

公告本

申請日期	86.8.28
案號	86112410
類別	Abk 9/107, 3/110

A4
C4

526065

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 新型名稱	中 文	含還原糖脂肪乳及其殺菌方法
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	1. 河上啟一 4. 上井勝美 7. 平田雄樹 2. 渡邊克司 5. 坂東綾 8. 石井辰哉 3. 中井輝 6. 藤本貴司
	國 籍	日 本
	住、居所	1. 德島縣板野郡北島町鯛浜字西須15-21 2. 德島縣板野郡松茂町中喜來字稻本68-18 3. 德島縣鳴門市撫養町南浜字東浜158-13第5西谷大樓303號 4. 德島縣鳴門市里浦町里浦字花面85-22 5. 德島縣板野郡北島町鯛浜字西須34-1芙拉洛高樓一棟201號室 6. 德島縣德島市南昭和町6丁目86-28 7. 德島縣鳴門市撫養町大桑島字澤岩浜4-10阿烈利亞派克屋E-103號 8. 富山縣富山市五番町1番15-603號
三、申請人	姓 名 (名稱)	大塚製藥工場股份有限公司
	國 籍	日 本
	住、居所 (事務所)	德島縣鳴門市撫養町立岩字芥原115
	代 表 人 姓 名	大塚芳滿

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

C6
D6

本案已向：

日本國(地區) 申請專利，申請日期 1996.3.1 案號 44543/1996，有 無主張優先權

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
IPC 分類：

C6
D6

本案已向：

日本 國(地區) 申請專利，申請日期：1996.3.11 案號：53042/1996，有 無主張優先權

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂



線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

C6
D6

本案已向：

日本 國(地區) 申請專利，申請日期：1996.5.8 案號：113665/1996 有 無主張優先權

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

C6
D6

本案已向：

日本國(地區) 申請專利，申請日期：1997.2.28案號：45113/1997，有 無主張優先權

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

中華民國九十一年二月二十八日

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
IPC 分類：

C6
D6

本案已向：

日本 國(地區) 申請專利，申請日期：1997.3.11案號：55790/1997 有 無主張優先權

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

收

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

C6
D6

本案已向：

日本 國(地區) 申請專利，申請日期：1997.5.8 案號：118242/1997 有 無主張優先權

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

發明領域

本案係有關於一種用於靜脈內注射如靜脈內過度營養法 (intravenous hyperalimentation) 之含還原糖脂肪乳，尤指一種高品質安定的脂肪乳，不管是否包含還原糖，在熱殺菌過程中可減少游離脂肪酸的形成和抑制因還原糖分解所產生的變色以及其殺菌方法。

發明背景

許多病人因為進行腸胃外科手術而無法以口進食，對於這類病人的營養管理一般是透過一中央靜脈的靜脈內過度營養法 (IVH)。這種 IVH 對維持這類病人的營養狀況非常有效，可促進恢復和治療，因此廣泛使用於外科治療的領域。

同時，IVH 對程序控制要求非常嚴格，而且有一些缺點例如有感染及代謝併發症如高血糖的危險。因此，目前的趨勢是儘可能由周圍靜脈給食，即使那些病人是禁用靜脈內過度營養法，但他們手術前的營養狀態良好和手術感染程度比較輕微，以及那些病人無法以口進食的時間不會太長。

不管怎麼樣，不僅供應碳水化合物、氨基酸、和電解質，而且提供對病人營養管理所不可或缺的脂肪。特別是經由周圍靜脈給食，必須使用脂肪乳化物作為能量來源之一部份因而達到卡路里的需求，但儘可能防止因注射而使滲透壓上升。

同時，如過度營養法等的理想劑量形式為一包劑量，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(2)

其包括所有給予成分於一包裝中。然而，已知糖和氨基酸會進行梅納反應 (Meillard reaction) 而產生褐變，以及脂肪乳和一電解質特別是多價的陽離子同時出現，造成乳劑粒子的凝集。因此，這些成分不能裝在同一包裝中，一般是嘗試提供一雙重包裝劑量形式，包括一還原糖和脂肪乳為一包，另一包則裝氨基酸和電解質。

然而，一還原糖水溶液如葡萄糖，會因殺菌，殺菌後時間，以及與脂肪乳混合而使得 pH 值下降，pH 值下降會引發脂肪和乳化劑的水解而產生游離脂肪酸。該游離脂肪酸很明顯地與脂肪乳配藥如發燒和頭痛的不良反應有關。因此，應盡量避免游離脂肪酸的存在。因殺菌使 pH 值下降而產生游離脂肪酸為該混合物的致命傷。

為了克服以上的缺點，故在多方面作研究，但常常得到不滿意的結果。因此，嘗試以加入組胺酸(L-histidine)及 / 或 三 羥 基 甲 基 氨 基 甲 烷 (tris(hydroxymethyl)aminomethane) 作含還原糖脂肪乳的緩衝液，以避免游離脂肪酸濃度升高 (日本未審查專利公告號碼 H5-65220)，但此方法不能完全避免游離脂肪酸的生成。

為解決上述問題，於是加入磷酸鹽於含還原糖脂肪乳至最後濃度為 3 mM 至 20 mM (日本未審查專利公告號碼 H7-277989)，但因為在熱殺菌後乳劑粒子特別會凝集，所以此方法不適合作為安定的產品以及提供一高品質的乳劑。

此外，含還原糖脂肪乳有一缺點是會因熱殺菌及長久

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (3)

保存而產生還原糖的分解產物使乳劑有淡淡的顏色。為排除此缺點，一般是維持脂肪乳於低 pH 值，但事實上，在給予高劑量的脂肪乳時，其 pH 值不適宜和循環血液的 pH 值相差太遠。

基於此理由，含還原糖脂肪乳的 pH 值傳統上是控制在 5 與 7.5 之間的範圍並和 pH 值調整分開而加入著色抑制劑如二硫甘油或二硫蘇糖醇，以避免上述著色與還原糖結合（例如，日本未審查專利公告號碼 H5-9112）。

然而，最好不要也應避免加入對過度營養法等為不適當的成分如著色抑制劑。再者，此注射液有一缺點是著色抑制劑中有硫的氣味。因此，工業上非常期待能夠研究發展出一不含著色抑制劑和沒有因還原糖分解所致變色問題以及抑制游離脂肪酸的產生的含還原糖脂肪乳。

本發明的目的是欲發展和提供一已改善之安定含還原糖脂肪乳以及一工業上長久期待的生產技術，乳劑模擬生理 pH 值，沒有或抑制因還原糖分解而變色的問題，在無著色抑制劑的幫助下，抑制游離脂肪酸的產生以及不會進行習知脂肪乳缺點乳劑粒子凝集。

為達成上述之目的，本案之發明人首先探討加入廣泛範圍之緩衝物質，並發現在一定 pH 值範圍使用一定的有機酸或其鹽，可全然確定含還原糖脂肪乳的所增加的安定性。

此外，本案之發明人發現，在熱殺菌之前，含一還原糖和一脂肪乳汁藥物系統的 pH 值（pH 值約 5.0-7.5）因溶解二氧化碳氣體於其中而暫時降低，然後，二氧化碳氣

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (4)

體會自藥物系統移除，其可抑制在熱殺菌和保存期間還原糖的分解，同時，即使在沒有著色抑制劑的存在下，也可抑制著色以獲得滿意的含還原糖脂肪乳。

再者，本案之發明人發現，在熱殺菌之後藉使用二氧化碳氣體吸收器可迅速將二氧化碳氣體自藥物系統中移除，以及使用二氧化碳氣體吸收器也可阻止氧對藥物系統的不良影響。因此，抑制還原糖在熱殺菌和保存過程中分解，不僅可避免乳劑的變色，也可以避免游離脂肪酸的產生。本案之發展乃建立在上述之發現的基礎上。

發明揭露

本發明提供一種含還原糖脂肪乳，包括藉由一脂肪與一乳化劑乳化而成的一水包油脂肪乳，其中一還原糖以及至少一種選自水中酸解離指數範圍為 5.0-7.5 之有機酸之緩衝物質和其鹽類係同時存在於水相中，而該乳劑的 pH 值係調整在 5.0 與 7.5 之間。

本發明另一目的是欲提供一種含還原糖脂肪乳，包含一還原糖與一脂肪之醫用液，將二氧化碳溶於其中一起殺菌並裝在一塑膠注射容器內（在下文中意指一級容器），該塑膠注射容器再和一二氧化碳氣體吸收器一起包裝在氧氣完全無法通透的外層容器內（在下文中意指二級容器）。

本發明再另一目的是欲提供一種含還原糖脂肪乳殺菌方法，其包括將含一還原糖與一脂肪並二氧化碳溶於其中之一醫用液殺菌。本發明也提供一種使用該殺菌方法之殺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(5)

菌過的含還原糖脂肪乳。

作為本發明之含還原糖脂肪乳成分之脂肪乳和傳統用於靜脈內給食所使用的脂肪乳沒什麼不同，也就是說，將脂肪成分和一乳化劑乳化所製得的一水包油脂肪乳。

用於該乳劑之脂肪可以是任何一種傳統上作為過度營養法等之卡路里來源（能量來源）之油類和脂肪，因此包括了各種植物油例如黃豆油、棉子油、紅花油、玉米油、椰子油、紫蘇油、蘇合香脂油(styrax oil)、亞麻子油等，魚油如沙丁魚油、鱈魚油等，為必須脂肪酸來源之長鏈脂肪酸三甘油酯(LCT)，以及通常為 8-10 碳且具容易吸收燃燒，不易聚集特色之中度鏈長脂肪酸三甘油酯(MCT)例如 Panacete™ (NOF Corporation) 以及 ODO™ (Nisshin Oil Mills Ltd.) 為典型的例子。再者，該脂肪包括化學上所定義之三甘油酯例如 2-亞麻油酸 1,3-二辛酸甘油 (2-linoleoyl-1,3-dioctanoylglycerol), 2-亞麻油酸 1,3-二癸酸甘油 (2-linoleoyl-1,3-didecanoylglycerol) 等。這些物質可以單獨或結合使用。加入於本案產品中之脂肪的最後濃度較佳為約 1.5-20 w/v %，或最好的結果是 2-8 w/v %。

乳化劑也可以是任何一般使用的乳化劑，例如磷脂質如蛋黃卵磷脂，氫化蛋黃卵磷脂，大豆卵磷脂，氫化大豆卵磷脂等，以及合成表面作用劑（如市售產品 Tween 80, HCO-60, Pluronic F68 等）。乳化劑的比例不是那麼重要，但較佳者為每克脂肪 30-300 mg。

還原糖，也就是本發明之含還原糖脂肪乳中另一能量來源可以是任何傳統用於這種注射的糖，較佳的例子為葡

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(6)

萄糖、果糖和麥芽糖。那些糖可以單獨或結合使用。可在脂肪乳進行乳化作用時或乳化後加入該還原糖。該還原糖的比例一般為 5-50 w/v %，較佳是在 6-25 w/v % 範圍內。從血糖的觀點來看，最好使用葡萄糖。若有需要，非還原糖如木糖醇，山梨醇，甘油等可在本發明成分中加入適當的濃度。

在本發明中之藥物成分中，加入至少一種選自水中酸解離指數範圍為 5.0-7.5 之有機酸之緩衝物質和其鹽類非常重要，所使用之有機酸可選自廣泛的脂肪族或芳香族羧酸，磺酸，磷酸等，最好是羧酸。那些有機酸可以是單價或多價，提及一些特別例子，該有機酸包括琥珀酸，丙二酸，戊二酸，順丁烯二酸，蘋果酸等，較佳者為琥珀酸。

文中所使用酸解離指數一詞，意指室溫下在水中的酸解離常數(pKa)，以一二羧酸為例，意指第二相的解離指數，而在三羧酸中，該詞意指第三相的解離指數。

關於上述之有機酸鹽類，鹼金屬鹽如鈉鹽，鉀鹽等以及鎂鹽為典型的例子。

緩衝物質含量視還原糖和脂肪量而定，一般而言，較佳為總成分的 0.005 至 0.05 w/v % 的範圍。

當該緩衝物質為一游離酸，則用一鹼調整本發明之含還原糖脂肪乳的 pH 值在 5.0 與 7.5 之間。一般用於此目的的鹼包括鹼金屬的氫氧化合物如氫氧化鈉和氫氧化鉀。另一方面，當使用一有機酸鹽作為該緩衝物質，則用酸或鹼調整乳劑的 pH 值至上述的範圍內。使用的酸可以包括但不限定於鹽酸，硫酸和醋酸。而該鹼則和上述者相同。最

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂



五、發明說明 (8)

在下進行。

含還原糖脂肪乳以注射液形式先包裝在一級容器，再和一氧氣吸收器一起包裝在氧氣完全無法通透的二級容器內，以儘量避免注射液分解和氧化。特別當使用上述第一種容器(1)，較佳以隨隔離物而折疊情況下包裝在二級容器內，如此該隔離物不會因外在壓力而破裂，使得隔間可能相通。再者，若有需要，可以惰性氣體充填包裝方法進行上述之包裝。

適用於二級包裝的不透氣包裝材料可以是任何已知具有氣體阻礙性質的容器，包括但不限定於聚乙烯、聚乙烯對酞酸 (polyethylene terephthalate, PET)、聚乙烯萘二甲酸 (polyethylene naphthalate, PEN)、乙烯乙烯基醇共聚物 (EVOH)、聚偏二氯乙烯 (polyvinylidene chloride, PVDC)、耐綸以及聚酯。二級容器較佳是由一種選自上述材料鑄成，或由任何該材料之薄膜或薄片，該材料的薄層狀膜或片，或以矽或鋁氣相沉積層的薄膜或薄片作成。而更佳是由多層膜作成。

上述之氧氣吸收器包括各種已知材料，如鐵或鐵化合物如氫氧化鐵，氧化鐵，碳化鐵等作為一活化成分。這種典型市售產品有“Ageless” (Mitsubishi Gas Chemical 製造)，“Moduran” (Nippon Kayaku 製造)，以及“Secur”(Nippon Soda 製造)。

當在二氧化碳氣體存在下裝填並密封後在氮氣下進行熱殺菌，則放一二氧化碳氣體吸收器在第二個容器內較為適當，以完全去除殘餘的二氧化碳(在空間以及醫用液

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂



五、發明說明 (9)

內)。上述之二氧化碳氣體吸收器包括市售產品如 Wako Pure Chemical Industries 的產品 "Wakolime"，Mitsubishi Gas Chemical 的產品 "Ageless E"，Aica Kogyo 的產品 "Baralyme"。

在給予本發明之含還原糖脂肪乳時，其他成分如維生素和微量元素(礦物質)可酌量加入，該維生素包括各種維生素，不管是水溶性抑或脂溶性，例如視黃醇十六酸 (retinol palmitate)，氫氫硫胺素 (thiamine hydrochloride)，核黃素 (riboflavine)，氫氫吡哆醇 (pyridoxine hydrochloride)，氰鈷胺 (cyanocobalamine)，抗壞血酸 (ascobic acid)，膽利鈣醇 (cholecalciferol)，生育酚醋酸 (tocopherol acetate)，菸草醯胺 (nicotinamide)，泛酸鈣鹽 (calcium pantothenate)，葉酸 (folic acid)，生物素 (biotin)，以及商陸二酮 (phytonadione)。

本發明更提供一種含還原糖脂肪乳，包括一還原糖與一脂肪之醫用液，將二氧化碳溶於其中一起殺菌並裝在一塑膠注射容器內，然後和一二氧化碳氣體吸收器一起包裝在氧氣完全無法通透的二級容器內，以及一種該脂肪乳殺菌方法。

藉由使用二氧化碳氣體之殺菌程序以及和本案一起使用的二氧化碳氣體吸收器可提供一在生理 pH 值的含還原糖脂肪乳，在沒有著色抑制劑的幫助下，可適切地避免其變色和形成游離脂肪酸。

再者，使用氧氣吸收器對預防注射液變色和產生游離脂肪酸有正面的效果。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

道
清
法

五、發明說明(10)

在二氧化碳氣體幫助下，上述之醫用液殺菌程序中除了必須將二氧化碳溶於其中，以事先降低其 pH 值並殺菌，其他操作條件如殺菌時間和溫度可以和用於傳統殺菌技術者相似。較佳是在 102-121 °C 溫度下殺菌 20-60 分鐘。

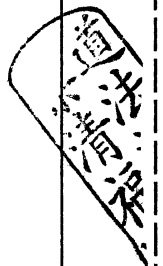
影響二氧化碳氣體溶於醫用液，乃藉由二氧化碳充實換氣 (plenum) 於含醫用液之準備槽內，直到該液達到所要的 pH 值，然後給予一具有一二氧化碳氣體分壓之混合氣體 (例如氮氣-二氧化碳氣體空氣-二氧化碳氣體等)或在適當壓力或大氣壓力下只有通入二氧化碳氣體以維持上述之 pH 值，再將該醫用液裝入一級容器包括一塑膠注射容器如輸血袋，注射瓶等等，並以一相似混合氣體或二氧化碳氣體排除裏面的氣體，之後，將一級容器以高壓蒸氣殺菌法，熱水殺菌法，或熱水淋浴殺菌法完成殺菌。只要可以避免因殺菌過程而使還原糖分解，上述之 pH 值不是非常重要，但一般來說較佳是在 pH 4-6.5 的範圍內。

在本發明的殺菌方法中，溶於醫用液之二氧化碳氣體會於殺菌程序中以及之後逐漸釋出，以至於殺菌過的注射液之 pH 值最後回復至接近於殺菌前的 pH 值。因此，本發明藥物成分的好處就是可避免因該液酸化形成游離脂肪酸所造成分解的危險。因此裝本案注射液之塑膠注射袋較佳是用傳統用於醫用容器和管子的透氣塑膠材料作成。這種容器材料的特殊例子在前面的文中已提及過。

當裝醫用液之塑膠注射容器包裝在具氣體阻礙性質的二級容器中，上述欲完全釋出二氧化碳氣體會變得相當困難，以至於醫用液之 pH 值持續傾向於落在酸性範圍超過

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂



五、發明說明 (11)

所延長的時間，因而使還原糖形成 5-氫甲基 2-糠醛 (5-hydroxymethyl-2-furfural, 5-HMF) 而增加形成游離脂肪酸的危險。

在本發明中，爲了正面地抑制 5-HMF 和游離脂肪酸的形成，裝殺菌過的醫用液之塑膠注射容器和二氧化碳氣體吸收器以及氧氣吸收器一起包裝在充分不透氣的二級容器中，藉由此程序，醫用液之 pH 值可在短時間內回至溶解二氧化碳氣體之前的 pH 值，結果不僅可控制該液體的 pH 值於生理的 pH 值範圍(約 5.0-7.5)，而且可避免因該液體過度酸性而形成 5-HMF 和產生游離脂肪酸的危險。

再者，當該含還原糖脂肪乳和一氧氣吸收器一起包裝在該二級容器中，可避免氧氣進入該二級容器所造成之不良影響，所以更可正面地抑制游離脂肪酸的產生以及避免該還原糖的分解。

上述之充分不透氣的二級容器可以是任何已知具有氣體阻隔性質之容器以及容器原料，包括但不限於聚乙烯、聚乙烯對酞酸 (polyethylene terephthalate, PET)、聚乙烯萘二甲酸 (polyethylene naphthalate, PEN)、乙烯乙烯基醇共聚物 (EVOH)、聚偏二氯乙烯 (polyvinylidene chloride, PVDC)、耐綸以及聚酯。二級容器較佳是一種選自上述材料鑄成，任何該材料之薄膜或薄片，該材料的薄層狀膜或片，或以矽或鋁氣相沉積層的薄膜或薄片作成。更佳是由多層膜作成。

在本說明書以及申請專利範圍所使用之“充分不透氣”一詞，乃附加參考一氧氣通透率，一般不超過約 10

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂



五、發明說明 (12)

ml/m²/day 且較佳是不超過約 1 ml/m²/day。

二氧化碳氣體吸收器可以是任何已知二氧化碳氣體的吸收器，包括市售產品如“E200”，“E400”以及“E500”（皆為 Mitsubishi Gas Chemical 所製造），並沒有特別限制使用這種吸收器的模式。在細微粉末的例子中，可將該粉末的需要量裝在透氣的小袋中使用；在珠狀，桿狀以及其他造型的例子中，可裝在這樣的袋中或直接使用。

至於塑膠注射容器內 700 ml 的液體，二氧化碳氣體吸收器的量應至少可足夠吸收 500 ml 的二氧化碳氣體。

上述之氧氣吸收器可以視使用模式而定直接或先包裝在透氣小袋，並和該塑膠注射容器裝在一起（一級容器），再和二氧化碳氣體吸收器裝在二級容器內。至於一級容器內 700 ml 的液體，氧氣吸收器的量應至少可足夠吸收 200 ml 的氧氣。

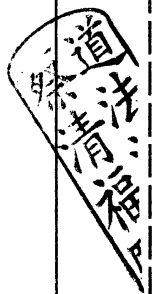
上述之二氧化碳氣體吸收器和氧氣吸收器不須單獨裝入，只要將他們密封在一級和二級容器之間的空間，而和一級容器分開，例如兩吸收器可以混合包裝在一袋中使用。

本發明之含還原糖脂肪乳可以上述方式獲得，該脂肪乳可和傳統注射產品相同方式使用，例如打開二級包裝而單獨使用在一級包裝內的內容物，或在和其他物質如準備好的氨基酸混合，以靜脈內路徑注射方式給予病人注射液或混合物，以完成所欲之營養供應。

圖式簡要說明

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂



五、發明說明 (14)

肪乳分別與氧氣吸收器和二氧化碳氣體吸收器一起密封在不透氣的外袋中。以氮氣去除內部的空氣之後，將袋子存放在 60 °C，75%濕度中。在完成後以及完成後七天和十四天，測游離脂肪酸的含量。

欲定量上述之游離脂肪酸的含量，可用 0.01 N 氫氧化鈉水溶液滴定經 n-己烷 (n-heptane) 所萃取之每一測試樣品。在氮氣的氣流下，以麝香草酚藍作為指示劑進行滴定，由紅色變成藍色時即為滴定終點。

結果如圖一，圖一中之(1)代表本案含還原糖脂肪乳，(2)代表比較脂肪乳。

由圖一可知，和比較脂肪乳比較，本案脂肪乳可明顯抑制游離脂肪酸的產生。

實例二

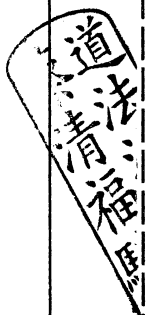
注射用蒸餾水加入於根據以下配方量之純化過的黃豆油，純化過的蛋黃卵磷脂，葡萄糖，以及有機酸(琥珀酸)，並用一 TK 均質混合機混合，該混合物置於 75 °C，30 分鐘進行粗製的乳化，然後使用一 Manton-Gaulin 均質機 (400kg/cm²，10 次) 以提供一乳劑。將該乳劑調至 10 升，並以 1N 氫氧化鈉溶液調整 pH 值為 6.0。

配方

純化過的黃豆油	44.4 g/l
純化過的蛋黃卵磷脂 (於黃豆油中為 12%)	5.33 g/l
葡萄糖	114.3 g/l
琥珀酸	0.2 g/l

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂



五、發明說明 (15)

氫氧化鈉 (pH 控制劑) q.s.

注射用蒸餾水 q.s.

乳劑準備槽內上面的空間則加壓入二氧化碳氣體使乳劑 pH 值為 5.2，然後供應一具二氧化碳分壓之混合氣體 (CO₂ : N₂ = 45: 55) 於槽內充實換氣，有助於上述之 pH 值平衡，乳劑在此條件下裝於注射袋中以及以上述之相同混合氣體充實換氣，在殺菌釜內以 100 °C，40 分鐘殺菌而提供以一注射液劑量之本案含還原糖脂肪乳。

測試實例二

實例二所製備之還原糖脂肪乳存放在 60 °C，75% 濕度中十四天，並觀察變色程度。

在此觀察當中，大體上可看到樣品之外觀，同時將注射樣品超濾離心 (Kubota Model KR-180A) 得到之水層以 Shimadzu UV-160 測量在 450 nm 之透光率 (T%)。

同時，樣品之 pH 值和游離脂肪酸 (FFA) 含量 (meq/l) 以及還原糖代表性分解產物之 5-氫甲基 2-糠醛 (5-hydroxymethyl-2-furfural, 5-HMF) 量 (ppm) 可分別以滴定計和液相層析法測量之。

爲了參考緣故，以實例二方式但省去溶解二氧化碳所準備之控制組樣品作相同測試，也就是說，將準備槽和袋子充實換氣完全充滿氮氣。

在製備後以及保存七天和十四天之每一注射液之測試結果如以下之表一。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(16)

表一

樣品	變數	殺菌後	保存七天後	保存十四天後
本案樣品	外觀	未變色	輕微變色	變色
	T%	99.4	97.4	95.3
	pH	5.80	5.53	5.35
	FFA	0.53	0.84	1.56
	5-HMF	0.31	1.55	3.93
控制組樣品	外觀	輕微變色	變色	變色
	T%	98.7	96.7	94.3
	pH	5.52	5.28	5.12
	FFA	0.55	1.27	2.45
	5-HMF	0.29	3.11	8.04

從上述之表一之高透光度可以明白推斷，本案之含還原糖脂肪乳可顯著地抑制 5-HMF 以及葡萄糖其他分解產物之形成，因此具有一相當低程度著色的滿意品質。也可推知可將具酸味之葡萄糖分解產物之形成減至最少。因此，雖然本案之脂肪乳之 pH 值會因去除溶解之二氧化碳而回復至殺菌前之值，但是可預防乳劑隨時間而落在酸性範圍內，也可避免保存期間游離脂肪酸的形成。

實例三

注射用蒸餾水加入於根據以下配方量之純化過的黃豆油，純化過的蛋黃卵磷脂，葡萄糖，以及有機酸(琥珀酸)，並用一 TK 均質混合機混合，該混合物置於 75 °C，30 分鐘進行粗製的乳化，該粗製乳劑再經一 Manton-Gaulin 均

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(18)

結果如表二。殺菌前注射 pH 值以及袋中二氧化碳含量也顯示於表二。

表二也顯示與上述相同方式但不包括 "E500"(只有 "Ageless ZH200" 和注射袋一起包裝) 之比較產品 I, 以及在殺菌時除去準備槽內的空氣且注射袋內只有氮氣(沒有使用二氧化碳) 以及不包括 "E500" 但含 "Ageless ZH200" 之比較產品 II 之結果。

表二

樣品		殺菌前	殺菌後	4天後	7天後	18天後
本案產品	pH	5.20	5.30	5.64	5.82	5.88
	CO ₂ 分量(%)	45.0	27.5	4.63	0.48	0.06
比較產品 I	pH	5.20	5.30	5.55	5.57	5.60
	CO ₂ 分量(%)	45.0	27.5	7.47	7.19	5.86
比較產品 II	pH	5.20	5.59	-	5.58	5.58
	CO ₂ 分量(%)	45.0	0.16	-	0.02	0.02

由表二可知，在本案之注射產品中，二氧化碳氣體在十天後幾乎完全去除且注射液之 pH 值上升接近於原始之值，因而抑制游離脂肪酸的形成。



四、中文發明摘要(發明之名稱:)

含還原糖脂肪乳及其殺菌方法

本案係提供一種含還原糖脂肪乳，包括一脂肪與一乳化劑乳化而成的一水包油脂肪乳，其中一還原糖以及至少一種選自水中酸解離指數範圍為 5.0-7.5 之有機酸之緩衝物質和其鹽類係同時存在於水相中，而該乳劑的 pH 值係調整在 5.0 與 7.5 之間；一種含還原糖脂肪乳產品，包括一還原糖與一脂肪之醫用液，將二氧化碳溶於其中一起殺菌並裝在一塑膠注射容器內，該塑膠注射容器和一二氧化碳氣體吸收器一起包裝在氧氣完全無法通透的二級容器內；以及其製備和殺菌方法。該含還原糖脂肪乳安定且品質高，因其可抑制因形成游離脂肪酸和還原糖分解所造成的變色。

英文發明摘要(發明之名稱:)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

- (a) 將二氧化碳氣體溶於該脂肪乳組合物中；以及
- (b) 當該二氧化碳氣體溶於其中時，經高熱滅菌法殺菌之；

其中，該含還原糖之脂肪乳組合物，包括：

- (1) 一水包油脂肪乳，其含有一脂肪 1.5-20 w/v % 與一乳化劑 30-300 mg/g；
- (2) 至少含有一還原糖 5-50 w/v %，係選自於一葡萄糖、一果糖與一麥芽糖其中之一；以及
- (3) 一琥珀酸，

其中該還原糖與該琥珀酸係被包含於該脂肪乳之水相中，該脂肪乳的 pH 值調整在 pH 5.0 與 pH 7.5 之間。

10. 如申請專利範圍第 9 項所述之殺菌方法，其中該脂肪乳組合物在二氧化碳溶於其中之後的 pH 值範圍為 pH 4-6.5。

11. 如申請專利範圍第 9 或第 10 項所述之殺菌方法，其中該脂肪乳組合物在二氧化碳溶於其中之前與殺菌後的 pH 值範圍為 pH 5.0-7.5。

12. 一種雙重包裝含還原糖之脂肪乳組合物產品之方法，該方法包括：

- (a) 包裝該含還原糖之脂肪乳組合物於在一多隔間透氣有彈性的塑膠注射容器內；
- (b) 將經步驟 (a) 所得含有該含還原糖之脂肪乳組合物之該容器滅菌之；以及
- (c) 將步驟 (b) 滅菌後所得之該容器與一氧氣吸收器，更進一步包裝於一不透氣的外部容器內；

其中，該含還原糖之脂肪乳組合物，包含：

- (1) 一水包油脂肪乳，其含有一脂肪 1.5-20 w/v % 與一乳化劑 30-300 mg/g；
- (2) 至少含有一還原糖 5-50 w/v %，係選自於一葡萄糖、一果糖與一麥芽糖其中之一；以及
- (3) 一琥珀酸，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

六、申請專利範圍

其中該還原糖與該琥珀酸係被包含於該脂肪乳之水相中，該脂肪乳的 pH 值調整在 pH 5.0 與 pH 7.5 之間。

13. 一種包裝具一雙重包裝含還原糖之脂肪乳組合物產品之方法，該方法包含：

- (a) 包裝該含還原糖之脂肪乳組合物於在一透氣有彈性的容器內；
- (b) 將二氧化碳溶於步驟 (a) 所得之該容器內後，並滅菌之；以及
- (c) 將步驟 (b) 所得之該容器與一二氧化碳吸收器，同置於一不透氣之外部容器內；

其中，該含還原糖之脂肪乳組合物，包含：

- (1) 一水包油脂肪乳，其含有一脂肪 1.5-20 w/v % 與一乳化劑 30-300 mg/g；
- (2) 至少含有一還原糖 5-50 w/v %，係選自於一葡萄糖、一果糖與一麥芽糖其中之一；以及
- (3) 一琥珀酸，

其中該還原糖與該琥珀酸係被包含於該脂肪乳之水相中，該脂肪乳的 pH 值調整在 pH 5.0 與 pH 7.5 之間。

14. 如申請專利範圍第 13 項所述之方法，其中可另加入一氧氣吸收器與該塑膠注射容器和該二氧化碳氣體吸收器包裝在該二級容器內。

15. 一種含還原糖之脂肪乳醫用液產品，包含：

- (a) 一醫用液包含一含還原糖之脂肪乳組合物於其中，該含還原糖之脂肪乳組合物，包含：
 - (1) 一水包油脂肪乳，其含有一脂肪 1.5-20 w/v % 與一乳化劑 30-300 mg/g；
 - (2) 至少含有一還原糖 5-50 w/v %，係選自於一葡萄糖、一果糖與一麥芽糖其中之一；以及
 - (3) 一琥珀酸，

其中該還原糖與該琥珀酸係被包含於該脂肪乳之水相中，該脂肪乳的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

六、申請專利範圍

pH 值調整在 pH 5.0 與 pH 7.5 之間。

(b) 一多隔間透氣有彈性的塑膠注射容器，用以包裝該醫用液與一溶解於該醫用液中之二氧化碳氣體；

(c) 一二氧化碳氣體吸收器，用以吸收滅菌後之該溶解於該醫用液中之二氧化碳氣體；以及

(d) 一氧氣無法通透之二級容器，用以包裝 (a) 至 (c) 中之物品。

16. 如申請專利範圍第 15 項所述之脂肪乳醫用液物產品，(b) 中之物品需先經一滅菌步驟後，再與該二氧化碳氣體吸收器一同包裝於該二級容器內。

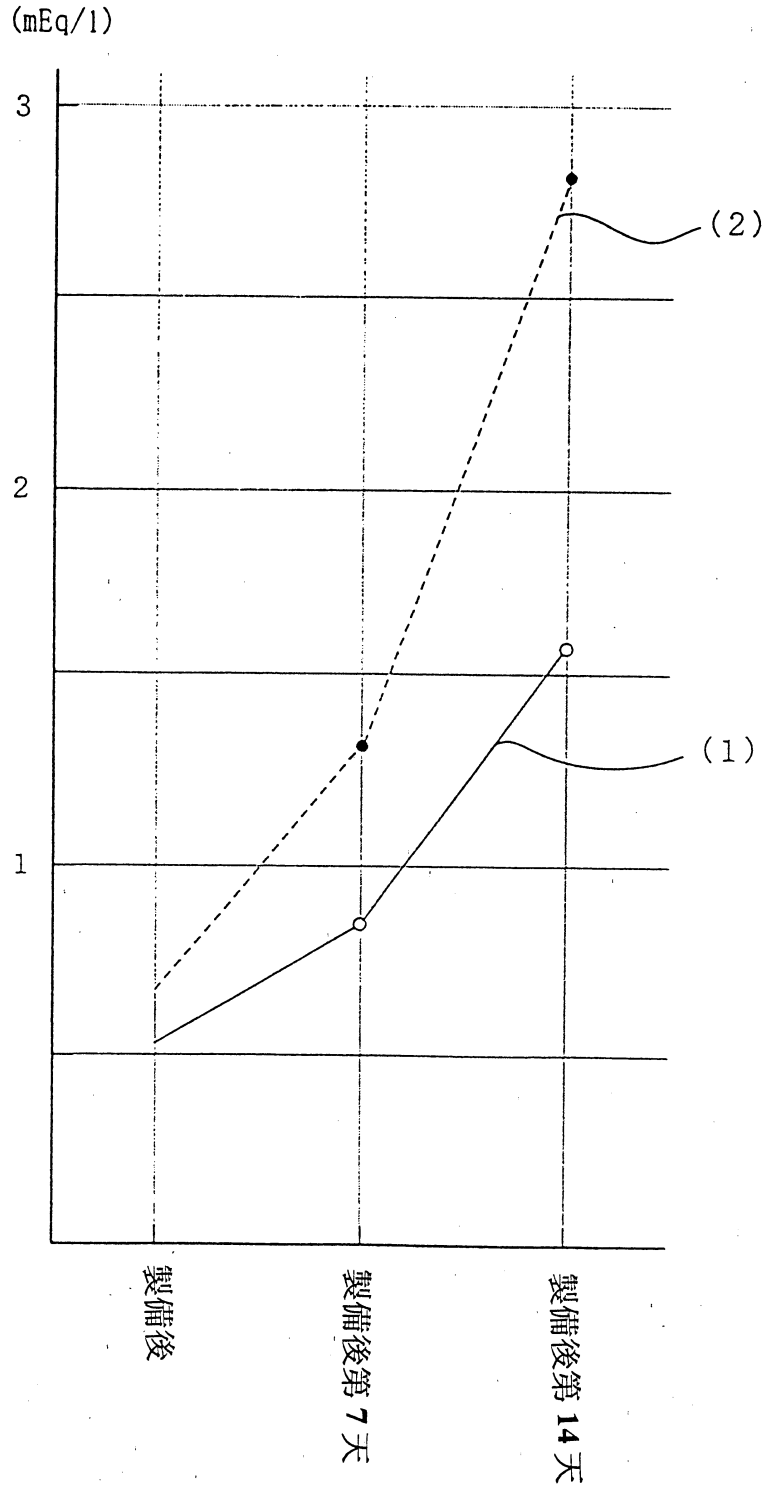
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

公告本

A9
B9
C9
D9

圖式



第一圖

(請先閱讀背面之注意事項再行繪製)

訂

道
清

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

89.9.15

五、發明說明(13)

(89年9月15日修正頁)

圖 1 係為利用測試實例一的方法所得之本案和控制組脂肪乳的游離脂肪酸含量表示圖。

實例

以下所舉之實施例和測試實例是為更詳細描述本案含還原糖脂肪乳，故不應用來加以限定本案之範圍。

實例一

純化過的黃豆油，純化過的蛋黃卵磷脂，葡萄糖，以及琥珀酸加入水中為注射液，並用一 TK 均質混合機混合，該混合物置於 65-75°C，30 分鐘進行粗製的乳化，然後，使用一 Manton-Gaulin 均質機(Gaulin, 15M-8TA) 將粗製乳劑在 400kg/cm² 的壓力下乳化 100 次而得細微的乳化。將該乳劑調至 10 升，並以 1N 氫氧化鈉溶液調整 pH 值為 6.0，加壓溶入二氧化碳，並以 1.2 μm 濾膜過濾。在二氧化碳環境下將濾液裝入聚乙烯注射袋中，然後在氮氣存在下熱殺菌以提供根據本案所含下列成分的一脂肪乳。

純化過的黃豆油	44.4 g/l
純化過的蛋黃卵磷脂	5.33 g/l
葡萄糖	114.3 g/l
琥珀酸	0.2 g/l

比較實例一

一脂肪乳以等量之組氨酸代替實例一之琥珀酸，並以鹽酸調整 pH 值為 6，以 1.2 μm 濾膜過濾，濾液裝入聚乙烯注射袋中，封好袋經熱殺菌而提供一比較脂肪乳。

測試實例一

實例一所作之本案脂肪乳和比較實例一所作的比較脂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (17)

(89 年 9 月 15 日 修正 頁)

質機(400kg/cm²，10次)作精細之乳化以提供一乳劑。將該乳劑調至10升，並以1N氫氧化鈉溶液調整pH值為6.0以提供一注射液。

配方

純化過的黃豆油	44.4 g/l
純化過的蛋黃卵磷脂	6.66 g/l
葡萄糖	114.3 g/l
琥珀酸	0.2 g/l
氫氧化鈉 (pH 控制劑)	q.s.
注射用蒸餾水	q.s.

乳劑準備槽內上面的空間則加壓入二氧化碳氣體使該注射液 pH 值為 5.2。然後維持該 pH 值以供應一具有二氧化碳分壓之混合氣體(CO₂ : N₂ = 45: 55)以助於注射液 pH 值之平衡，該注射液 700 ml 裝入注射袋 (以聚乙烯作成，膜厚度 250 μm，容量 1000 ml)，每袋內的空氣以上述之相同混合氣體排除後，在殺菌釜內以 100°C，40 分鐘殺菌以提供注射袋。

冷卻後，每個注射袋放入裝有"E500"(Mitsubishi Gas Chemical，一種二氧化碳氣體吸收器)和"Ageless ZH200"(Mitsubishi Gas Chemical，一種氧氣吸收器)之一五層 [具方向性的聚丙烯(OPP) / 耐綸 / EVOH / 耐綸 / 直鏈低密度聚乙烯(LLDPE)]薄層袋(容量 1500-1600 ml)以提供本案之產品。

上述之產品存放在 25°C，60%濕度中 18 天，觀察內含注射液之 pH 值以及袋中二氧化碳氣體之時間變化量。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

(91年12月31日修正頁)

1. 一種含還原糖之脂肪乳組合物，包括：
 - (a) 一水包油脂肪乳，其含有一脂肪 1.5-20 w/v % 與一乳化劑 30-300 mg/g；
 - (b) 至少含有一還原糖 5-50 w/v %，係選自於一葡萄糖、一果糖與一麥芽糖其中之一；以及
 - (c) 一琥珀酸，
 其中該還原糖與該琥珀酸係被包含於該脂肪乳之水相中，該脂肪乳的 pH 值調整在 pH 5.0 與 pH 7.5 之間。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之脂肪乳組合物，其中該琥珀酸之量為 0.005 w/v % 至 0.05 w/v %。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述之脂肪乳組合物，係包裝於一多隔間透氣有彈性的塑膠注射容器之一隔間內，殺菌後再和氧氣吸收器包裝在不透氣的二級容器內。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述之脂肪乳組合物，係將二氧化碳溶於該含還原糖之脂肪乳組合物之中，一起殺菌並裝在一塑膠注射容器內，再將該塑膠注射容器和一二氧化碳氣體吸收器包裝在氧氣無法完全通透的的二級容器內。
5. 如申請專利範圍第 4 項所述之脂肪乳組合物，其中可另加入一氧氣吸收器與該塑膠注射容器和該二氧化碳氣體吸收器包裝在該二級容器內。
6. 如申請專利範圍第 4 項所述之脂肪乳組合物，其中該組合物在該二氧化碳溶於其中後的 pH 值範圍為 pH 4-6.5。
7. 如申請專利範圍第 5 項所述之脂肪乳組合物，其中該組合物在該二氧化碳溶於其中後的 pH 值範圍為 pH 4-6.5。
8. 如申請專利範圍第 4-7 項所述之脂肪乳組合物產品，其中該組合物在該二氧化碳溶於其中之前與殺菌後的 pH 值範圍為 pH 5.0- 7.5。
9. 一種含還原糖之脂肪乳組合物殺菌方法，該方法包括：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線