



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

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

(11)



1-0026212

(51)⁷ A23L 1/29

(13) B

(21) 1-2012-02128

(22) 23/10/2006

(62) 1-2008-01257

(86) PCT/US2006/041303 23/10/2006

(87) WO/2007/050521 03/05/2007

(30) 60/730,283 26/10/2005 US

(45) 25/11/2020 392

(43) 25/11/2008 248A

(73) Abbott Laboratories (US)

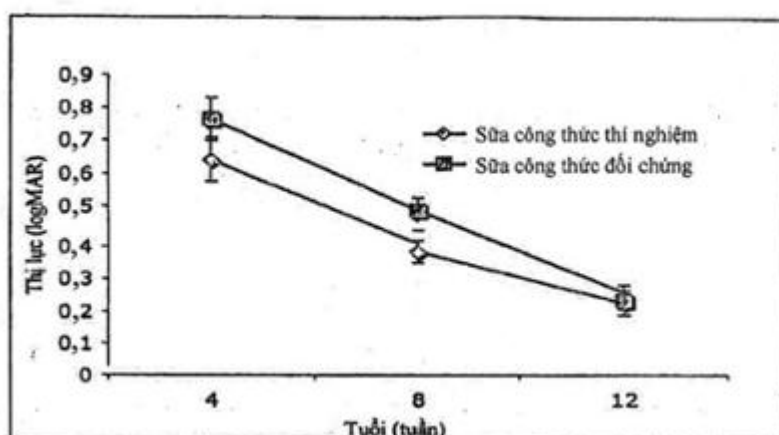
Dept. 377/AP6A-1, 100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064, United States of America

(72) BARRETT-REIS, Bridget (US); PRICE, Pamela, T. (US); MACKEY, Amy (US).

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

(54) SỮA CÔNG THỨC DÙNG CHO TRẺ EM CHỨA AXIT DOCOSAHEXAENOIC VÀ LUTEIN

(57) Sáng chế đề xuất sữa công thức dùng cho trẻ em, chứa axit docosahexaenoic và lutein và các phương pháp sử dụng chúng tương ứng để tăng cường sức khỏe võng mạc và sự phát triển thị lực ở trẻ em. Sữa công thức này, không chứa phospholipit của trứng và chứa chất béo, protein, cacbohydrat, các vitamin, và khoáng chất, bao gồm cả axit docosahexaenoic và, trên cơ sở sẵn sàng để dùng, ít nhất khoảng lutein 50 μ g/lit, trong đó tỷ lệ trọng lượng của lutein với axit docosahexanoic là từ khoảng 1:2 đến 10:1. Sữa công thức này được tin là đặc biệt hữu ích trong việc làm giảm nguy cơ bệnh màng lưới ở trẻ sinh non, ở trẻ sinh trước 37 tuần thai.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến sữa công thức dùng cho trẻ em chứa các hỗn hợp chọn lọc của axit docosahexaenoic và lutein để tăng cường sức khỏe võng mạc và sự phát triển thị lực ở trẻ em.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sữa dùng thường ngày cho trẻ để cung cấp chất dinh dưỡng bổ sung hoặc là nguồn dinh dưỡng duy nhất cho trẻ trong những năm đầu đời. Sữa công thức này chứa protein, hydrat cacbon, chất béo, vitamin, khoáng chất, và cả các chất dinh dưỡng khác. Chúng thường có bán trên thị trường ở dạng bột, dịch lỏng sẵn sàng để dùng và các thể cô đặc lỏng.

Mặc dù nhiều sữa công thức dùng cho trẻ em cung cấp một nguồn dinh dưỡng thay thế cho sữa mẹ, chúng vẫn không cung cấp được mức dinh dưỡng cao như trong sữa mẹ. Do đó, nhiều cố gắng nghiên cứu về sữa công thức dùng cho trẻ em đã được thực hiện trong nhiều năm qua nhằm hiểu rõ hơn các thành phần tự nhiên trong sữa mẹ, và sau đó cải biến sữa công thức dùng cho trẻ em sao cho phù hợp, hoặc ít nhất tới mức có thể bằng kỹ thuật có sẵn hiện nay.

Axit arachidonic và axit docosahexaenoic, ví dụ, đã được xác định trong sữa mẹ và sau đó được bổ sung vào sữa công thức tổng hợp dùng cho trẻ em. Các axit béo này hỗ trợ sự phát triển thị lực và trí não ở trẻ em, và bây giờ thường có mặt trong các sữa công thức có bán trên thị trường như sữa công thức dùng cho trẻ em Similac® Advanced®, Isomil® Advance®, và sữa công thức dùng cho trẻ em Similac® Special Care® Advance®, tất cả chúng đều có bán từ Ross Products Division, Abbott Laboratories, Columbus, Ohio, Mỹ.

Lutein cũng được nhận biết có trong sữa mẹ. Mặc dù hiện nay nó không được bổ sung vào sữa công thức dùng cho trẻ em dưới dạng một thành phần đã tách riêng, nhưng lutein có thể có mặt ở các nồng độ thấp trong sữa công thức dùng cho trẻ em dưới dạng một thành phần vốn có trong một số dầu tự nhiên được sử dụng phổ biến để sản xuất các loại sữa công thức đó. Lutein là một chất chống oxi hoá mà dường như cũng tập

trung trong võng mạc của mắt. Nhìn chung đã biết rằng lutein trong chế độ ăn hàng ngày có thể tạo ra các lợi ích về sức khoẻ cho mắt người, và các nghiên cứu cho thấy rằng các lợi ích này có thể được mở rộng cho cả trẻ em hấp thu lutein từ sữa mẹ hoặc sữa công thức dùng cho trẻ em có bổ sung lutein.

Hiện nay người ta tin rằng sự kết hợp lutein và axit docosahexaenoic có thể là đặc biệt quan trọng trong việc tăng cường sức khoẻ của võng mạc và sự phát triển thị lực ở trẻ em. Cả hai chất này đều có mặt trong sữa mẹ và được biết là tập trung ở vùng võng mạc của những người khoẻ mạnh khác. Axit docosahexaenoic (DHA), là một axit béo đa bất bão hoà, dễ bị phân huỷ do sự oxi hoá và sự thoái hoá trong mắt, trong khi lutein là một chất chống oxi hoá đã được biết. Người ta tin rằng bằng cách bổ sung lutein vào sữa công thức dùng cho trẻ em, không chỉ làm nó tập trung trong võng mạc, mà còn làm giảm sự thoái hoá DHA võng mạc do oxi hoá và do đó còn tăng cường sức khoẻ võng mạc và sự phát triển thị lực ở trẻ em.

Tuy nhiên, ngày nay đã phát hiện ra rằng nồng độ lutein trong sữa công thức dùng cho trẻ em phải cao hơn nhiều nồng độ lutein có trong sữa mẹ để đạt được nồng độ lutein trong huyết tương giống như ở trẻ em được nuôi bằng sữa mẹ vì tính sinh khả dụng tương đối thấp hơn của lutein từ sữa công thức dùng cho trẻ em. Mặc dù sữa công thức dùng cho trẻ em ngày nay thường chứa lutein với lượng thấp hơn khoảng 20 mcg/lit, nhưng phần lớn lượng lutein này có sẵn trong các chất béo và dầu được bổ sung, hiện nay người ta đã phát hiện ra rằng nồng độ lutein như vậy phải trên khoảng 50 mcg/lit, tốt hơn là từ khoảng 100 mcg/lit tới 200 mcg/lit, để tăng gấp đôi nồng độ lutein trong huyết tương chỉ có ở trẻ em được nuôi bằng sữa mẹ.

Do đó, đã phát hiện ra rằng sữa công thức dùng cho trẻ em chứa các hỗn hợp của lutein và DHA nêu trên, hiện nay nên được tính toán sao cho với các tỷ lệ cao hơn (lutein trên DHA) tỷ lệ thông thường trong sữa mẹ. Các tỷ lệ trọng lượng của lutein (mcg) với DHA (mg) hiện nay nên nằm trong khoảng từ 1:2 tới khoảng 10:1.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất sữa công thức dùng cho trẻ em chứa chất béo, protein, hydrat cacbon, vitamin, và khoáng chất, mà bao gồm axit docosahexaenoic và lutein ít nhất khoảng 50 mcg/lit, trong đó tỷ lệ trọng lượng của lutein (mcg) với axit docosahexaenoic (mg) nằm trong khoảng từ 1:2 tới khoảng 10:1. Sữa công thức dùng cho trẻ em theo

sáng chế được sử dụng để tăng cường sức khỏe võng mạc và sự phát triển thị lực, bao gồm việc làm giảm nguy cơ mắc bệnh lý võng mạc ở trẻ sinh non và bảo vệ để chống lại các ảnh hưởng có hại của ánh sáng tự nhiên hoặc nhân tạo quá mức lên mắt trẻ em.

Thấy rằng sữa công thức dùng cho trẻ em nên được phối chế với nồng độ lutein ít nhất là 50 mcg/lit để tạo ra nồng độ lutein trong huyết tương giống như nồng độ lutein ở trẻ em được nuôi bằng sữa mẹ, mặc dù ngay cả sữa mẹ thường chứa lượng lutein không quá khoảng 30 mcg/lit. Do đó, cũng phát hiện ra rằng, tỷ lệ trọng lượng của lutein (mcg) với DHA (mg) trong sữa công thức dùng cho trẻ em nên nằm trong khoảng từ 1:2 đến 10:1. Người ta tin rằng sự kết hợp của lutein và axit docosahexaenoic là đặc biệt có lợi trong việc tăng cường sức khỏe của võng mạc và sự phát triển thị lực ở trẻ em, với điều kiện là mỗi chất được phối chế với lượng đủ trong sữa công thức dùng cho trẻ em nêu trên.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 là biểu đồ thể hiện lượng dùng lutein (mcg/ngày) và nồng độ lutein trong huyết tương tương ứng (mcg/dl) trong các nhóm trẻ em được nuôi bằng sữa mẹ (HM) hoặc sữa công thức dùng cho trẻ em chứa các lượng lutein khác nhau [CTRL với 14,6mcg lutein/lit (không có lutein bổ sung, tất cả lutein có sẵn trong các thành phần); L1 với 32,6mcg lutein/lit (lutein bổ sung với lượng khoảng 18 mcg/lit, phần còn lại có sẵn), L2 với 52,6mcg lutein/lit (lutein bổ sung với lượng khoảng 38 mcg/lit, phần còn lại có sẵn)].

Fig. 2 là biểu đồ thể hiện thị lực đo được bằng phương pháp khả năng gọi thị giác đảo (logAR) trên khi ở các tuần tuổi 4, 8 và 12. Khi được nuôi bằng sữa công thức dùng cho trẻ em chứa DHA và lutein bổ sung (n=8) hoặc DHA không có lutein bổ sung (n=8) trong khoảng thời gian dùng 12 tuần.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sữa công thức dùng cho trẻ em theo sáng chế chứa chất béo, protein, hydrat cacbon, khoáng chất, và các vitamin, và chứa hỗn hợp mới của lutein và axit docosahexaenoic. Các thành phần thiết yếu và giới hạn này và các thành phần thiết yếu và giới hạn khác của sữa công thức dùng cho trẻ em và các ứng dụng của sữa này được mô tả một cách chi tiết dưới đây.

Thuật ngữ “trẻ em” được sử dụng ở đây để chỉ các trẻ em không quá một tuổi, và bao gồm trẻ em từ 0 tới 4 tháng tuổi, trẻ em từ 4 tới 8 tháng tuổi, trẻ em từ 8 tới 12 tháng tuổi, các trẻ sinh nhẹ cân dưới 2500gam, và trẻ sinh non dưới 37 tuần thai kỳ, thường là từ khoảng 26 tuần tới 34 tuần mang thai.

Thuật ngữ “sữa công thức dùng cho trẻ em” được sử dụng ở đây để chỉ chế phẩm dinh dưỡng, không chứa phospholipit của trứng, dùng cho trẻ em chứa đủ protein, hydrat cacbon, chất béo, vitamin, và khoáng chất có khả năng dùng như nguồn dinh dưỡng duy nhất khi được dùng với lượng đủ

Thuật ngữ “sẵn sàng để dùng” như được sử dụng ở đây, trừ trường hợp có quy định khác, được dùng để chỉ sữa công thức ở dạng lỏng thích hợp dùng cho trẻ em, bao gồm các bột được hoàn nguyên, các thể cô đặc được pha loãng, và các dịch lỏng sản xuất được.

Như được sử dụng ở đây, tất cả các nồng độ được biểu thị ở dạng “ mcg/lit” hoặc “ mg/lit” được dùng để chỉ lượng của các thành phần trong sữa công thức dùng cho trẻ em theo sáng chế khi được tính trên cơ sở sẵn sàng để dùng hoặc khi dùng, trừ trường hợp được quy định khác.

Tất cả %, phần và tỷ lệ như được sử dụng ở đây là tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm, trừ trường hợp được quy định khác. Tất cả các trọng lượng này gắn liền với các thành phần được liệt kê là dựa trên mức độ tác dụng, bởi vậy không bao gồm dung môi hoặc sản phẩm phụ mà các nguyên liệu có bán trên thị trường có thể chứa, trừ trường hợp được quy định khác.

Tất cả các viện dẫn đến đặc tính duy nhất hoặc giới hạn của sáng chế sẽ bao gồm nhiều đặc tính hoặc giới hạn tương ứng, và ngược lại, trừ các trường hợp được quy định khác hoặc có nghĩa rõ ràng trái ngược với nội dung trong đó các viện dẫn này được đưa ra.

Tất cả các sự kết hợp theo các bước của phương pháp hoặc quy trình như được sử dụng ở đây có thể được thực hiện theo thứ tự bất kỳ, trừ các trường hợp được quy định khác hoặc có nghĩa rõ ràng trái ngược theo ngữ cảnh sự kết hợp được viện dẫn được đưa ra.

Sữa công thức dùng cho trẻ em theo sáng chế có thể hầu như không chứa dầu

hiệu hoặc thành phần cơ bản tùy chọn hoặc được chọn bất kỳ được mô tả trong bản mô tả, với điều kiện sữa công thức còn lại vẫn chứa tất cả các dấu hiệu hoặc thành phần cơ bản như được mô tả trong bản mô tả. Trong ngữ cảnh này, thuật ngữ “hầu như không chứa” có nghĩa là chế phẩm được chọn chứa thành phần tùy chọn với lượng ít hơn lượng chức năng, thông thường nhỏ hơn 0,1% trọng lượng, và bao gồm cả 0% trọng lượng của thành phần thiết yếu tùy chọn hoặc được chọn.

Sữa công thức dùng cho trẻ em theo sáng chế có thể bao gồm, gồm có, hoặc hầu như bao gồm các thành phần thiết yếu và giới hạn của sáng chế được mô tả trong bản mô tả, cũng như bất kỳ thành phần tùy chọn hoặc bổ sung nào, hoặc các giới hạn được mô tả trong bản mô tả hoặc các ứng dụng hữu ích khác trong sữa công thức dinh dưỡng.

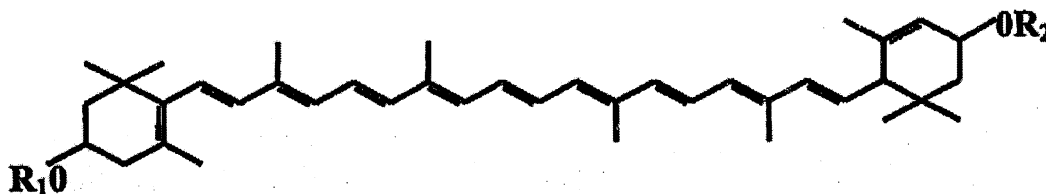
Lutein

Sữa công thức dùng cho trẻ em theo sáng chế bao gồm lutein, các nồng độ của chúng phải ít nhất là khoảng 50 mcg/lit lutein. Nguồn lutein bất kỳ thích hợp cho việc sử dụng ở đây với điều kiện là nguồn lutein đó cũng được biết hoặc thích hợp để sử dụng trong các sữa công thức dùng cho trẻ em và tương thích với các thành phần được chọn khác trong sữa công thức này, trong đó tỷ lệ trọng lượng của lutein (mcg/lit) với axit docosahexaenoic (mg/lit) trong sữa công thức này nằm trong khoảng từ 1:2 đến 10:1.

Nồng độ lutein trong sữa công thức dùng cho trẻ em theo sáng chế nằm trong khoảng từ 50 đến 1150 mcg/lit, bao gồm khoảng từ 75 đến 230 mcg/lit, và cũng bao gồm khoảng từ 100 đến 200 mcg/lit, được tính trên cơ sở sẵn sàng để dùng. Tất cả các nồng độ và các tỷ lệ lutein được viện dẫn ở đây được tính dựa trên cơ sở lutein tự do, trừ các trường hợp được quy định khác.

Lượng lutein trong sữa công thức dùng cho trẻ em cũng phải được chọn sao cho tỷ lệ trọng lượng của lutein (mcg) với axit docosahexaenoic (mg) nằm trong khoảng từ 1:2 đến 10:1, bao gồm khoảng từ 1,5:1 tới 9:1, cùng bao gồm khoảng từ 1,7:1 đến 5:1.

Thuật ngữ “lutein” như được sử dụng ở đây, trừ trường hợp được quy định khác, để chỉ một hoặc nhiều lutein tự do, este lutein, muối lutein hoặc các dẫn xuất lutein khác hoặc các cấu trúc liên quan như được mô tả hoặc được nêu ra ở đây. Lutein hoặc các nguồn lutein thích hợp để sử dụng trong sữa công thức dùng cho trẻ em theo sáng chế bao gồm lutein tự do cũng như các este, muối hoặc các dẫn xuất khác hoặc các cấu trúc liên quan của nó, bao gồm những chất phù hợp có công thức:



Công thức trên bao gồm cấu trúc chung của lutein và của các dẫn xuất hoặc của các cấu trúc liên quan. Lutein tự do, ví dụ, tương ứng với công thức, trong đó R_1 và R_2 đều là hydro, và bao gồm các đồng phân cis và trans của nó cũng như các muối của chúng, ví dụ, các muối natri, kali.

Các este lutein thích hợp để sử dụng trong sữa công thức dùng cho trẻ em theo sáng chế bao gồm este lutein bất kỳ có công thức nêu trên, trong đó R_1 và R_2 là giống hoặc khác nhau, và là các muối hoá trị một có thể chấp nhận về dinh dưỡng, hydro hoặc phần gốc axyl của axit carboxylic, miễn là ít nhất một trong số R_1 hoặc R_2 là phần gốc axyl của axit carboxylic. Các este lutein thích hợp cũng bao gồm cả chất đồng phân cis và trans. Các gốc R_1 và R_2 là các gốc axit carboxylic béo có 1 tới 22 nguyên tử cacbon bão hoà hoặc không bão hoà, các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế bao gồm các axit formic, axit axetic, axit propionic, axit butyric, axit valeric, axit caproic, axit caprylic, axit capric, axit lauric, axit myristic, axit palmitic, axit stearic, và axit oleic.

Lutein để sử dụng ở đây bao gồm nguồn tự nhiên hoặc tổng hợp bất kỳ đã biết hoặc là nguồn cung cấp có thể chấp nhận khác để sử dụng trong các chế phẩm dinh dưỡng theo đường uống, bao gồm cả sữa công thức dùng cho trẻ em. Các nguồn lutein có thể được cung cấp ở dạng các thành phần riêng biệt hoặc ở dạng kết hợp bất kỳ với các nguồn hoặc nguyên liệu khác, bao gồm các nguồn như là các hỗn hợp nhiều vitamin trộn sẵn, các hỗn hợp carotenoid trộn sẵn, các nguồn lutein tinh khiết và lutein có sẵn trong thành phần chất béo hoặc dầu trong sữa công thức dùng cho trẻ em. Các nồng độ và tỷ lệ lutein như được mô tả trong bản mô tả được tính dựa trên các nguồn lutein được bổ sung và có sẵn. Sữa công thức dùng cho trẻ em theo sáng chế này tốt hơn là chứa lutein được bổ sung với lượng ít nhất khoảng 25%, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 50% đến 95%, tính theo tổng trọng lượng lutein, phần còn lại là lutein có sẵn trong chất béo và dầu được bổ sung.

Các ví dụ không giới hạn về một số nguồn lutein thích hợp để sử dụng ở đây bao

gồm Lutein tinh thể FloraGLO®, có bán ở Kemin Foods, Des Moines, Iowa, Mỹ; và các este lutein Xangold® được cung cấp bởi Cognis, Cincinnati, Ohio, Mỹ.

Sữa công thức dùng cho trẻ em theo sáng chế bao gồm các phương án ưu tiên bao gồm hỗn hợp của lutein tự do và zeaxanthin từ cùng một nguồn là chiết phẩm dạng tinh thể tinh khiết từ hoa cúc vạn thọ (*Tagetes erecta*), trong đó lutein tự do với lượng nằm trong khoảng từ 85% đến 95% trọng lượng của hỗn hợp và zeaxanthin chiếm với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến 15% trọng lượng của hỗn hợp. Hỗn hợp lutein-zeaxanthin thích hợp là dạng kết hợp có bán ở Kemin Foods, Des Moines, Iowa, Mỹ, dưới nhãn hiệu FloraGLO®.

Axit docosahexaenoic (DHA)

Sữa công thức dùng cho trẻ em theo sáng chế chứa axit docosahexaenoic, một axit carboxylic hữu cơ có độ dài mạch gồm 22 cacbon với 6 liên kết đôi bắt đầu từ cacbon thứ ba từ đầu methyl (22:6 n-3). Nguồn axit docosahexaenoic bất kỳ phù hợp để sử dụng ở đây với điều kiện là nguồn đó cũng đã được biết hoặc nguồn thích hợp khác để sử dụng trong sữa công thức dùng cho trẻ em và tương thích với các thành phần chọn lọc khác trong sữa công thức này.

Các nồng độ axit docosahexaenoic trong sữa công thức dùng cho trẻ em theo sáng chế phải được chọn sao cho tỷ lệ trọng lượng thu được của lutein với axit docosahexaenoic nằm trong khoảng như được xác định ở đây. Các nồng độ như vậy thông thường nhất nằm trong khoảng từ 36 đến 360 mcg/lit, bao gồm khoảng từ 50 đến 144 mcg/lit, và cũng bao gồm từ khoảng 72 đến 130 mcg/lit, như được tính trên cơ sở sẵn sàng để dùng.

Axit docosahexaenoic có thể được bổ sung vào sữa công thức dùng cho trẻ em ở dạng axit béo tự do hoặc dạng hợp chất hoặc nguyên liệu mà có thể cung cấp một nguồn axit béo tự do như vậy khi hoặc sau khi cho trẻ dùng, sữa công thức này chứa các phospholipit không phải của trứng và các este glyxerit (mono-, di-, tri-) của axit docosahexaenoic. Các axit béo đa bất bão hoà và các nguồn cung cấp chúng được mô tả trong patent Mỹ số 6.080.787 (Carlson và các đồng tác giả) và Patent Mỹ số 6.495.599 (Auestad, và các đồng tác giả), mà phần mô tả được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Một số ví dụ không giới hạn về các nguồn axit docosahexaenoic thích hợp bao gồm dầu cá, dầu tảo, dầu đơn bào khác và các hỗn hợp của chúng.

Ngoài axit docosaheptaenoic như được mô tả trong bản mô tả, sữa công thức dùng cho trẻ em theo sáng chế có thể còn bao gồm các axit béo đa bất bão hoà mạch dài khác như axit arachidonic (20:4 n-6), axit eicosapentaenoic hoặc EPA (20:5 n-3), axit linoleic (18:2 n-6), axit γ -linolenic hoặc GLA (18:3 n-6), axit α -linolenic (18:3 n-3), dihomogamma-linolenic hoặc DHGLA (20:3 n-6), α -linolenic (18:3 n-3), axit stearidonic (18:4 n-3), và các hỗn hợp của chúng. Các axit béo đa bất bão hoà mạch dài tùy ý như vậy có thể được phối chế vào sữa công thức dùng cho trẻ em dưới dạng các axit béo tự do hoặc như các hợp chất hoặc nguyên liệu có thể cung cấp nguồn các axit béo tự do như vậy khi hoặc sau khi cho trẻ dùng sữa, bao gồm phospholipit không phải của trứng và các esteglyxerit (mono-, di-, tri-) của các axit docosaheptaenoic.

Các chất dinh dưỡng khác

Sữa công thức dùng cho trẻ em theo sáng chế chứa chất béo, protein, hydrat cacbon, khoáng chất, và các vitamin, tất cả được chọn theo loại và lượng chất để đáp ứng các nhu cầu hàng ngày của nhóm trẻ em được nhắm đến.

Nhiều nguồn và kiểu khác nhau của hydrat cacbon, chất béo, protein, khoáng chất và các vitamin đã được biết và có thể được sử dụng trong sữa công thức dùng cho trẻ em theo sáng chế, miễn là các chất dinh dưỡng đó tương thích với các thành phần được bổ sung trong công thức chọn lựa và theo cách khác thích hợp để sử dụng trong sữa công thức dùng cho trẻ em.

Hydrat cacbon thích hợp để sử dụng trong sữa công thức dùng cho trẻ em theo sáng chế có thể là đơn chất hoặc phức chất, chứa lactoza hoặc không chứa lactoza, hoặc các hỗn hợp của chúng, các ví dụ không giới hạn về chúng bao gồm tinh bột ngô được thuỷ phân, nguyên vẹn, được biến đổi tự nhiên và/hoặc được biến đổi hoá học, maltodextrin, các polymeglucosa, sucroza, sirô ngô, các sirô ngô dạng rắn, hydrat cacbon có nguồn gốc từ gạo hoặc khoai tây, glucoza, fructoza, lactoza, sirô ngô giàu fructoza, và các oligosacarit không tiêu như fructooligosacarit (FOS), galactooligosacarit (GOS), và các hỗn hợp của chúng.

Các protein thích hợp để sử dụng trong sữa công thức dùng cho trẻ em theo sáng chế bao gồm các protein hoặc các nguồn protein bị thuỷ phân, bị thuỷ phân một phần và không bị thuỷ phân hoặc protein nguyên vẹn, và có thể có nguồn gốc từ nguồn đã biết bất kỳ hoặc nguồn thích hợp khác như là sữa (ví dụ, casein, nước sữa), động vật (ví dụ,

thịt, cá), ngũ cốc (ví dụ, gạo, ngô), thực vật (ví dụ, đậu tương), hoặc các hỗn hợp của chúng.

Các protein sử dụng ở đây có thể cũng bao gồm hoặc được thay thế toàn phần hoặc một phần bằng các axit amin tự do đã biết hoặc các axit amin thích hợp để sử dụng trong sữa công thức dùng cho trẻ em, các ví dụ không giới hạn về chúng bao gồm alanin, arginin, asparagin, carnitin, axit aspartic, xystin, axit glutamic, glutamin, glyxin, histidin, isoleuxin, leuxin, lysin, metionin, phenylalanin, prolin, serin, taurin, threonin, tryptophan, taurin, tyrosin, valin, và các hỗn hợp của chúng. Các axit amin thường được sử dụng nhất ở các dạng đồng phân L của chúng, mặc dù các đồng phân D tương ứng có thể cũng được sử dụng khi tương đương về dinh dưỡng. Các hỗn hợp raxemic hoặc đồng phân cũng có thể được sử dụng.

Các chất béo thích hợp để sử dụng trong sữa công thức dùng cho trẻ em theo sáng chế bao gồm dầu dừa, dầu đậu tương, dầu ngô, dầu oliu, dầu cây rum, dầu cây rum chứa oleic hàm lượng cao, dầu táo, dầu MCT (medium chain triglycerides - các triglycerit mạch trung bình), dầu hướng dương, dầu hướng dương chứa hàm lượng oleic cao, dầu cọ và dầu hạt cọ, olein cọ, dầu canola, các dầu có nguồn gốc từ biển, dầu hạt bông, và các hỗn hợp của chúng.

Các vitamin và các thành phần khác tương tự thích hợp để sử dụng trong sữa công thức dùng cho trẻ em theo sáng chế bao gồm vitamin A, vitamin D, vitamin E, vitamin K, thiamin, riboflavin, pyridoxin, vitamin B12, niacin, axit folic, axit pantothenic, biotin, vitamin C, cholin, inositol, các muối và các dẫn xuất của chúng và các hỗn hợp của chúng.

Các khoáng chất thích hợp để sử dụng trong sữa công thức dùng cho trẻ em theo sáng chế bao gồm canxi, phospho, magiê, sắt, kẽm, mangan, đồng, crom, iot, natri, kali, clorua, và các hỗn hợp của chúng.

Sữa công thức dùng cho trẻ em tốt hơn là chứa các chất dinh dưỡng tuân theo các quy định về sữa công thức dùng cho trẻ em liên quan cho người tiêu dùng hoặc nhóm người sử dụng như Đạo luật về sữa công thức dùng cho trẻ em, 21. U.S.C. phần 350(a).

Sữa công thức dùng cho trẻ em theo sáng chế cũng bao gồm các phương án chứa hydrat cacbon, chất béo và protein với nồng độ như được mô tả trong bảng dưới đây.

Bảng 1: Các chất dinh dưỡng trong sữa công thức dùng cho trẻ em¹

Chất dinh dưỡng	Nhóm	g/100kcal	g/lit ²
Hydrat cacbon	Phương án thứ nhất	8-16	54-108
	Phương án thứ hai	9-13	61-88
Chất béo	Phương án thứ nhất	3-8	20-54
	Phương án thứ hai	4-6,6	27-45
Protein	Phương án thứ nhất	1-3,5	7-24
	Phương án thứ hai	1,5-3,4	10-23

1. Tất cả trị số có thể được thay đổi bằng thuật ngữ “khoảng”
2. Từ dịch lỏng sẵn sàng để dùng, bột được hoàn nguyên, hoặc chất cô đặc được pha loãng.

Sữa công thức dùng cho trẻ em theo sáng chế bao gồm sữa công thức theo các phương án này, trong đó chứa một hoặc nhiều chất sau đây tính theo 100kcal sữa công thức này: vitamin A (nằm trong khoảng từ 250 tới 750 IU), vitamin D (từ 40 đến 100 IU), vitamin K (lớn hơn khoảng 4mcg), vitamin E (ít nhất khoảng 0,3 IU), vitamin C (ít nhất khoảng 8 mg), thiamin (ít nhất khoảng 8g), vitamin B12 (ít nhất khoảng 0,15g), niacin (ít nhất khoảng 250g), axit folic (ít nhất khoảng 4g), axit pantothenic (ít nhất khoảng 300g), biotin (ít nhất khoảng 1,5g), cholin (ít nhất khoảng 7 mg) và inositol (ít nhất khoảng 4 mg).

Sữa công thức dùng cho trẻ em theo sáng chế cũng bao gồm sữa công thức theo các phương án này, trong đó chứa một hoặc nhiều chất sau đây tính theo 100kcal sữa công thức này: canxi (ít nhất khoảng 50 mg), phospho (ít nhất khoảng 25 mg), magie (ít nhất khoảng 6 mg), sắt (ít nhất khoảng 0,15 mg), iot (ít nhất khoảng 5g), kẽm (ít nhất khoảng 0,5 mg), đồng (ít nhất khoảng 60g), mangan (ít nhất khoảng 5g), natri (nằm trong khoảng từ 20 đến 60 mg), kali (từ 80 đến 200 mg), và clorua (từ 55 tới 15 đến 150 mg).

Các thành phần không bắt buộc

Sữa công thức dùng cho trẻ em theo sáng chế có thể còn bao gồm các thành phần không bắt buộc khác mà có thể biến đổi các đặc tính vật lý, hoá học, thẩm mỹ hoặc chế biến của các chế phẩm hoặc dùng như các thành phần dược phẩm hoặc thành phần dinh dưỡng bổ sung khi được sử dụng cho nhóm trẻ em mục tiêu. Nhiều thành phần không

bắt buộc như vậy đã được biết hoặc là loại thích hợp khác để sử dụng trong các sản phẩm dinh dưỡng và có thể cũng được sử dụng trong sữa công thức dùng cho trẻ em theo sáng chế, miễn là các nguyên liệu không bắt buộc đó tương thích với các nguyên liệu thiết yếu được mô tả trong bản mô tả và thích hợp để sử dụng trong sữa công thức dùng cho trẻ em.

Các ví dụ không giới hạn về các thành phần không bắt buộc như vậy bao gồm chất bảo quản, chất chống oxi hoá bổ sung, chất nhũ hoá, chất đệm, chất màu, chất tạo mùi, các nucleotit và nucleosit, các probiotic (các vi sinh vật sống khi dùng với số lượng đủ mang lại tác dụng có lợi về sức khỏe cho vật chủ), các prebiotic, lactoferin và các dẫn xuất có liên quan, các chất làm đặc và chất ổn định, và v.v..

Dạng sản phẩm

Sữa công thức dùng cho trẻ em theo sáng chế này có thể được sản xuất ở dạng sản phẩm thích hợp bất kỳ để sử dụng cho trẻ em bao gồm các bột hoàn nguyên được, dịch lỏng sẵn sàng để dùng, và các chất cô đặc lỏng có thể pha loãng, tất cả các dạng sản phẩm đã được biết trong lĩnh vực dinh dưỡng và sữa công thức dùng cho trẻ em.

Sữa công thức dùng cho trẻ em theo sáng chế có thể có mật độ calo bất kỳ thích hợp cho nhóm trẻ em mục tiêu, hoặc cung cấp một mật độ như vậy khi hoàn nguyên bột hoặc pha loãng dịch cô đặc. Các mật độ calo phổ biến nhất cho sữa công thức dùng cho trẻ em theo sáng chế nhìn chung ít nhất là khoảng 18 kcal/fl oz (609 kcal/lit), thông thường hơn là nằm trong khoảng từ 20 kcal/fl oz (675-680 kcal/lit) đến 25 kcal/fl oz (820 kcal/lit), thậm chí thông thường hơn nữa là từ khoảng 20 kcal/fl oz (675-680 kcal/lit) đến 24 kcal/fl oz (800-810 kcal/lit). Nhìn chung, các sữa công thức có mật độ calo là từ 22-30 kcal/fl oz, thông thường nhất là từ khoảng 22-24 kcal/fl oz, các sữa công thức được sử dụng phổ biến hơn ở trẻ sinh non thiếu cân và các sữa công thức với lượng từ 20-21 kcal/fl oz (675-680 đến 700 kcal/lit) được sử dụng thường xuyên hơn cho trẻ sinh đủ tháng. Chế độ ăn với lượng calo cao hơn có thể được sử dụng với trẻ sinh non thiếu cân; các chế độ ăn như vậy thông thường từ khoảng 27 kcal/fl oz (90-95 kcal/lit) đến 30 kcal/fl oz (1000-1015 kcal/lit).

Đối với các sữa công thức ở dạng bột theo sáng chế, các bột như vậy thường ở dạng chế phẩm hạt có thể chảy được hoặc hầu như có thể chảy được, hoặc ít nhất là các chế phẩm hạt mà có thể dễ dàng xúc và đong bằng thìa hoặc dụng cụ tương tự, trong đó

các chế phẩm này có thể người sử dụng mục tiêu hoàn nguyên dễ dàng bằng dịch lỏng thích hợp, thông thường là nước; để tạo ra sữa công thức dinh dưỡng lỏng để sử dụng ngay lập tức hoặc qua đường miệng hoặc qua đường tiêu hóa. Trong ngữ cảnh này, sử dụng “ngay lập tức” thường có nghĩa trong vòng khoảng 48 giờ, thông thường nhất trong vòng khoảng 24 giờ, tốt hơn là ngay sau khi hoàn nguyên. Các sữa công thức ở dạng bột theo các phương án này bao gồm dạng hạt sấy phun sương, kết khối, hỗn hợp khô hoặc các dạng hạt được biết khác hoặc dạng hạt có hiệu quả khác. Lượng bột dinh dưỡng cần để sản xuất một thể tích thích hợp cho một lần dùng có thể thay đổi.

Sữa công thức dùng cho trẻ em theo sáng chế có thể được đóng gói và hàn kín trong các thùng chứa dùng một lần hoặc nhiều lần, và sau đó được bảo quản dưới nhiệt độ môi trường trong thời gian lên tới 36 tháng hoặc dài hơn, thông thường hơn năm trong khoảng từ 12 đến 24 tháng. Đối với các thùng chứa dùng nhiều lần, các dạng bao gói này có thể được mở ra và sau đó được đóng lại để sử dụng lần sau bởi người sử dụng cuối cùng, miễn là dạng bao gói được đóng kín này được bảo quản ở điều kiện môi trường (ví dụ, tránh các nhiệt độ quá mức) và các lượng chứa được sử dụng trong vòng khoảng 1 tháng hoặc xấp xỉ như vậy.

Sức khoẻ võng mạc và sự phát triển thị lực

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp dùng sữa công thức để tăng cường sức khoẻ võng mạc và sự phát triển thị lực ở trẻ em. Theo đó, sữa công thức dùng cho trẻ em được dùng cho trẻ sinh đủ tháng hoặc trẻ sinh thiếu tháng làm nguồn dinh dưỡng duy nhất, dinh dưỡng chủ yếu, hoặc nguồn dinh dưỡng bổ sung, trong đó sữa công thức này chứa chất béo, protein, hydrat cacbon, các vitamin, và khoáng chất bao gồm axit docosahexaenoic và lutein ít nhất khoảng 50 mcg/lit, trong đó tỷ lệ trọng lượng của lutein (mcg) với axit docosahexaenoic (mg) nằm trong khoảng từ 1:2 đến 10:1. Phương pháp như vậy có thể được áp dụng cho các phương án của sữa công thức bất kỳ được mô tả hoặc được gợi ý khác trong bản mô tả.

Vì thế, phương pháp đặc biệt này cung cấp lượng lutein hữu hiệu cho trẻ em để có được lợi ích nêu trên, bao gồm lượng lutein nằm trong khoảng từ 7 đến 300 mg/kg/ngày, bao gồm khoảng từ 14 tới 220 mg/kg/ngày, và cũng bao gồm khoảng từ 22 đến 150 mg/kg/ngày (trên kg trọng lượng cơ thể trẻ em), trong đó tỷ lệ trọng lượng của lutein với axit docosahexaenoic được giữ trong các tỷ lệ được mô tả trong bản mô tả.

Sự phát triển mắt và thị lực diễn ra với tốc độ nhanh trong suốt năm đầu đời. Lúc mới sinh, trẻ em chỉ có thể nhìn các vật thể có độ tương phản cao ở khoảng cách từ 25 đến 30cm. Trong suốt 6 tháng tiếp theo, võng mạc của trẻ phát triển đủ để nhìn và thấy rõ các chi tiết nhỏ. Và khi thị giác của trẻ em phát triển, phần lớn điều này xảy ra ở năm đầu đời, trẻ em bây giờ có khả năng học hỏi tốt hơn nhờ sự kích thích thị giác có thể được tạo ra với thị lực đã phát triển. Đối với trẻ em, việc học hỏi thông qua hình ảnh này sau đó đóng một vai trò quan trọng trong sự phát triển nhận thức và não bộ, đặc biệt trong suốt thời gian từ 2 đến 3 năm đầu đời.

Bằng việc tăng cường sức khoẻ võng mạc và sự phát triển thị lực ở trẻ em, sữa công thức dùng cho trẻ em theo sáng chế cũng có thể giúp trẻ em phát triển khả năng học hỏi thông qua hình ảnh của chúng một cách sớm nhất có thể, và có thể tăng cường sự phát triển trí não và nhận thức gắn liền với sự kích thích thị giác sớm nhờ sự phát triển võng mạc của mắt. Sữa công thức dùng cho trẻ em theo sáng chế do đó có lợi trong việc tăng cường sự phát triển thị lực ở trẻ em, và vì thế có lợi trong việc tăng cường các lợi ích thứ phát như sự phát triển trí não và nhận thức có liên quan nhờ sự kích thích thị giác sớm.

Phương pháp cụ thể này của sáng chế có thể đặc biệt có lợi cho trẻ sinh non để hỗ trợ tăng cường sự phát triển của thị giác bình thường, vì thế làm giảm thời gian cần thiết để bắt kịp với các cột mốc phát triển được đặt ra cho trẻ sinh đủ tháng.

Bệnh lý võng mạc ở trẻ đẻ non

Sữa công thức dùng cho trẻ em theo sáng chế đặc biệt có lợi khi được dùng cho trẻ sinh non để làm giảm nguy cơ mắc bệnh lý võng mạc do sinh non. Theo đó, sữa công thức được dùng như nguồn dinh dưỡng duy nhất, nguồn dinh dưỡng chủ yếu, hoặc nguồn dinh dưỡng bổ sung, trong đó sữa công thức này chứa chất béo, protein, hydrat cacbon, các vitamin, và khoáng chất, bao gồm axit docosahexaenoic và lutein ít nhất khoảng 50 mcg/lit, trong đó tỷ lệ trọng lượng của lutein (mcg) với axit docosahexaenoic (mg) nằm trong khoảng từ 1:2 đến 10:1. Phương pháp như vậy có thể được áp dụng cho sữa công thức theo phương án bất kỳ được mô tả hoặc các gợi ý theo cách khác trong bản mô tả.

Bệnh lý võng mạc ở trẻ đẻ non là một loại bệnh mà thường xuyên ảnh hưởng tới trẻ sinh non và được đặc trưng phổ biến nhất bởi sự phát triển bất thường của các mạch máu ở võng mạc trong mắt mà có thể là kết quả của tình trạng căng thẳng oxy hoá thứ

phát do áp suất oxy cao. Bệnh này có thể xảy ra với nhiều mức độ, từ sự tham gia không đáng kể của mạch máu có tác động rất ít hoặc không tác động đến thị giác, tới tình trạng bong võng mạc một phần hoặc hoàn toàn dẫn tới mù. Về mặt lịch sử, việc điều trị đối với các trường hợp thích hợp bao gồm việc điều trị bằng laze cũng như bằng liệu pháp lạnh.

Vì thế, phương pháp cụ thể này đề xuất nên dùng cho trẻ em lượng lutein hữu hiệu để tạo ra các lợi ích nêu trên, bao gồm lutein với lượng nằm trong khoảng từ 7 đến 300 mg/kg/ngày, bao gồm khoảng từ 14 đến 220 mg/kg/ngày, và cũng bao gồm khoảng từ 22 đến 150 mg/kg/ngày (tính theo kg trọng lượng cơ thể của trẻ em), trong đó tỷ lệ trọng lượng của lutein với axit docosahexaenoic được giữ trong các tỷ lệ được mô tả trong bản mô tả.

Phương pháp sản xuất

Sữa công thức dùng cho trẻ em theo sáng chế có thể được phối chế bằng kỹ thuật đã biết bất kỳ hoặc kỹ thuật có hiệu quả khác thích hợp để tạo ra và phối chế sữa công thức dùng cho trẻ em hoặc sữa công thức khác tương tự, các phương pháp khác nhau có thể phụ thuộc vào các biến số như dạng sản phẩm được chọn, sự kết hợp thành phần, sự lựa chọn dạng đóng gói hoặc thùng chứa, và v.v., đối với sữa công thức dùng cho trẻ em mong muốn. Các kỹ thuật và sự thay đổi như vậy đối với sữa công thức bất kỳ dễ dàng được quyết định và áp dụng bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực sản xuất và phối chế các sản phẩm dinh dưỡng cho trẻ em.

Sữa công thức dùng cho trẻ em theo sáng chế bao gồm các sữa công thức minh họa làm ví dụ được mô tả sau đây, vì thế có thể được phối chế bằng phương pháp sản xuất hoặc phối chế đã biết hoặc hữu hiệu bất kỳ. Các phương pháp này thông thường nhất liên quan tới sự hình thành huyền phù nước đầu tiên chứa hydrat cacbon, protein, lipit, các chất ổn định hoặc chất phụ gia phối chế, các vitamin, khoáng chất, hoặc các hỗn hợp của chúng. Huyền phù đó được nhũ hoá, tiệt trùng, làm đồng nhất, và làm mát. Nhiều dịch lỏng, hỗn hợp khác hoặc các nguyên liệu khác có thể được thêm vào nhũ tương thu được trước, trong, hoặc sau quá trình chế biến. Nhũ tương này sau đó có thể được pha loãng tiếp, được xử lý nhiệt, và được đóng gói để hình thành dịch lỏng sẵn sàng để dùng hoặc dịch cô đặc, hoặc nó có thể được xử lý nhiệt và sau đó được xử lý và đóng gói ở dạng bột hoàn nguyên, ví dụ, sấy phun sương, được trộn khô, được kết khối.

Các phương pháp thích hợp khác để sản xuất sữa công thức được mô tả, ví dụ, trong Patent Mỹ số 6.365.218 (Borschel, và các đồng tác giả), Patent Mỹ số 6.589.576 (Borschel, và các đồng tác giả), Patent Mỹ số 6.306.908 (Carlson, và các đồng tác giả), đơn yêu cầu cấp Patent Mỹ số 2003118703 A1 (Nguyen, và các đồng tác giả), phần mô tả của các tài liệu được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Các thí nghiệm

Mục đích của thí nghiệm này để đánh giá các thay đổi về thị lực trên động vật được nuôi bằng sữa công thức dùng cho trẻ em chứa hoặc DHA hoặc DHA với lutein bổ sung. 16 con khỉ được nuôi bằng một trong hai loại sữa cho trẻ em được xác định trong suốt 12 tuần đầu đời. Một loại là sữa công thức đối chứng – sữa công thức dùng cho trẻ em Similac® Advance®, có sẵn từ Abbott Laboratories, Columbus Ohio và một loại khác là sữa công thức thí nghiệm bao gồm sữa công thức cho trẻ em Similac® Advance® làm gốc nhưng bổ sung các carotenoit chứa lutein, các loại sữa công thức này bao gồm các chất sau đây:

Các chất dinh dưỡng	Sữa công thức đối chứng	Sữa công thức thử nghiệm
DHA	50 mg/L	60 mg/L
Lutein	Thêm 0 mcg/lit (có sẵn 18mcg/L)	117mcg/L
Zeaxanthin	Thêm 0 mcg/lit (có sẵn 4mcg/L)	36mcg/L
Zeaxanthin/Lutein	22%	31%

Sữa công thức gốc (sữa cho trẻ em Similac® Advance®) chứa nước, sữa tách béo, lactoza, dầu cây rum có hàm lượng oleic cao, dầu đậu tương, dầu dừa, dịch cô đặc protein nước sữa, dầu *C. cohnii*, dầu *M. alpina*, kali xitrat, canxi cacbonat, axit ascorbic, mono- và diglyxerit, lecithin đậu tương, tảo *caragen*, kali clorua, magie clorua, natri clorua, sắt sulfat, cholin clorua, cholin clorua, cholin bitartrat, taurin, m-inositol, d-alpha-tocopheryl axetat, L-carnitin, kẽm sulfat, niacinamit, canxi pantotenat, riboflavin, vitamin A palmitat, đồng sulfat, thiamin clorua hydroclorua, pyridoxin hydroclorua, beta-caroten, axit folic, mangan sulfat, phyloquinon, biotin, natri selenat, vitamin D3, xyanocobalamin và các nucleotit (adenosin 5'-monophosphat, xytidin 5'-monophosphat, đinatriguanosin 5'-monophosphat, đinatritri uridin 5'-monophosphat).

Các con khỉ được chọn ngẫu nhiên để dùng sữa công thức thí nghiệm (n=8) hoặc sữa công thức đối chứng (n=8) từ lúc sinh tới 12 tuần tuổi. Chúng không dùng bất kỳ

chút sữa nào từ khi mẹ. Khi con và khi mẹ được tách riêng từ lúc mới sinh. Trong suốt thời gian nghiên cứu, khi được phơi sáng có đặc tính cường độ và quang phổ của ánh sáng mặt trời trong 12 giờ mỗi ngày để kích thích sự căng thẳng do oxy hóa do ánh sáng gây ra, mà trẻ em có khả năng phải trải qua. Trong suốt thời gian nghiên cứu, các con khi được đánh giá trên nhiều thông số, bao gồm nồng độ lutein huyết tương và khả năng gọi thị giác đảo (sweep visual evoked potential - VEP).

Lutein trong huyết tương

Các nồng độ trong huyết tương của lutein, lycopene, và beta-caroten là không sai khác đáng kể giữa nhóm khi được nuôi bằng sữa công thức đối chứng và sữa công thức thí nghiệm ở lúc mới sinh (0 tuần tuổi). Nồng độ lutein trong huyết tương cao hơn một cách đáng kể ở các con khi được nuôi bằng sữa công thức thí nghiệm so với các con khi được nuôi bằng sữa công thức đối chứng vào thời điểm 4 tuần tuổi ($p < 0,001$), 8 tuần tuổi ($p < 0,001$), và 12 tuần tuổi ($p < 0,001$). Tương tự, các nồng độ lycopene huyết tương cao hơn một cách đáng kể trong nhóm thí nghiệm so với nhóm đối chứng ở 4 tuần tuổi ($p < 0,001$), 8 tuần tuổi ($p < 0,001$), và 12 tuần tuổi ($p < 0,001$). Các nồng độ beta-caroten huyết tương cao hơn một cách đáng kể trong nhóm sữa thí nghiệm so với nhóm sữa công thức đối chứng vào thời điểm 4 tuần tuổi ($p = 0,005$) và 8 tuần tuổi ($p = 0,010$), nhưng khác ở 12 tuần tuổi ($p = 0,052$).

Thị lực

Các con khi được đánh giá các thay đổi về thị lực ở thời điểm 4, 8 và 12 tuần tuổi. Thị lực được đo bằng phương pháp khả năng gọi thị giác đảo (VEP), một phương pháp đã biết trong lĩnh vực để đo khả năng gọi thị giác ở trẻ em. Thị lực được đo bằng cách xác định các cách tử tương phản cao với tần số không gian nhỏ nhất mà gọi lên một đáp ứng đo được từ vỏ thị giác. VEP từ khu vực vỏ thị giác đầu tiên được ghi lại bằng cách sử dụng các điện cực EEG đĩa bạc nhỏ đặt trên da đầu bằng hồ điện cực tan trong nước. Khi con khi được giữ trong lòng người thực hiện thí nghiệm trong khi chúng được nhìn chăm chăm vào đầu video hiển thị các cách tử đen và trắng ngược pha. Khi cần, sự chú ý của khi con sẽ được kéo vào trung tâm của màn hình bằng các đồ chơi đồ chơi đưa nhỏ. Trong mỗi lần “đảo”, tần số không gian của cách tử sẽ bị giảm theo bậc thang từ trên xuống dưới ngưỡng thị lực của đối tượng trong suốt thời gian nhiều giây ghi thị lực. Biên độ của họa âm thứ hai của đáp ứng VEP, mà phản ánh đáp ứng liên quan tới

tốc độ đảo ngược sự kích thích, sẽ được vẽ đồ thị như một hàm của tần số không gian để xác định ngưỡng thị lực của đối tượng (Neuringer M, Jeffrey BG: Visual development: neural basis and new assessment methods. *J Pediatr* 2003;143:S87-S95).

Các điểm số VEP từ nghiên cứu được tổng kết trong biểu đồ trên Fig. 1. Các điểm số VEP thấp hơn (logAR) biểu thị thị giác tốt hơn. Mặc dù các điểm số VEP bị giảm (nghĩa là, thị lực được cải thiện) đối với tất cả con khi trong suốt 12 tuần thử nghiệm, như được mong đợi, các điểm số VEP ở 8 tuần thấp hơn đáng ngạc nhiên ở nhóm thử nghiệm (sữa công thức lutein bổ sung + DHA) so với nhóm đối chứng (sữa công thức có DHA không có lutein bổ sung) (4 tuần, $p=0,412$, .v.v.)

Số liệu này gợi ý rằng sự phát triển tăng lên ở các khi con được nuôi bằng sữa công thức thí nghiệm ở 8 tuần tuổi - đặc biệt trên thị lực được đo bằng các giá trị VEP. Để ngoại suy số liệu đối với trẻ em, sự phát triển mắt trên ở các con khi 4, 8, và 12 tuần tuổi tương ứng với sự phát triển mắt ở trẻ em 4, 8 và 12 tháng tuổi. Vì thế, số liệu này gợi ý rằng thậm chí ở trẻ em, sữa công thức thí nghiệm sẽ cải thiện thị lực ở thời điểm giữa khoảng 4 và 12 tháng tuổi.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây thể hiện các phương án cụ thể trong phạm vi của sáng chế, mỗi ví dụ được đưa ra chỉ nhằm mục đích minh họa chứ không nhằm mục đích giới hạn sáng chế, cũng như nhiều biến thể của chúng có thể thực hiện mà không nằm ngoài nội dung và phạm vi của sáng chế. Tất cả lượng trong các ví dụ là các % trọng lượng tính theo tổng trọng lượng của chế phẩm, trừ trường hợp được quy định khác.

Các ví dụ 1.1-1.3

Dưới đây là các ví dụ về sữa công thức dùng cho trẻ em theo sáng chế trên cơ sở sữa, sẵn sàng để dùng, bao gồm phương pháp sử dụng và sản xuất sữa này. Các thành phần sữa công thức đối với mỗi mẻ sữa được liệt kê trong bảng dưới đây.

Thành phần	Ví dụ 1.1	Ví dụ 1.2	Ví dụ 1.3
	Lượng trên 454kg	Lượng trên 454kg	Lượng trên 454kg
Nước	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ
Lactosa	27kg	27kg	27kg
Dầu chứa ARA (40% ARA)	0,167kg	0,167kg	0,167kg
Dầu chứa DHA (40% DHA)	0,063kg	0,095kg	0,145kg
Sữa bột không có chất béo	11,33kg	11,33kg	11,33kg

Dầu cây rum giàu oleic	6,5kg	6,5kg	6,5kg
Mono- và di-glyxerit	0,162kg	0,162kg	0,162kg
Dầu đậu tương	5kg	5kg	5kg
Protein nước sữa	2,8kg	2,8kg	2,8kg
Canxi cacbonat	0,211kg	0,211kg	0,211kg
Dầu dừa	4,6kg	4,6kg	4,6kg
Axit xitric	0,014kg	0,014kg	0,014kg
Kali xitrat	0,245kg	0,245kg	0,245kg
Axit ascorbic	178g	178g	178g
Lexithin	162g	162g	162g
Magie clorua	25g	25g	25g
Kali clorua	88g	88g	88g
Sắt sulfat	26g	26g	26g
Tảo caragen	136g	136g	136g
Cholin clorua	25g	25g	25g
Hỗn hợp phối trộn trước gồm nucleotit và cholin ³	133g	133g	133g
Riboflavin	1g	1g	1g
L-Carnitin	1,5g	1,5g	1,5g
Kali hydroxit	998g	998g	998g
Dung dịch lutein (5% hoạt tính) ⁴	0,882g	1,323g	1,764g
Hỗn hợp phối trộn trước chứa vitamin tan được trong nước ¹	65g	65g	65g
Hỗn hợp phối trộn trước chứa vitamin ADKE ²	21g	21g	21g
Vitamin A	0,4g	0,4g	0,4g
Dịch lỏng beta-caroten (30% hoạt tính)	0,0485g	0,0485g	0,0485g
Tổng lượng lutein (mcg/lit)	100	150	200
Tổng DHA (mg/lit)	50	75	115
Tỷ lệ lutein (mcg) : DHA (mg)	2	2	1,74

1. Hỗn hợp phối trộn trước chứa (trên 65g) 19,8g taurin, 14,4g inositol, 6,7g kẽm sulfat, 4,2g niacinamit, 2,6g canxi pantothenat, 2,3g sắt sulfat, 0,8g đồng sulfat, 0,6g thiamin, 0,3g riboflavin, 0,26g pyridoxin, 0,1g axit folic, 0,07g mangan sulfat, 0,03g biotin, 0,025g natri selenat, 0,002g xyanocobalamin

2. Hỗn hợp phối trộn trước chứa (trên 21g) 4,0g alpha-tocopherol axetat, 0,8g vitamin A palmitat, 0,05g phyloquinon, 0,006g vitamin D3

3. Hỗn hợp phối trộn trước chứa (trên 133g): 23g cholin bitartrat, 15g 5'-CMP, 11g 5'-GMP, 10g 5'-UMP, 6g 5'-AMP

4. Lutein dạng tinh thể FloraGLO®, Kemin Foods, Des Moines, Iowa, Mỹ

Các sữa công thức lấy ví dụ có thể được sản xuất bằng cách tạo ra ít nhất ba huyền phù đặc riêng biệt mà sau đó được trộn với nhau, xử lý nhiệt, được chuẩn hoá, đóng gói và tiệt trùng. Ban đầu, huyền phù đặc hydrat cacbon-khoáng chất được điều chế bằng cách hoà tan lactoza trong nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 65°C đến 71°C, tiếp theo bổ sung magie clorua, kali xitrat, kali clorua, cholin clorua và axit xitric. Huyền phù đặc thu được được giữ trong điều kiện khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 55°C đến 65°C trong thời gian không quá 8 giờ cho đến khi nó được trộn cùng với các huyền phù đặc điều chế được khác.

Một huyền phù đặc protein-chất béo được điều chế bằng cách kết hợp dầu cây rum giàu oleic, dầu đậu tương, và dầu dừa ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 55°C đến 60°C, tiếp theo bổ sung Hỗn hợp phối trộn trước chứa vitamin ADEK, các mono- và diglyxerit, lexitin, tảo caragen, vitamin A, dầu ARA và dầu DHA. Sau đó, protein nước sữa và canxi cacbonat được bổ sung. Huyền phù đặc protein-dầu thu được được giữ trong điều kiện khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến 43°C trong thời gian không quá 2 giờ cho đến khi nó được trộn với các huyền phù đặc được tạo thành khác.

Huyền phù đặc hydrat cacbon-khoáng chất sau đó được kết hợp với nước và sữa bột không chất béo và được khuấy trong thời gian 10 phút. Huyền phù đặc protein-dầu sau đó được bổ sung và hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian ít nhất 10 phút. Sau đó, lutein và beta-caroten được thêm vào hỗn hợp phối trộn và khuấy trong thời gian ít nhất 15 phút. Độ pH của hỗn hợp phối trộn thu được được điều chỉnh đến giá trị nằm trong khoảng từ 6,68 đến 6,75 bằng dung dịch kali hydroxit 1N.

Sau khi chờ đợi trong khoảng thời gian không dưới 1 phút và không lớn hơn 2 giờ, hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 71°C đến 82°C và khử khí trong chân không, nhũ hoá qua máy đồng nhất tầng đơn ở áp suất từ 900 đến 1100 psig, và sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ từ 99°C đến 110°C, và sau đó gia nhiệt lần nữa đến nhiệt độ 146°C trong khoảng 5 giây. Hỗn hợp phối trộn đã gia nhiệt được đi qua thiết bị làm lạnh nhanh để giảm nhiệt độ xuống đến từ 99°C đến 110°C và sau đó được cho qua thiết bị làm lạnh dạng tấm để làm giảm tiếp nhiệt độ xuống đến từ 71°C đến 76°C. Hỗn hợp phối trộn đã làm lạnh sau đó được làm đồng nhất ở áp suất từ 3900-4100/400-600psig, và sau đó được giữ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 74°C đến 80°C

trong 16 giây, và sau đó được làm lạnh xuống nhiệt độ từ 1°C đến 7°C. Các mẫu được đem đi làm các xét nghiệm phân tích và vi sinh. Hỗn hợp được giữ trong điều kiện khuấy.

Dịch lỏng vitamin tan được trong nước (water-soluble vitamin - WSV) và dung dịch axit ascorbic được điều chế riêng biệt và bổ sung vào huyền phù trộn đã xử lý. Dịch lỏng vitamin được điều chế bằng cách bổ sung các thành phần sau đây vào 9,4kg nước trong điều kiện khuấy: kali xitrat, sắt sulfat, Hỗn hợp phối trộn sẵn, L-carnitin, riboflavin, và Hỗn hợp phối trộn sẵn WSV chứa nucleotit-cholin. Dung dịch axit ascorbic được điều chế bằng cách thêm kali xitrat và axit ascorbic vào lượng nước đủ để hoà tan các thành phần. Các dịch lỏng vitamin và axit ascorbic sau đó được thêm vào hỗn hợp phối trộn, và độ pH của hỗn hợp phối trộn được điều chỉnh đến giá trị nằm trong khoảng từ 7 đến 10 bằng dung dịch kali hydroxit 45%.

Dựa vào các kết quả phân tích các xét nghiệm kiểm tra chất lượng, lượng nước thích hợp được thêm vào mẻ sữa trong điều kiện khuấy để đạt được tổng lượng chất rắn mong muốn. Độ pH của sản phẩm có thể điều chỉnh để đạt được độ ổn định tối ưu của sản phẩm. Thành phẩm sau đó được đặt trong thùng chứa thích hợp và trải qua cuối cùng cho tiệt trùng.

Các sữa công thức thu được cho trẻ em ăn với vai trò làm nguồn dinh dưỡng duy nhất trong suốt 6 đến 12 tháng đầu đời để cung cấp cho mỗi trẻ lượng lutein nằm trong khoảng từ 7 đến 300µg/kg/ngày. Các sữa công thức này cải thiện sức khỏe võng mạc và sự phát triển thị lực như được mô tả trong bản mô tả.

Các ví dụ 2.1-2.3

Sau đây là các ví dụ về sữa công thức dùng cho trẻ em theo sáng chế có nguồn gốc đậu tương, dạng bột, bao gồm một phương pháp sử dụng và sản xuất sữa. Các thành phần của mỗi mẻ sữa được liệt kê trong bảng dưới đây.

Thành phần	Ví dụ 2.1	Ví dụ 2.2	Ví dụ 3.3
	Lượng trên 454kg	Lượng trên 454kg	Lượng trên 454kg
Dầu cây rum giàu oleic	52,1kg	52,1kg	52,1kg
Dầu dừa	35,2kg	35,2kg	35,2kg
Dầu đậu tương	38,1kg	0,167kg	0,167kg
Dầu chứa ARA (40% ARA)	1,3kg	1,3kg	1,3kg
Dầu chứa DHA (40% DHA)	0,381kg	11,33kg	11,33kg

Hỗn hợp phối trộn trước của vitamin tan trong dầu	0,173kg	6,5kg	6,5kg
Dung dịch β -caroten (30% hoạt tính)	0,0004kg	0,162kg	0,162kg
Ascorbyl palmitat	0,162kg	0,162kg	0,162kg
Protein đậu tương được phân lập	66,1kg	66,1kg	66,1kg
Sirô ngô	236,0kg	236,0kg	236,0kg
Canxi phosphat (di và tribazơ)	8,0kg	8,0kg	8,0kg
Sắt sulfat	0,138kg	0,138kg	0,138kg
Dung dịch lutein (5% hoạt tính) ¹	7,06g	10,5903g	14,200g
Hỗn hợp phối trộn trước chứa vitamin/taurin tan trong dầu có khoáng chất dạng vết	0,65kg	0,65kg	0,65kg
Cholin clorua	0,23kg	0,23kg	0,23kg
Kali iodua	0,0005kg	0,0005kg	0,0005kg
Metionin	0,722kg	0,722kg	0,722kg
Axit ascorbic	0,72kg	0,72kg	0,72kg
Kali hydroxit (dịch lỏng 45%)	1,2kg	1,2kg	1,2kg
Kali clorua	0,87kg	0,87kg	0,87kg
Magie clorua	0,4kg	0,4kg	0,4kg
Carnitin	0,05kg	0,05kg	0,05kg
Tổng lượng lutein (mcg/lit) khi dùng	100	150	200
Tổng DHA (mg/lit) khi dùng	50	100	115
Tỷ lệ lutein (mcg) : DHA (mg) khi dùng	2	2	1,74

1. Lutein tinh thể FloralGLO®, Kemin Foods, Des Moines, Iowa, Mỹ

Bước đầu tiên trong quá trình sản xuất sữa bột theo ví dụ là điều chế hỗn hợp dầu trộn. Dầu đậu tương, dầu dừa và dầu cây rum giàu oleic được kết hợp trong thùng chứa hoặc thùng thích hợp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 65°C trong điều kiện khuấy. Ascorbyl palmitat và các tocopherol được trộn trước được bổ sung vào thùng, rồi tiếp tục bổ sung Hỗn hợp phối trộn trước chứa vitamin tan trong dầu, sau đó khuấy đều tất cả. β -caroten (BASF, Mount Olive, New Jersey), và lutein (Kemin, Des Moines, Iowa) được bổ sung vào hỗn hợp dầu được trộn và khuấy cho đến khi phân tán đều. Protein đậu tương được phân lập và metionin sau đó được bổ sung vào hỗn hợp dầu được trộn, và hỗn hợp thu được được khuấy và giữ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 54,0°C đến 60°C cho đến khi được sử dụng sau đó trong suốt quá trình sản xuất.

Sau đó, huyền phù hydrat cacbon-khoáng chất được điều chế. Kali clorua, natri clorua, magie clorua, và kali iodua được thêm vào nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ

60-65°C, tiếp theo bổ sung đi- và tricanxi phosphat, rồi khuấy đều. Sirô ngô sau đó được thêm vào trong điều kiện khuấy, và huyền phù đặc được giữ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 54°C đến 60°C cho đến khi được sử dụng sau đó trong suốt quá trình sản xuất.

Huyền phù hydrat cacbon-khoáng chất được thêm vào hỗn hợp phối trộn của dầu. Nước được bổ sung nếu cần. Dầu ARA và DHA được thêm vào hỗn hợp phối trộn. Độ pH của hỗn hợp thu được được điều chỉnh đến giá trị từ 6,75 đến 6,85 bằng cách sử dụng dịch lỏng KOH. Hỗn hợp được điều chỉnh sau đó được giữ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 54°C đến 60°C trong điều kiện khuấy trong thời gian ít nhất 15 phút.

Sau đó, hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 74°C đến 79°C và được khử khí trong chân không, nhũ hoá bằng máy làm đồng nhất tầng đơn ở áp suất nằm trong khoảng từ 0 đến 2,76MPa, được cho đi qua máy làm đồng nhất hai tầng ở áp suất từ 6,2 đến 7,6MPa và từ 2,1 đến 3,4MPa. Hỗn hợp đồng nhất được giữ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 73°C đến 79°C trong thời gian 16 giây và sau đó được làm lạnh xuống nhiệt độ từ 1°C đến 7°C. Các mẫu được đem đi làm các xét nghiệm vi sinh và phân tích. Hỗn hợp được giữ trong điều kiện khuấy.

Dung dịch canxi cacbonat có thể được điều chế để sử dụng điều chỉnh mức canxi của hỗn hợp nếu nằm ngoài mức quy định.

Dung dịch chứa vitamin bao gồm Hỗn hợp phối trộn trước chứa vitamin tan được trong nước với khoáng chất dạng vết và taurin điều chế được. Kali xitrat và sắt sulfat được thêm vào nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 37°C đến 66°C. Sau đó, Hỗn hợp phối trộn trước chứa vitamin được thêm vào và khuấy hỗn hợp. Cholin clorua và carnitin được thêm vào, sau đó lượng cần thiết của hỗn hợp vitamin này được bổ sung vào mẻ sữa.

Dung dịch axit ascorbic được điều chế và bổ sung từ từ vào mẻ sữa trong điều kiện khuấy trong thời gian ít nhất 10 phút. Sau đó, mẻ sữa được gia nhiệt trước đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 74°C đến 79°C. Sau đó mẻ sữa được giữ trong 5 giây ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 107°C đến 111°C bằng cách phun hơi nước trực tiếp. Sau đó mẻ sữa được làm nguội xuống nhiệt độ từ 71°C đến 82°C trước khi được bơm vào thiết bị sấy phun sương và làm khô thành bột có thể chảy được. Sau đó mẻ sữa được đóng gói trong các thùng chứa thích hợp và hàn kín trong khoảng không chứa ít hơn 2,0% oxy.

Các bột làm ví dụ được hoàn nguyên bằng nước tới mật độ calo là 676 kcal/lit. Sữa công thức dạng lỏng thu được được cho trẻ em dùng làm nguồn dinh dưỡng duy nhất trong suốt 6 tới 12 tháng đầu đời để cung cấp lutein với lượng nằm trong khoảng từ 7 đến 300µg/kg/ngày. Sữa công thức cải thiện sức khoẻ võng mạc và sự phát triển thị lực như được mô tả trong bản mô tả.

Các ví dụ 3.1-3.3

Sau đây là các ví dụ về sữa công thức dùng cho trẻ em, dạng bột, trên cơ sở sữa theo sáng chế, bao gồm bao gồm phương pháp sử dụng và sản xuất sữa. Các thành phần của mỗi mẻ sữa được liệt kê trong bảng dưới đây.

Thành phần	Ví dụ 3.1 Lượng trên 454kg	Ví dụ 3.2 Lượng trên 454kg	Ví dụ 3.3 Lượng trên 454kg
Dầu đậu tương	35,8kg	35,8kg	35,8kg
Dầu dừa	23,8kg	23,8kg	23,8kg
Dầu MCT (triglyxerit mạch trung bình)	32,1kg	32,1kg	32,1kg
Dầu cây rum giàu oleic	34,6kg	34,6kg	34,6kg
Ascorbyl palmitat	0,157kg	0,157kg	0,157kg
Vitamin A palmitat	0,0002kg	0,0002kg	0,0002kg
Hỗn hợp phối trộn trước chứa vitamin ADEK	0,192kg	0,192kg	0,192kg
Hỗn hợp của các tocopherol	0,075kg	0,075kg	0,075kg
Dung dịch lutein (hoạt tính 20%)	7,060g	10,590g	13,714,200g
Protein nước sữa cô đặc	32,7kg	32,7kg	32,7kg
Canxi cacbonat	1,2kg	1,2kg	1,2kg
Lactoza	54,5kg	54,5kg	54,5kg
Sirô ngô dạng rắn	117,1kg	117,1kg	117,1kg
Magie clorua	0,724kg	0,724kg	0,724kg
Kali xitrat	2,8kg	2,8kg	2,8kg
Natri clorua	0,39kg	0,39kg	0,39kg
Natri xitrat	0,001kg	0,001kg	0,001kg
Sữa bột không chất béo	116,9kg	116,9kg	116,9kg
Canxi phosphat tribazơ	1,8kg	1,8kg	1,8kg
Dầu chứa ARA (40% ARA)	1,3kg	1,3kg	1,3kg
Dầu chứa DHA (40% DHA)	0,43kg	0,65kg	1,00kg
Axit ascorbic	1,29kg	1,29kg	1,29kg
Dung dịch kali hydroxit 1N	9,8kg	9,8kg	9,8kg
Sắt sulfat	0,168kg	0,168kg	0,168kg
Carnitin	0,136kg	0,136kg	0,136kg

Cholin clorua	0,182kg	0,182kg	0,182kg
Hỗn hợp phối trộn trước chứa vitamin và khoáng chất dạng vệt	0,825kg	0,825kg	0,825kg
Inositol	0,734kg	0,734kg	0,734kg
Hỗn hợp phối trộn trước gồm nucleotit và cholin bitartrat	1,1kg	1,1kg	1,1kg
Tổng lượng lutein (mcg/lit) khi dùng	100	150	200
Tổng DHA (mg/lit) khi dùng	50	75	115
Tỷ lệ lutein (mcg) : DHA (mg) khi dùng	2	2	1,74

1. Hỗn hợp phối trộn trước cung cấp 71gm d-alpha-tocopheryl axetat, 7,29gm vitamin A palmitat, 0,422gm phyloquinon và 0,051gm vitamin D3 vào sản phẩm

2. Hỗn hợp phối trộn trước cung cấp 252gm taurin, 183gm inositol, 84,5gm kẽm sulfat, 53,8gm niaxiamit, 32,6gm canxi pantothenat, 29gm sắt sulfat, 10,1gm đồng sulfat, 8,4gm thiamin, 3,7gm riboflavin, 3,4gm pyridoxin (HCL), 1,1gm axit folic, 1,0gm mangan sulfat, 0,3gm biotin, 0,2gm natri selenat và 0,03gm xyanocobalamin vào sản phẩm.

3. Hỗn hợp phối trộn trước cung cấp 188gm cholin bitartrat, 118gm cytidin 5'-monophosphat, 92gm dinatri guanosin 5'-monophosphat, 80gm dinatri uridin 5'-monophosphat và 51gm adenosin 5'-monophosphat vào sản phẩm

4. Lutein tinh thể FloralGLO® Kemin Foods, Des Moines, Iowa, Mỹ

Sữa công thức dạng bột này được sản xuất bằng cách điều chế ít nhất hai huyền phù đặc mà sau đó được trộn với nhau, xử lý nhiệt, chuẩn hóa, sấy phun sương và đóng gói. Ban đầu, huyền phù đặc hydrat cacbon-khoáng chất được điều chế (nồng độ chất rắn nằm trong khoảng từ 45% đến 50%) bằng cách hòa tan lactoza trong nước ở nhiệt độ từ 66°C đến 76°C. Các sirô ngô dạng rắn sau đó được thêm vào và cho hòa tan, tiếp theo bổ sung magie clorua, kali xitrat, natri clorua, cholin clorua, và natri xitrat, sau đó tất cả được khuấy. Huyền phù đặc hydrat cacbon-khoáng chất được giữ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 54°C đến 60°C trong điều kiện khuấy cho đến khi được sử dụng trong quá trình sản xuất sau này.

Huyền phù đặc protein-chất béo được điều chế bằng cách kết hợp dầu cây rum giàu oleic, dầu dừa, dầu đậu nành và dầu MCT ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40,5°C

đến 49°C, tiếp theo kết hợp với ascorbyl palmitat, các hỗn hợp tocopherol được trộn, vitamin A palmitat, và Hỗn hợp phối trộn trước chứa vitamin ADEK, sau đó tất cả được khuấy. Sau đó, lutein (Kemin, Des Moines, Iowa) được thêm vào trong điều kiện khuấy. Sau đó, protein nước sữa cô đặc được thêm vào huyền phù đặc, tiếp theo thêm canxi cacbonat và canxi phosphat tribazơ, rồi khuấy đều. Huyền phù đặc protein-chất béo thu được được khuấy nhẹ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 54°C đến 60°C trong thời gian không quá 12 giờ cho đến khi nó được trộn với các huyền phù đặc điều chế được khác.

Huyền phù đặc hydrat cacbon-khoáng chất được chuyển vào thùng chứa mà trong đó lượng nước được thêm vào đủ để tạo thành huyền phù đặc trộn cuối cùng chứa xấp xỉ 50% chất rắn. Sữa bột không chất béo sau đó được thêm vào hỗn hợp phối trộn và cho hoà tan. Sau đó, thêm huyền phù đặc protein-chất béo vào và toàn bộ huyền phù đặc được trộn và khuấy trong ít nhất 15 phút. Hỗn hợp phối trộn thu được được giữ ở nhiệt độ từ 60°C đến 65°C. Độ pH của hỗn hợp phối trộn được điều chỉnh đến giá trị nằm trong khoảng từ 6,7 đến 6,9 bằng dịch lỏng KOH 1N.

Sau khi chờ trong một khoảng thời gian không nhỏ hơn một phút và không lớn hơn 2 giờ, Hỗn hợp phối trộn thu được được gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 71°C đến 79°C, nhũ hoá ở áp suất từ 2,75 đến 4,1Mpa, và sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 115°C đến 127°C trong khoảng 5 giây bằng cách sử dụng phun hơi nước trực tiếp. Nhũ tương đã gia nhiệt sau đó được làm nguội xuống nhiệt độ từ 87°C đến 99°C, và làm đồng nhất ở áp suất 9,7-11,0/2,75-4,1MPa. Sau đó, huyền phù đặc đã đồng nhất được làm lạnh xuống nhiệt độ từ 1,6°C đến 7,2°C. Các mẫu được đem đi xét nghiệm vi sinh hoặc phân tích. Hỗn hợp được giữ trong điều kiện khuấy.

Dịch lỏng vitamin - khoáng chất dạng vệt được điều chế bằng cách thêm các thành phần sau đây vào lượng nước cần thiết trong điều kiện khuấy: kali xitrat, sắt sulfat, camitin, vitamin và Hỗn hợp phối trộn trước khoáng chất dạng vệt, inositol, và Hỗn hợp phối trộn trước nucleotit và cholin bitartrat. Dịch lỏng vitamin-khoáng dạng vệt sau đó được thêm vào huyền phù đặc đã đồng nhất đang được khuấy.

Dung dịch axit ascorbic được điều chế bằng cách thêm kali xitrat và axit ascorbic vào nước trong điều kiện khuấy, và sau đó bổ sung hỗn hợp nước vào huyền phù đặc đồng nhất đang được khuấy.

Sản phẩm được gia nhiệt sơ bộ đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 65,5°C đến

77°C. Sau đó, giữ sản phẩm ở nhiệt độ từ 82°C đến 90,5°C trong 5 giây trước khi làm nguội nhanh xuống nhiệt độ từ 71°C đến 82°C và được bơm vào thiết bị sấy phun sương. Sản phẩm được sấy phun sương để sản xuất bột chảy tự do mong muốn. Bột thu được được đóng gói trong điều kiện khí nitơ để tối đa hoá sự ổn định và mùi vị của sản phẩm.

Các bột làm ví dụ được hoàn nguyên lại bằng nước tới mật độ calo là 676 kcal/lit. Sữa công thức dạng lỏng thu được được cho trẻ em ăn làm nguồn dinh dưỡng duy nhất trong suốt từ 6 đến 12 tháng đầu đời để cung cấp lutein với lượng từ 7-300µg/kg/ngày. Sữa công thức cải thiện sức khoẻ võng mạc và sự phát triển thị lực như được mô tả trong bản mô tả.

Các ví dụ 4.1-4.3

Sau đây là các ví dụ về dịch cô đặc lỏng bổ dưỡng giống sữa mẹ theo sáng chế, bao gồm phương pháp sử dụng và sản xuất sữa. Các thành phần của sữa công thức này cho mỗi ml sữa được liệt kê trong bảng sau đây.

Tên thành phần	Ví dụ 4.1	Ví dụ 4.2	Ví dụ 4.3
	g/kg	g/kg	g/kg
Sucroza	125,5	125,5	125,5
Protein nước sữa tách riêng	64,6	64,6	64,6
Dầu dừa	30,2	30,2	30,2
Protein nước sữa cô đặc	24,4	24,4	24,4
Dầu MCT	21,9	21,9	21,9
Dầu đậu tương	21,9	21,9	21,9
Tricanxi phosphat	14,4	14,4	14,4
Kali clorua	5,18	5,18	5,18
Canxi cacbonat	3,44	3,44	3,44
Magie phosphat	3,05	3,05	3,05
Kali xitrat	1,32	1,32	1,32
Dầu chứa DHA (axit docohexaenoic)	0,2	0,2	0,2
Lexitin đậu tương	0,756	0,756	0,756
Dầu ARA (axit arachidonic)	0,729	0,729	0,729
Dikali phosphat	0,596	0,596	0,596
Monokali phosphat	0,466	0,466	0,466
Vitamin E	0,357	0,357	0,357
Natri clorua	0,170	0,170	0,170
Dung dịch kali hydroxit 5%	vừa đủ	vừa đủ	vừa đủ
Lutein (từ dịch lỏng 20%)	0,00018	0,00064	0,00091
m-Inositol	0,0698	0,0698	0,0698
Axit ascorbic	0,913	0,913	0,913
Taurin	0,0663	0,0663	0,0663

Niacinamit	0,0582	0,0582	0,0582
Vitamin A	0,0494	0,0494	0,0494
Kẽm sulfat	0,0461	0,0461	0,0461
Canxi pantothenat	0,0286	0,0286	0,0286
Sắt sulfat	0,0136	0,0136	0,0136
Đồng sulfat	0,00836	0,00836	0,00836
Riboflavin	0,00763	0,00763	0,00763
Thiamin clorua HCL	0,00507	0,00507	0,00507
Pyridoxin HCL	0,00459	0,00459	0,00459
Axit folic	0,000778	0,000778	0,000778
Mangan Sulfat	0,000573	0,000573	0,000573
Biotin	0,000507	0,000507	0,000507
Vitamin K	0,000835	0,000835	0,000835
Vitamin D3	0,000235	0,000235	0,000235
Natri selenat	0,0000491	0,0000491	0,0000491
Kali ioduá	0,0000105	0,0000105	0,0000105
Xyanocobalamin	0,0000103	0,0000103	0,0000103
Tổng lượng lutein (mcg/lit khi dùng)	200	700	1000
Tổng DHA (mg/lit khi dùng)	200	200	200
Tỷ lệ lutein (mcg) : DHA (mg)	1,5	3,2	405

1. Lutein tinh thể FloraGLO®, Kemin Foods, Des Moines, Iowa, Mỹ

Các thành phần được liệt kê trong bảng trên đây được kết hợp và chế biến để hình thành một phương án dịch cô đặc bổ dưỡng như sữa mẹ theo sáng chế này. Một phương pháp điều chế sữa này được mô tả dưới đây.

Hỗn hợp phối trộn trung gian đầu tiên được điều chế bằng cách gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 32°C đến 37°C các lượng được xác định của dầu dừa, dầu MCT, dầu đậu tương, dầu DHA và dầu AA, được bổ sung trong điều kiện khuấy. Chất nhũ hoá lexitin đậu tương được thêm vào hỗn hợp phối trộn được gia nhiệt trong điều kiện khuấy và hoà tan. Các vitamin A, D, và K, vitamin E tự nhiên, và lutein sau đó được thêm vào hỗn hợp phối trộn mới hình thành trong điều kiện khuấy. Protein nước sữa tách riêng (25,8kg) và lượng tricanxi phosphat và canxi cacbonat xác định được nghiền cực nhỏ được thêm vào hỗn hợp phối trộn. Hỗn hợp phối trộn trung gian thu được được giữ ở nhiệt độ từ 26°C đến 48°C trong điều kiện khuấy vừa phải trong khoảng thời gian không quá 6 giờ trước khi được thêm vào hỗn hợp phối trộn protein chứa nước được mô tả dưới đây.

Hỗn hợp phối trộn protein chứa nước sau đó được điều chế bằng cách gia nhiệt 573kg nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 48°C đến 60°C, và sau đó thêm protein

nước sữa tách riêng vào trong điều kiện khuấy (38,8kg) và lượng xác định protein nước sữa cô đặc. Sau đó, và trong điều kiện khuấy, toàn bộ hỗn hợp phối trộn trung gian mô tả ở trên được thêm vào hỗn hợp phối trộn protein. Sau đó, các thành phần sau đây được thêm vào hỗn hợp phối trộn thu được này theo thứ tự sau đây: kali xitrat, dikali phosphat monokali phosphat, magie phosphat, natri clorua, kali clorua, kali iodua và sucroza. Sau đó không ít hơn 5 phút, độ pH của hỗn hợp phối trộn được điều chỉnh đến giá trị từ 6,60 đến 6,80 bằng cách sử dụng dịch lỏng KOH 1N, và sau đó được giữ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 51°C đến 60°C, trong khoảng thời gian không quá 2 giờ trước công đoạn xử lý tiếp theo.

Hỗn hợp phối trộn được điều chỉnh độ pH sau đó được làm đồng nhất bằng cách sử dụng một hoặc nhiều thiết bị đồng nhất tiếp nối nhau trên nối tiếp nhau ở áp suất từ 1000 đến 4000psig cùng với hoặc không có sự đồng nhất giai đoạn hai ở hai áp suất từ 100 đến 500psig, sau đó được xử lý nhiệt bằng quy trình HTST (thời gian ngắn nhiệt độ cao, 74°C trong 16 giây) hoặc UHTST (thời gian ngắn nhiệt độ siêu cao, từ 132°C đến 154°C trong thời gian từ 5 đến 15 giây). Sự lựa chọn UHTST hoặc HTST thường được tiến hành dựa vào việc xem xét khả năng chống chịu sinh học của mỗi thành phần trong sữa. Sau bước xử lý nhiệt thích hợp, mẻ sữa được làm lạnh trong thiết bị làm lạnh dạng tấm xuống nhiệt độ từ 0°C đến 5,0°C và sau đó chuyển tới thùng giữ lạnh, mà ở đó được xét nghiệm phân tích và sau đó chuẩn hoá theo các tiêu chuẩn về thành phẩm, trong đó bao gồm việc thêm dung dịch axit ascorbic và dịch lỏng vitamin tan được trong nước và dịch lỏng khoáng dạng vết, mà tất cả chúng được điều chế riêng biệt trước khi thêm vào mẻ sữa được làm lạnh đã mô tả ở trên.

Dung dịch axit ascorbic được điều chế bằng cách thêm lượng axit ascorbic xác định vào 11,1kg dịch lỏng KOH 1N trong điều kiện khuấy. Dịch lỏng vitamin tan được trong nước và khoáng chất dạng vết được điều chế bằng cách gia nhiệt 25,2kg nước thành phần tới khoảng nhiệt độ từ 37°C đến 48°C. Các vitamin và khoáng chất dạng vết tan được trong nước được thêm vào nước tạo thành hỗn hợp phối trộn trước bao gồm m-inositol taurin, niacinamit, kẽm sulfat, canxi pantothenat, sắt sulfat, đồng sulfat, riboflavin, thiamin hydroclorua, pyridoxin hydroclorua, axit folic, mangan sulfat, biotin, natri selenat, và xyanocobalamin. Như đã nêu trên, cả hai dịch lỏng sau đó được thêm vào mẻ sữa đã làm lạnh, rồi khuấy đều. Như một phần của sự chuẩn hoá mẻ sữa, lượng thích hợp của nước pha loãng sau đó được thêm vào mẻ sữa cho tổng lượng chất rắn

cuối cùng là 31%, và pH được điều chỉnh đến 7,1 bằng dịch lỏng KOH 1N. Mẻ sữa sản xuất được được đổ vào thùng chứa có kích thước thích hợp để chứa 5ml sản phẩm.

Các dịch cô đặc bổ dưỡng giống như sữa mẹ theo ví dụ được kết hợp với sữa mẹ (5ml dịch cô đặc với 20-25 ml sữa mẹ). Sữa mẹ được bổ sung này sau đó được cho trẻ sinh non dùng để cung cấp lutein với lượng từ 7 đến 300µg/kg/ngày. Sữa công thức này cải thiện sức khỏe võng mạc và sự phát triển thị lực như được mô tả trong bản mô tả, bao gồm việc làm giảm nguy cơ mắc bệnh lý võng mạc ở trẻ sinh non.

Các ví dụ 5.1-5.3

Ví dụ này minh họa sữa công thức dùng cho trẻ em sinh non, sẵn sàng để dùng theo một phương án của sáng chế. Sữa công thức này giống như sữa công thức dùng cho trẻ sinh non Similac® Special Care® Advance® có chứa sắt, một loại sữa công thức dùng cho trẻ em sinh non được tạo ra bởi Abbott Laboratories, Columbus, Ohio, ngoại trừ nồng độ lutein tăng lên và do đó các tỷ lệ của lutein với axit docosahexaenoic cũng cao hơn.

Sữa công thức dùng cho trẻ em sinh non bao gồm sữa không béo, các sirô ngô dạng rắn, lactoza, các triglyxerit mạch trung bình, protein nước sữa đậm đặc, dầu đậu tương, dầu dừa, dầu *C. cohnii* (nguồn axit docosahexaenoic), dầu *M. alpina* (nguồn axit arachidonic), canxi phosphat, canxi cacbonat, kali xitrat, axit ascorbic, magie clorua, lecithin đậu tương, các mono- và diglyxerit m-inositol, natri xitrat, tảo caragen, sắt sulfat, cholin bitartrat, taurin, cholin clorua, niacinamit, d-alphatocopheryl axetat, L-Camitin, kẽm sulfat, kali clorua, kali phosphat bazơ hai lần, canxi pantothenat, đồng sulfat, vitamin A palmitat, riboflavin, thiamin clorua hydroclorua, pyridoxin hydroclorua, axit folic, beta-caroten, mangan sulfat, biotin, phyloquinon, natri selenat, vitamin D3, xyanocobalamin và các nuclcotit (xytidin 5'-monophosphat, đinatriguanosin 5'-monophosphat, đinatri uridin 5'-monophosphat, adenosin 5'-monophosphat).

Các thành phần nêu trên được phối chế cùng với nhau bằng các phương pháp thông thường để đưa ra profin dinh dưỡng sau đây:

	Ví dụ 5.1	Ví dụ 5.2	Ví dụ 5.3
Các chất dinh dưỡng	Lượng tính theo 100kcal (hoặc 123ml)	Lượng tính theo 100kcal (hoặc 123ml)	Lượng tính theo 100kcal (hoặc 123ml)

Protein (từ sữa không có chất béo, protein nước sữa cô đặc)	3,00g	3,00g	3,00g
Chất béo (hình thành hỗn hợp 50:30:18,3 của dầu MCT, dầu đậu tương và dầu dừa) ---- mg DHA, ---- mg ARA; 700 mg axit linoleic	5,43g	5,43g	5,43g
Hydrat cacbon (nguồn-hỗn hợp của chất rắn sirô ngô, lactoza với tỷ lệ 50:50)	10,3	10,3	10,3
Lutein	18,4 mg	37 mg	9141 mg
Vitamin A	1250 IU	1250 IU	1250 IU
Vitamin D	150 IU	150 IU	150 IU
Vitamin E	4,0 IU	4,0 IU	4,0 IU
Vitamin K	12 mg	12 mg	12 mg
Thiamin	250 mg	250 mg	250 mg
Riboflavin	620 mg	620 mg	620 mg
Vitamin B6	250 mg	250 mg	250 mg
Vitamin B12	0,55 mg	0,55 mg	0,55 mg
Niacin	5000 mg	5000 mg	5000 mg
Axit folic	37 mg	37 mg	37 mg
Axit patothenic	1900 mg	1900 mg	1900 mg
Biotin	37,0 mg	37,0 mg	37,0 mg
Axit ascorbic	37 mg	37 mg	37 mg
Cholin	10 mg	10 mg	10 mg
Inositol	40,0 mg	40,0 mg	40,0 mg
Canxi	180 mg (9,0 mEq)	180 mg (9,0 mEq)	180 mg (9,0 mEq)
Phospho	100 mg	100 mg	100 mg
Magie	12,0 mg	12,0 mg	12,0 mg
Sắt	1,8 mg	1,8 mg	1,8 mg
Kẽm	1,50 mg	1,50 mg	1,50 mg
Mangan	12 mg	12 mg	12 mg
Đồng	250 mg	250 mg	250 mg
Iot	6 mg	6 mg	6 mg
Selen	1,8 mg	1,8 mg	1,8 mg
Natri	43 mg (1,9 mEq)	43 mg (1,9 mEq)	43 mg (1,9 mEq)
Kali	129 mg (3,3 mEq)	129 mg (3,3 mEq)	129 mg (3,3 mEq)
Clorua	81 mg (2,3 mEq)	81 mg (2,3 mEq)	81 mg (2,3 mEq)
Tổng lượng lutein (mcg/lit khi dùng)	150	300	1150
Tổng DHA (mg/lit khi dùng)	112	112	115

Tỷ lệ lutein (mcg) : DHA (mg)	1,3:1	3:01	10:01
-------------------------------	-------	------	-------

Các sữa công thức sẵn sàng để dùng được lấy làm ví dụ (mật độ calo 812 kcal/lit) được dùng cho trẻ sinh non để cung cấp lutein với lượng nằm trong khoảng từ 7 đến 300 mg/kg một ngày. Sữa công thức này được dùng cải thiện sức khỏe của mắt như được mô tả trong bản mô tả, và đặc biệt có ích khi được dùng cho trẻ sinh non để giảm nguy cơ mắc bệnh lý võng mạc ở trẻ đẻ non và hỗ trợ bảo vệ mắt khỏi ánh sáng tự nhiên hoặc nhân tạo, đặc biệt là tia cực tím.

Thí nghiệm

Nghiên cứu được tiến hành để so sánh nồng độ lutein trong huyết tương ở trẻ em được nuôi bằng sữa mẹ với nồng độ lutein trong huyết tương ở trẻ em được nuôi bằng sữa công thức theo sáng chế. Trẻ được dùng một trong ba loại sữa được xác định bằng nồng độ lutein là 32,6 mcg/lit (L1), 52,6 mcg/lit (L2), hoặc 14,6 mcg/lit (đối chứng-CTRL). Các nhóm trẻ được nghiên cứu và nồng độ lutein trong huyết tương thu được được tổng kết trong bảng dưới đây.

Các nhóm được nuôi	Lutein huyết tương	
	Ngày nghiên cứu thứ 1	Ngày nghiên cứu thứ 56
Nhóm đối chứng (CLTR)-không thêm lutein Tổng lượng lutein có sẵn 14,6 mcg/lit lutein	1,37 ±0,29 a (0,40-5,10) 20	2,17 ± 0,12 (1,16-3,25) 18
Sữa L1 Lượng lutein bổ sung xấp xỉ 18 mcg/lit Lượng lutein vốn có xấp xỉ 14,6 mcg/lit Tổng lượng lutein 31,6 mcg/lit	0,78 ±0,09 a (0,27-2,09) 24	2,21 ± 0,16a (0,20-3,61) 22
Sữa L2 Lượng lutein bổ sung xấp xỉ 38 mcg/lit Lượng lutein vốn có xấp xỉ 14,6 mcg/lit Tổng lượng lutein 52,6 mcg/lit	0,97 ±0,13 a (0,20-2,31) 21	3,25 ± 0,26b (0,60-4,70) 19
Sữa mẹ (HM) Lutein 6,5-107,8 mcg/lit	6,53 ±0,54b (1,69-14,12) 24	5,88 ± 0,77c (0,49-20,09) 26

Các giá trị được trình bày là giá trị trung bình ± SEM, các giá trị (nhóm) n trong một cột với chữ viết kiểu số mũ không có sự khác biệt ký tự thông thường ($p < 0,05$). Xem phần chữ cho các giá trị p thực sự. Các so sánh thống kê giữa các nhóm

trẻ dùng sữa công thức được thực hiện bằng cách sử dụng phép phân tích KruskalWallis. Các so sánh giữa các nhóm trẻ dùng sữa công thức và nhóm trẻ dùng sữa mẹ được tiến hành bằng cách sử dụng phép phân tích tổng hàng Wilcoxon.

Nồng độ lutein trong huyết tương (vào ngày 56 của nghiên cứu) được sử dụng làm biến số đầu tiên trong nghiên cứu. So sánh đầu tiên là sự khác biệt trong nồng độ lutein trong huyết tương giữa nhóm trẻ dùng mẫu sữa L2 và các nhóm trẻ dùng sữa đối chứng. Các so sánh thứ hai bao gồm các sự khác biệt trong nồng độ lutein trong huyết tương giữa các nhóm sữa (CTRL, L1, L2) và sự khác biệt giữa các nhóm trẻ dùng sữa công thức dùng cho trẻ em và các nhóm trẻ dùng sữa mẹ. Nồng độ lutein trong huyết tương vào ngày 56 trên tổng số 85 trẻ em (CTRL, n=18; L1, n=22; L2, n=19; HM, n=26) được sử dụng trong các phân tích này và các kết quả được báo cáo là giá trị trung bình $\pm$ SEM trong bảng bên dưới.

Các trẻ em trong nhóm trẻ dùng sữa L2 có nồng độ lutein trong huyết tương cao hơn một cách đáng kể ($p<0,05$) so với các trẻ em trong các nhóm trẻ dùng sữa L1 và nhóm trẻ em dùng sữa đối chứng CTRL. Lutein trong huyết tương không khác nhau giữa các nhóm trẻ dùng sữa L1 và nhóm trẻ dùng sữa đối chứng CTRL. Nhóm trẻ dùng sữa mẹ có nồng độ lutein trong huyết tương cao hơn so với các nhóm trẻ dùng sữa đối chứng CTRL ($p<0,0001$), L1 ($p<0,0001$), và L2 ($p=0,0052$). Nồng độ lutein trong huyết tương có liên quan một cách có ý nghĩa với lượng lutein uống vào ($r=0,436$, $p=0,0014$). Lượng lutein uống vào và đáp ứng huyết tương từ nghiên cứu cùng được tổng kết trong Fig. 1.

Dữ liệu từ nghiên cứu chỉ ra rằng trong sữa công thức dùng cho trẻ em lutein có tính sinh khả dụng thấp hơn một cách ngạc nhiên so với lutein trong sữa mẹ (xem Fig. 1). Do đó, để sữa công thức dùng cho trẻ em sản sinh nồng độ lutein trong huyết tương ở trẻ em giống như được sản sinh ở trẻ em được nuôi bằng sữa mẹ, thì sữa công thức dùng cho trẻ em phải được phối chế để chứa lutein với lượng ít nhất bằng khoảng $50\mu\text{g/lit}$, tốt hơn là từ $100\mu\text{g/lit}$ tới $200\mu\text{g/lit}$.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Sữa công thức dùng cho trẻ em chứa chất béo, protein, hydrat cacbon, vitamin, và khoáng chất, và, lutein ở dạng sẵn sàng để dùng với lượng ít nhất khoảng 50 mcg/lit và axit docosahexaenoic với lượng nằm trong khoảng từ 72 đến 360 mg/lit, trong đó tỷ lệ trọng lượng của lutein (mcg) với axit docosahexaenoic (mg) nằm trong khoảng từ 1:2 đến khoảng 10:1, và trong đó sữa công thức này không chứa phospholipit của trứng.
2. Sữa công thức theo điểm 1, trong đó sữa công thức này chứa lutein bổ sung với lượng nằm trong khoảng từ 50 đến khoảng 1150 mcg/lit.
3. Sữa công thức theo điểm 1, trong đó sữa công thức này chứa axit docosahexaenoic với lượng nằm trong khoảng từ 72 đến khoảng 144 mg/lit.
4. Sữa công thức theo điểm 1, trong đó tỷ lệ trọng lượng của lutein (mcg) với axit docosahexaenoic (mg) nằm trong khoảng từ 1,5:1 đến khoảng 10:1.
5. Sữa công thức theo điểm 1, trong đó tỷ lệ trọng lượng của lutein (mcg) với axit docosahexaenoic (mg) nằm trong khoảng từ 2:1 đến khoảng 5:1.
6. Sữa công thức theo điểm 1, trong đó sữa công thức này có mật độ calo nằm trong khoảng từ 20 đến 30 kcal/aoxo dịch lỏng (676 đến 1014 kcal/lit dịch lỏng).
7. Sữa công thức theo điểm 1, trong đó sữa công thức này chứa hỗn hợp gồm lutein tự do và zeaxanthin tự do từ cùng một nguồn là phần chiết kết tinh của *Tagetes erecta*, trong đó lutein tự do có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 85% đến 95% trọng lượng hỗn hợp và zeaxanthin tự do có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến khoảng 15% trọng lượng hỗn hợp.
8. Sữa công thức theo điểm 1, trong đó sữa công thức này ở dạng bột.
9. Sữa công thức theo điểm 1, trong đó sữa công thức này ở dạng lỏng.
10. Sữa công thức theo điểm 1, trong đó lutein này bao gồm lutein bổ sung với lượng chiếm ít nhất 25% trọng lượng.
11. Sữa công thức dùng cho trẻ em chứa chất béo, protein, hydrat cacbon, vitamin, khoáng chất, lutein ở dạng sẵn sàng để dùng với lượng ít nhất khoảng 50 mcg/lit và axit docosahexaenoic với lượng nằm trong khoảng từ 72 đến 130 mg/lit, trong đó tỷ lệ trọng lượng của lutein (mcg) với axit docosahexaenoic (mg) nằm trong khoảng từ 1:2 đến

khoảng 10:1, và trong đó sữa công thức này không chứa phospholipit của trứng.

12. Sữa công thức theo điểm 11, trong đó sữa công thức này chứa lutein với lượng nằm trong khoảng từ 50 đến khoảng 1150 mcg/lit.

13. Sữa công thức theo điểm 11, trong đó sữa công thức này chứa lutein với lượng nằm trong khoảng từ 100 đến khoảng 200 mcg/lit.

14. Sữa công thức theo điểm 11, trong đó tỷ lệ trọng lượng của lutein (mcg) với axit docosahexaenoic (mg) nằm trong khoảng từ 1,5:1 đến khoảng 10:1.

15. Sữa công thức theo điểm 11, trong đó tỷ lệ trọng lượng của lutein (mcg) với axit docosahexaenoic (mg) nằm trong khoảng từ 2:1 đến khoảng 5:1.

16. Sữa công thức theo điểm 11, trong đó sữa công thức này có mật độ calo nằm trong khoảng từ 20 đến 30kcal/aoxơ dịch lỏng (676 đến 1014 kcal/lit dịch lỏng).

17. Sữa công thức theo điểm 11, trong đó sữa công thức này ở dạng bột.

18. Sữa công thức theo điểm 11, trong đó sữa công thức này ở dạng lỏng.

19. Sữa công thức theo điểm 11, trong đó lutein này chứa lutein bổ sung với lượng chiếm ít nhất 25% trọng lượng.

20. Sữa công thức theo điểm 11, trong đó sữa công thức này chứa hỗn hợp gồm lutein tự do và zeaxanthin tự do từ một nguồn duy nhất là dịch chiết dạng tinh thể của *Tagetes erecta*, trong đó lutein tự do có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 85% đến 95% trọng lượng hỗn hợp và zeaxanthin tự do có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% đến khoảng 15% trọng lượng hỗn hợp.

Fig. 1

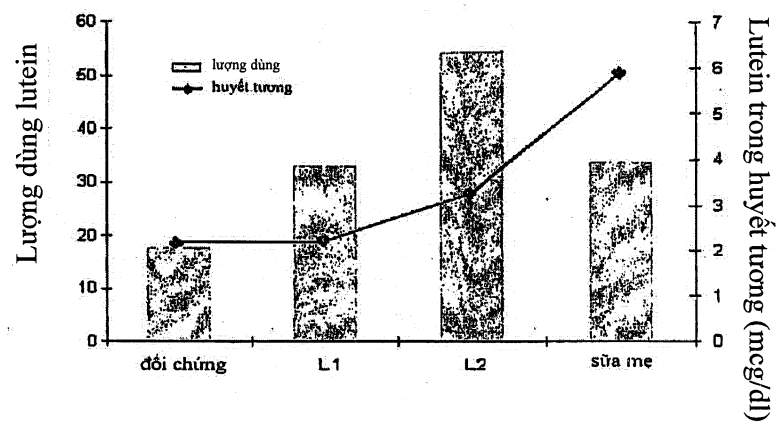


Fig. 2

