I587794

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I587794 B**

(45)公告日： 中華民國 106 (2017) 年 06 月 21 日

(21)申請案號：100106214 (22)申請日： 中華民國 100 (2011) 年 02 月 24 日

(51)Int. Cl.： *A23L33/15 (2016.01)* *A23L33/16 (2016.01)*
A23L33/17 (2016.01)

(30)優先權：2010/02/24 美國 12/711,376

(71)申請人：美強生營養品美國控股公司 (美國) MJN U. S. HOLDINGS LLC (US)
美國

(72)發明人：亞維 約翰 ALVEY, JOHN D. (US)；岡薩雷茲 瓊恩 GONZALEZ, JUAN M. (US)；泰勒 布雷利 TAYLOR, BRADLEY J. (US)；莫里斯 克里斯汀 MORRIS, KRISTIN (US)；安東尼 傑士華 ANTHONY, JOSHUA C. (US)；崔克 修 TUCKER, HUGH (US)；伯斯 艾杜爾得 POELS, EDUARD (NL)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

US 2004/0091598A1 US 2008/0057178A1

US 2009/0192226A1

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：9 項 圖式數：1 共 33 頁

(54)名稱

營養素供輸用之配方和方法

FORMULATIONS AND METHODS FOR NUTRIENT DELIVERY

(57)摘要

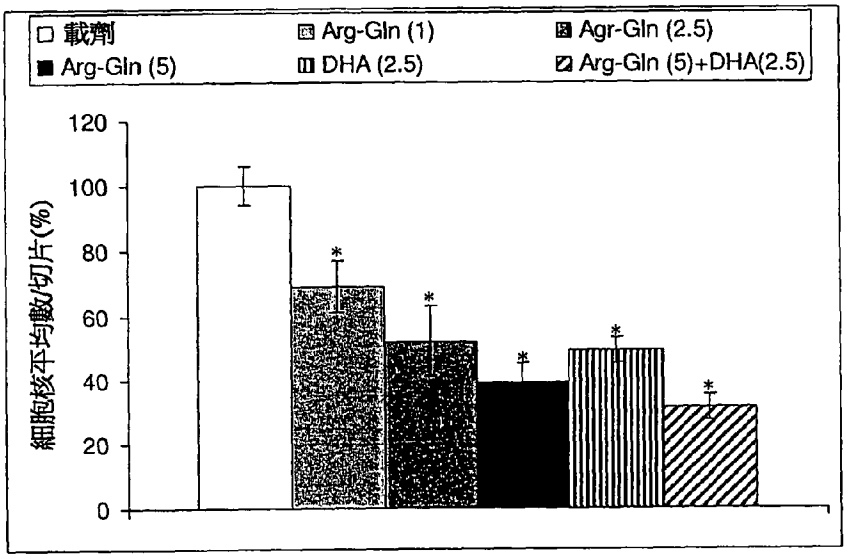
本發明提供能供輸水溶性及脂溶性營養素之配方和方法，該配方和方法能預防或矯治需要小體積營養支持之個體(諸如早產兒)之營養不良。該配方可包含經蛋白質乳化劑(諸如 α-乳白蛋白)安定之二十二碳六烯酸(DHA)乳液，且更可包含其他有價值的營養素，諸如花生四烯酸(ARA)、精胺酸、麩醯胺、精胺醯基-麩醯胺雙肽及/或丙胺醯基-麩醯胺雙肽。該配方係藉由增加個體攝取營養素(諸如 ω-3 或 ω-6 長鏈多不飽和酸、蛋白質、肽類、維生素、礦物質、其他脂肪酸，及/或必需胺基酸)以用於例如矯治營養不良。該營養配方適合經腸供輸且適合經鼻胃管、經胃管餵食、經幽門投予及/或能將該營養配方導入個體消化道內之任何其他投予方式進行小體積供輸。

The present disclosure provides formulations and methods for delivering water-soluble and lipid-soluble nutrients for preventing or correcting nutrient deficiencies to subjects requiring small-volume nutritional support, such as preterm infants. The formulations may comprise an emulsion of docosahexaenoic acid (DHA) stabilized by a protein emulsifier, such as α-lactalbumin, and may further comprise other valuable nutrients, such as arachidonic acid (ARA), arginine, glutamine, arginyl-glutamine dipeptide and/or alanyl-glutamine dipeptide. The formulation is useful, for example, for correcting nutritional deficiencies by increasing a subject's intake of nutrients such as ω-3 or ω-6 long-chain polyunsaturated acids, proteins, peptides, vitamins, minerals, other fatty acids, and/or essential amino acids. The nutritional formulation is suitable for enteral delivery and small-volume delivery via nasogastric tube, intragastric feeding, transpyloric

administration and/or any other means of administration that result in the introduction of the nutritional formulation into the digestive tract of a subject.

指定代表圖：

第1圖



公告本

發明專利說明書

（本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：100106214

※申請日：100 年 02 月 24 日　　※IPC 分類：A23L 33/15 (2006.01)
A23L 33/16 (2006.01)
A23L 33/17 (2006.01)

一、發明名稱：（中文／英文）

營養素供輸用之配方和方法

Formulations and methods for nutrient delivery

二、中文發明摘要：

本發明提供能供輸水溶性及脂溶性營養素之配方和方法，該配方和方法能預防或矯治需要小體積營養支持之個體（諸如早產兒）之營養不良。該配方可包含經蛋白質乳化劑（諸如α-乳白蛋白）安定之二十二碳六烯酸（DHA）乳液，且更可包含其他有價值的營養素，諸如花生四烯酸（ARA）、精胺酸、麩醯胺、精胺醯基-麩醯胺雙肽及／或丙胺醯基-麩醯胺雙肽。該配方係藉由增加個體攝取營養素（諸如ω-3或ω-6長鏈多不飽和酸、蛋白質、肽類、維生素、礦物質、其他脂肪酸，及／或必需胺基酸）以用於例如矯治營養不良。該營養配方適合經腸供輸且適合經鼻胃管、經胃管餵食、經幽門投予及／或能將該營養配方導入個體消化道內之任何其他投予方式進行小體積供輸。

三、英文發明摘要：

The present disclosure provides formulations and methods for delivering water-soluble and lipid-soluble nutrients for preventing or correcting nutrient deficiencies to subjects requiring small-volume nutritional support, such as preterm infants. The formulations may comprise an emulsion of docosahexaenoic acid (DHA) stabilized by a protein emulsifier, such as α-lactalbumin, and may further comprise other valuable nutrients, such as arachidonic acid (ARA), arginine, glutamine, arginyl-glutamine dipeptide and/or alanyl-glutamine dipeptide. The formulation is useful, for example, for correcting nutritional deficiencies by increasing a subject's intake of nutrients such as ω-3 or ω-6 long-chain polyunsaturated acids, proteins, peptides, vitamins, minerals, other fatty acids, and/or essential amino acids. The nutritional formulation is suitable for enteral delivery and small-volume delivery via nasogastric tube, intragastric feeding, transpyloric administration and/or any other means of administration that result in the introduction of the nutritional formulation into the digestive tract of a subject.

四、指定代表圖：

（一）本案指定代表圖為：第（ 1 ）圖。

（二）本代表圖之元件符號簡單說明：無

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

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明關於一種含有一或多種精胺酸、麩醯胺、二十二碳六烯酸（DHA）及花生四烯酸（ARA）之改良的腸內營養配方；以及一種供應小體積水溶性及脂溶性營養素形式之營養給營養不良族群（例如早產兒）之營養支持的方法。本發明之液態營養配方爲含有以高度純化-α乳白蛋白安定之 DHA 乳液，其中該乳白蛋白被分散於含有水性成份中，其含有多種營養素且該等營養素可爲例如花生四烯酸（ARA）、精胺酸、麩醯胺、精胺醯基-麩醯胺雙肽、丙胺醯基-麩醯胺雙肽、其他胺基酸類、維生素類、礦物質類及其他營養素，或前述營養素之組合。該營養配方適於經由鼻胃管、胃灌食、幽門投予及／或任何其他能把營養配方引入個體消化道內之投予途徑來供應。

【先前技術】

本發明係關於一種改良之腸內營養配方，其能對付重病族群之營養不良以及營養不良引起之生理及其他後果。具體地，本發明可對付部份或全面接受非經腸營養供應之個體之營養不良的現象。

對於早產兒來說短期地能否存活及長期地生長發育是否正常皆存在著風險，所以對他們提供營養支持極爲重要。對早產兒提供營養支持的重要目標包括提高生長速率及營養增生以達胚胎發育的正常程度，令神經發展有最佳結

果及爲長期健康奠定強壯的基礎。然而此等目標並不容易達成；病重、出生體重輕的早產兒由於腸道及其他器官系統常有病變或不成熟，所以往往無法耐受傳統的腸道餵食。因此，全面地非經腸提供營養（TPN）經常爲提供營養支持的唯一或較佳方法。雖然 TPN 可活命，但並不是一種提供營養支持的完美方法。TPN 缺乏許多重要的營養素，此種限制會對嬰兒造成長久的生理發育影響。

事實上，TPN 難以供應多種有用的營養素，像是麩醯胺。過去把麩醯胺歸類爲“非必需”胺基酸，因爲其可在幾乎所有的組織中內因地合成。不過由於麩醯胺爲快速分化細胞（例如腸上皮細胞及淋巴細胞）的主要燃料，因此對發育十分重要。

採用正常飲食的健康個體是無需補充麩醯胺的。然而，對於經歷嚴重分解代謝作用之重病患者，諸如患病及／或早產之嬰兒，細胞內麩胺酸庫存已被耗盡，且生理合成途徑經常無法滿足麩胺酸代謝組織的增加需求，如此麩醯胺成爲一種“特殊情況下的必需”胺基酸。

在早產的情況下，早產兒面臨著突然失去胎盤供應麩醯胺的狀況。此外，此等嬰兒往往病重且有著多種生理壓力，如此一來會快速地消耗他們可用的麩醯胺庫存。此問題會因爲非經腸營養及 TPN 供應之胺基酸溶液欠缺麩醯胺而惡化。由於麩醯胺於溶液中很不安定，所以非經腸營養源往往不含麩醯胺。

類似地，有多種因素令接受 TPN 營養支持的早產兒

有精胺酸不足的風險。精胺酸爲年幼哺乳動物快速生長之必需胺基酸。L-精胺酸係經由人類的腸-腎軸從麩醯胺、麩胺酸及脯胺酸來合成，更詳細地，先在腸上皮細胞之粒腺體內利用麩醯胺、麩胺酸及脯胺酸合成瓜胺酸，然後從小腸釋出瓜胺酸且基本上透過腎臟吸收瓜胺酸後再用於精胺酸的製造。於人類嬰兒，大部份腸上皮細胞合成的瓜胺酸會就地轉化成精胺酸。L-精胺酸爲一氧化氮（NO）合成的基質，NO 爲系統循環、消化道及肺循環的有效血管擴張劑。內皮細胞一氧化氮（NO）爲血管輸注的重要調節劑，NO 還有抗發炎及血管擴張的作用，其涉及黏膜完整性的維持、腸障壁功能、腸黏膜血流於發炎或受傷時的調節及從胎兒過渡到新生兒之血液循環的正常轉換。

精胺酸是氨去毒性所必需。因此，當精胺酸不足時早產兒會發生致命性的血氨過高現象。早產兒只有低度發育的精胺酸合成途徑且瓜胺酸腸堆量（intestinal mass）低，因此其內因性精胺酸製造能力並不佳，故而需要從飲食補充精胺酸。所以極重要地，對接受 TPN 的早產兒補充精胺酸可以預防血氨過高。

進一步地，於嚴加照護下的早產兒經常會因壓力而有精胺酸及麩醯胺耗損之問題（Neu J, Glutamine supplements in premature infants: why and how. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003; 37 (5): 533-535）。然而，正如前文討論地，目前市售的 TPN 溶液並不含麩醯胺，也沒有足夠含量的精胺酸。

但是，證據顯示精胺酸乃爲接受 TPN 之早產兒的必需胺基酸。舉例來說，患有壞死性小腸結腸炎及持續性肺動脈高血壓之早產兒其血漿內精胺酸的濃度較低，因此精胺酸可利用性可能爲此族群 NO 形成受限的一項重要因素。早產兒及患有嚴重的呼吸窘迫症候群之個體的血漿 L-精胺酸含量較低。經診斷患有壞死性小腸結腸炎之早產兒其血漿 L-精胺酸含量也低。根據此等觀察，對低出生體重之嬰兒補充精胺酸酸則顯示能減輕壞死性小腸結腸炎的嚴重程度，這可能是由於個體能透過 L-精胺酸-一氧化氮合成酶途徑來增加局部的一氧化氮製造量而改善流往腸道微血管之血流情形（Amin HJ. Zamora Sa, McMillan DD, Fick GH, Butzner JD, Parsons HG, Scott RB, Arginine supplementation prevents necrotizing entercolitis in the premature infant. *J. Pediatr.* 2002; 140 (4) 425-431）。經由靜脈注射及經腸補充麩醯胺之多中心試驗可發現補充麩醯胺及精胺酸對低出生體重的嬰兒而言是安全的（Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, Wright LL, Poole WK, Oh W, Bauer CR, Papile LA, Tyson JE, Carlo WA, Laptook AR, Narendran V, Stevenson DK, Fanaroff AA, Korones SB, Shankaran S, Finer NN, Lemons JA, Parenteral glutamine supplementation does not reduce the risk of mortality or late-onset sepsis in extremely low birth weight infants. Pediatrics, 2004; 113 (5): 1209-1215 及 Vaughn P, Thomas P, Clark R, Neu J. Enteral glutamine

supplementation and morbidity in low birth weight infants, *J Pediatr.* 2003; 142 (6): 662-668）。

爲人習知地蛋白質係在消化系統內轉變成胺基酸且製成的胺基酸會用於生長發育。用於治療或預防措施之蛋白質及肽類亦爲人習知。在腸道內寡肽的吸收較個別胺基酸更好。或者是基於雙肽二聚體較單體有更佳溶解度及吸收力，或者是爲了改良配方奶的安定性，可以採用精胺醯基-麩醯胺或丙胺醯基-麩醯胺作爲精胺酸及麩醯胺的雙肽來源，而非採用個別的胺基酸-精胺酸及麩醯胺。

TPN 及其他非經腸營養補充法亦可提供極少量原存（preformed）DHA 及 ARA。DHA 爲一種 ω-3-脂肪酸，爲腦及視網膜含量最豐富之長鏈多不飽和脂肪酸（LCPUFA）且被認爲是嬰兒大腦及視覺正常發育所不可或缺。雖然有可利用飲食之蘇子油酸進行生物合成的代謝途徑，不過該途徑從生物能而言是不利的；哺乳動物主要是從飲食源提供之原存 DHA 來得到大部份的 DHA。對嬰兒而言，該 DHA 來源主要是人乳；然而，提供給早產兒的非經腸配方奶卻往往不含 DHA。

非經腸配方奶也經常無法提供足夠份量的花生四烯酸（ARA）。ARA 爲一種 ω-6-LCPUFA，其爲與血液、肝臟、肌肉及其他主要器官系統之磷脂質結合的重要結構性脂質。ARA 是從亞麻油酸去飽和及延長來合成。不過，大部份 ARA 必需由飲食提供。ARA 在身體快速生長時期特別重要，因此爲嬰兒營養的重要成份。

許多研究指出目前提供給嬰兒之未增補營養的早產兒奶內多種營養素含量不足故難以滿足早產兒的需求（Davis, D.P., "Adequacy of expressed breast milk for early growth of preterm infants", Archives of Disease in Childhood, 52, p.296-301, 1997）。雖然基於嬰兒之活動力、能量消耗、營養吸收效率、疾病及能量用於組織合成之能力的差異，個別嬰兒的需求會有所不同，不過目前可用之非經腸營養來源是無法滿足需求的。

再者，早產兒的進食量往往很小，所以營養素必需以他們能接受的體積透過腸內投予來供應。早產兒經腸餵食的適當方法係取決於妊娠週數、出生體重、臨床現況及看護人員的意見。具體的餵食決策是綜合吸吮、吞嚥及呼吸等嬰兒能力來決定。通常早產兒或不成熟、虛弱或病重的嬰兒會需要管灌食以避免呼吸風險及保存能量。

鼻胃管灌食爲新生兒加護病房經常採用的方法且係透過批次或連續輸注來提供營養強化之人奶或其他營養補充品。出生體重極輕的嬰兒及先前不曾接受過批次餵食的嬰兒較易接收連續灌食；不過，如前文討論地，此技術習知的連續灌食法有著營養素供應不足或匱乏的問題。

因此，人們需要一種安定的營養配方及方法，其能被早產兒接受且可輕易地投予給營養不足的個體，其形式及方法能被該個體及照顧者輕易地接受。

像是早產兒族群經常會營養不良，因爲提供給他們的飲食如前文所述般缺乏多種重要的營養素。因此，此技術

需要一種含有能支持嬰兒發育之有益營養素（例如 DHA、ARA、精胺酸及麩醯胺）的營養配方。而本發明之營養配方及方法即能對此等營養不良的個體提供經腸營養支持，藉著供應重要營養素（其爲習知非經腸營養配方所欠缺或份量不足）來讓個體有最好的健康及發育。

【發明內容】

發明概要

簡要地，本發明係關於一種投予給營養不良個體（例如早產兒，其只能接受小體積的營養支持）之安定的營養配方；以及一種促進個體健康發育的方法。本發明還提供一種能把脂肪酸（例如 DHA 及／或 ARA）、胺基酸（例如精胺酸及麩醯胺）及其他營養素投予給個體以防止個體發生營養不良或矯治既存之營養不良問題的配方。

於一具體例中，本發明爲一種營養配方，其含有一種二十二碳六烯酸（DHA）分散於水性成份之乳液，其內包含至少一種選自精胺酸、精胺醯基-麩醯胺及丙胺醯基-麩醯胺之胺基酸成份以及包含高度純化之 α-乳白蛋白之界面活性劑。

於另一具體例中，本發明爲一種提供個體營養支持之方法，該方法包含把一種營養配方投予給該個體，該營養配方含有一種二十二碳六烯酸（DHA）分散於水性成份之乳液，其內包含至少一種選自精胺酸、精胺醯基-麩醯胺及丙胺醯基-麩醯胺之胺基酸成份及包含高度純化之 α-乳

白蛋白之界面活性劑。

再一具體例爲一種提供早產兒營養支持的方法，該方法包含把一種營養配方經腸內投予給早產兒，該營養配方含有一種二十二碳六烯酸（DHA）分散於水性成份之乳液，其內包含至少一種選自精胺酸、精胺醯基-麩醯胺及丙胺醯基-麩醯胺之胺基酸成份，以及含有至少約 95 重量/重量% α-乳白蛋白之乳化劑。

應瞭解前述的一般說明及後續的詳細說明及本發明具體例皆意圖提供一種全面的概念或架構以了解申請專利範圍主張之本發明本質及特徵。該說明係用來解釋本發明專利主張之主體的原理及操作。熟悉此技術之人士在閱讀以下揭示後能明顯得知本發明之其他及更多特性及優點。

發明詳述

本發明係有關營養配方以及提供營養支持之方法，其能對患有營養不良之個體族群（例如早產兒）提供水溶性及脂溶性營養素形式之營養支持。本發明之全面且可行之揭示，包括可供熟悉此技術人士理解之最佳模式，皆述於以下說明書。

本發明進一步地提供一種能矯治營養不良之改良的腸內營養配方，以及一種能把水溶性及脂溶性營養素形式之營養供應給個體來提供腸內營養支持之方法。本發明提供之配方能投予重要營養素例如 DHA 及 ARA、胺基酸（像是精胺酸及麩醯胺）以及其他營養素，以預防營養不良的

發生、矯治既存之營養不良現象，及／或促進個體健康發育。

此後，“乳液”意指兩或多種不混溶液體之混合物，其包含分散相及連續相。於乳液中，一種液體（被稱爲分散相）係分散於另一液體（被稱爲連續相、體相或水性成份）中。

“界面活性劑”或“乳化劑”意指能增加乳液安定性之界面活性物質。該界面活性劑係位於乳液之分散相及水相交接之界面。界面活性劑能增加乳液之安定性，如此一來乳液一旦形成，即使儲存多年諸相也不會彼此分離。

“早產兒”意指妊娠週齡未達 37 週即被生出之個體。本說明書中交替地使用語詞“早產兒”及“不成熟嬰兒”。

“低出生體重嬰兒”意指嬰兒的出生體重低於 2500 公克（約 5 磅 8 盎司）。

“極低出生體重嬰兒”意指嬰兒的出生體重低於 1500 公克（約 3 磅 4 盎司）。

“嬰兒”意指剛出生到未滿一歲之個體且包括 0 到約 12 個月矯正年齡之嬰兒。術語“嬰兒”包含低出生體重嬰兒、極低出生體重嬰兒及早產兒。

在此，所有的百分率、份數及比例除非另有說明，否則係與整個配方之重量比較。

本發明之營養配方可以基本上不含任何在此所述之非必要成份或可選擇成份，然而這些營養配方內仍含有在此所述之所有的必要成份或特性。於此內容中，除非另有說

明，否則術語“基本上不含”意指選定之配方中所含之非必要成份的量未達到能發生作用之份量，一般來說係指其含量低於 0.1 重量%，當然，此包括該非必要成份或可選擇成份爲 0 重量%之情形。

於本發明中所有提及之單數特徵或限定，除非參照之內容明確或清楚地表示出相反的意圖，否則皆應包含其對應之複數特徵或限定。

除非參照之組合內容明確或清楚地表示出相反的意圖，否則本發明在此所述之方法或步驟的所有組合可用任何順序實施。

本發明之方法及配方，其所含之成份可含有、包含、基本上含有本發明在此所述之諸必要成份及限制因子，以及在此所述或者一般營養配方均可使用的任何附加或非必要的成份、組成或限制因子。

在此使用時，術語“約”係同時作用在具體提及之任何範圍的上、下限兩個數字。當提及此等範圍時應認爲此範圍內之更小範圍均能達到同樣效果。

本發明之營養配方能對早產兒、營養需求無法獲得滿足之嬰兒或其他患者提供營養支持及個人化的營養供應。故而於有些具體例中，該營養配方係設計成能滿足個別個體如嬰兒或早產兒之特殊營養需求，能以熱量標準化之安定的單位劑液態配方及／或濃縮劑的方式來滿足個體之特殊營養需求。

更進一步地，本發明提供一種營養配方，其能對付仰

賴非經腸或全面非經腸營養之個體有些營養素缺乏之營養不良現象，故而能促進個體的健康發育。事實上，該營養配方能提供營養素像 DHA，以促進例如嬰兒的視覺及神經發育。

本發明還提供一種經腸供輸營養素給個體之方法，其中該個體只能接受極小體積之營養液。在此使用時，經腸投予包括經鼻胃管灌食、經胃灌食、經幽門灌食或此技術所習知能把營養配方直接導入消化道之其他方法。

因此，本發明可滿足任何需要小體積腸內營養支持之族群的需求，該等族群包括但不限於圍手術期（perisurgical）患者、短腸症候群患者、兒科加護病房患者及／或無法完全經口進食或接受最低程度之經腸營養供應或 TPN 之任何年齡的族群。此外，於有些具體例中，本發明還能對寵物或非人類之靈長動物提供營養支持。

具體地，本發明之營養配方能提供嬰兒有益的營養素，該等營養素可能因多種病況像是早產或創傷而缺無。此等營養素包括但不限於二十二碳六烯酸（DHA）、花生四烯酸（ARA）、精胺酸、麩醯胺及任何本發明營養配方能提供之水溶性或脂溶性營養素。

於至少一具體例中，本發明係針對一種營養配方，其能把一群特殊營養素小體積地供輸給個體。製得的營養配方可商業性販售且對於包括但不限於新生兒加護病房（NICU）之重症監護情境很實用。於有些具體例中，本發明之營養配方包含一種經腸營養素供輸系統，藉此把小量

但體積精確的營養配方導入個體之消化道中。於有些具體例中，供輸的營養配方爲約 1 毫升體積之劑量。於另具體例中，供輸的營養配方體積爲約 1.5 毫升或約 2 毫升。

於有些具體例中，該營養配方係以約 1 毫升之小體積液劑把有用的營養素供輸給早產兒或嬰兒。雖然早產兒往往病得太嚴重而難以接受全面的腸內灌食，不過本發明之營養配方係設計成能提供小體積的營養投予，其可透過例如鼻胃管（所有 NICU 嬰兒皆會插鼻胃管）直接投予給嬰兒。故而，本發明揭示之營養配方的投予可於產後第一天即開始。

再者，該營養配方可依醫藥專業人士的指示每天投予一到兩次或更多次。投予此等配方可在個體出生後馬上進行且只要該個體還需補充營養就可以繼續投予。

該配方可混合多種脂肪以供輸所需的諸脂肪酸混合物，或者該配方可單含一種脂肪酸例如長鏈多不飽和脂肪酸（LCPUFA）或含有多種 LCPUFA 的組合。LCPUFA 之碳鏈長度一般爲至少 18 個碳。適當的 LCPUFA 包括但不限於 α-亞麻油酸、亞麻油酸、蘇子油酸、二十碳五烯酸（EPA）、花生四烯酸（ARA）及二十二碳六烯酸（DHA）。於一具體例中，該配方含有 DHA。於有些具體例中，該營養配方的脂質成份主要爲 DHA。於另一具體例中，營養配方內同時含有 DHA 及 ARA。

該營養配方可含有 ω-3 及／或 ω-6 之 LCPUFA。於有些具體例中，該營養配方含有約 5 到約 20 % w/w 脂質

。進一步地，於一具體例中，該營養配方所含之 DHA 來源爲 DHASCO®之 DHA 及／或真菌之油類混合物。於有些具體例中，該營養配方含有約 1 到約 5 %w/w DHA。於有些具體例中，該 DHASCO®含有約 40% DHA，及該真菌之油類混合物含有約 15% DHA。該 DHA 來源可爲任何已知的來源。

於一具體例中，該營養配方所含之 ARA 來源爲 ARASCO®之 ARA 及／或真菌之油類混合物。於有些具體例中，該營養補充品的 ARA 成份含有約 30%真菌之油類混合物。於有些具體例中，該營養配方含有約 1 到約 5% w/w ARA。。該 ARA 來源可爲任何已知的來源。

此技術習知的配方容易脫水而物理安定性差且常會形成無法分散之沉澱物。此種不安定性是由於該等習知的營養配方必需含有大量蛋白質、脂肪及礦物質以能以合理的體積提供適當的營養。很明顯地，傳統經腸配方奶之酸化作用也會造成蛋白質沉澱及相分離。沉澱出來的營養素一般無法藉著搖晃恢復成溶液狀態，因此無法提供個體健康所需之營養價值。

然而，本發明之營養配方提供一種改良的腸內配方奶，其爲一種早產兒可接受之小體積單位劑，內含重要的蛋白質、胺基酸及脂肪酸，由於物理安定性佳所以有至少約 1 年的上架壽命。進一步地，本發明提供一種新穎的安定化系統，其通常能防止營養素從經腸配方奶中沉澱或分離出來；以及一種製備含有此等安定化系統之營養配方。

本發明之營養配方爲一種安定的乳液，其內含有安定劑，亦稱爲乳化劑。該乳化劑包含微膠囊密封劑、界面活性劑、乳液安定劑或其組合。於有些具體例中，營養配方內之脂質係呈安定的乳液形式。乳液可利用多種影響黏性、密度、粒度及表面張力的機制安定下來。

於有些具體例中，乳化步驟可爲機械攪拌、超音波振動、加熱或其組合。乳化可用此技術習知的乳化方法來進行。於有些具體例中乳化包含均質化。於有些具體例中，係採用多個均質化步驟。

有些安定之乳液的具體例係以蛋白質當作界面活性劑。蛋白質界面活性劑具有分佈在脂質-水之交界面的能力以減少液滴聚結的現象。事實上，蛋白質界面活性劑可降低兩液體間交界面的張力而提供兩液體可溶混性。該營養配方可含有任何水溶性乳化劑。

於一具體例中，該配方爲 LCPUFA 之乳液，該乳液係用含有 α-乳白蛋白之蛋白質基質來安定化。已乳化的 LCPUFA 可含有 DHA。α-乳白蛋白乃爲安定劑，更清處地乃爲界面活性劑。可使用（但並非必需使用）其他的界面活性劑、乳化劑及微膠囊密封劑，以製得本發明之安定且乳化之營養配方。

α-乳白蛋白的結構能提供物質於水-脂質界面上移動及展開的能力，藉此製造出熱動力學上安定之乳液。該結構亦提供 α-乳白蛋白於脂質-水交界面上彼此協同結合的能力，如此造成加乘的表面吸附效果而形成強而穩定的乳

液。

有些營養配方的具體例（例如最適合早產兒或重病嬰兒之配方）會模擬人類母乳的某些特徵。事實上該等營養配方奶可含有α-乳白蛋白，其爲母乳內優勢的乳清蛋白質。於早產兒配方中加入α-乳白蛋白有多種生理上及營養上的好處。類似地，加入 DHA、ARA 及精胺酸及麩醯胺對嬰兒也有多種生理上的利益。

本發明還提供一種使用α-乳白蛋白之方法，其可當作界面活性劑藉著減少液滴聚結及後續的分離作用而使該營養配方的乳液安定下來。於有些具體例中，該營養配方含有約 0.1% 到約 1.0% w/w 之α-乳白蛋白。

該營養配方的α-乳白蛋白可爲高度純化之α-乳白蛋白。高度純化之α-乳白蛋白含有至少約 90% w/wα-乳白蛋白，較佳地含有至少約 95% w/wα-乳白蛋白，及更佳地含有至少約 98% w/wα-乳白蛋白。使用高度純化之α-乳白蛋白來製造安定之乳液系統係獨特且有利的，尤其是此等乳液要應用在早產兒及重病嬰兒時更是如此。

於本發明之營養配方中加入α-乳白蛋白涉及製造一種α-乳白蛋白之水性分散液，其爲濃度約 5 到約 30 毫克/公升之α-乳白蛋白分散於體相（即水性成份例如水）之分散液。再者，該等外源蛋白質濃度可大於約 95% w/w 而α-乳白蛋白的濃度則大於約 90% w/w。於有些具體例中，該營養配方含有約 0.1% 到約 1.0% w/wα-乳白蛋白。

該α-乳白蛋白的純度很重要，因爲本發明之一項目標就是要提供一種小體積的營養供輸配方。因此，極必要地營養配方中諸成份的選擇必集中在最具生理相關性的營養素。爲了製造乳液而使用之α-乳白蛋白部份應該爲最高度純化之α乳白蛋白，這樣才能減少"安定乳液所需之α-乳白蛋白份量提高後不當地影響小體積營養配方部份或液劑內所含之生理相關營養素的有效劑量"的可能性。

更進一步地，選用高度純化之α-乳白蛋白可增進營養配方的低致敏性。當蛋白質基質的純度降低時，含有致敏原例如β-乳球蛋白之可能性會增加。消化目前所述之營養配方的個體可能是具有不成熟消化道的早產兒或重病患者。所以，暴露在任何致敏原或雜質都可能會對該個體的免疫系統造成壓力，任一此類反應皆是不良的。所以應當使用最純的蛋白質以避免個體有不良的免疫反應。營養配方中使用的蛋白質基質可爲預處理或水解之蛋白質。該蛋白質基質可用酵素水解作用、化學破碎、物理-機械破碎、非機械性破碎或其組合之方法來水解。

前述分散液之 pH 值可使用酸化劑調整到接近約 4.2 到約 4.5 之等電位點。可使用食用酸類例如檸檬酸當作酸化劑來調整營養配方的 pH 值。可用於本發明營養配方之酸化劑包括但不限於檸檬酸及磷酸。

可把分散液之脂質相例如 DHA 加到分散液中使其濃度達約 75 到約 300 毫克/100 毫升之範圍以每日供應約 34 毫克脂質成份的目標量來供輸給個體。於有些具體例中，

該營養配方含有約 1 到約 5% w/w DHA。

構成乳液體相之水性元件可爲此技術習知的任何適當物質。於一具體例中，該乳液的體相爲水。

爲了得到安定的乳液，乳化作用可用單級均質機以最高約 250 毫升/分鐘之通量率及約 5000 到約 15000 psi 的速度於溫度約 2℃ 到約 40℃，±2℃ 下進行。

爲了促進分散液均質化可施以高壓。還可採用聲波處理來分散該 α-乳白蛋白及令其於乳化液滴形成時進入該等乳化液滴的界面。

根據以上所述方法製得的乳液含有直徑範圍約 0.070 微米到約 1 微米之油/脂質液滴。

可把其他營養素及成份例如胺基酸、維生素及礦物質類加到該乳液之體相或水性成份。有利地可在均質化後直接把此等其他成份混合到乳液中。事實上，經 α-乳白蛋白安定之乳液可令其他營養素無需透過脂質液滴的去吸附、破碎或聚結作用即可併入水性成份中。

再者，於有些具體例中，含有該乳液之營養配方具有完整的營養，含有適當類型及份量之脂質、醣類、蛋白質、維生素及礦物質，可爲個體唯一的營養來源。

該配方可進一步地含有必需胺基酸，例如精胺酸及／或麩醯胺。該胺基酸可爲能消化吸收之任何形式。或者是基於雙肽二聚體較單體有更高的溶解度及吸收能力，或者是爲了讓配方奶有更好的安定性，因此，宜採用精胺醯基-麩醯胺或丙胺醯基麩醯胺當作精胺酸及麩醯胺之雙肽

來源，而非採用個別的胺基酸精胺酸及麩醯胺。

於有些具體例中，該營養配方含有麩醯胺-麩醯胺雙肽、甘胺醯基-麩醯胺雙肽、N-乙醯基-麩醯胺或其他於水安定之麩醯胺類似物。

精胺酸爲嬰兒的必需胺基酸。已知血漿精胺酸含量低與呼吸窘迫併發症或者與壞死性小腸結腸炎有關；然而，該壞死性小腸結腸炎的症狀可藉由精胺酸的補充獲得緩解。因此，本發明之營養配方可含有高達約 250 毫克/毫升精胺酸。於有些具體例中，該配方含有低於約 225 毫克/毫升精胺酸，及於有些具體例中，該配方含有低於約 216 毫克/毫升精胺酸。

再者，於有些具體例中，該營養配方含有約 15 及約 20% w/w 精胺酸。於有些具體例中，該營養配方可提供 500 毫克/公斤/日精胺酸給個體。

類似地，麩醯胺對免疫功能有重大影響且對腸細胞特別有益。更進一步地，接受麩醯胺之低出生體重的嬰兒比較不需要機械式換氣。因此，該營養配方可含有安定之水溶性麩醯胺，其可採用丙胺醯基-麩醯胺雙肽或精胺醯基-麩醯胺雙肽的形式來供應。丙胺醯基-麩醯胺雙肽較精胺醯基-麩醯胺雙肽更佳，因爲其可經商業手段取得且具有效率更高的合成途徑。

於一具體例中，以精胺醯基-麩醯胺雙肽的形式提供精胺酸及麩醯胺很實用，因爲該精胺醯基-麩醯胺雙肽具有優異的水溶性及人體及動物體之生體可利用性。有一種

形式的精胺醯基-麩醯胺雙肽爲 N-端胺基酸是精胺酸而 C-端胺基酸是麩醯胺。使用 Arg-Gln 雙肽而不使用個別的胺基酸是因爲該二聚體較單體有更好的安定性、更高的溶解度及更佳的吸收性。

於本發明一具體例中，可使用精胺酸、麩醯胺及／或精胺醯基-麩醯胺雙肽或丙胺醯基-麩醯胺雙肽來防止嬰兒或早產兒體內視網膜血管異常增生之現象。術語“雙肽”至少是指精胺醯基-麩醯胺雙肽及丙胺醯基-麩醯胺雙肽。因此，於有些具體例中，該營養配方可支持視覺健康發育。

於一具體例中，該精胺酸及麩醯胺或該精胺醯基-麩醯胺雙肽（類）之組合投予給個體之量係足以有效預防血管異常增生。該份量可爲約 0.001 到約 10,000 毫克/公斤-日（其中該毫克/公斤-日的單位係指每天每公斤個體體重中約略等莫耳量之精胺酸及麩醯胺組合的毫克數或者 Arg-Gln 雙肽之毫克數）。

該營養配方可含有低於約 400 毫克/毫升精胺醯基-麩醯胺，於有些具體例中係含有最多 375 毫克/毫升精胺醯基-麩醯胺且於其他具體例係含有最多 387 毫克/毫升精胺醯基-麩醯胺。於特定具體例中，該營養配方可含有約 100 及約 400 毫克/毫升精胺醯基-麩醯胺。

該營養配方可含有低於約 300 毫克/毫升丙胺醯基-麩醯胺，於有些具體例中係含有最多 280 毫克/毫升丙胺醯基-麩醯胺，於有些具體例中係含有最多 269 毫克/毫升丙胺醯基-麩醯胺。

於有些具體例中，該營養配方含有約 8 到約 12% w/w 丙胺醯基-麩醯胺。於一具體例中，該營養配方可提供個體 300 毫克/公斤/日丙胺醯基-麩醯胺。

較佳地係於營養配方均質化後再加入具有高營養價值之營養素例如精胺酸及丙胺醯基-麩醯胺雙肽，好讓有價值的營養成份之耗損降到最小。

再者，於有些具體例中，該營養配方含有 DHA 及 Arg-Gln 兩者。含有 DHA 及 Arg-Gln 兩者之營養配方的具體例可促進嬰兒視覺及神經健康發育。

舉例來說，如第 1 圖所顯示地，Arg-Gln 雙肽與 DHA 同時投予具有加乘的效果，其可顯著減少嬰兒前視網膜血管新生之現象。第 1 圖爲 OIR 小鼠模式投予該等化合物之效果，其顯示於 OIR 小鼠模式中前-視網膜血管新生程度的分析結果。

管灌餵食 Arg-Gln 雙肽與經腹膜注射該 Arg-Gln 雙肽類似地皆顯示出對前-視網膜血管新生有劑量-相關之減少作用，以 5 克/公斤體重/日的量投藥能使小鼠的前-視網膜血管新生相對於媒劑對照組減少 39±6%（P<0.05）。管灌餵食 2.5 克/公斤體重/日之 DHA 可使前-視網膜血管新生減少 49±4%（P<0.05）。管灌同時餵食 Arg-Gln 雙肽（5 克/公斤體重/日）及 DHA（2.5 克/公斤體重/日）可使前-視網膜血管新生減少 31±4%（P<0.05）顯示出加乘的效果。

除了該等胺基酸及雙肽，本發明之組成物還可含有其

他額外的氮源（即其他胺基酸及／或蛋白質）。

本發明之營養配方可進一步地含有調味料、風味加強劑、增甜劑、色料、維生素、礦物質、治療成份、功能性食品成份、食品成份、加工成份或其組合。

該營養配方可任意地含有任一數量之蛋白質、肽類、胺基酸、脂肪酸、益生菌及／或其代謝附產物、益生元（prebiotics）、醣類以及其他可以對個體提供多種營養及生理性益處之營養素或化合物。用於該營養配方之醣類可爲任何可消化之醣類，視其用途可爲例如葡萄糖、果糖、蔗糖、麥芽糖、麥芽糊精、玉米糖漿固體或其混合物。由於已水解醣類較易消化，可能比較適合。

於特定具體例中，本發明之營養配方額外地還含有至少一種益生元。於此具體例中，可添加任何此技術習知的益生元。於一特定具體例中，該益生元可選自寡聚果糖、寡聚葡萄糖、寡聚半乳糖、寡聚異麥芽糖、寡聚木糖及乳酮糖。

本發明進一步地提供一種製造含有乳液之營養配方的方法。該方法包含用一種蛋白質界面活性劑來乳化一種脂質成份以形成前文所述之安定產物。據此，本發明提供一種讓安定配方（例如營養配方）中營養素（包括LCPUFAs）之降解現象減到最低的方法。

本發明之營養配方可商業性地包裝使其可與腸內營養裝置直接接觸，該等營養裝置包括但不限於鼻胃管裝置、經皮內視鏡胃管裝置、經皮內視鏡空腸造口裝置、幽門管

灌裝置等。此等設計能方便地確保包裝內容物能完全地輸送並降低污染風險及增加接受度。再者，於特定具體例中，該營養配方可分裝成總體積約 1 毫升、總體積約 1.5 毫升或總體積約 2 毫升之單劑供輸包裝。

該營養配方可直接被驅送到個體之腸道內。於有些具體例中，該營養配方係直接驅送到腸內。於有些具體例中，該配方係配方成可於內科醫生督導下經腸消化或投予，且此等配方可用於經醫學評估後確認有獨特營養需求（基於目前已知的科學原理）的疾病或病況之特殊飲食管理上。

本發明之營養配方不限於只含有以上具體列示之營養素的配方。任何營養素皆可爲此配方的一部份來供輸以滿足營養需求及／或者讓個體有最好的營養狀態。

於有些具體例中，該營養配方可供應給剛出生到至少約 3 個月矯正年齡之早產兒。於另一具體例中，該營養配方可在個體需要矯治營養不足病況時供應給個體。於再一具體例中，該營養配方可供應給剛出生到至少約 1 歲矯正年齡之嬰兒。

本發明之營養配方可標準化成含有特定熱量，可爲即用產品，或爲濃縮形式。

於一具體例中，本發明提供一種製備營養配方之方法，其包含（1）製造一種約 1 到約 30 毫克/公升之蛋白質基質的水性分散液，其係把含有至少 90% w/w α-乳白蛋白之蛋白質基質分散於水性體相，（2）把該分散液之 pH

值調整到約 4.2 到約 4.5 之間，（3）加入約 75 到約 300 毫克/100 毫升之脂質成份，及（4）乳化該脂質成份以製得直徑約 0.070 到約 1 微米之脂質成份液滴。

於另一具體例中，本發明提供一種經腸投藥之營養補充品，其爲營養性脂肪酸於水性成份之乳液，其內含有設計成能滿足嬰兒營養需求之其他營養素。

於一具體例中，本發明之營養配方含有 DHA、ARA、精胺酸及麩醯胺，其中該精胺酸及麩醯胺係以寡肽形式提供。

本發明之營養配方有多種超越先前技術之重要優點且可以矯治既存產物之營養不良的問題。進一步地本發明之營養配方可以提供早產兒有價值的營養，其若仰賴既存之 TPN 來源是無法得到此等營養素的。

以下實例係用來顯示本發明且不應解釋成本發明之限制。

【實施方式】

表 1 提供本發明之液態營養配方的四個具體實例。各成份之濃度係示於表 1 且單位爲公克/公斤/日。進一步地，表 1 之各個配方已被規格化成具有等莫耳數之精胺醯基-麩醯胺。述於表 1 之該營養配方具體例適合投予給動物，像是鼠科或豬崽模式。

配方	檸檬酸	α-乳白蛋白	DHASCO®	精胺醯基-麩胺酸	丙胺醯基-麩胺酸	精胺酸
1	0.03	0.01	0.25	0.00	0.72	0.58
2	0.00	0.01	0.25	1.00	0.00	0.00
3	0.04	0.01	0.25	0.00	1.80	1.44
4	0.00	0.01	0.25	2.50	0.00	0.00

表 1:該營養配方之具體例

DHASCO®係指從單細胞藻類隱甲藻（*Crypthecodinium cohnii*）及高油酸葵花油中萃取出來的油類混合物。所得到的混合油含有約 40-45% 產物重量之 DHA。DHASCO®可從 Martek Biosciences Corporation 購得。

表 2 提供本發明之液態營養配方的另一具體實例。表 2 提供適合投予給人類嬰兒之營養配方的具體例。各成份之濃度已列於表中且單位爲 % w/w。

檸檬酸	α-乳白蛋白	DHASCO®	ARASCO®	丙胺醯基-麩胺酸	精胺酸
0.67	0.7	9.3	4.6	14.6	24.3

表 2:含有 ARA 之營養配方之具體例

ARASCO®係指從單細胞真菌 *Mortierella alpina* 及 HOSO 萃取出來之油類混合物且含有 38-33 重量% ARA。ARASCO®含有可偵測量之二十碳五烯酸（EPA）或其它 LCPUFAs。DHASCO®及 ARASCO®可與其他飲食內三酸甘

油酯經同樣方式被健康嬰兒吸收。

表 3 提供一種最適合小體積投予給人類嬰兒之營養配方的具體例。表 3 之具體例可採用例如約 1.5 毫升的劑量，一天兩次地投予給體重約 1 公斤、每天消耗約 100 仟卡熱量之嬰兒。各成份之濃度係以 % w/w 的範圍來表示。

α-乳白蛋白	DHA	ARA	丙胺醯基-麩胺酸	精胺酸
0.28-.70	0.8-3.8	1.3-1.9	12-18	20-30

表 3:用於 1kg 人類嬰兒之營養配方之具體例

更具體地，表 3 所述之營養配方含有約 24.3% 精胺酸、約 14.6% 麩醯胺、約 13.8% 脂質成份及約 0.69% α-乳白蛋白。於另一具體例中，表 3 所述之營養配方可含有約 0.250 公克精胺酸、約 0.150 公克丙胺醯基麩醯胺、約 0.0955 公克 DHASCO、約 0.0469 公克 ARASCO 及約 0.007 公克 α-乳白蛋白。

於再一具體例中，該營養配方可調整成能供應給體重約 1 公斤之人類嬰兒，其中該嬰兒每天接受 2 劑的約 1 毫升營養配方且該嬰兒每天接受約 150 仟卡的熱量。於此等具體例中，該營養配方含有約 0.250 公克精胺酸、約 0.150 公克丙胺醯基麩醯胺、約 0.0955 公克 DHASCO、約 0.0469 公克 ARASCO 及約 0.007 公克 α-乳白蛋白。

此說明書中所有引用之參考資料，包括但不限於所有的報告、文獻、專利、專利申請書、演講、教科書、研究

報告、手稿、手冊、書籍、網路貼文、雜誌文章及期刊等等，全部併入此說明書中以爲參考。此等參考資料之討論僅意圖概述其作者之主張而非同意任何參考資料已爲本案之先前技術。申請人保留挑戰此等引用資料之正確性及相關性之權利。

雖然本發明之較佳具體例已使用特定術語、裝置及方法來說明，不過此等描述僅具有展示性目的。所用字語係用以說明而非限制。應瞭解熟悉此技術之人士可在不悖離本發明之精神或範疇（如以下申請專利範圍所闡明）下進行更換及變化。此外，應瞭解不同具體例之態樣可全部或部份地互換。舉例來說，雖然本發明已例示根據所述方法來製造可販售之無菌液態營養補充品，不過亦可涵納其他用途。故而，後附申請專利範圍之精神及範疇不應受限於在此所含之較佳實施例版本之說明。

【圖式簡單說明】

第 1 圖爲柱狀圖，其顯示於小鼠模式中同時投予 Arg-Gln 雙肽及 DHA 對減少前-視網膜血管新生以促進眼睛健康發育有加乘的效果。第 1 圖提供於小鼠模式進行管灌餵食後其前-視網膜血管新生程度之分析的圖像式結論。圖例中括號內的數字係每日每公斤小鼠體重之灌食量（g/公斤體重/日）。*表示 P-值<0.05。

第 100106214 號　　民國 105 年 5 月 16 日修正

公告本

105年5月16日修正補充

七、申請專利範圍：

1. 一種精胺醯基-麩醯胺和二十二碳六烯酸於製備用於減少嬰兒、早產兒或重病個體之前-視網膜血管新生的營養配方之用途，該營養配方包含：

一種包含約 1 至約 5% 重量/重量(w/w)二十二碳六烯酸之乳液，其中該乳液係分散於水性成份中，該水性成份包含約 100 至約 400 mg/ml 精胺醯基-麩醯胺；及

約 0.1 至約 1.0% w/w 之一種包含至少約 95% w/w α-乳白蛋白之乳化劑，

其中該營養配方經包裝成約 1 至約 2 ml 之單劑。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中該營養配方更包含約 15 至約 20% w/w 精胺酸及/或約 8 至約 12% w/w 丙胺醯基-麩醯胺。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中該乳化劑包含至少約 98% w/w α-乳白蛋白。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中該營養配方更包含至少一種益生元（prebiotic）。

5. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中該營養配方更包含維生素及礦物質。

6. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中該營養配方更包含至少一種 ω-6 脂肪酸。

7. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中該營養配方更包含花生四烯酸。

8. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項所述之用途

，其中該營養配方係低致敏性。

9. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項所述之用途，其中該營養配方經腸投予。