



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0026148

(51)⁷ A23L 1/0524; A23L 1/29; A61P 1/04; (13) B
A23L 1/0526

(21) 1-2015-04380

(22) 07/05/2014

(86) PCT/EP2014/059312 07/05/2014

(87) WO 2014/180887 13/11/2014

(30) 1354200 07/05/2013 FR

(45) 25/11/2020 392

(43) 25/03/2016 336A

(73) UNITED PHARMACEUTICALS (FR)

55, avenue Hoche, F-75008 Paris, France

(72) MARGOSSIAN, Jonathan Albert (FR); PRADEAU, Nicolas (FR).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) CHẾ PHẨM DINH DƯỠNG VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT CHẾ PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm dinh dưỡng để ngăn ngừa hoặc điều trị sự nôn trớ ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ mà không làm thay đổi, hoặc thậm chí cải thiện nhu động ruột của trẻ và/hoặc để ngăn ngừa và/hoặc điều trị các rối loạn trong ruột ở trẻ sơ sinh hoặc ở trẻ nhỏ. Sáng chế còn đề cập đến phương pháp sản xuất chế phẩm này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Lĩnh vực của sáng chế là lĩnh vực y tế và dinh dưỡng cho người, đặc biệt là dinh dưỡng cho trẻ sơ sinh. Sáng chế đề cập đến chế phẩm dinh dưỡng để ngăn ngừa hoặc điều trị sự nôn trớ và/hoặc trào ngược dạ dày-thực quản ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ mà không làm thay đổi, hoặc thậm chí cải thiện nhu động ruột của trẻ, điển hình là bằng cách làm giảm hoặc tránh các tác dụng phụ (chứng táo bón, phân lỏng, v.v.) thường gây ra do việc uống sữa dành cho trẻ sơ sinh với mục đích chống nôn trớ. Sáng chế còn đề cập đến chế phẩm dinh dưỡng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị các rối loạn trong ruột của trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ và phương pháp sản xuất chế phẩm này.

Mục đích lý tưởng của sáng chế là làm giảm, tốt hơn là ngăn, hiện tượng nôn trớ và/hoặc trào ngược tác động đến đối tượng trong khi duy trì nhu động ruột của trẻ, nghĩa là, bằng cách không gây tiêu chảy hay táo bón bất kỳ. Do đó, các chế phẩm, dạng bào chế, dạng điều chế và sữa chống nôn trớ và/hoặc chống trào ngược dành cho trẻ sơ sinh duy trì tốt hơn nhu động ruột ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, đặc biệt là tránh các bất thường của nhu động ruột, được mô tả cụ thể hơn trong sáng chế này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sự nôn trớ là triệu chứng thường thấy ở trẻ mới sinh và trẻ sơ sinh do việc tăng áp suất bụng so với áp suất ngực. Sự nôn trớ thường xảy ra sau bữa ăn hoặc khi có hiện tượng ợ. Sự nôn trớ này, cũng có thể xảy ra đối với người lớn, và được phân biệt về mặt y học của thuật ngữ chất nôn, không có hậu quả đến sự phát triển của trẻ nhỏ và chủ yếu ám chỉ sự khó chịu.

Cơ chế nôn trớ có thể được giải thích theo cách sau: cơ thắt liên quan đến thực quản thấp là cơ vòng được đặt ở phần dưới của thực quản. Trong bữa ăn, cơ này được nới lỏng sao cho dễ dàng đẩy thực phẩm đã ăn (thức ăn) vào dạ dày. Chức

năng chính của cơ này là ngăn ngừa sự trở lại của các thành phần trong dạ dày đi lên thực quản bằng cách thắt trương lực.

Ở trẻ sơ sinh, cơ này có thể là chưa phát triển. Do đó, không thể hỗ trợ và bù áp suất đã dùng bởi các thành phần trong dạ dày. Sau đó nó có xu hướng, trong và sau bữa ăn, nghỉ ngơi và cho phép thể tích nhỏ dịch vị chảy vào họng và vào miệng, qua thực quản: sự nôn trớ.

Hiện tượng này thường xuất hiện từ tuần thứ nhất sau khi trẻ được sinh ra. Các yếu tố phát triển sinh lý học góp phần làm biến mất sự nôn trớ, thường xuyên nhất là tự phát, khi trẻ đến độ tuổi từ 12 đến 15 tháng (Vandenplas Y., Belli D. et al, Current concepts and issues in the management of regurgitation of infants: a reappraisal, Acta Pediatr 85: 531–534, 1996).

Sự nôn trớ thường là nguyên nhân lo lắng của cha mẹ, do đó cha mẹ không do dự hỏi ý kiến bác sỹ. Sự lo lắng này thay đổi ở trẻ từ sự phiền phức đơn thuần, gây ra do sự trào ngược, đến đau (vì thành thực quản bị kích thích, việc này làm tăng sự bong rộp hoặc thậm chí gây loét các thương tổn ở thực quản). Con đau làm chảy nước mắt và thường gây rắc rối khi trẻ ngủ.

Trong một số trường hợp nhất định, sự trào ngược kéo dài và/hoặc thường xuyên quá mức có thể là do các biến chứng, hạn chế của trào ngược dạ dày-thực quản bệnh lý (pathological gastroesophageal reflux: GOR, còn được xác định trong bản mô tả này bằng thuật ngữ “trào ngược”), không kể độ tuổi của đối tượng. Đặc biệt ở trẻ sơ sinh và trẻ em, trào ngược bệnh lý có thể có nhiều kết quả không điển hình về thực quản và đường hô hấp: sự ngất quăng của biểu đồ phát triển chiều cao và cân nặng, mũi–họng–viêm phế quản lặp lại, bệnh hen và viêm tiểu phế quản, thiếu máu. Được đánh giá là sự nôn trớ và trào ngược xảy ra ở khoảng 75% trẻ em dưới một tuổi.

Việc điều trị được giới thiệu bởi Hiệp hội Tiêu hóa, Gan và Dinh dưỡng nhi châu Âu (the European Society for Pediatrics, Gastroenterology, Hepatology and Nutrition: ESPGHAN) bao gồm việc làm đặc thức ăn. Thật vậy, nó được chứng minh bằng các thử nghiệm lâm sàng, mà việc tăng độ sệt của hàm lượng dạ dày có

thể làm giảm đáng kể số lần và lượng nôn trớ. Việc điều trị bằng thuốc (chất điều hòa nhu động ruột, chất chống bài tiết, v.v.) về cơ bản được dành riêng cho sự trào ngược bệnh lý.

Các chất làm đặc thường được sử dụng trong nhiều năm như bột carob hoặc tinh bột được làm chín sơ bộ và/hoặc được gelatin hóa sơ bộ, ví dụ, có thể được bổ sung vào sữa cho trẻ sơ sinh trong khi sản xuất sữa cho trẻ em.

Sữa được làm đặc sơ bộ dành cho trẻ sơ sinh còn được gọi là sữa “chống nôn trớ” (anti-regurgitation: AR) đã được đề xuất trong nhiều năm. Các dạng bào chế AR đã chứa sẵn chất làm đặc, được chọn từ tinh bột và chất gồm carob, ở độ sệt ban đầu của sữa hoàn nguyên và do đó có tác dụng chống nôn trớ.

Tuy nhiên, các sữa này có các hạn chế: chúng thường có các tác dụng phụ đến nhu động ruột. Nhiều trường hợp về chứng táo bón hoặc, ngược lại, phân quá lỏng và/hoặc tiêu chảy quá nhiều lần ở trẻ em uống sữa AR dành cho trẻ sơ sinh đã được báo cáo.

Giả sử các tác dụng này là do chất làm đặc sử dụng: dạng điều chế dựa trên bột carob đã được biết đến là gây đau ở bụng, các cơn đau bụng và tiêu chảy đến sau khi lên men carob trong ruột kết (Carré et al, Arch Dis Child, 1985, 60, 71–75). Carob gây ra phân lỏng và sền sệt thường xuyên. Mặc dù hiếm khi, các biến chứng nghiêm trọng như tắc ruột cấp hoặc viêm ruột hoại tử được báo cáo ở trẻ sơ sinh sinh non hoặc mới sinh (Vandenplas et al. The Diagnosis and management of gastro–esophageal reflux in infants. Early Hum Dev 2005; 81: 1011–24). Phân lỏng cũng là nỗi lo của cha mẹ. Bệnh tiêu chảy thực sự có thể làm tăng sự mất nước và chất điện giải (natri, kali, bicarbonat) mà có thể nhanh chóng trở thành vấn đề ở trẻ em, do gây ra nhiều hoặc ít sự mất nước nghiêm trọng, và cần bổ sung lại nước.

Sữa dành cho trẻ sơ sinh được làm đặc bằng tinh bột phần nào đã được biết đến là gây ra các vấn đề về táo bón.

Chứng táo bón có thể được xác định bằng việc đi tiêu khó khăn, bằng việc trì hoãn đi tiêu hoặc không đi tiêu, trong hai tuần hoặc nhiều hơn, đủ để gây đau đớn cho đối tượng mắc chứng táo bón (Baker et al., J. Pediatric Gastroenterol. Nutr.

1999; 29: 612–26). Thật vậy, việc trì hoãn đi tiêu càng kéo dài, thì việc đẩy phân ra sẽ càng khó khăn và đau đớn, và đôi khi là nguyên nhân của việc nứt hậu môn ở trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ. Sự chịu đựng này, nguyên nhân gây không thoải mái chứ không phải nguyên nhân gây đau ở trẻ sơ sinh và trẻ em, cũng thường là nguyên nhân lo lắng của cha mẹ, những người sợ rằng đây là triệu chứng của vấn đề y tế nghiêm trọng. Chứng táo bón có thể được đặc trưng bởi sự thoát phân rắn, độ cứng có thể dễ dàng được đánh giá bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này bằng thang đo Bristol (loại 1, 2 và 3).

Novalac AR® là một ví dụ về sữa được làm đặc bằng tinh bột [Thành phần: sữa tách bơ, lactoza, dầu thực vật, tinh bột, khoáng chất, vitamin, L-xystin, taurin, cholin bitartrat, inositol, chất chống oxy hóa (tocopherols), L-carnitin]. Sữa này cho thấy các kết quả tốt đối với việc tác động đến sự nôn trớ, nhưng gây ra các vấn đề táo bón ở một số trẻ em nhất định.

Do đó, có thể hiểu rằng chế phẩm chống nôn trớ chứa tinh bột và hạt carob (đã biết là tạo ra phân lỏng, như được giải thích ở trên) sẽ bảo vệ trẻ sơ sinh chống lại các tác dụng phụ ảnh hưởng đến phân bằng các hai loại chất làm đặc tương ứng, các tác động của carob làm tiêu hủy tác dụng phụ ảnh hưởng đến phân. Đây không phải trường hợp: nghiên cứu Novalac cũng thể hiện rằng gần 18% trẻ em dùng công thức được làm đặc bằng hạt carob tan được trong nước nguội và tinh bột (AR Digest® – Thành phần: Maltodextrin, dầu thực vật, lactoza, thủy phân protein sữa, carob, glucoza, tinh bột, khoáng chất, vitamin, chất chống oxy hóa (tocopherol), taurin, inositol, L-carnitin) có phân tiêu chảy (Qualinov Inquiry. Nutrition et Pédiatrie, January 2010, 4, 10).

Do đó, có một số sữa chống nôn trớ dành cho trẻ sơ sinh, nhưng các sữa này có các tác dụng phụ không mong muốn đến nhu động ruột. Tại thời điểm hiện tại không có sữa dành cho trẻ sơ sinh, thường là không có sữa chống nôn trớ và/hoặc chống trào ngược dành cho trẻ sơ sinh, mà cho phép trẻ em duy trì nhu động ruột của chúng hoặc, theo cách khác, làm hạn chế hoặc ngăn ngừa sự thay đổi (bất cứ cái gì) của việc phân đi qua, thậm chí ít có khả năng thiết lập lại việc phân đi qua thông thường khi việc phân đi qua thay đổi. Do đó, sự phát triển của sữa này chứng minh

nhu cầu thực sự để cải thiện sự thoải mái của trẻ giống như của cha mẹ trẻ và để tuân thủ tốt hơn việc điều trị sự nôn trớ bằng chế độ ăn uống.

Thuận lợi là, các tác giả sáng chế đã tìm ra chế phẩm dinh dưỡng, cụ thể là chế phẩm dinh dưỡng chống nôn trớ và/hoặc chống trào ngược mà duy trì, lý tưởng là phục hồi, đáng ngạc nhiên và ngoài mong đợi, nhu động ruột và do đó tránh cho trẻ sơ sinh phải chịu sự khó chịu kết hợp với sự thay đổi của việc phân đi qua như chứng táo bón, phân mềm, phân lỏng và/hoặc đi tiêu quá nhiều lần (bệnh tiêu chảy), và/hoặc các cơn đau bụng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm dinh dưỡng, thường là chế phẩm chống nôn trớ và/hoặc chống trào ngược (dưới đây được gọi thường xuyên hơn bằng tên “chế phẩm dinh dưỡng chống nôn trớ” hoặc “chế phẩm chống nôn trớ”), cho trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ, mà tốt hơn là ít làm thay đổi hơn các chế phẩm đã biết trong tình trạng kỹ thuật, lý tưởng là không làm thay đổi nhu động ruột của trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ, hoặc theo cách khác cho phép bảo vệ nhu động ruột của trẻ và do đó làm hạn chế hoặc làm giảm, lý tưởng là tránh, chứng táo bón, phân mềm, phân lỏng, đi tiêu quá nhiều lần và/hoặc các cơn đau bụng, tốt hơn là chứng táo bón, phân mềm, phân lỏng và/hoặc đi tiêu quá nhiều lần.

Để đạt được mục đích trên đây, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất chế phẩm, ngoài tác dụng chống nôn trớ và/hoặc chống trào ngược của nó, có khả năng phục hồi nhu động ruột ở trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ bị khó chịu kết hợp với sự thay đổi của việc phân đi qua. Chế phẩm này bao gồm hạt carob tan được trong nước nguội và pectin, tốt hơn là hạt carob tan được trong nước nguội và ít nhất hai pectin có tính chất khác nhau.

Chế phẩm theo sáng chế, đáng chú ý là chế phẩm chống nôn trớ (và/hoặc chống trào ngược), thuận lợi là chế phẩm này có độ sệt ít nhất 150 mPa.s (nghĩa là, ít nhất 150 centipoasơ hoặc 150 cP), tốt hơn là ít nhất 300 mPa.s, còn tốt hơn nữa là ít nhất 600 mPa.s, từ độ pH=6, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35°C đến 40°C, thường là khoảng 37°C.

Các chế phẩm này cho phép làm giảm hoặc tránh ít nhất một, tốt hơn là ít nhất hai, còn tốt hơn nữa là toàn bộ trong số các rối loạn ruột sau: chứng táo bón, phân mềm, phân lỏng và/hoặc đi tiêu quá nhiều lần (tiêu chảy), các cơn đau bụng.

Thuận lợi là, độ sệt được đánh giá bằng máy đo độ sệt loại Brookfield (DV-I Prime) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35°C đến 40°C, thường là khoảng 37°C, với môđun S61 hình trụ hoặc môđun S62 hình đĩa và tốc độ quay thay đổi từ 12 đến 100, ví dụ từ 20 đến 100 vòng/phút (revolutions per minute - rpm) phụ thuộc vào các giá trị độ sệt đo được.

Cũng có thể đo thời gian chảy của thể tích không đổi của sản phẩm đi qua miệng ống đo.

Thông thường, đối với các giá trị độ sệt lớn hơn 0 mPa.s và nhỏ hơn 100 mPa.s, độ sệt được đánh giá bằng thiết bị S61 ở 60 rpm (vòng/phút). Đối với các giá trị độ sệt lớn hơn hoặc bằng 100 mPa.s và nhỏ hơn 500 mPa.s, độ sệt được xác định bằng thiết bị S62 ở 60 rpm. Đối với các giá trị độ sệt lớn hơn hoặc bằng 500 mPa.s và nhỏ hơn 999,8 mPa.s, độ sệt được xác định bằng thiết bị S62 ở 30 rpm. Đối với các giá trị độ sệt lớn hơn hoặc bằng 998 mPa.s và nhỏ hơn 2 500 mPa.s, độ sệt được xác định bằng thiết bị S62 ở 12 rpm.

Trong chế phẩm theo sáng chế, nồng độ hạt carob tan được trong nước nguội thuận lợi là nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 1% khối lượng, tốt hơn là nhỏ hơn hoặc bằng 0,75% khối lượng, ví dụ 0,5% khối lượng, dựa trên tổng khối lượng chế phẩm. Tất cả tỷ lệ phần trăm khối lượng trong bản mô tả này được thể hiện là tổng khối lượng chế phẩm mà trong đó có mặt các nồng độ này.

Thuận lợi là, các pectin được sử dụng trong chế phẩm này là các pectin được este hóa mạnh, các pectin được este hóa yếu (tốt hơn là pectin được amit hóa và được este hóa yếu) hoặc hỗn hợp của cả hai. Theo phương án được ưu tiên đặc biệt, các pectin được sử dụng có tính chất khác nhau là hỗn hợp pectin được este hóa mạnh và pectin được este hóa yếu, thường là pectin được este hóa mạnh và pectin được amit hóa và được este hóa yếu.

Theo một phương án cụ thể, chế phẩm này bao gồm hạt carob tan được trong nước nguội, ít nhất hai pectin có tính chất khác nhau, và tùy ý tinh bột, thường là tinh bột được làm chín sơ bộ và/hoặc được gelatin hóa sơ bộ.

Theo một phương án cụ thể, chế phẩm theo sáng chế còn chứa một hoặc vài thành phần được chọn từ carbohydrat, carbohydrat này tốt hơn là được chọn từ lactoza, maltodextrin; lipit; protein, các protein này được thủy phân hoặc không được thủy phân; và/hoặc các axit amin.

Theo phương án cụ thể khác, chế phẩm này bao gồm hạt carob tan được trong nước nguội ở nồng độ nhỏ hơn khoảng 0,75% khối lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,2% đến 0,75% khối lượng, còn tốt hơn nữa là khoảng 0,5%; và tốt hơn là tinh bột ở nồng độ nằm trong khoảng từ 1% đến 10% khối lượng, thường nằm trong khoảng từ 1% đến 5% khối lượng; các nồng độ này là các nồng độ tính theo khối lượng dựa trên tổng khối lượng chế phẩm.

Theo phương án cụ thể khác nữa, chế phẩm trên đây còn chứa lactoza ở nồng độ nằm trong khoảng từ 20% đến 25% khối lượng, và/hoặc maltodextrin ở nồng độ nằm trong khoảng từ 15% đến 30% khối lượng.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất chế phẩm có thể là ở dạng bột hoặc ở dạng lỏng. Tốt hơn nếu chế phẩm này là bột được tiệt trùng hoặc lỏng được vô trùng.

Do đó, mục đích cụ thể của sáng chế là đề cập đến chế phẩm để sử dụng trong sữa dành cho trẻ sơ sinh, thực phẩm bổ sung cho trẻ sơ sinh, sữa giai đoạn tiếp theo, sữa tăng trưởng, hoặc thực phẩm dinh dưỡng, điển hình là thực phẩm dinh dưỡng cho trẻ sơ sinh hoặc cho trẻ em.

Chế phẩm cụ thể theo sáng chế là thực phẩm dinh dưỡng được dùng cho các mục đích y tế đặc biệt, đặc biệt là sữa dành cho trẻ sơ sinh, thường là sữa chống nôn trớ và/hoặc chống trào ngược dành cho trẻ sơ sinh, tốt hơn là cho phép duy trì (không làm thay đổi) nhu động ruột ở trẻ sơ sinh hoặc ở trẻ nhỏ, hoặc thậm chí phục hồi nhu động ruột ở trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ bị khó chịu kết hợp với sự thay đổi của việc phân đi qua. Chất nền lỏng sử dụng cho dạng điều chế của nó thường là chất

nền lỏng của thực phẩm dinh dưỡng được dùng cho các mục đích y tế đặc biệt, đặc biệt là chất nền lỏng của sữa dành cho trẻ sơ sinh.

Chế phẩm theo sáng chế đặc biệt thích hợp để sử dụng cho trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ dùng chất ức chế bơm proton (inhibitor of proton pumps - IPP), ví dụ, được chọn từ omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol và rabeprazol.

Mục đích khác của sáng chế là đề cập đến phương pháp sản xuất chế phẩm dinh dưỡng, thường là chế phẩm dinh dưỡng chống nôn trớ và/hoặc chống trào ngược, cho trẻ sơ sinh hoặc cho trẻ nhỏ là bột, tốt hơn là chế phẩm này không làm thay đổi nhu động ruột hoặc cho phép duy trì hoặc phục hồi nhu động ruột. Phương pháp này bao gồm các bước:

a) chuẩn bị chất nền chế phẩm lỏng, hàm lượng nguyên liệu khô có trong đó là ít nhất 20% khối lượng dựa trên tổng khối lượng của chế phẩm này, bằng cách trộn, kèm khuấy, ở nhiệt độ ít nhất 60°C, các thành phần chủ yếu của chế phẩm này, các thành phần này chứa ít nhất hai pectin có tính chất khác nhau, thuận lợi là ít nhất một pectin được metyl hóa mạnh và ít nhất một pectin được metyl hóa yếu (tốt hơn là ít nhất một pectin được amit hóa và được metyl hóa yếu), và hạt carob tan được trong nước nguội, nồng độ hạt carob tan được trong nước nguội nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 1% khối lượng dựa trên tổng khối lượng chế phẩm này,

b) đồng nhất hóa chất nền lỏng thu được ở cuối bước a) bằng cách phân đoạn các thành phần chủ yếu trong bước thứ nhất i) được thực hiện ở áp suất nằm trong khoảng từ 100 đến 300bar (10-30MPa) và trong bước ii) được thực hiện ở áp suất nằm trong khoảng từ 10 đến 60bar (1-6MPa),

c) làm khô bằng cách sấy phun hỗn hợp thu được ở cuối bước b), và

d) thu hồi chế phẩm thu được ở cuối bước c) ở dạng bột.

Nhờ đó, chế phẩm thu được, ví dụ, chế phẩm chống nôn trớ và/hoặc chống trào ngược, thường là thực phẩm dinh dưỡng được dùng cho các mục đích y tế đặc biệt, đặc biệt là sữa dành cho trẻ sơ sinh, ví dụ sữa chống nôn trớ và/hoặc chống trào ngược dành cho trẻ sơ sinh, mà tốt hơn là không làm thay đổi nhu động ruột,

cho phép duy trì hoặc phục hồi nhu động ruột khi nó bị thay đổi, chất nền lỏng của chế phẩm này được sử dụng để sản xuất chế phẩm, thường là chất nền lỏng của thực phẩm dinh dưỡng được dùng cho các mục đích y tế đặc biệt, đặc biệt là chất nền lỏng của sữa dành cho trẻ sơ sinh.

Theo một phương án được ưu tiên, các thành phần chủ yếu của chế phẩm còn chứa tinh bột đã được làm chín sơ bộ và/hoặc được gelatin hóa sơ bộ.

Theo phương án cụ thể khác, hàm lượng nguyên liệu khô của chất nền lỏng là ít nhất 35% khối lượng dựa trên tổng khối lượng chất nền lỏng.

Theo một phương án được ưu tiên đặc biệt, phương pháp sản xuất này còn bao gồm bước xử lý bằng nhiệt chất nền lỏng thu được ở cuối bước a) hoặc ở cuối bước b) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 110°C trong thời gian đủ để tiệt trùng chất nền này, và bước thu hồi chế phẩm chống nôn trở và/hoặc chống trào ngược đã được tiệt trùng ở dạng bột ở cuối bước d).

Theo phương án khác, phương pháp sản xuất này bao gồm bước sản xuất chất nền lỏng kèm khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 90°C, và được duy trì kèm khuấy cho đến bước đồng nhất.

Theo phương án khác nữa, bước đồng nhất i) thuận lợi là được thực hiện ở áp suất nằm trong khoảng từ 170bar (17MPa) đến 200bar (20MPa) và bước đồng nhất ii) thuận lợi là được thực hiện ở áp suất nằm trong khoảng từ 30bar (3MPa) đến 40bar (4MPa).

Mục đích khác của sáng chế là đề cập đến chế phẩm, đặc biệt là chế phẩm chống nôn trở và/hoặc chống trào ngược, khác biệt ở chỗ, chế phẩm này duy trì nhu động ruột ở trẻ sơ sinh hoặc ở trẻ nhỏ để sử dụng kết hợp trong việc điều trị sự nôn trở và ngăn ngừa sự bất thường hoặc các rối loạn của nhu động ruột (chứng táo bón, phân mềm, bệnh tiêu chảy và/hoặc các cơn đau bụng, tốt hơn là phân rắn, phân mềm hoặc phân lỏng và/hoặc đi tiêu quá nhiều lần) ở trẻ sơ sinh hoặc ở trẻ nhỏ hoặc để sử dụng trong việc ngăn ngừa sự bất thường hoặc các rối loạn của nhu động ruột ở trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ.

Mục đích khác nữa của sáng chế đề cập đến chế phẩm, thường là chế phẩm chống nôn trớ và/hoặc chống trào ngược, khác biệt ở chỗ, chế phẩm này làm phục hồi nhu động ruột ở trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ để sử dụng kết hợp trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa sự nôn trớ và/hoặc trào ngược, cũng như các bất thường hoặc rối loạn của nhu động ruột (chứng táo bón, phân mềm, bệnh tiêu chảy và/hoặc các cơn đau bụng, tốt hơn là phân rắn, phân mềm hoặc phân lỏng và/hoặc đi tiêu quá nhiều lần) ở trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ hoặc chỉ để điều trị hoặc chỉ để ngăn ngừa các bất thường hoặc rối loạn của nhu động ruột (chứng táo bón, phân mềm, bệnh tiêu chảy và/hoặc các cơn đau bụng, tốt hơn là, phân rắn, phân mềm hoặc phân lỏng và/hoặc đi tiêu quá nhiều lần) ở trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ (nghĩa là, độc lập giữa việc điều trị bất kỳ hoặc việc ngăn ngừa vấn đề nôn trớ và/hoặc trào ngược).

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig. 1 thể hiện:

A – bảng độ sệt của chế phẩm so với độ pH

B – đồ thị độ sệt của chế phẩm theo sáng chế so với độ pH

Mô tả chi tiết sáng chế

Các chế phẩm dinh dưỡng, như ví dụ sữa chống nôn trớ dành cho trẻ sơ sinh, bao gồm hạt carob và/hoặc tinh bột làm (các) chất làm đặc có các tác dụng phụ không mong muốn đến nhu động ruột (sự vận động của ruột), đặc biệt là cho trẻ sơ sinh (từ khi sinh ra cho đến một tuổi), trong đó hệ tiêu hóa non nớt và chưa phát triển làm cho trẻ đặc biệt nhạy cảm, cũng như đối với trẻ nhỏ (trẻ ba tuổi hoặc dưới ba tuổi).

Tại thời điểm hiện tại, đã có sữa không dành cho trẻ sơ sinh, thường có tác dụng chống nôn trớ hiệu quả, mà không làm thay đổi nhu động ruột của đối tượng uống sữa này, đặc biệt là gây tiêu chảy, thường là đối với các đối tượng đã được xác định trước.

Đặc biệt, mục đích của sáng chế là đáp ứng nhu cầu này bằng cách mô tả chế phẩm, thường là chế phẩm dinh dưỡng chống nôn trớ và/hoặc chống trào ngược, mà

làm giới hạn sự thay đổi, tốt hơn là không làm thay đổi, còn tốt hơn nữa là duy trì, hoặc thậm chí phục hồi, nhu động ruột của đối tượng dùng chế phẩm.

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm dinh dưỡng, đặc biệt là chế phẩm dinh dưỡng chống nôn trớ và/hoặc chống trào ngược cho trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ, mà tốt hơn là ít làm thay đổi hơn so với các chế phẩm trong tình trạng kỹ thuật, lý tưởng là không làm thay đổi, nhu động ruột của trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ, hoặc theo cách khác cho phép duy trì nhu động ruột của trẻ và do đó làm giới hạn hoặc làm giảm, lý tưởng là tránh, chứng táo bón, phân mềm, phân lỏng, đi tiêu quá nhiều lần và/hoặc các cơn đau bụng, tốt hơn là chứng táo bón, phân mềm, phân lỏng và/hoặc đi tiêu quá nhiều lần.

Trong phạm vi sáng chế này, thuật ngữ “chế phẩm chống nôn trớ” đề cập đến chế phẩm không gây nôn trớ mà cũng không gây trào ngược dạ dày-thực quản, tốt hơn là làm giới hạn sự nôn trớ hoặc trào ngược dạ dày-thực quản và lý tưởng là ngăn hoặc ức chế sự nôn trớ hoặc trào ngược dạ dày-thực quản.

Chế phẩm “duy trì nhu động ruột” đề cập đến chế phẩm ít làm thay đổi (hơn các chế phẩm đã biết trong tình trạng kỹ thuật), tốt hơn là không làm thay đổi nhu động ruột, thường là không làm thay đổi nhu động ruột đến 90% ở trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ từ số trẻ được thử nghiệm, thường không gây ra các tác dụng không mong muốn bất kỳ đến phân, như chứng táo bón, bệnh tiêu chảy, phân mềm và/hoặc phân lỏng và/hoặc đi tiêu quá nhiều lần, và/hoặc các cơn đau bụng.

Độ đặc của phân có thể được đánh giá bằng các thang đo khác nhau, đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ bằng thang đo Bristol, được xác định theo cách sau:

Loại 1: Phân rắn và bị tách (thành viên) khó đi qua

Loại 2: Phân rắn, có khuôn dạng xúc xích và có nhiều cục

Loại 3: Phân rắn, có khuôn dạng xúc xích bị nứt bề mặt

Loại 4: Phân mềm nhưng có khuôn dạng xúc xích (hoặc dạng uốn khúc)

Loại 5: Phân mềm bị vỡ có mép cắt rõ ràng và dễ đi qua

Loại 6: Phân mềm bị vỡ có mép bờm xờm

Loại 7: Toàn bộ phân lỏng

Trong nội dung sáng chế này, phân được gọi là “rắn” tương ứng với các loại 1, 2 và 3 theo thang đo Bristol. Phân được gọi là “có khuôn hoặc bình thường” tương ứng với các loại 4 và 5, phân được gọi là “mềm” tương ứng với loại 6 và phân được gọi là “lỏng” tương ứng với loại 7 theo thang đo này.

Thuật ngữ “tiêu chảy” thường được sử dụng để đề cập đến phân mềm và/hoặc phân lỏng và/hoặc đi tiêu quá nhiều lần, ví dụ, việc thải ra ít nhất ba, thường là ít nhất bốn lần phân mềm và/hoặc phân lỏng mỗi ngày, tốt hơn là ít nhất năm lần phân mềm và/hoặc phân lỏng mỗi ngày.

Trong phạm vi sáng chế này, thuật ngữ “phục hồi nhu động ruột” thường đề cập đến hiệu quả bao gồm thiết lập lại việc phân đi qua bình thường khi việc phân đi qua thay đổi, đặc biệt là hiệu quả bao gồm việc thiết lập lại nhu động ruột bình thường ở đối tượng mắc chứng táo bón, phân mềm, phân lỏng, phân mềm đến phân lỏng, đi tiêu quá nhiều lần và/hoặc các cơn đau bụng, tốt hơn là ở các đối tượng mắc chứng táo bón, bệnh tiêu chảy, phân rắn, phân mềm và/hoặc phân lỏng. Do đó, vấn đề cụ thể là chuẩn hóa độ đặc của phân ở các đối tượng mà phân là rắn, mềm hoặc lỏng, tốt hơn là để thu được phân có khuôn.

Mục đích của sáng chế là đề cập đến chế phẩm bao gồm hạt carob tan được trong nước nguội và một vài pectin, tốt hơn là ít nhất hai pectin có tính chất khác nhau.

Chất gồm carob tự nhiên là carob có độ hòa tan thấp trong môi trường nước theo thứ tự là 20% ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 45°C (tham khảo đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế số FR 2 913 857). Thuật ngữ “độ hòa tan trong môi trường nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 45°C” nghĩa là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 45°C, trong môi trường nước, chất gồm carob thể hiện ít nhất 20% độ sệt nếu nó được đặt trong dung dịch ở nhiệt độ lớn hơn 80°C.

Do đó, dạng hạt carob này không có độ hòa tan vừa ý trong môi trường nước, ở nhiệt độ hoàn nguyên sữa trong chai sữa dùng cho trẻ (được đặt nằm trong khoảng 30°C đến 50°C). Tuy nhiên, khi độ hòa tan này được yêu cầu và sơ bộ làm tăng đồng đều độ sệt bất kỳ, khi cố gắng phát triển các hạt carob thành dạng “tan trong nước nguội” trong đó phần lớn độ sệt có khả năng đã được bộc lộ trong khoảng 30 đến 50°C. Ngược lại, chất gồm carob “tan trong nước nguội” là hạt carob có độ hòa tan trong môi trường nước nhiều hơn 60% ở nhiệt độ nằm trong khoảng 10°C đến 45°C theo định nghĩa nêu trên.

Hạt carob “tan trong nước nguội” được phân biệt với hạt carob tự nhiên, đáng chú ý ở chỗ hạt carob có phân tử lượng trung bình khối thấp hơn hạt carob tự nhiên. Phân tử lượng trung bình khối cụ thể này có thể, ví dụ, thu được bằng cách phá vỡ liên kết glycosit nhằm mục đích tạo ra các mạch ngắn hơn. Hạt carob tan được trong nước nguội này có thể, ví dụ, thu được bằng quy trình gồm các bước sau:

- (i) nội nhũ của chất gồm carob tự nhiên được hydrat hóa;
- (ii) thực hiện đồng thời việc làm khô và nghiền nội nhũ đã hydrat hóa;
- (iii) ở cuối bước (ii), phân tử lượng trung bình khối của carob bị giảm đi do phản ứng khử polyme hóa.

Việc khử polyme hóa carob có thể, ví dụ, được thực hiện bằng cách oxy hóa, qua con đường enzym, bằng cách thủy phân axit, dưới tác dụng của áp suất và nhiệt độ cao và có mặt chất oxy hóa, hoặc bằng cách xử lý vật lý, ví dụ như, tiếp xúc với sự bức xạ của tia gama.

Thuận lợi là, hạt carob tan được trong nước nguội theo sáng chế có phân tử lượng trung bình khối ($\overline{M}_w$) nằm trong khoảng $2,5 \cdot 10^5$ đến $1,5 \cdot 10^6$ g/mol, tốt hơn là từ $2,5 \cdot 10^5$ đến $1 \cdot 10^6$ g/mol, còn tốt hơn là từ $2,5 \cdot 10^5$ và $6 \cdot 10^5$ g/mol.

Hạt carob “tan trong nước nguội” đã biết là gây tăng nhanh chóng độ sệt của chất nền sữa lỏng, sao cho theo ý tưởng của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, việc dùng một số cách xử lý kỹ thuật nhất định, như dùng xử lý

bằng nhiệt (trong bước tiệt trùng hoặc vô trùng), đồng nhất hóa và sấy phun (phun bụi) cần để tạo ra bột thực phẩm, đặc biệt là sữa dành cho trẻ sơ sinh ở dạng bột được tiệt trùng, được xem xét bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này vì không thể dùng khi có mặt hạt carob. Đến nay, hạt carob tan được trong nước nguội chỉ được sử dụng ở dạng hỗn hợp khô và không-lỏng có trở ngại là không cho phép loại bỏ có hệ thống vi khuẩn gây bệnh mà có thể nhiễm bản chế phẩm, việc loại bỏ này chỉ được cho phép khi áp dụng bước vô trùng hoặc tiệt trùng cho hỗn hợp lỏng.

Cần lưu ý là đối với sữa, đặc biệt là sữa dành cho trẻ sơ sinh, tổng lượng vi khuẩn tối đa được dung nạp thực tế tốt hơn là không quá 1.000 UFC (unit forming colonies – đơn vị tạo khuẩn lạc) / gam bột. Trong số hệ vi khuẩn này, *Clostridium perfringens*, *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococci* với coagulaza +, *salmonellae* và *enterobacteria* (đáng chú ý là *Cronobacter sakazakii*) được đặc biệt lưu ý là thể gây bệnh cho người và tốt hơn là nên được loại bỏ toàn bộ.

Quy trình theo sáng chế cho phép ngăn toàn bộ vi khuẩn gây bệnh (đặc biệt là vi khuẩn được liệt kê ở trên) đối với người, đặc biệt là đối với trẻ sơ sinh và trẻ em, đáng chú ý là trẻ nhỏ.

Các tác giả đã trình bày và bây giờ là mô tả chế phẩm, đặc biệt là chế phẩm chống nôn trở và/hoặc chống trào ngược, ngạc nhiên là có tác dụng chống nôn trở và/hoặc chống trào ngược rất hiệu quả, chế phẩm này chứa hạt carob tan được trong nước nguội và tốt hơn là pectin, còn tốt hơn nữa là hạt carob tan được trong nước nguội và ít nhất hai pectin có tính chất khác nhau, và chế phẩm này thu được bằng quy trình cho phép khắc phục các hạn chế kỹ thuật đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, trong khi công nhận quy trình quan trọng liên quan đến an toàn thực phẩm.

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm thực tế chứa hạt carob tan được trong nước nguội. Tốt hơn là, mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm bao gồm hạt carob tan được trong nước nguội ở nồng độ nhỏ hơn hoặc bằng 1% khối lượng dựa trên tổng khối lượng chế phẩm. Còn tốt hơn nữa là, chế phẩm bao gồm hạt

carob tan được trong nước nguội ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,2% đến 0,75% khối lượng dựa vào tổng khối lượng chế phẩm, tốt hơn là khoảng 0,5% khối lượng.

Thuận lợi là, mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm còn bao gồm pectin, thường ít nhất hai pectin có tính chất khác nhau.

Trong nội dung sáng chế này, các thuật ngữ “pectin” và “chất pectin” được sử dụng như nhau. Các chất pectin là các polyme của axit polysacarit. Chúng bao gồm mạch chính chứa các monome của axit uronic liên kết 1–4 giữa các phân tử rhamnoza được chèn vào các liên kết 1–2 và 1–4 tạo ra hình chữ chi của các đại phân tử pectin. Các phân tử phức này có các nhánh ở các axit uronic và ở rhamnoza với các phân tử thuộc loại galactan, rhamnan, v.v..

Có rất nhiều pectin khác nhau chỉ có nguồn gốc thực vật. Các pectin này có mặt ở lượng lớn trong hạt và vỏ quả phúc bồn tử, táo, mận qua và cam.

Nhờ đó, các pectin có thể tạo thành mạng lưới có tác dụng keo hóa. Đây là các hợp chất được sử dụng rất thường xuyên trong chế phẩm dinh dưỡng như mứt, hoàn toàn đúng đối với các đặc tính keo hóa này.

Pectin đã biết đến là chất làm ổn định hoặc làm đặc (bằng cách làm tăng độ sệt) các chế phẩm dinh dưỡng và đáng chú ý là sữa dành cho trẻ sơ sinh (US2003/0165606).

Chúng cũng được sử dụng chống lại bệnh tiêu chảy (Howard P, Pectin–Agar for Diarrhea in infants and the newborn. JAMA, 1940, 114(24): 2355–2358).

Ngoài ra, thuốc, đã biết đến trong vài thập kỷ, được bán ở các hiệu thuốc theo tên Gelopectose®, được sử dụng để làm đặc các thành phần trong dạ dày.

Như được chỉ ra ở trên, thuận lợi là các pectin được sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế có tính chất khác nhau. Theo phương án cụ thể, pectin có tính chất khác nhau được chọn từ pectin được este hóa mạnh, pectin được este hóa yếu, pectin được amit hóa và được este hóa yếu, và hỗn hợp chứa ít nhất hai, ví dụ toàn bộ, trong số chúng. Theo phương án được ưu tiên đặc biệt, các pectin được sử dụng

có tính chất khác nhau là hỗn hợp của pectin được este hóa mạnh và pectin được este hóa yếu, đáng chú ý là pectin được amit hóa và được este hóa yếu.

Các pectin “được este hóa mạnh” thường là các pectin được metyl hóa mạnh (còn được nhận biết trong bản mô tả này ở dạng các pectin “HM”).

Các pectin “được este hóa yếu” thường là các pectin được metyl hóa yếu (còn được nhận biết trong bản mô tả này ở dạng các pectin “LM”).

Các pectin là các polyme phức có mặt trong màng tế bào của thực vật. Pectin gồm chủ yếu là axit galacturonic, mà nhóm carboxyl được metyl hóa thường xuyên. Các đường khác, như rhamnoza, galactoza và arabinoza cũng có thể có mặt, phụ thuộc vào nguồn thực vật và phương pháp chiết.

Các pectin “được este hóa yếu” sử dụng trong phạm vi sáng chế này thường là các pectin từ quả cam.

Theo phương án được ưu tiên, chế phẩm có cả pectin được este hóa yếu (tốt hơn là được metyl hóa yếu) và pectin được este hóa mạnh (tốt hơn là được metyl hóa mạnh). Theo phương án được ưu tiên hơn nữa, pectin được este hóa yếu được amit hóa.

Mức độ amit hóa của “pectin được amit hóa và được este hóa yếu”, có mặt trong chế phẩm theo sáng chế, nằm trong khoảng từ 5% đến 30%, tốt hơn là nằm trong khoảng 5% đến 20%, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng 10% đến 20%. Mức độ amit hóa đề cập đến tỷ lệ phần trăm của các axit galacturonic mang nhóm amit trong phân tử pectin.

Mức độ este hóa của nó, thường là metyl hóa, thường nằm trong khoảng 20% đến 50%, tốt hơn là nằm trong khoảng 30% đến 50%, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng 30% đến 40%. Mức độ este hóa đề cập đến tỷ lệ phần trăm của các axit galacturonic được metyl-este hóa trong phân tử pectin.

Khi chế phẩm theo sáng chế là, ví dụ, sữa dành cho trẻ sơ sinh, sự có mặt của ít nhất một pectin được este hóa yếu, tốt hơn là ít nhất một pectin được amit hóa và được este hóa yếu, trong chế phẩm này cho phép thu được sữa hoàn nguyên dành

cho trẻ sơ sinh (sau khi hòa tan bột trong nước) có độ sệt thấp, thường là sữa lỏng có độ sệt nằm trong khoảng 20 đến 50 mPa.s ở độ pH hoàn nguyên.

Sữa hoàn nguyên từ sữa ở dạng bột theo sáng chế, thường là sữa chống nôn trở ở dạng bột theo sáng chế, có độ sệt đặc biệt thích hợp, trong dạ dày, từ độ pH=6, và thường xuyên hơn là ở độ pH nằm giữa 6 và 5, ví dụ giữa 5,8 và 5,5, thường ở độ pH 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6 và 5,7.

Hơn nữa, độ pH cần để phát triển độ sệt mong muốn theo sáng chế là cao hơn đáng kể đối với chế phẩm theo sáng chế ở độ pH yêu cầu, độ pH khoảng 3,5 đối với các chế phẩm chống nôn trở thông thường. Do đó, khi độ pH dạ dày giảm dần sau bữa ăn từ 7 xuống khoảng 3, thì sản phẩm theo sáng chế thể hiện độ sệt nhanh hơn trong dạ dày so với sữa chống nôn trở thông thường, và nhờ đó làm giới hạn hoặc thậm chí ngăn các triệu chứng nôn trở hoặc trào ngược khi có mặt sản phẩm này. Hơn nữa, sản phẩm này dễ dàng uống được qua núm vú của chai sữa dùng cho trẻ và cho phép đối tượng uống mà không làm mất tác dụng trong khi hạn chế được nguy cơ nuốt không khí.

Độ sệt tối ưu mong muốn của sữa dành cho trẻ sơ sinh theo sáng chế, đặc biệt là độ sệt của sữa chống nôn trở và/hoặc chống trào ngược dành cho trẻ sơ sinh theo sáng chế, tốt hơn là nhỏ hơn khoảng 50 mPa.s khi đo ở độ pH hoàn nguyên (ví dụ, độ pH khoảng 7) và ở nhiệt độ nằm trong khoảng 35°C đến 40°C, và cao hơn khoảng 150 mPa.s, tốt hơn là cao hơn khoảng 500 mPa.s, còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng 500 đến 600 mPa.s, khi được đo ở độ pH= 5,5, và nhiệt độ cũng nằm trong khoảng 35°C đến 40°C (tham khảo Fig. 1).

Độ sệt tối ưu mong muốn của sữa dành cho trẻ sơ sinh theo sáng chế, đặc biệt là độ sệt của sữa chống nôn trở và/hoặc chống trào ngược dành cho trẻ sơ sinh theo sáng chế, tốt hơn là nhỏ hơn 50 mPa.s đo được ở độ pH hoàn nguyên (khoảng 7) và ở nhiệt độ nằm trong khoảng 35°C đến 40°C, và cao hơn khoảng 150 mPa.s, tốt hơn là cao hơn khoảng 600 mPa.s, thậm chí tốt hơn nữa là nằm trong khoảng 800 đến 1600 mPa.s, ví dụ 1500 mPa.s, khi đo ở độ pH= 6, và ở nhiệt độ cũng nằm trong khoảng 35°C đến 40°C (tham khảo Fig. 1).

Trong chế phẩm theo sáng chế, thường là trong sữa chống nôn trớ và/hoặc chống trào ngược dành cho trẻ sơ sinh, các pectin, thường là “ít nhất hai pectin có tính chất khác nhau” có mặt ở nồng độ nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 10% khối lượng dựa trên tổng khối lượng chế phẩm, thường nằm trong khoảng từ 4% đến 10% khối lượng dựa trên tổng khối lượng chế phẩm, ví dụ khoảng 5% khối lượng dựa trên tổng khối lượng chế phẩm.

Trong chế phẩm theo sáng chế, thường là trong sữa chống nôn trớ và/hoặc chống trào ngược dành cho trẻ sơ sinh, “pectin được este hóa yếu” có mặt ở nồng độ, ví dụ, nằm trong khoảng từ 1% đến 10% khối lượng dựa trên tổng khối lượng chế phẩm, tốt hơn là nằm trong khoảng 2% đến 8%, ví dụ nằm trong khoảng 3% đến 8%, còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng 3% đến 5%, và thường là khoảng 4%.

Thuận lợi là, nồng độ, trong chế phẩm theo sáng chế có pectin được este hóa yếu và tùy ý pectin được este mạnh sẽ thích hợp với tự nhiên và với lượng protein có thể có mặt trong chế phẩm.

Thuận lợi là, nồng độ, trong chế phẩm theo sáng chế, có pectin được este hóa yếu, đặc biệt là nồng độ của pectin được amit hóa và được este hóa yếu, sẽ cao hơn vì chế phẩm này giàu protein được thủy phân và ngược lại, nồng độ này sẽ thấp hơn vì chế phẩm này giàu protein không thủy phân.

Các pectin “được este hóa mạnh” mà có thể được sử dụng trong phạm vi sáng chế này, thường là các pectin của quả cam, đặc biệt là các pectin không amit hóa của quả cam.

Các tác giả đã phát hiện ra rằng “pectin được este hóa mạnh” được sử dụng kết hợp với ít nhất một “pectin được este hóa yếu”, tốt hơn là với ít nhất một “pectin được amit hóa và được este hóa yếu”, để cải thiện độ ổn định của chế phẩm theo sáng chế, thường là chế phẩm chống nôn trớ và/hoặc chống trào ngược theo sáng chế, (đặc biệt là độ ổn định của protein) ở độ pH axit.

Độ este hóa thường là độ metyl hóa của “pectin được este hóa mạnh” có mặt trong chế phẩm theo sáng chế, nằm trong khoảng 50% đến 90%, tốt hơn là nằm trong khoảng 50% đến 80%, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng 60% đến 70%.

Chỉ số độ ổn định của pectin này ở độ pH = 4 nằm trong khoảng 140–200, tốt hơn là nằm trong khoảng 150 đến 190, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng 165 đến 185. Chỉ số này, nằm trong khoảng 100 đến 200, là phép đo khả năng bảo vệ protein không được thủy phân của pectin được este hóa mạnh trong môi trường axit của sự keo tụ và/hoặc đông tụ.

Trong các chế phẩm dinh dưỡng theo sáng chế, thường là trong các chế phẩm chống nôn trở và/hoặc chống trào ngược, đặc biệt là duy trì nhu động ruột hoặc cho phép nhu động ruột được phục hồi, “pectin được este hóa mạnh” thuận lợi là có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng 0,1% đến 10% khối lượng dựa trên tổng khối lượng chế phẩm, tốt hơn là nằm trong khoảng 0,1% đến 5%, tốt hơn nữa là khoảng 1%.

Tốt hơn là, nồng độ của pectin được este hóa mạnh, trong chế phẩm theo sáng chế, chứa ít nhất một pectin được este hóa yếu, tốt hơn là ít nhất một pectin được amit hóa và được este hóa yếu, và ít nhất một pectin được este hóa mạnh, sẽ cao hơn vì chế phẩm này giàu protein không được thủy phân và ngược lại, nồng độ này sẽ thấp hơn vì chế phẩm này giàu protein được thủy phân và/hoặc các axit amin trong hỗn hợp.

Trong chế phẩm cụ thể theo sáng chế, nồng độ của protein không được thủy phân nằm trong khoảng 10 đến 13% khối lượng dựa trên tổng khối lượng chế phẩm, nồng độ của pectin được este hóa yếu, thường là nồng độ của pectin được amit hóa và được este hóa yếu, nằm trong khoảng 4% đến 5% (ví dụ 4,5%) và nồng độ của pectin được este hóa mạnh là khoảng 1%.

Trong chế phẩm cụ thể theo sáng chế, nồng độ của protein được thủy phân nằm trong khoảng 10% đến 13% khối lượng, nồng độ của pectin được este hóa yếu, thường là nồng độ của pectin được amit hóa và được este hóa yếu, là khoảng 5% khối lượng, và nồng độ của pectin được este hóa mạnh là khoảng 1% khối lượng dựa trên tổng khối lượng chế phẩm.

Trong chế phẩm cụ thể theo sáng chế, nồng độ của protein không được thủy phân nằm trong khoảng 8% đến 10% khối lượng (thường là khoảng 9% khối lượng), nồng độ của protein được thủy phân nằm trong khoảng 2% đến 4% khối

lượng (thường là khoảng 3% khối lượng), nồng độ của pectin được este hóa yếu, thường là nồng độ của pectin được amit hóa và được este hóa yếu, nằm trong khoảng 4 đến 4,5% khối lượng (ví dụ 4,25%), và nồng độ của pectin được este hóa mạnh là khoảng 1% khối lượng dựa trên tổng khối lượng chế phẩm.

Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm cũng có thể chứa tinh bột.

Tinh bột gồm amyloza, polyme mạch thẳng của liên kết glucoza qua liên kết α 1–4 và polyme mạch thẳng của amylopectin, polyme mạch nhánh của glucoza bao gồm chủ yếu là các liên kết α 1–4 và cả nhánh α 1–6. Phụ thuộc vào nguồn thực vật được chiết xuất, tinh bột có khác biệt nhỏ về amyloza và về amylopectin.

Alpha-amylaza trong nước bọt không hoạt động khi trẻ mới sinh. Độ hoạt động của nó ở trẻ 3 tháng tuổi kém hơn rõ rệt so với người lớn. Hơn nữa, độ hoạt động của enzym này ở tụy tăng dần đến 3 tuổi. Tuy nhiên, gluco-amylaza không có nhiều ở người lớn khi sự tiêu hóa tinh bột lại hoạt động mạnh từ khi trẻ mới sinh. Sự phân bố khác nhau này của các hoạt tính enzym cho phép trẻ mới sinh tiêu hóa tinh bột đến 3 g/kg/ngày. Tinh bột có đặc điểm là có cấu trúc biến đổi theo tác động của nhiệt và sự hydrat hóa. Các dạng tinh bột khác nhau được phân biệt như hồ tinh bột hoặc gel tinh bột, trong đó sự hòa tan này dẫn đến làm tăng độ sệt và cải thiện khả năng tiêu hóa. Các thực tế này khẳng định tinh bột chỉ được sử dụng ở dạng tinh bột được làm chín sơ bộ hoặc được gelatin hóa sơ bộ trong sữa chống nôn trớ. Hơn nữa, khả năng tiêu hóa tinh bột là tốt hơn khi tinh bột được gelatin hóa sơ bộ chứa lượng lớn amylopectin.

Tinh bột, kết hợp với protein, đặc biệt là casein, mà keo tụ ở độ pH axit, phát triển, ở dạ dày, độ sệt cần có của thức ăn và nhờ đó giảm hoặc tránh sự nôn trớ và trào ngược do tác động của trọng lực.

Theo một phương án, mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm dinh dưỡng chứa tinh bột ở nồng độ nhỏ hơn hoặc bằng 5% khối lượng dựa trên tổng khối lượng chế phẩm. Tốt hơn là, chế phẩm chứa tinh bột ở nồng độ nhỏ hơn hoặc bằng 2,5% khối lượng dựa trên tổng khối lượng chế phẩm. Còn tốt hơn là, chế phẩm chứa tinh bột ở nồng độ nhỏ hơn hoặc bằng 1% khối lượng dựa trên tổng khối lượng chế

phẩm. Theo phương án đặc biệt được ưu tiên khác, chế phẩm theo sáng chế không chứa tinh bột bất kỳ.

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm dinh dưỡng, thường là chế phẩm chống nôn trớ và/hoặc chống trào ngược, đặc biệt là duy trì nhu động ruột hoặc cho phép phục hồi nhu động ruột, bao gồm tỷ lệ phần trăm khối lượng dựa trên tổng khối lượng chế phẩm: khoảng 1% hạt carob tan được trong nước nguội, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,2% đến 0,75%, còn tốt hơn nữa là khoảng 0,5% hạt carob tan được trong nước nguội; nằm trong khoảng 4% đến 5% pectin được este hóa yếu và được amit hóa; và khoảng 1% pectin được este hóa mạnh.

Theo một phương án cụ thể, mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm còn chứa tinh bột, tốt hơn là tinh bột được làm chín sơ bộ và/hoặc được gelatin hóa sơ bộ.

Do đó, trong phương án khác theo sáng chế, chất dinh dưỡng, thường là chế phẩm chống nôn trớ và/hoặc chống trào ngược, đặc biệt là duy trì nhu động ruột hoặc cho phép phục hồi, bao gồm tỷ lệ phần trăm khối lượng dựa trên tổng khối lượng chế phẩm: khoảng 1% hạt carob tan được trong nước nguội, thường là nhỏ hơn 1%, tốt hơn là nằm trong khoảng 0,2 % đến 0,75%, còn tốt hơn nữa là khoảng 0,5% hạt carob tan được trong nước nguội; nằm trong khoảng 4% đến 5% pectin được este hóa yếu và amit hóa (thường là được methyl hóa yếu); khoảng 1% pectin được este hóa mạnh (thường là được methyl hóa mạnh) và tùy ý nằm trong khoảng 0,5% đến 5% tinh bột, tốt hơn là khoảng 1% tinh bột.

Theo phương án khác của sáng chế, chế phẩm dinh dưỡng theo sáng chế, thường là chế phẩm chống nôn trớ và/hoặc chống trào ngược, đặc biệt là duy trì nhu động ruột hoặc cho phép nhu động ruột được phục hồi, còn bao gồm khoảng 26% maltodextrin và khoảng 22% lactoza, tính theo khối lượng dựa trên tổng khối lượng chế phẩm.

Mục đích cụ thể của sáng chế là sữa dành cho trẻ sơ sinh, ví dụ sữa chống nôn trớ và/hoặc chống trào ngược, mà không làm thay đổi nhu động ruột của trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ và nhờ đó không gây ra tác động bất kỳ đến phân, hoặc cho phép

nhu động ruột được phục hồi. Sữa dành cho trẻ sơ sinh này thu được từ chế phẩm được mô tả ở trên bao gồm hạt carob tan được trong nước nguội và pectin, thường là ít nhất hai pectin có tính chất khác nhau.

Sữa dành cho trẻ sơ sinh, thường là sữa chống nôn trớ và/hoặc chống trào ngược, theo sáng chế có thể chứa chất nền sữa dành cho trẻ sơ sinh bất kỳ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Do đó, chất nền sữa dành cho trẻ sơ sinh bất kỳ, trong đó các đặc điểm của chất dinh dưỡng được làm phù hợp với nhu cầu của trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, bao gồm thực phẩm dinh dưỡng được dùng cho các mục đích y tế đặc biệt (dietetic food intended for special medical purpose - DFSMP), có thể được sử dụng để sản xuất chế phẩm theo sáng chế.

Nền sữa chuẩn dành cho trẻ sơ sinh bao gồm carbohydrat, lipit, protein, khoáng chất, vitamin và tùy ý các yếu tố phát triển. Tỷ lệ thông thường của các thành phần khác nhau này trong chất nền sữa là khoảng 55% đối với carbohydrat, 25% đối với lipit, 15% đối với protein và 5% đối với toàn bộ các chất được tạo ra từ khoáng chất và vitamin, tỷ lệ phần trăm được tính theo tổng trọng lượng (hoặc theo tổng khối lượng) của nguyên liệu khô của chất nền sữa được khử nước.

Nền sữa còn có thể tùy ý chứa các hợp chất khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, như các hợp chất làm cải thiện cấu trúc của sữa, vị sữa và/hoặc có lợi về mặt chức năng hoặc dinh dưỡng cụ thể (nucleotit, lợi khuẩn, prebiotic, v.v.).

Thông thường, phân đoạn protein của chất nền sữa dành cho trẻ sơ sinh có thể bao gồm hai loại protein: protein có nguồn gốc động vật, đáng chú ý là protein từ sữa (casein và/hoặc protein hòa tan, còn được gọi là lactoserum protein), và protein có nguồn gốc thực vật. Tuy nhiên, thuận lợi là phân đoạn protein có thể chỉ chứa một trong số hai loại protein, ví dụ chỉ các protein có nguồn gốc thực vật.

Các protein có nguồn gốc động vật có thể, ví dụ, bắt nguồn từ sữa bò, sữa dê, sữa người, sữa lạc đà, sữa trâu, sữa lừa và/hoặc sữa ngựa.

Các protein có nguồn gốc thực vật có thể, ví dụ, bắt nguồn từ gạo, đậu tương, đậu Hà Lan, ngô, lúa mì và/hoặc khoai tây.

Các protein có trong chất nền sữa dành cho trẻ sơ sinh, được sử dụng trong phạm vi sáng chế này, có thể là toàn bộ hoặc ngược lại, toàn bộ hoặc một phần protein được thủy phân. Các protein này cũng có thể là hỗn hợp của hai loại protein, ví dụ, chứa 75% toàn bộ protein đối với 25% protein được thủy phân. Protein được thủy phân tốt hơn là có mức độ thủy phân nằm trong khoảng 5% đến 90%, tốt hơn là nằm trong khoảng 5% đến 50%. Mức độ thủy phân tương ứng với số liên kết peptit bị phá vỡ do sự thủy phân. Số liên kết bị phá vỡ càng cao thì sự thủy phân càng rộng.

Theo các phương án cụ thể của sáng chế, mức độ thủy phân của protein được thủy phân nằm trong khoảng 5% đến 50%, ví dụ khoảng 30% đến 40%, khoảng 5% đến 20%, khoảng 5% đến 10%, ví dụ 7%.

Phân đoạn protein cũng có thể chứa các axit amin trong hỗn hợp. Các axit amin được pha trộn có thể là các axit amin tự nhiên, các axit amin tổng hợp hoặc hỗn hợp của các axit amin tự nhiên và axit amin tổng hợp.

Các axit amin được pha trộn có thể tự tạo thành phân đoạn protein chứa sữa chống nôn trớ và/hoặc chống trào ngược dành cho trẻ sơ sinh theo sáng chế. Các axit amin này cũng có thể có mặt bên cạnh protein được thủy phân và tùy ý protein không được thủy phân.

Các protein được thủy phân và/hoặc các axit amin được pha trộn này được tiêu hóa tốt hơn protein không được thủy phân và cho phép làm trống dạ dày nhanh chóng. Chế phẩm được ưu tiên theo sáng chế, đặc biệt là chế phẩm chống nôn trớ được ưu tiên không có tác động bất kỳ nào đến phân, chứa protein được thủy phân và các axit amin được pha trộn, ví dụ khoảng 95% protein được thủy phân đối với 5% axit amin được pha trộn.

Do đó, chế phẩm cụ thể theo sáng chế, thường là chế phẩm chống nôn trớ và/hoặc chống trào ngược, đặc biệt là không làm thay đổi nhu động ruột của trẻ sơ

sinh hoặc trẻ nhỏ và cho phép phục hồi nhu động ruột, bao gồm phân đoạn protein chứa chủ yếu là protein được thủy phân và/hoặc axit amin được pha trộn.

Chế phẩm cụ thể khác theo sáng chế, thường là chế phẩm chống nôn trở và/hoặc chống trào ngược khác, đặc biệt không làm thay đổi nhu động ruột của trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ hoặc cho phép phục hồi nhu động ruột, bao gồm phân đoạn protein chứa chủ yếu là protein không được thủy phân.

Lipit mà có thể thường đưa vào chế phẩm chứa sữa dành cho trẻ sơ sinh theo sáng chế có thể, ví dụ, được chọn từ chất béo sữa, dầu cây rum, lipit từ lòng đỏ trứng, dầu ôliu, dầu dừa, dầu cọ, dầu đậu nành, dầu hướng dương, dầu cá, các dầu từ tảo và/hoặc từ nấm, olein cọ, triglyxerit mạch trung bình, và este của axit béo được chọn, ví dụ, từ axit arachidonic, axit linoleic, axit palmitic, axit stearic, axit docosahexanoic, axit eicosapentaenoic, axit linolenic, axit oleic, axit lauric, axit capric, axit caprylic và axit caproic.

Carbohydrat mà có thể đưa vào chế phẩm chứa sữa dành cho trẻ sơ sinh này (ngoài các chất làm đặc được mô tả dưới đây trong bản mô tả này) có thể có đuôi là oza hoặc osit đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này là thích hợp đối với dinh dưỡng cho người, thường là dinh dưỡng cho trẻ sơ sinh. Thông thường, carbohydrat có thể được chọn từ lactoza, maltodextrin hoặc siro glucoza, sucroza, fructoza, và glucoza.

Các ví dụ về muối khoáng, vitamin và các dưỡng chất khác tùy ý có mặt trong sữa chống nôn trở dành cho trẻ sơ sinh theo sáng chế bao gồm vitamin A, vitamin B6, vitamin B12, vitamin D, đặc biệt là vitamin D3 (cholecalciferol), vitamin E, vitamin K, vitamin C, axit folic, thiamin, inositol, riboflavin, niacin, biotin, axit pantothenic, cholin, canxi, phospho, iốt, sắt, magie, đồng, kẽm, mangan, clo, kali, natri, selen, crom, molybden, taurin, và L-carnitin.

Ngoài các lưu ý về tính tương thích và độ ổn định liên quan đến các quy trình sản xuất được mô tả trong phạm vi sáng chế này và trong các điều kiện bảo quản chế phẩm, điển hình là sữa, theo sáng chế, sự có mặt và lượng muối khoáng và các vitamin cụ thể có mặt tùy ý có thể thay đổi nhỏ phụ thuộc vào số lượng đích (trẻ sơ

sinh (thường từ khi mới sinh đến một tuổi, ví dụ từ khi mới sinh đến 6 tháng tuổi) hoặc trẻ nhỏ (thường là trẻ dưới ba tuổi, ví dụ trẻ từ 6 đến 18 tháng tuổi)).

Chế phẩm, điển hình là chế phẩm chống nôn trớ và/hoặc chống trào ngược, đặc biệt là không làm thay đổi nhu động ruột ở trẻ sơ sinh hoặc ở trẻ nhỏ hoặc cho phép phục hồi nhu động ruột, thuận lợi là bột để hoàn nguyên, nghĩa là, được hòa tan trong đồ uống (hoặc trong chất lỏng uống được bất kỳ), thường là nước hoặc sữa, ví dụ sữa bò hoặc sữa dê, trước khi đối tượng uống, đặc biệt khi đối tượng này có các triệu chứng của sự nôn trớ và/hoặc trào ngược hoặc có thể có các triệu chứng nôn trớ (nghĩa là, chủ yếu ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ).

Mục đích cụ thể của sáng chế là đề cập đến đồ uống được hoàn nguyên như đồ uống có độ pH trung tính, ví dụ, sữa được hoàn nguyên từ chế phẩm theo sáng chế ở dạng bột.

Thông thường, sữa lỏng cho trẻ sơ sinh theo sáng chế, điển hình là sữa chống nôn trớ và/hoặc chống trào ngược, đặc biệt không làm thay đổi nhu động ruột ở trẻ sơ sinh hoặc ở trẻ nhỏ hoặc cho phép phục hồi nhu động ruột, chứa hàm lượng sữa bột dành cho trẻ sơ sinh từ 11 đến 15% khối lượng, tốt hơn là 13% khối lượng dựa trên tổng khối lượng sữa hoàn nguyên.

Mục đích cụ thể khác của sáng chế đề cập đến chất lỏng đậm đặc (được sản xuất từ chế phẩm ở dạng bột theo sáng chế) mà có thể được pha loãng, tốt hơn là bằng chất lỏng trong đó độ pH gần như trung tính.

Thông thường, sữa theo sáng chế, đặc biệt là sữa chống nôn trớ và/hoặc chống trào ngược, tốt hơn là không làm thay đổi nhu động ruột ở trẻ sơ sinh hoặc ở trẻ nhỏ hoặc cho phép phục hồi nhu động ruột, là chất lỏng đậm đặc, được sản xuất từ chế phẩm ở dạng bột theo sáng chế, chứa hàm lượng (nghĩa là, tỷ lệ phần trăm nguyên liệu khô) sữa dành cho trẻ sơ sinh từ 25 đến 50% theo trọng lượng hoặc khối lượng, tốt hơn là 35% theo trọng lượng hoặc khối lượng. Sữa này có thể được pha loãng để thu được sữa lỏng cho trẻ sơ sinh theo sáng chế, chứa hàm lượng sữa bột dành cho trẻ sơ sinh từ 11 đến 15% theo trọng lượng hoặc khối lượng, tốt hơn là 13% theo trọng lượng hoặc khối lượng.

Thuận lợi là, việc bảo quản sữa đặc dành cho trẻ sơ sinh được đảm bảo bằng cách tiệt trùng trong nồi hấp và tốt hơn là bằng cách xử lý nhiệt UHT tiếp theo là vô trùng.

Sữa theo sáng chế có thể được dùng qua đường miệng hoặc qua đường tiêu hóa. Tốt hơn là, sữa được dùng qua đường miệng vì sữa có, bên cạnh vai trò là thực phẩm, ví dụ, vai trò ngăn ngừa, hạn chế hoặc thậm chí chặn các triệu chứng nôn trớ và/hoặc trào ngược, mà không làm thay đổi (trong khi bảo vệ) nhu động ruột, hoặc thậm chí bằng cách phục hồi nhu động ruột.

Chế phẩm theo sáng chế thực sự có thuận lợi đáng kể là, khi nó được hoàn nguyên, chất lỏng ở độ pH 7 và chất sền sệt ở độ pH nằm trong khoảng 6 đến 3,5, thuận lợi là ngay ở độ pH=6, thường là đối với độ pH nằm giữa 6 và 5, ví dụ pH=5. Do đó, có thể được sử dụng ở dạng chế phẩm chống nôn trớ và/hoặc chống trào ngược. Mục đích của sáng chế là đề xuất chế phẩm còn bảo vệ thuận lợi nhu động ruột của trẻ sơ sinh như được giải thích trong bản mô tả này.

Theo sáng chế, độ sệt của thức ăn được xem là thỏa mãn nếu nó làm giảm, lý tưởng là ngăn các triệu chứng nôn trớ và/hoặc trào ngược.

Độ sệt có thể đo được bằng máy đo độ sệt loại Brookfield, có môđun hình đĩa (S62) hoặc hình trụ (S61) và ở tốc độ quay nằm trong khoảng 12 đến 100, ví dụ 20 đến 100 vòng/phút. Cũng có thể đo thời gian chảy của thể tích sản phẩm không đổi đi qua miệng ống đo.

Thuận lợi là, chế phẩm pha loãng hoặc hoàn nguyên theo sáng chế, có:

- Độ pH nằm trong khoảng 7 và 6,6, độ sệt nằm trong khoảng 20 đến 50 mPa.s, ví dụ nằm trong khoảng 20 đến 45 mPa.s, tốt hơn là nằm trong khoảng 30 đến 40 mPa.s;

- Độ pH nhỏ hơn 6,5, thường nằm trong khoảng 6 và 3,5, độ sệt nằm trong khoảng 1600 và 150 mPa.s, ví dụ ở độ pH nằm giữa 6 và 5, độ sệt nằm trong khoảng 1600 và 400 mPa.s.

Các hợp chất đưa vào công thức của chế phẩm được sử dụng trong phạm vi sáng chế này có thể là bột hoặc dung dịch nước. Theo sáng chế, thuật ngữ “môi trường chứa nước” hoặc “dung dịch chứa nước” lần lượt đề cập đến môi trường hoặc dung dịch mà ít nhất một phần được tạo thành với nước.

Sữa cụ thể theo sáng chế, điển hình là sữa chống nôn trớ và/hoặc chống trào ngược, đặc biệt không làm thay đổi nhu động ruột ở trẻ sơ sinh hoặc ở trẻ nhỏ hoặc cho phép nhu động ruột được phục hồi, là dạng bột, thuận lợi là chứa ít nhất 94% nguyên liệu khô, tốt hơn là ít nhất 95% nguyên liệu thô, còn tốt hơn nữa là ít nhất 98% nguyên liệu thô theo khối lượng dựa trên tổng khối lượng sữa ở dạng bột.

Mục đích khác của sáng chế là đề cập đến chế phẩm, điển hình là chế phẩm chống nôn trớ và/hoặc chống trào ngược, đặc biệt là sữa dành cho trẻ sơ sinh, thực phẩm bổ sung cho trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ, sữa giai đoạn tiếp theo, sữa tăng trưởng hoặc thực phẩm dinh dưỡng cho trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ, khác biệt ở chỗ, nó bảo vệ nhu động ruột của trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ để sử dụng kết hợp trong việc điều trị sự nôn trớ và ngăn ngừa các bất thường hoặc rối loạn nhu động ruột (như được xác định ở trên) ở trẻ sơ sinh hoặc ở trẻ nhỏ hoặc chỉ để điều trị các bất thường hoặc rối loạn của nhu động ruột (như được xác định ở trên) ở trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ (nghĩa là, điều trị các vấn đề về nôn trớ và/hoặc trào ngược bất kỳ một cách độc lập).

Mục đích khác nữa của sáng chế là đề cập đến chế phẩm, thường là chế phẩm chống nôn trớ và/hoặc chống trào ngược, đặc biệt là sữa dành cho trẻ sơ sinh, thực phẩm bổ sung cho trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ, sữa giai đoạn tiếp theo, sữa tăng trưởng hoặc thực phẩm dinh dưỡng cho trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ, khác biệt ở chỗ, chế phẩm này làm phục hồi nhu động ruột ở trẻ sơ sinh hoặc ở trẻ nhỏ để sử dụng kết hợp trong việc điều trị sự nôn trớ và/hoặc trào ngược, cũng như điều trị các bất thường hoặc rối loạn của nhu động ruột (như được xác định ở trên) của trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ hoặc chỉ điều trị các bất thường hoặc rối loạn của nhu động ruột (như được xác định ở trên) của trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ (nghĩa là, điều trị các vấn đề nôn trớ và/hoặc trào ngược bất kỳ một cách độc lập).

Sáng chế còn đề cập đến quy trình cho phép thu được chế phẩm, điển hình là chế phẩm chống nôn trớ và/hoặc chống trào ngược, ở dạng bột, đặc biệt là chế độ

dinh dưỡng hoặc chế phẩm dinh dưỡng như được xác định ở trên, tốt hơn là sữa dành cho trẻ sơ sinh, thực phẩm bổ sung cho trẻ sơ sinh, sữa giai đoạn tiếp theo, sữa tăng trưởng hoặc thực phẩm dinh dưỡng, còn tốt hơn nữa là sữa chống nôn trớ và/hoặc chống trào ngược dành cho trẻ sơ sinh không làm thay đổi (hoặc bảo vệ, hoặc thậm chí phục hồi) nhu động ruột ở trẻ sơ sinh hoặc ở trẻ nhỏ, như được xác định ở trên.

Quy trình này bao gồm các bước sau:

a) chuẩn bị chất nền chế phẩm lỏng trong đó hàm lượng nguyên liệu khô là ít nhất 20% khối lượng (hoặc trọng lượng) dựa trên tổng khối lượng của chế phẩm này, bằng cách trộn kèm khuấy ở nhiệt độ ít nhất là 60°C, các thành phần chủ yếu của chế phẩm này, thuận lợi là các thành phần này chứa hạt carob tan được trong nước nguội và pectin, tốt hơn là ít nhất hai pectin có tính chất khác nhau (còn tốt hơn nữa là ít nhất một pectin được metyl hóa yếu và ít nhất một pectin được metyl hóa mạnh), nồng độ của hạt carob tan được trong nước nguội thuận lợi là nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 1% khối lượng dựa trên tổng khối lượng của chế phẩm này,

b) đồng nhất chất nền lỏng thu được ở cuối bước a) bằng cách phân đoạn các thành phần chủ yếu trong bước thứ nhất i) được thực hiện ở áp suất tốt hơn là nằm trong khoảng 100bar đến 300bar (10-30MPa) và trong bước ii) được thực hiện ở áp suất tốt hơn là nằm trong khoảng 10bar đến 60bar (1-6MPa),

c) làm khô bằng cách sấy phun hỗn hợp thu được ở cuối bước b), và

d) thu hồi chế phẩm thu được ở cuối bước c) ở dạng bột.

Quy trình trước đây không giống các quy trình được biết đến hiện nay, cho phép sản xuất theo cách đơn giản và hiệu quả, từ các thành phần chủ yếu của chất nền, thường là từ chất nền sữa dành cho trẻ sơ sinh ở dạng lỏng, chế phẩm theo sáng chế, thường là sữa dành cho trẻ sơ sinh, sẽ được làm khô và chuyển thành bột. Bột thu được ở cuối quy trình này là đồng đều, và chế phẩm lỏng hoàn nguyên từ bột này có các đặc điểm độ sệt được mô tả ở trên, các đặc điểm này cần để hạn chế, lý tưởng là ngăn, các triệu chứng nôn trớ và/hoặc trào ngược, mà không làm thay đổi

nhu động ruột hoặc thậm chí bằng cách cải thiện nhu động ruột, thường là bằng cách phục hồi nhu động ruột, khi nhu động ruột thay đổi.

Nhờ đó, chế phẩm thu được điển hình là thực phẩm dinh dưỡng được dùng cho các mục đích y tế đặc biệt, đặc biệt là sữa chống nôn trớ và/hoặc chống trào ngược dành cho trẻ sơ sinh không làm thay đổi nhu động ruột, cho phép bảo vệ nhu động ruột, hoặc thậm chí lý tưởng là cải thiện nhu động ruột khi nó thay đổi, chất nền lỏng được sử dụng để sản xuất chế phẩm, thường là chất nền lỏng của thực phẩm dinh dưỡng, dự định cho các mục đích y tế đặc biệt, đặc biệt là chất nền lỏng của sữa dành cho trẻ sơ sinh.

Theo phương án khác, các thành phần chủ yếu của chế phẩm còn chứa tinh bột đã được làm chín sơ bộ và/hoặc được gelatin hóa sơ bộ.

Theo phương án cụ thể khác, hàm lượng nguyên liệu khô của chất nền lỏng là ít nhất 35% khối lượng dựa trên tổng khối lượng của chất nền lỏng.

Chế phẩm ở dạng bột theo sáng chế còn có thể thuận lợi là chế phẩm được tiệt trùng (hoặc được vô trùng).

Chế phẩm theo sáng chế đặc biệt thích hợp để sử dụng cho trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ dùng chất ức chế bơm proton (proton pump inhibitor - IPP), ví dụ được chọn từ Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol và Rabeprazol.

Theo sáng chế, việc tiệt trùng biểu thị bước xử lý bằng nhiệt gây ra sự phá hủy mầm được coi là thể gây bệnh cho đối tượng mà chế phẩm dự tính áp dụng, và thông thường hơn là làm giảm hệ vi khuẩn.

Thông thường, việc xử lý bằng nhiệt được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng 60°C đến 110°C trong thời gian đủ để thu được việc tiệt trùng, nghĩa là, trong thời gian khoảng 15 phút đến vài giây, ví dụ khoảng 25 hoặc 30 giây. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể xác định thời gian thích hợp đối với nhiệt độ cho trước cho phép đạt được sự tiệt trùng mong muốn mà không làm phá hủy chế phẩm, các đặc điểm dinh dưỡng của nó hoặc các đặc điểm chống nôn trớ và/hoặc trào ngược của nó. Đối với sữa cụ thể, người có hiểu biết

trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể xác định các điều kiện thích hợp để bảo toàn protein và vitamin.

Do đó, quy trình được mô tả ở trên có thể còn bao gồm, thuận lợi là, bước bổ sung để dùng cho chất nền lỏng thu được ở cuối bước a) hoặc ở cuối bước b), xử lý bằng nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng 60°C đến 110°C trong thời gian đủ để tiệt trùng chất nền lỏng. Nhờ đó, quy trình này cho phép thu được chế phẩm, điển hình là chế phẩm chống nôn trớ và/hoặc chống trào ngược được tiệt trùng ở dạng bột không làm thay đổi nhu động ruột.

Chế phẩm này không quan sát thấy có mối nguy từ vi sinh vật bất kỳ nào (đáng chú ý là đối với *C. Sakazakii*) trong hỗn hợp khô của chất nền sữa dành cho trẻ sơ sinh chứa tinh bột hoặc bột carob.

Do đó, mục đích cụ thể của sáng chế là đề cập đến quy trình hoặc phương pháp cho phép sản xuất chế phẩm được tiệt trùng ở dạng bột, đặc biệt là chế phẩm dinh dưỡng, chế phẩm chống nôn trớ và/hoặc chống trào ngược cho trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ, và/hoặc không làm thay đổi hoặc cho phép phục hồi nhu động ruột của trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ, đặc biệt là sữa dành cho trẻ sơ sinh hoặc chế phẩm dinh dưỡng như được xác định ở trên bao gồm các bước sau:

a) chuẩn bị chất nền chế phẩm lỏng trong đó hàm lượng nguyên liệu khô là ít nhất 20% khối lượng (hoặc trọng lượng) dựa trên tổng khối lượng của chế phẩm này, bằng cách trộn, kèm khuấy, ở nhiệt độ ít nhất là 60°C, các thành phần chủ yếu của chế phẩm này, thuận lợi là các thành phần này bao gồm hạt carob tan được trong nước nguội và pectin, tốt hơn là ít nhất hai pectin có tính chất khác nhau (còn tốt hơn nữa là ít nhất một pectin được metyl hóa yếu và ít nhất một pectin được metyl hóa mạnh), nồng độ của hạt carob tan được trong nước nguội thuận lợi là nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 1% khối lượng dựa trên tổng khối lượng chế phẩm này,

b) đồng nhất chất nền lỏng thu được ở cuối bước a) bằng cách phân đoạn các thành phần chủ yếu trong bước thứ nhất i) được thực hiện ở áp suất tốt hơn là nằm trong khoảng 100bar đến 300bar (10-30MPa) và trong bước ii) được thực hiện ở áp suất tốt hơn là nằm trong khoảng 10bar đến 60bar (1-6MPa),

c) dùng bước xử lý bằng nhiệt cho chất nền lỏng thu được ở cuối bước a) hoặc ở cuối bước b) ở nhiệt độ nằm trong khoảng 60°C đến 110°C trong thời gian đủ để thanh trùng chất nền này,

d) làm khô bằng cách sấy phun hỗn hợp thu được ở cuối bước c), và

e) thu hồi chế phẩm đã tiệt trùng ở dạng bột thu được ở cuối bước d).

Bước a) để sản xuất chất nền lỏng bao gồm pha trộn, kèm khuấy, các hợp phần, thành phần hoặc các phần mong muốn, như được xác định ở trên, tạo thành chế phẩm.

Sản xuất hỗn hợp lỏng cần sự pha loãng mỗi thành phần trong nước.

Các thành phần (chất nền chế phẩm, ví dụ chất nền sữa dành cho trẻ sơ sinh hoặc chất nền chế phẩm dinh dưỡng, và (các) chất làm đặc) có thể được trộn ở dạng bột và sau đó đặt vào dung dịch. Các thành phần này cũng có thể được trộn ở dạng dung dịch. Cũng có thể thêm một trong số các hợp phần ở dạng bột vào hợp phần khác trong dung dịch. Trong trường hợp này, tốt hơn là duy trì hợp phần trong dung dịch kèm khuấy trong khi pha trộn với hợp phần ở dạng bột để làm hạn chế hoặc làm giảm, lý tưởng là tránh hình thành sự tích tụ trong khi pha trộn.

Do đó, bản chất nước của hỗn hợp thu được ở cuối bước a) có thể đến từ dạng lỏng của chất làm đặc, từ dạng lỏng của chất nền được sử dụng và/hoặc từ việc bổ sung nước vào hỗn hợp sản phẩm được sử dụng ở dạng bột.

Thiết bị khuấy hoặc pha trộn, ví dụ bơm pha trộn, chất khử keo tụ, hoặc máy trộn được trang bị hệ thống rôto/stato, thuận lợi là có thể được sử dụng để hòa tan các thành phần khác nhau và dễ dàng thu được chất nền đồng đều.

Việc sử dụng được ưu tiên đối với máy trộn có hình dạng và kích thước thích hợp còn nhằm mục đích tránh kết hợp dư không khí vào chất nền lỏng, đặc biệt là chất nền sữa.

Hơn nữa, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể sửa lại tốc độ quay để tiếp tục giảm sự kết hợp dư không khí vào chất nền lỏng.

Bước pha trộn a) tốt hơn là được thực hiện ở nhiệt độ ít nhất bằng 60°C, ví dụ nằm trong khoảng 60°C đến 90°C hoặc nằm trong khoảng 60°C đến 80°C, còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng 70°C đến 75°C. Thông thường, nhiệt độ là 75°C.

Theo phương án được ưu tiên, chất nền lỏng thu được ở cuối bước a) được duy trì kèm khuấy cho đến bước đồng nhất, ví dụ bằng thiết bị như được xác định ở trên.

Bước đồng nhất chất nền lỏng được tiết trùng tùy ý, được trộn, thu được ở cuối bước a) của quy trình theo sáng chế cho phép phân đoạn các thành phần chủ yếu của chất nền này. Bước đồng nhất bao gồm hai bước nén để tăng mức độ ổn định của chất nền này. Bước phân đoạn thứ nhất i) tốt hơn là được thực hiện ở áp suất nằm trong khoảng 100bar đến 300bar (10-30MPa), bước thứ hai ii) tốt hơn là được thực hiện ở áp suất nằm trong khoảng 10bar đến 60bar (1-6MPa).

Thuận lợi là bước này được áp dụng cho máy đồng nhất hai giai đoạn.

Do đó, áp suất đồng nhất của giai đoạn thứ nhất của máy đồng nhất thường nằm trong khoảng 100bar đến 300bar (10-30MPa), tốt hơn là nằm trong khoảng 150bar đến 300bar (15-30MPa), còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 170bar (17MPa) đến 200bar (20MPa).

Áp suất đồng nhất của giai đoạn thứ hai thường nằm trong khoảng 10bar đến 60bar (1-6MPa), tốt hơn là nằm trong khoảng 30bar đến 60bar (3-6MPa), còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 30bar (3MPa) đến 40bar (4MPa).

Bước tiết trùng, tùy ý có mặt trong quy trình sản xuất theo sáng chế, đề xuất việc áp dụng xử lý bằng nhiệt nằm trong khoảng 70°C đến 110°C, tốt hơn là nằm trong khoảng 70°C đến 100°C, nằm trong khoảng 75°C đến 100°C, nằm trong khoảng 75°C đến 95°C, nằm trong khoảng 80°C đến 95°C hoặc nằm trong khoảng 85°C đến 95°C, thậm chí tốt hơn nữa là nằm trong khoảng 80°C đến 90°C, cho hỗn hợp thu được ở cuối bước a) hoặc ở cuối bước đồng nhất, trong thời gian đủ để làm bất hoạt và phá hủy ít nhất các mầm được coi là thể gây bệnh (đáng chú ý là *C. Sakazakii*).

Thông thường, việc xử lý bằng nhiệt bước tiệt trùng được áp dụng trong ít nhất 2 phút, và tốt hơn là nhiều nhất 10 phút, khi nhiệt độ bằng hoặc thấp hơn 80°C, ví dụ nằm trong khoảng 75°C đến 60°C, và trong ít nhất 25 giây, thường là ít nhất 1 phút, và tốt hơn là nhiều nhất 5 phút, khi nhiệt độ bằng hoặc cao hơn 85°C, ví dụ nằm trong khoảng 85°C đến 100°C.

Việc xử lý cũng có thể được áp dụng trong thời gian nhiều hơn 2 phút, và tốt hơn là nhỏ hơn 10 phút, khi nhiệt độ là 75°C, trong thời gian khoảng 2 phút đến 3 phút khi nhiệt độ là 80°C, trong thời gian khoảng 1 phút đến 2 phút khi nhiệt độ là 90°C, trong thời gian khoảng 1 phút khi nhiệt độ là 95°C, và ít hơn 30 giây, thường là 25 giây, khi nhiệt độ là 100°C.

Hỗn hợp, được tiệt trùng hoặc không được tiệt trùng, thu được ở cuối bước đồng nhất của quy trình theo sáng chế, thuận lợi là, được làm khô bằng cách sấy phun để thu được chế phẩm ở dạng bột chứa, như được giải thích ở trên, phần chiết khô nằm trong khoảng 85% đến 99%, tốt hơn là phần chiết khô chứa ít nhất 94% hoặc ít nhất 95%, còn tốt hơn nữa là ít nhất 98% dựa trên tổng khối lượng sữa ở dạng bột.

Hỗn hợp, được tiệt trùng hoặc không được tiệt trùng, thu được ở cuối bước đồng nhất của quy trình theo sáng chế thường được đưa vào đỉnh tháp sấy phun. Sau đó, hỗn hợp được “sấy phun” (chuyển thành sol khí hoặc sương) bằng tua bin sấy phun hoặc bằng cách phun áp suất cao qua một hoặc nhiều vòi phun. Thuận lợi là, việc sấy phun được thực hiện ở áp suất nằm trong khoảng 120bar đến 230bar (12-23MPa), tốt hơn là nằm trong khoảng 135bar đến 195bar (13,5-19,5MPa). Nhờ đó, các giọt nhỏ đã tạo ra được mang đi và được khử nước bằng dòng khí nóng, nhiệt độ thường nằm trong khoảng 160°C đến 240°C, tốt hơn là nằm trong khoảng 180°C đến 220°C. Các giọt nhỏ được làm khô thành bột trước khi rơi vào thành thấp hơn của thiết bị. Việc tách bột/khí ẩm thu được, ví dụ, bằng các thiết bị tách xyclon, việc sử dụng chúng là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Khi mong muốn thu được chế phẩm bột theo quy trình này, thì việc khử nước trong tháp sấy phun tốt hơn là khử không hoàn toàn. Độ ẩm còn lại có mặt trong chế

phẩm bột có thể, ví dụ, nằm trong khoảng 6 đến 14% ở đáy buồng. Độ ẩm còn lại cho phép làm hạn chế và kiểm soát sự tích tụ các hạt dẫn đến việc hình thành hạt có cấu trúc lỗ xốp.

Sau đó, có thể được khử nước hoàn thành trong các thiết bị bổ sung kiểu máy sấy tầng sôi. Sau đó, bột có thể được làm mát bên trong đệm tầng sôi rung.

Sáng chế được minh họa theo cách không giới hạn ở các hình vẽ và ví dụ dưới đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Dạng bào chế

Dạng bào chế của sữa dành cho trẻ sơ sinh thường xuyên bị giới hạn chặt chẽ bởi pháp luật theo các tiêu chuẩn chế phẩm. Tùy thuộc vào các nước, đáng chú ý là có thể có sự khác nhau về việc đánh giá bởi vì các đặc trưng địa phương trong thực tế đa dạng hóa thực phẩm hoặc các biến đổi nhỏ của khác của việc tối ưu dinh dưỡng do các nghiên cứu hoặc khảo sát được thực hiện cục bộ. Trong các điều kiện này, ví dụ này không nhằm thể hiện sự đa dạng của các dạng bào chế sữa được làm đặc theo sáng chế.

Thông thường, để đáp ứng nhu cầu dinh dưỡng của trẻ sơ sinh, sữa dành cho trẻ sơ sinh chứa khoảng 10–15% protein, khoảng 25% lipit và khoảng 50–65% carbohydrat cũng như khoáng chất, vitamin và tùy chọn các yếu tố phát triển. Ngoài ra, các thành phần khác như, ví dụ, một hoặc vài prebiotic và/hoặc lợi khuẩn có thể được thêm vào sữa dành cho trẻ sơ sinh.

Ví dụ không giới hạn về chế phẩm sữa chống nôn trớ và/hoặc chống trào ngược dành cho trẻ sơ sinh duy trì nhu động ruột theo sáng chế được đề xuất trong Bảng I dưới đây.

Bảng I

Chế phẩm/Thành phần dinh dưỡng:		Đối với 100 g bột	Đối với 100 ml sữa hoàn nguyên 13%
Protein Nx 6,25	g	12,1	1,57

Lipit	g	25,1	3,26
Carbohydrat	g	53	6,89
<i>Maltodextrin</i>	g	26	3,38
<i>Lactoza</i>	g	22	2,86
<i>Tinh bột</i>	g	0,9	0,12
<i>Dextroza</i>	g	3,4	0,44
<i>HM pectin</i>	g	1	0,13
<i>LM pectin được amit hóa</i>	g	4,25	0,55
<i>Hạt carob tan được trong nước nguội</i>	g	0,5	0,07
Năng lượng	kcal	493,7	64,18
Khoáng chất			
Natri	mg	180	23,40
Kali	mg	520	67,60
Clo	mg	345	44,85
Canxi	mg	460	59,80
Photpho	mg	340	44,20
Magie	mg	45	5,85
Sắt	mg	6	0,78
Kẽm	mg	3,5	0,46
Iốt	µg	55	7,15
Đồng	µg	350	45,50
Mangan	µg	45	5,85
Selen	µg	9	1,17
Crom	µg	<45	<5,85
Molipden	µg	<45	<5,85
Flo	µg	<450	<58,5
Vitamin			
A	µg RE	450	58,50
B1	µg	400	52,00
B2	µg	800	104,00
B6	µg	300	39,00
B12	µg	1,5	0,20
C	mg	60	7,80
D	µg	7,5	0,98
E	IU	16,4	2,13
K1	µg	30	3,90
Biotin	µg	15	1,95
Niacin	mg	4,5	0,59
Axit folic	µg	60	7,80

Axit pantothenic	mg	2,4	0,31
Cholin	mg	60	7,80
Inositol	mg	30	3,90
Taurin	mg	44	5,72
L-carnitin	mg	8	1,04

Trong chế phẩm này, tinh bột, đặc biệt là tinh bột được làm chín sơ bộ và/hoặc được geltain hóa sơ bộ có mặt ở lượng thấp, không có ảnh hưởng đến hiệu quả của công thức, đặc biệt là đến độ sệt.

Thật vậy, khi sản xuất chế phẩm theo sáng chế, tinh bột, đặc biệt là tinh bột được làm chín sơ bộ và/hoặc được geltain hóa sơ bộ, nếu có mặt, trải qua, giống như toàn bộ các thành phần tạo thành chế phẩm, đặc biệt là chất nền lỏng, bước gia nhiệt đến nhiệt độ ít nhất bằng 60°C, tiếp đó đồng nhất bằng cách phân đoạn các thành phần chủ yếu của của chế phẩm, đặc biệt là của chất nền lỏng, trong bước thứ nhất i) được thực hiện ở áp suất nằm trong khoảng 100bar đến 300bar (10-30MPa) và trong bước ii) được thực hiện ở áp suất nằm trong khoảng 10bar đến 60bar (1-6MPa). Việc xử lý này ức chế hoặc ngăn khả năng làm đặc bất kỳ của tinh bột và ảnh hưởng đến độ sệt của chế phẩm chứa tinh bột theo sáng chế.

Ví dụ 2: Quy trình sản xuất sữa tiệt trùng cho trẻ sơ sinh ở dạng bột bao gồm i) hạt carob tan được trong nước nguội và ii) ít nhất hai pectin có tính chất khác nhau:

Chất nền sữa dành cho trẻ sơ sinh chứa 37% phần chiết khô được sản xuất bằng cách trộn nước đã được gia nhiệt trước đến 70°C với các thành phần sữa dành cho trẻ sơ sinh khác (các thành phần này bao gồm protein hoặc axit amin + hạt carob tan được trong nước nguội + pectin được este hóa yếu hoặc pectin được este hóa yếu và được amit hóa + pectin được este hóa mạnh + carbohydrat + khoáng chất + chất béo thực vật + vitamin + các yếu tố phát triển). Carob và pectin được kết hợp vào chất nền sữa dành cho trẻ sơ sinh được duy trì kèm khuấy để đạt được sự hòa tan hoàn toàn. Toàn bộ được duy trì ở 70°C kèm khuấy trong buồng có thành kép cho đến bước đồng nhất. Sau đó, chất nền sữa dành cho trẻ sơ sinh trải qua sự đồng nhất tác động kép ở 200/40 bar (20/4 MPa), nghĩa là, bước đồng nhất thứ nhất được thực hiện ở áp suất 200bar (20MPa) và bước đồng nhất thứ hai được thực hiện

ở áp suất 40bar (4MPa). Sau đó, chất nền sữa đã đồng nhất dành cho trẻ sơ sinh tốt hơn là được tiệt trùng bằng cách xử lý bằng nhiệt ở khoảng 80°C trong 1 đến 2 phút nhằm mục đích loại bỏ các mối đe dọa từ vi khuẩn, đặc biệt là các mối đe dọa liên quan đến vi khuẩn *Cronobacter Sakazakii*.

Chất nền sữa dành cho trẻ sơ sinh, tốt hơn là được tiệt trùng, sau đó trải qua bước sấy phun được thực hiện ở áp suất 190bar (19MPa) cho phép thu được các giọt nhỏ có đường kính đủ nhỏ để được làm khô bằng không khí, nhiệt độ ở đầu vào của buồng là 185°C và nhiệt độ ở đầu ra của buồng là 94°C.

Quy trình được áp dụng ở đây cho phép thu được năng suất 1000 và 2000 kg bột/giờ.

Sữa nước hoàn nguyên (có sẵn để dùng) thu được từ bột sữa dành cho trẻ sơ sinh có phần chiết khô khoảng 13% trong chai sữa dùng cho trẻ. Độ sệt của sữa hoàn nguyên này, đo ở 60 rpm (vòng/phút - revolutions per minute), ở 37°C, nằm trong khoảng 25–45 mPa.s (thiết bị S61) ở độ pH gần như trung tính và nằm trong khoảng 1502 đến 145 mPa.s đối với độ pH nằm trong khoảng 6 đến 3,5. Sữa nước hoàn nguyên chứa 0,68% pectin và 0,065% carob trong chai sữa dùng cho trẻ.

Ví dụ 3: So sánh giữa độ sệt của sữa hoàn nguyên chứa sữa ở dạng bột theo sáng chế với độ sệt của sữa AR thông thường chứa tinh bột (Novalac AR®):

Sữa dành cho trẻ sơ sinh theo sáng chế được sản xuất và thu gom ở dạng bột theo quy trình sản xuất được nêu trong Ví dụ 2. Do đó, sữa này theo sáng chế chứa 4,25% pectin được este hóa yếu và pectin được este hóa yếu và được amit hóa, 1% pectin được este hóa mạnh và 0,5% hạt carob tan được trong nước nguội.

Phương pháp và dụng cụ:

Sữa lỏng dành cho trẻ sơ sinh được sản xuất bằng cách pha loãng sữa dành cho trẻ sơ sinh ở dạng bột theo sáng chế trong nước nóng (ở 60°C) với 13% phần chiết khô. Sau đó, sữa lỏng cho trẻ sơ sinh này được làm nguội xuống 37°C.

Sữa AR thông thường dựa trên tinh bột cũng được sản xuất bằng cách pha loãng bột trong nước (cũng ở 37°C) với 13% phần chiết khô.

Sau đó, đo độ sệt của cả hai sản phẩm bằng máy đo độ sệt (DV-I Prime) ở độ pH hoàn nguyên (gần như trung tính) bằng thiết bị S61 ở 60 rpm (vòng/phút) và ở nhiệt độ 37°C.

Axit clohydric, với nồng độ mol bằng 1 (HCl 1M), được thêm vào cả hai sản phẩm được hoàn nguyên để đạt được độ pH 5,5. Độ sệt của cả hai sản phẩm axit hóa sau đó được đo ở 37°C, bằng thiết bị S61 và ở tốc độ 60 rpm đối với sản phẩm Novalac AR® và bằng thiết bị S62 và ở tốc độ 30 rpm đối với sữa công thức dành cho trẻ sơ sinh theo sáng chế.

Và sau đó axit clohydric, có nồng độ mol bằng 1 (HCl 1M), lại được thêm vào cả hai sản phẩm được hoàn nguyên để đạt được độ pH 3,5. Độ sệt của cả hai sản phẩm axit hóa sau đó lại được đo ở 37°C, bằng thiết bị S62 và ở tốc độ 60 rpm.

Bảng 3

Sản phẩm AR	Độ sệt tính theo mPa.s		
	<i>pH trung tính</i>	<i>pH=5,5</i>	<i>pH=3,5</i>
Novalac AR®	10	96	241
Sữa dành cho trẻ sơ sinh theo sáng chế	36	645	145

Kết luận:

Việc tăng đáng kể về độ sệt, quan sát thấy ngay ở độ pH=6, đặc biệt là ở độ pH=5,5, của sữa dành cho trẻ sơ sinh theo sáng chế sẽ tạo ra hiệu quả đáng kể chống lại sự nôn trớ và/hoặc trào ngược ở trẻ sơ sinh hoặc ở trẻ nhỏ. Thật vậy, độ pH ở dạ dày của trẻ sơ sinh sau khi uống sữa 15 phút thường được thấy là nằm giữa 6 và 5. Do đó, thực tế cho thấy rằng sữa Novalac AR® thông thường, mà độ sệt khoảng 100 mPa.s, sẽ ít có tác động đến sự nôn trớ và/hoặc trào ngược: sản phẩm càng sệt thì càng làm giảm sự nôn trớ và/hoặc trào ngược.

Ví dụ 4: So sánh giữa độ sệt của sữa hoàn nguyên chứa sữa ở dạng bột theo sáng chế với độ sệt của sữa AR chứa tinh bột và hạt carob tan được trong nước nguội (Novalac AR Digest®):

Sữa dành cho trẻ sơ sinh theo sáng chế được sản xuất và thu gom ở dạng bột theo quy trình sản xuất được nêu trong Ví dụ 2. Sữa này theo sáng chế chứa 4,25%

pectin được este hóa yếu và pectin được este hóa yếu và được amit hóa, 1% pectin được este hóa mạnh và 0,5% hạt carob tan được trong nước nguội.

Phương pháp và dụng cụ:

Sữa lỏng cho trẻ sơ sinh theo sáng chế được sản xuất bằng cách pha loãng sữa dành cho trẻ sơ sinh ở dạng bột theo sáng chế trong nước nóng (ở 60°C) với 13% phần chiết khô. Sữa lỏng cho trẻ sơ sinh này sau đó được làm nguội xuống 37°C.

Sữa AR-Digest® dựa trên tinh bột và hạt carob tan được trong nước nguội cũng được điều chế bằng cách pha loãng bột trong nước (cũng ở 37°C) với 13% phần chiết khô.

Sau đó đo độ sệt của cả hai sản phẩm bằng máy đo độ sệt Brookfield (DV-I Prime) ở độ pH hoàn nguyên (gần như trung tính) bằng thiết bị S61 ở 60 rpm (vòng/phút) và ở nhiệt độ 37°C.

Axit clohydric, có nồng độ mol bằng 1 (HCl 1M), được thêm vào cả hai sản phẩm được hoàn nguyên để đạt được độ pH 5,5. Độ sệt của cả hai sản phẩm axit hóa sau đó được đo ở 37°C, bằng thiết bị S62 và ở tốc độ 60 rpm đối với sản phẩm Novalac AR-Digest® và ở tốc độ 30 rpm đối với sữa công thức dành cho trẻ sơ sinh theo sáng chế.

Và sau đó axit clohydric, có nồng độ mol bằng 1 (HCl 1M), lại được thêm vào cả hai sản phẩm được hoàn nguyên để đạt được độ pH 3,5. Độ sệt của cả hai sản phẩm axit hóa sau đó lại được đo ở 37°C, bằng thiết bị S62 và ở tốc độ 60 rpm.

Bảng 4

Sản phẩm AR	Độ sệt tính theo mPa.s		
	<i>pH trung tính</i>	<i>pH=5,5</i>	<i>pH=3,5</i>
Novalac AR Digest® (protein thủy phân + hạt carob tan được trong nước nguội (4%))	18	108	210
Sữa dành cho trẻ sơ sinh theo sáng chế	36	645	145

Kết luận:

Giống như trong Ví dụ 3, thực tế cho thấy rằng sữa dành cho trẻ sơ sinh theo sáng chế cho hiệu quả tốt hơn để giảm sự nôn trớ và/hoặc trào ngược ở trẻ sơ sinh hoặc ở trẻ nhỏ ở độ pH nằm giữa 6 và 5 (độ pH ở dạ dày của trẻ sơ sinh, khoảng 15 phút sau khi uống sữa dành cho trẻ sơ sinh).

Ví dụ 5: So sánh giữa độ sệt của sữa hoàn nguyên chứa sữa ở dạng bột theo sáng chế thu được bằng cách trộn khô với độ sệt của sữa AR thông thường được tạo đặc bằng tinh bột và hạt carob tan được trong nước nguội (Novalac AR Digest®):

Nền sữa dành cho trẻ sơ sinh được sản xuất và thu gom ở dạng bột ở đầu ra của tháp sấy. Đối với chất nền này là bột sau đó được thêm vào bằng cách trộn khô, 4,25% pectin được este hóa yếu hoặc pectin được este hóa yếu và được amit hóa, 1% pectin được este hóa mạnh và 0,5% hạt carob tan được trong nước nguội.

Phương pháp và dụng cụ:

Sữa lỏng cho trẻ sơ sinh được sản xuất bằng cách pha loãng sữa dành cho trẻ sơ sinh ở dạng bột theo sáng chế trong nước nóng (ở 60°C) với 13% phần chiết khô. Sữa lỏng cho trẻ sơ sinh này sau đó được làm nguội xuống 37°C.

Sữa AR-Digest® dựa trên tinh bột và hạt carob tan được trong nước nguội cũng được sản xuất bằng cách pha loãng bột trong nước (cũng ở 37°C) với 13% phần chiết khô.

Sau đó đo độ sệt của cả hai sản phẩm bằng máy đo độ sệt Brookfield (DV-I Prime) ở độ pH hoàn nguyên (gần như trung tính) bằng thiết bị S61 ở 60 rpm (vòng/phút) và ở nhiệt độ 37°C.

Axit clohydric có nồng độ mol bằng 1 (HCl 1M), được thêm vào cả hai sản phẩm được hoàn nguyên để đạt được độ pH 5,5. Độ sệt của cả hai sản phẩm axit hóa sau đó được đo ở 37°C, bằng thiết bị S62, và ở tốc độ 60 rpm đối với sản phẩm Novalac AR-Digest® và ở tốc độ 30 rpm đối với sữa công thức dành cho trẻ sơ sinh theo sáng chế.

Tiếp theo, axit clohydric, có nồng độ mol bằng 1 (HCl 1M), lại được thêm vào cả hai sản phẩm được hoàn nguyên để đạt được độ pH 3,5. Độ sệt của cả hai sản phẩm axit hóa sau đó lại được đo ở 37°C, bằng thiết bị S62 và ở tốc độ 60 rpm.

Bảng 5

Sản phẩm AR	Độ sệt tính theo mPa.s		
	<i>pH trung tính</i>	<i>pH=5,5</i>	<i>pH=3,5</i>
Novalac AR Digest® (hạt carob tan được trong nước nguội (4%) + tinh bột)	18	108	210
Sữa dành cho trẻ sơ sinh theo sáng chế thu được bằng cách trộn khô	25	530	125

Kết luận:

Giống như trong ví dụ trước, sữa dành cho trẻ sơ sinh theo sáng chế cho hiệu quả tốt hơn để giảm sự nôn trớ và/hoặc trào ngược ở trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ ở độ pH nằm giữa 6 và 5 (độ pH ở dạ dày của trẻ sơ sinh, 15 phút sau khi uống sữa dành cho trẻ sơ sinh).

Ví dụ 6: Đánh giá hiệu quả lâm sàng đến sự nôn trớ và đánh giá tác động đến nhu động ruột của sữa hoàn nguyên thu được từ chế phẩm ở dạng bột theo sáng chế

Tiến hành nghiên cứu lâm sàng mở rộng để xác định ảnh hưởng của sữa hoàn nguyên thu được từ chế phẩm, điển hình là từ sữa, ở dạng bột theo sáng chế, đến tần suất và đến mức độ của các giai đoạn nôn trớ và/hoặc trào ngược cũng như đến nhu động ruột, đặc biệt là đến độ đặc của phân trẻ sơ sinh. Nghiên cứu lâm sàng này được tiến hành trong thời gian 14 ngày cộng hoặc trừ 2 ngày, nghĩa là, trong thời gian khoảng 12 đến 16 ngày từ ngày khám lần đầu tiên hoặc ngày tham gia, được ghi là D0, đến ngày khám lần thứ hai, khoảng 14 ngày sau, cộng hoặc trừ hai ngày, được ghi là D14.

Phương pháp và dụng cụ:

Chế phẩm theo sáng chế có thành phần dinh dưỡng tương ứng với chế phẩm của Bảng II dưới đây được sản xuất và thu gom ở dạng bột.

Bảng II

Chế phẩm/thành phần dinh dưỡng:		Đối với 100 g bột	Đối với 100 ml sữa hoàn nguyên 13%
Protein Nx 6,25	g	12,1	1,57
Lipit	g	25,1	3,26
Carbohydrat	g	53	6,89
<i>HM pectin</i>	g	1	0,13
<i>LM pectin được amit hóa</i>	g	4,25	0,55
<i>Hạt carob tan được trong nước nguội</i>	g	0,5	0,07
Năng lượng	kcal	493,7	64,18
Khoáng chất			
Natri	mg	180	23,40
Kali	mg	520	67,60
Clo	mg	345	44,85
Canxi	mg	460	59,80
Photpho	mg	340	44,20
Magie	mg	45	5,85
Sắt	mg	6	0,78
Kẽm	mg	3,5	0,46
Iốt	µg	55	7,15
Đồng	µg	350	45,50
Mangan	µg	45	5,85
Selen	µg	9	1,17
Crom	µg	<45	<5,85
Molipden	µg	<45	<5,85
Flo	µg	<450	<58,5
Vitamin			
A	µg RE	450	58,50
B1	µg	400	52,00
B2	µg	800	104,00
B6	µg	300	39,00
B12	µg	1,5	0,20
C	mg	60	7,80
D	µg	7,5	0,98
E	IU	16,4	2,13
K1	µg	30	3,90
Biotin	µg	15	1,95
Niacin	mg	4,5	0,59
Axit folic	µg	60	7,80
Axit pantothenic	mg	2,4	0,31
Cholin	mg	60	7,80
Inositol	mg	30	3,90

Taurin	mg	44	5,72
L-carnitin	mg	8	1,04

Đối với chế phẩm này, chất nền sữa dành cho trẻ sơ sinh chứa 37% phần chiết khô được sản xuất bằng cách trộn nước đã được gia nhiệt trước đến 70°C với các thành phần khác của sữa dành cho trẻ sơ sinh (các thành phần này bao gồm protein hoặc axit amin + hạt carob tan được trong nước nguội + pectin được este hóa yếu hoặc pectin được este hóa yếu và được amit hóa + pectin được este hóa mạnh + carbohydrat + khoáng chất + chất béo thực vật + vitamin + các yếu tố phát triển). Hạt carob và pectin được kết hợp vào chất nền sữa dành cho trẻ sơ sinh được duy trì kèm khuấy để thu được sự hòa tan hoàn toàn. Toàn bộ được duy trì ở 70°C kèm khuấy trong buồng có thành kép cho đến bước đồng nhất. Chất nền sữa dành cho trẻ sơ sinh sau đó được tiệt trùng bằng cách xử lý bằng nhiệt ở khoảng 80°C trong 1 đến 2 phút nhằm mục đích ngăn các mối đe dọa do vi khuẩn, và đặc biệt là các mối đe dọa liên quan đến vi khuẩn *Cronobacter Sakazakii*. Sau đó, chất nền sữa dành cho trẻ sơ sinh đã tiệt trùng được đưa vào đồng nhất hóa tác dụng kép ở 200/40 bar (20/4 MPa), nghĩa là, bước đồng nhất thứ nhất được thực hiện ở áp suất 200bar (20MPa) và bước đồng nhất thứ hai được thực hiện ở áp suất 40bar (4 MPa).

Sau đó, chất nền sữa dành cho trẻ sơ sinh đã tiệt trùng và đồng nhất hóa tốt hơn là trải qua bước sấy phun được thực hiện ở áp suất 140bar (14MPa) cho phép thu được các giọt nhỏ có đường kính đủ nhỏ để được làm khô bằng không khí, nhiệt độ ở đầu vào của buồng là 185°C và nhiệt độ ở đầu ra của buồng nằm trong khoảng 80 đến 105°C, đặc biệt là bằng 94°C.

Quy trình được áp dụng ở đây cho phép thu được hiệu suất 1000 và 2000 kg bột/giờ.

Chế phẩm thu được ở dạng bột sau đó được điều phối vào các hộp. Do đó, chế phẩm theo sáng chế chứa 4,25% pectin được este hóa yếu và được amit hóa, 1% pectin được este hóa mạnh và 0,5% hạt carob tan được trong nước nguội.

Thuận lợi là, nồng độ của protein không được thủy phân là khoảng 9% khối lượng (tốt hơn là khoảng 7,2% toàn bộ casein và 1,8% toàn bộ protein hòa tan) và

nồng độ của các protein thủy phân thuận lợi là khoảng 3% khối lượng (tốt hơn là dành cho các protein hòa tan), dựa trên tổng khối lượng chế phẩm.

Để được đánh giá là có thể chấp nhận đối với nghiên cứu này, trẻ sơ sinh nên nhiều nhất là 5 tháng tuổi, dành riêng cho trẻ uống sữa công thức cho trẻ sơ sinh, có ít nhất 5 lần nôn trớ mỗi ngày, không có sự đa dạng thực phẩm lúc bắt đầu và không có thực phẩm mới được đưa vào chế độ ăn của trẻ trong 2 tuần sau ngày tham gia.

Để được đánh giá là có thể chấp nhận đối với nghiên cứu này, trẻ sơ sinh còn không được lặp lại điều kiện bất kỳ trong số các tiêu chuẩn không đủ điều kiện tham gia sau:

- Được uống sữa mẹ,
- Có triệu chứng trào ngược dạ dày-thực quản phức tạp (gastro-esophageal reflux - GOR) như buồn nôn, chứng nuốt khó, chậm phát triển, các dấu hiệu rõ ràng của viêm thực quản,
- Có các rối loạn trong ruột như đáng chú ý là viêm dạ dày-ruột hoặc bệnh tiêu chảy mạn tính,
- Đã có điều trị y tế đối với sự nôn trớ trong tuần trước khi tham gia (như Omeprazol hoặc Ranitidin), hoặc cần được bắt đầu điều trị,
- Nhận thuốc kháng sinh trong tuần trước khi tham gia hoặc cần liệu pháp kháng sinh,
- Có dị ứng với protein sữa bò, hoặc có nguy cơ tăng sự dị ứng với protein sữa bò,
- Gặp tình trạng mà theo nghiên cứu viên thì có thể gây trở ngại cho việc tiến hành nghiên cứu hoặc có nguy hiểm đặc biệt đối với trẻ sơ sinh, hoặc
- Tham gia vào nghiên cứu lâm sàng khác.

100 trẻ sơ sinh được chấp nhận tham gia nghiên cứu. Trong số 100 trẻ sơ sinh tham gia ban đầu, 10 trẻ sơ sinh bị loại trước D14 vì lý do cha mẹ thay đổi ý kiến, nghi ngờ dị ứng với protein sữa bò, bú mẹ trở lại, mất thị giác ở bệnh nhân, công thức *a priori* bị loại bỏ vì vị của nó, nghi ngờ GOR phức tạp, nghi ngờ viêm

dạ dày ruột. Các kết quả được thể hiện là các kết quả kết hợp của 90 trẻ sơ sinh tham gia trước D14, mà thể hiện 100% các trường hợp được đánh giá.

Tiêu chuẩn chính được nghiên cứu trong nghiên cứu lâm sàng này là số lần nôn trớ, đặc biệt là số lần nôn trớ mỗi ngày. Sự nôn trớ cũng được đánh giá bằng thang đo Vandenplas được xác định theo cách sau:

Số điểm = 0: Ít hơn 2 lần nôn trớ mỗi ngày.

Số điểm = 1: Ít nhất 3 lần và nhiều nhất 5 lần nôn trớ với lượng nhỏ mỗi ngày (ít hơn một thìa cà phê mỗi ngày, nghĩa là ít hơn khoảng 5 ml).

Số điểm = 2: Nhiều hơn 5 lần nôn trớ mỗi ngày, với lượng nhiều hơn một thìa cà phê.

Số điểm = 3: Nhiều hơn 5 lần nôn trớ mỗi ngày với lượng khoảng nửa thể tích chai sữa trẻ em đã dùng trong chưa đến nửa số lượng chai sữa trẻ đã dùng.

Số điểm = 4: Liên tục nôn trớ với lượng nhỏ trong nhiều hơn 30 phút sau mỗi lần trẻ uống sữa bình.

Số điểm = 5: Nôn trớ ít nhất nửa thể tích chai sữa trẻ đã dùng trong ít nhất nửa số lượng chai sữa trẻ đã dùng.

Số điểm = 6: Nôn trớ tổng lượng sữa trẻ đã dùng sau mỗi lần dùng sữa bình.

Thang đo Vandenplas được sử dụng trong một số nghiên cứu lâm sàng và được mô tả trong nhiều công bố khoa học, đáng chú ý là trong công bố “*Vandenplas Y, Hachimi-Idrissi S, Casteels A, Mahler T, Loeb H. A clinical trial with an "anti-regurgitation" formula. Eur J Pediatr. 1994; 153(6): 419–23*”.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này nhận thức rằng các mức độ khác đánh giá tình trạng nôn trớ, đặc biệt là số lượng và/hoặc số lần nôn trớ, như, ví dụ, thang đo Orenstein được mô tả trong công bố “*Orenstein SR, Magill HL, Brooks P. Thickening of infant feedings for therapy of gastroesophageal reflux. J Pediatr 1987;110:181–6*”.

Sự tác động đến việc phân đi qua được đo bằng cách đánh giá độ đặc trung bình của phân trẻ sơ sinh, được chọn từ phân rắn, phân có khuôn, phân mềm hoặc lỏng.

Trong xét nghiệm y tế đầu tiên vào ngày D0, cha mẹ của 100 trẻ sơ sinh đã ký vào giấy đồng ý cung cấp thông tin, mỗi trong số 100 trẻ sơ sinh trong nghiên cứu đã được thử nghiệm bởi nghiên cứu viên nhi khoa, người đã điền vào báo cáo theo dõi trong đó các số liệu khác nhau được báo cáo, đặc biệt là, số lần nôn trung bình mỗi ngày, độ đặc trung bình của phân và thang đo Vandenplas trung bình, trung bình trong 3 ngày trước khi xét nghiệm y tế.

Trong thử nghiệm y tế thứ nhất này, bác sỹ nhi khoa đã chuyển cho cha mẹ trẻ các hộp sữa hoàn nguyên chứa sữa ở dạng bột theo sáng chế ở lượng đủ cho nhu cầu của trẻ sơ sinh trong 2 tuần. Sữa hoàn nguyên chứa sữa ở dạng bột theo sáng chế được đựng trong các hộp này chỉ là dinh dưỡng cho trẻ sơ sinh trong toàn bộ thời gian nghiên cứu.

Trong toàn bộ thời gian nghiên cứu và đối với mỗi chế phẩm sữa bình dùng cho trẻ, cha mẹ được hướng dẫn để chuẩn bị sữa lỏng cho trẻ sơ sinh, bằng cách pha loãng sữa dành cho trẻ sơ sinh ở dạng bột theo sáng chế, trong nước ở 40°C với 13% phần chiết khô và sau đó để nguội đến 37°C. Cha mẹ cũng được hướng dẫn không thay đổi thói quen dinh dưỡng của trẻ sơ sinh và tiếp tục cho trẻ ăn như thường lệ. Thông thường, cha mẹ được hướng dẫn không làm thay đổi số lần hoặc thể tích chai sữa dùng cho trẻ và theo dõi nhu cầu dinh dưỡng của trẻ sơ sinh.

Ở D14, nghĩa là khoảng 14 ngày sau khi tham gia, ở cộng hoặc trừ 2 ngày, thử nghiệm y tế thứ hai diễn ra đối với 90 trẻ sơ sinh trước D14. Trong suốt thử nghiệm này, nghiên cứu viên nhi khoa đã hoàn thành báo cáo theo dõi trong đó báo cáo các số liệu khác nhau, cụ thể, số lần nôn trớ trung bình mỗi ngày, độ đặc trung bình của phân và thang đo Vandenplas trung bình, trung bình trong 3 ngày trước thử nghiệm y tế.

Số lần nôn trớ

Thông tin từ báo cáo theo dõi của nghiên cứu viên nhi khoa liên quan đến số lần nôn trớ trung bình mỗi ngày ở D0 và ở D14 đối với 90 trẻ sơ sinh bao gồm trước D14 được liệt kê trong Bảng 6 dưới đây.

Bảng 6

	Số lần nôn trớ/ngày	
	<i>Ngày tham gia = D0</i>	<i>D14</i>
Trung bình	7,3	1,06
Độ lệch chuẩn	3,4	1,25
Tối thiểu	5	0
Tối đa	20	5

Cũng quan sát thấy việc giảm số lần nôn trớ giữa D0 và D14 trong 100% các trường hợp được đánh giá. Trong 100% trẻ sơ sinh được đánh giá có ít nhất 5 lần nôn trớ mỗi ngày ở D0, thì 70% số trẻ sơ sinh này có ít hơn 0 hoặc 1 lần nôn trớ mỗi ngày ở D14.

Kết luận:

Các số liệu này chứng minh hiệu quả của sữa hoàn nguyên chứa chế phẩm ở dạng bột theo sáng chế, đến việc giảm số lần nôn trớ và/hoặc trào ngược của trẻ sơ sinh mỗi ngày.

Mức độ nôn trớ

Các thông tin từ báo cáo theo dõi của nghiên cứu viên nhi khoa liên quan đến thang đo Vandenplas trung bình ở D0 và ở D14 đối với 90 trẻ sơ sinh tham gia trước D14 chỉ ra việc giảm trong thang đo Vandenplas ở 99% các trường hợp.

Việc giảm giá trị trung bình của thang đo Vandenplas cũng quan sát được giữa D0 và D14 đi từ 1,9 đến 0,2, như được chỉ ra ở Bảng 7 dưới đây.

Ở D14, 77 trẻ sơ sinh, nghĩa là 85,5% trong số 90 trẻ sơ sinh, có thang đo Vandenplas là 0 và do đó có ít hơn 2 lần nôn trớ mỗi ngày.

Bảng 7

	Thang đo Vandenplas	
	<i>Ngày tham gia = D0</i>	<i>D14</i>
Trung bình	1,9	0,2
Độ lệch chuẩn	0,8	0,6

Kết luận:

Các số liệu này chứng minh hiệu quả của sữa hoàn nguyên chứa sữa ở dạng bột theo sáng chế đến việc giảm mức độ nôn trớ và/hoặc trào ngược ở trẻ sơ sinh.

Nhu động ruột (sự vận động của ruột)

Thông tin từ báo cáo theo dõi của nghiên cứu viên nhi khoa liên quan đến độ đặc trung bình của phân ở D0 và ở D14 đối với 90 trẻ sơ sinh tham gia trước D14 được liệt kê trong bảng 8 dưới đây.

Bảng 8

	Độ đặc của phân	
	<i>Ngày tham gia</i>	<i>D14</i>
Rắn	14,40%	3,40%
Có khuôn	36,70%	51,10%
Mềm đến lỏng	48,90%	45,50%

Kết luận:

Số liệu này chứng minh rằng sữa hoàn nguyên chứa sữa ở dạng bột theo sáng chế không làm thay đổi nhu động ruột của trẻ sơ sinh, điển hình là không gây ra các tác dụng không mong muốn bất kỳ đến phân, như tỷ lệ phân trăm tăng chứng táo bón, tiêu chảy, phân rắn và/hoặc phân mềm và/hoặc phân lỏng và/hoặc đi tiêu quá nhiều lần quan sát thấy trong đa số trẻ em tham gia thử nghiệm.

Số liệu này cũng thể hiện sự cải thiện hoặc thậm chí là tiêu chuẩn hóa độ đặc của phân giữa D0 và D14 như được minh họa bằng cách giảm tỷ lệ phân trăm trẻ sơ sinh có phân rắn, phân mềm hoặc phân lỏng và tăng tỷ lệ phân trăm trẻ sơ sinh có phân có khuôn. Do đó, sữa dành cho trẻ sơ sinh theo sáng chế cho phép phục hồi nhu động ruột ở trẻ sơ sinh, nghĩa là, có khả năng thiết lập lại việc phân đi qua bình thường đối với những bệnh nhân này, tốt hơn là phân có khuôn, khi việc phân đi qua được thay đổi.

Chế phẩm ở dạng bột theo sáng chế không làm thay đổi, bảo vệ, hoặc thậm chí làm phục hồi nhu động ruột của đối tượng dùng chế phẩm.

Do đó, sữa dành cho trẻ sơ sinh theo sáng chế có hiệu quả là sữa chống nôn trớ và/hoặc chống trào ngược, cả đối với số lần nôn trớ và/hoặc trào ngược và đối

với mức độ nôn trớ và/hoặc trào ngược và điều này mà không làm thay đổi nhu động ruột, thường là bằng cách tránh để trẻ sơ sinh gặp bất tiện do sự thay đổi của việc phân đi qua như chúng táo bón, phân mềm, phân lỏng và/hoặc đi tiêu quá nhiều lần (bệnh tiêu chảy), và/hoặc các cơn đau bụng, hoặc thậm chí bằng cách phục hồi nhu động ruột ở trẻ sơ sinh.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dinh dưỡng cho trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ, khác biệt ở chỗ, chế phẩm này bao gồm hạt carob tan được trong nước nguội có độ hòa tan trong môi trường nước nhiều hơn 60% ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 45°C ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,2% đến 0,75% khối lượng và ít nhất hai pectin có tính chất khác nhau, bao gồm từ 0,1% đến 5% khối lượng pectin được este hóa mạnh và từ 1% đến 8% khối lượng của pectin được este hóa yếu, các phần trăm này được tính theo khối lượng dựa trên tổng khối lượng chế phẩm.
2. Chế phẩm theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, các pectin là pectin được metyl hóa mạnh, mức độ metyl hóa của chúng nằm trong khoảng từ 50% đến 90%, pectin được metyl hóa yếu, cụ thể là pectin được amit hóa và được metyl hóa yếu, mức độ metyl hóa của chúng nằm trong khoảng từ 20% đến 50%, hoặc hỗn hợp của chúng.
3. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, khác biệt ở chỗ, chế phẩm này còn chứa tinh bột.
4. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, khác biệt ở chỗ, chế phẩm này còn chứa carbohydrat, carbohydrat này tốt hơn là lactoza và/hoặc maltodextrin; lipid; protein, trong đó protein này là protein được thủy phân hoặc không được thủy phân; và/hoặc các axit amin.
5. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, khác biệt ở chỗ, chế phẩm này là bột.
6. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, khác biệt ở chỗ, chế phẩm này là sữa cho trẻ sơ sinh, thực phẩm bổ sung cho trẻ sơ sinh, sữa giai đoạn tiếp theo, sữa tăng trưởng, hoặc thực phẩm dinh dưỡng.
7. Phương pháp sản xuất chế phẩm dinh dưỡng ở dạng bột cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ bao gồm các bước:
 - a) chuẩn bị chất nền chế phẩm lỏng, trong đó hàm lượng nguyên liệu khô bằng ít nhất 20% khối lượng dựa trên tổng khối lượng của chế phẩm này, bằng cách trộn, kèm khuấy, ở nhiệt độ bằng ít nhất 60°C, các thành phần chủ yếu của chế phẩm này, các thành phần này bao gồm ít nhất hai pectin có tính chất

khác nhau, bao gồm từ 0,1% đến 5% khối lượng của pectin được este hóa mạnh và từ 1% đến 8% khối lượng của pectin được este hóa yếu, và hạt carob tan được trong nước nguội có độ hòa tan trong môi trường nước nhiều hơn 60% ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 45°C, nồng độ của hạt carob tan trong nước nguội nằm trong khoảng từ 0,2% đến 0,75% khối lượng, các phần trăm này được tính theo khối lượng dựa trên tổng khối lượng chế phẩm,

- b) đồng nhất chất nền lỏng thu được ở cuối bước a) bằng cách phân đoạn các thành phần chủ yếu trong bước thứ nhất i) được thực hiện ở áp suất nằm trong khoảng từ 100 đến 300bar (10-30MPa) và ở bước ii) được thực hiện ở áp suất nằm trong khoảng từ 10 đến 60bar (1-6MPa),
- c) làm khô bằng cách sấy phun hỗn hợp thu được ở cuối bước b), và
- d) thu hồi chế phẩm thu được ở cuối bước c) ở dạng bột.

8. Phương pháp sản xuất chế phẩm dinh dưỡng ở dạng bột cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ theo điểm 7, khác biệt ở chỗ, ít nhất hai pectin có tính chất khác nhau tương ứng với ít nhất một pectin được metyl hóa yếu, cụ thể là pectin được amit hóa và được metyl hóa yếu, mức độ metyl hóa của chúng nằm trong khoảng từ 20% đến 50%, và với ít nhất một pectin được metyl hóa mạnh, mức độ metyl hóa của chúng nằm trong khoảng từ 50% đến 90%.

9. Phương pháp sản xuất chế phẩm dinh dưỡng ở dạng bột cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ theo điểm 7 hoặc điểm 8, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước xử lý bằng nhiệt chất nền lỏng thu được ở cuối bước a) hoặc ở cuối bước b) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 110°C trong thời gian đủ để thanh trùng chất nền này, và bước thu hồi chế phẩm đã thanh trùng ở dạng bột ở cuối bước d).

10. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 9, khác biệt ở chỗ, hàm lượng nguyên liệu khô của chất nền lỏng bằng ít nhất 35% khối lượng dựa trên tổng khối lượng của chất nền lỏng.

11. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 10, khác biệt ở chỗ, các thành phần chủ yếu của chế phẩm còn chứa tinh bột đã được làm chín sơ bộ và/hoặc được gelatin hóa sơ bộ.

12. Chế phẩm dinh dưỡng ở dạng bột cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, khác biệt ở chỗ, chế phẩm này có thể thu được bằng phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 11.

A

Độ pH	Độ sệt (cP)	Trục quay/tốc độ	T°C
6,61	36	S61/60 vòng/phút	37°C
6	1502	S62/12 vòng/phút	37°C
5,5	645	S62/30 vòng/phút	37°C
5	420	S62/30 vòng/phút	37°C
4,5	326,9	S62/60 vòng/phút	37°C
4	180	S62/60 vòng/phút	37°C
3,5	145	S62/60 vòng/phút	37°C

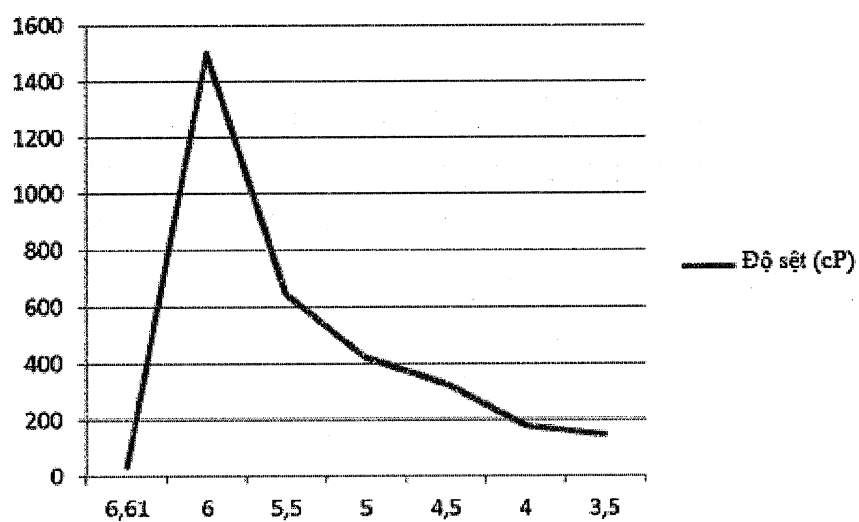
B

FIG. 1