



(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 201210517 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：100128119

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 08 月 05 日

(51)Int. Cl. : A23L1/29 (2006.01) A23L1/48 (2006.01)

(30)優先權：2010/08/06 美國 61/371,608

2011/03/31 美國 61/470,094

(71)申請人：艾泰醫藥有限公司(愛爾蘭) APTALIS PHARMA LIMITED (IE)

愛爾蘭

(72)發明人：奧坦吉 喬凡尼 ORTENZI, GIOVANNI (IT)；基道爾西 路基 GHIDORSI, LUIGI (IT)；布魯薩德 戴爾瑪 BROUSSARD, DELMA (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：43 項 圖式數：46 共 93 頁

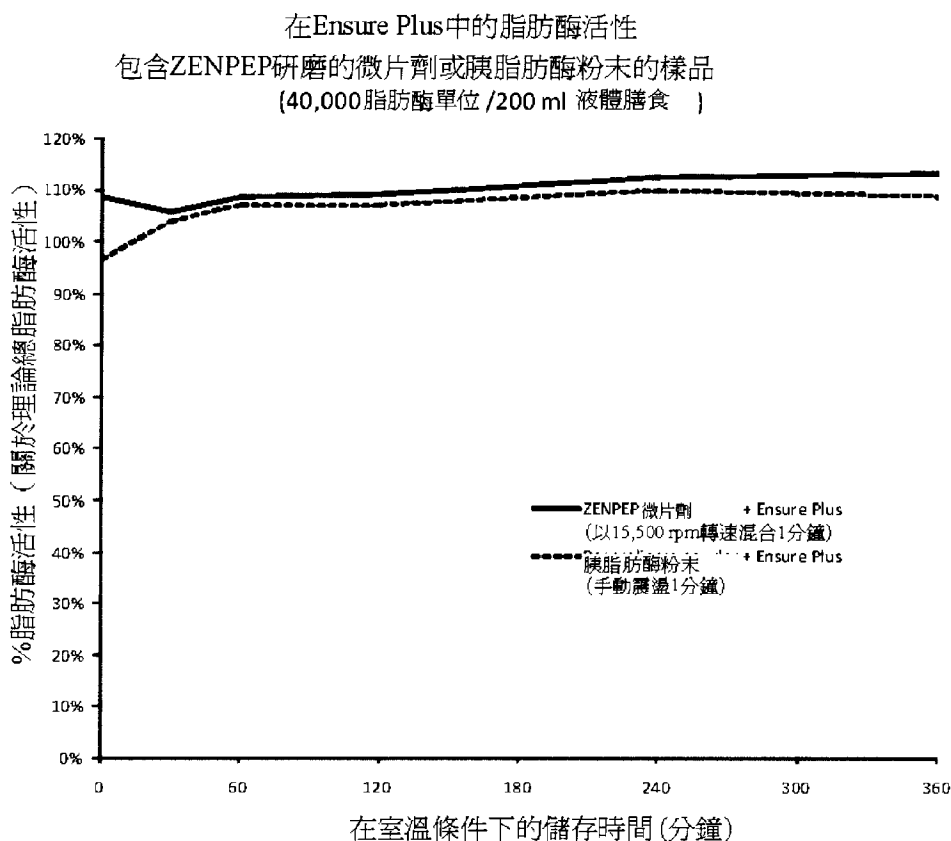
(54)名稱

預消化之營養調配物

PREDIGESTED NUTRITIONAL FORMULA

(57)摘要

本發明係針對一用來製備預消化之營養配製品以及預消化的液體營養配製品之方法以及一用於製備預消化之營養配製品的試劑盒。該預消化的營養配製品包括多種消化酶以及一液體營養組合物，該液體營養組合物包括碳水化合物類、脂類、蛋白類和水的一混合物。





(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 201210517 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：100128119

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 08 月 05 日

(51)Int. Cl. : A23L1/29 (2006.01) A23L1/48 (2006.01)

(30)優先權：2010/08/06 美國 61/371,608

2011/03/31 美國 61/470,094

(71)申請人：艾泰醫藥有限公司(愛爾蘭) APTALIS PHARMA LIMITED (IE)

愛爾蘭

(72)發明人：奧坦吉 喬凡尼 ORTENZI, GIOVANNI (IT)；基道爾西 路基 GHIDORSI, LUIGI (IT)；布魯薩德 戴爾瑪 BROUSSARD, DELMA (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：43 項 圖式數：46 共 93 頁

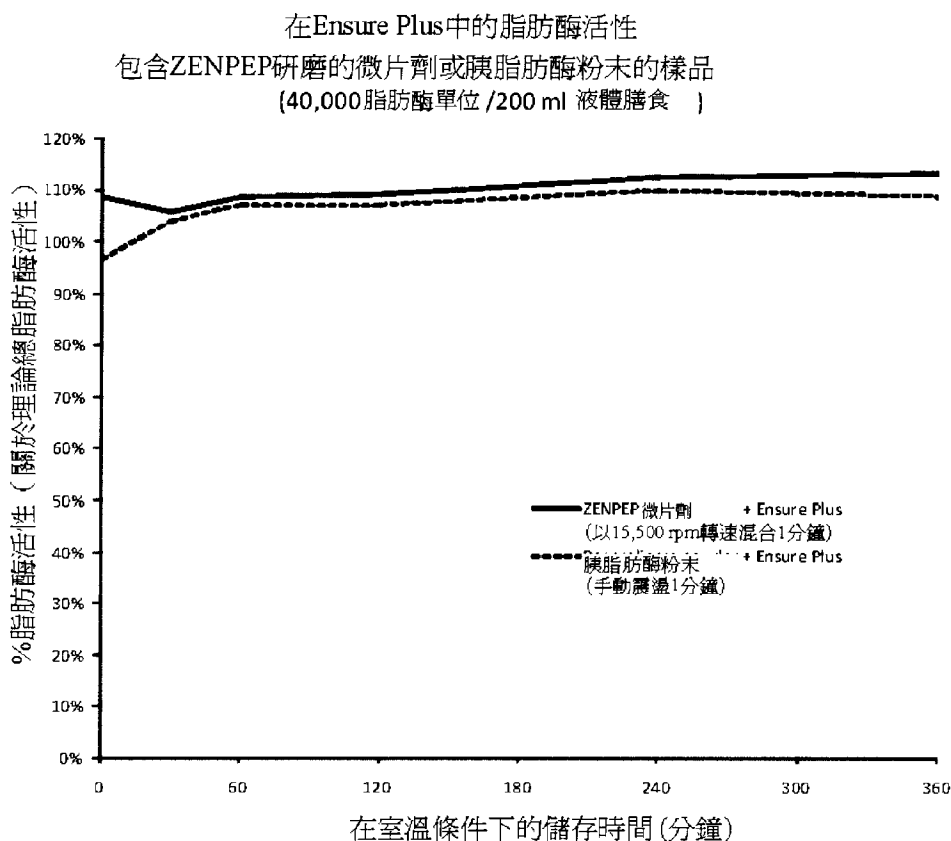
(54)名稱

預消化之營養調配物

PREDIGESTED NUTRITIONAL FORMULA

(57)摘要

本發明係針對一用來製備預消化之營養配製品以及預消化的液體營養配製品之方法以及一用於製備預消化之營養配製品的試劑盒。該預消化的營養配製品包括多種消化酶以及一液體營養組合物，該液體營養組合物包括碳水化合物類、脂類、蛋白類和水的一混合物。



六、發明說明：

相關申請的交叉引用

本申請要求於2010年8月8日提交的美國臨時申請號61/371,608、以及於2011年3月31日提交的美國臨時申請號61/470,094的優先權，出於所有的目的將該等文件的每一個藉由引用以其全文結合在此。

【發明所屬之技術領域】

本發明針對一預消化的營養配製品。本發明還針對用於製備一預消化的營養配製品之方法，該方法包括將多種消化酶和包括碳水化合物類、脂類、蛋白類和水的混合物的一液體營養組合物進行混合以形成預消化的營養配製品。

【先前技術】

在醫學領域內，用於患者的藥物的適當配料關係重大。對於特別是嬰兒、較小的兒童、以及老年患者，有時還連同成年人群，藥物的給予和配料方法通常提出實質的問題。因為已經在本領域內熟知，藥物係以多種形式(例如液體、固體、以及固體與液體的組合)提供並且以多種方式(例如口服、藉由注射、經過皮膚)遞送給患者。

在胰腺外分泌功能不全(EPI)的情況下，其中FDA估計超過200,000名美國人患有此病，患者因為缺乏由他們的胰腺合成的消化酶而不能適當地消化食物。消化酶的這種缺失導致失調(例如消化不良和營養素的吸收障礙)，這導致了與此關聯的導致營養不良和其他由此引起的不希望的生理事症。對於遭受囊性纖維病(CF)以及其他使胰臟的外分

泌功能遭受損害的病症(例如胰腺癌、胰臟切除術、以及胰腺炎)的那些患者而言，該等失調係普遍的。如果不治療，這種營養不良可以是威脅生命的，特別是在嬰兒的情況下，並且CF患者和該等失調導致兒童的生長受損、使免疫應答遭受損害、並且縮短預期壽命。

可以給予消化酶(例如胰脂肪酶和其他胰的酶產品(PEP))以至少部分治療EPI。消化酶添加物的給予使患者更有效地消化他們的食物。

包含消化酶的膠囊(例如胰脂肪酶(Zenpep[®]、Creon[®]和Pancreaze[®])已經被開發用於口服給藥。然而，如果患者不能吞咽該等膠囊，每一膠囊可以被打開並且該等成分被撒在少量食物上，通常是軟的、酸性食物(例如商業可得的蘋果醬)並且用勺口服給予患者。可替代地，該等藥物可以被口服給予嬰兒和兒童，使用注射裝置，該注射裝置包含了懸浮在一介質中的成分，該介質由此順從給藥。

還認識到，對於一些患者(包括患有EPI的兒科和成人患者)，需要藉由胃造口術飼管和更小的內腔腸道飼管(例如鼻胃的和空腸的飼管)進行腸道餵養。因此對於該等不能口服消化酶的患者而言，對於消化酶(例如胰脂肪酶)的給予存在明確的需求。此外，在消化酶以微粒形式存在並且被加入到用於給予的營養配製品中時，問題包括如何確保消化酶對營養素配製品中的對其敏感的組分有效地發揮酶活性以及如何消除潛在阻塞以進行藉由微粒的腸道餵養。

用於治療EPI的胰脂肪酶主要是以下三個種類的酶的一

組合：脂肪酶、蛋白酶以及澱粉酶，與它們的多種不同的輔助因數和輔酶一起。該等酶係在胰中自然產生的，並且在脂肪、蛋白質和碳水化合物的消化中是重要的。胰脂肪酶係典型地從豬的胰腺製備的，雖然也可以使用其他來源，例如在 U.S. 6,051,220、U.S. 2004/0057944、2001/0046493、以及 WO2006044529 中描述的那些，出於所有的目的將該等文件的每一個藉由引用以其全文結合在此。該等酶催化脂肪水解為甘油和脂肪酸，催化澱粉水解為糊精和糖，並且催化蛋白質水解為胺基酸和衍生的物質。

在接近中性和微鹼性的條件下，胰的酶顯示出最佳活性。在胃的條件下，胰的酶可能失活，伴有因而發生的在生物活性方面的缺失。因此，在它們運輸通過胃並且進入十二指腸期間，外源給予的酶一般被保護免受胃失活並且保持完整。因此，希望包被胰的酶。胰脂肪酶對胃的失活最敏感並且是在吸收障礙的治療中的關鍵酶。典型地監控脂肪酶活性以確定一包含脂肪酶的酶組合物的穩定性。出於所有的目的將公佈給 Ortenzi 等的美國專利 7,658,918 的全部內容藉由引用以其全文清楚地結合在此，並且描述了穩定的消化酶組合物並且說明了某些口服給予的微粒藥物被設計為通過患者的胃並且此後在腸內釋放。應該盡可能地準確地將適當劑量的這種微粒藥物給予患者，特別是嬰兒和兒童。

鑒於上述內容，存在對用於製備一預消化的營養配製品的實際的、廉價的、簡單的和有效的方法的需要；更具體

地涉及已經被有效消化並且將能夠腸內給予而沒有任何、或有限的對腸飼管阻塞的易感性的營養配製品。

【發明內容】

本發明針對製備一預消化的營養配製品之方法，該方法包括將消化酶和一液體營養組合物進行混合從而使該液體營養組合物被腸內給予會從此受益的患者之前實現了預消化。本發明還針對一預消化的營養配製品。應當理解，上述一般說明和以下詳細說明兩者在本發明中是示例性的，而不是限制性的。

本發明針對用於製備一預消化的營養配製品的方法，該方法包括將多種消化酶或它們的一酶溶液與包括碳水化合物類、脂類、蛋白類和水的混合物的一液體營養組合物進行混合以形成預消化的營養配製品。

在本發明的一實施方式中，在混合之前係添加多種消化酶或它們的酶溶液到該液體營養組合物的步驟。

在本發明的另一實施方式中，在混合之前係添加多種消化酶到該液體營養組合物的步驟。

在本發明的另一實施方式中，在混合之前係添加含多種消化酶的溶液到該液體營養組合物的步驟。

在本發明的另一實施方式中，該等消化酶係處於胰脂肪酶珠粒的形式。

在本發明的另一實施方式中，該等消化酶係處於腸溶衣包被的胰脂肪酶珠粒的形式。

在本發明的另一實施方式中，該等消化酶係處於腸溶衣

包被的胰脂肪酶珠粒的形式，並且該混合係藉由機械混合來實施的。

在本發明的另一實施方式中，該混合係藉由以下方式來實施的，將胰脂肪酶珠粒和液體營養組合物進行機械混合直至該混合物被均勻化。

在本發明的另一實施方式中，該等消化酶係處於腸溶衣包被的胰脂肪酶珠粒的形式，並且被懸浮在藥學上可接受的弱鹼性溶液中以形成它們的酶溶液。

可以從包含多種消化酶的任何合適的口服劑型開始製備本發明的預消化的營養配製品。合適的劑型的非限制性實例包括片劑、膠囊、或小藥囊。在一具體的實施方式中，該劑型係膠囊。每一劑型包含藥物的消化酶珠粒。對於本發明，該等消化酶珠粒係任何種類的微粒，此類微粒可以經受機械混合或與一藥學上可接受的弱鹼性溶液進行混合從而釋放包含在其中的活性酶。術語「珠粒」包括粒料、片劑、球體、迷你片劑、微片劑、微顆粒、微球、微膠囊、微丸、連同具有高達約5 mm的直徑的顆粒；該珠粒可以是任何合適的顆粒大小或形狀。例如，該等珠粒可以是具有顆粒大小範圍為約50-5,000 μm 的一「微丸」的形式，或者可以是具有在約2-5 mm的範圍內的一額定(例如平均值)粒徑的「迷你片劑」的形式。這種微粒可以是具有小於約2 mm(例如約1-2 mm)的額定(例如平均值)粒徑的「微片劑」。具有為1.15 mm的最小中值粒徑的「迷你微球」或具有2.63 mm的最高中值顆粒的「微片劑」也適合

本方法。該等顆粒可以是具有小於約800 μm 、優選小於500 μm 、優選是約400 μm 至約600 μm 或者是約250 μm 至約500 μm 的一平均顆粒大小的「微膠囊」的形式。該等珠粒還可以是具有不小於400 μm 的一體積直徑 $d(v,0.1)$ (定義為10%的體積分佈低於這一值並且90%高於這一值的直徑)和不大於900 μm 的一體積直徑 $d(v,0.9)$ (定義為90%的體積分佈低於這一值並且10%高於這一值的直徑)的「微丸」。該比表面積的範圍可以是在8.7 cm^2/g 至19.8 cm^2/g 之間。

適合製備該預消化的營養配製品的所有消化酶珠粒、更具體是胰脂肪酶酶類珠粒可以被一腸溶衣包被。

短語「腸溶聚合物」係指保護該等消化酶不與胃內容物接觸的一聚合物，例如在酸性pH條件下穩定的一聚合物，但是在更高pH條件下可以迅速分解或溶解，或者是水化或腐蝕的速度足夠慢的一聚合物，以確保當它在胃中時胃內容物與該等消化酶的接觸較少，與胃腸道的剩餘物完全不同。該腸溶聚合物係腸溶衣的一組分，該腸溶衣可以進一步包括增塑劑和另外的賦形劑。腸溶聚合物的非限制性實例包括本領域已知的那些，例如修飾的或未修飾的天然聚合物，例如乙酸鄰苯二甲酸纖維素、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯、以及蟲膠；或者是合成的聚合物，例如丙烯酸聚合物或共聚物、甲基丙烯酸聚合物和共聚物、甲基丙烯酸甲酯共聚物、以及甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯共聚物。該腸溶衣將包括胰脂肪酶緩釋珠粒的內芯膠囊化。該包衣起到保護藥物不

與胃的酸性環境接觸的作用並且基本防止了在它到達小腸之前的藥物釋放。該包衣穩定化的消化酶顆粒可以接下來被配製為膠囊。一具體劑型的穩定化的消化酶顆粒係用腸溶衣包被的胰脂肪酶珠粒填充的一膠囊。

在此使用的術語「消化酶」表示在消化道中的一酶，它分解多種食物成分這樣它們可以被生物體攝取或吸收。消化酶的非限制性實例包括胰脂肪酶(也稱為胰酶)、脂肪酶、輔脂肪酶、胰蛋白酶、糜蛋白酶、糜蛋白酶B、彈性蛋白酶、羧肽酶A、羧肽酶B、甘油酯水解酶、磷脂酶、甾醇酯水解酶、彈性酶、激肽原酶、核糖核酸酶、去氧核糖核酸酶、 α -澱粉酶、木瓜蛋白酶、糜木瓜酶、麩質酶、鳳梨蛋白酶、無花果蛋白酶、 β -澱粉酶、纖維素酶、 β -半乳糖苷酶、乳糖酶、蔗糖酶、異麥芽糖酶、以及它們的混合物。

如在此使用的術語「胰的酶」係指在胰分泌物中存在的酶類型中的任何一種，例如澱粉酶、脂肪酶、蛋白酶、或它們的混合物，或者具有酶活性的胰源性的任何提取物，例如胰酶。

術語「胰脂肪酶」或「胰脂肪酶」或「胰酶」表示若干類型的酶的一混合物，包括澱粉酶、脂肪酶、以及蛋白酶。胰脂肪酶係商業可得的，例如來自 Nordmark Arzneimittel GmbH或 Scientific Protein Laboratories LLC。

術語「脂肪酶」表示將脂類催化水解成甘油和簡單脂肪酸的一酶。適合本發明的脂肪酶的實例包括，但並不局限

於：動物脂肪酶(例如豬脂肪酶)、細菌脂肪酶(例如假單胞菌脂肪酶和/或伯克霍爾氏菌脂肪酶)、真菌脂肪酶、植物脂肪酶、重組脂肪酶(例如藉由合適的宿主細胞(選自培養的細菌、酵母、真菌、植物、昆蟲或哺乳動物宿主細胞中的任何一種)經重組DNA技術生產的重組脂肪酶，或者是包括與一天然發生的序列同源或基本相同的胺基酸序列的重組脂肪酶，由與一天然發生的編碼脂肪酶的核酸同源或基本相同的核酸編碼的脂肪酶、等)、合成脂肪酶、化學修飾的脂肪酶、以及它們的混合物。術語「脂類」廣泛地包括天然發生的分子，包括脂肪、蠟、甾醇、脂溶性維生素(例如維生素A、D、E和K)、甘油單酯、甘油二酯、甘油三酯、磷脂，等。

術語「澱粉酶」係指分解澱粉的糖苷水解酶酶類，例如 α -澱粉酶、 β -澱粉酶、 γ -澱粉酶、酸性 α -糖苷酶、唾液澱粉酶(例如唾液素)、等。適合用於本發明的澱粉酶包括，但並不局限於：動物澱粉酶、細菌澱粉酶、真菌澱粉酶(例如麴黴澱粉酶(例如米麴黴澱粉酶))、植物澱粉酶、重組澱粉酶(例如藉由合適的宿主細胞(選自培養的細菌、酵母、真菌、植物、昆蟲或哺乳動物宿主細胞中的任何一種)經重組DNA技術生產的重組澱粉酶，或者是包括與一天然發生的序列同源或基本相同的胺基酸序列的重組澱粉酶，由與一天然發生的編碼澱粉酶的核酸同源或基本相同的核酸編碼的澱粉酶、等)、化學修飾的澱粉酶、以及它們的混合物。

術語「蛋白酶」一般是指打開蛋白質的胺基酸之間的肽鍵的酶類(例如蛋白水解酶、肽酶、或蛋白質水解酶)。蛋白酶一般藉由它們的催化類型鑒別，例如門冬氨酸肽酶、半胱氨酸(硫醇)肽酶、金屬肽酶、絲氨酸肽酶、蘇氨酸肽酶、鹼性或半鹼性蛋白酶、未知催化機制的中性和肽酶。適合用於本發明的非限制性實例包括絲氨酸蛋白酶、蘇氨酸蛋白酶、半胱氨酸蛋白酶、門冬氨酸蛋白酶(例如瘧原蟲胃蛋白酶)、金屬蛋白酶和谷氨酸蛋白酶。此外，適合用於本發明的蛋白酶包括，但並不局限於：動物蛋白酶、細菌蛋白酶、真菌蛋白酶(例如蜂蜜麴黴蛋白酶)、植物蛋白酶、重組蛋白酶(例如藉由合適的宿主細胞(選自培養的細菌、酵母、真菌、植物、昆蟲或哺乳動物宿主細胞中的任何一種)經重組DNA技術生產的重組蛋白酶，或者是包括與一天然發生的序列同源或基本相同的胺基酸序列的重組蛋白酶，由與一天然發生的編碼蛋白酶的核酸同源或基本相同的核酸編碼的蛋白酶、等)、化學修飾的蛋白酶、以及它們的混合物。

本發明的胰脂肪酶類可以包括一或多種脂肪酶(即一種脂肪酶、或兩種或更多脂肪酶)、一或多種澱粉酶(即一種澱粉酶、或兩種或更多澱粉酶)、一或多種蛋白酶(即一種蛋白酶、或兩種或更多蛋白酶)、連同按不同組合和比率的該等酶的混合物。

在對本發明有用的該等組合物中的脂肪酶活性可以是從約650至約45,000 IU(USP法)、從約675至約825 IU、從約

2,500至約28,000 IU(USP法)、從約2,700至約3,300 IU、從約4,500至約5,500 IU、從約9,000至約11,000 IU、從約13,500至約16,500 IU、以及從約18,000至約22,000 IU、從約22,500至約27,500 IU、從約36,000至約44,000 IU以及它們之間的所有範圍和子範圍。該等組合物中的澱粉酶活性可以是從約1,600至約6,575 IU(USP)從約6,000至約225,000 IU、例如從約6,400至約26,300 IU、從約10,700至約43,800 IU、從約21,500至約87,500 IU、從約32,100至約131,300 IU、從約42,900至約175,000 IU、從約53,600至約218,700 IU以及它們之間的所有範圍和子範圍。該等組合物中的蛋白酶活性可以是從約1,250至約3,850 IU(USP)、從約5,000至約130,000 IU、例如從約5,000至約15,400 IU、從約8,400至約25,700 IU、從約16,800至約51,300 IU、從約25,000至約77,000 IU、從約33,500至約102,800 IU、從約41,800至約128,300 IU以及它們之間的所有範圍和子範圍。該脂肪酶活性的範圍可以是從約675至約825 IU，該澱粉酶活性係從約1,600至約6,575 IU，以及該蛋白酶活性係從1,250至約3,850 IU(USP)。該脂肪酶活性的範圍可以是從約2,700至約3,300 IU，該澱粉酶活性係從約6,400至約26,300 IU，以及該蛋白酶活性係從5,000至約15,400 IU(USP)。或者該脂肪酶活性的範圍可以是從約4,500至約5,500 IU，該澱粉酶活性係從約10,700至約43,800 IU，以及該蛋白酶活性係從8,400至約25,700 IU(USP)。或者該脂肪酶活性的範圍可以是從約9,000至約11,000 IU，該澱粉

酶活性係從約21,500至約87,500 IU，以及該蛋白酶活性係從16,800至約51,300 IU(USP)。或者該脂肪酶活性以是從約13,500至約16,500 IU，該澱粉酶活性係從約32,100至約131,300 IU，以及該蛋白酶活性係從25,000 至約77,000 IU(USP)。該脂肪酶活性的範圍可以是從約18,000至約22,000 IU，該澱粉酶活性係從約42,900至約175,000 IU，以及該蛋白酶活性係從33,500至約102,600 IU(USP)。該脂肪酶活性的範圍可以是從約22,000至約27,500 IU，該澱粉酶活性係從約53,600至約218,700 IU，以及該蛋白酶活性係從約41,800至約128,300 IU (USP)。該脂肪酶活性的範圍還可以是從約5,000 PhEur脂肪酶單位至約30,000 PhEur脂肪酶單位，它可以是約5,000、或者約10,000、或者約15,000或者約20,000或者約30,000或者約40,000 PhEur脂肪酶單位。

在本發明的一個實施例中，包含上述一部分之澱粉酶活性之單一劑量亦可由本方法分析。

在某些實施方式中，在組合物中澱粉酶/脂肪酶活性的比率的範圍可以是從約1至約10，例如從約2.38至約8.75(根據USP進行酶測定)。仍在另一實施方式中，蛋白酶/脂肪酶的比率的範圍可以是從約1至約8，例如從約1.86至約5.13(根據USP進行酶測定)。仍在其他實施方式中，澱粉酶/脂肪酶活性的比率係約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、或者約10。

Aptalis Pharma上市的至少一些那些腸溶衣包被的胰脂

肪酶類珠粒藥物可以用於本發明。例如，Aptalis Pharma 上市的緩釋膠囊用於在患者中治療胰腺外分泌功能不全 (EPI)，它在命名 EUR-1008 下並且註冊了商標 Zenpep[®]。每一用於口服給予的 Zenpep[®] 膠囊包含腸溶衣包被的珠粒 (對於 750、3,000、5,000 USP 單位的脂肪酶為 1.8-1.9 mm，對於 10,000、15,000、20,000 和 40,000 USP 單位的脂肪酶為 2.2-2.5 mm)。

Aptalis Pharma 的製劑取代了丟失的酶，改進了消化和吸收，並且符合美國藥典的標準。該等 Zenpep[®] 膠囊包含腸溶衣包被的胰脂肪酶類，該等酶類包括羥丙基甲基纖維素並且具有約 6% 或更少 (優選約 2% 或更少) 的一含水量。該產品的滅活成分包括交聯羧甲基纖維素鈉、氫化蓖麻油、膠態二氧化矽、微晶纖維素、硬脂酸鎂、羥丙甲纖維素鄰苯二甲酸酯、滑石、以及檸檬酸三乙酯。Aptalis Pharma 製劑的每一劑量提供給患者和醫師恒定量的主要胰的酶：脂肪酶、蛋白酶、以及澱粉酶，這係由於它們高度穩定的配製品。膠囊可以被打開並且該成分分散以各自滴定該劑量。該等特徵允許健康護理專業人員製定好的協調治療方案以達到具有改進的配料精密度的最佳症狀控制。

在本發明的一具體實施方式中，胰脂肪酶酶類被引入到一營養腸飼配製品中。這一程序包括以足以覆蓋該等葉片的所有部分的量傾注一部分液體營養組合物 (包括一種碳水化合物類、脂類、蛋白類、微量營養素、微量元素、纖維、和水) 到一摻混機中的步驟。隨後添加該劑量的消化

酶珠粒的總量到該摻混機中，並且在合適的條件下混合這一混合物直到得到一勻漿。接下來用剩餘部分的液體營養組合物調整所得酶-營養配製品的最終體積。使用例如一台標準家用摻混機進行這一混合。由於國內摻混機中葉片大小、形狀和轉速的可變性，為達到珠粒的完全崩解而沒有酶活性損失的最佳混合條件需要在室溫條件下、在12,500與18,000 rpm之間的混合速度下連續混合1-2分鐘。在該等條件下，所得勻漿並不包含可見大小的完整片劑或碎片。將混合期間產生的配製品發泡使它隨時間溶解。

可替代地，藉由在藥學上可接受的弱鹼性溶液中懸浮它們，腸溶衣包被的胰脂肪酶酶類珠粒可以被崩解以確保該等活性酶的有效性，該溶液接下來被添加到該液體營養組合物中，該組合物包括碳水化合物類、脂類、蛋白類和水的一混合物，並且最終混合該生成的混合物以形成胰脂肪酶預消化的營養配製品。在本方法中，在與該液體營養組合物混合之前，在鹼性溶液中珠粒的混合持續約20分鐘至約120分鐘。該混合物優選保持約20分鐘至約45分鐘並且可以在傾注它到該營養配置品中之前進行攪拌。這一混合物可以在低於室溫的條件下保存，包括低於5°C(例如在4°C)的溫度。

該弱鹼性溶液包括一鹼性物質、胺基酸或它們的混合物。該鹼性物質可以選自下組，該組由以下各項組成：鹼金屬和鹼土金屬氫氧化物、碳酸鹽、重碳酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽和氧化物，三-(羥甲基)-胺基甲烷(THAM)以及它們

的混合物。所述鹼性物質可以選自鈉、鉀、鈣或鎂的碳酸鹽、重碳酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽和它們的混合物。在一些實施方式中，該鹼性物質選自下組，該組由以下各項組成：碳酸氫鈉、磷酸二氫鈉、磷酸氫二鈉、磷酸三鈉、碳酸鎂、碳酸鈣、和氧化鎂、以及它們的混合物。在一具體的實施方式中，該鹼性物質係碳酸氫鈉。當使用碳酸氫鈉時，那麼濃度範圍係從約0.65%至約13%重量/體積，例如約8.4%重量/體積。在其他實施方式中，該碳酸氫鈉濃度係約0.65%、約0.70%、約0.75%、約0.80%、約0.85%、約0.90%、約0.95%、約1.0%、約1.5%、約2.0%、約2.5%、約3.0%、約3.5%、約4.0%、約4.5%、約5.0%、約5.5%、約6.0%、約6.5%、約7.0%、約7.5%、約8.0%、約8.4%、約8.5%、約9.0%、約10.0%、約10.5%、約11.0%、約11.5%、約12.0%、約12.5%、或約13.0%重量/體積，包括在它們之間的所有範圍和子範圍。藉由將合適的量的鹼性物質溶解到合適的體積的水介質中製備該弱鹼性溶液。該溶液的pH值係從約7.5至約8.5，例如從約8.1至約8.2。

在短時段內製備在該藥學上可接受的弱鹼性溶液中的腸溶衣包被的胰脂肪酶珠粒的混合物，並且要求具有腸溶衣包被的胰脂肪酶酶類的有效崩解的弱鹼性溶液的體積係從約5 mL至約25 mL(例如約5、約12、約15、約17、約20、約22、或者約25 mL)，這取決於要添加的脂肪酶USP單位。這一混合物具有遠高於從胰脂肪酶粉末開始製備的相應混合物的脂肪酶穩定性。

在本發明中可以使用不同的液體營養組合物；它們如在此所述製備並且包括含量從總卡路里的約28%至約90%的碳水化合物、含量從約1%至約55%的脂肪、含量從約4%至約32%的蛋白質、對於維生素和礦物質而言是湊足100%的RDA的微量營養素。還可能使用商品化的液體營養組合物，例如但並不局限於：來自 Abbott Laboratories 的 PediaSure® 或 Ensure® 或 Pulmocare®、或來自 Fresenius Kab 的 Fresubin® 或者其他類似產品。

胰脂肪酶類應當被配料為液體營養組合物；基於臨床症狀、脂肪痢的程度和飲食的脂肪含量，該劑量可以被調整以適應各個患者。當在給予以前與液體營養組合物混合時，從約2,000至約4,000脂肪酶單位每克脂肪的劑量被推薦為起始劑量。該劑型具有胰脂肪酶類，在它們係或者以與弱鹼性溶液一起的混合物的形式存在時，例如膠囊可以如健康護理提供者規定的那樣被打開並且成分可以按單一的或者多種劑量被添加到該液體營養組合物中。

使用本發明的方法，胰脂肪酶預消化的營養配製品具有高脂肪酶活性，該脂肪酶活性被計算為添加到該液體營養組合物中的脂肪酶活性單位的百分比；它高於約85%，例如約90%或約95%。在大約為室溫的條件下，在約360分鐘的儲存時間後，用添加到該液體營養組合物的脂肪酶單位的百分比表示的平均脂肪酶活性為高於約95%。

從上述說明和實驗部分可以看出，本發明提供了若干重要的優點。本發明提供了適合從珠粒狀藥物開始製備腸配

製品的一簡單而迅速的方法；在添加到該液體營養組合物後保持了脂肪酶活性；所得預消化營養配製品並不包含顆粒(例如它們的完整片劑或碎片)；在該液體膳食中該脂肪酶保持穩定超過六小時並且有效地達到脂解。

該預消化的營養配製品適合用於嬰兒患者、老年患者、以及其他患有EPI的患者，它允許藥物被小心地給予並且具有小心可控的配料。

本發明也提供用於試劑盒，該試劑盒將包含在一合適的密封容器中的該液體營養組合物(碳水化合物、脂類、蛋白質的水性混合物)和以腸溶衣包被的胰脂肪酶類組合物形式存在的該酶劑型組合在一起(例如膠囊100)。該試劑盒可以進一步包括藥學上可接受的弱鹼性溶液或用於製備藥學上可接受的弱鹼性溶液的鹼性物質。

包含該劑型(例如某一數量的膠囊)的玻璃瓶係合適的。可替代地，本發明的該等組合物或劑型可以被包裝為在「氣泡包裝」中的單位劑型。為了改進該等組合物或劑型的穩定性，它們應當儲存在一密封的、防潮的包裝中。合適的防潮包裝的非限制性實例包括：玻璃罐、結合了濕氣障礙樹脂或塗層的塑膠罐、表面塗薄層鋁的塑膠(例如聚酯薄膜)包裝、以及類似包裝。短語「防潮」係指具有小於約0.5 mg水每立方釐米(cm^3)的容器體積每年的透水性的包裝。儲存該等組合物或劑型的該等容器(例如瓶子)可以用任何合適的封閉物封閉，特別是在儲存期間最小化濕氣的進入的封閉物。包含該等將與液體營養組合物一起分配

的劑型的包裝還可以包含乾燥劑(即吸收水、與水反應或吸附水的物質)，這能夠減少包裝內的濕度，例如能夠從密封在包裝內的氣氛中「清除」濕氣的一乾燥劑膠囊(例如分子篩、粘土、矽膠、活性炭、以及它們的混合物)。此外，作為常例，當包裝口服藥物單位劑量以添加一「塞子」的纖維素材料(例如棉花)到該容器的頂部從而在容器頂部填充該空的空間，由此最小化該內容物的運動。

這兩種試劑盒組分(液體營養組合物、具有腸溶衣包被的胰脂肪酶珠粒的劑型和任意的鹼性物質)可以在一個單一的包裝中包裝在一起。

這一試劑盒可以儲存在任何合適的包裝中，該包裝確保該產品的穩定性。該包裝應當最小化在運輸和/或儲存期間濕氣的進入。例如，該包裝可以是具有螺旋的或壓入配合的封閉物(press-fit closure)的一玻璃的或塑膠的罐子。

本發明還包括向兒科或成人患者體內給予用本發明的方法獲得的預消化的營養配製品的一方法，包括以下步驟：
a) 將該預消化的營養配製品轉移到一配藥袋中；並且b)
通過一腸內管將該預消化的營養配製品從該袋分配到患者體內。在它的分配前，該預消化的營養配製品可以被輕輕地攪動。本方法允許從腸溶衣包被的胰脂肪酶類開始簡單而精確地臨時製備該預消化的營養配製品。

【實施方式】

所有實驗，實驗2.2和4.11例外，使用腸溶衣包被的胰脂肪酶珠粒(胰脂肪酶迷你片劑(MT)或微片劑(MCT)之一)進

行，它們係一由腸溶聚合物羥丙甲纖維素鄰苯二甲酸酯(HP55)包被的胰脂肪酶原料與賦形劑(例如，交聯羧甲基纖維素鈉、氫化蓖麻油、膠態二氧化矽、微晶纖維素以及硬脂酸鎂)的共混物；該等MT和MCT包含在具有低於6%含水量的HPMC膠囊中；它們已經在Zenpep®的名稱下上市。熟練的技術人員將認識到，可替代的腸溶聚合物和賦形劑可以被用在腸溶衣包被的胰脂肪酶珠粒中。

在以下實驗中所用的液體營養組合物(或液體膳食)具有的蛋白質含量：6.25 g/100 mL，脂肪含量：4.92 g/100 mL，碳水化合物含量：20.2 g/100 mL，1.5 cal/ml(Ensure Plus®，Abbott，200 mL的瓶子，調味劑：草莓)。根據患者的特殊需要可以使用替代的配製品。

1)按照在胰脂肪酶USP專題著作中所描述的脂肪酶測定的概略步驟進行了脂解活性的測定，此步驟基於在所用的基質(橄欖油)中滴定(藉由氫離子濃度穩定法(pH-stat method))由酯化的脂肪酸水解形成的游離脂肪酸。此步驟基於以下的原理：脂肪酶催化甘油三酸酯的水解，這導致游離脂肪酸(FFA)的形成。形成的FFA的滴定按照時間提供了脂肪酶的酶活性測定，這可以用單位表示：1 U=1 μmol 每分鐘形成的FFA。藉由維持一穩定的pH值此反應發生，藉由一提供了當pH值相對於一固定值(氫離子濃度穩定法)變化時添加氫氧化鈉(滴定劑)的實驗系統來維持一穩定的pH值。添加的滴定劑的量按照時間與藉由脂肪酶作用於甘油三酸酯而形成的FFA的量相對應。假如在具有一適合的

基質和在酶穩定的實驗條件下進行，可以得到一按照時間的FFA形成過程的線性動力學。曲線的斜率{添加的滴定劑=f(時間，分鐘)}給出了脂肪酶的酶活性。

2)按照在胰脂肪酶USP專題著作中所描述的概略步驟進行了蛋白分解活性的測定。

3)按照在胰脂肪酶USP專題著作中所描述的概略步驟進行了引起氨分解的活性(amilolytic activity)的測定。

實驗1.在液體膳食中胰脂肪酶微片劑機械的崩解

實驗1.1.

將包含液體膳食的瓶子(蛋白質：6.25 g/100 mL，脂肪：4.92 g/100 mL，碳水化合物：20.2 g/100 mL，Ensure Plus®，Abbott:)搖動並且然後打開並且將200 mL的內含物倒入Sterilmixer 12 Lab均化器中，此均化器配備有一500-mL的塑膠容器和多個不銹鋼不對稱的葉片，混合速度範圍：12,500-18,000 rpm(PBI)。添加一定量的胰脂肪酶MCT(Zenpep®，61脂肪酶USP單位/mg)相當於40,000脂肪酶USP單位(大約600 mg產物≈40個微片劑，八個Zenpep® 5000膠囊)大約40,00脂肪酶USP單位每克脂肪包含在液體膳食內，並且關閉摻混機，在混合速度下啟動此裝置：該摻混機的位置9=16,500 rpm對於1分鐘。

在混合後用下面的方法檢查微片劑的崩解：

a)用一圓錐形的橡膠密封製品在一吸濾瓶中藉由一過濾坩堝(一30-mL的過濾坩堝，燒結玻璃圓盤孔隙率0)過濾該摻混機的一半內含物來評估液體膳食的均質性和完整的微

片劑的不存在。檢查該過濾圓盤：既沒有檢測到完整的片劑也沒有檢測到可見大小的片段，因此認為產物已被崩解；此外當與未處理的液體膳食比較時濾液係同質的。

b)將摻混機中未過濾內含物的剩餘部分轉移進入一200-mL的燒杯中，此燒杯係被蓋住的並且勻漿在室溫下保留30 min，然後用視覺檢查底部並且發現已經是均勻的。結果總結在表1中。

實驗1.2.

重複實驗1.1的全部程序，使用一更低的混合速率(15,500 rpm對應於該裝置的位置7)進行1分鐘以及2分鐘並且用與實驗1相同的方式檢查微片劑的崩解，結果報告在表1中。

表1

混合時間		混合後勻漿的溫度	混合後液體膳食+MCT的形態	過濾前勻漿的形態	過濾器上的殘餘物	在室溫下儲存30 min後未過濾的勻漿的形態
實驗1.1：混合速度 =16500 rpm	1-min混合	沒有明顯的增加	帶有一些泡沫的均勻液體；在形態以及香味上與未處理液體膳食沒有變化(圖2)	沒有完整的片劑也沒有可觀察到的可見大小的片段	沒有完整的片劑也沒有可見大小的片段(圖3)	在燒杯底部帶有很少砂狀片段的均勻液體
實驗：混合速度 =15500 rpm	1-min混合	沒有明顯的增加	帶有一些泡沫的均勻液體；在形態以及香味上與未處理液體膳食沒有變化(圖4)	沒有完整的片劑也沒有可觀察到的可見大小的片段	沒有完整的片劑也沒有可見大小的片段(圖5)	在燒杯底部帶有很少砂狀片段的均勻液體

	2-min混合	沒有明顯的增加	帶有一些泡沫的均勻液體；在形態以及香味上與未處理液體膳食沒有變化 (圖6)	沒有完整的片劑也沒有可觀察到的可見大小的片段	沒有完整的片劑也沒有可見大小的片段 (圖7)	在燒杯底部帶有很少砂狀片段的均勻液體
--	---------	---------	--	------------------------	---------------------------	--------------------

一使用旋轉摻混機1-2分鐘的混合週期係在一液體膳食中同質地分散存在於微片劑中的胰酶的一有效方法。體外實驗表明在該液體膳食中的微片劑的一完全崩解藉由在15,000 rpm(國內的摻混機可獲得的速度)下混合1分鐘完成的。

實驗2.用胰脂肪酶珠粒(酶-營養配製品/胰脂肪酶珠粒)製備的酶-營養配製品中的以及液體營養組合物和胰脂肪酶粉末(液體營養組合物/胰脂肪酶粉末)的混合物中的脂肪酶穩定性和釋放的測定

將一定量的相當於40,000脂肪酶USP單位(8個Zenpep[®] 5000膠囊)的微片劑添加到200 mL的液體的餐中來得到大約4000脂肪酶USP單位/g脂肪，並且在15,500 rpm混合速度下混合1分鐘，如實驗1.1和1.2所描述的。在室溫下儲存超過360分鐘的酶-營養配製品/胰脂肪酶珠粒內測定脂肪酶活性。

製備了第二個樣品，在該樣品中將胰脂肪酶粉末(88脂肪酶USP單位/mg；包含在胰脂肪酶微片劑中的相同的胰脂肪酶批次，Zenpep[®])以相同的劑量添加到液體營養組合物中並且用手搖動1分鐘。為了檢測由於混合步驟引起的胰脂肪酶微片劑中的脂肪酶活性的任何損失，進行了與粉

末的對比實驗。

實驗2.1.酶-營養配製品/胰脂肪酶中的脂肪酶活性

搖動含有液體膳食的瓶子，打開並且將200 mL的內含物倒入Sterilmixer 12 Lab攪混機中，此攪混機配備有一500-mL的塑膠容器和多個不銹鋼不對稱的葉片。將一定量的相當於40,000脂肪酶USP單位(在該液體膳食中含有大約4,000脂肪酶USP單位每克脂肪)的微片劑添加到該攪混機中，關閉該攪混機並且在以下混合速度下操作該裝置1分鐘：該攪混機的位置7對應15,500 rpm。藉由目視檢查確認該微片劑的完全崩解。混合之後立刻將勻漿的一個3-mL等分部分轉移進入一個50-mL容量瓶中並且用冷的淨化水稀釋到體積，暫時地搖動該溶液(理論上脂肪酶濃度係12 USP單位/ml)。這係T0樣品。遵循脂肪酶測定胰脂肪酶USP專題著作立刻滴定1 mL T0樣品以測定脂肪酶活性。測定了引入到該液體膳食的相對於理論總脂肪酶活性的脂肪酶活性百分比。

關閉此容器並且在室溫沒有攪拌下靜置該勻漿；在取每份等分部分之前暫時地搖動該勻漿。在10、20、30、40、60、120、240、360分鐘後重複同樣的步驟，藉由在每一時間點取新鮮的3-mL儲存在室溫下的勻漿的等分部分並且遵循T0樣品所描述的稀釋和分析。

整個實驗在兩個不同的日子(複製1和2)重複兩次並且結果呈現在表2中，同樣參見圖8。

表2酶-營養配製品/胰脂肪酶珠粒中隨著時間的脂肪酶活性

在15,500 rpm下1-min 混合後的儲存時間(min)	複製1		複製2		平均脂肪酶活性值作為理論上總的%
	總的脂肪酶活性 (USP單位)	脂肪酶活性值作為理論上總的% ¹	總的脂肪酶活性 (USP單位)	脂肪酶活性值作為理論上總的% ²	
初始的	44513	111.3%	42564	106.3%	108.8%
30	43159	107.9%	41503	103.6%	105.8%
60	44187	110.5%	42841	107.0%	108.7%
120	44563	111.4%	42887	107.1%	109.3%
240	46268	115.7%	44018	109.9%	112.8%
360	46394	116.0%	44479	111.0%	113.5%

1) 添加到 200 mL 液體膳食的微片劑的量 (655.54 mg) × 批量脂肪酶測定 (61 USP單位/mg) = 39988 USP單位；2) 添加到 200 mL 液體膳食的微片劑的量 (656.53 mg) × 批量脂肪酶測定 (61 USP單位/mg) = 40048 USP單位

實驗 2.2. 液體營養組合物/胰脂肪酶粉末中的脂肪酶活性

搖動含有液體膳食的瓶子，打開並且將 200 mL 的內含物倒入 500-mL 的塑膠容器 (用於摻混機的相同的類型)。添加一定量的相當於 40,000 脂肪酶 USP 單位 (在該液體膳食中含有大約 4,000 脂肪酶 USP 單位每克脂肪) 的胰脂肪酶粉末 (包含在用於實驗 2.1 的 MCT 中的相同批次的原料) 並且關閉該容器並且用手很好地搖動 1 分鐘。將一個 3-mL 的液體營養組合物/胰脂肪酶粉末等分部分轉移進入一個 50-mL 容量瓶中並且用冷的淨化水稀釋到體積；暫時地搖動該溶液 (理論上脂肪酶濃度 = 12 USP單位/mL) 以使其均勻化。這係 T0 樣品。遵循脂肪酶測定胰脂肪酶 USP 專題著作立刻滴定 1 mL T0 樣品以測定脂肪酶活性。測定了引入到該液體膳食

的相對於理論總脂肪酶活性的脂肪酶活性百分比。

在 10、20、30、40、60、120、240、以及 360 分鐘後重複同樣的程序，藉由在每一時間點取新鮮的 3-mL 儲存在室溫下的液體營養組合物/胰脂肪酶粉末等分部分並且遵循如 T0 樣品所描述的稀釋和分析。

整個實驗在兩個不同的日子(複製 1 和 2)重複兩次並且結果呈現在表 3 中，並參見圖 8。

表 3 液體營養組合物/胰脂肪酶粉末中隨著時間的脂肪酶活性

儲存時間 (min) 藉由 1-min 搖 動混合後	複製 1		複製 2		平均脂肪酶 活性值作為 理論上總的 %
	總的脂肪酶 活性 (USP 單位)	脂肪酶活性 值作為理論 上總的% ¹	總的脂肪酶 活性 (USP 單位)	脂肪酶活性 值作為理論 上總的% ²	
初始的	40538	102.3%	36024	90.8%	96.6%
30	42568	107.4%	39823	100.4%	103.9%
60	43869	110.7%	40999	103.4%	107.0%
120	43791	110.5%	41125	103.7%	107.1%
240	45014	113.6%	42280	106.6%	110.1%
360	44363	111.9%	42154	106.3%	109.1%

1) 添加到 200 mL 液體膳食的胰脂肪酶粉末的量 (450.32 mg) × 批量脂肪酶測定 (88 脂肪酶 USP 單位 /mg) = 39628 USP 單位；2) 添加到 200 mL 液體膳食的胰脂肪酶粉末的量 (450.63 mg) × 批量脂肪酶測定 (88 脂肪酶 USP 單位 /mg) = 39655 USP 單位

從以上實驗可以明確在酶-營養組合物/胰脂肪酶MCT中脂肪酶活性總是在理論值，例如作為微片劑添加到液體膳食的脂肪酶單位數。這證明在混合步驟之後酶立刻釋放完全並且在液體膳食中脂肪酶保持穩定至少六個小時。此外，該等結果支援在混合步驟中沒有酶降解發生，並且來自崩解的微片劑的酶釋放完全。

實驗3.藉由胰脂肪酶MCT(藉由混合崩解的)預消化液體膳食配製品中的脂肪酶活性的效力

在液體營養組合物與MCT混合之後得到的對預消化餐的脂肪酶活性效力藉由測量包含在液體膳食配製品內的酯化的脂肪酸(TAG=甘油三酯；DAG=甘油單酯；MAG=甘油單酯)到游離脂肪酸(FFA)的脂解動力學進行測定。實驗遵循如下的一般線路：

a)液體膳食配製品中的脂肪酶的量係2800 USP U/g脂肪，根據每天最大的劑量。

b)使用了具有如以上所描述組合物的液體膳食配製品，在初始時進行pH的測定以及作為一時間的函數(在25°C一個50-mL的裝備有一pH電極的恒溫容器中進行的實驗)。

c)使用與實驗1和2相同批次的胰脂肪酶微片劑。

d)脂解產物的動力學曲線的確定，超過8個小時，時間點選擇在0(在添加微片劑之前)、5、10、15、30、60、120、180、240、300、360、420、以及480分鐘：藉由TLC-FID分析方法進行了TAG、DAG、MAG和FFA的脂類抽提和分析。

e)在所選定的用於脂解的相同時間週期的脂肪酶穩定性特徵圖線的確定，藉由使用如胰脂肪酶USP專題著作中所描述的測定方法在相同時間點測定胰脂肪酶活性。

實驗3.1動力學脂解反應

搖動含有液體膳食的瓶子並且將200 mL的內含物倒入攪混機(韋林氏商用實驗室攪混機8010E(Waring commercial laboratory blender 8010E)型號38BL40)。添加一定量的相當於28,000脂肪酶USP單位的胰脂肪酶微片劑(61脂肪酶USP單位/mg)=大約2,800脂肪酶USP單位每克包含在該液體膳食中的脂肪。在1-min混合後(混合速度：18,000 rpm)藉由目視檢查確認該微片劑的完整分散。將50 mL的該混合液轉移進入在一個50-mL的裝備有一pH電極的恆溫容器中。脂解反應在沒有攪拌的條件下在25°C保持480分鐘；在每一採樣時間點測量反應的pH和溫度。在添加微片劑之前(時間0樣本)，「照原樣」測定了存在於該液體膳食的脂類(總的脂抽取和TLC-FID分析)的初始量。

實驗3.2.取樣和脂抽取

在本實驗的每一時間點(5、10、15、30、60、120、180、240、300、360、420、480分鐘)抽取1 mL反應混合物以定量地回收脂解產物。在每一取樣之前，用機械攪拌器將反應混合物暫時地均勻化。抽取過程按照Folch's步驟進行。

實驗3.3.脂解產物的定量分析

藉由用於分析檢測的薄層色譜分析法與一火焰離子化檢

測器結合進行了TAG、DAG、MAG和FFA的定量分析。為了校準使用了對每一脂解產物的標準化合物(三油酸甘油酯對TAG；1,2-二油酸甘油酯對DAG；1-單油酸甘油酯對MAG；油酸對FFA)。藉由使用相應的校準曲線，藉由計算在提取的有機層中一合適內標物的回收率評估了整體的提取產率。進行了所有的分析一式兩份。

實驗3.4.解水平計算

根據水解，一分子的TAG可以最多釋放3分子的FFA。水解(或者脂解)水平通常被定義為從膳食甘油三酸酯(TAG₀)中釋放的醯基鏈百分比：

$$L\% = 100 \times \text{FFA} / 3 \times \text{TAG}_0$$

脂肪的完全吸收僅需要膳食TAG轉化成MAG，這對應兩分子的FFA從一TAG分子的釋放，即一個66.6%的脂解水平對應著以上的定義。在此，使用了一在酶水解過程中直接反映脂肪吸收量的脂解水平的定義。脂解水平在這裡被表示為總的膳食TAG醯基鏈轉變成「在腸內能吸收的」醯基鏈的百分比，例如FFA和MAG。它藉由以下的方程定義，在這個方程中TAG、DAG、MAG和FFA係在水解過程中在一給定時間回收的殘留甘油三酸酯和脂解產物的毫莫耳數量：

$$L\% = 100 \times (\text{FFA} + \text{MAG}) / 3 \times \text{TAG}_0 = 100 \times (\text{FFA} + \text{MAG}) / 3 \text{TAG} + 2\text{DAG} + \text{MAG} + \text{FFA}$$

根據這個定義，100%脂解對應著一個TAG分子轉化成一個MAG和兩個FFA分子。這個脂解水平的定義沒有考慮可

能的MAG水解，後面的過程對於脂肪吸收不是必要的。該分析的結果報導在以下的表4-7中以及圖10-12中。

表4胰脂肪酶MCT的液體膳食脂解動力學，實驗3-測定1

取樣間隔(min)	莫耳濃度(mM)			
	TAG	FFA	DAG	MAG
0	35.56	0.00	0.00	0.00
5	31.40	6.74	7.90	2.69
10	22.20	8.10	8.50	2.79
15	23.05	12.90	12.56	5.93
30	23.86	16.64	20.22	10.31
60	17.19	17.90	19.42	13.29
120	13.96	23.50	20.02	11.83
180	14.84	22.40	22.53	15.97
240	13.76	22.15	22.66	14.99
300	16.17	18.39	20.64	13.79
360	17.44	29.01	21.08	13.84
420	11.61	35.61	19.99	12.57
480	10.61	29.94	19.31	11.39

表5胰脂肪酶MCT的液體膳食脂解動力學，實驗3-測定2

取樣間隔(min)	莫耳濃度(mM)			
	TAG	FFA	DAG	MAG
0	36.30	0.00	0.00	0.00
5	32.09	8.53	7.53	3.65
10	26.82	8.75	9.56	3.58
15	24.03	14.40	12.25	6.41
30	20.20	21.25	16.91	8.07
60	15.86	20.64	17.04	14.10
120	15.63	14.90	20.95	13.60
180	13.82	25.31	19.06	15.04
240	13.90	20.14	24.03	16.66
300	17.61	26.20	20.52	15.37

360	16.78	25.64	21.21	13.27
420	11.90	32.95	20.02	11.91
480	10.98	28.76	19.07	11.09

表6胰脂肪酶微片劑的液體膳食脂解動力學，實驗3-平均值

取樣間隔(min)	莫耳濃度(mM)			
	TAG	FFA	DAG	MAG
0	35.93	0.00	0.00	0.00
5	31.75	7.64	7.72	3.17
10	24.51	8.43	9.03	3.19
15	23.54	13.65	12.41	6.17
30	22.03	18.95	18.57	9.19
60	16.53	19.27	18.23	13.70
120	14.80	19.20	20.49	12.72
180	14.33	23.86	20.80	15.51
240	13.83	21.15	23.35	15.83
300	16.89	22.30	20.58	14.58
360	17.11	27.33	21.15	13.56
420	11.76	34.28	20.01	12.24
480	10.80	29.35	19.19	11.24

表7根據下面的計算的脂解水平1和2：

脂解水平1計算(FFA%)

$$L\% = (100 \times \text{FFA}) / (3 \times \text{TAG}_0) = (100 \times \text{FFA}) / (3 \times \text{TAG} + 2 \times \text{DAG} + \text{MAG} + \text{FFA})$$

脂解水平2計算(FFA%=MAG%)。

$$L\% = (100 \times \text{FFA} + \text{MAG}) / (3 \times \text{TAG}_0) = (100 \times \text{FFA} + \text{MAG}) / (3 \times \text{TAG} + 2 \times \text{DAG} + \text{MAG} + \text{FFA})。$$

脂解水平

樣品ID	脂解水平 1(FFA%)	脂解水平 2(FFA+MAG%)	IS-回收 (%)	時間(min)	脂肪酸的 總量mM
------	-----------------	---------------------	--------------	---------	--------------

樣品1測定1	0.0%	0.0%	98%	0	107
樣品1測定1	5.6%	7.9%	90%	5	119
樣品1測定1	8.6%	11.5%	94%	10	95
樣品1測定1	11.4%	16.7%	86%	15	113
樣品1測定1	12.0%	19.4%	94%	30	139
樣品1測定1	14.7%	25.6%	94%	60	122
樣品1測定1	20.0%	30.1%	98%	120	117
樣品1測定1	17.5%	30.0%	86%	180	128
樣品1測定1	17.9%	30.0%	98%	240	124
樣品1測定1	15.1%	26.4%	108%	300	122
樣品1測定1	21.1%	31.2%	91%	360	137
樣品1測定1	29.0%	39.2%	102%	420	123
樣品1測定1	26.8%	37.0%	98%	480	112
				平均值	120
				SD	12
				CV(%)	10%
樣品ID	脂解水平 1(FFA%)	脂解水平 2(FFA+MAG%)	IS-回收 (%)	時間(min)	脂肪酸的 總量mM
樣品1測定2	0.0%	0.0%	100%	0	109
樣品1測定2	6.9%	9.9%	90%	5	124
樣品1測定2	7.8%	11.0%	82%	10	112
樣品1測定2	12.3%	17.7%	89%	15	117
樣品1測定2	17.2%	23.7%	104%	30	124
樣品1測定2	17.7%	29.8%	96%	60	116
樣品1測定2	12.7%	24.3%	101%	120	117
樣品1測定2	21.1%	33.6%	108%	180	120
樣品1測定2	15.9%	29.1%	108%	240	127
樣品1測定2	19.3%	30.7%	102%	300	135
樣品1測定2	19.5%	29.5%	99%	360	132
樣品1測定2	27.3%	37.2%	107%	420	121
樣品1測定2	25.9%	35.9%	113%	480	111
				平均值	120
				SD	8
				CV(%)	7%

表8根據表7中顯示的計算平均脂解水平1和2；其值用曲線圖被報導在圖12中

平均脂解水平

時間 (min)	脂解水平1(FFA%)			SD
	測定1	測定2	平均值	
0	0.0%	0.0%	0.0%	0%
5	5.6%	6.9%	6%	1%
10	8.6%	7.8%	8%	1%
15	11.4%	12.3%	12%	1%
30	12.0%	17.2%	15%	4%
60	14.7%	17.7%	16%	2%
120	20.0%	12.7%	16%	5%
180	17.5%	21.1%	19%	3%
240	17.9%	15.9%	17%	1%
300	15.1%	19.3%	17%	3%
360	21.1%	19.5%	20%	1%
420	29.0%	27.3%	28%	1%
480	26.8%	25.9%	26%	1%

時間 (min)	脂解水平2(FFA+MAG%)			SD
	測定1	測定2	平均值	
0	0.0%	0.0%	0%	0%
5	7.9%	9.9%	9%	1%
10	11.5%	11.0%	11%	0%
15	16.7%	17.7%	17%	1%
30	19.4%	23.7%	22%	3%
60	25.6%	29.8%	28%	3%
120	30.1%	24.3%	27%	4%
180	30.0%	33.6%	32%	3%
240	30.0%	29.1%	30%	1%
300	26.4%	30.7%	29%	3%

360	31.2%	29.5%	30%	1%
420	39.2%	37.2%	38%	1%
480	37.0%	35.9%	36%	1%

從以上的資料可以明確，觀測了一值得注意的在液體膳食中用胰脂肪酶微片劑(混合後崩解的)預消化的TAG水平的減小(作為脂肪酶脂解活性的結果)。在第一個小時TAG的濃度跌落到初始值的大約45%，然後在本實驗的剩餘部分中繼續降低到一更小的程度，在8小時後達到大約70%減少。此外，關於脂解該等結果表明在本發明的過程中得到的液體營養組合物具有一個鹽基鏈的百分比，該鹽基鏈從甘油三酸酯中釋放，在1小時後大約16%以及8小時後大約28%；甘油三酸酯鹽基鏈轉化成游離脂肪酸鹽基鏈和轉化成甘油單酯鹽基鏈的百分比在1小時後大約係28%以及8小時後大約36%。

實驗4.在碳酸氫鈉溶液中胰脂肪酶珠粒(微片劑和迷你片劑)的崩解

碳酸氫鈉溶液的製備。

溶液A)按重量/體積計13%的碳酸氫鈉溶液：在容量瓶中將13.0 g碳酸氫鈉加入到100 mL水中並且搖動；該鹽沒有完全溶解(飽和溶液)。

溶液B)按重量/體積計8.4%的碳酸氫鈉溶液：在容量瓶中將8.4 g碳酸氫鈉加入到100 mL水中並且搖動直至溶解。

溶液C)按重量/體積計0.65%的碳酸氫鈉溶液：在容量瓶中將0.65 g碳酸氫鈉加入到100 mL水中並且搖動直至溶解。

實驗4.在室溫下在5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中具有5,000脂肪酶USP單位/膠囊(Zenpep[®]微片劑5,000脂肪酶USP U/cps)的腸溶衣包被的胰脂肪酶微片劑的單劑量單位的崩解時間

在15 mL燒杯中將一膠囊的內含物加入到5 mL 8.4%的碳酸氫鈉中，無需攪拌。該樣品被儲存在室溫下實驗台條件下，無需攪拌。在定期的時間間隔進行目測觀察，記錄下該等浸泡的微片劑的外觀，直至觀察到該產物崩解(即，該產物的任何一殘餘物係不具有明顯的硬核的軟塊)。在上述條件下在儲存20分鐘之後該等微片劑出現崩解。在約55分鐘之後任何保留的殘餘物被完全溶解。圖13至18係在無攪拌下在8.4%重碳酸鹽溶液中浸泡0分鐘、10分鐘、20分鐘、35分鐘、45分鐘、以及55分鐘之後該等迷你片劑的照片。

實驗4.2.在室溫下在5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中儲存20分鐘之後具有5,000脂肪酶USP單位/膠囊(Zenpep[®]微片劑5,000脂肪酶USP U/cps)的胰脂肪酶微片劑的單劑量單位的崩解

在溫和地攪拌該產物的保留的殘餘物之後在室溫下在5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中儲存20分鐘之後對一劑量單位的崩解的效果進行評估：僅觀察到少量碎片。圖19至21係在無攪拌下在8.4%重碳酸鹽溶液中浸泡0分鐘、10分鐘、20分鐘之後該等微片劑的照片。圖22係在20分鐘浸泡結束時在溫和攪拌之後保留的殘餘物。

實驗4.3.在室溫下在5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中儲存20分鐘之後處於等效於5,000脂肪酶USP單位的量的胰脂肪酶迷你

片劑的崩解

使用等效於5,000脂肪酶USP U的胰脂肪酶迷你片劑重複實驗4.2，在這種情況下，在8.4%碳酸氫鈉溶液中浸泡20分鐘之後攪拌的樣品中觀察到更多的碎片。

圖23至25係在無攪拌下在8.4%重碳酸鹽溶液中浸泡0分鐘、10分鐘、以及20分鐘之後迷你片劑的照片。圖26係在20分鐘浸泡結束時在溫和的攪拌之後保留的殘餘物的照片。

實驗4.4.在室溫下在5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中儲存30分鐘之後處於等效於5,000脂肪酶USP U的量的胰脂肪酶迷你片劑的崩解

在這個實驗中，在無攪拌下碳酸氫鈉溶液中的該等迷你片劑具有更長的停留時間(30分鐘)；在終點處在溫和攪拌之後該等保留的軟塊完全消失(圖27-28)。

實驗4.5.被加入具有5,000脂肪酶USP單位/膠囊(Zenpep®微片劑5,000脂肪酶USP U/cps)[*崩解期=0-240分鐘]胰脂肪酶微片劑的8.4%碳酸氫鈉溶液的pH測量

「當前」並且在加入單劑量單位的內含物5、10、15、20、30、80、120、180、以及240分鐘之後對室溫下5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液的pH進行測量。未觀察到pH限制的改變；表9顯示所得到的pH值。

表9.被加入一劑量單位的胰脂肪酶微片劑(5,000脂肪酶USP單位/cps)的碳酸氫鈉溶液的pH值

時間(分鐘)	pH	
--------	----	--

0	8.223	「當前」的重碳酸鹽溶液
5	8.286	被加入一劑量單位的胰脂肪酶微片劑(5,000脂肪酶USP U/cps)的重碳酸鹽溶液
10	8.292	「
15	8.298	「
20	8.307	「
30	8.315	「
80	8.352	「
120	8.378	「
180	8.404	「
240	8.410	「

實驗4.6.在室溫下在5 mL 13%碳酸氫鈉溶液中具有5,000脂肪酶USP U/膠囊(Zenpep[®]微片劑5,000脂肪酶USP U/cps)的胰脂肪酶微片劑的單劑量單位的崩解

在無攪拌下在15 mL燒杯中將一膠囊的內含物加入到5 mL 13%的碳酸氫鈉中。該樣品被儲存在室溫下實驗台條件下，無需攪拌。在定期的時間間隔進行目測觀察，記錄下該等浸泡的微片劑的外觀，直至觀察到該產物崩解。在上述條件下在儲存20分鐘之後該等微片劑完全溶解。圖29至31係在無攪拌下在13%重碳酸鹽溶液中浸泡0分鐘、10分鐘、以及20分鐘之後該等微片劑的照片。

實驗4.7.在室溫下在5 mL 0.65%碳酸氫鈉溶液中具有5,000脂肪酶USP U/膠囊(Zenpep[®]微片劑5,000脂肪酶USP U/cps)的胰脂肪酶微片劑的單劑量單位的崩解

在無攪拌下在15 mL燒杯中將一膠囊的內含物加入到5 mL 0.65%的碳酸氫鈉中。該樣品被儲存在室溫下實驗台條件下，無需攪拌。在定期的時間間隔進行目測觀察，記錄

下該等浸泡的微片劑的外觀，直至觀察到該產物崩解。在上述條件下在20分鐘之後，所有該等微片劑沒有完全崩解(仍然可以看到小的硬核)。35分鐘之後，僅觀察到少量的軟塊。圖32至33係在無攪拌下在0.65%重碳酸鹽溶液中浸泡0分鐘以及35分鐘之後該等微片劑的照片。

實驗4.8.在室溫下在5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中具有5,000脂肪酶 USP U/膠囊 (Zenpep[®]微片劑 5,000脂肪酶 USP U/cps)(5,000脂肪酶 USP U/膠囊=40,000脂肪酶 USP U)的胰脂肪酶微片劑的8個單位的收集的樣品的崩解

在無攪拌下在30 mL燒杯中將具有5,000脂肪酶 USP U/cps(相應於40,000脂肪酶 USP單位)的八個膠囊的內含物加入到5 mL 8.4%的碳酸氫鈉中。該樣品被儲存在室溫下實驗台條件下，無需攪拌。在定期的時間間隔進行目測觀察，記錄下該等浸泡的微片劑的外觀，直至觀察到該產物崩解。在上述條件下在20分鐘之後，所有該等微片劑沒有完全崩解(仍然可以看到小的硬核)。約40-45分鐘之後，僅觀察到軟塊。圖34至36係在無攪拌下在8.4%重碳酸鹽溶液中浸泡0分鐘、20分鐘、以及45分鐘之後該等微片劑的照片。

實驗4.9.在4℃下在5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中具有5,000脂肪酶 USP U/膠囊 (Zenpep[®]微片劑 5,000脂肪酶 USP U/cps)(5,000脂肪酶 USP U/膠囊=40,000脂肪酶 USP U)的胰脂肪酶微片劑的八個單位的收集的樣品的崩解

在無攪拌下在30 mL燒杯中將相應于約40,000脂肪酶 USP

單位的八個膠囊的內含物加入到5 mL 8.4%的碳酸氫鈉中。該樣品被儲存在4°C下，無需攪拌。在定期的時間間隔進行目測觀察，記錄下該等浸泡的微片劑的外觀，直至觀察到該產物崩解。在上述條件下20分鐘之後，大多數微片劑仍然是完整的；約45分鐘之後，僅觀察到不多的軟塊。圖37至38係在無攪拌下在4°C下在8.4%重碳酸鹽溶液中浸泡0分鐘以及45分鐘之後該等微片劑的照片。

實驗4.10.8.4%碳酸氫鈉溶液的體積對具有5,000脂肪酶USP U/膠囊(Zenpep®微片劑5,000脂肪酶USP U/cps)(5,000脂肪酶USP U/膠囊=40,000脂肪酶USP U)的胰脂肪酶微片劑的8個單位的收集的樣品的崩解時間的影響

在室溫下在無攪拌下在懸浮於5、10、15、20、以及25 mL介質中的微片劑上對8.4%碳酸氫鈉溶液的體積對胰脂肪酶微片劑(40,000脂肪酶USP單位)的崩解時間的影響進行評估。在定期的時間間隔進行目測觀察，記錄下該等浸泡的微片劑的外觀。藉由以下各項觀察到隨著碳酸氫鈉溶液的體積逐漸增加，微片劑崩解時間逐漸減少：隨著體積從5 mL增加到10 mL，崩解時間減少了約10分鐘(35分鐘對45分鐘)，該15 mL樣品顯示在20分鐘之後大多數微片劑仍然係完整的，而在20 mL和25 mL樣品中在20分鐘之後僅觀察到軟塊(在5 mL 8.4%重碳酸鹽溶液中崩解5,000 U的單獨的劑量單位需要相同的時間)。「當前」和該等微片劑的20分鐘崩解期之後25 mL碳酸氫鈉溶液的pH對應地是8.116和7.979。圖39至41係在無攪拌下在室溫下在逐漸增加體積

(5mL、15mL、以及25 mL)的8.4%重碳酸鹽溶液中浸泡20分鐘之後該等微片劑的照片。

實驗4.11.在室溫下在25 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中相應於40,000脂肪酶USP單位(Creon® 緩釋膠囊，24,000脂肪酶USP U/cps，市售產品，失效期0272012)的胰脂肪酶球粒的收集的樣品的崩解時間

在無攪拌下在50 mL燒杯中將相應于約40,000脂肪酶USP單位的一些膠囊的內含物加入到25 mL 8.4%的碳酸氫鈉中。該樣品被儲存在室溫下，無需攪拌。在定期的時間間隔進行目測觀察，記錄下該等浸泡的微片劑的外觀，直至觀察到該產物崩解。在上述條件下20分鐘之後，所有的顆粒仍然是完整的，與時間0相比較在外觀上沒有任何顯著改變；在短暫攪拌之後，形成了該等粒料的團塊。60分鐘之後具有硬核的穩定量的粒料仍然存在，它們在另一短暫攪拌步驟之後沒有崩解。在進一步的對照中，在90分鐘時仍然觀察到少量的粒料，在120分鐘之後發生完全崩解。圖42至45顯示了在室溫下在8.4%重碳酸鹽溶液中浸泡0分鐘、20分鐘、90分鐘、以及120分鐘之後腸溶衣包被的球體(Creon®)的照片。

實驗5.在8.4%碳酸氫鈉溶液中胰脂肪酶活性的確定

在5,000脂肪酶USP單位的單劑量單位上亦或在40,000脂肪酶USP單位的更高的劑量上對儲存在室溫和4°C下的溶於碳酸氫鈉溶液中的胰脂肪酶微片劑中包含的三種主要酶的活性進行評估。使用上述方法確定活性。

實驗 5.1.在室溫相對4℃ [*在室溫下崩解期=20分鐘]下溶於
*5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中的具有5,000脂肪酶USP U/膠
囊(Zenpep®微片劑5,000脂肪酶USP U/cps)的胰脂肪酶微片
劑的單劑量單位的脂肪酶活性

無需攪拌在15 mL燒杯中將一膠囊的內含物加入到5 mL
8.4%的碳酸氫鈉中。該樣品被儲存在室溫下實驗台條件
下，無需攪拌。製備了兩個獨立的樣品(1A和1B)。在20分
鐘之後，將胰脂肪酶/重碳酸鹽樣品攪拌並且將120 µl等分
部分稀釋到10 mL水中並且按照胰脂肪酶USP專題著作中
所述的脂肪酶測定法使用1 mL該溶液對脂肪酶活性進行確
定(時間0)。在t0採樣之後立即將樣品1A儲存在室溫下，而
將樣品1B保存在4℃下。在t0之後15分鐘、30分鐘、45分
鐘、60分鐘、90分鐘、150分鐘、以及240分鐘從樣品1A和
1B這兩個樣品中進一步抽取120 µl等分部分，稀釋並且立
即測定脂肪酶活性。該胰脂肪酶/碳酸氫鈉混合物中的脂
肪酶的活性被表達為從同一運行中批量脂肪酶測定實驗值
中計算的總脂肪酶活性的%。將來自兩個運行的結果匯總
於表 10a(室溫下的活性)、表 10b(4℃下的活性)以及表
10c(平均數據)中。

表 10a.存儲在室溫下的8.4%碳酸氫鈉溶液中5,000U的胰脂
肪酶微片劑的脂肪酶活性

存儲時間 (分鐘)	運行1			運行2		
初始值(t0) ¹						
總脂肪酶活 基於理論的 在t0時脂肪 總脂肪酶活 基於理論的 在t0時脂肪						

	性(USP U)	總脂肪酶 ² 的脂肪酶活 性%	酶活性%	性(USP U)	總脂肪酶 ³ 的脂肪酶活 性%	酶活性%
	5005	96.5	100.0	4332	97.3	100.0
15	3917	75.5	78.3	3204	72.0	74.0
30	2974	57.3	59.4	2552	57.3	58.9
45	2466	47.6	49.3	2492	56.0	57.5
60	2031	39.2	40.6	1958	44.0	45.2
90	1741	33.6	34.8	1246	28.0	28.8
150	1668	32.2	33.3	831	18.7	19.2
240	798	15.4	15.9	890	20.0	20.5

1)在崩解所需要的停留時間20分鐘之後；2)：被加入到5 mL碳酸氫鈉中的胰脂肪酶微片劑的量： $72.54 \text{ mg} \times \text{批量脂肪酶測定實驗值}(71.5 \text{ 脂肪酶 USP 單位 / mg}) = 5187 \text{ USP 單位}$ ；3)：被加入到5 mL碳酸氫鈉中的胰脂肪酶微片劑的量： $59.34 \text{ mg} \times \text{批量脂肪酶測定實驗值}(75 \text{ 脂肪酶 USP 單位 / mg}) = 4451 \text{ USP 單位}$

表 10b. 存儲在4°C下的8.4%碳酸氫鈉溶液中5,000U的胰脂肪酶微片劑的脂肪酶活性

存儲時間 (分鐘)	運行1			運行2		
	總脂肪酶活 性(USP U)	基於理論的總 脂肪酶 ² 的脂 肪酶活性%	在t0時脂 肪酶活性 %	總脂肪酶活 性(USP U)	基於理論的總脂 肪酶 ³ 的脂肪酶 活性%	在t0時脂 肪酶活性 %
初始值(t0) ¹	4265	92.3	100.0	4653	96.0	100.0
15	4006	86.7	93.9	4395	90.7	94.4
30	3748	81.1	87.9	4201	86.7	90.3
45	3554	76.9	83.3	3942	81.3	84.7
60	3360	72.7	78.8	3878	80.0	83.3
90	3296	71.3	77.3	3425	70.7	73.6
150	2973	64.3	69.7	3167	65.3	68.1

240	2714	58.7	63.6	2908	60.0	62.5
-----	------	------	------	------	------	------

1)在崩解所需要的停留時間20分鐘之後；2)：被加入到5 mL碳酸氫鈉中的胰脂肪酶微片劑的量： $64.62 \text{ mg} \times \text{批量脂肪酶測定實驗值}(71.5 \text{ 脂肪酶 USP 單位 / mg}) = 4620 \text{ USP 單位}$ ；3)：被加入到5 mL碳酸氫鈉中的胰脂肪酶微片劑的量： $64.63 \text{ mg} \times \text{批量脂肪酶測定實驗值}(75 \text{ 脂肪酶 USP 單位 / mg}) = 4847 \text{ USP 單位}$ 。

表 10c.存儲在室溫/4℃下的8.4%碳酸氫鈉溶液中5,000脂肪酶USP單位的胰脂肪酶微片劑的脂肪酶活性(運行1和2的平均值)

存儲時間 (分鐘)	存儲在室溫下		存儲在4℃下	
	基於理論的總脂肪酶的脂肪酶活性%	在t0時脂肪酶活性%	基於理論的總脂肪酶的脂肪酶活性%	在t0時脂肪酶活性%
初始值(t0) ¹	96.9	100.0	94.2	100.0
15	73.8	76.1	88.7	94.2
30	57.3	59.2	83.9	89.1
45	51.8	53.4	79.1	84.0
60	41.6	42.9	76.4	81.1
90	30.8	31.8	71.0	75.4
150	25.4	26.3	64.8	68.9
240	17.7	18.2	59.4	63.1

1)在崩解所需要的停留時間20分鐘之後。

存儲在4℃的混合物與存儲在室溫下的混合物相比較顯示更高的脂肪酶穩定性(在4小時之後約60%對約20%的殘餘脂肪酶活性)；特別地，對於存儲在室溫下的樣品在第一個小時中觀察到脂肪酶活性幾乎垂直地下降(留下小於50%的初始脂肪酶活性)。

實驗 5.2. 溶於 *5 mL 8.4% 碳酸氫鈉溶液中具有 5,000 脂肪酶 USP U/膠囊 (Zenpep[®] 微片劑 5,000 脂肪酶 USP U/cps) (5,000 脂肪酶 USP U/膠囊 = 40,000 脂肪酶 USP U) 的胰脂肪酶微片劑的八個單位的收集的樣品的脂肪酶活性 [*在室溫下崩解期 = 20 分鐘]

在無攪拌下在 15 mL 燒杯中將八個膠囊的內含物加入到 5 mL 8.4% 的碳酸氫鈉中。該樣品被儲存在室溫下實驗台條件下，無需攪拌。製備了兩個獨立的樣品 (2A 和 2B)。在 20 分鐘之後，將胰脂肪酶/重碳酸鹽混合物攪拌並且將 150 μ l 等分部分稀釋到 10 mL 水中並且按照胰脂肪酶 USP 專題著作的脂肪酶測定法在 1 mL 該溶液上對脂肪酶活性進行確定 (時間 0)。在 t_0 採樣之後立即將樣品 2A 存儲在室溫下，而將樣品 2B 保存在 4°C 下。在 t_0 之後 15 分鐘、30 分鐘、45 分鐘、60 分鐘、120 分鐘、以及 240 分鐘從樣品 2A 和 2B 這兩個樣品中進一步抽取 150 μ l 等分部分，稀釋並且立即測定脂肪酶活性。該胰脂肪酶/碳酸氫鈉混合物中的脂肪酶的活性被表達為從同一運行中批量脂肪酶測定實驗值中計算的總脂肪酶活性的 %。該等結果被匯總於表 11 中。

表 11. 存儲在室溫/4°C 下的 8.4% 碳酸氫鈉溶液中 40,000 脂肪酶 USP 單位的胰脂肪酶微片劑的脂肪酶活性

存儲時間 (分鐘)	存儲在室溫下		存儲在 4°C 下	
	總脂肪酶活性 (USP U)	基於理論的總脂肪酶 ² 的脂肪酶 活性 %	總脂肪酶活性 (USP U)	基於理論的總脂肪酶 ³ 的脂肪酶 活性 %
初始值(t_0) ¹	23422	57.3	23366	58.7

15	35405	86.7	36642	92.0
30	33226	81.3	36642	92.0
45	27779	68.0	37174	93.3
60	23966	58.7	36642	92.0
120	16885	41.3	33987	85.3
240	9804	24.0	29739	74.7

1)：在崩解所需要的停留時間20分鐘之後；2)：被加入到5 mL碳酸氫鈉中的胰脂肪酶微片劑的量： $544.69 \text{ mg} \times \text{批量脂肪酶測定實驗值}(75 \text{ 脂肪酶 USP 單位 / mg}) = 40852 \text{ USP 單位}$ ；
3)：被加入到5 mL碳酸氫鈉中的胰脂肪酶微片劑的量： $531.05 \text{ mg} \times \text{批量脂肪酶測定實驗值}(75 \text{ 脂肪酶 USP 單位 / mg}) = 39829 \text{ USP 單位}$

在t0觀察到的初始的低的值可以被解釋為在20分鐘崩解期內微片劑的總量的不完全溶解。在兩個測試的存儲條件下，與在一個單獨的劑量單位上完成的前面的實驗相比較所測量的殘留的脂肪酶活性是更高的。

實驗5.3.在室溫相對4°C下溶於*5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中的具有5,000脂肪酶USP U/膠囊(Zenpep®微片劑5,000脂肪酶USP U/cps)的胰脂肪酶微片劑的單劑量單位的脂肪酶活性[*在室溫下在40分鐘崩解期之後]

與實驗2.1相比較在這個實驗中崩解期的時間加倍了。該等結果被匯總於表12中。

表12.被存儲在室溫/4°C下的5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中5,000脂肪酶USP單位的胰脂肪酶微片劑的脂肪酶活性(在室溫下在40分鐘崩解期之後)

存儲時間 (分鐘)	存儲在室溫下		存儲在4°C下	
	總脂肪酶活性 (USP U)	基於理論的總脂肪酶 ² 的脂肪酶 活性%	總脂肪酶活性 (USP U)	基於理論的總脂肪酶 ³ 的脂肪酶 活性%
初始值(t0) ¹	3962	87.6	4156	81.0
15分鐘	3016	66.7	4156	81.0
30分鐘	3844	85.0	3687	71.9
45分鐘	1952	43.1	3553	69.3
60分鐘	1597	35.3	3285	64.1
120分鐘	1065	23.5	2950	57.5
240分鐘	651	14.4	2615	51.0

1)：在崩解所需要的停留時間40分鐘之後；2)：胰脂肪酶微片劑的量(59.14 mg)×批量脂肪酶測定實驗值(76.5脂肪酶USP單位/mg)=4524 USP單位；3)：胰脂肪酶微片劑的量(67.04 mg)×批量脂肪酶測定實驗值(76.5脂肪酶USP單位/mg)=5129 USP單位

由於重碳酸鹽介質中額外的停留時間，當崩解時間延長時脂肪酶穩定性稍微地變差。

實驗5.4.溶於*5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中具有5,000脂肪酶USP U/膠囊(Zenpep[®]微片劑5,000脂肪酶USP U/cps) (5,000脂肪酶USP U/膠囊=40,000脂肪酶USP U)的胰脂肪酶微片劑的八個單位的收集的樣品的脂肪酶活性[*在室溫下在40分鐘崩解期之後]

這個實驗遵循實驗2.2的相同的步驟，除了崩解期的時間之外，該崩解期的時間被加倍以確保更大量的微片劑完全崩解。該等結果被匯總於表13中。

表13.被存儲在室溫/4°C下的5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中

40,000脂肪酶 USP單位的胰脂肪酶微片劑的脂肪酶活性(在40分鐘崩解期之後)

存儲時間(分鐘)	存儲在室溫下		存儲在4℃下	
	總脂肪酶活性 (USP U)	基於理論的總脂肪酶 ² 的脂肪酶 活性%	總脂肪酶活性 (USP U)	基於理論的總脂肪酶 ³ 的脂肪酶 活性%
初始值(t ₀) ¹	31276	82.9	29855	78.9
15分鐘	32269	85.5	32343	85.5
30分鐘	28297	75.0	33339	88.2
45分鐘	22836	60.5	32841	86.8
60分鐘	19361	51.3	31348	82.9
120分鐘	15390	40.8	30851	81.6
240分鐘	8936	23.7	27865	73.7

1)：在崩解所需要的停留時間40分鐘之後；2)：胰脂肪酶微片劑的量(496.44 mg)×批量脂肪酶測定實驗值(76脂肪酶 USP單位/mg)=37729 USP單位；3)：胰脂肪酶微片劑的量(497.59 mg)×批量脂肪酶測定實驗值(76脂肪酶 USP單位/mg)=37817 USP單位

如在前面測試中已經觀察到的，在被存儲在4℃下的樣品懸浮液中觀察到令人滿意的脂肪酶穩定性(在四小時存儲之後約74%的剩餘活性)。對於收集的樣品的40,000脂肪酶 USP單位而言，藉由將崩解時間從20分鐘增加到40分鐘未觀察到脂肪酶穩定性的顯著變化，因為在該20分鐘期內該等微片劑的一部分係未完全崩解的。

實驗5.5.溶於*5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中具有5,000脂肪酶 USP U/膠囊(Zenpep[®]微片劑5,000脂肪酶 USP U/cps) (5,000脂肪酶 USP U/膠囊=40,000脂肪酶 USP U)的胰脂肪酶微片

劑的八個單位的收集的樣品的脂肪酶活性[*在室溫下在40分鐘崩解期之後]

在無攪拌下在15 mL燒杯中將相應于約40,000脂肪酶USP單位的八個膠囊的內含物加入到5 mL 8.4%的碳酸氫鈉中。該樣品被儲存在室溫下實驗台條件下，無需攪拌。製備了兩個獨立的樣品(2A和2B)。在40分鐘之後，將該胰脂肪酶/重碳酸鹽混合物攪拌，並且將140 µl等分部分稀釋到100 mL冷的pH 7.5的緩衝劑中。使用冷的pH 7.5緩衝劑將1 mL的該溶液進一步稀釋到20 mL。根據胰脂肪酶USP專題著作中所述的概略步驟來確定蛋白酶活性(時間0)。在取得t0等分部分之後立即將樣品2A存儲在室溫下，而將樣品2B保存在4℃下。在t0之後30分鐘、60分鐘、120分鐘、240分鐘從樣品2A和2B這兩個樣品中進一步抽取140 µl等分部分，並且立即測定蛋白酶活性。該胰脂肪酶/碳酸氫鈉混合物中的蛋白酶的活性被表達為從批量蛋白酶測定中計算的總蛋白酶活性的%(177 USP U/mg)。該等結果被匯總於表14中。

表 14.被存儲在室溫/4℃下的5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中40,000脂肪酶USP單位的胰脂肪酶微片劑的蛋白酶活性(在40分鐘崩解期之後)

存儲時間(分鐘)	存儲在室溫下	存儲在4℃下
----------	--------	--------

	總脂肪酶活性 (USP U)	基於理論的總脂肪酶 ² 的脂肪酶活性%	總脂肪酶活性 (USP U)	基於理論的總脂肪酶 ³ 的脂肪酶活性%
初始值(t ₀) ¹	72115	81.4	74141	81.9
30分鐘	67107	75.7	77209	85.3
60分鐘	78626	88.7	78232	86.4
120分鐘	71114	80.2	91526	101.1
240分鐘	77624	87.6	98685	109.0

1)：在崩解所需要的停留時間40分鐘之後；2)：胰脂肪酶微片劑的量(500.8 mg)×批量蛋白酶測定(177蛋白酶USP單位/mg)=88642 USP單位；3)：胰脂肪酶微片劑的量(511.32 mg)×批量蛋白酶測定(177脂肪酶USP單位/mg)=90504 USP單位

在這兩種存儲條件下，在四個小時期間蛋白酶展示令人滿意的穩定性，其中對於存儲在室溫下的樣品溶液剩餘活性在75.7%至88.7%之間，並且對於存儲在4℃下的樣品溶液剩餘活性在81.9%至109%之間。

實驗5.6.溶於*5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中具有5,000脂肪酶USP U/膠囊(Zenpep[®]微片劑5,000脂肪酶USP U/cps)(5,000脂肪酶USP U/膠囊=40,000脂肪酶USP U)的胰脂肪酶微片劑的八個單位的收集的樣品的澱粉酶活性[*在室溫下在40分鐘崩解期之後]

在無攪拌下在15 mL燒杯中將相應于約40,000脂肪酶USP單位的八個膠囊的內含物加入到5 mL 8.4%的碳酸氫鈉中。該樣品被儲存在室溫下實驗台條件下，無需攪拌。製備了兩個獨立的樣品(2A和2B)。在40分鐘之後，將該胰脂

肪酶/重碳酸鹽混合物攪拌，並且將270 µl等分部分稀釋到5 mL冷的pH 6.8的澱粉酶緩衝劑中。使用冷的pH 6.8澱粉酶緩衝劑將1 mL的該溶液進一步稀釋到20 mL。根據胰脂肪酶USP專題著作中所述的概略步驟來確定澱粉酶活性(時間0)。在取得t0等分部分之後立即將樣品2A存儲在室溫下，而將樣品2B保存在4℃下。在t0之後60分鐘以及120分鐘從樣品2A和2B這兩個樣品中進一步抽取270 µl等分部分，並且立即測定澱粉酶活性。該胰脂肪酶/碳酸氫鈉混合物中的澱粉酶的穩定性被表達為從批量澱粉酶測定中計算的總蛋白酶活性的%(238 USP U/mg)。該等結果被匯總於表15中。

表15.被存儲在室溫/4℃下的 5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中 40,000脂肪酶USP單位的胰脂肪酶微片劑的澱粉酶穩定性 (在40分鐘崩解期之後)

存儲時間(分鐘)	存儲在室溫下		存儲在4℃下	
	總澱粉酶活性 (USP U)	基於理論的總澱粉酶 ² 的澱粉酶活性%	總澱粉酶活性 (USP U)	基於理論的總澱粉酶 ³ 的澱粉酶活性%
初始值(t0) ¹	111071	89.1	99843	79.8
60分鐘	80684	64.7	94063	75.2
120分鐘	58679	47.1	99318	79.4

1)：在崩解所需要的停留時間40分鐘之後；2)：胰脂肪酶微片劑的量(523.92 mg)×批量澱粉酶測定(238澱粉酶USP單位/mg)=124693 USP單位；3)：胰脂肪酶微片劑的量(525.49 mg)×批量澱粉酶測定(238脂肪酶USP單位/

mg)=125067 USP單位。

與存儲在室溫下的樣品溶液相比較存儲在4°C下的樣品溶液中的澱粉酶活性得以改善(在整個測試時間期間在理論酶活性的75%至80%之間)。

實驗5.7.在室溫相對4°C下溶於*5 mL 13%碳酸氫鈉飽和溶液中的具有5,000脂肪酶USP U/膠囊(Zenpep®微片劑5,000脂肪酶USP U/cps)的胰脂肪酶微片劑的單劑量單位的脂肪酶活性 [*在室溫下在20分鐘崩解期之後]

這個實驗遵循實驗2.1中所述的相同步驟，唯一的差別係所使用的碳酸氫鈉溶液的濃度(13%)。該胰脂肪酶/碳酸氫鈉混合物中的脂肪酶的穩定性被表達為從同一運行中批量脂肪酶測定實驗值中計算的總脂肪酶活性的%。該等結果被匯總於表16中。

表16.被存儲在室溫/4°C下的5 mL 13%碳酸氫鈉飽和溶液中約5,000 USP單位的胰脂肪酶微片劑的脂肪酶穩定性(在20分鐘崩解期之後)

存儲時間 (分鐘)	存儲在室溫下		存儲在4°C下	
	總脂肪酶活性 (USP U)	基於理論的總脂肪酶 ² 的脂肪酶 活性%	總脂肪酶活性 (USP U)	基於理論的總脂肪酶 ³ 的脂肪酶 活性%
初始值(t0) ¹	4343	101.3	4629	98.7
15分鐘	3429	80.0	4566	97.3
30分鐘	2743	64.0	4379	93.3
45分鐘	2229	52.0	4003	85.3
60分鐘	1829	42.7	3753	80.0
120分鐘	1200	28.0	3190	68.0
240分鐘	800	18.7	2690	57.3

1)：在崩解所需要的停留時間：20分鐘之後；2)：胰脂肪酶微片劑的量(57.15 mg)×批量脂肪酶測定實驗值(75脂肪酶 USP單位/mg)=4286 USP單位；3)：胰脂肪酶微片劑的量(62.55 mg)×批量脂肪酶測定實驗值(75脂肪酶 USP單位/mg)=4691 USP單位

在這兩個存儲條件下所觀察到的脂肪酶穩定性圖譜與使用 8.4%碳酸氫鈉溶液所得到的那些幾乎是完全重疊的，表明鹼性物質濃度增加對該酶的穩定性沒有影響。

實驗 5.8.溶於*5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中具有 5,000 脂肪酶 USP U/膠囊(Zenpep®微片劑 5,000 脂肪酶 USP U/cps)(5,000 脂肪酶 USP U/膠囊=40,000 脂肪酶 USP U)的胰脂肪酶微片劑的八個單位的收集的樣品的脂肪酶活性[*在 4℃下在 45 分鐘崩解期之後]

這個實驗遵循實驗 2.2 中所述的相同步驟，唯一的差別係該崩解期係在 4℃完成的持續了 45 分鐘。該胰脂肪酶/碳酸氫鈉混合物中的脂肪酶的穩定性被表達為從同一運行中批量脂肪酶測定實驗值中計算的總脂肪酶活性的%。該等結果被匯總於表 17 中。

表 17.被存儲在 4℃下的 5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中 40,000U 的胰脂肪酶微片劑的脂肪酶活性(在 4℃下在 45 分鐘崩解期之後)

存儲時間(分鐘)	存儲在 4℃下	
	總脂肪酶活性 (USP U)	基於理論的總脂肪酶 ² 的脂肪酶活性%

初始值(t ₀) ¹	33092	84.2
15分鐘	37229	94.7
30分鐘	33610	85.5
45分鐘	36195	92.1
60分鐘	34127	86.8
120分鐘	32575	82.9
240分鐘	28439	72.4

1)：在崩解所需要的停留時間20分鐘之後；2)：胰脂肪酶微片劑的量(517.07 mg)×批量脂肪酶測定實驗值(76脂肪酶 USP單位/mg)=39297 USP單位。

所觀察到的脂肪酶穩定性圖譜與在室溫下使用40分鐘崩解期所得到的圖譜等效：對於所收集樣品的40,000脂肪酶 USP單位在室溫下40分鐘崩解期對該酶的穩定性沒有影響。

實驗5.9.溶於*25 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中具有5,000脂肪酶 USP U/膠囊(Zenpep[®]微片劑5,000脂肪酶 USP U/cps)(5,000脂肪酶 USP U/膠囊=40,000脂肪酶 USP U)的胰脂肪酶微片劑的八個單位的收集的樣品的脂肪酶活性[*在室溫下在20分鐘崩解期之後]

在無攪拌下在50 mL燒杯中將相應于約40,000脂肪酶 USP單位的八個膠囊的內含物加入到25 mL 8.4%的碳酸氫鈉中。該樣品被儲存在室溫下實驗台條件下。製備了兩個獨立的樣品(2A和2B)。在20分鐘之後，將胰脂肪酶/重碳酸鹽混合物攪拌並且用水將150 µl等分部分稀釋到20 mL，並且將該等混合物攪拌，並且將150-µl等分部分稀釋到20 mL水中並且按照胰脂肪酶 USP專題著作中概略步驟在1 mL

該溶液上對脂肪酶活性進行確定(時間0)。在得到t0等分部分之後立即將樣品2A存儲在室溫下，而將樣品2B保存在4°C下。在t0之後15分鐘、30分鐘、45分鐘、60分鐘、120分鐘、以及240分鐘從溶液2A和2B兩者中進一步抽取150 µl等分部分，並且立即測定脂肪酶活性。該胰脂肪酶/碳酸氫鈉混合物中的脂肪酶的穩定性被表達為從同一運行中批量脂肪酶測定實驗值中計算的總脂肪酶活性的%。該等結果被匯總於表18中。

表18.被存儲在室溫/4°C下的25 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中約40,000脂肪酶USP單位的胰脂肪酶微片劑的脂肪酶活性(在20分鐘崩解期之後)

存儲時間 (分鐘)	存儲在室溫下		存儲在4℃下	
	總脂肪酶活性 (USP U)	基於理論的總脂肪酶 ² 的脂肪酶 活性%	總脂肪酶活性 (USP U)	基於理論的總脂肪酶 ³ 的脂肪酶 活性%
初始值(t ₀) ¹	36335	99.3	35688	90.1
15分鐘	35850	98.0	29390	74.2 ⁱⁱ
30分鐘	28099	76.8	37262	94.0
45分鐘	25192	68.9	35163	88.7
60分鐘	22285	60.9	34638	87.4
120分鐘	17925	49.0	33064	83.4
240分鐘	15018	41.1	30964	78.1

1)：在崩解所需要的停留時間20分鐘之後；2)：胰脂肪酶微片劑的量(484.46 mg)×批量脂肪酶測定實驗值(75.5脂肪酶 USP單位/mg)=36577 USP單位；3)：胰脂肪酶微片劑的量(524.82 mg)×批量脂肪酶測定實驗值(75.5脂肪酶 USP單位/mg)=39624 USP單位。

在相同的存儲條件下對於在5 mL重碳酸鹽介質中崩解的相同的量的微片劑而言被存儲在4℃下的25 mL樣品溶液的脂肪酶穩定性展示相同的觀察到的圖譜，而與處於較低體積的相應的樣品相比較，被存儲在室溫下的25 mL樣品溶液顯示提高的穩定性(四小時之後，約40%剩餘的酶活性相對約23%剩餘的酶活性)。

實驗5.10.溶於25 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中的胰脂肪酶粉末(40,000脂肪酶USP單位)的脂肪酶穩定性

在50 mL燒杯中將相應于約40,000脂肪酶USP單位的一定量的胰脂肪酶粉末加入到25 mL 8.4%的碳酸氫鈉中並且短暫地攪拌(2分鐘)從而得到均勻的混合物。製備了兩個獨立

的樣品(2A和2B)。將150 μ l等分部分稀釋到20 mL水中並且使用胰脂肪酶USP專題著作的概略步驟在1 mL該溶液上對脂肪酶活性進行確定(時間0)。在得到t0等分部分之後立即將樣品2A存儲在室溫下，而將樣品2B保存在4°C下。在t0之後15分鐘、45分鐘、60分鐘、120分鐘、以及240分鐘從樣品2A和2B兩者中進一步抽取150 μ l等分部分，並且立即測定脂肪酶活性。該胰脂肪酶粉末/碳酸氫鈉混合物中的脂肪酶的穩定性被表達為從同一運行中批量脂肪酶測定實驗值中計算的總脂肪酶活性的%(119 USP U/mg)。該等結果被匯總於表19中。

表19.被存儲在室溫/4°C下的25 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中的胰脂肪酶粉末(約40,000脂肪酶USP單位)的脂肪酶活性

存儲時間 (分鐘)	存儲在室溫下		存儲在4°C下	
	總脂肪酶活性 (USP U)	基於理論的總脂肪酶 ¹ 的脂肪酶 活性%	總脂肪酶活性 (USP U)	基於理論的總脂肪酶 ² 的脂肪酶 活性%
初始值(t0)	39747	97.5	38978	95.0
15分鐘	29811	73.1	35874	87.4
30分鐘	26041	63.9	33459	81.5
45分鐘	22958	56.3	31390	76.5
60分鐘	19531	47.9	31390	76.5
120分鐘	15419	37.8	30700	74.8
240分鐘	10622	26.1	25526	62.2

1)：胰脂肪酶粉末的量(342.65 mg)×批量脂肪酶測定實驗值(119脂肪酶USP單位/mg)=40775 USP單位；2)：胰脂肪酶粉末的量(344.94 mg)×批量脂肪酶測定實驗值(119脂肪酶USP單位/mg)=41048 USP單位

與對於腸溶衣包被的胰脂肪酶微片劑所觀察的相比較，胰脂肪酶粉末的脂肪酶穩定性圖譜(用於其他實驗中的胰脂肪酶微片劑中所包含的相同批號)係顯著地更低的(在這兩個存儲條件下在240分鐘終點時14%-16%更小的剩餘的脂肪酶活性)。在25 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中崩解的微片劑的脂肪酶穩定性圖譜與胰脂肪酶粉末的比較被顯示於圖46中。

實驗6.添加有胰脂肪酶珠粒/重碳酸鹽溶液的液體營養組合物中脂肪酶活性的確定(在弱鹼性溶液中珠粒崩解)

實驗6.1.溶於*5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中具有5,000脂肪酶USP U/膠囊(Zenpep[®]微片劑5,000脂肪酶USP U/cps)(5,000脂肪酶USP U/膠囊=40,000脂肪酶USP U)的胰脂肪酶微片劑的八個單位的收集的樣品的液體營養組合物中的脂肪酶活性[*在室溫下崩解期=20分鐘]

在無攪拌下在30 mL燒杯中將相應于約40,000脂肪酶USP單位的八個膠囊的內含物加入到5 mL 8.4%的碳酸氫鈉中。在20分鐘之後，將胰脂肪酶/重碳酸鹽混合物攪拌並且倒入包含2000 mL液體營養組合物(參見上述組合物)的瓶子中；(「當前」該液體營養組合物的pH=6.423；該液體營養組合物+包含溶解的微片劑的5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液的pH=6.724)；將該容器關閉並且短暫地搖動。將得到的混合物的3 mL等分部分倒入50 mL容量瓶中並且用冷水稀釋到體積；將溶液短暫地搖動(理論的脂肪酶濃度=12 USP單位/ml)。這係T0樣品。按照用於確定脂肪酶活性的

胰脂肪酶USP專題著作的脂肪酶測定法來對1 mL T0樣品進行立即地測定。在得到各等分部分之前在無攪拌下將容器關閉並且存儲在室溫下，將混合物進行短暫地搖動。藉由在任何時間點處取樣3 mL等分部分的存儲在室溫下的混合物，並且遵循對於T0樣品所描述的稀釋和分析，在15分鐘、30分鐘、60分鐘、120分鐘、240分鐘、以及360分鐘之後重複該步驟。添加有胰脂肪酶/碳酸氫鈉混合物的液體營養組合物(200 mL)中的脂肪酶的穩定性被表達為從實驗2.1-2.4、2.7-2.9中得到的批量脂肪酶測定平均值計算的總脂肪酶活性的%(75.1脂肪酶USP U/mg)。該等結果被匯總於表20中。

表20.在室溫下添加有包含溶解的胰脂肪酶的5 mL 8.4%重碳酸鹽溶液的200 mL液體營養組合物中脂肪酶活性

存儲時間(分鐘)	存儲在室溫下	
	總脂肪酶活性 (USP U) ²	基於理論的總脂肪酶的脂肪酶活性%
初始值(t ₀) ¹	35888	91.9
15	34327	87.9
30	35367	90.5
60	36928	94.5
120	37968	97.2
240	38488	98.5
360	38488	98.5

1)：在崩解所需要的停留時間20分鐘之後；2)：被加入到5 mL碳酸氫鈉中的胰脂肪酶微片劑的量：520.11 mg×批量脂肪酶測定(75.1脂肪酶USP單位/mg)=39060 USP單位。

在所考慮的時間範圍內脂肪酶活性保持穩定；在第一時間點(t_0 -30分鐘)內所觀察到的稍微降低可以被解釋為在20分鐘崩解期內微片劑的總量的不完全溶解；然而在液體膳食時在第一小時之後所有該等剩餘的殘餘物可能完全溶解。一旦將胰脂肪酶/重碳酸鹽混合物倒入測試的液體營養組合物中沒有觀察到脂肪酶降解：在製備之後脂肪酶保持穩定持續至少6小時。

實驗6.2.溶於*5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中的胰脂肪酶微片劑(約40,000脂肪酶USP單位)的液體營養組合物中脂肪酶穩定性 [*在4°C下在45分鐘崩解期之後]

在無攪拌下在30 mL燒杯中將相應于約40,000脂肪酶USP單位的八個膠囊的內含物加入到5 mL 8.4%的碳酸氫鈉中，並且存儲在4°C下。45分鐘之後，將胰脂肪酶/重碳酸鹽混合物攪拌並且倒入液體營養組合物的瓶中；將容器關閉並且短暫地搖動。將3 mL等分部分的得到的混合物倒入50 mL容量瓶中並且用冷水稀釋到體積；將溶液短暫地搖動。這係T0樣品。使用胰脂肪酶USP專題著作中的概略步驟來對1 mL T0樣品進行立即測定以確定脂肪酶活性。在得到各等分部分之前在無攪拌下將容器關閉並且存儲在室溫下，將混合物進行短暫地搖動。藉由在任何時間點處取樣3 mL等分部分的存儲在室溫下的混合物，並且遵循對於T0樣品所描述的稀釋和分析，在15分鐘、30分鐘、60分鐘、120分鐘、以及240分鐘之後重複同一步驟。添加有胰脂肪酶/碳酸氫鈉溶液的測試液體營養組合物中的脂肪酶

的穩定性被表達為從前面實驗2.1-2.4、2.7-2.9中得到的批量脂肪酶測定平均值計算的總脂肪酶活性的%(75.1脂肪酶 USP U/mg)。該等結果被匯總於表21中。

表21.添加有包含溶解的40,000脂肪酶USP單位胰脂肪酶微片劑的5 mL 8.4%重碳酸鹽溶液的室溫的200 mL的液體營養組合物中脂肪酶活性(在4°C 45分鐘崩解期)

存儲時間(分鐘)	存儲在室溫下	
	總脂肪酶活性 (USP U) ²	基於理論的總脂肪酶的脂肪酶活性%
初始值(t ₀) ¹	34042	93.2
15分鐘	34529	94.5
30分鐘	35988	98.5
60分鐘	37447	102.5
120分鐘	37933	103.9
240分鐘	38906	106.5

1): 微片劑的崩解所要求的碳酸氫鈉溶液中45分鐘停留時間之後; 2): 胰脂肪酶微片劑的量(486.32 mg)×批量脂肪酶測定(75.1脂肪酶USP單位/mg)=36,523 USP單位

經過四個小時在測試的液體營養組合物中脂肪酶活性保持穩定。在這個實驗中觀察到酶活性逐步增加，這可能是由於該液體膳食的組分所誘導的酶構象變化(與增加的活性相關)。除了測量到的更高的脂肪酶活性之外，這個實驗的穩定性圖譜類似於前面的一圖譜(添加有在更短的崩解時間之後溶於5 mL 8.4%重碳酸鹽溶液中的相同量的微片劑的液體培養組成)。

實驗6.3.溶於*5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中具有5,000脂肪酶

USP U/膠囊(Zenpep®微片劑5,000脂肪酶USP U/cps)(5,000脂肪酶USP U/膠囊=40,000脂肪酶USP U)的胰脂肪酶微片劑的八個單位的收集的樣品的液體營養組合物中的蛋白酶活性[*在4℃下崩解期=45分鐘]

在無攪拌下在30 mL燒杯中將相應于約40,000脂肪酶USP單位的八個膠囊的內含物加入到5 mL 8.4%的碳酸氫鈉中，並且存儲在4℃下。45分鐘之後，將胰脂肪酶/重碳酸鹽混合物攪拌並且倒入液體營養組合物的瓶中；將容器關閉並且短暫地搖動。將2.8 mL等分部分的得到的混合物倒入20 mL容量瓶中並且用冷的pH 7.5緩衝劑稀釋到體積；用冷的pH 7.5緩衝劑將1 mL該溶液進一步稀釋到50 mL。使用胰脂肪酶USP專題著作的概略步驟來確定蛋白酶活性(時間0)。在得到各等分部分之前在無攪拌下將容器關閉並且存儲在室溫下，將混合物進行短暫地搖動。藉由在任何時間點處取樣2.8 mL等分部分的存儲在室溫下的混合物，並且遵循對於T0樣品所描述的稀釋和分析，在30分鐘、60分鐘、120分鐘、以及240分鐘之後重複同一步驟。添加有胰脂肪酶/碳酸氫鈉混合物的測試的液體膳食中蛋白酶的穩定性被表達為從批量蛋白酶測定中計算的總蛋白酶活性的%(177 USP U/mg)。該等結果被匯總於表22中。

表22.添加有包含溶解的約40,000脂肪酶USP單位的胰脂肪酶微片劑的5 mL 8.4%重碳酸鹽溶液的室溫的200 mL的液體膳食中蛋白酶活性(在4℃下45分鐘崩解期)

存儲時間(分鐘)	存儲在室溫下
----------	--------

	總蛋白酶活性 (USP U) ²	基於理論的總蛋白酶 的蛋白酶活性%
初始值(t0) ¹	69018	74.6
30分鐘	89409	96.6
60分鐘	89409	96.6
120分鐘	94638	102.3
240分鐘	96729	104.5

1)：在微片劑的崩解所要求的碳酸氫鈉溶液中45分鐘停留時間之後；2)：胰脂肪酶微片劑的量(522.86 mg)×批量蛋白酶測定(177蛋白酶USP單位/mg)=92,546 USP單位。

對於整個四個小時而言，蛋白剩餘活性係非常近似於(或稍微大於)理論的總酶含量的100%的。

實驗6.4.溶於*5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中具有5,000脂肪酶USP U/膠囊(Zenpep[®]微片劑5,000脂肪酶USP U/cps)(5,000脂肪酶USP U/膠囊=40,000脂肪酶USP U)的胰脂肪酶微片劑的八個單位的收集的樣品的液體營養膳食中的澱粉酶活性[*在4℃下在45分鐘崩解期之後]

在無攪拌下在30 mL燒杯中將相應于40,000脂肪酶USP單位的八個膠囊的內含物加入到5 mL 8.4%的碳酸氫鈉中，並且存儲在4℃下。45分鐘之後，將胰脂肪酶/重碳酸鹽混合物攪拌並且倒入液體膳食的瓶中；將容器關閉並且短暫地搖動。將2.2 mL等分部分的得到的混合物倒入20 mL容量瓶中並且用冷的pH 6.8澱粉酶緩衝劑稀釋到體積；並且進行搖動。使用胰脂肪酶USP專題著作的概略步驟來確定澱粉酶活性(時間0)。在得到各等分部分之前在無攪拌下將容器關閉並且存儲在室溫下，將混合物進行短暫地搖動。

藉由在任何時間點處取樣2.2 mL等分部分的存儲在室溫下的混合物，並且遵循對於T0樣品所描述的稀釋和分析，在60分鐘和120分鐘之後重複同一步驟。添加有胰脂肪酶/碳酸氫鈉混合物的測試膳食中澱粉酶的穩定性被表達為從批量澱粉酶測定中計算的總澱粉酶活性的%(238 USP U/mg)。該等結果被匯總於表23中。

表23.添加有包含溶解的約40,000脂肪酶USP單位的胰脂肪酶微片劑的5 mL 8.4%重碳酸鹽溶液的室溫的200 mL的液體營養膳食中澱粉酶活性(在4℃下45分鐘崩解期)

存儲時間(分鐘)	存儲在室溫下	
	總澱粉酶活性 (USP U) ²	基於理論的總澱粉酶的澱粉酶活性%
初始值(t0) ¹	109006	87.8
60分鐘	100661	81.1
120分鐘	93359	75.2

1)：微片劑的崩解所要求的碳酸氫鈉溶液中45分鐘停留時間之後；2)：胰脂肪酶微片劑的量(521.56 mg)×批量澱粉酶測定(238澱粉酶USP單位/mg)=124,131 USP單位。

在測試的液體膳食中在整個兩小時內澱粉酶活性顯示逐步降低(從理論的總酶含量的88%至75%)，因此與碳酸氫鈉溶液中的情況相比較該降低係較不顯著的。

實驗6.5.在液體樣品膳食加上溶於*25 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中具有5,000脂肪酶USP U/膠囊(Zenpep®微片劑5,000脂肪酶USP U/cps)(5,000脂肪酶USP U/膠囊=40,000脂肪酶USP U)的胰脂肪酶微片劑的八個單位的收集的樣品中的脂

肪酶穩定性[*在室溫下在20分鐘崩解期之後]

在無攪拌下在適合的燒杯中將相應于40,000脂肪酶USP單位的八個膠囊的內含物加入到25 mL 8.4%的碳酸氫鈉中。20分鐘之後，將胰脂肪酶/重碳酸鹽混合物攪拌並且倒入液體膳食的瓶中；將容器關閉並且短暫地搖動。將3.5 mL等分部分的得到的混合物倒入50 mL容量瓶中並且用冷水稀釋到體積；將溶液短暫地搖動。這係T0樣品。使用胰脂肪酶USP專題著作的概略步驟來對1 mL T0樣品進行立即測定以確定脂肪酶活性。在得到各等分部分之前在無攪拌下將容器關閉並且存儲在室溫下，將混合物進行短暫地搖動。藉由在任何時間點處取樣3.5 mL等分部分的存儲在室溫下的混合物，並且遵循對於T0樣品所描述的稀釋和分析，在15分鐘、30分鐘、60分鐘、120分鐘、240分鐘、以及360分鐘之後重複同一步驟。添加有胰脂肪酶/碳酸氫鈉混合物的測試的液體營養組合物中的脂肪酶的穩定性被表達為從實驗2.1-2.4、2.7-2.9中得到的批量脂肪酶測定平均值計算的總脂肪酶活性的%(75.1脂肪酶USP U/mg)。該等結果被匯總於表24中。

表24.添加有包含溶解的約40,000脂肪酶USP單位的胰脂肪酶微片劑的25 mL 8.4%重碳酸鹽溶液的室溫的200 mL的液體營養組合物中脂肪酶活性(20分鐘崩解期)

存儲時間(分鐘)	存儲在室溫下	
	總脂肪酶活性 (USP U) ²	基於理論的總脂肪 酶的脂肪酶活性%
初始值(t ₀) ¹	32732	85.2
15分鐘	33244	86.6
30分鐘	34266	89.2
60分鐘	34778	90.5
120分鐘	36824	95.9
240分鐘	37335	97.2
360分鐘	37847	98.5

1)在微片劑的崩解所要求的碳酸氫鈉溶液中20分鐘停留時間之後；2)：胰脂肪酶微片劑的量(511.44 mg)×批量脂肪酶測定(75.1脂肪酶USP單位/mg)=38,409 USP單位。

除了t₀之外，該脂肪酶穩定性圖譜與在添加有溶於較小體積(5 mL)的8.4%碳酸氫鈉溶液中的產物的同一液體膳食中得到的幾乎完全重疊，表明重碳酸鹽介質的體積增加對該酶的穩定性沒有影響。

儘管參考某些具體實施方式和實例在上面進行了說明和描述，然而本發明不旨在限於該等所示的細節上。而係在申請專利範圍的範圍以及等效的範圍內並且在不偏離本發明的精神下可以進行詳細地多種修改。所特別想要的是例如在本文件中廣泛引證的所有範圍將落在該更寬範圍內的所有更窄的範圍包括在它們的範圍內。

【圖式簡單說明】

當與如下附圖結合閱讀時，本發明將從如下詳細說明被最佳理解：

圖 1.在混合前的液體膳食+胰脂肪酶MCT

圖 2.在以 16,500 rpm 的速度混合 1 分鐘後，液體膳食+胰脂肪酶MCT

圖 3.在過濾液體膳食+胰脂肪酶MCT勻漿(以 16,500 rpm 的速度混合 1 分鐘)後，在玻璃過濾坩堝上的殘餘物

圖 4.在以 15,500 rpm 的速度混合 1 分鐘後，液體膳食+胰脂肪酶MCT

圖 5.在過濾液體膳食(Ensure Plus®)+胰脂肪酶MCT勻漿(以 15,500 rpm 的速度混合 1 分鐘)後，在玻璃過濾坩堝上的殘餘物

圖 6.在以 15,500 rpm 的速度混合 2 分鐘後，液體膳食+胰脂肪酶MCT

圖 7.在過濾液體膳食(Ensure Plus®)+胰脂肪酶MCT勻漿(以 15,500 rpm 的速度混合 2 分鐘)後，在玻璃過濾坩堝上的殘餘物

圖 8.在液體膳食中脂肪酶釋放和穩定性的圖示

圖 9.在脂解期間的pH和溫度動力學

圖 10.在實驗3中每一脂解產物的濃度曲線

圖 11.在實驗3中的TAG動力學

圖 12.關於胰脂肪酶MCT的脂解係水平 1(L1)和水平(L2)

圖 13.在室溫條件下-時間 0，在 5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中的胰脂肪酶微片(約 5,000 脂肪酶 UPS 單位)

圖 14.在室溫條件下-時間 10 分鐘，在 5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中的胰脂肪酶微片(約 5,000 脂肪酶 UPS 單位)

圖 15.在室溫條件下-時間20分鐘，在5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中的胰脂肪酶微片(約5,000脂肪酶UPS單位)

圖 16.在室溫條件下-時間35分鐘，在5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中的胰脂肪酶微片(約5,000脂肪酶UPS單位)

圖 17.在室溫條件下-時間45分鐘，在5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中的胰脂肪酶微片(約5,000脂肪酶UPS單位)

圖 18.在室溫條件下-時間55分鐘，在5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中的胰脂肪酶微片(約5,000脂肪酶UPS單位)

圖 19.在室溫條件下-時間0，在5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中的胰脂肪酶微片(約5,000脂肪酶UPS單位)

圖 20.在室溫條件下-時間10分鐘，在5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中的胰脂肪酶微片(約5,000脂肪酶UPS單位)

圖 21.在室溫條件下-時間20分鐘，在5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中的胰脂肪酶微片(約5,000脂肪酶UPS單位)

圖 22.在20分鐘浸泡時間後，在室溫條件下-溶液攪拌，在5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中的胰脂肪酶微片(約5,000脂肪酶UPS單位)

圖 23.在室溫條件下-時間0，在5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中的胰脂肪酶微片(約5,000脂肪酶UPS單位)

圖 24.在室溫條件下-時間10分鐘，在5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中的胰脂肪酶微片(約5,000脂肪酶UPS單位)

圖 25.在室溫條件下-時間20分鐘，在5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中的胰脂肪酶微片(約5,000脂肪酶UPS單位)

圖 26.在20分鐘浸泡時間後，在室溫條件下-溶液攪拌，

在 5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中的胰脂肪酶微片(約 5,000脂肪酶 UPS單位)

圖 27.在室溫條件下-時間 30 分鐘，在 5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中的胰脂肪酶微片(約 5,000脂肪酶 UPS單位)

圖 28.在 30 分鐘浸泡時間後，在室溫條件下-溶液攪拌，在 5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中的胰脂肪酶微片(約 5,000脂肪酶 UPS單位)

圖 29.在室溫條件下-時間 0，在 5 mL 13%碳酸氫鈉溶液中的胰脂肪酶微片(約 5,000脂肪酶 UPS單位)

圖 30.在室溫條件下-時間 10 分鐘，在 5 mL 13%碳酸氫鈉溶液中的胰脂肪酶微片(約 5,000脂肪酶 UPS單位)

圖 31.在室溫條件下-時間 20 分鐘，在 5 mL 13%碳酸氫鈉溶液中的胰脂肪酶微片(約 5,000脂肪酶 UPS單位)

圖 32.在室溫條件下-時間 0，在 5 mL 0.65%碳酸氫鈉溶液中的胰脂肪酶微片(約 5,000脂肪酶 UPS單位)

圖 33.在室溫條件下-時間 35 分鐘，在 5 mL 0.65%碳酸氫鈉溶液中的胰脂肪酶微片(約 5,000脂肪酶 UPS單位)

圖 34.在室溫條件下-時間 0，在 5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中的胰脂肪酶微片(約 40,000脂肪酶 UPS單位)

圖 35.在室溫條件下-時間 20 分鐘，在 5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中的胰脂肪酶微片(約 40,000脂肪酶 UPS單位)

圖 36.在室溫條件下-時間 45 分鐘，在 5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中胰脂肪酶微片(約 40,000脂肪酶 UPS單位)

圖 37.在 4°C -時間 0，在 5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中的胰脂

肪酶微片(約40,000脂肪酶UPS單位)

圖38.在4℃-時間45分鐘，在5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中的胰脂肪酶微片(約40,000脂肪酶UPS單位)

圖39.在室溫條件下-時間20分鐘，在5 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中的胰脂肪酶微片(約40,000脂肪酶UPS單位)

圖40.在室溫條件下-時間20分鐘，在15 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中的胰脂肪酶微片(約40,000脂肪酶UPS單位)

圖41.在室溫條件下-時間20分鐘，在25 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中的胰脂肪酶微片(約40,000脂肪酶UPS單位)

圖42.在室溫條件下-時間0，在25 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中的胰脂肪酶球粒(約40,000脂肪酶UPS單位)

圖43.在室溫條件下-時間20分鐘，在25 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中的胰脂肪酶球粒(約40,000脂肪酶UPS單位)

圖44.在室溫條件下-時間90分鐘，在25 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中的胰脂肪酶球粒(約40,000脂肪酶UPS單位)

圖45.在室溫條件下-時間120分鐘，在25 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中的胰脂肪酶球粒(約40,000脂肪酶UPS單位)

圖46.在儲存在室溫條件下/4℃的25 mL 8.4%碳酸氫鈉溶液中，剩餘脂肪酶活性為40,000脂肪酶UPS單位，胰脂肪酶微片與胰脂肪酶粉末對比

發明專利說明書

(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：100128119

※申請日：100.8.5

※IPC 分類：A23L 1/29 (2006.01)

A23L 1/48 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

預消化之營養調配物

PREDIGESTED NUTRITIONAL FORMULA

二、中文發明摘要：

本發明係針對一用來製備預消化之營養配製品以及預消化的液體營養配製品之方法以及一用於製備預消化之營養配製品的試劑盒。該預消化的營養配製品包括多種消化酶以及一液體營養組合物，該液體營養組合物包括碳水化合物類、脂類、蛋白類和水的一混合物。

三、英文發明摘要：

The present invention is directed to a process for the preparation of a predigested nutritional formula as well as the predigested liquid nutritional formula and a kit for the preparation of a predigested nutritional formula. The predigested nutritional formula comprises digestive enzymes and a liquid nutritional composition comprising a mixture of carbohydrates, lipids, proteins and water.

七、申請專利範圍：

1. 一種用於製備預消化的營養配製品之方法，包括將多種消化酶或它們的酶溶液與包括碳水化合物類、脂類、蛋白質類和水的混合物的一液體營養組合物進行混合從而形成該預消化的營養配製品。
2. 如申請專利範圍第1項所述之方法，其中將該等消化酶或它們的酶溶液加入到該液體營養組合物中係先於該混合的。
3. 如申請專利範圍第2項所述之方法，其中將該等消化酶加入到該液體營養組合物中係先於該混合的。
4. 如申請專利範圍第2項所述之方法，其中將該等消化酶的溶液加入到該液體營養組合物中係先於該混合的。
5. 如申請專利範圍第1、2、3或4項所述之方法，其中該等消化酶係處於胰脂肪酶珠粒的形式。
6. 如申請專利範圍第1、2、3或4項所述之方法，其中該等消化酶係處於腸溶衣包被的胰脂肪酶珠粒的形式。
7. 如申請專利範圍第1、2、3或4項所述之方法，其中該等消化酶係處於腸溶衣包被的胰脂肪酶珠粒的形式並且該混合係藉由機械混合來實施的。
8. 如申請專利範圍第1、2、3或4項所述之方法，其中該混合係藉由以下方式來實施的，將胰脂肪酶珠粒和液體營養組合物進行機械混合直至該混合物被均勻化。
9. 如申請專利範圍第1、2、3或4項所述之方法，它們的酶溶液係藉由將腸溶衣包被的胰脂肪酶珠粒懸浮在一藥學

上可接受的弱鹼性溶液中而製備的。

10. 如申請專利範圍第1、2、3、4、5、6、7或8項所述之方法，其中混合係在約室溫下在約12,500與約18,000 rpm之間的混合速度下持續約1分鐘至約2分鐘而連續地實現的。
11. 如申請專利範圍第9或10項所述之方法，其中將從該混合得到的混合物隨後結合該液體營養組合物的另一部分。
12. 如申請專利範圍第10項所述之方法，其中該混合係在約15,000與約16,500 rpm之間實現的。
13. 如申請專利範圍第10項所述之方法，其中該混合係在具有混合葉片的混合裝置中實現的，其中有待混合的混合物係處於足以覆蓋該等葉片的量。
14. 如申請專利範圍第9項所述之方法，其中，該弱鹼性溶液中胰脂肪酶珠粒的混合物在它被加入到該液體營養組合物中之前被保持約20分鐘至約120分鐘。
15. 如申請專利範圍第9或14項所述之方法，其中該藥學上可接受的弱鹼性溶液包括至少一種鹼性物質、一種胺基酸、或它們的一混合物。
16. 如申請專利範圍第15項所述之方法，其中該鹼性物質係選自下組，該組由以下各項組成：鹼金屬和鹼土金屬氫氧化物、碳酸鹽、重碳酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、氧化物以及三-(羥甲基)-胺基甲烷(THAM)以及它們的混合物。
17. 如申請專利範圍第16項所述之方法，其中該鹼性物質係

選自下組，該組由以下各項組成：碳酸氫鈉、磷酸二氫鈉、磷酸氫二鈉、磷酸三鈉、碳酸鎂、碳酸鈣、和氧化鎂、以及它們的混合物。

18. 如申請專利範圍第17項所述之方法，其中該鹼性物質係碳酸氫鈉，並且該碳酸氫鈉濃度範圍按重量/體積計是從約0.65%至約13%。
19. 如申請專利範圍第9、14、15、16、17或18項所述之方法，其中該藥學上可接受的弱鹼性溶液的pH範圍從約7.5至約8.5。
20. 如申請專利範圍第9、14、15、16、17、18或19項所述之方法，其中，該弱鹼性溶液中胰脂肪酶珠粒的混合物在它被加入到該液體營養組合物中之前被保持在室溫以下。
21. 根據申請專利範圍第5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19以及20項所述之方法，其中該等胰脂肪酶珠粒係處於等價於大致約2,000與約4,000脂肪酶USP單位/g該液體營養組合物的脂肪之間的一個量。
22. 如申請專利範圍第1-21項所述之方法，其中該液體營養組合物的熱量成分共包括約28%至90%的碳水化合物、約1%至55%的脂肪、以及約4%至32%的蛋白質。
23. 如申請專利範圍第1至22項所述之方法，其中所使用的該等酶係處於以下形式的：粒料、片劑、球體、迷你片劑、微片劑、微顆粒、微球、微膠囊或微丸。

24. 如申請專利範圍第1至16項所述之方法，其中該等酶具有總計約3,000、約4,200、約5,000、約6,000、約10,000、約10,500、約15,000、約16,800、約20,000、約21,000、約24,000、約25,000 USP脂肪酶單位或它們的倍數，或約5,000或約30,000 PhEur脂肪酶單位或它們的倍數。
25. 如申請專利範圍第1至24項所述之方法，其中加入一治療有效量的多種酶。
26. 一種可以藉由申請專利範圍第1至25項中任何一項所述之方法得到的預消化的營養配製品，其中該等酶具有高於約85%的脂肪酶活性，該脂肪酶活性作為被加入到該液體營養組合物中的脂肪酶活性單位的百分比。
27. 如申請專利範圍第26項所述之預消化的營養配製品，其中該等酶具有高於約90%的脂肪酶活性，該脂肪酶活性作為被加入到該液體營養組合物中的脂肪酶活性單位的百分比。
28. 如申請專利範圍第26項所述之預消化的營養配製品，其中該等酶具有高於約95%的脂肪酶活性，該脂肪酶活性作為被加入到該液體營養組合物中的脂肪酶活性單位的百分比。
29. 如申請專利範圍第26項所述之預消化的營養配製品，其中當在約室溫下在儲存時間約360分鐘之後，該等酶具有高於約95%的平均脂肪酶活性，該平均脂肪酶活性作為被加入到該液體營養組合物中的脂肪酶活性單位的百

分比。

30. 如申請專利範圍第26項所述之預消化的營養配製品，其中當在室溫下在儲存時間360分鐘之後，該等酶具有約100%的平均脂肪酶活性，該平均脂肪酶活性作為被加入到該液體營養組合物中的脂肪酶活性單位的百分比。
31. 如申請專利範圍第26至30項所述之預消化的營養配製品，其中該等脂類包括甘油三酯，並且在約1小時之後所述甘油三酯的量係初始值的約45%。
32. 如申請專利範圍第26至30項所述之預消化的營養配製品，其中該等脂類包括甘油三酯，並且在約8小時之後所述甘油三酯的量係初始值的約30%。
33. 如申請專利範圍第26至30項中任何一項所述之胰脂肪酶預消化的營養配製品，其中該等脂類包括甘油三酯，其中在約1小時之後從該等甘油三酯中釋放的鹽基鏈的百分比係約16%。
34. 如申請專利範圍第31或33項所述之預消化的營養配製品，其中該等脂類包括甘油三酯，並且在約1小時之後被轉化成游離脂肪酸鹽基鏈並且被轉化成甘油單酯鹽基鏈的甘油三酯鹽基鏈的百分比係約28%。
35. 如申請專利範圍第26至30項所述之預消化的營養配製品，其中該等脂類包括甘油三酯，並且其中在約8小時之後從該等甘油三酯中釋放的鹽基鏈的百分比係約28%。
36. 如申請專利範圍第32或35項所述之預消化的營養配製品

品，其中該等脂類包括甘油三酯，並且在約8小時之後被轉化成游離脂肪酸鹽基鏈並且被轉化成甘油單酯鹽基鏈的甘油三酯鹽基鏈的百分比係約36%。

37. 一種向對其有需要的患者體內施用一預消化的營養配製品之方法，包括以下步驟：

- a. 將如申請專利範圍26至36中任何一項所述之預消化的營養配製品轉移到一配藥袋中；
- b. 通過一腸內管、帶刻度的胃造口術管、鼻胃管或空腸管將該胰脂肪酶預消化的營養配製品從該袋分配到該患者體內。

38. 如申請專利範圍第37項所述之方法，其中將該預消化的營養配製品在它分配之前輕輕地攪動。

39. 一種向兒科或成人患者體內施用一預消化的營養配製品之方法，包括以下步驟：

- a. 將包括碳水化合物類、脂類、蛋白類和水的混合物的液體營養組合物的一部分倒入一摻混機中；
- b. 將胰脂肪酶珠粒的劑量的總量加入該摻混機中並且關閉該摻混機；
- c. 在約室溫下將得到的混合物在約15,000與約16,500 rpm之間的混合速度下連續地混合約1至2分鐘；
- d. 將步驟c) 中得到的共混物與該液體營養組合物的一第二部分相結合從而達到該全部預消化的營養配製品的最終體積；
- e. 將步驟d) 的預消化的營養配製品轉移到一配藥袋

中；

f. 在開始餵養之前將該袋輕輕地搖動；

g. 通過一腸內管啟動餵養。

40. 胰脂肪酶珠粒用於製備預消化的營養配製品以用於兒科或成人患者的腸道餵養之用途。

41. 一種用於製備預消化的營養配製品以用於腸道餵養之試劑盒，包括：

a. 一液體營養組合物，包括碳水化合物類、脂類、蛋白質類和水的一混合物；

b. 胰脂肪酶珠粒。

42. 如申請專利範圍第41項所述之試劑盒，進一步包括一藥學上可接受的弱鹼性溶液。

43. 如申請專利範圍第41項所述之試劑盒，進一步包括用來製備一藥學上可接受的弱鹼性溶液的鹼性物質。

八、圖式：

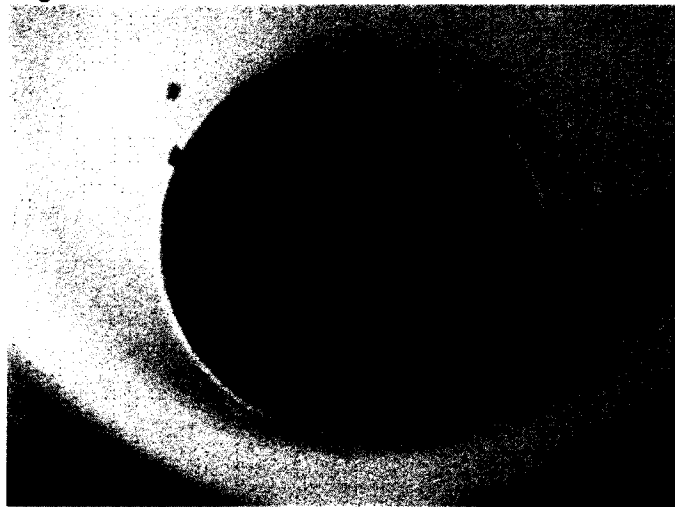


圖1



圖2

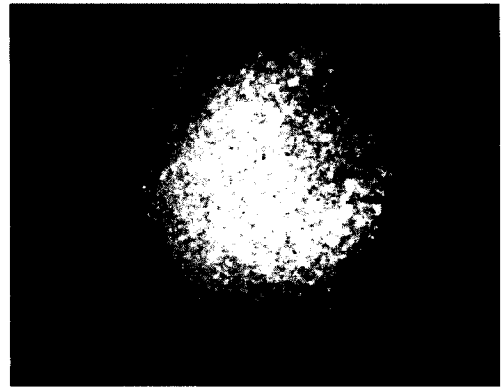


圖3

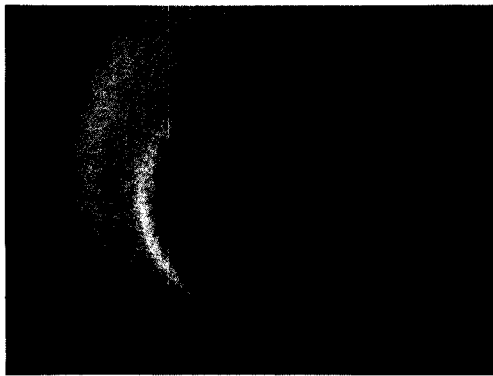


圖4

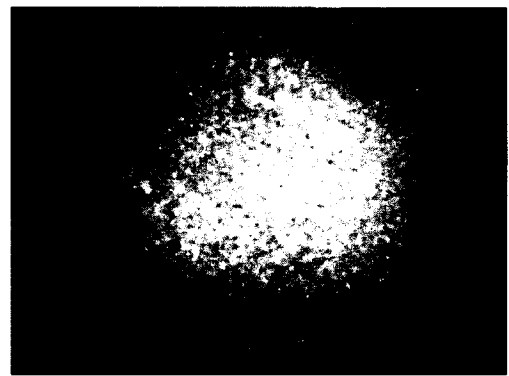


圖5



圖6

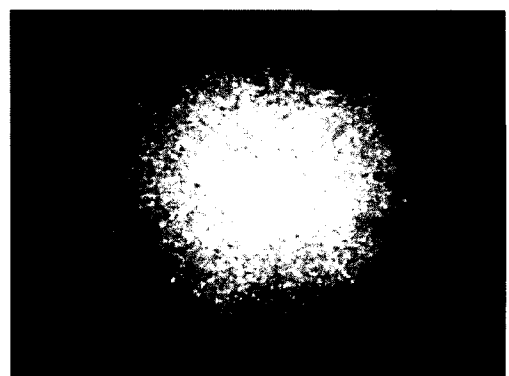


圖7

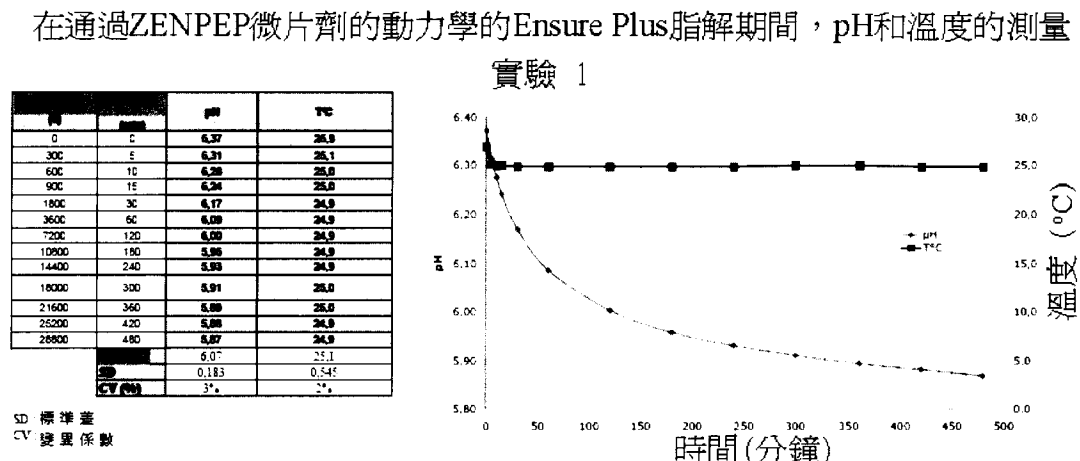
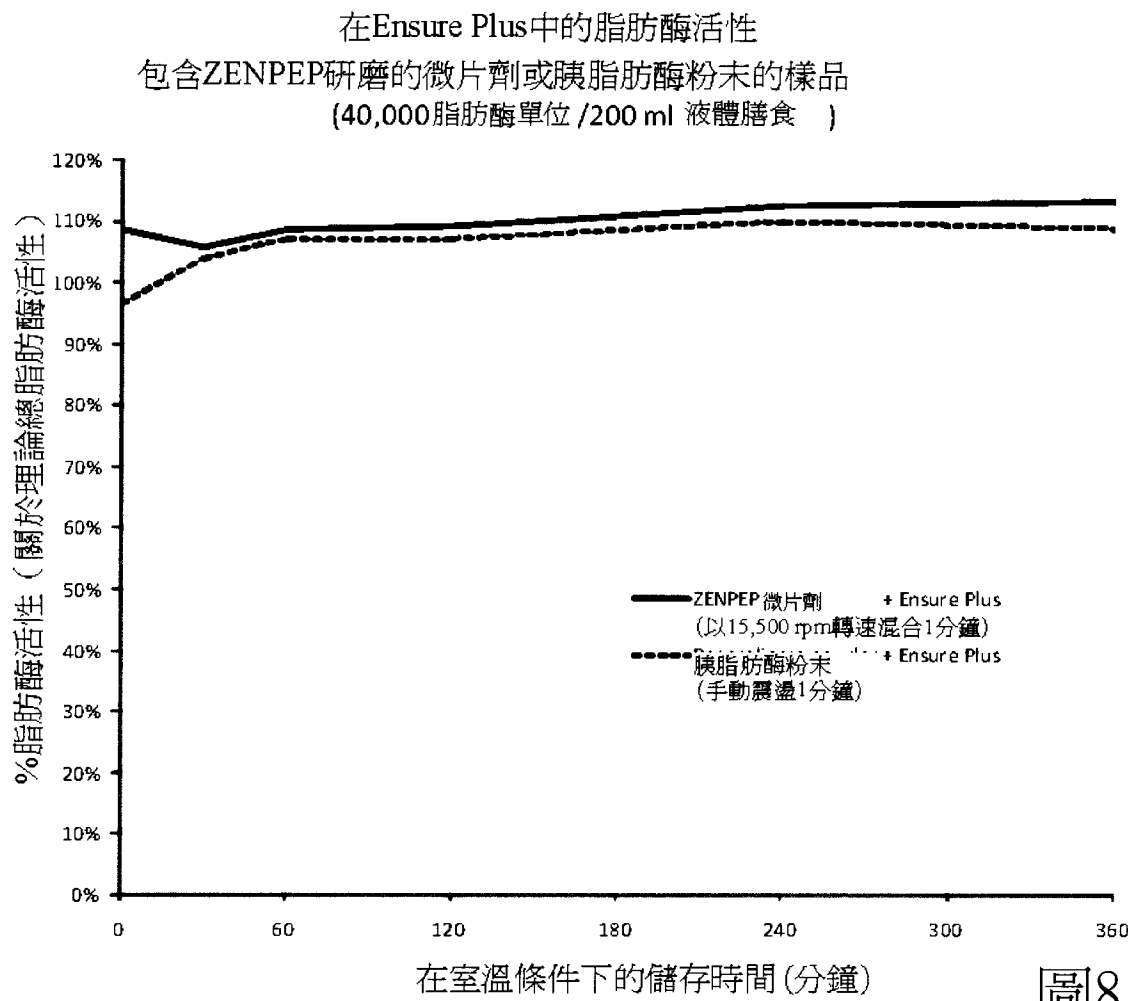


圖9

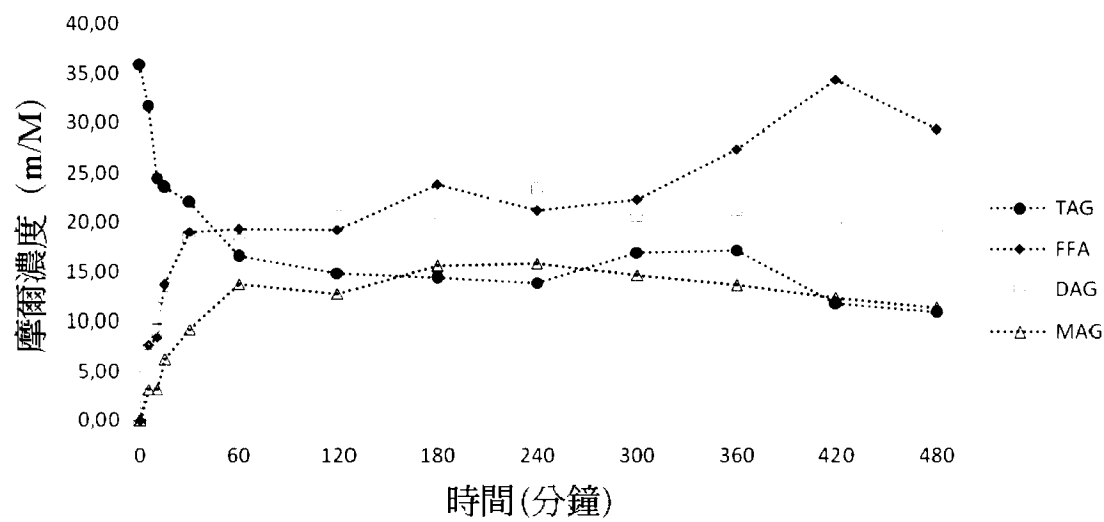


圖10

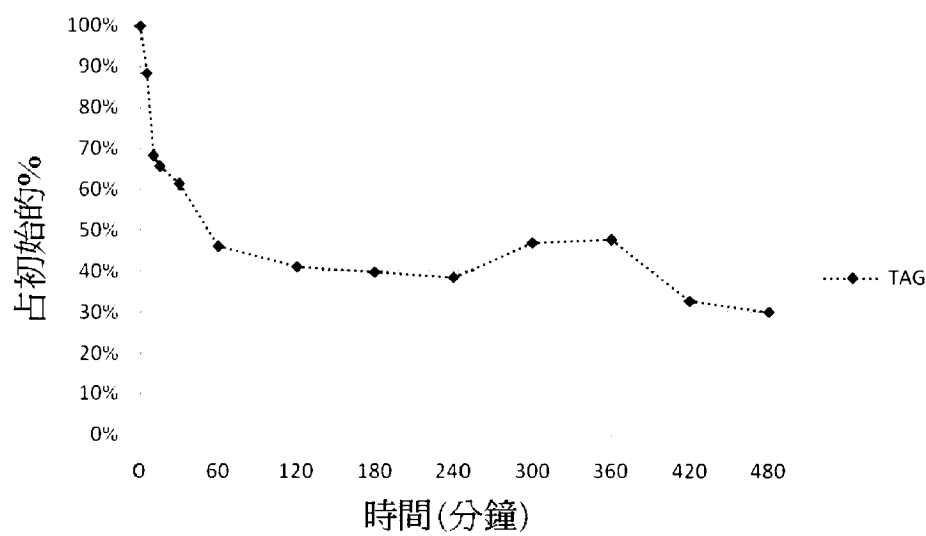


圖11

通過ZENPEP微片劑的Ensure Plus Fragola的脂解

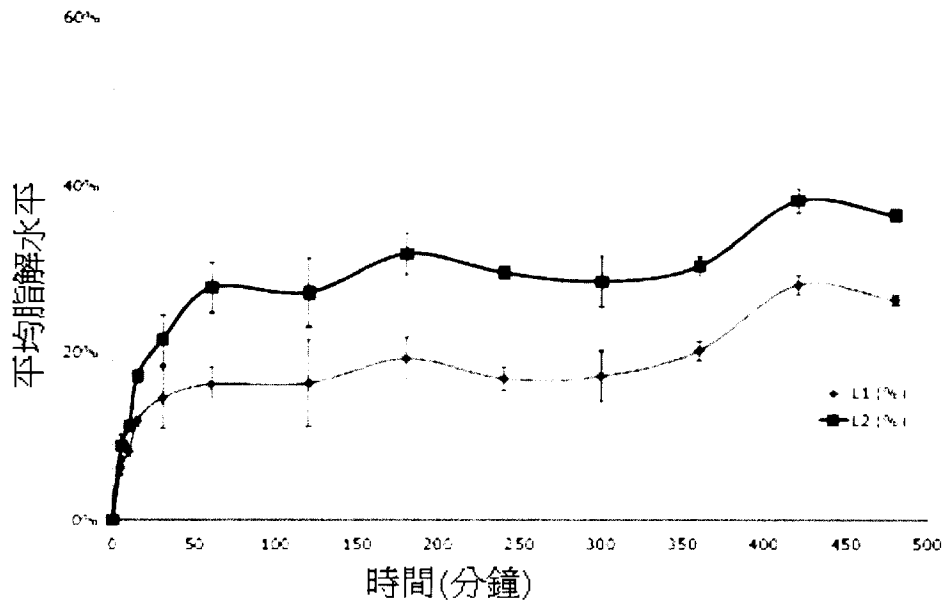


圖12

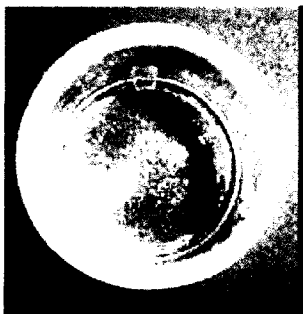


圖13

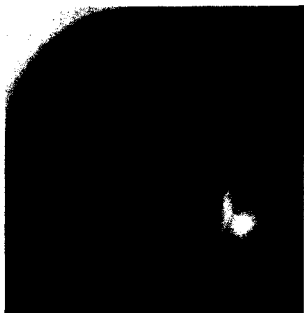


圖14

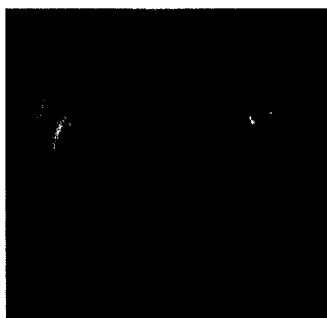


圖15



圖16

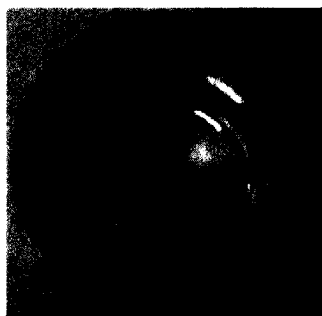


圖17

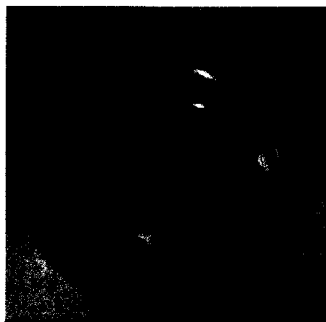


圖18



圖19

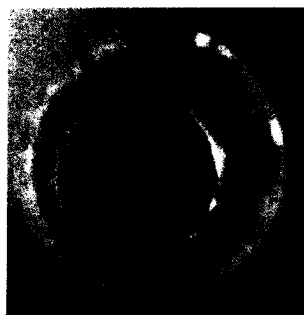


圖20



圖21

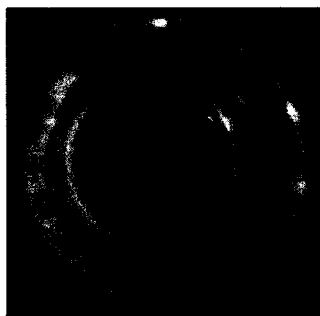


圖22

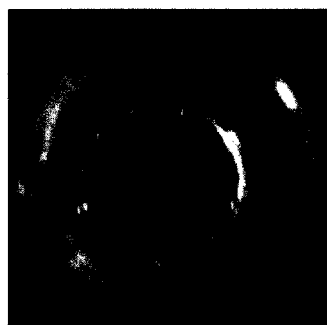


圖23



圖24



圖25

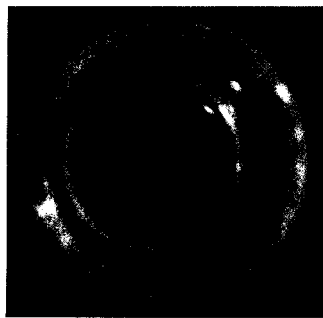


圖26



圖27



圖28

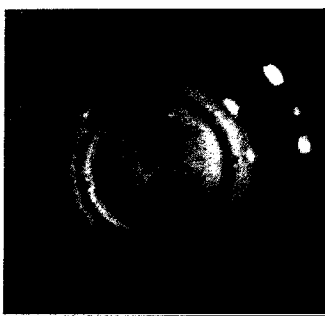


圖29



圖30

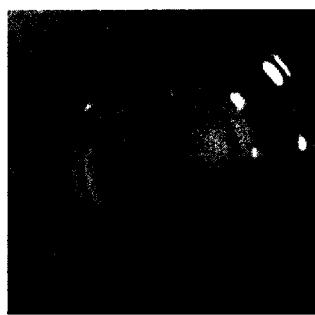


圖31

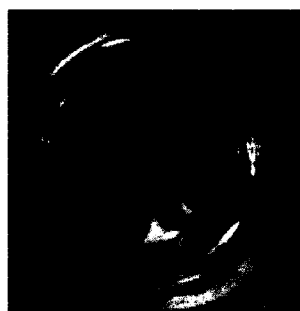


圖32



圖33

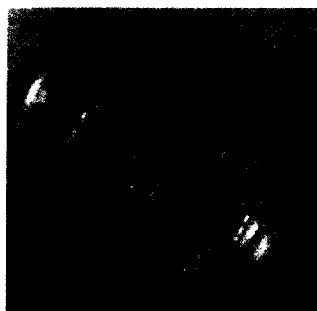


圖34

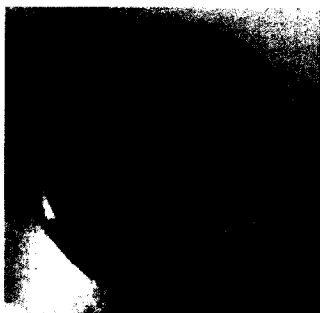


圖35

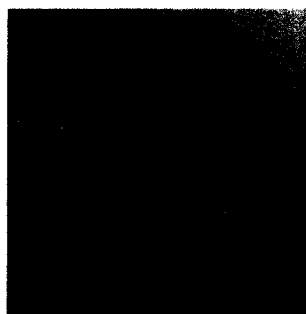


圖36



圖37



圖38

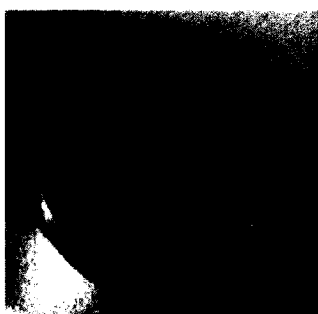


圖39



圖40



圖41



圖42



圖43

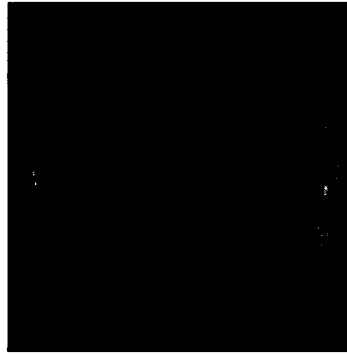


圖44

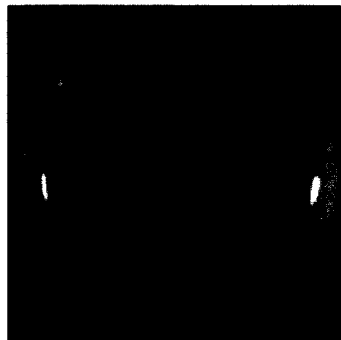


圖45

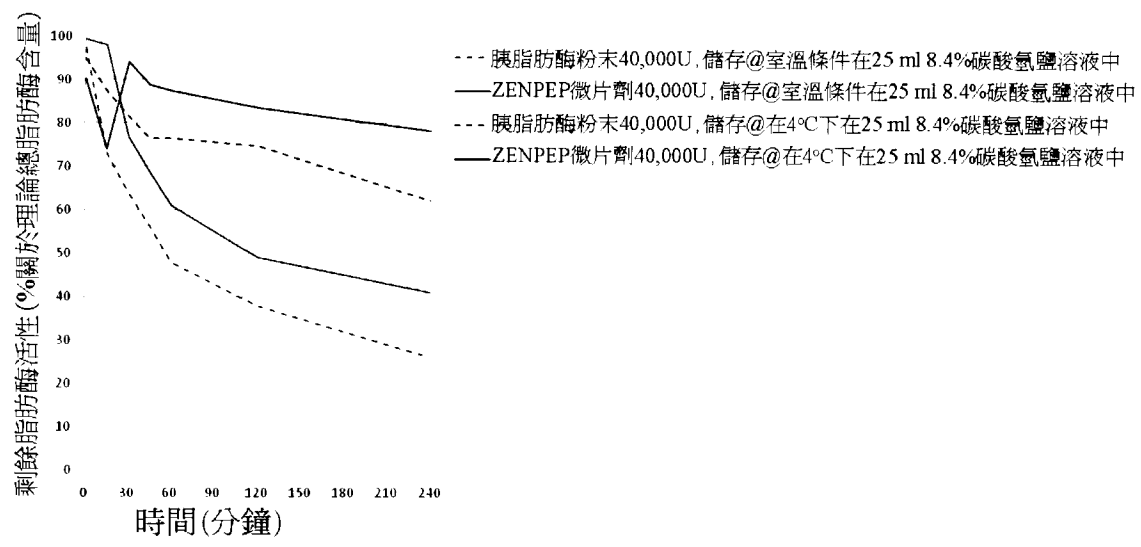


圖46

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(8)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

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)