



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201036618 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：099120150

(22)申請日：中華民國 91 (2002) 年 09 月 09 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/7016(2006.01)

A61K9/08 (2006.01)

A23L1/30 (2006.01)

(30)優先權：2001/09/07 日本 2001-272463

2002/03/15 日本 2002-073141

2002/05/31 日本 2002-160602

(71)申請人：明治乳業股份有限公司 (日本) MEIJI DAIRIES CORPORATION (JP)

日本

(72)發明人：水本憲司 MIZUMOTO, KENJI (JP)；佐佐木一 SASAKI, HAJIME (JP)；繁久枝

KUME, HISAE (JP)；山口真 YAMAGUCHI, MAKOTO (JP)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：24 項 圖式數：17 共 61 頁

(54)名稱

用於控制血糖值之營養組合物

NUTRITIONAL COMPOSITION FOR CONTROLLING BLOOD SUGAR LEVEL

(57)摘要

一種用於控制血糖值之營養組合物，係含有蛋白質、脂質與碳水化合物，其中蛋白質、脂質與碳水化合物所提供的能量百分比分別為 10 至 25%，20 至 35%與 40 至 60%；油酸在脂質能量百分比中占 60 至 90%，巴拉金糖和/或崔哈魯勒斯(trehalulose)在碳水化合物能量百分比中占 60 至 100%。本組合物可有效用於營養管理或做為罹患糖尿病與葡萄糖不耐症之病患的口服或管道餵食營養、或用於肥胖的預防、一種治療性膳食、一種糖尿病病患居家的膳食、一種肥胖預防膳食或一種符合健康要求的食物。



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201036618 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：099120150

(22)申請日：中華民國 91 (2002) 年 09 月 09 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/7016(2006.01)

A61K9/08 (2006.01)

A23L1/30 (2006.01)

(30)優先權：2001/09/07 日本 2001-272463

2002/03/15 日本 2002-073141

2002/05/31 日本 2002-160602

(71)申請人：明治乳業股份有限公司 (日本) MEIJI DAIRIES CORPORATION (JP)

日本

(72)發明人：水本憲司 MIZUMOTO, KENJI (JP)；佐佐木一 SASAKI, HAJIME (JP)；繁久枝

KUME, HISAE (JP)；山口真 YAMAGUCHI, MAKOTO (JP)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：24 項 圖式數：17 共 61 頁

(54)名稱

用於控制血糖值之營養組合物

NUTRITIONAL COMPOSITION FOR CONTROLLING BLOOD SUGAR LEVEL

(57)摘要

一種用於控制血糖值之營養組合物，係含有蛋白質、脂質與碳水化合物，其中蛋白質、脂質與碳水化合物所提供的能量百分比分別為 10 至 25%，20 至 35%與 40 至 60%；油酸在脂質能量百分比中占 60 至 90%，巴拉金糖和/或崔哈魯勒斯(trehalulose)在碳水化合物能量百分比中占 60 至 100%。本組合物可有效用於營養管理或做為罹患糖尿病與葡萄糖不耐症之病患的口服或管道餵食營養、或用於肥胖的預防、一種治療性膳食、一種糖尿病病患居家的膳食、一種肥胖預防膳食或一種符合健康要求的食物。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明乃關於一種用於具有不正常葡萄糖不耐症之糖尿病病患或人群、或避免肥胖之營養組合物。

【先前技術】

近年來，日本由於飲食習慣的西化，罹患糖尿病的病患數量正逐漸上升。據報導該數量(包括潛在的病患)已達到1千5百萬。在糖尿病的治療中，膳食治療是必須的。其目的在於儘可能使病患的新陳代謝障礙正常化、胰島素分泌低下或胰島素抗性(其為造成糖尿病的因子之一)的導正、或避免或抑制血管併發症的發展。在60至80%的糖尿病病例中，肥胖是其誘因。既然過量胰島素的分泌可以在許多肥胖者中發現，這裡產生了一種可能性，亦即當肥胖的程度超過一個預測值時，胰島素的分泌量將趨於過高，並使糖尿病進一步惡化[Food Style 21, pp. 46, 2002.5 (Vol. 6 No. 5)]。

在美國，從1980年代後半期至1990年代早期，隨著臨床營養科學的進步發展出了許多對付各種罹病之口服或管道餵食(腸道)營養補充物。實例包括了用於糖尿病病患的"葡勝鈉(Glucerna)"，用於具有腎臟疾病且無法接受人工透析之"Suplena"，用於具有腎臟疾病且無法接受人工透析之"Nepro"，用於處於發病期之所有病患的"Perative"，用於處於發病期，特別是消化道傷害之病患的"AlitraQ"，與用於具有AIDS者之"Advera"。近幾年中，用於急性呼吸痛苦

症狀(ARDS)之病患"OXEPA"亦出現於市場中。這些產品在美國的佔有率超過了對付各種罹病之口服或管道餵食(腸道)營養補充物的70% [Food Style 21, pp 54, 1991.1 (Vol. 3 No. 1)]。在日本，換句話說，市場上有可用於燒傷病患之厚實流體膳食"YH-80"，"Fibrene YH"較YH-80具有接近於典型膳食的組合物，"Renalene"可使用於腎臟功能消退之病患，"美貝勒斯C (Meibalance C)"乃專為年長者設計之完全營養液體膳食[FOOD Style 21, pp. 58, 1991.1 (Vol. 3 No. 1)]，與使用於無意識病患之液態高營養流體膳食[ISO TO RINSHO 29 (17): 4529-4543, 1995]。然而，日本市場中並無使用於糖尿病病患之流體膳食，如"葡勝鈉(Glucerna)"。

許多的病患已使用流體膳食，但適合於糖尿病病患的膳食卻很少。舉例來說，用於糖尿病病患之營養組合物含有預測能量百分比之蛋白質、脂質與碳水化合物，並添加有黏稠之可溶性食物纖維與菊糖或其水合物(日本專利公開編號第11-18725)。

因此，本發明之目的之一在於提供一種可有效用於營養管理與罹患不正常葡萄糖代謝病患之血糖值控制、或用於肥胖的預防之營養組合物。更特別的是，本發明之目的在於提供一種用於具有不正常葡萄糖不耐症之糖尿病病患、或用於肥胖的預防之營養組合物，該組合物可有效抑制餐後血糖值因低胰島素分泌與胰島素抗性所造成的陡昇，並用來改善可長時間反應出血糖值之糖化血紅素(HbA1c)值。

【發明內容】

巴拉金糖是一種異雙糖，其中葡萄糖與果糖形成 α -1,6鍵結。類似於蔗糖，它的消化與吸收和葡萄糖與果糖一樣 [Toshinao Aida等人：日本社會之營養與食品科學期刊，Vol, 36 (3), 169-173, 1983]。既然巴拉金糖的水解速率是這糖水解速率的1/5 [Tsuji Y.等人：營養科學與維生素學期刊，32, 93-100, 1986]，進食巴拉金糖後許多小時內的血糖與胰島素值應可維持在預測值內 [Kawai, K.等人：內分泌學，日本，32 (6), 933-936, 1985]。

崔哈魯勒斯(trehalulose)是一種異雙糖，其中葡萄糖與果糖形成 α -1,1鍵結。其為一種可消化性非腐爛性甜味劑，其生理學上的特性極類似於巴拉金糖者。類似於巴拉金糖，其可如葡萄糖與果糖一般被小腸中的異麥芽糖酵素消化與吸收。崔哈魯勒斯(trehalulose)在小腸中的水解速率為蔗糖的1/3，並約為巴拉金糖的2倍 [Yamada K., Shinohara H.等人：國際營養報告，32 (5), 1211-1219, 1985]。

日本厚生省(衛生、勞工與社會福利部)已建議勞工的飽和脂肪酸(SFA：棕櫚酸，硬脂酸與類似成分)：單元不飽和脂肪酸(MUFA：油酸與類似成分)：多元不飽和脂肪酸(PUFA：亞麻油酸、次亞麻油酸與類似成分)的進食比例從1：1.5：1改變至3：4：3，n-6系列脂肪酸：n-3系列脂肪酸的比例調整至4：1。上述改變已在日本進行，食用含有比例高達1.5 MUFA之膳食是很難以達到的。

本發明者因此製備了一種具有特殊能量比例、含有蛋白

質、脂質與碳水化合物的營養組合物，並研究其對斷食之正常動物血糖值的影響。結果該營養組合物顯示出類似於葡勝鈉(Glucerna)(一種用於糖尿病病患之商業化流體膳食)抑制血糖值增加的作用。在本研究中使用實驗性糖尿病模式動物與突發性糖尿病模式動物進行本營養組合物對血糖值上升抑制作用與不正常情形緩和效果的結果顯示，該營養組合物具有類似於葡勝鈉(Glucerna)抑制血糖值增加的作用，同時，相較於葡勝鈉(Glucerna)具有顯著的脂質代謝改善作用。以正常的健康患者進行本營養組合物的單一口服投與測試時，其投與後的胰島素值仍然很低。再者，進一步研究其對正常動物內臟脂肪累積的作用時發現，其對內臟脂肪累積的作用的抑制效果優於葡勝鈉(Glucerna)與美貝勒斯C (Meibalance C)。從上述結果發現該營養組合物可有效控制患有糖尿病或葡萄糖不耐症之病患的血糖值，或用於肥胖的預防，其使本發明更趨完整。

在本發明中提供了一種用於控制血糖值之營養組合物，係含有蛋白質、脂質與碳水化合物，其中蛋白質、脂質與碳水化合物所提供的能量百分比分別為10至25%，20至35%與40至60%；油酸在脂質能量百分比中占60至90%，巴拉金糖和/或崔哈魯勒斯(trehalulose)在碳水化合物能量百分比中占60至100%。

【實施方式】

本發明之營養組合物(其在此將稱為"營養組合物"或"組合物")含有10至25%能量百分比之蛋白質，以佔組合物

10至20%較為理想。

蛋白質的實例包括乳蛋白、植物衍生蛋白與大豆蛋白或其水解物。在這些蛋白質中，乳蛋白是較為理想的。乳蛋白的實例包括MPC(乳蛋白濃縮物)、酪蛋白、乳清蛋白、與酪蛋白鎂與其水解物，與發酵乳及一種來自發酵乳(鮮起司、夸克(quark)等等)但移除乳清的成分(日本專利早期公開第5-252896號)。

乳清蛋白的實例包括經由濃縮與乾燥乳清得到的乳清粉末、以超濾法濃縮乳清然後乾燥得到的乳清蛋白濃縮物(WPC)、自乳清中移除脂肪再經超濾法濃縮得到的去脂乳清蛋白濃縮物(低脂與高蛋白含量)、自乳清中僅選擇性分離出蛋白之乳清蛋白分離物、以奈濾法濃縮得到之去鹽乳清、與礦物質濃縮乳清，其中衍生自乳清的礦物質成分已經濃縮。

本發明之營養組合物所含有的脂質佔組合物之能量百分比的20至35%，以20至30%較為理想。該比例乃根據日本建議每日營養素攝取量第6修訂版所訂立。為了增加單元不飽和脂肪酸(MUFA)在脂質之脂肪酸組合物中的含量，在此將能量百分比60至90%的油酸(一種單元不飽和脂肪酸)加入脂質中，以60至80%較為理想。富含油酸脂質來源的實例包括高油酸葵花油、油菜籽油、橄欖油、高油酸紅花油、大豆油、玉米油與棕櫚油，每一種都含有高含量油酸。富含油酸的脂質來源為營養控制油脂或脂肪(NOF的產品)。葵花油、油菜籽油、橄欖油及與橄欖油得混合物亦極為有用。

至於另一種脂質，衍生自牛乳或卵磷脂(衍生自大豆或蛋黃)之磷脂質是較為理想的。

乳磷脂質僅存在於乳脂肪球膜上(MFGM)。含有許多MFGM之乳磷脂質的實例包括冷凍乾燥以超濾法(UF)與微濾法(MF)組合使用製備之WPI的副產物(MF滯留物)，與自乳清鮮乳油移除白脫油後得到的部分(白脫乳清)。亦可使用以乙醇萃取白脫乳清數次、繼之以濃縮處理得到之脂質部分，或一丙酮不溶部份(α -脂質：安佳的產品/紐西蘭)。

卵磷脂在化學上指的是磷脂醯膽鹼(PC)，但他通常指4種化合物的混合物，亦即PC、磷脂醯乙醇胺(PE)、磷脂醯肌醇(PI)與磷脂酸(PE)、與其他磷脂質。在本發明中，這些卵磷脂皆可使用。此外，含有丙酮不溶性部份之脂卵磷脂泥(做為磷脂質純度的指示劑)含62至65%的磷脂質，高純度卵磷脂粉末含有95%或更多的磷脂質，分餾卵磷脂具有更多的磷脂醯膽鹼含量。

本發明之組合物含有n-6系列之多元不飽和脂肪酸與n-3系列多元不飽和脂肪酸。這些多元不飽和脂肪酸的含量以佔脂肪酸組成的10至40%較為理想，10至30%更為理想。舉例來說，這些多元不飽和脂肪酸可以佔脂肪酸組成含量約20%的比例來添加。

關於營養組合物的脂肪組成，n-6系列之多元不飽和脂肪酸與n-3系列多元不飽和脂肪酸可以約5：1至1：1的比例來添加，以約4：1較為理想。為了達到該比例，可建議加入含有高比例n-3系列 α -次亞麻油酸之紫蘇油或亞麻仁

油。亦可使用富含DHA之鯷魚油或鮭魚油。

在本發明中，使用至少一種選自下列群組之脂肪，乳磷脂質、大豆卵磷脂、高油酸葵花油與紫蘇油是較為理想的。

本發明之營養組合物中，碳水化合物是以能量百分比40至60%的比例添加的，以50至60%較為理想。該能量百分比大約符合日本人之建議每日營養素攝取量，第6修訂版。就碳水化合物而言，可使用巴拉金糖、崔哈魯勒斯(trehalulose)或其混合物。巴拉金糖、崔哈魯勒斯(trehalulose)或其混合物是以能量百分比60至100%的比例添加的，以60至80%較為理想。

另一個碳水化合物的實例包括糖醇(葡萄糖醇、木糖醇與麥芽糖醇)、海藻糖、異麥芽糖醇、麥芽糊精、加工澱粉、直鏈澱粉、樹薯澱粉、果糖和乳糖、與其混合物。在這些糖中，麥芽糊精、木糖醇與其混合物是較為理想的。麥芽糊精是澱粉或玉米澱粉在酸水解或酵素水解過程中得到的中間產物，其DE值為20或更低。

本發明之營養組合物可進一步含有食物纖維。食物纖維可以是水溶性食物纖維或非水溶性食物纖維。水溶性食物纖維的實例包括限制性消化之糊精、果膠、聚葡甘露糖、褐藻酸、褐藻酸水解產物、關華豆膠、關華豆膠酵素水解之產物、聚半乳甘露糖。限制性消化之糊精是較為理想的，因為它可以很容易加入食品中而不擾亂食品的加工。非水溶性食物纖維的實例包括結晶化纖維素、大豆蛋白纖維

、小麥麩、玉米纖維與跳動纖維。

本發明之營養組合物可含有維生素與礦物質，其含量可依據標準流體膳食而定。維生素包括維生素B₂、菸鹼醯胺、維生素B₆、泛酸鈣、葉酸、維生素B₁₂、維生素A脂肪酸酯、維生素D₃、 α -維生素E、維生素K₂、L-抗壞血酸鈉與 β -胡蘿蔔素。礦物質包括鈣、磷酸、鐵、鈉、鉀、氯與鎂與天然存在的微量元素，舉例來說，酵母菌礦物質如銅、鋅、硒、錳與鉻。亦可使用葡萄糖酸銅與葡萄糖酸鋅。

本發明之營養組合物具有約300至1000 mOsm/L的滲透壓，舉例來說，約300至750 mOsm/L。在室溫下測量時，營養組合物之黏稠度介於約為5至40 mPa·s，特別是介於5至20 mPa·s間。

營養組合物的熱量以介於約0.7至3千卡/毫升間較為理想，特別是1至1.5千卡/毫升。

營養組合物以可直接使用的形式較為理想。此種形式的組合物可以經由鼻-胃以及空腸或口服的管道來餵食。該營養組合物可以是下列不同之形式如果汁類飲料或奶昔類飲料。營養組合物可以是可溶性粉末，其可在使用前再重組。

營養組合物可以含有不同的風味(如香草)、甜味劑與其他添加物。就人工甜味劑而言，可使用阿斯巴甜或類似物。

可添加5至500毫克(0.005至0.5%)具有糞便味降低效果之洋菇萃取物，以及10至200微克(0.00001至0.0002%)之類胡蘿蔔素製備物(如 α -胡蘿蔔素、 β -胡蘿蔔素、番茄紅素與葉

黃素)做為營養強化。

就抗氧化劑而言，可添加兒茶素或多酚。

可藉由上述混合比例混合蛋白質、脂質與碳水化合物來製備營養組合物。在此處，可將乳化劑加入混合物中。

可使用本技藝中所熟知的方法來取得本發明之營養組合物產品，譬如先以加熱法滅菌液態營養組合物，然後無菌充填於容器內(如UHT滅菌法與無菌包裝法)，或將液態營養組合物充填於容器內，然後加熱處理組合物與容器進行滅菌(如滅菌釜法)。

以液體的形式使用該產品時，需將均質化的組合物充填於一罐頭容器內，在以殺菌釜滅菌；或是再次於約140至145℃下滅菌約5至8秒、冷卻並無菌充填於一容器內。以粉末形式使用該產品時，需將均質化的組合物噴霧乾燥處理。以固體、瓊膠或類似的形式使用該產品時，則添加該產品並固化組合物。

本發明之營養組合物可有效用於營養管理或控制患有糖尿病或不正常葡萄糖代謝之病患的血糖值與肥胖預防。更特別的是，它可以有效用於罹患第一型糖尿病、第二型糖尿病、葡萄糖不耐症、手術後葡萄糖耐量疾病與減弱性葡萄糖耐量之病患的營養管理。該組合物亦可以用來控制他們的血糖值。該營養組合物亦可以用於具有高血糖症復發危險的病患，或做為糖尿病病患膳食療法的補充物。其亦可有效用來預防肥胖，因為肥胖將成為誘發糖尿病的危險因子之一。

在神經外科領域，許多的病患具有意識疾病並無法主動進食。若該病患年約40或更年長，其將面臨一些併發病。對這些具有意識疾病的病患來說，可經由腸道來投與營養素，其屬於較為生理性途徑的膳食攝取方式，因為他們的消化吸收能力較能免於受到傷害。因此，本發明之營養組合物在營養管理上扮演了重要的角色。在同時罹患腎衰竭的多重器官疾病(MODS)病患中，可能發生水·電解質不正常的情形，並在早期階段導致腸道營養障礙的情形。因此提供腎衰竭病患之液態營養組合物須特別注意到水·電解質的問題。本發明之營養組合物亦可做為該種需求之組合物。

報告指出不僅糖尿病病患，包括健康的人在進食後逐漸上昇的血糖值與胰島素的分泌皆會促進內臟脂肪的累積，其可能誘發生活形式相關疾病的發生，如血內脂過多、高血壓與動脈硬化。據此，根據餐後血糖值控制來準備膳食是糖尿病膳食療法的基礎，其對生活形式相關疾病的預防亦很重要。本發明之組合物可做為糖尿病病患的治療膳食或居家膳食、口服或管道餵食營養素、肥胖預防膳食或符合健康要求的食物(符合特殊健康需求以及具有營養功能需求之食物)。

投與病患之營養組合物須視他們的狀況、體重或年紀、或組合物是否僅為單一營養素而定。其使用劑量由負責的醫師決定。當營養組合物的使用是做為另一種食物的補充時，其每日劑量需降低，視其他食物的用量而定

本發明之營養組合物可以在一天內多次投與，譬如從2次至5次增加至每天的必需量，每天一次，或在一必要的期間內持續使用。

可藉由添加瓊膠至液態營養組合物中固化後，或藉由將水與瓊膠加入粉狀營養組合物並加熱與冷卻處理後來投與。固化營養組合物可做為正常固體膳食的替代物來食用，因為它可以在進食後產生飽足感。

實例

本發明將在下文中以實例和測試做更明確的說明。但本發明卻不限制為這些實例或受這些實例的限制。

實例 1

根據表1中所列出的原料含量來製備液體營養組合物。得到的組合物具有100千卡/100毫升的熱量，並含有能量百分比分別為23.7%、30.2%與46.1%的蛋白質、脂質與碳水化合物。脂質中油酸的所佔的能量百分比為70%，碳水化合物中的巴拉金糖為69%。該組合物乃做為測試中所用的營養組合物。

組合物中使用了乳蛋白濃縮物(MPC)(Fonterra產品/紐西蘭)、DMV之酪蛋白鹽、乳磷脂質(紐西蘭酪農原料有限公司)、限制消化性糊精(Matsutani化學工業)、高油酸葵花油(NOF股份有限公司產品)(油酸含：80%)，紫蘇油(NOF股份有限公司產品)(6%棕櫚酸、2%硬脂酸、19%油酸、12%亞麻油酸與60% α -次亞麻油酸)、與巴拉金糖(Shin

Mitsui糖)。

表 1

成分	粗原料	在100公克 基本混合物中
蛋白質	乳蛋白濃縮物(MPC) 酪蛋白鹽	5公克 1公克
脂質	營養調整油(含有10%紫蘇油) 乳磷脂質 大豆卵磷脂	3.0公克 0.1公克 0.3公克
碳水化合物	巴拉金糖 麥芽糊精 木糖醇	8公克 3公克 0.9公克
食物纖維	限制性消化性糊精	1.6公克
一般成分	風味 檸檬酸(調整pH值)	0.5公克 0.2公克
維生素	維生素A脂肪酸酯 維生素D ₃ α -維生素E(α -TE) 二苯甲醯噻胺氫氯化物 維生素B ₂ 維生素B ₆ 維生素B ₁₂ 菸鹼酸 泛酸 葉酸 維生素C 維生素K ₂ α -胡蘿蔔素 β -胡蘿蔔素 黃體素 番茄紅素	1.3毫克 0.005毫克 40毫克 4.7毫克 2.6毫克 3.7毫克 0.005毫克 29.4毫克 9.5毫克 0.49毫克 60.6毫克 0.11毫克 0.8微克 4.2微克 1.4微克 5.59微克
礦物質	氯化鈉 氫氧化鉀 硫酸鎂六水合物 檸檬酸鈉二水合物 硫酸亞鐵	100毫克 150毫克 10毫克 120毫克 5毫克

實例 2

根據表2中所列出的原料含量來製備液體營養組合物。

得到的組合物具有100千卡/100毫升的熱量，並含有能量百分比分別為24%、30%與46%的蛋白質、脂質與碳水化合物。脂質中油酸的所佔的能量百分比為70%，碳水化合物中的巴拉金糖為69%。該組合物乃做為測試中所用的營養組合物。

表 2

成分	粗原料	在100公克 基本混合物中
蛋白質	乳蛋白濃縮物(MPC)	3.5公克
	酪蛋白鹽	2.4公克
脂質	高油酸葵花油+紫蘇油	2.91公克
	乳磷脂質	0.1公克
	大豆卵磷脂	0.29公克
碳水化合物	巴拉金糖	7.01公克
	麥芽糊精	2.45公克
	木糖醇	0.9公克
食物纖維	限制性消化性糊精	1.88公克
一般成分	風味	0.5公克
	洋菇萃取物	0.05公克
	檸檬酸(調整pH值)	0.13公克
維生素	維生素A	250 IU
	維生素D	30 IU
	α-維生素E (α-TE)	13.1毫克
	維生素B ₁	0.96毫克
	維生素B ₂	0.6毫克
	維生素B ₆	0.4毫克
	維生素B ₁₂	1.1微克
	菸鹼酸	1.8毫克
	泛酸	1.2毫克
	葉酸	75微克
	維生素C	91毫克
	α-胡蘿蔔素	0.8微克
	β-胡蘿蔔素	4.2微克
	黃體素	1.4微克
	番茄紅素	5.6微克

礦物質	氯化鈉	100毫克
	硫酸亞鐵	5毫克
	鉻酵母	2毫克
	鋅酵母	5毫克
	磷酸二氫鉀	20毫克
	檸檬酸鈉二水合物	100毫克
	氫氧化鉀	100毫克

實例 3

根據表 3 中所列出的原料含量來製備液體營養組合物。得到的組合物具有 100 千卡 / 100 毫升的熱量，並含有能量百分比分別為 22%、30% 與 48% 的蛋白質、脂質與碳水化合物。脂質中油酸的所佔的能量百分比為 70%，碳水化合物中的巴拉金糖為 69%。該組合物乃做為測試中所用的營養組合物。

表 3

成分	粗原料	在 100 公克基本混合物中
蛋白質	乳蛋白濃縮物(MPC)	3.2 公克
	酪蛋白鹽	2.4 公克
脂質	高油酸葵花油 + 紫蘇油	2.9 公克
	乳磷脂質	0.1 公克
	大豆卵磷脂	0.29 公克
碳水化合物	巴拉金糖	8 公克
	麥芽糊精	3 公克
	木糖醇	0.9 公克
食物纖維	限制性消化性糊精	1.5 公克
一般成分	風味	0.4 公克
	洋菇萃取物	0.05 公克

維生素	維生素A	250 IU
	維生素D	30 IU
	α -維生素E (α -TE)	8毫克
	維生素B ₁	0.6毫克
	維生素B ₂	0.5毫克
	維生素B ₆	0.3毫克
	維生素B ₁₂	0.9微克
	菸鹼酸	1.6毫克
	泛酸	1.0毫克
	葉酸	50微克
	維生素C	45毫克
	α -胡蘿蔔素	0.8微克
	β -胡蘿蔔素	4.2微克
	黃體素	1.4微克
	番茄紅素	5.6微克
礦物質	氯化鈉	100毫克
	氫氧化鉀	100毫克
	磷酸二氫鉀	20毫克
	鉻酵母	2毫克
	鋅酵母	5毫克
	檸檬酸鈉二水合物	100毫克
	硫酸亞鐵	5毫克

實例4(粉狀營養組合物的製備)

在一蒸發機中，將53公斤由上述表3中所列出之原料含量製備的液體營養組合物濃縮成32公斤。以噴霧乾燥機處理得到的營養組合物濃縮物(排出氣體溫度：95℃，孔徑編號74，核心編號17)，可得到10公斤粉狀營養組合物。以上述類似的方式處理美貝勒斯C (Meibalance C)(表4)與葡勝鈉(Glucerna)(表5)，得到控制組的樣品。粉狀營養組合物、葡勝鈉(Glucerna)與美貝勒斯C (Meibalance C)的固含量分別為96.7%、95.3%與96.3%。每公克粉狀營養組合物、葡勝鈉(Glucerna)與美貝勒斯C (Meibalance C)粉末中所含有的能量分別為5.6千卡、5.5千卡與4.6千卡。

表 4：美貝勒斯 C (Meibalance C)

成分	粗原料	在100公克 基本混合物中
蛋白質	乳蛋白濃縮物(MPC)	4公克
碳水化合物	糊精	14.2公克
	蔗糖	0.4公克
脂質	植物油	2.8公克
食物纖維	限制性消化性糊精	1公克
礦物質	鉀	100毫克
	鈉	110毫克
	氯	140毫克
	鈣	110毫克
	磷	85毫克
	鎂	15毫克
	鐵	1毫克
維生素	維生素A	200 IU
	維生素D	20 IU
	維生素E	3毫克
	維生素B ₁	0.15毫克
	維生素B ₂	0.2毫克
	維生素B ₆	0.3毫克
	維生素B ₁₂	0.6微克
	菸鹼酸	1.6毫克
	泛酸	0.6毫克
	葉酸	50微克
	維生素C	16毫克

表 5：葡勝鈉 (Glucerna)

成分	粗原料	在100公克 基本混合物中
蛋白質	酪蛋白	4.2公克
碳水化合物	麥芽糊精	6.2公克
	果糖	1.7公克
脂質	葵花油+大豆油+大豆卵磷脂	5.56公克
食物纖維	限制性消化性糊精	1.4公克
礦物質	鉀	156毫克
	鈉	93.2毫克
	氯	144毫克
	鈣	70毫克
	磷	70毫克
	鎂	28毫克
	鐵	1.4毫克

維生素	維生素A	352 IU
	維生素D	28 IU
	維生素E	3.2 IU
	維生素B ₁	0.16毫克
	維生素B ₂	0.18毫克
	維生素B ₆	0.22毫克
	維生素B ₁₂	0.64微克
	菸鹼酸	2.12毫克
	泛酸	0.92毫克
	葉酸	42微克
	維生素C	21.2毫克

實例5(固化營養組合物的方法)

將2公克瓊膠(商品名"Agar Quick"; Ina Shokuhin產品)加入120公克實例4中所製備的粉狀營養組合物中，之後加入150 ml熱水(大約60°C)。攪拌混合物。以微波爐(商品名："RE-BM5W"; SAMSUNG產品)在500W高輸出功率下加熱處理反應混合物5分鐘後，置於冰箱中固化之。得到之營養組合物的熱量為672千卡。可視需要加以調整。瓊膠含量以0.5至2%較為理想。

測試1(對正常老鼠血糖值得影響)

(1)對5週大之Sprague-Dawley IGS雄鼠(Charles River，日本)進行預先抽血，2週後，以7週大老鼠的狀況進行測試。讓老鼠斷食18小時，然後分成兩組(n=6)，一組投與實例1中所製備的組合物，另一組控制組則投與葡勝鈉(Glucerna)，如此一來兩組間的平均血糖值將相等。

分別以探針經口強制投與12.5毫升/公斤之實例1中製備的組合物與葡勝鈉(Glucerna)予這兩組老鼠。以小型電極型之血糖值測定儀(商品名"Antosense II"; Bayer·Sankyo產品)來測量投與前(0分鐘)以及投與30分鐘、60分鐘、90分鐘與120分鐘後的尾部靜脈血糖值。葡勝鈉(Glucerna)

(Dynabott產品)含有能量百分比分別為16.4%、49.2%與34.4%(255千卡/250毫升)之蛋白質、脂質與碳水化合物。結果列於圖1中。

根據葡勝鈉(Glucerna)投與組以及營養組合物投與組間所測得之血糖值的改變情形，前者之血糖值在投與後30分鐘增加至約130毫克/dL，後者之血糖值則僅增加至110毫克/dL。此結果顯示相較於葡勝鈉(Glucerna)，營養組合物的投與可顯著抑制血糖值的上升。

(2)對6週大之Sprague-Dawley(SD)雄鼠(日本SLC)進行預先抽血，1週後，以7週大老鼠的狀況進行測試。讓老鼠斷食18小時，然後分成兩組(n=6)，亦即一組投與實例2中所製備的組合物，另一組控制組則投與美貝勒斯C(Meibalance C)(明治乳品之"商品名"商品)，如此一來兩組間的平均血糖值將相等。美貝勒斯C (Meibalance C)的熱量為100千卡/100毫升，並含有能量比為16%、25%與59%的蛋白質、脂質與碳水化合物。

分別以探針經口強制投與12.5毫升/公斤(12.5千卡/公斤)之營養組合物與美貝勒斯C (Meibalance C)予這兩組老鼠。測量投與前(0分鐘)以及投與30分鐘、60分鐘、90分鐘、120分鐘與180分鐘後的尾部靜脈血糖值。結果列於圖中。

2.每一組的測量值以平均值±標準差(Mean ± SE)來表示。組間的顯著差異則以學生-t檢定來檢測，低於5%表示有顯著差異。

根據美貝勒斯C (Meibalance C)投與組與營養組合物投

與組間依時間改變之血糖質的比較顯示，前者在投與30至60分鐘後之血糖值上升至約140至160毫克/dL，後者在投與30分鐘後之血糖值僅上升至約120毫克/dL，60分鐘後上升至約140毫克/dL。此結果顯示相較於美貝勒斯C (Meibalance C)，營養組合物的投與可顯著抑制血糖值的上升。

根據上述結果可發現相較於現存常用之液體膳食，本發明之營養組合物可有效顯著抑制正常老鼠餐後血糖值的上升。

(3)實例3製備之營養組合物、與葡勝鈉(Glucerna)與美貝勒斯C (Meibalance C)(做為控制組)的血糖值抑制效果是以正常老鼠來評估的。以"CRF-1"(商品名；東方酵母菌工業產品)對6週大之Sprague-Dawley(SD)雄鼠(日本SLC)進行預先抽血，1週後，以7週大老鼠的狀況進行測試。讓老鼠斷食18小時，然後測量尾部靜脈血糖值。將其分成三組(n=6)，亦即一組投與組合物，另兩組控制組一組投與葡勝鈉(Glucerna)，另一組投與美貝勒斯C (Meibalance C)，如此一來三組間的平均血糖值將相等。

分別以探針經口強制投與12.5毫升/公斤(12.5千卡/公斤)之營養組合物、葡勝鈉(Glucerna)或美貝勒斯C (Meibalance C)予這三組老鼠。測量投與前(0分鐘)以及投與30分鐘、60分鐘、90分鐘、120分鐘與180分鐘後的尾部靜脈血糖值(這些老鼠在投與測試物質後即停止餵食食物與水)。每一組的測量值以平均值±標準差(Mean ± SE)來表

示。組間的顯著差異則以學生-t檢定來檢測，低於5%表示有顯著差異。結果列於圖3中。

投與營養組合物與葡勝鈉(Glucerna)組之血糖值改變情形在0至60分鐘介於約90至130毫克/dL間，與美貝勒斯C(Meibalance C)者在30至60分鐘後上升至約140至160毫克/dL，此結果顯示其較營養組合物組有顯著的上升。

本發明之營養組合物在老鼠斷食時投與將具有類似於葡勝鈉(Glucerna)抑制正常老鼠血糖值於餐後上升的效果。

測試2(對鏈脲菌素誘發第I型糖尿病之血糖值的影響)

(1)對餵食一般膳食("CRF-1"，商品名；東方酵母菌工業產品)之6週大Sprague-Dawley(SD)雄鼠(日本SLC)進行預先抽血，並以7週大老鼠的狀況進行測試。當鏈脲菌素(STZ)(和光純藥)以14毫克/毫升的濃度溶解於檸檬酸緩衝液(pH 4.5，0.05 M)後、以腹膜內注射70毫克/5毫升/公斤的終溶液。投與STZ一週後以一般的食物與水餵食老鼠。次日晚上，斷食18小時(水隨意給與)，然後測量尾部靜脈血糖值。將老鼠分成兩組(n=6)，亦即一組投與實例2中所製備的組合物，另一組控制組則投與美貝勒斯C (Meibalance C)，如此一來兩組間的平均血糖值將相等。

分別以探針經口強制投與12.5毫升/公斤(12.5千卡/公斤)之營養組合物與美貝勒斯C (Meibalance C)予這兩組老鼠。測量投與前(0分鐘)以及投與30分鐘、60分鐘、90分鐘、120分鐘與180分鐘後的尾部靜脈血糖值。美貝勒斯C (Meibalance C)的熱量為100千卡/100毫升，並含有能量比

為16%、25%與59%的蛋白質、脂質與碳水化合物。結果列於圖4。每一組的測量值以平均值±標準差(Mean ± SE)來表示。組間的顯著差異則以學生-t檢定來檢測，低於5%表示有顯著差異。

根據美貝勒斯C (Meibalance C)投與組與營養組合物投與組間依時間改變之血糖質的比較顯示，前者在投與60分鐘後之血糖值逐漸上升至約350毫克/dL，後者所測得的值幾乎相等，在投與60至120分鐘後與60分鐘後有些微的改變，此結果顯示相較於前者，血糖值的上升可明顯被抑制。

STZ誘發之糖尿病是一種胰島素缺乏之實驗性糖尿病模式，其選擇性破壞了胰臟中的B細胞而具有高血糖值(Steiner, H. et al.: Diabetologia, 6, 558, 1970; Hoftiezer, V. and Carpenter, A.M.: Diabetologia, 9, 178, 1973)。STZ的胰臟B細胞破壞效應可藉由其使用劑量來調整。當胰臟B細胞被破壞且無法再生時，將產生低胰島素血症與顯著的高血糖症(Blondel, O. et al.: Diabetes, 38, 610, 1989)。其病狀類似於胰島素依賴性第I型糖尿病(IDDM)者。

相較於現有的一般流體膳食而言，本發明之營養組合物在降低胰島素缺乏第I型糖尿病之血糖值亦具效果方面亦已經由STZ誘發糖尿病鼠的測試結果所證實。

(2)對餵食一般膳食("CRF-1"，商品名；東方酵母菌工業產品)之6週大Sprague-Dawley(SD)雄鼠(日本SLC)進行預先抽血，並以7週大老鼠的狀況進行測試。當鏈脲菌素(STZ)(和光純藥)以14毫克/毫升的濃度溶解於檸檬酸緩衝液(pH

4.5, 0.05 M)後、以腹膜內注射70毫克/5毫升/公斤的終溶液。投與STZ七天後以一般的食物與水餵食老鼠。次日晚上，斷食18小時(水隨意給與)，然後測量尾部靜脈血糖值。將老鼠分成三組(n=6)，亦即一組投與實例2中所製備的組合物，另兩組控制組則一組投與葡勝鈉(Glucerna)，另一組投與美貝勒斯C (Meibalance C)，如此一來三組間的平均血糖值將相等(260至270毫克/dL)。

分別以探針經口強制投與12.5毫升/公斤(12.5千卡/公斤)之營養組合物、葡勝鈉(Glucerna)與美貝勒斯C (Meibalance C)予這三組老鼠。測量投與前(0分鐘)以及投與30分鐘、60分鐘、90分鐘、120分鐘與180分鐘後的尾部靜脈血糖值。每一組的測量值以平均值±標準差(Mean ± SE)來表示。組間的顯著差異則以學生-t檢定來檢測，低於5%表示有顯著差異。結果列於圖5。

營養組合物投與組之血糖值在投與後60分鐘有些微的上升，從270毫克/dL至300毫克/dL，維持於幾乎相等的數值至120分鐘，在180分鐘後，數值降至投與前的值。葡勝鈉(Glucerna)投與組的血糖值模式類似於營養組合物投與組。換句話說，美貝勒斯C (Meibalance C)投與組之血糖值在投與後60分鐘從270毫克/dL上升至350毫克/dL，在180分鐘後，數值降低至與營養組合物或葡勝鈉(Glucerna)投與組相等的值。

簡言之，本發明之營養組合物可抑制糖尿病模式動物之血糖值的上升，類似於葡勝鈉(Glucerna)的效果，且相較

於市售流體膳食美貝勒斯C (Meibalance C)，其可以顯著抑制血糖值得上升。就結果而言，本實驗證實本發明之營養組合物可有效抑制胰島素缺乏性第I型糖尿病(IDDM)血糖值的上升。

測試3(對突發性第二型糖尿病(GK鼠)的效果)

(1)5週大 Spraque-Dawley(SD)雄鼠(日本CLEA)進行預先抽血後2週間餵食一般膳食("CRF-1"，商品名；東方酵母菌工業產品)，並以7週大老鼠的狀況進行測試。將老鼠分成三組(n=6)，亦即一組投與實例3中所製備的組合物，另兩組控制組則一組投與葡勝鈉(Glucerna)，另一組投與美貝勒斯C (Meibalance C)，如此一來三組間的平均血糖值將相等。

老鼠在斷食18小時後，分別以探針經口強制投與12.5毫升/公斤之營養組合物、葡勝鈉(Glucerna)與美貝勒斯C (Meibalance C)予這三組老鼠。測量投與前以及投與30分鐘、60分鐘、90分鐘、120分鐘與180分鐘後的尾部靜脈血糖值。每一組的測量值以平均值±標準差(Mean ± SE)來表示。組間的顯著差異則以學生-t檢定來檢測，低於5%表示有顯著差異。結果列於圖6。

營養組合物投與組與葡勝鈉(Glucerna)投與組之血糖值在投與後30分鐘內以緩慢的步調從100毫克/dL上升至150毫克/dL，其後則維持於150毫克/dL至120毫克/dL間。因此，這些組別間沒有顯著的差異。美貝勒斯C (Meibalance C)投與組之血糖值在投與後60分鐘上升至約210毫克/dL。

相較於營養組合物投與組與葡勝鈉(Glucerna)投與組，在180分鐘後，美貝勒斯C (Meibalance C)投與組有顯著的增加，並持續到120分鐘。

GK鼠為選擇性飼育Wister鼠得到之突發性糖尿病模式動物，其目的在降低葡萄糖耐性(Goto Y. et al. : Proc. Jap. Acad., 51 : 80, 1975; Goto Y. et al. : Tohoku J. Exp. Med., 119 : 85, 1976)。這些老鼠不具肥胖的症狀，但具有高血糖症、降低的葡萄糖耐性與葡萄糖刺激性胰島素分泌降低的現象(Goto Y. Kawizaki M. : Proc. Jap. Acad., 57 : 381, 1981; Kimura K. et al. : Tohoku J. Exp. Med., 137 : 453, 1982 ; ; Toyota T. et al. : Diabetologia, 14 : 319, 1987; Sugiyama Yasuo, et al. : Diabetes 32 : 593, 1989)。他們的病徵較類似於人類非矮胖型非胰島素依賴型第II型糖尿病患者，所以他們可以作為NIDDM的動物模式。

本發明之營養組合物可以顯著抑制血糖值的上升，其可經由普通之流體膳食口服投與GK鼠時發現，且其抑制效果幾乎類似於葡勝鈉(Glucerna)。此結果說明了本發明之營養組合物可有效用於營養管理與第II型糖尿病(佔了所有糖尿病病例的95%)之血糖值控制。

從上述的測試結果證實，本發明之營養組合物並不同於傳統的營養組合物，其在食入後可些微提高血糖值，並作用於胰島素缺乏性第I型糖尿病與具胰島素抗性之第II型糖尿病以抑制血糖值的上升，並改善脂質代謝。

測試4(長期投與對突發性第II型糖尿病的效果)

購買(購自日本CLEA)7週大的C57BL/KsJ-db/db Jc1鼠作為實驗動物。餵食一般膳食("CRF-1", 商品名; 東方酵母菌工業產品)1週後, 以8週大老鼠的狀況進行測試。測量以普通膳食餵食老鼠時的血糖值與HbA1c ("DCA2000系統", 商品名; Bayer Medical產品)。將老鼠分成三組($n=8$), 亦即一組投與粉狀營養組合物, 一組投與葡勝鈉(Glucerna)粉末, 另一組投與美貝勒斯C (Meibalance C)粉末, 如此一來三組間的平均血糖值將相等(分組後的數值視為第0天的數值)。分組後隔天開始九週, 這三組分別隨意餵食水以及以實例4製備的營養組合物, 葡勝鈉(Glucerna)與美貝勒斯C (Meibalance C)粉末, 取代普通膳食。每一組的進食能量乃以每一組之營養組合物, 葡勝鈉(Glucerna)與美貝勒斯C (Meibalance C)的進食量來計算。

隨意餵食後, 週期性(每週一次於下午2:00至4:00)測量血糖值與血紅素A1c (HbA1c)。HbA1c為葡萄糖結合血紅素。在人類中, 血糖值反應了血液收集時的立即值。換句話說, HbA1c反應了血液收集時間前1至3個月之血糖值的控制情形, 因此其可用於醫療機關中審查鑑定長期血糖控制的適當性。

老鼠隨意餵食9週後, 斷食18小時(僅隨意餵食水)。然後以乙醚麻醉, 並收集血液與解剖。自採集的血液中分離血清, 並以"DRI-CHM 3500"(商品名; 富士軟片產品)測量血清GOT與血清GPT值。割除肝臟並根據Folch等人的方法萃取脂質。肝臟中性脂肪的累積是以"Iatroscan"(商品名;

Iatron實驗室股份有限公司產品)以脂質成分的方式來定量分析。第一次顯影溶劑的成分為50：20：2.5之三氯甲烷、甲醇與水之混合物，第二次顯影溶劑的成分為65：5：0.15之己烷、乙醚與甲酸之混合物。

測量結果以平均值±標準差(Mean ± S.D.)來表示。三組間的顯著差異則以Mann-Whitney U檢定來檢測，低於5%表示有顯著差異。

<結果>

營養組合物組的進食能量在9週間幾乎呈現出穩定的改變。換句話說，葡勝鈉(Glucerna)組的進食能量在進食開始後3週起逐漸降低，美貝勒斯C (Meibalance C)組的進食能量在進食開始後4週起開始降低，並在第5至第8週達到與葡勝鈉(Glucerna)組相等的值。9週間的重量變化情形列於圖7。

在整個實驗期間，營養組合物與葡勝鈉(Glucerna)粉末進食組較美貝勒斯C (Meibalance C)進食組顯示出較高的重量增加趨勢。

營養組合物與葡勝鈉(Glucerna)粉末進食組之血糖值顯示出類似的變化。在第4週左右，血糖值維持在500毫克/dL左右不變，該值相等於進食開始之前。換句話說，相較於營養組合物組，美貝勒斯C (Meibalance C)進食組的血糖值在進食開始後約增加了1週，並在3至4週後顯著升高。結果列於圖8。

在所有的組別中，HbA1c有直到第17天或17天左右才增

加的趨勢。在第24天，營養組合物組的HbA1c變的明顯較美貝勒斯C (Meibalance C)組為低，在第31天，營養組合物組的HbA1c變的明顯較葡勝鈉(Glucerna)組與美貝勒斯C (Meibalance C)組為低。結果列於圖9。

在第5週，美貝勒斯C (Meibalance C)組血糖值達到測量極限。在第6週，測量停止，因為葡勝鈉(Glucerna)與美貝勒斯C (Meibalance C)組之血糖值與HbA1c皆達到測量極限。

每一種粉末在餵食9週後，隔夜斷食(18小時)，然後收集老鼠之血液與解剖。測量血清GOT與血清GPT值以及肝臟中中性脂肪累積量。葡勝鈉(Glucerna)組之GOT與GPT值明顯較營養組合物組與美貝勒斯C (Meibalance C)組為高。結果列於圖10與11。

即使以巨視觀察仍能看到葡勝鈉(Glucerna)進食組的肝臟轉變成明顯的脂肪肝，但營養組合物組與美貝勒斯C (Meibalance C)組的肝臟卻無特別的改變。葡勝鈉(Glucerna)進食組之肝臟中的中性脂肪累積量與每公克肝臟中的脂肪量明顯高於營養組合物組與美貝勒斯C (Meibalance C)進食組。結果列於圖12與13。

C57BL/KsJ-db/db Jc1老鼠乃1966年發現於來自C57BL/6J老鼠之突變型老鼠C57BL/KsJ品系，其會突發性表現出明顯的糖尿病症狀如攝食過度、肥胖與胰島素過多症。這些老鼠為顯示出第II型糖尿病病徵之肥胖性糖尿病老鼠。牠們自4至5週大時開始肥胖，伴隨著體重增加，其血糖值自

6至7週開始增加。該肥胖的症狀乃肇因於攝食過度。牠們可廣泛用來分析肥胖、糖尿病與其併發症起始的機制與藥劑學上篩選能夠降低血糖值的試劑。

從這些老鼠所得到的測試結果發現本發明之營養組合物在長期血糖控制與脂質代謝上優於使用於罹患不正常葡萄糖代謝病患之營養管理與血糖控制的葡勝鈉(Glucerna)。為了防止糖尿病的慢性併發症，維持長期適當的血糖值是非常重要的。根據報告(N. Eng. J. Med. 329 : 977-986, 1993; Diabetes Care 20 : 621-622, 1997; UKPDS 33. Lancet 352 : 854-865, 1998)，若糖尿病病患的HbA1c維持在7%或更低的狀況下，視網膜病或腎病的發生或進展將可以受到抑制。

研究亦發現本發明之營養組合物亦具有類似葡勝鈉(Glucerna)的效果，可改善罹患不正常葡萄糖代謝病患之營養管理。

測試5(長期投與對正常鼠內臟脂肪累積的抑制效果)

購買(購自CLEA日本)4週大的C57BL/6 Jc1老鼠做為實驗動物。餵食一般膳食("CRF-1"，商品名；東方酵母菌工業產品)1週後，以5週大老鼠的狀況進行測試。將老鼠秤重並分成三組(n=9)(分組後測得的體重視為第0天的數值)，亦即一組投與粉狀營養組合物，一組投與葡勝鈉(Glucerna)粉末，另一組投與美貝勒斯C (Meibalance C)粉末，如此一來三組間的平均血糖值將相等。分組後這三組分別隨意餵食實例4製備的營養組合物，葡勝鈉(Glucerna)

與美貝勒斯C (Meibalance C)粉末，取代普通膳食，週期測量牠們的體重與進食量。老鼠隨意餵食1個月後，以乙醚麻醉並從眼窩處將血液收集入含肝素的試管中。收集血液與解剖後，切除肝臟、腎臟、脾臟、副睪與後腹膜脂肪並秤重。將一部分切下的肝臟以0.5%Triton X-100/0.85% NaCl進行均質。以離心分離法收集上清液(10000 rpm，10分鐘)。以和光膽固醇E-檢定和光三甘酸油脂檢定(皆為和光純藥產品)測量上清液中之總膽固醇量與中性脂肪。

數據統計分析皆以Mann-Whitney U檢測來進行。測量結果以平均值±標準差來表示。不同的字母表示有顯著差異，相同的字母表示沒有顯著差異。

在三組(營養組合物，葡勝鈉(Glucerna)與美貝勒斯C (Meibalance C))間，隨意餵食之進食能量(從進食量轉換)的改變幾乎沒有不同。在重量改變方面，在其成長期前(亦即5至7週大)幾乎沒有不同，且三組之重量呈現出類似的增加情形。從性成熟期至測試完成之日，更專一的來說從7至9週，營養組所增加的體重明顯較其他兩組為低。結果列於圖14與15。

隨意餵食1個月後的巨視觀察結果，每一組老鼠之器官並無不正常之處，但在內臟脂肪量上有明顯的不同。巨視觀察顯示內臟脂肪含量的多寡順序如下：美貝勒斯C (Meibalance C)組、葡勝鈉(Glucerna)組與營養組合物組。在副睪脂肪含量(%/重量)與後腹膜脂肪含量(%/重量)中，營養組合組明顯低於美貝勒斯C (Meibalance C)組。結果

列於圖 16 與 17 中。比較上，營養組合物組低於葡勝鈉 (Glucerna) 組，但其差異並不顯著。每公克肝臟之中性脂肪含量在營養組合物組、葡勝鈉 (Glucerna) 組與美貝勒斯 C (Meibalance C) 組間幾乎相同，但每公克肝臟之膽固醇含量在營養組合物組中則明顯低於葡勝鈉 (Glucerna) 組與美貝勒斯 C (Meibalance C) 組間。

當營養組合物的餵飼超過 2 週成長期時 (從 5 週大至 7 週大)，其進食能量與重量增加量類似於做為控制組之餵食葡勝鈉 (Glucerna) 組與美貝勒斯 C (Meibalance C) 組。此結果說明在成長期間，營養組合物具有類似於葡勝鈉 (Glucerna) 與美貝勒斯 C (Meibalance C) 之重量增加效果。雖然三組間在 7 週大後之性成熟期的進食能量間沒有很大的不同，營養組合物組之重量增加情形顯著低於葡勝鈉 (Glucerna) 組與美貝勒斯 C (Meibalance C) 組。這些結果顯示相較於葡勝鈉 (Glucerna) 組與美貝勒斯 C (Meibalance C) 組，在性成熟期前，營養組合物對老鼠具有重量獲得之抑制效果。既然相較於葡勝鈉 (Glucerna) 組與美貝勒斯 C (Meibalance C) 組，營養組合物組之副睪脂肪與後腹膜脂肪 (主要為內臟脂肪) 的含量較低，如此可得到營養組合物能夠抑制造成體重增加之內臟脂肪累積的結論。進食營養組合物後之血糖值與血清胰島素值經證明低於美貝勒斯 C (Meibalance C) 組者，顯示其可稱為低 G.I. (血糖指數) 食物。因此營養組合物可用來做為一種避免肥胖的食物或做為膳食食品、或糖尿病病患使用之食物。

工業應用

本發明之營養組合物可有效做為營養管理或做為患有糖尿病與葡萄糖不耐症之病患的口服或管道餵食營養、治療膳食、糖尿病病患居家的膳食、肥胖預防膳食或符合健康要求的食物。其可做為一種使用於第I或II型糖尿病病患之營養管理、血糖控制或肥胖預防之流體營養組合物製備物，或做為一種罹患嚴重腦部疾病或具有腦部外傷(由代謝過剩與異化過度引發的高血糖症)或手術後年長病患之管道餵食或腸道營養。

【圖式簡單說明】

圖1顯示分別口服投與營養組合物與葡勝鈉(Glucerna)予正常老鼠後，血糖值的改變情形。在線圖中(-●-)表示營養組成物，而(··○··)表示葡勝鈉(Glucerna)。每一點表示平均值±標準差(n=6)。*：P<0.05：對於葡勝鈉(Glucerna)的顯著差異(學生-t檢定)。

圖2顯示分別單一口服投與營養組合物與美貝勒斯C(Meibalance C)予正常老鼠後，血糖值的改變情形。在線圖中(-●-)表示營養組成物，而(··▲··)表示美貝勒斯C(Meibalance C)。每一點表示平均值±標準差(n=6)。*：P<0.05：對於美貝勒斯C (Meibalance C)的顯著差異(學生-t檢定)。

圖3顯示分別單一口服投與營養組合物、葡勝鈉(Glucerna)與美貝勒斯C (Meibalance C)予正常老鼠後，血糖值的改變情形。在線圖中(-●-)表示營養組成物，(··○··)

表示葡勝鈉 (Glucerna)，而 ($\cdots\blacktriangle\cdots$) 表示美貝勒斯 C (Meibalance C)。每一點表示平均值 $\pm$ 標準差 ($n=6$)。*： $P<0.05$ ：對於美貝勒斯 C (Meibalance C) 的顯著差異 (學生-t 檢定)。

圖 4 顯示分別單一口服投與營養組合物與美貝勒斯 C (Meibalance C) 予鏈脲菌素誘發糖尿病之老鼠後，血糖值的改變情形。在線圖中 ($-\bullet-$) 表示營養組成物，而 ($\cdots\circ\cdots$) 表示美貝勒斯 C (Meibalance C)。每一點表示平均值 $\pm$ 標準差 ($n=6$)。*： $P<0.05$ ：對於美貝勒斯 C (Meibalance C) 的顯著差異 (學生-t 檢定)。

圖 5 顯示分別單一口服投與營養組合物、葡勝鈉 (Glucerna) 與美貝勒斯 C (Meibalance C) 予鏈脲菌素誘發糖尿病之老鼠後，血糖值的改變情形。在線圖中 ($-\bullet-$) 表示營養組成物，而 ($\cdots\circ\cdots$) 表示葡勝鈉和 ($\cdots\blacktriangle\cdots$) 美貝勒斯 C (Meibalance C)。每一點表示平均值 $\pm$ 標準差 ($n=6$)。*： $P<0.05$ ：對於美貝勒斯 C (Meibalance C) 的顯著差異 (學生-t 檢定)。

圖 6 顯示分別單一口服投與下列其中一種成分：營養組合物、葡勝鈉 (Glucerna) 與美貝勒斯 C (Meibalance C) 予 GK 老鼠後，血糖值的改變情形。在線圖中 ($-\bullet-$) 表示營養組成物，($\cdots\circ\cdots$) 表示葡勝鈉 (Glucerna)，而 ($\cdots\blacktriangle\cdots$) 表示美貝勒斯 C (Meibalance C)。每一點表示平均值 $\pm$ 標準差 ($n=6$)。*： $P<0.05$ ：對於美貝勒斯 C (Meibalance C) 的顯著差異 (學生-t 檢定)。

圖 7 顯示 C57BL/KsJ-db/db Jcl 老鼠(一種自然性糖尿病模式動物)在隨意餵食下列其中一種成分：營養組合物、葡勝鈉(Glucerna)與美貝勒斯 C (Meibalance C)，9 週後體重變化的情形。在線圖中(-●-)表示營養組成物，(··○··)表示葡勝鈉(Glucerna)，而(··▲··)表示美貝勒斯 C (Meibalance C)。每一點表示平均值±標準差(n=8)。

圖 8 顯示在隨意餵食下列其中一種成分：營養組合物、葡勝鈉(Glucerna)或美貝勒斯 C (Meibalance C)粉末 31 天後，老鼠(如上述種類者)血糖值變化的情形。在線圖中(■)表示營養組成物，(□)表示葡勝鈉(Glucerna)，而(◆)表示美貝勒斯 C (Meibalance C)。每一點表示平均值±標準差(n=8)。*P<0.05：數字相同時表示無顯著差異(曼-惠特尼 U 考驗)。

圖 9 顯示在隨意餵食下列其中一種成分：營養組合物、葡勝鈉(Glucerna)與美貝勒斯 C (Meibalance C)粉末 31 天後，老鼠(如上述種類者)HbA1c 值變化的情形。在線圖中(■)表示營養組成物，(□)表示葡勝鈉(Glucerna)，而(◆)表示美貝勒斯 C (Meibalance C)。每一點表示平均值±標準差(n=8)。*P<0.05：數字相同時表示無顯著差異(曼-惠特尼 U 考驗)。

圖 10 顯示在隨意餵食下列其中一種成分：營養組合物、葡勝鈉(Glucerna)或美貝勒斯 C (Meibalance C)粉末 9 週後，老鼠(如上述種類者)血清 GOT 值變化的情形。在線圖中(■)表示營養組成物，(□)表示葡勝鈉(Glucerna)，而(◆)表

示美貝勒斯 C (Meibalance C)。每一點表示平均值±標準差 (n=8)。*P<0.05：數字相同時表示無顯著差異(曼-惠特尼 U 考驗)。

圖 11 顯示在隨意餵食下列其中一種成分：營養組合物、葡勝鈉 (Glucerna) 或美貝勒斯 C (Meibalance C) 粉末 9 週後，老鼠(如上述種類者)血清 GPT 值變化的情形。在線圖中 (■) 表示營養組成物，(□) 表示葡勝鈉 (Glucerna)，而 (◆) 表示美貝勒斯 C (Meibalance C)。每一點表示平均值±標準差 (n=8)。*P<0.05：數字相同時表示無顯著差異(曼-惠特尼 U 考驗)。

圖 12 顯示在隨意餵食下列其中一種成分：營養組合物、葡勝鈉 (Glucerna) 或美貝勒斯 C (Meibalance C) 粉末 9 週後，老鼠(如上述種類者)中中性脂肪聚積於肝臟中(每個肝臟)的情形。在線圖中 (■) 表示營養組成物，(□) 表示葡勝鈉 (Glucerna)，而 (◆) 表示美貝勒斯 C (Meibalance C)。每一點表示平均值±標準差 (n=8)。*P<0.05：數字相同時表示無顯著差異(曼-惠特尼 U 考驗)。

圖 13 顯示在隨意餵食下列其中一種成分：營養組合物、葡勝鈉 (Glucerna) 或美貝勒斯 C (Meibalance C) 粉末 9 週後，老鼠(如上述種類者)中中性脂肪聚積於肝臟中(每公克肝臟)的量。在線圖中 (■) 表示營養組成物，(□) 表示葡勝鈉 (Glucerna)，而 (◆) 表示美貝勒斯 C (Meibalance C)。每一點表示平均值±標準差 (n=8)。*P<0.05：數字相同時表示無顯著差異(曼-惠特尼 U 考驗)。

圖 14 顯示在隨意餵食下列其中一種成分：營養組合物、葡勝鈉 (Glucerna) 或美貝勒斯 C (Meibalance C) 粉末 1 個月後，C57BL/6N Jc1 老鼠進食能量改變的情形。在線圖中 (●) 表示營養組成物，(○) 表示葡勝鈉 (Glucerna)，而 (Δ) 表示美貝勒斯 C (Meibalance C)。每一點表示平均值±標準差 (n=9)。*：P<0.05：(曼-惠特尼 U 考驗)。

圖 15 顯示在隨意餵食下列其中一種成分：營養組合物、葡勝鈉 (Glucerna) 或美貝勒斯 C (Meibalance C) 粉末 1 個月後，老鼠(如上述種類者)體重變化的情形。在線圖中 (●) 表示營養組成物，(○) 表示葡勝鈉 (Glucerna)，而 (Δ) 表示美貝勒斯 C (Meibalance C)。每一點表示平均值±標準差 (n=9)。*：P<0.05：(曼-惠特尼 U 考驗)。

圖 16 顯示在隨意餵食下列其中一種成分：營養組合物、葡勝鈉 (Glucerna) 或美貝勒斯 C (Meibalance C) 粉末 1 個月後，老鼠(如上述種類者)後腹膜脂肪含量(%/體重)。在線圖中 (■) 表示營養組成物，(□) 表示葡勝鈉 (Glucerna)，而 (◆) 表示美貝勒斯 C (Meibalance C)。每一點表示平均值±標準差 (n=9)。*P<0.05：數字相同時表示無顯著差異(曼-惠特尼 U 考驗)。

圖 17 顯示在隨意餵食下列其中一種成分：營養組合物、葡勝鈉 (Glucerna) 或美貝勒斯 C (Meibalance C) 粉末 1 個月後，老鼠(如上述種類者)附睪脂肪含量(%體重)。在線圖中 (■) 表示營養組成物，(□) 表示葡勝鈉 (Glucerna)，而 (◆) 表示美貝勒斯 C (Meibalance C)。每一點表示平均值±標準

差 (n=9) 。 *P<0.05 : 數字相同時表示無顯著差異(曼-惠特尼 U 考驗)。

發明專利說明書

分割案

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99120150

※申請日：91.9.9

※IPC 分類：

原申請案號：091120437

A61k 31/7016 (2006.01)

A61k 1/08 (2006.01)

A23L 1/30 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

用於控制血糖值之營養組合物

NUTRITIONAL COMPOSITION FOR CONTROLLING BLOOD
SUGAR LEVEL

二、中文發明摘要：

一種用於控制血糖值之營養組合物，係含有蛋白質、脂質與碳水化合物，其中蛋白質、脂質與碳水化合物所提供的能量百分比分別為10至25%，20至35%與40至60%；油酸在脂質能量百分比中占60至90%，巴拉金糖和/或崔哈魯勒斯(trehalulose)在碳水化合物能量百分比中占60至100%。

本組合物可有效用於營養管理或做為罹患糖尿病與葡萄糖不耐症之病患的口服或管道餵食營養、或用於肥胖的預防、一種治療性膳食、一種糖尿病病患居家的膳食、一種肥胖預防膳食或一種符合健康要求的食物。

三、英文發明摘要：

A nutritional composition for controlling blood sugar level comprising a protein, a lipid and a carbohydrate, wherein energy percentages supplied by the protein, lipid and carbohydrate are 10 to 25%, 20 to 35% and 40 to 60%, respectively; and oleic acid in the lipid energy percentage is 60 to 90% and palatinose and/or trehalulose in the carbohydrate energy percentage is 60 to 100%.

The composition is useful as an oral or tube feeding nutrient for nutritional management or blood sugar level control of patients suffering from diabetes and glucose intolerance, or for obesity prevention, a therapeutic diet, a diet for diabetic patients at home, an obesity preventive diet or a food with health claims.

七、申請專利範圍：

1. 一種用於控制血糖值之營養組合物，其係含有蛋白質、脂質與碳水化合物，其中蛋白質、脂質與碳水化合物所提供的能量百分比分別為10至25%、20至35%與40至60%；油酸在脂質能量百分比中占60至90%，巴拉金糖在碳水化合物能量百分比中占60至100%。
2. 根據申請專利範圍第1項之營養組合物，其含有至少一種選自牛乳磷脂質、大豆卵磷脂、高油酸葵花油與紫蘇油之油脂。
3. 根據申請專利範圍第1或第2項之營養組合物，其係用於罹患糖尿病或葡萄糖不耐症的病患，或用於肥胖預防。
4. 根據申請專利範圍第3項之營養組合物，其係做為一種糖尿病病患居家的膳食或一種肥胖預防膳食。
5. 根據申請專利範圍第3項之營養組合物，其為一種口服或管道餵食(腸道)營養。
6. 根據申請專利範圍第3項之營養組合物，其為一種治療性膳食。
7. 根據申請專利範圍第3項之營養組合物，其為一種符合健康需求的食物。
8. 一種用於肥胖預防之營養組合物，其係含有蛋白質、脂質與碳水化合物，其中蛋白質、脂質與碳水化合物所提供的能量百分比分別為10至25%、20至35%與40至60%；油酸在脂質能量百分比中占60至90%，巴拉金糖在碳水化合物能量百分比中占60至100%。

9. 根據申請專利範圍第8項之營養組合物，其含有至少一種選自牛乳磷脂質、大豆卵磷脂、高油酸葵花油與紫蘇油之油脂。
10. 根據申請專利範圍第8項之營養組合物，其為一種口服或管道餵食(腸道)營養。
11. 根據申請專利範圍第8項之營養組合物，其為一種治療性膳食。
12. 根據申請專利範圍第8項之營養組合物，其為一種符合健康需求的食物。
13. 一種營養組合物之用途，其係用於製備一種控制血糖值之營養組合物，其含有蛋白質、脂質與碳水化合物，其中蛋白質、脂質與碳水化合物所提供的能量百分比分別為10至25%，20至35%與40至60%；油酸在脂質能量百分比中占60至90%，巴拉金糖在碳水化合物能量百分比中占60至100%。
14. 根據申請專利範圍第13項之用途，其中該組合物含有至少一種選自牛乳磷脂質、大豆卵磷脂、高油酸葵花油與紫蘇油之油脂。
15. 根據申請專利範圍第13或第14項之用途，其中該組合物用於罹患糖尿病或葡萄糖不耐症的病患，或用於肥胖預防。
16. 根據申請專利範圍第15項之用途，其中該組合物做為一種糖尿病病患居家的膳食或一種肥胖預防膳食。
17. 根據申請專利範圍第15項之用途，其中該組合物為一種

口服或管道餵食(腸道)營養。

18. 根據申請專利範圍第15項之用途，其中該組合物為一種治療性膳食。
19. 根據申請專利範圍第15項之用途，其中該組合物為一種符合健康需求的食物。
20. 一種營養組合物之用途，其係用於製備一種肥胖預防之營養組合物，其含有蛋白質、脂質與碳水化合物之營養組合物，其中蛋白質、脂質與碳水化合物所提供的能量百分比分別為10至25%、20至35%與40至60%；油酸在脂質能量百分比中占60至90%，巴拉金糖在碳水化合物能量百分比中占60至100%。
21. 根據申請專利範圍第20項之用途，其中該組合物含有至少一種選自牛乳磷脂質、大豆卵磷脂、高油酸葵花油與紫蘇油之油脂。
22. 根據申請專利範圍第20項之用途，其中該組合物為一種口服或管道餵食(腸道)營養。
23. 根據申請專利範圍第20項之用途，其中該組合物為一種治療性膳食。
24. 根據申請專利範圍第20項之用途，其中該組合物為一種符合健康需求的食物。

八、圖式：

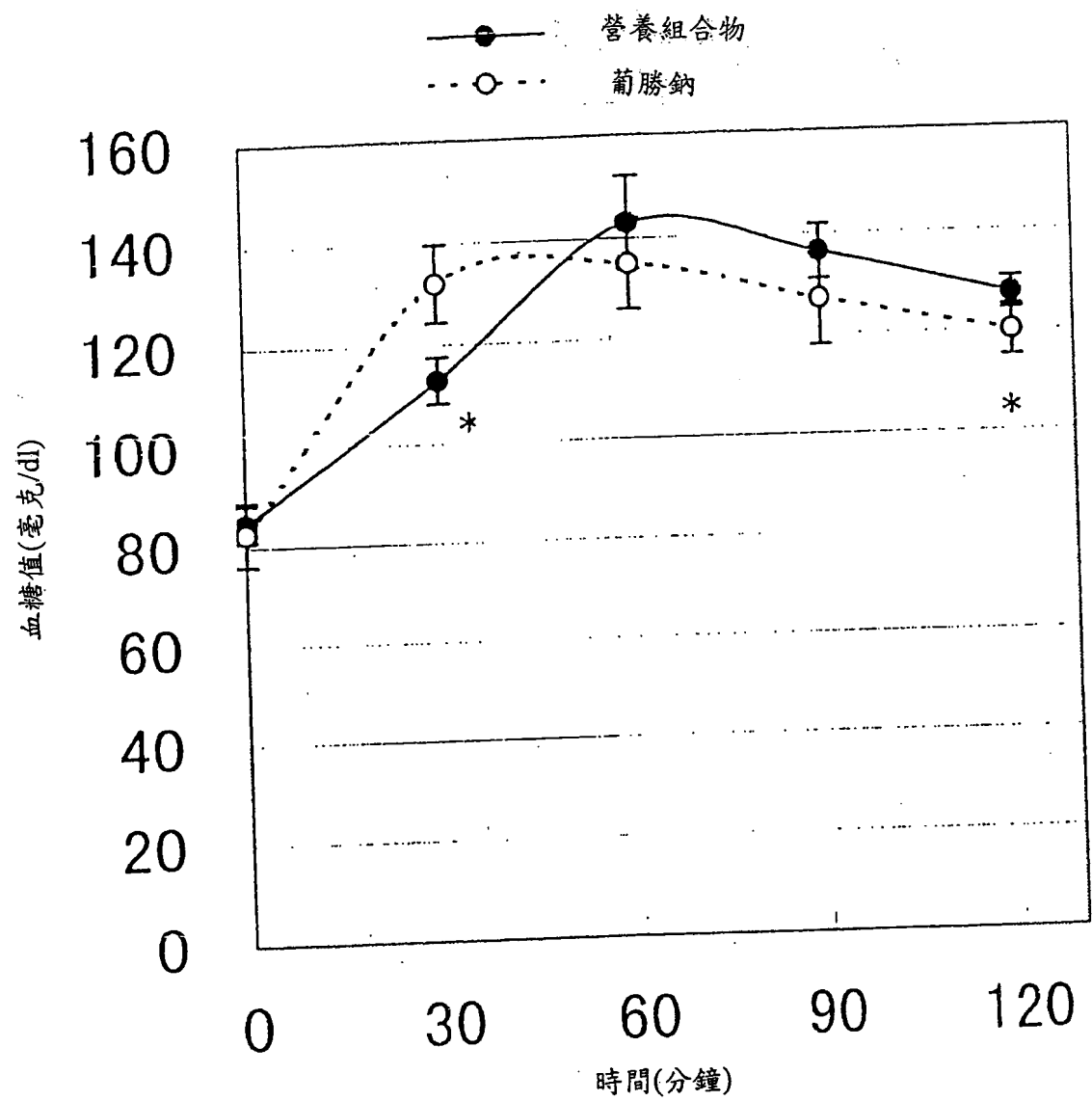


圖 1

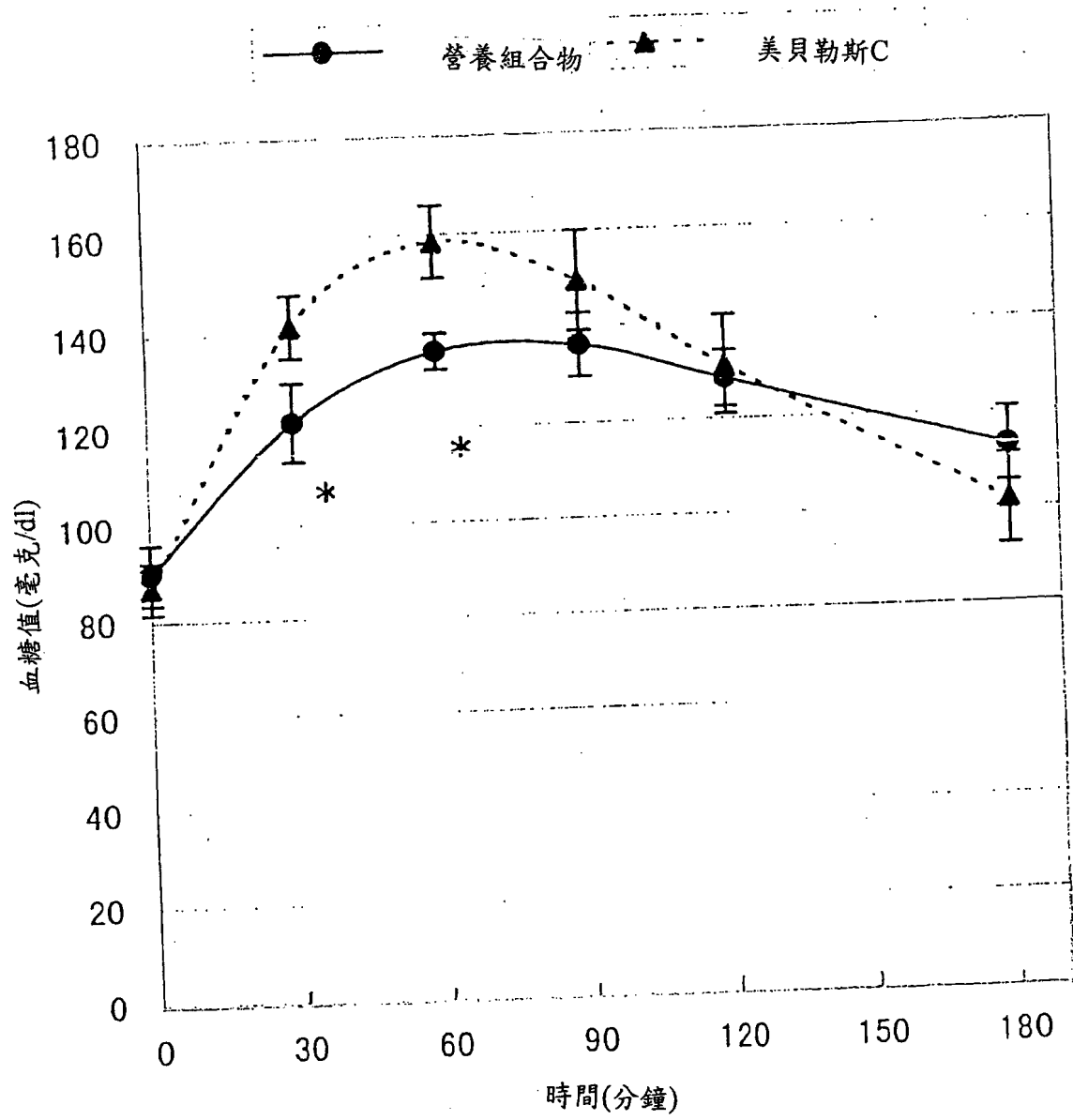


圖 2

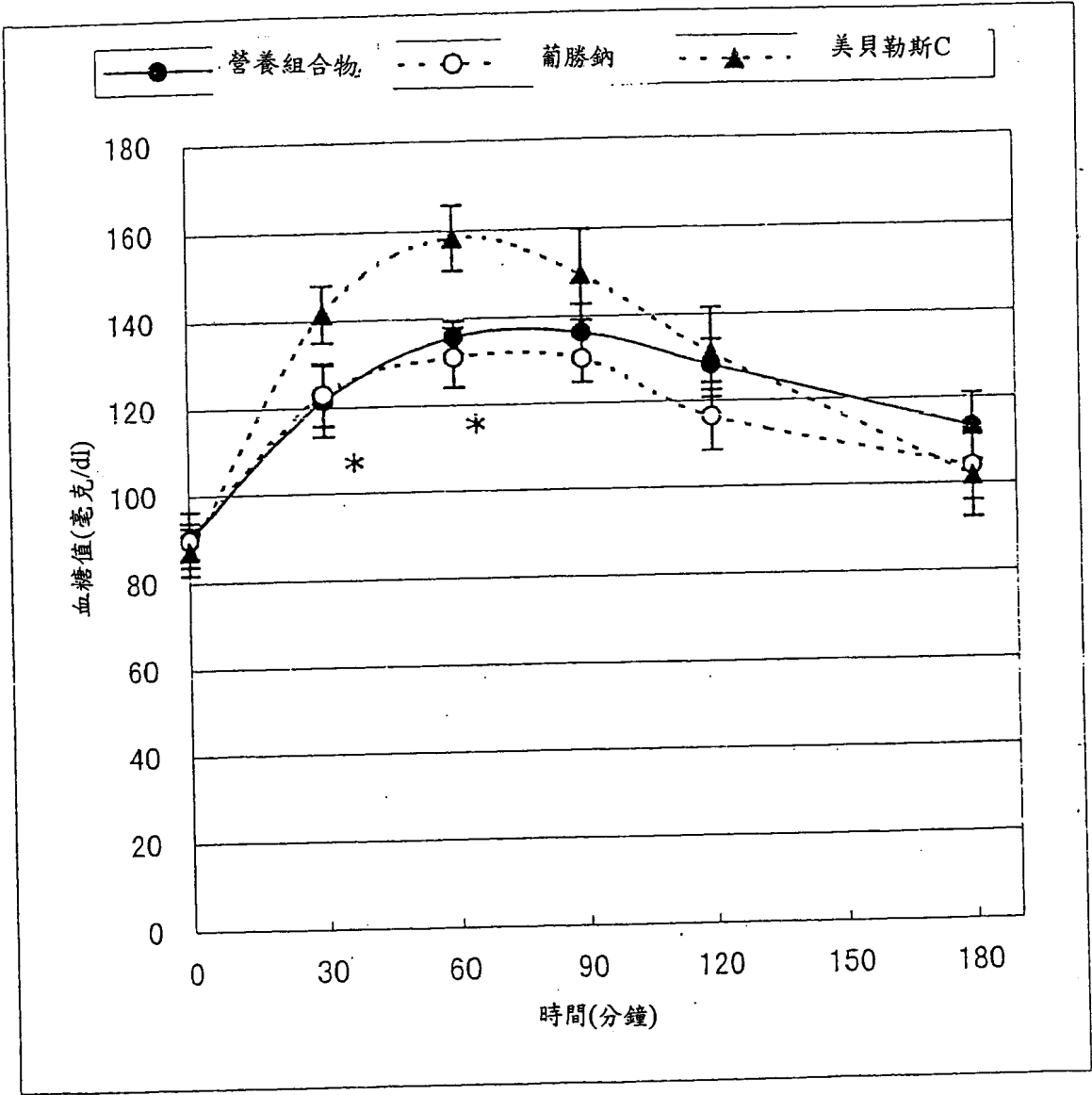


圖 3

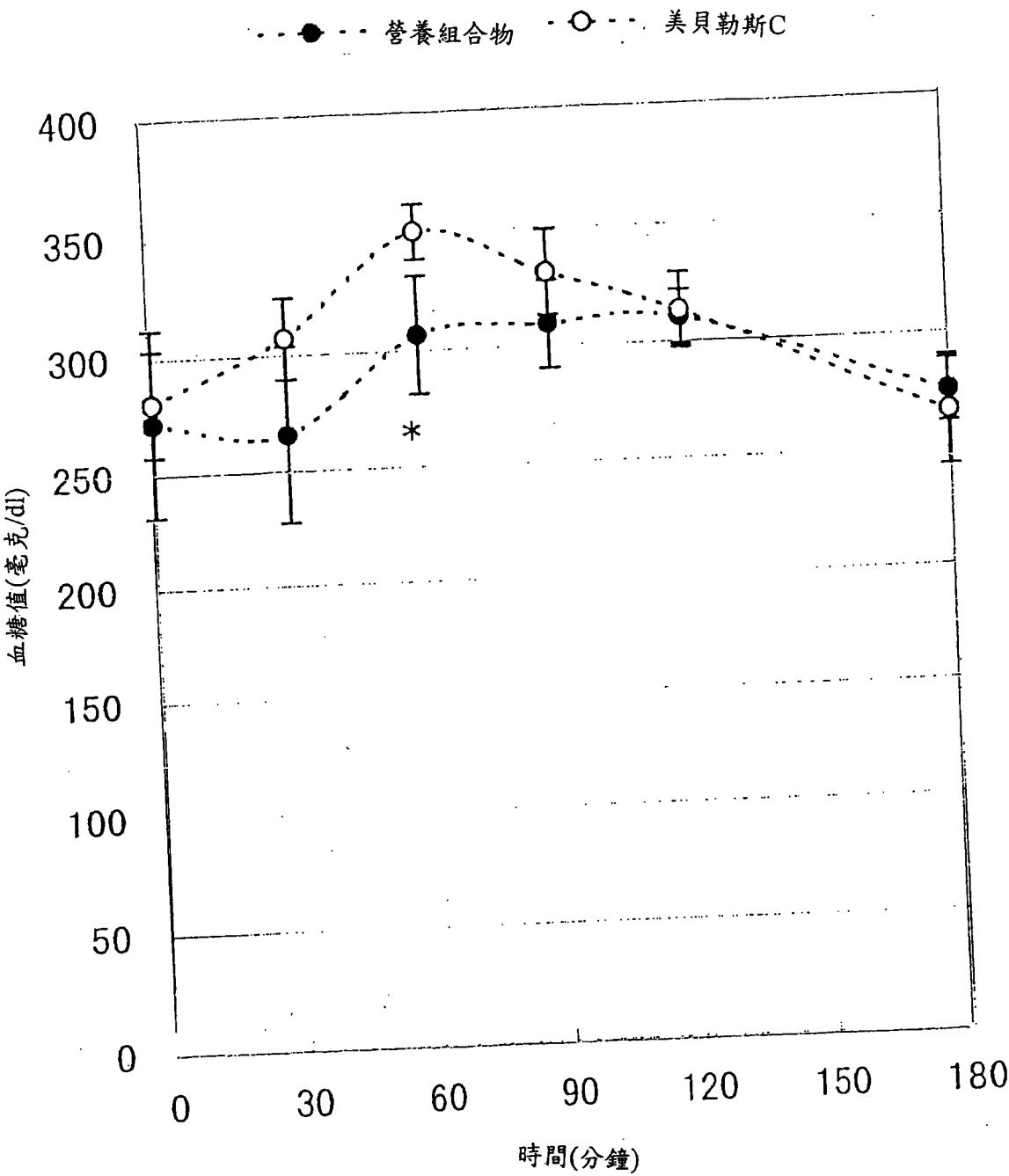


圖 4

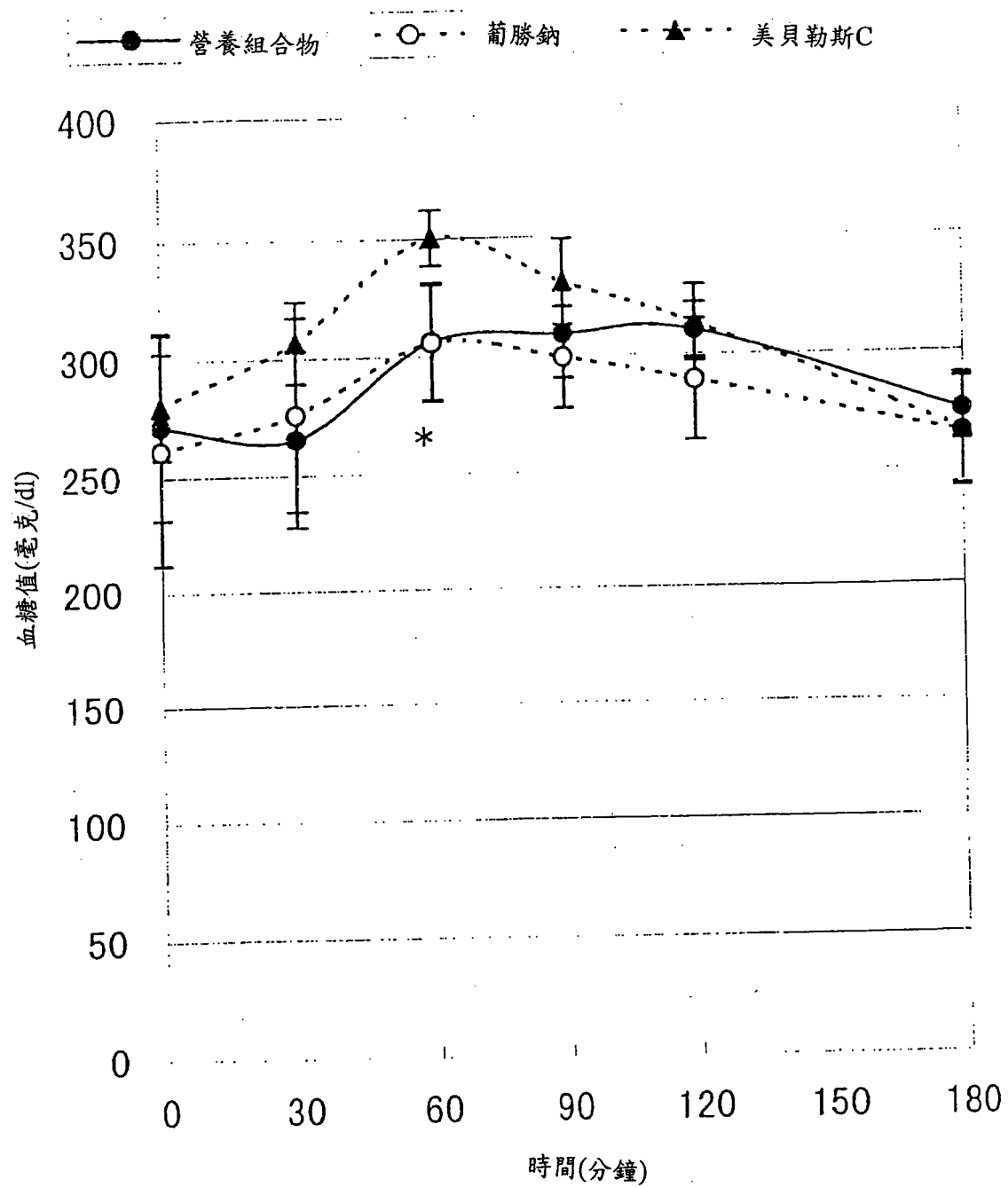


圖 5

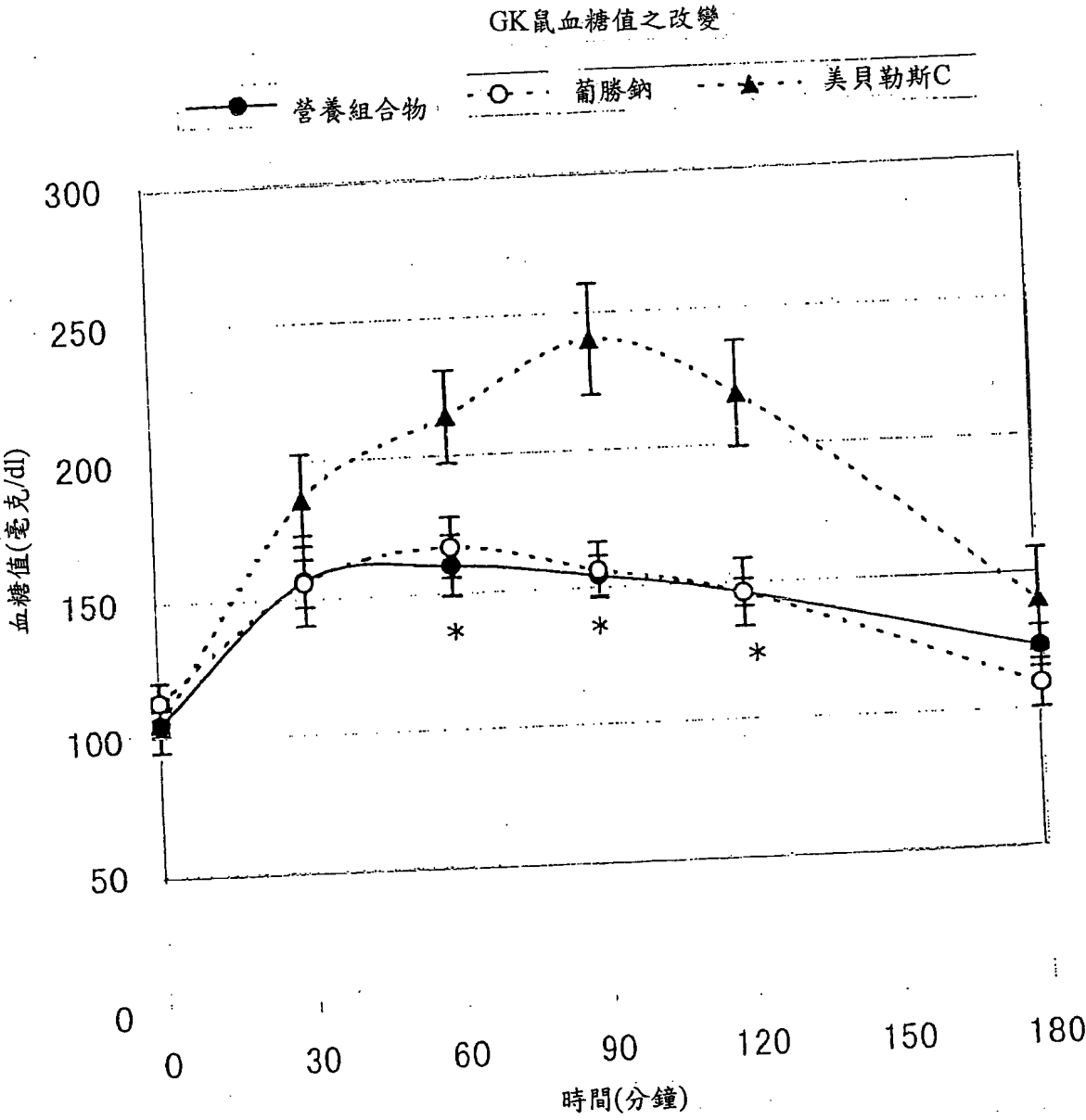


圖 6

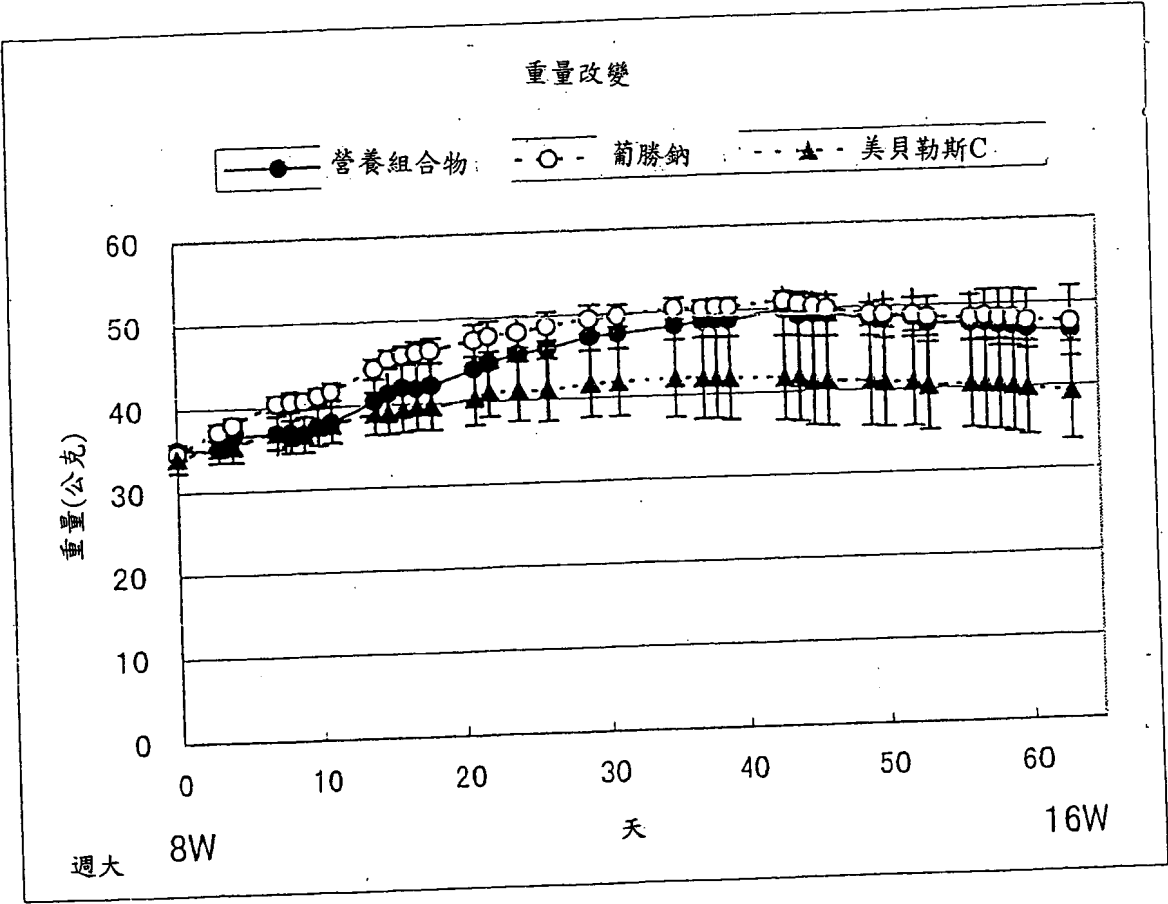


圖 7

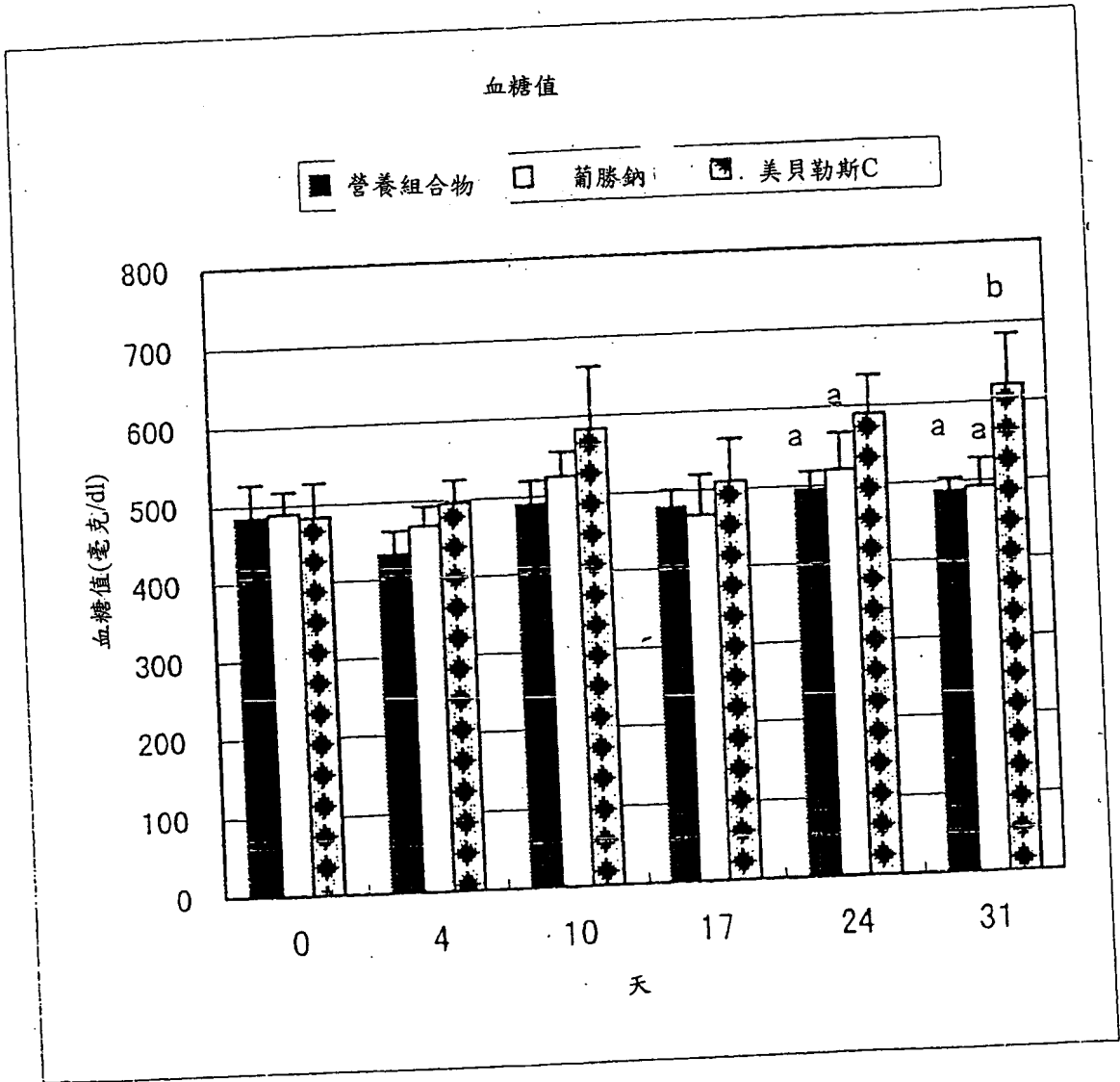


圖 8

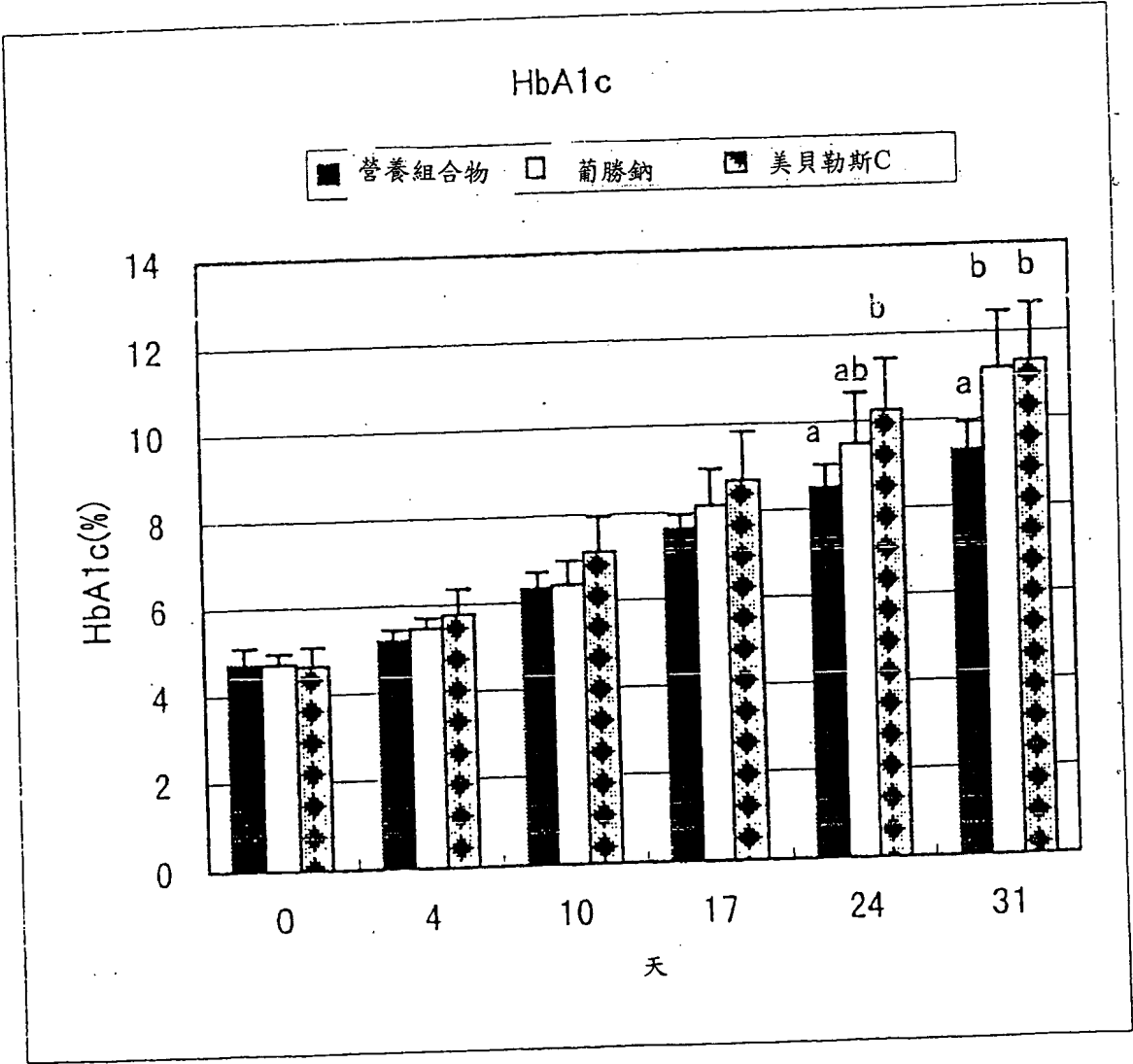


圖 9

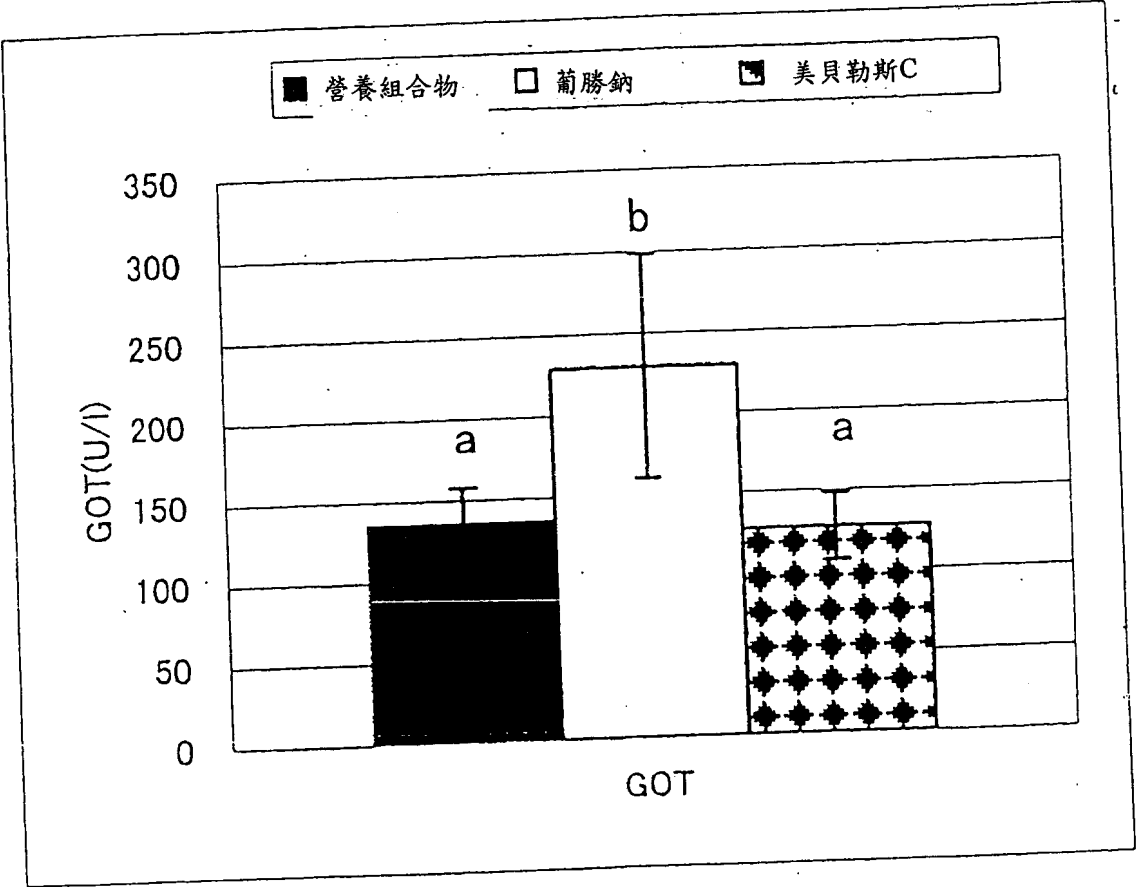


圖 10

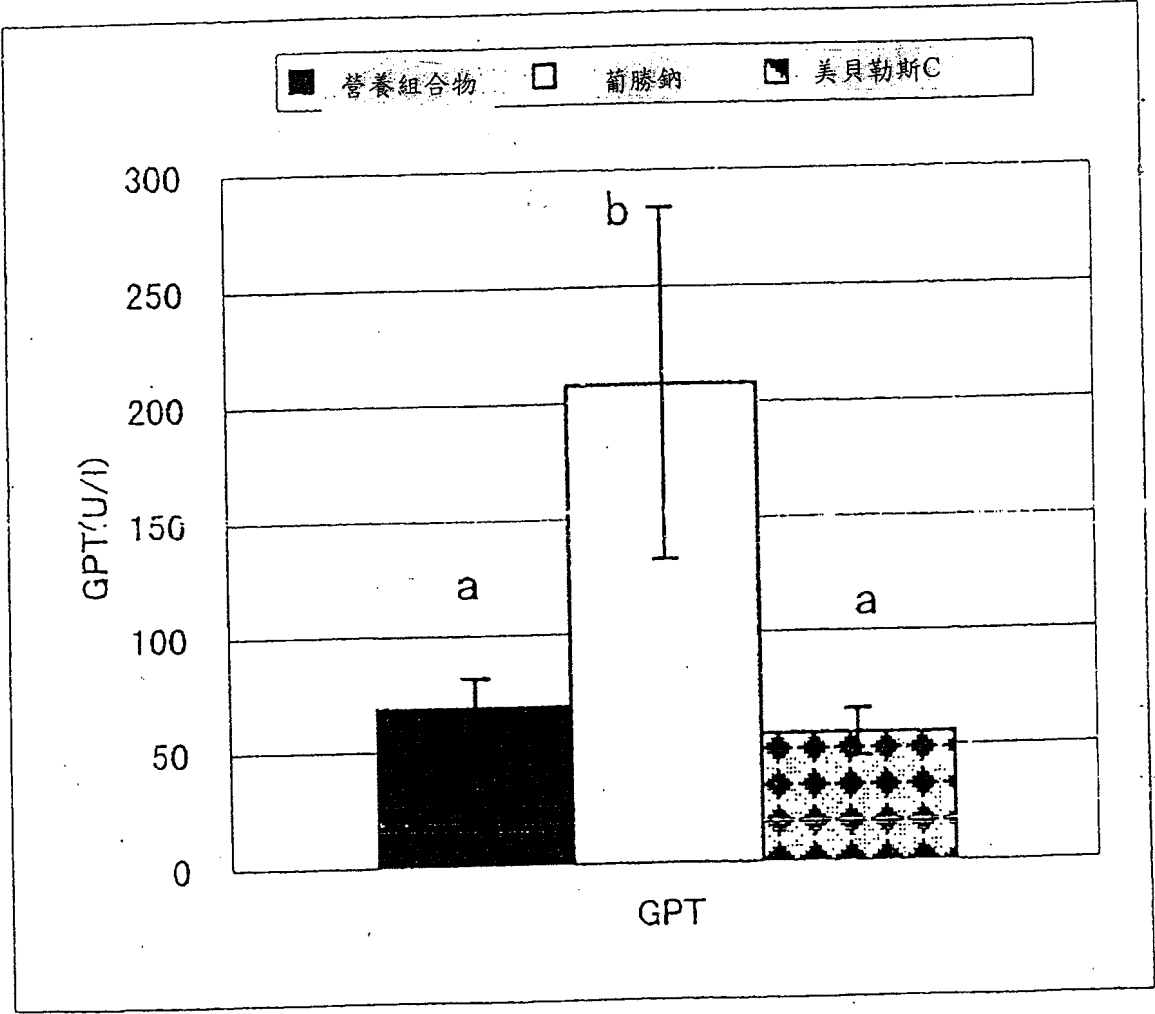


圖 11

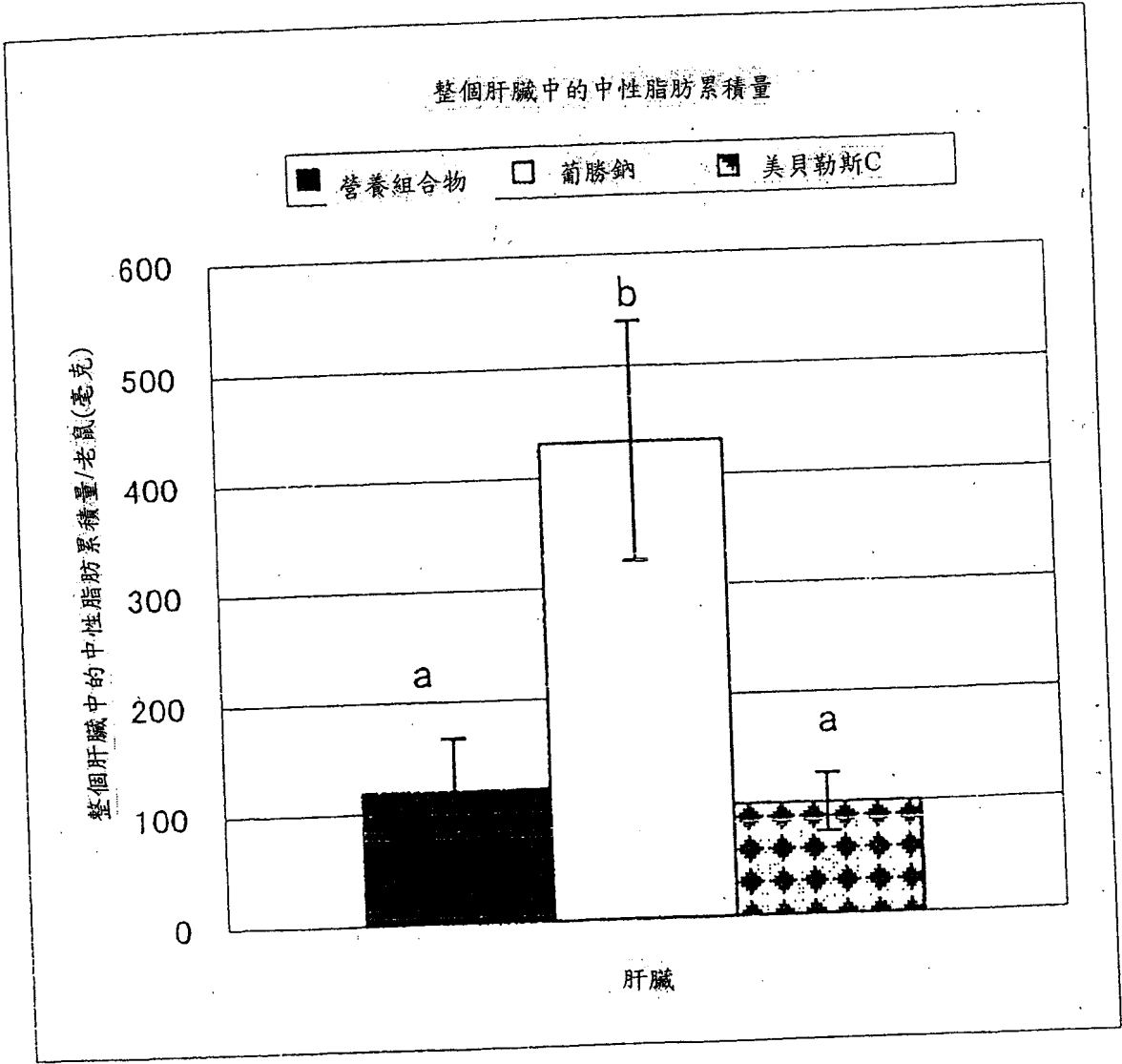


圖 12

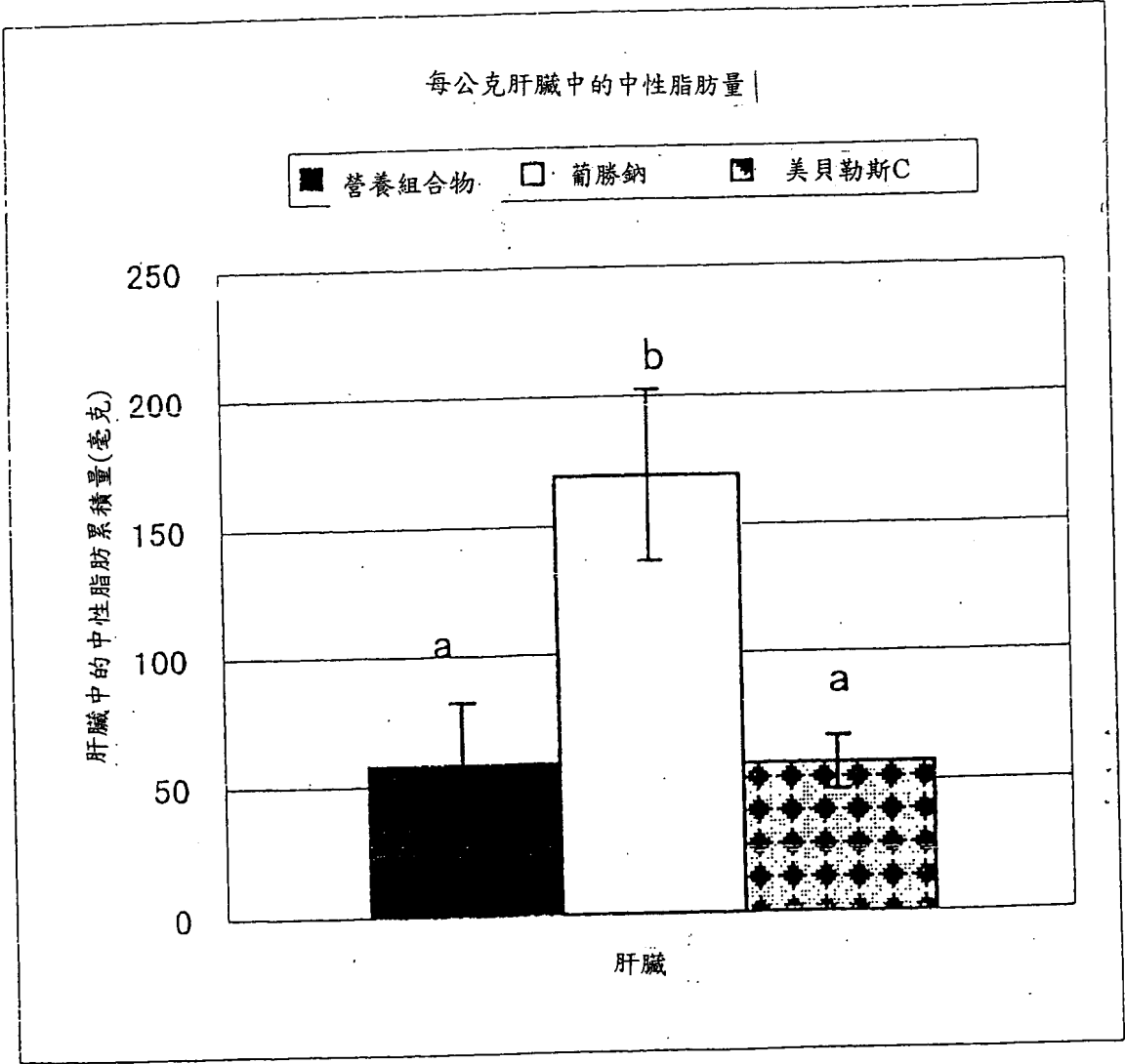


圖 13

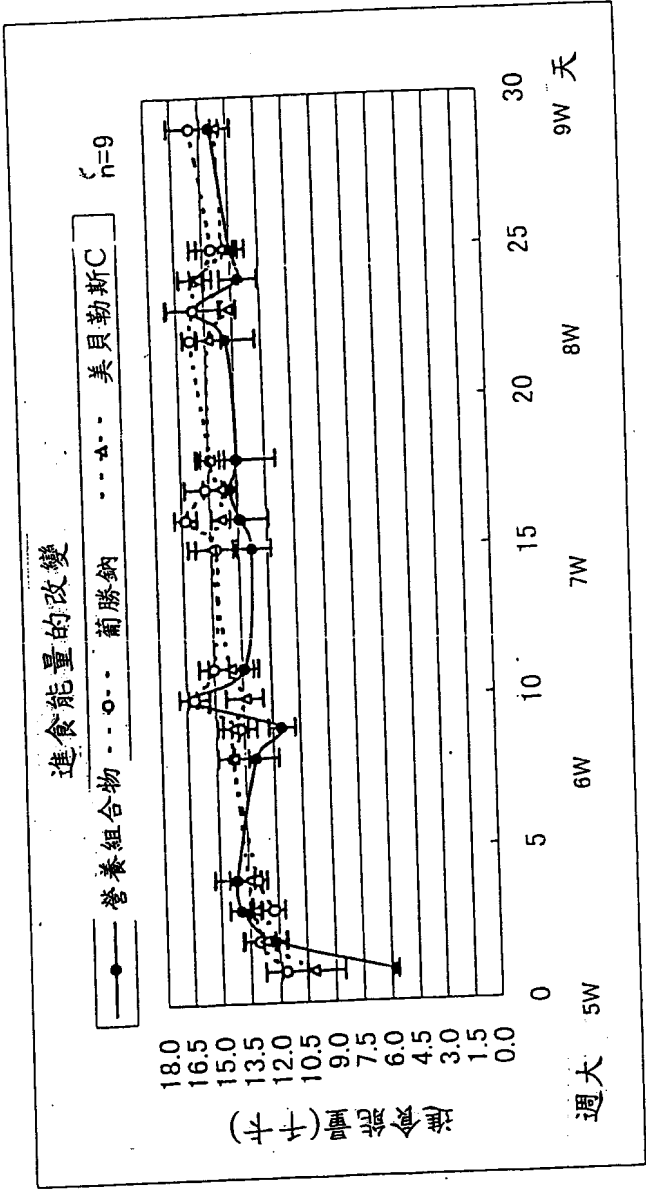


圖 14

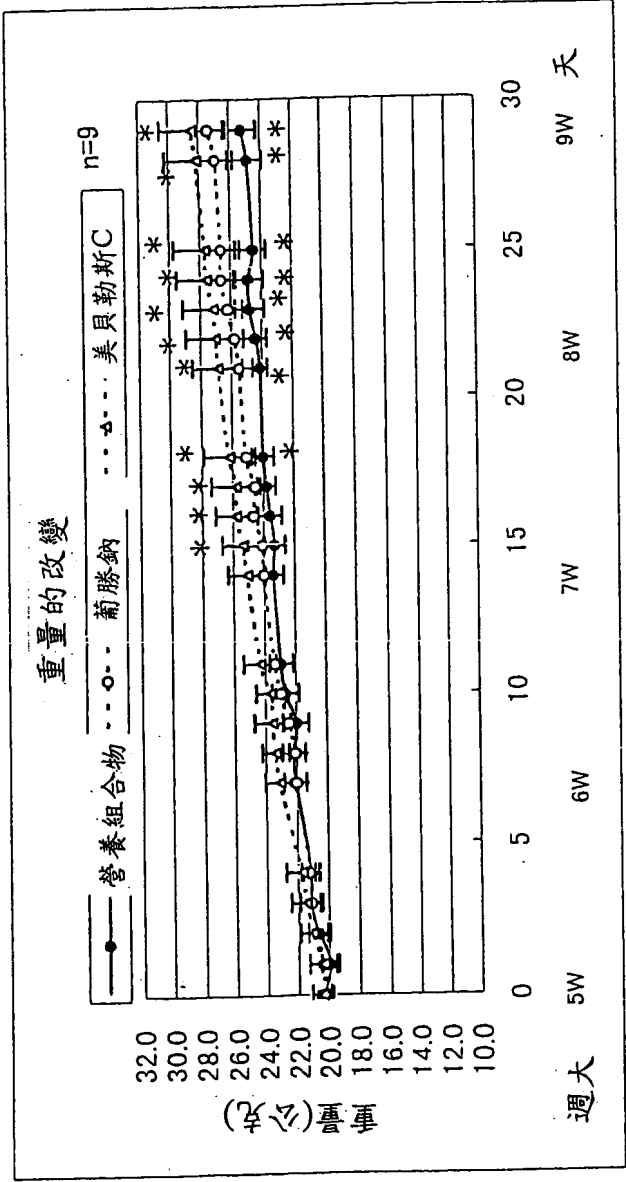


圖 15

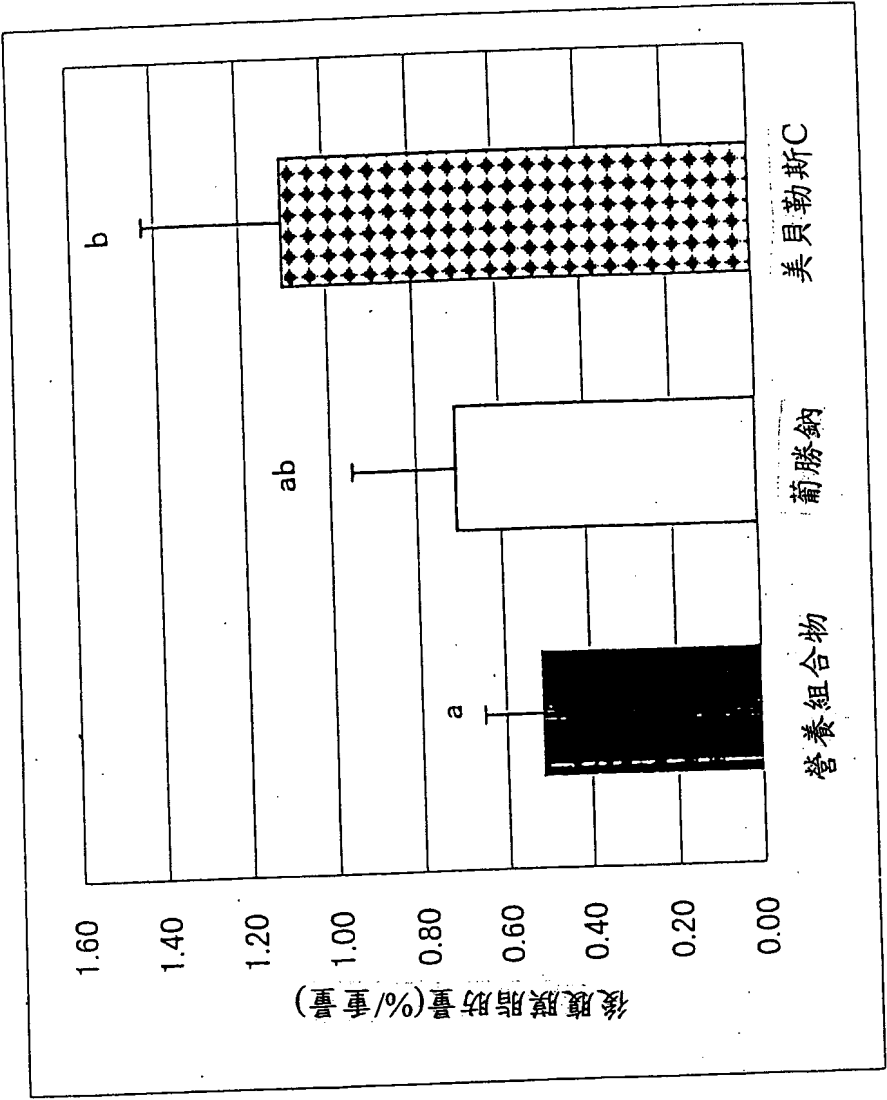


圖 16

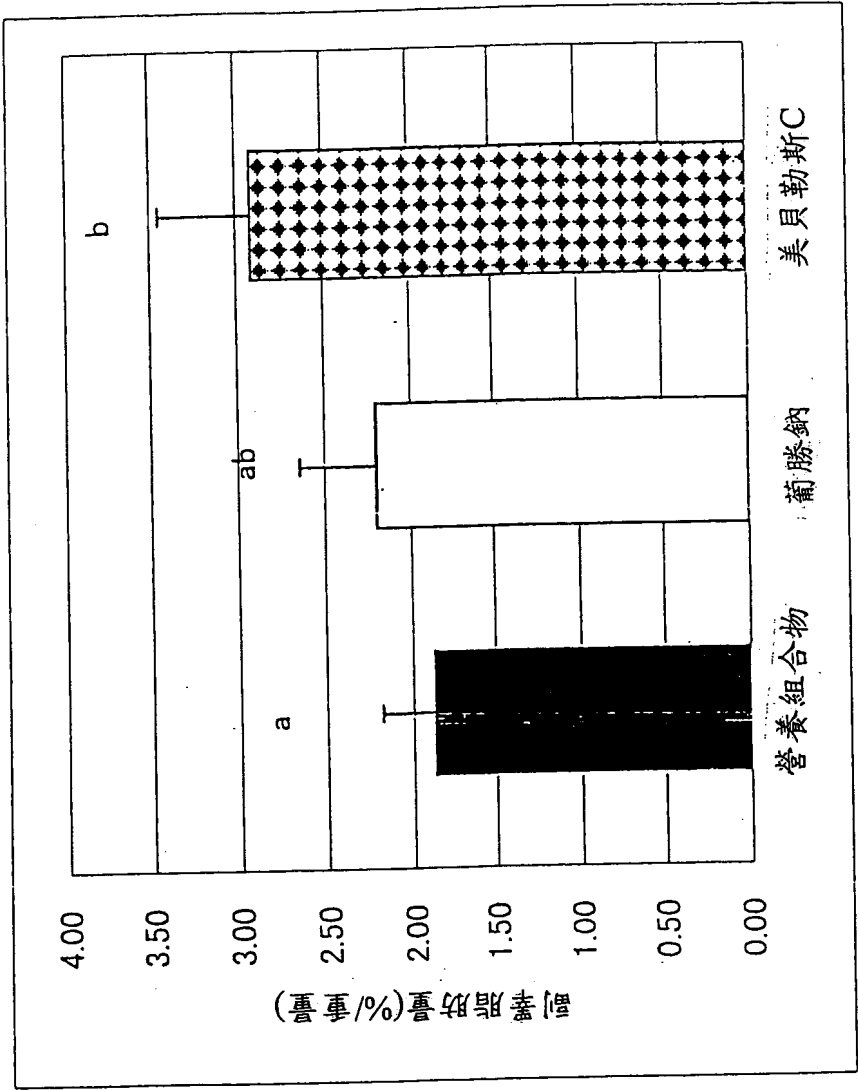


圖 17

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)