

發明專利說明書

200526134

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：93131397

※ 申請日期：93.10.15

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

A23L¹/₂₉, ¹/₃₀₅, A23J¹/₂₀

抗化學療法或輻射療法之副作用之營養組合物

NUTRITIONAL COMPOSITION AGAINST SIDE EFFECTS OF
CHEMOTHERAPY OR RADIOTHERAPY

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商耐斯泰克公司

NESTEC S.A.

代表人：(中文/英文)

保拉 奈爾森

NELSON, PAULA

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士威維市雀巢街55號

AVENUE NESTLE 55, CH-1800 VEVEY, SWITZERLAND

國籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 7 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 艾杜拉多 雪夫林
SCHIFFRIN, EDUARDO
2. 丹尼斯 柏瑞利
BREUILLE, DENIS
3. 史堤芬尼 布朗-史柏任
BLUM-SPERISEN, STEPHANIE
4. 安妮 多尼特-休葛斯
DONNET-HUGHES, ANNE
5. 馬葛里 弗瑞
FAURE, MAGALI
6. 克勞迪亞 羅索
ROESSLE, CLAUDIA
7. 馬科 艾瑞可 杜瑞尼
TURINI, MARCO ENRICO

國 籍：(中文/英文)

1. 阿根廷 ARGENTINA
2. 法國 FRANCE
3. 瑞士 SWITZERLAND
4. 英國 UNITED KINGDOM
6. 德國 GERMANY

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 歐洲專利機構；2003年10月16日；03023383.7

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種適用於治療或者減輕藉由化學療法或者輻射療法治療癌症期間或之後發生之副作用之營養組合物。本發明亦係關於一種用於治療或預防化學療法或輻射療法副作用之方法。

【先前技術】

化學療法和輻射療法能有效破壞腫瘤，因為它們以高增殖率細胞以及由此導致之快速生長組織為靶向。由於胃腸道幹細胞亦具有高增殖率，因此化學療法和輻射療法之一個未決副作用係為分裂上皮細胞之未成熟死亡。

特定言之，經常作為癌症病人治療選擇之化學療法及輻射療法可能與腸道受損症狀有關，諸如噁心、嘔吐、腹瀉、便中帶有或不帶有血(潰瘍)以及腹痛。此等症狀與腸道黏膜受損有關，上皮細胞層襯於腸道內，與胃腸道內容物直接接觸。化學療法時，胃腸道經常含有抗癌藥物，其可能導致食物不耐及黏膜炎。口腔炎亦可經常發現，並且其與腹瀉一起嚴重妨礙了病人之生活品質。

市售之幾種產品被宣稱對癌症病人有益。例如倍力素(PROSURE)TM，其係為亞培公司(Abbott Laboratories)銷售之即飲型(rtd)飲料，其能量密度約為1.27千卡/毫升，約21%之能量由蛋白質提供。此外，該產品含有0.021克纖維/毫升。然而，可證明一種能量更高並能提供更多蛋白質之營養組合物比該產品更具優勢。

由諾華公司 (Novartis) 銷售之即飲型飲料 RESOURCE SUPPORT™，具有約 1.52 千卡 / 毫升之能量密度並且有 23.3% 之能量由蛋白質提供。該調配物含有 0.127 克纖維 / 毫升。本發明之一標的係提供獨特之蛋白質混合物以及適用於癌症病人之良好口味，同時避免出現其量不足以有效之成分。

B van't Land 等人發表於 British Journal of Cancer (2002) 87, 113-118 之 "轉化生長因數- $\beta 2$ 可能藉由縮短幹細胞周期而在大鼠甲胺蝶呤治療中保護小腸 (Transforming Growth Factor- $\beta 2$ protects the small intestine during methotrexate treatment in rats possibly by reducing stem cell cycling)" 一文報導了從牛奶中分離出之 TGF- $\beta 2$ 可以在治療時可逆地阻止上皮幹細胞之生長。在一大鼠模型中，接觸甲胺蝶呤之大鼠口服補充 TGF- $\beta 2$ 可減少化學療法相關之體重減輕。

WO 96/34614 揭示了一種用於預防化學療法對消化道內層造成損害之方法，其係藉由投用一有效劑量之牛奶製品提取物。該提取物包括從乳清分離出且幾乎不含酪蛋白之 GFE-2 (生長因數提取物)。

US 5,824,297 揭示了 TGF- $\beta 3$ 用於抑制因抗腫瘤治療諸如輻射療法或化學療法導致之細胞毒素中毒之用途。TGF- $\beta 3$ 係局部投用。US 5,824,297 未揭示營養組合物。

WO 99/56758 揭示了一種包括初乳源性生長因數之食物組合物，投用該組合物用於預防腸管病症，例如由化學療法導致之病症。然而，初乳僅能在小牛出生後很短一段時

間內獲取。此外，WO 99/56758並未揭示一種營養完全組合物之具體實施例。

考慮到先前技藝，本發明之一標的係為提供一種營養組合物，其適於提供巨量營養素及微量營養素並能預防和/或減輕黏膜損害，尤其係由輻射療法或化學療法導致之損害。

本發明之一特殊標的係為提供一種適用於促進接受輻射或化學療法病人體重增加之口味良好之營養組合物。根據接受化學療法或者輻射療法治療之癌症病人經常具有不同於未接受治療人群之口味偏好之事實，這一標的很重要。

本發明之一標的係為提供營養並預防和/或治療化學療法或輻射療法之副作用，例如(針對)癌症病人。

此外，本發明之一標的係為提供源自或者獲自牛奶，並能在經過胃腸道期間保持其活性之生物活性蛋白質。

本發明之一標的係為提供一種包括巨量營養素諸如牛乳蛋白質之營養組合物，該組合物同時也包括有效量之生物活性蛋白質。

本發明之另一標的係為提供一種營養補充物，例如完全營養補充物。

【發明內容】

在第一方面，本發明提供一種包括蛋白質、脂質和碳水化合物來源之營養組合物，該組合物之能量容量至少為1.3千卡/毫升，其中蛋白質來源提供20至30%之組合物之能量，其包括以重量計40至80%之酪蛋白和以重量計60至

20%之乳清，每100千卡組合物包括0.5至20微克TGF- β 並包括諸如能提供2-15%組合物能量之一定量之游離麩醯胺。

另一方面，本發明提供該組合物用於製造營養調配物或者補充物以減輕和/或減少化學療法和/或輻射療法之副作用之用途，以及一種向接受化學療法之癌症病人提供營養之方法。

【實施方式】

在本說明書之上下文中，"包括"一詞意為"尤其包括"。並不應將其解釋為"僅由...所組成"。

"組合物之能量"一詞，藉由本發明之營養組合物之一特殊營養素提供時，應被理解為"組合物之總能量"，表示由所有巨量營養素一起提供之能量。

TGF- β 之一種"活性形式"一詞表示TGF- β 保持全部生物活性。因此，該詞亦表示無活性之TGF- β 但可被外部條件活化，尤其係藉由穿過胃腸道活化。這可以藉由類比胃或十二指腸酸度之模型予以評估。

本發明之上下文中，術語"蛋白質來源"包括任何以胺基酸為基礎之蛋白質源性物質，舉例來說諸如完整或水解之食物蛋白質，以及添加之肽或游離胺基酸以及上述各物之混合物。

在本發明之組合物之一較佳具體實施例中，蛋白質來源包括以重量計40至80%之酪蛋白和以重量計60至20%之乳清。

較佳地，蛋白質來源包括以重量計45-75%，更佳為50-70%，最佳為55-65%之酪蛋白。較佳地，蛋白質來源包括55-25%，更佳為50-30%，更佳為45-35%之乳清。

酪蛋白可以游離形式或以鹽形式提供，例如鈉鹽。酪蛋白也可能以鈣鹽或鉀鹽形式提供。

TGF- β 係一種尤為重要之生物活性蛋白質。因此本發明之組合物提供0.5至20微克之TGF- β ，較佳為TGF- β 2。TGF- β 2可以一種活性形式天然存在於酪蛋白中，例如如果使用採用溫和處理(方法)生產之酸性酪蛋白。此種方法之實例可藉由去陽離子乳清和/或所述之牛奶降低牛奶之pH值以沈澱酪蛋白，例如FR 1 469 793揭示藉由利用去陽離子乳清降低pH值使酪蛋白沈澱從而獲得酪蛋白之方法。此方法可同時製造乳清以製造乳糖及大多數之營養組合物。在此方法中，用作沈澱劑之乳清在進行陽離子交換處理前較佳應至少部分從乳糖和/或白蛋白中釋放出來。例如沖洗乳糖後在一種產品諸如奶酪之甜乳清或水之幫助下，將乳清漿體之pH值提高至4.3-4.8以去除乳糖再將其稀釋，將稀釋之乳清加熱至90至95°C，並且在藉由此等處理清除白蛋白後，將其用陽離子交換劑進行處理，而獲得乳清。

令人吃驚地，藉由提供由上述"溫和"方法獲得之包含TGF- β 2之酪蛋白，TGF- β 2並未因處理時之蛋白質變性而失活。此外，TGF- β 2可以以失活形式存在——複合於TGF- β 結合蛋白質，但在穿過胃之酸性環境時將被活化。引人注目地，所獲酪蛋白組分聯合並保護TGF- β 2，而且防

止其失活直至到達小腸。更令人驚奇地，獲得含有TGF- β 2之酪蛋白，因為TGF- β 2係一種可溶性因數，其通常見於乳清組分。

由於包含TGF- β 2之酪蛋白之保護特性，為獲得本文中所要求之有益效果，所投用之TGF- β 之量可低於其他缺乏保護機制之TGF- β 投用方法之投用量。

在一較佳具體實施例中，本發明之組合物中，含有TGF- β 之每克酪蛋白包括0.25-5微克，較佳為0.3-2.5微克，更佳為1-2微克之活性TGF- β 2。

在一較佳具體實施例中，本發明之組合物中每100千卡營養組合物較佳包括0.5-20微克，較佳為0.8-6.5微克，最佳為1.5-4微克之活性TGF- β 2。

用於本發明之組合物之乳清蛋白可市售獲得。牛奶製品諸如乳清及乳清組分之供應商包括Arla Foods Ingredients、Morinaga Milk Industry Co., Ltd (日本)和紐西蘭之Tatua公司。舉例說明，Glanbia Nutritionals公司銷售產品Salibra™700係為乳清濃縮物，也包含TGF- β 。

可藉由ELISA檢測法定量測定市售可獲產品來源中TGF- β 之量。例如，R&D Systems公司(目錄編號DB250)之市售定量ELISA套組可用於測定牛TGF- β 2。

蛋白質來源亦包括以添加胺基酸形式出現之麩醯胺。"添加胺基酸"在本文之上下文中表示一種非蛋白質-結合，而由典型食物蛋白質來源諸如牛奶、肉及蔬菜蛋白質分別添加而來之胺基酸。添加胺基酸可以以游離胺基酸和/或

包括胺基酸之二-和/或三-肽形式出現。例如，麩醯胺可以二肽形式諸如L-丙胺醯麩醯胺添加。選擇添加麩醯胺之形式在某種程度上取決於該組合物是以消耗前需立刻用水復原之粉劑組合物形式銷售還是以液體組合物形式銷售。考慮到費用原因，前一種情況中可以並且較佳使用游離胺基酸。然而，游離麩醯胺在液體環境中不穩定，因而如果組合物以液體形式銷售，麩醯胺必須以二肽或其他液體穩定形式添加。當組合物以液體形式供應時另一可能性為將適量粉劑麩醯胺包含於模組式劑型中，該模組式劑型用於在消耗前將粉末麩醯胺立刻與液體混合。

較佳地，蛋白質來源包括以重量計50-85%之酪蛋白和乳清以及15-50%之添加麩醯胺，更佳地，該組合物之蛋白質來源包括以重量計60-75%之酪蛋白和乳清以及以重量計25-40%之添加麩醯胺。

就蛋白質來源所提供之能量而言，本發明之組合物之蛋白質來源提供營養組合物能量之20-30%，較佳為21-29%，更佳為22-27%。

較佳地，酪蛋白和乳清提供營養組合物能量之10-22%，更佳為15-20%。較佳地，添加之麩醯胺提供營養組合物能量之4-13%，更佳為6-10%。

顯然酪蛋白和乳清蛋白本身包括一些麩醯胺，並且較佳地，與蛋白質結合及添加之麩醯胺總共提供組合物能量之7-15%，更佳為8-12%。

本發明之蛋白質來源可以完整蛋白質或水解蛋白質形式

存在。然而，蛋白質來源較佳應包含完整乳清及酪蛋白。

本發明之營養組合物包括一脂質來源。用於營養組合物之脂質來源可選自：例如橄欖油、葵花子油、(低芥子酸)油菜籽油、榛果油、紅花油、大豆油、玉米油、椰子油、牛奶脂肪、黑醋栗籽油、魚油、棕櫚油、花生油以及單細胞油及上述各物之混合物。

脂質來源可包括飽和脂肪酸(SFA)、單元不飽和脂肪酸(MUFA)和/或多元不飽和脂肪酸(PUFA)。SFA可以部分以中鏈三甘油酯(MCT)形式出現，MCT意指包含C₆-C₁₂脂肪酸之三甘油酯。

在本發明之一較佳具體實施例中，脂質來源包括以佔脂質來源重量百分比計30-70%，較佳為40-60%，更佳為45-55%之MCT。

較佳地，脂質來源提供組合物能量之25-45%，較佳為30-40%，更佳為32-38%。

較佳地，組合物之脂質來源包括n-3和/或n-6 PUFA。

較佳地，本發明之組合物包括之n-6/n-3脂肪酸比例範圍為2/1至8/1，較佳為2/1至7/1，更佳比例範圍為約2/1至5/1。

較佳地，脂質來源中總脂肪酸之5-15%以n-3脂肪酸之形式出現，更佳為8-12%，例如10%。較佳地，n-3脂肪酸選自 α -次亞麻油酸(18:3n-3)、二十碳五烯酸(EPA, 20:5n-3)、二十二碳五烯酸(DPA, 22:5n-3)或二十二碳六烯酸(DHA, 22:6n-3)或上述各物之混合物。

較佳地，n-3脂肪酸出現之量等同於每日攝取營養組合物中1-6克，較佳為2-4克n-3脂肪酸。

較佳地，本發明之組合物包括EPA及DHA，EPA/DHA之比率為1/1.5至1/2.5，例如1/2。由於EPA和DHA的分子量幾乎相等，因而此等比率可視為重量或者分子比率。

本發明之組合物包括至少一種可消化碳水化合物之來源。可消化碳水化合物來源可為任何適當之碳水化合物或碳水化合物混合物。例如，碳水化合物來源可為麥芽糊精、由例如樹薯粉、玉米、稻米、其他穀類、馬鈴薯製得之天然或改性澱粉，或高直鏈澱粉、蔗糖、葡萄糖、果糖和/或其混合物。較佳地，可消化碳水化合物來源包括麥芽糊精，更佳為麥芽糊精和蔗糖。

較佳地，本發明之組合物臨床應用時不含乳糖。在本發明之上下文中"臨床應用時不含乳糖"一詞意指營養組合物中每100千卡組合物最多含0.2克乳糖。較佳地，每100千卡組合物含少於0.2克乳糖，更佳為少於0.17克。

可消化碳水化合物來源可提供組合物能量之25%至55%；較佳為30%至約50%，更佳為35至45%，最佳為37至43%之能量。例如，碳水化合物來源可提供組合物能量之約40%。

腸道組合物較佳包括全部維他命及礦物質譜。例如，可以提供足量之維他命及礦物質來供應每1500卡營養組合物之維他命及礦物質之建議每日容許量之約100%至約250%。

可出現各種香料、甜味劑及其他添加劑。

該組合物可進一步包括至少一種維生素。維生素一詞意指可充當有益腸道細菌基質之食物纖維或其他食物組分。較佳地，該組合物包括至少一種類型之可充當維生素之可溶性纖維。

維生素可為寡糖或不同寡和/或多糖之混合物。寡糖可選自基於例如棉子糖、半乳糖、果糖、乳果寡糖、木糖之寡糖。EP 0 307 523揭示了獲得寡糖所依據之文獻。

較佳地，維生素選自菊糖和/或果寡糖或其組合。

菊糖係果糖聚合物之混合物(F_2 - F_{60})，其可從菊苣根中分離，例如藉由熱水提取。以此種途徑獲取之菊糖幾乎總是以一個最後葡萄糖單位為特徵，符合通式 GF_n ，其中 n 為2-60，較佳為11-50。菊糖可從比利時"Orafti"公司購得，商標名為Raftiline®，或從Cosucra公司獲得，商標名為Frutafit®。

果寡糖(FOS)一般為果糖之寡聚物，其至少可藉由兩種不同途徑獲得：

(1)菊糖水解(如上)，可從比利時"Orafti"公司購得，採用各種Raftilose®商標名。

(2)在來自黑麴菌之 β -呋喃果糖苷酶幫助下由蔗糖合成，可從日本明治製果株式會社(Meiji Seika)購得。該後一種方法不能生產超過5個果糖單糖單位之寡糖(所謂之短鏈，SC FOS)。

本發明之組合物較佳包括一種菊糖和FOS之混合物，其

包括約30-80%之FOS和20-70%之菊糖。

該組合物也可包括其他益生菌，諸如其他可溶性非澱粉多糖。可溶性及不溶性纖維之分類乃依據其水中之溶解度，標準方案可見於L. Prosky等人在J. Assoc. Off. Anal. Chem. 71, 1017-1023 (1988)(上之文章)。典型可溶性非澱粉多糖之實例為菊糖、果膠、 β -葡聚糖、各種膠諸如阿拉伯膠、黃耆膠、膠漿、瓜爾(guar)樹膠和刺槐豆膠、瓊脂、鹿角菜苷、藻酸酯、三仙膠及其類似物。此等成分可從市場購得。

可溶性纖維之典型來源係豌豆內部纖維，亦被稱為豌豆細胞壁，可從Cosucra公司購得，商標名為Sweelite®。

較佳地，組合物包括(以乾物質重量百分比計)0-10%，較佳為1-8%，更佳為2-5%之益生菌。

較佳地，本發明之組合物包括一種或更多種益生菌，即能對消費者產生有益效果之微生物或其發酵基質。

益生菌可藉由市售購得或一般藉由發酵方法(並且視需要進行乾燥)製得。特殊菌株經常具有特殊之培養基或基質偏好，熟諳此藝者應有所瞭解。

微生物可以以乾燥形式出現，或例如(能形成孢子之微生物)以孢子形式出現。發酵製得微生物後進行之乾燥應為熟諳此藝者所瞭解。例如見EP 0 818 529 (SOCIETE DES PRODUITS NESTLE)，其描述了磨碎物之乾燥方法，或見WO 0144440 (INRA)。通常，細菌微生物從培養基中濃縮並藉由噴霧乾燥、流體化床乾燥、冷凍乾燥法(凍乾)

或另一適當乾燥方法加以乾燥。舉例來說，在乾燥時或乾燥將微生物與一載劑材料諸如一種碳水化合物，例如蔗糖、乳糖或麥芽糊精，一種脂質或一種蛋白質，例如奶粉混合。

然而，微生物並非必須要以乾燥形式出現。例如也可在發酵後將其適當地與一粉劑營養組合物直接混合，並且其後視需要用乾燥方法加以處理，較佳為在低溫(低於70°C)下進行。WO 02065840 (SOCIETE DES PRODUITS NESTLE)揭示了此種方法。

許多益生菌可藉由市售購得，並且可以從各供應商處獲得粉劑劑型，例如，比非德氏乳酸菌(*Bifidobacterium lactis*) (DSM 20215)可從Christian Hansen BioSystems A/S (CHL) (10-12 Boge Allé, 郵箱 407, DK-2970 Horsholm, 丹麥)公司獲得。此等粉劑可直接加入(乾燥混合)粉劑營養組合物。

文獻提到了一些可以選出適當益生菌之微生物。例如EP 0 862 863A2，尤其在第3頁25-37行，包括一清單，本發明之益生菌可從其中選出。

例如，所選之益生菌係比非德氏菌(*Bifidobacterium*)。較佳地，其係比非德氏乳酸菌(*Bifidobacterium lactis*)或比非德氏龍根菌(*Bifidobacterium longum*)。

例如，所選益生菌係副乾酪乳酸桿菌(*Lactobacillus paracasei*)。較佳地，所選益生菌係選自由下列各物組成之群：比非德氏龍根菌(CNCM I-2170)、比非德氏乳酸菌

(德國培養庫：DSM20215)、副乾酪乳酸桿菌(CNCM I-2116, CNCM I-1292)、約氏乳桿菌 (*Lactobacillus johnsonii*) (CNCM I-1225)或其混合物。

益生菌一詞亦包括死亡之益生菌細菌、發酵基質和/或益生菌來源之材料。

例如，本發明之營養組合物之每日供應量可包括 10^5 - 10^{11} 菌落形成單位(cfu)，更佳為 10^6 - 10^9 菌落形成單位。如果本發明之組合物充當完全營養，每日供應量可分割為幾份，並且如果視需要進行復原後相當於約1.5至2公升本發明之營養組合物。

如果組合物為粉劑，較佳地，每75克粉劑組合物包括 10^5 - 10^{11} 菌落形成單位。

較佳地，本發明之組合物之能量容量在1.3-1.8千卡/毫升之間，更佳為1.4-1.6千卡/毫升之間。該組合物可被用作(病人)個體飲食之補充物，然而，也可將其設計為提供完全營養支援。

如前所述，本發明之組合物可以粉劑或液體劑型銷售。如果採用粉劑劑型，可藉由加入水而復原，諸如沸騰和冷卻之自來水，或者加入其他在營養上安全之水。應瞭解，在採用粉劑組合物情況下，根據該領域之慣例，以千卡/毫升標稱之能量容量意指根據所提供之說明用水復原後之組合物之能量容量。例如，50-100克，更佳為60-90克之粉劑組合物用180毫升水混合並搖動或攪拌。

組合物可管飼但較佳應經口投用，以使組合物可與口腔

上皮細胞接觸，此等細胞受化學療法之影響常常尤為嚴重。

粉劑劑型之組合物也可用果汁復原，諸如蘋果汁、加味水(flavoured waters)或其他飲料。較佳地，此等飲料具有中性pH值。然而，如果用於復原之液體本身具有熱量容量，則建議減少每100毫升液體之粉劑用量(與水相比)，以使所製成之組合物能量容量不會過高。

當本發明之組合物用於提供完全營養時，每日較佳投用1.0-2.5公升組合物(如有必要進行復原)，更佳為1.2-2.0公升，例如1.5公升。

根據本發明之一具體實施例，該組合物用於減輕和/或減少化學療法和/或輻射療法對胃腸道造成損害帶來之副作用。此等副作用可包括潰瘍(尤其係嘴潰瘍)、腹瀉、口腔炎、一般黏膜炎、感染、腸道滲透性增加、營養素吸收減少。除有直接和明確原因之副作用諸如腸道滲透性增加(由於黏膜細胞上之氧化壓力所致)外，罹患癌症及接受治療癌症之化學療法和輻射療法之病人經常因為進食痛苦(如因嘴潰瘍)或味覺改變或感覺噁心而不想進食。此等基本心理副作用亦為病人在化學療法和輻射療法期間常常很難保持營養狀態之另一原因。

本發明之組合物也可因而用於製備營養調配物、醫藥物或其他經口投用之劑型用於治療、預防或減輕輻射療法和化學療法之副作用。

本發明之營養組合物可採用慣用之方法生產；例如，藉

由將蛋白質來源、碳水化合物來源及脂質來源混合在一起。乳化劑可包括於混合物中。此時可加入維他命及礦物質，但也可在之後添加以防止熱降解。任何脂溶性維他命、乳化劑及其類似物均可在混合前溶於脂質來源。然後將水(較佳為接受逆滲透處理之水)加入混合以形成液體混合物。合宜之水溫為約50°C至約80°C以幫助成分分散。市售可購之液化劑可用於形成液體混合物。

然後液體混合物可進行熱處理以減少細菌載量。例如，可將液體混合物快速加熱至溫度範圍為約80°C至約110°C約5秒鐘至約5分鐘。可藉由蒸汽噴射或熱交換器加以實施；例如藉由一盤式熱交換器。

然後將液體混合物冷卻至約60°C至約85°C；例如藉由快速冷卻。然後使液體混合物均質化。然後均質化之混合物可進一步冷卻以添加任意熱敏感組分；諸如維他命及礦物質。此時將均質化混合物之pH值及固體容量適當標準化。

如果組合物以粉劑銷售，之後將混合物脫水並乾燥成粉末；例如藉由噴霧乾燥。可使用慣用之步驟。益生菌及其他熱敏感成分諸如某些礦物質，如果未在乾燥前添加，現在可以加入到乾燥之組合物。

如果混合物以液體銷售，如有必要應將其調節至適當濃度並採用慣用包裝方法處理，諸如對填充容器進行乾餾或實施熱處理，然後對所需容器進行無菌填充。

實例 1

採用下表 1 中所給之成分製備粉劑營養組合物。

成分	克/100克乾燥組分	能量(1.5千卡/毫升)
蛋白質來源(總量)：	30	25%
酪蛋白	12.2	10.2%
乳清	8.2	6.8%
麩醯胺	9.6	8%
脂質來源(總量)：	18.4	35%
MCT(椰子油)	9.2	
其他脂質	9.2	
n-6/n-3比率	2/1	
碳水化合物(總量)：	47.4	40%
麥芽糊精		
根據每日需要添加之維他命及礦物質(總量)：	60 mg	

為了製備粉劑復原之營養組合物，將麥芽糊精、經中和之酸性酪蛋白、乳清粉末和胺基酸在約50-60°C之自來水中水合以獲得溶液(溶液一詞用於包括技術詞語分散液或懸液)。將溶液標準化至總固體容量(TS)為25%。水合時間應適合蛋白質獲得良好水合(之需要)。

在溶液中加入維他命及礦物質。

用KOH或檸檬酸將pH值調整至6.8-7之間。

溶液預加熱至50°C。將包含MCT、低芥子酸油菜籽油和玉米油之脂質來源分別預先加熱，然後於線上加入，藉由直接蒸汽噴射法將混合物加熱至105°C並保持該溫度5秒鐘。

然後將產品直接快速加入蒸發器，在Scheffers降膜蒸發器中將產品濃縮至40-50%總量固體(乾物質)。

之後，濃縮溶液保存在一緩衝槽中以均質化，在槽中將其預加熱至75°C，用高壓泵在150巴下均質化然後噴霧乾

燥。

然後將粉末與大豆卵磷脂以及維他命和礦物質預混物還有一小部分麥芽糊精混合。

可將粉末填充入充氣之罐頭或者充氣之囊袋中，其內部氣體為 N_2 和 CO_2 。

所獲粉末為一種尤其適合為接受抗癌症治療病人充當完全營養之營養組合物。粉末可用自來水復原。成年病人之建議每日用量大小為每日152克粉末。

五、中文發明摘要：

本發明係關於一種適用於接受化學療法和/或輻射療法病人諸如癌症病人之營養組合物。該組合物可為粉劑或液體劑型，包括酪蛋白及乳清蛋白、TGF- β 和游離麩醯胺。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種包括蛋白質、脂質及碳水化合物來源之營養組合物，該組合物之能量容量至少為1.3千卡/毫升，其中該蛋白質來源：
提供組合物能量之20-30%；
包括40-80重量%之酪蛋白及60-20重量%之乳清；
每100千卡組合物包括0.5至20微克TGF- β ；
並且
包括諸如提供組合物能量2-15%之量的游離麩醯胺。
2. 如請求項1之組合物，其中該TGF- β 係由酸性酪蛋白所提供之TGF- β 2，並且其中該蛋白質來源之酪蛋白組分包含至少足夠之酸性酪蛋白以提供TGF- β 2。
3. 如請求項2之組合物，其中該組合物每100千卡包括1.5至4微克TGF- β 2。
4. 如前述請求項任一項之組合物，其中該能量容量係自1.2至2千卡/毫升。
5. 如前述請求項任一項之組合物，其中該游離麩醯胺提供組合物能量之5-10%。
6. 如前述請求項任一項之組合物，其中該脂質來源提供組合物能量之25-45%。
7. 如前述請求項任一項之組合物，其中該脂質來源包括以脂質來源之重量百分比計30-70%之中鏈三甘油酯。
8. 如前述請求項任一項之組合物，其中該碳水化合物來源提供組合物能量之25-55%。

9. 一種利用如請求項1至8中任一項之組合物於製造用於減輕和/或減少化學療法和/或輻射療法之副作用之營養調配物或補充物之用途。
10. 如請求項9之用途，其中該化學療法和/或輻射療法之副作用包括：腹瀉、口腔炎、黏膜炎和腸道滲透性增加。
11. 一種利用如請求項1至8中任一項之組合物於製造為罹患癌症之病人在化學療法和/或輻射療法治療期間及剛剛完成此等治療之期間提供營養之營養調配物或補充物之用途。

七、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：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)