞向体液(例如,母乳)中分泌的2'-岩藻糖基聚糖(低聚糖)不足。可采用Lewis血液分型体系来确定某人是分泌型(sec+)、还是非分泌型(sec-),Lewis血液分型体系是技术人员熟知的,并且在W02011136648中有所解释。

[0065] 术语“sec+”和“sec+”可互换使用。术语“sec-”和“sec-”可互换使用。

[0066] 就标准ii)来说,兄弟姐妹可以是有风险婴儿或幼儿的兄弟姐妹。在一些实施方案中,婴儿或幼儿有至少一个比其年长的兄弟姐妹,也就是说,婴儿或幼儿在出生时有至少一个兄弟姐妹。兄弟姐妹可以特别是儿童(包括幼儿),因为其与许多其他个体密切接触(例如在学校或幼儿园),所以很可能患URT感染。

[0067] 就标准iii)来说,应当强调的是,剖腹产婴儿或幼儿的生理状况特殊,所以有特殊需求;这类婴儿或幼儿接触疾病(例如URT感染)致病原时,例如由于体内的微生物菌群尚未发育充分或不适应,因而有更高的患病风险。事实上,我们认为婴儿临出生前,其胃肠道呈

无菌状态。婴儿经阴道娩出的正常出生过程中,接触到来自母亲泌尿生殖道、消化道、皮肤和体内环境的细菌,细菌随即开始定殖。剖腹产婴儿或幼儿在出生过程中不接触到这些细菌。

[0068] 虽然上述这类有风险婴儿或幼儿的人数不多,但由于他们将更容易患URT感染及相关并发症,所以应被给予更多关注,且相比其他婴儿或幼儿需要更精心的呵护。

[0069] 因此我们认为,给予这类有风险婴儿或幼儿至少一种岩藻糖基化低聚糖(一种上文已讲述过的用于治疗感染如URT感染的低聚糖),对这类婴儿或幼儿将特别有效。尽管不希望受理论约束,但据信:

[0070] -如果婴儿或幼儿由非分泌型母亲诞下,并且/或者由至少一种岩藻糖基化低聚糖不足的母乳喂养,则我们猜测,这类婴儿或幼儿不会接触岩藻糖基化低聚糖(尤其是2-FL),并且/或者无法获得必需量的岩藻糖基化低聚糖(尤其是2-FL)。实际上,非分泌型母亲的母乳将不能向这类受试对象提供必需量的岩藻糖基化低聚糖。我们还猜测,适量的岩藻糖基化低聚糖(尤其是2FL)可向这类婴儿或幼儿提供抗URT感染保护。因此,给予所述婴儿或幼儿这类低聚糖,或在其饮食中补充这类低聚糖,应当能够有效预防/治疗所述婴儿或幼儿的URT感染。

[0071] -如果婴儿或幼儿有至少一个兄弟姐妹,则其由于和兄弟姐妹生活在一起,患感染(如URT感染)的风险将较高;因此,给予所述婴儿或幼儿至少一种岩藻糖基化低聚糖,或在其饮食中补充至少一种岩藻糖基化低聚糖,应当能够有助于预防和/或治疗所述婴儿或幼儿的URT感染。

[0072] -如果婴儿或幼儿经剖腹产术诞下,则由于其体内的微生物菌群尚未发育充分或不适应,因而将有较高的患感染(如URT感染)风险。给予所述婴儿或幼儿至少一种岩藻糖基化低聚糖,或在其饮食中补充至少一种岩藻糖基化低聚糖,应当能够有助于预防和/或治疗所述婴儿或幼儿的URT感染,原因是岩藻糖基化低聚糖可与病原体竞争并/或可充当有利的血管生成剂,促进所述婴儿或幼儿的免疫系统发育成熟并/或促进所述婴儿或幼儿体内的微生物菌群充分发育。

[0073] 术语“HMO”是指人乳低聚糖。这些碳水化合物高度耐受酶水解,这表明其表现的重要功能可能不与其热值直接相关。本领域已特别指出,这些碳水化合物在婴儿和幼儿的早期发育(例如,免疫系统成熟)过程中发挥关键作用。在人乳中发现了许多不同种类的HMO。每种低聚糖的结构都以葡萄糖、半乳糖、唾液酸(N-乙酰神经氨酸)、岩藻糖和/或N-乙酰基葡糖胺与这些分子间各式各样的键的组合为基础,因此人乳含有大量种类各不相同的低聚糖,迄今已鉴定出逾130种低聚糖结构。几乎所有低聚糖在其还原端处都有乳糖分子,且在非还原端处的末端位置都由唾液酸和/或岩藻糖(如果有的话)占据。HMO可以呈酸性(例如,含带电唾液酸的低聚糖),也可以呈中性(例如,岩藻糖基化低聚糖)。

[0074] “HMO前体”是用于生产HMO的关键化合物,例如唾液酸和/或岩藻糖。

[0075] “唾液酸化低聚糖”是含带电唾液酸的低聚糖,即含唾液酸残基的低聚糖。这种低聚糖呈酸性。一些实例为3-SL(3'唾液酸乳糖)和6-SL(6'唾液酸乳糖)。

[0076] “岩藻糖基化低聚糖”是含岩藻糖残基的低聚糖。这种低聚糖呈中性。一些实例为2-FL(2'岩藻糖基乳糖)、3-FL(3-岩藻糖基乳糖)、二岩藻糖基乳糖、乳糖-N-岩藻戊糖(例如,乳糖-N-岩藻戊糖I、乳糖-N-岩藻戊糖II、乳糖-N-岩藻戊糖III、乳糖-N-岩藻戊糖V)、乳

糖-N-岩藻己糖、乳糖-N-二岩藻己糖I、岩藻糖基乳糖-N-己糖、岩藻糖基乳糖-N-新己糖、二岩藻糖基乳糖-N-己糖I、二岩藻糖基乳糖-N-新己糖II,以及这些物质的任意组合。尽管不希望受理论约束,但据信,岩藻糖基化低聚糖的岩藻糖基表位可在粘膜表面处充当“诱饵(decoy)”。该表位可利用竞争效应来防止并/或限制病原体(病毒或细菌)或病原体所分泌物质(如毒素)引发感染,尤其是避免病原体或病原体所分泌物质与天然配体结合,从而将降低感染(特别是URT感染)风险。

[0077] “包含2'-岩藻糖基表位的岩藻糖基化低聚糖”和“2-岩藻糖基化低聚糖”这两种表述涵盖了一系列同源岩藻糖基化低聚糖,这些同源的岩藻糖基化低聚糖都包含2'-岩藻糖基表位,因而可推测它们具有某种同源功能。尽管不希望受理论约束,但据信,这些岩藻糖基化低聚糖的2'-岩藻糖基表位特别针对在URT感染中所涉及的病原体(或病原体所分泌物质)。

[0078] 术语“N-乙酰化低聚糖”涵盖“N-乙酰氨基乳糖苷”和“包含N-乙酰氨基乳糖苷的低聚糖”两者。这种低聚糖是包含N-乙酰氨基乳糖苷残基的中性低聚糖。合适的实例为LNT(乳糖-N-四糖)和LNnT(乳糖-N-新四糖)。

[0079] 术语“益生元”是指有选择地刺激有益健康细菌(例如,人体结肠中的双歧杆菌)生长和/或其活性,而对宿主产生有利影响的不易消化碳水化合物(Gibson GR,Roberfroid MB.Dietary modulation of the human colonic microbiota:introducing the concept of prebiotics.J Nutr.1995;125:1401-12(Gibson GR,Roberfroid MB.,“用饮食调整人结肠中的微生物菌群:介绍益生元的概念”,《营养学杂志》,1995年,第125卷,第1401-1412页))。

[0080] 术语“益生菌”是指有益于宿主身心健康的微生物细胞制剂或微生物细胞成分。(Salminen S,Ouwehand A,Benno Y.et al.“Probiotics:how should they be defined” Trends Food Sci.Technol.1999:10 107-10(Salminen S,Ouwehand A.,Benno Y.等人,“定义益生菌的方法”,《食品科学与技术趋势》,1999年,第10卷,第107-110页))。微生物细胞一般为细菌或酵母。

[0081] 术语“cfu”应理解为菌落形成单位。

[0082] 除非另外指明,否则所有百分比均按重量计。

[0083] 现在开始更详细讲述本发明。应当注意,本申请描述的多个方面、特征、实施例和实施方案可以相容并且/或者可以组合到一起。

[0084] 另外,在本发明的上下文中,术语“包含”或“包括”不排除其他可能存在的组成要素。本发明(包括本文所述的多个实施方案)提到的组合物可包含下列要素、由或基本上由下列要素组成:本文所述的基本要素和必要限制,以及本文所述的任何其他或可选(或者说视需求来定)的成分、组分或限制。

[0085] 因此本发明的第一目标是提供一种包含至少一种岩藻糖基化低聚糖的组合物,用于(或适用于)预防和/或治疗婴儿或幼儿的URT感染,所述婴儿或幼儿符合以下标准中的至少一项:

[0086] i) 所述婴儿或幼儿由非分泌型母亲诞下,并且/或者由至少一种岩藻糖基化低聚糖不足的母乳喂养

[0087] ii) 所述婴儿或幼儿有至少一个兄弟姐妹

[0088] iii) 所述婴儿或幼儿经剖腹产术诞下

[0089] 换句话说讲,所述婴儿或幼儿是有风险婴儿或幼儿,这种婴儿或幼儿可能由非分泌型母亲诞下并且/或者由至少一种岩藻糖基化低聚糖不足的母乳喂养,并且/或者可能有至少一个兄弟姐妹,并且/或者可能经剖腹产术诞下。

[0090] 如前所述,这些有风险婴儿或幼儿将更容易患URT感染及相关并发症。因此我们认为,给予这类特定的婴儿或幼儿至少一种岩藻糖基化低聚糖,将有效预防和/或治疗URT感染,尤其是前文提到的原因所致的URT感染。

[0091] 在一些实施方案中,所述婴儿或幼儿符合标准i)、ii)和iii)中的一项、两项或三项。

[0092] 在一些实施方案中,所述婴儿或幼儿符合标准i)、ii)和iii)中的至少两项。

[0093] 在一些实施方案中,本发明涉及一种包含至少一种岩藻糖基化低聚糖的组合物,用于(或适用于)预防和/或治疗婴儿或幼儿的URT感染,所述婴儿或幼儿符合以下标准中的至少一项:

[0094] i) 所述婴儿或幼儿由至少一种岩藻糖基化低聚糖不足的母乳喂养

[0095] ii) 所述婴儿或幼儿有至少一个兄弟姐妹

[0096] iii) 所述婴儿或幼儿经剖腹产术诞下

[0097] 在一些实施方案中,有风险婴儿或幼儿是由至少一种岩藻糖基化低聚糖不足的母乳喂养、且有至少一个兄弟姐妹的婴儿或幼儿。

[0098] 在一些其他实施方案中,有风险婴儿或幼儿是余至少一种岩藻糖基化低聚糖不足的母乳喂养、且经剖腹产术诞下的婴儿或幼儿。

[0099] 在一些其他实施方案中,有风险婴儿或幼儿是有至少一个兄弟姐妹、且经剖腹产术诞下的婴儿或幼儿。

[0100] 在一些其他实施方案中,有风险婴儿或幼儿是由至少一种岩藻糖基化低聚糖不足的母乳喂养、有至少一个兄弟姐妹、且经剖腹产术诞下的婴儿或幼儿。

[0101] 在一些具体实施方案中,婴儿或幼儿在出生时有至少一个兄弟姐妹。

[0102] 在一些实施方案中,婴儿或幼儿由非分泌型母亲的母乳喂养。

[0103] 可采用Lewis血液分型体系来确定婴儿或幼儿是分泌型、还是非分泌型。在一个具体实施方案中,婴儿或幼儿为分泌型。这意味着所述婴儿或幼儿体内将表达至少一种岩藻糖基化低聚糖(尤其是包含2'-岩藻糖基表位的至少一种岩藻糖基化低聚糖(也称2-岩藻糖基化低聚糖),例如2FL)的一些表面抗原表位(或类似表位)。

[0104] 在一个具体实施方案中,采用Lewis血液分型体系确定婴儿或幼儿为分泌型,但其由非分泌型母亲诞下。

[0105] 本发明的组合物包含至少一种岩藻糖基化低聚糖。本发明的组合物可包含一种或数种岩藻糖基化低聚糖。岩藻糖基化低聚糖可选自2'-岩藻糖基乳糖、3'-岩藻糖基乳糖、二岩藻糖基乳糖、乳糖-N-岩藻戊糖(例如,乳糖-N-岩藻戊糖I、乳糖-N-岩藻戊糖II、乳糖-N-岩藻戊糖III、乳糖-N-岩藻戊糖V)、乳糖-N-岩藻己糖、乳糖-N-二岩藻己糖I、岩藻糖基乳糖-N-己糖、岩藻糖基乳糖-N-新己糖(例如,岩藻糖基乳糖-N-新己糖I、岩藻糖基乳糖-N-新己糖II)、二岩藻糖基乳糖-N-己糖I、二岩藻基-乳糖-N-新己糖、二岩藻糖基乳糖-N-新己糖I、二岩藻糖基乳糖-N-新己糖II、岩藻糖基-对-乳糖-N-己糖、三岩藻基-对-乳糖-N-己糖I,

以及这些物质的任意组合。

[0106] 在一些具体实施方案中,岩藻糖基化低聚糖包含2'-岩藻糖基表位。这种岩藻糖基化低聚糖可选自(例如)2'-岩藻糖基乳糖、二岩藻糖基乳糖、乳糖-N-岩藻戊糖、乳糖-N-岩藻己糖、乳糖-N-二岩藻己糖、岩藻糖基乳糖-N-己糖、岩藻糖基乳糖-N-新己糖、二岩藻糖基乳糖-N-己糖、二岩藻基-乳糖-N-新己糖、二岩藻糖基乳糖-N-新己糖、岩藻糖基-对-乳糖-N-己糖,以及这些物质的任意组合。

[0107] 乳糖-N-岩藻戊糖的一些实例为乳糖-N-岩藻戊糖I、乳糖-N-岩藻戊糖II、乳糖-N-岩藻戊糖III、乳糖-N-岩藻戊糖V。

[0108] 在本发明的一个具体实施方案中,岩藻糖基化低聚糖为2'-岩藻糖基乳糖(2-FL,也可缩写为2FL、2'FL或2'-FL)。

[0109] 可采用层析技术或过滤技术从天然来源(例如动物乳汁)中分离出岩藻糖基化低聚糖。或者,也可利用特殊的岩藻糖基转移酶和/或岩藻糖苷酶,采用生物技术手段制得岩藻糖基化低聚糖,其中生物技术手段包括基于酶(重组酶或天然酶)的发酵技术、或微生物发酵技术。在采用生物技术手段的情况下,微生物可表达其天然酶和底物,或者可被工程设计成产生相应的底物和酶。可使用单一微生物培养物和/或混合培养物。可以最初具有任意聚合度(DP)的受体底物为起始物,逐步聚合(从DP=1开始)形成岩藻糖基化低聚糖。或者,可以乳糖和游离岩藻糖为原料,化学合成岩藻糖基化低聚糖。岩藻糖基化低聚糖也可从(例如)日本协和发酵工业株式会社(Kyowa, Hakko, Kogyo)购得。

[0110] 根据本发明的组合物以干重计每100g可包含0.1g至10g岩藻糖基化低聚糖,例如0.1g至8g、0.1g至4g、0.5g至3g岩藻糖基化低聚糖。

[0111] 在具体实施例中,本发明的组合物中的岩藻糖基化低聚糖含量为0.5至10g/L、0.5至5g/L、1至4.5g/L、2至4g/L、或2.5至3.5g/L。将根据婴儿或幼儿的需要调整岩藻糖基化低聚糖的用量。在一些实施例中,本发明的组合物中的岩藻糖基化低聚糖含量可为0.5至2g/L,或0.7至1.8g/L。在另一些实施例中,本发明的组合物中的岩藻糖基化低聚糖(例如2FL)含量可能更高,例如5至10g/L,或6至8g/L。

[0112] 根据本发明的组合物可包含至少另一种人乳低聚糖和/或其前体。本发明的组合物可包含一种或数种另外的人乳低聚糖和/或其前体,例如,除前述至少一种岩藻糖基化低聚糖之外还有1、2、3、4、5种,甚至更多种HMO(和/或其前体)。

[0113] 这些另外的人乳低聚糖和/或其前体可选自N-乙酰化低聚糖、唾液酸化低聚糖、唾液酸、岩藻糖,以及这些物质的任意组合。

[0114] 因此,根据本发明的组合物还可包含N-乙酰化低聚糖。本发明的组合物可包含一种或数种N-乙酰化低聚糖。

[0115] N-乙酰化低聚糖可选自乳糖-N-四糖(LNT)、乳糖-N-新四糖(LNnT)以及这两种物质的组合。

[0116] 在一些具体实施方案中,N-乙酰化低聚糖为LNT。

[0117] 在一些具体实施方案中,N-乙酰化低聚糖为LNnT。

[0118] 在一些具体实施方案中,N-乙酰化低聚糖为LNT与LNnT的混合物。

[0119] 在一些具体实施方案中,本发明的组合物既包含LNT、又包含LNnT,LNT:LNnT的比率为介于5:1和1:2之间,介于2:1和1:1之间,或介于2:1.2至2:1.6之间。

[0120] 可采用酶转移法(如美国第5,288,637号专利和WO 96/10086中所述),使用糖基转移酶将供体部分的糖单元转移到受体部分,来化学合成LNT和LNnT。或者,可按Wrodnigg, T.M.;Stutz,A.E.(1999) *Angew.Chem.Int.Ed.* 38:827-828 (Wrodnigg,T.M.、Stutz,A.E., 1999年,《德国应用化学》,第38卷,第827-828页)中所述步骤制备LNT和LNnT,具体操作为:将游离的或结合到低聚糖(例如,乳果糖)的酮己糖(例如,果糖)化学转化为N-乙酰己糖胺或包含N-乙酰己糖胺的低聚糖。然后可将用这种方式制得的N-乙酰氨基乳糖苷转移到作为受体部分的乳糖。

[0121] 根据本发明的组合物以干重计每100g可包含0.1g至5g的N-乙酰化低聚糖,或0.1g至3g的N-乙酰化低聚糖。

[0122] 在具体实施例中,该组合物包含的LNT的量为0.1g/L至4g/L、0.3g/L至3g/L、0.4g/L至2g/L、0.4g/L至1g/L、或0.4g/L至0.9g/L。

[0123] 在具体实施例中,该组合物包含的LNnT的量为0.1g/L至4g/L、0.2g/L至2g/L、0.3g/L至1.5g/L、0.4g/L至1g/L、或0.4g/L至0.9g/L。

[0124] 在一些实施方案中,该组合物包含如上所述浓度的LNT和LNnT。

[0125] 根据本发明的组合物可包含唾液酸化低聚糖。本发明的组合物可能包含一种或多种唾液酸化低聚糖。

[0126] 该唾液酸化低聚糖可选自:3'唾液酸乳糖(3-SL)、6'唾液酸乳糖(6-SL)以及它们的任意组合。

[0127] 在本发明的一些实施方案中,该组合物包含3-SL和6-SL。

[0128] 在一些具体的实施方案中,3'-唾液酸乳糖(3-SL)和6'-唾液酸乳糖(6-SL)的比率可介于5:1和1:10之间、或介于3:1和1:1之间、或介于1:1至1:10之间。

[0129] 在一些特定实施方案中,组合物的唾液酸化低聚糖是6'唾液酸乳糖(6-SL)。

[0130] 可采用层析技术或过滤技术从天然来源(例如动物乳汁)中分离出3'和6'形式的唾液酸乳糖。或者,也可利用特殊的唾液酸转移酶和/或唾液酸酶,采用生物技术手段制得唾液酸化低聚糖,其中生物技术手段包括基于酶(重组酶或天然酶)的发酵技术、化学合成或微生物发酵技术。在采用生物技术手段的情况下,微生物可表达其天然酶和底物,或者可被工程设计成产生相应的底物和酶。可使用单一微生物培养或混合培养。可以最初具有任意聚合度(DP)的受体底物为起始物,逐步聚合(从DP=1开始)形成唾液酸化低聚糖。或者,可由乳糖和游离N'-乙酰神经氨酸(唾液酸)通过化学合成制得唾液酸乳糖。唾液酸乳糖也可从(例如)日本协和发酵工业株式会社(Kyowa Hakko Kogyo)商购获得。

[0131] 根据本发明的组合物以干重计每100g可包含0.05g至5g唾液酸化低聚糖,例如0.1g至2g或0.2g至1g唾液酸化低聚糖。

[0132] 在具体实施例中,该组合物中的唾液酸化低聚糖含量为0.05g/L至5g/L、0.1g/L至4g/L、0.3g/L至2g/L、0.4g/L至1.5g/L、或0.4g/L至1g/L,例如0.5g/L或0.9g/L。

[0133] 在一些具体实施方案中,该组合物可包含0.8g/L至1.7g/L唾液酸化低聚糖。

[0134] 根据本发明的组合物任选地还可包含人乳低聚糖的至少一种前体。本发明的组合物可包含人乳低聚糖的一种或多种前体。

[0135] 例如,人乳低聚糖的前体是唾液酸、岩藻糖,或它们的混合物。

[0136] 在一些具体实施方案中,该组合物包含唾液酸。

[0137] 根据本发明的组合物以干重计每100g可包含0至2.3g人乳低聚糖的前体,例如0至1.5g或0至0.8g人乳低聚糖的前体。

[0138] 在具体实施例中,该组合物包含0至3g/L人乳低聚糖的前体,或0至2g/L、或0至1g/L、或0至0.7g/L、或0至0.5g/L、或0至0.3g/L、或0至0.2g/L人乳低聚糖的前体。

[0139] 在一些具体的实施方案中,本发明的组合物因此包含至少一种岩藻糖基化低聚糖与至少另一种人乳低聚糖和/或其前体的组合,所述人乳低聚糖和/或其前体选自乳糖-N-四糖(LNT)、乳糖-N-新四糖(LNnT)、3'唾液酸乳糖(3-SL)、6'唾液酸乳糖(6-SL)、唾液酸以及它们的任意组合。

[0140] 本发明的组合物还可包含至少一种益生菌(或益生菌菌株),例如益生菌菌株。

[0141] 最常用的益生菌微生物主要是下列属的细菌和酵母:乳酸杆菌属(Lactobacillus)物种、链球菌属(Streptococcus)物种、肠球菌属(Enterococcus)物种、双歧杆菌属(Bifidobacterium)物种和酵母属(Saccharomyces)物种。

[0142] 在一些具体实施方案中,益生菌是益生菌菌株。在一些特定实施方案中,益生菌具体是双歧杆菌和/或乳酸杆菌(Lactobacilli)。

[0143] 合适的益生菌菌株包括得自芬兰瓦利奥公司(Valio Oy,Finland)的商标为LGG的鼠李糖乳杆菌(Lactobacillus rhamnosus) ATCC 53103、新西兰BLIS科技有限公司(BLIS Technologies Limited,New Zealand)以商品名KI2销售的鼠李糖乳杆菌CGMCC 1.3724、类干酪乳杆菌(Lactobacillus paracasei) CNCM I-2116、约氏乳杆菌(Lactobacillus johnsonii) CNCM I-1225、唾液链球菌(Streptococcus salivarius) DSM 13084、丹麦科汉森公司(Christian Hansen company,Denmark)以商标Bb 12特别销售的乳酸双歧杆菌(Bifidobacterium lactis) CNCM 1-3446、日本森永乳业株式会社(Morinaga Milk Industry Co.Ltd.,Japan)以商标BB536销售的长双歧杆菌(Bifidobacterium longum) ATCC BAA-999、丹尼斯克公司(Danisco)以商标Bb-03销售的短双歧杆菌(Bifidobacterium breve)、森永(Morinaga)以商标M-16V销售的短双歧杆菌、宝洁公司(Procter&GambIe Co.)以商标Bifantis销售的婴儿双歧杆菌(Bifidobacterium infantis),以及加拿大Rosell生物研究所(Institut Rosell-Lallemand)以商标R0070销售的短双歧杆菌。

[0144] 根据本发明的组合物以干重计每g通常包含 10^3 至 10^{12} cfu的益生菌菌株,更优选地包含介于 10^7 和 10^{12} cfu之间、例如介于 10^8 和 10^{10} cfu之间的益生菌菌株。

[0145] 在一个实施方案中,益生菌是活的。在另一个实施方案中,益生菌是非复制的或失活的。在一些其他实施方案中,可同时存在活的益生菌和失活的益生菌。

[0146] 除此前提到的人乳低聚糖外,本发明的组合物还可包含至少一种不易消化的低聚糖(例如益生元)。其含量通常介于组合物重量的0.3%和10%之间。

[0147] 益生元通常是不可消化的,在这个意义上来讲,它们在胃或小肠中是不被分解和吸收的,因而它们通过胃和小肠到达结肠时保持完整,在结肠处通过有益细菌选择性地发酵。益生元的实例包括某些低聚糖,例如低聚果糖(FOS)和低聚半乳糖(GOS)。可使用益生元的组合,例如90%的GOS与10%的短链低聚果糖的组合(例如由BENE0-Orafti公司以商标**Orafti**[®]低聚果糖(此前为**Raftilose**[®])销售的产品),或90%的GOS与10%的菊粉的组合(例如由BENE0-Orafti公司以商标**Orafti**[®]菊粉(此前为**Raftilose**[®])销售的产品)。一个

特别优选的益生元组合是70%的短链低聚果糖与30%菊粉的组合,这是由BENE0-Orafti公司以商标“Prebio 1”销售的产品。

[0148] 本发明的组合物还可包含至少一种噬菌体(细菌噬菌体)或噬菌体的混合物,这些噬菌体优选地针对病原性链球菌(Streptococci)、嗜血杆菌(Haemophilus)、莫拉氏菌(Moraxella)和葡萄球菌(Staphylococci)。

[0149] 根据本发明的组合物可为营养组合物、制备物或食物产品。

[0150] 根据本发明的组合物可为(如)营养组合物,例如合成营养组合物。它可以是婴儿配方食品、1段婴儿配方食品、较大婴儿配方食品、婴孩食物、婴儿谷物组合物、强化剂(例如人乳强化剂)或补充剂。在一些具体实施方案中,本发明的组合物是针对年龄为4或6个月的婴儿的婴儿配方食品、或强化剂或补充剂。

[0151] 在一些其他实施方案中,本发明的组合物是强化剂。

[0152] 该强化剂可为母乳强化剂或配方食品强化剂,例如婴儿配方食品强化剂。因此当婴儿或幼儿符合标准i)特别是当所述婴儿或幼儿由至少一种岩藻糖基化低聚糖不足的母乳(例如来自非分泌型母亲的母乳)喂养时,该强化剂是特别有利的实施方案。实际上,在一个有利的实施方案中,该组合物是专为非分泌型母亲或其乳汁中至少一种岩藻糖基化低聚糖(例如2'岩藻糖基化低聚糖)含量较低的其他母亲设计的人乳强化剂。

[0153] 在一些实施方案中,本发明的组合物是婴儿配方食品。当婴儿符合标准ii)该婴儿具有至少一个兄弟姐妹和/或iii)该婴儿经剖腹产术诞下时,该婴儿配方食品是特别有利的实施方案。

[0154] 当该组合物是补充剂时,其可以单位剂型提供。

[0155] 本发明的组合物通常用于预防和/或治疗有风险婴儿或幼儿的URT感染,所述婴儿或幼儿符合至少以下标准中的一项:

[0156] i) 所述婴儿或幼儿由非分泌型母亲诞下,并且/或者由至少一种岩藻糖基化低聚糖不足的母乳(例如来自非分泌型母亲的母乳)喂养

[0157] ii) 所述婴儿或幼儿有至少一个兄弟姐妹

[0158] iii) 所述婴儿或幼儿经剖腹产术诞下。

[0159] 根据本发明的组合物可用于足月出生或早产的有风险婴儿或幼儿。

[0160] 在一个具体实施方案中,本发明的组合物用于早产的有风险婴儿或幼儿。

[0161] 在一些实施方案中,根据本发明的组合物可用于离乳期前和/或离乳期过程中。

[0162] 当本发明的组合物包含数种低聚糖(即数种岩藻糖基化低聚糖或者一种岩藻糖基化低聚糖与至少另一种人乳低聚糖和/或其前体)时,可将其以同一组合物的形式施用,或者可依次施用。

[0163] 本发明的组合物可为固体(例如粉末)、液体或凝胶形式。

[0164] 例如,如果有风险婴儿是剖腹产婴儿,该组合物可有利地为以液体形式食用的营养组合物。在这种情况下,该组合物可为全营养配方食品,例如婴儿配方食品、1段婴儿配方食品、较大婴儿配方食品或强化剂,例如人乳强化剂。

[0165] 根据本发明的组合物通常包含蛋白质源。蛋白质的量可为1.6g/100kcal至3g/100kcal。在一些实施方案中,特别是当该组合物用于早产儿中时,蛋白质的量可介于2.4g/100kcal和4g/100kcal之间或高于3.6g/100kcal。在一些其他的实施方案中,蛋白质的量可

低于2.0g/100kcal,例如介于1.8g/100kcal至2g/100kcal之间,或者低于1.8g/100kcal。

[0166] 只要满足必需氨基酸含量的最低要求并确保有利生长,蛋白质的类型被认为对本发明无关紧要。因此,可使用基于乳清、酪蛋白及其混合物的蛋白质源,以及基于大豆的蛋白质源。就乳清蛋白而言,蛋白质源可基于酸乳清或甜乳清或它们的混合物,并且可包含任何所需比例的 α -乳白蛋白和 β -乳球蛋白。

[0167] 在一些有利的实施方案中,蛋白质源以乳清为主(即多于50%的蛋白质来自乳清蛋白,例如60%或70%)。

[0168] 所述蛋白质可为完整的或水解的,或为完整蛋白和水解蛋白的混合物。术语“完整的”是指蛋白质的主要部分是完整的,即分子结构未发生改变,例如至少80%的蛋白质未改变、例如至少85%的蛋白质未改变,优选地至少90%的蛋白质未改变,甚至更优选地至少95%的蛋白质未改变,例如至少98%的蛋白质未改变。在一个具体实施方案中,100%的蛋白质未改变。

[0169] 术语“水解的”是指在本发明的上下文中,蛋白质被水解或分解成它的组成氨基酸。

[0170] 该蛋白质可以是完全水解或部分水解的。例如,对于被认为处于发生牛乳变应性风险的婴儿或幼儿而言,提供部分水解的蛋白质(水解程度在2%与20%之间)可能是可取的。如果需要水解的蛋白质,则可根据需要并且如本领域已知的那样进行水解过程。例如,可通过在一个或多个步骤中对乳清级分进行酶法水解来制备乳清蛋白水解物。如果用作原料的乳清级分基本上不含乳糖,则发现该蛋白质在水解过程中经受少得多的赖氨酸阻断。这使得能够将赖氨酸阻断的程度从总赖氨酸的约15重量%降至低于赖氨酸的约10重量%;例如赖氨酸的约7重量%,这大大地提高了蛋白质源的营养质量。

[0171] 在本发明的一个实施方案中,至少70%的蛋白质是水解的,优选地至少80%的蛋白质是水解的,例如至少85%的蛋白质是水解的,甚至更优选地至少90%的蛋白质是水解的,例如至少95%的蛋白质是水解的,特别地至少98%的蛋白质是水解的。在一个具体实施方案中,100%的蛋白质是水解的。

[0172] 在一个具体的实施方案中,组合物的蛋白质是水解的、完全水解的或部分水解的。蛋白质的水解程度(DH)可介于8和40之间、或介于20和60之间、或介于20和80之间,或大于10、20、40、60、80或90。

[0173] 在一个具体实施方案中,根据本发明的组合物是低变应原组合物。在另一个具体实施方案中,根据本发明的组合物是低变应原营养组合物。

[0174] 根据本发明的组合物通常包含碳水化合物源。这在本发明的营养组合物为婴儿配方食品的情况下是特别优选的。在这种情况下,可使用通常存在于婴儿配方食品中的任何碳水化合物源,例如乳糖、蔗糖、糖精、麦芽糖糊精、淀粉及其混合物,但是优选的碳水化合物源之一是乳糖。

[0175] 根据本发明的组合物通常包含脂质源。这在本发明的营养组合物为婴儿配方食品的情况下是特别相关的。在这种情况下,脂质源可以是适合用于婴儿配方食品中的任何脂质或脂肪。一些合适的脂肪源包括棕榈油、高油酸向日葵油和高油酸红花油。也可加入必需的脂肪酸亚油酸和 α -亚麻酸,以及少量包含大量预先形成的花生四烯酸和二十二碳六烯酸的油,例如鱼油或微生物油。脂肪源中n-6脂肪酸与n-3脂肪酸的比率可为约5:1至约15:1,

例如约8:1至约10:1。

[0176] 本发明的组合物还可包含被认为是日常饮食所必需的所有维生素和矿物质,这些维生素和矿物质以营养显著量存在于组合物中。已确定某些维生素和矿物质的最低需求量。矿物质、维生素和任选地存在于本发明组合物中的其他营养物质的实例包括维生素A、维生素B1、维生素B2、维生素B6、维生素B12、维生素E、维生素K、维生素C、维生素D、叶酸、肌醇、烟酸、生物素、泛酸、胆碱、钙、磷、碘、铁、镁、铜、锌、锰、氯、钾、钠、硒、铬、钼、牛磺酸和左旋肉碱。矿物质通常以盐的形式加入。特定矿物质和其他维生素的存在和量将根据适用人群而有所不同。

[0177] 如有必要,本发明的组合物可包含乳化剂和稳定剂,例如大豆、卵磷脂、柠檬酸甘油单酯和柠檬酸甘油二酯等。

[0178] 本发明的组合物还可包含可能具有有益效果的其他物质,例如乳铁蛋白、核苷酸、核苷等等。

[0179] 根据本发明的组合物可通过任何合适的方式制备。现将以举例的方式描述组合物。

[0180] 例如,可通过将蛋白质源、碳水化合物源和脂肪源以适当的比例混合在一起制备诸如婴儿配方食品的配方食品。如果使用乳化剂,则可在此时将其加入。可在此时加入维生素和矿物质,但通常在稍后将其加入以避免热降解。任何亲脂性维生素、乳化剂等可在混合之前先溶解到脂肪源中。然后可加入水混合以形成液体混合物,优选地是经过反渗透处理的水。合适的水温度在约50°C和约80°C之间的范围内,以有助于分散成分。可使用市售的液化剂来形成液体混合物。

[0181] 在此阶段,尤其是在最终产物为液体形式的情况下,可加入岩藻糖基化低聚糖(和任选的其他人乳低聚糖和/或其前体)。

[0182] 如果最终产物为粉末,可根据需要同样在此阶段加入这些成分。

[0183] 然后,例如分两个阶段使液体混合物匀质化。

[0184] 然后,可对液体混合物进行热处理以减少细菌载量,例如通过将液体混合物快速加热至约80°C和约150°C之间的范围内的温度并持续约5秒和约5分钟之间的时间。这可通过蒸汽注入、高压灭菌器或热交换器(例如,板式热交换器)来进行。

[0185] 然后,例如通过闪蒸冷却,将液体混合物冷却至约60°C和约85°C之间的温度。然后再再次例如分两个阶段使液体混合物匀质化,其中第一阶段的压力介于约10MPa和约30MPa之间,第二阶段的压力介于约2MPa和约10MPa之间。然后可将均质化后的混合物进一步冷却,以添加任何热敏组分,例如维生素和矿物质。此时顺便调节均质化的混合物的pH和固形物含量。

[0186] 如果最终产物将为粉末,则将均质化的混合物转移至合适的干燥装置,例如喷雾干燥器或冷冻干燥器,然后将其转化为粉末。该粉末应具有小于约5重量%的含水量。在此阶段可加入岩藻糖基化低聚糖(和任选的其他人乳低聚糖和/或其前体),方法是将其与益生菌菌株(如果使用)干混,或以晶体的糖浆形式与益生菌菌株混合,然后对混合物进行喷雾干燥或冷冻干燥。

[0187] 如果优选液体组合物,可对均质化的混合物进行杀菌,然后在无菌条件下将其装入合适的容器中,也可以先将其装入容器中,再进行灭菌。

[0188] 在另一个实施方案中,本发明的组合物可以是包含岩藻糖基化低聚糖(和任选的其他人乳低聚糖和/或其前体)的补充剂,其含量足以在个体中达到所需效果。

[0189] 岩藻糖基化低聚糖的日剂量通常为0.1g至4g,N-乙酰化低聚糖的日剂量通常为0.1g至3g,唾液酸化低聚糖的日剂量通常为0.1g至2g。

[0190] 包含在补充剂中的低聚糖的量将根据该补充剂的施用方式进行选择。例如,如果补充剂一天施用两次,那么每种补充剂可包含0.05g至1.5g的N-乙酰化低聚糖、0.05g至1g的唾液酸化低聚糖以及0.05g至2g的岩藻糖基化低聚糖。

[0191] 补充剂可以是例如片剂、胶囊剂、锭剂或液体形式。补充剂还可包含保护性亲水胶体(例如,胶类、蛋白质、改性淀粉)、粘合剂、成膜剂、包囊剂/材料、壁/壳材料、基质化合物、包衣、乳化剂、表面活性剂、增溶剂(油类、脂肪类、蜡类、卵磷脂类等)、吸附剂、载体、填充剂、共化合物、分散剂、润湿剂、加工助剂(溶剂)、流动剂、掩味剂、增重剂、胶凝剂和凝胶形成剂。补充剂还可包含常规的药物添加剂和佐剂、赋形剂和稀释剂,包括但不限于:水、任何来源的明胶、植物胶、木素磺酸盐、滑石、糖类、淀粉、阿拉伯树胶、植物油、聚亚烷基二醇、风味剂、防腐剂、稳定剂、乳化剂、缓冲剂、润滑剂、着色剂、润湿剂、填充剂等。

[0192] 此外,补充剂还可包含适用于口服或非肠道施用的有机或无机载体材料,以及维生素、矿物质微量元素和根据政府机构(例如,USRDA)推荐的其他微量营养素。

[0193] 组合物的施用(或提供)年龄和持续时间可根据需要而确定。组合物可用于预防和/或治疗URT感染。

[0194] 在一些实施方案中,该组合物用于预防URT感染。例如,该组合物可在有风险婴儿出生后立即提供。本发明的组合物还可在婴儿出生后1周内、或出生后2周内、或出生后3周内、或出生后1个月内、或出生后2个月内、或出生后3个月内、或出生后4个月内、或出生后6个月内、或出生后8个月内、或出生后10个月内、或出生后1年内、或出生后2年内、或甚至更长时间内提供。在一些其他实施方案中,本发明的组合物在出生后几天或几周或几个月内提供。当有风险婴儿是早产儿时可能尤其如此,但这并不是必需的。

[0195] 在一个实施方案中,将本发明的组合物当作母乳的补充组合物提供给婴儿或幼儿。在一个实施方案中,例如在婴儿满1个月、2个月或4个月后,在至少一段时间内(例如在至少1、2、4或6个月内)将本发明的组合物当作唯一的或主要的营养组合物提供给婴儿或幼儿。在一些实施方案中,婴儿或幼儿至少在其诞生后前两周,前1、2、4或6个月由母乳喂养。在一个实施方案中,在用母乳喂养婴儿或幼儿这一段时期后,再将本发明的组合物提供给婴儿或幼儿,或者在用母乳喂养婴儿或幼儿的这一段时期内将本发明的组合物与母乳一起提供给婴儿或幼儿。

[0196] 在一个实施方案中,受试对象只在出生后前1周、前2周、前4周、前2个月或4个月由至少一种岩藻糖基化低聚糖不足的母乳喂养。

[0197] 在一个实施方案中,本发明的营养组合物是全营养组合物(满足受试对象大部分或全部营养需求)。在另一个实施方案中,本发明的营养组合物是用来(例如)补充人乳或者婴儿配方食品或较大婴儿配方食品的营养的补充剂或强化剂。

[0198] 在一些其他实施方案中,当婴儿或幼儿患URT感染时提供本发明的组合物。当该组合物用于治疗URT感染时将更加如此。

[0199] 本发明的组合物可根据需要提供数天(1、2、3、4、5、6...天)、或数周(1、2、3、4、5、

6、7、8周或甚至更多周)、或数月(1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11月或甚至更多月)。

[0200] 本发明的另一个目标是在待施用于婴儿或幼儿的组合物的制备过程中使用至少一种岩藻糖基化低聚糖,所述婴儿或幼儿符合至少以下标准中的一项:

[0201] i) 所述婴儿或幼儿由非分泌型母亲诞下,并且/或者由至少一种岩藻糖基化低聚糖不足的母乳喂养

[0202] ii) 所述婴儿或幼儿有至少一个兄弟姐妹

[0203] iii) 所述婴儿或幼儿经剖腹产术诞下,

[0204] 以用于预防和/或治疗所述婴儿或幼儿的URT感染。

[0205] 本发明还涉及用于预防和/或治疗婴儿或幼儿的URT感染的方法,所述婴儿或幼儿符合至少以下标准中的一项:

[0206] i) 所述婴儿或幼儿由非分泌型母亲诞下,并且/或者由至少一种岩藻糖基化低聚糖不足的母乳喂养

[0207] ii) 所述婴儿或幼儿有至少一个兄弟姐妹

[0208] iii) 所述婴儿或幼儿经剖腹产术诞下,

[0209] 所述方法包括为所述婴儿或幼儿施用包含至少一种岩藻糖基化低聚糖的组合物。

[0210] 本说明书中先前所述的不同实施方案、细节和实施例也可同样应用于这些用途和方法。

[0211] 实施例

[0212] 以下实施例示出了根据本发明所使用的组合物的一些特定实施方案。这些实施例仅出于举例说明目的而给出,不应被理解为是对本发明的限制,因为在不脱离本发明的实质的前提下,可对其作出多种改变。

[0213] 实施例1

[0214] 下表1给出了根据本发明的婴儿配方食品的组成的实施例。该组成仅以举例的方式给出。

[0215]

营养素	每 100kcal	每升
能量(kcal)	100	670
蛋白质(g)	1.83	12.3
脂肪(g)	5.3	35.7
亚油酸(g)	0.79	5.3
α -亚麻酸(mg)	101	675
乳糖(g)	11.2	74.7
矿物质(g)	0.37	2.5
钠(mg)	23	150
钾(mg)	89	590
氯(mg)	64	430
钙(mg)	62	410
磷(mg)	31	210
镁(mg)	7	50
锰(μ g)	8	50
硒(μ g)	2	13
维生素 A (μ g RE)	105	700
维生素 D (μ g)	1.5	10
维生素 E (mg TE)	0.8	5.4
维生素 K1 (μ g)	8	54
维生素 C (mg)	10	67
维生素 B1 (mg)	0.07	0.47
维生素 B2 (mg)	0.15	1.0
烟酸(mg)	1	6.7
维生素 B6 (mg)	0.075	0.50
叶酸(μ g)	9	60
泛酸(mg)	0.45	3

[0216]	维生素 B12 (μg)	0.3	2
	生物素(μg)	2.2	15
	胆碱(mg)	10	67
	铁(mg)	1.2	8
	碘(μg)	15	100
	铜(mg)	0.06	0.4
	锌(mg)	0.75	5
	2FL (g)	0.45	3

[0217] 表1:根据本发明的婴儿配方食品的组成的实施例

[0218] 实施例2

[0219] 对来源于多对母婴的人乳样品中的低聚糖2FL (2'-岩藻糖基乳糖) 的量进行分析。所得数据与这些婴儿在0至2岁时的呼吸道感染次数相关。在266名婴儿中,给33名婴儿喂食2FL不足的母乳,给233名婴儿喂食含有2FL的母乳。147名婴儿在出生时没有兄弟姐妹,119名婴儿在出生时有至少一个兄弟姐妹。51名婴儿经剖腹产诞下,215名婴儿经顺产诞下。

[0220] 简单来说,将母乳样品均质化后用水稀释,稀释比例一般为1/10和1/100。将该稀释样品离心,除去其中的颗粒,采用高性能阴离子交换色谱-脉冲安培检测器(HPAEC-PAD, ICS3000,戴安公司(Dionex))和Carbopac PA1分析柱对上清液进行分析,以分离单独的低聚糖。利用准确的低聚糖外标曲线进行定量分析。根据与准确低聚糖标准品的共迁移进行峰鉴定。

[0221] 接着进行统计分析,以找出(i) 婴儿群体所食用的母乳类型(存在或不存在2FL)与(ii) 在2岁前患呼吸道的风险之间可能存在的关联。

[0222] 我们观察到,出生时有兄弟姐妹的婴儿和/或由母亲喂养不含2FL母乳的婴儿和/或经剖腹产术诞下的婴儿在2岁前患呼吸道的次数更多,如图1所示。

[0223] 因此,包含至少一种岩藻糖基化低聚糖的组合物将有效用于预防和/或治疗所述婴儿的URT感染。

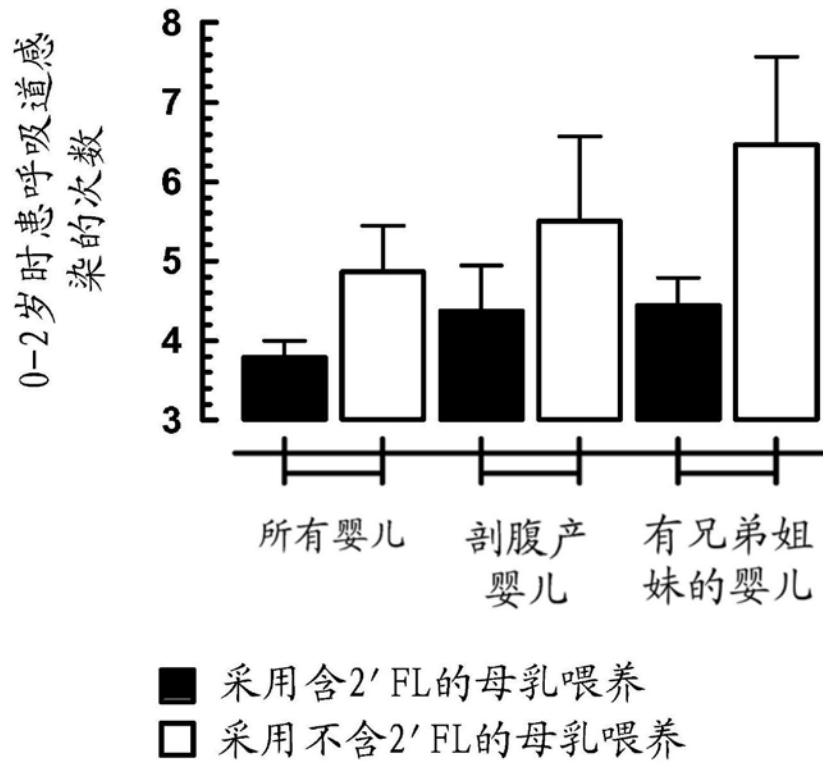


图1