

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 822733 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS  
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG  
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE  
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 822733

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification (IPC<sup>4</sup>)  
A61K 31/23

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 05.08.1982

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 05.08.1982

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 09.02.1983

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 14.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

08.08.1981 DE P\_3131460.0

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 • B. Braun-SSC AG**, Gerliswilstrasse 74 Emmenbrücke, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 • Niemann, Wilhelm**, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

**2 • Nehne, Jörg**, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Kolster Oy Ab**, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**Rasvaemulsiot parenteraalista ravitsemista varten.**

**Fettemulsioner för parenteral näring.**

Menetelmä isotonisten LCT/MCT-emulsioiden valmistamiseksi parenteraalista käyttöä varten

Keksintö koskee menetelmää isotonisten LCT/MCT-emulsioiden (pitkäketjuisia triglyseridejä/keskipitkäketjuisia triglyseridejä) valmistamiseksi parenteraalista käyttöä varten; jotka emulsiot sisältävät rasvaa kaikkiaan 3-30 % ja joiden LCT/MCT-suhde (pitkäketjuisten ja keskipitkäketjuisten triglyseridien suhde) on välillä 4:1-1:4, ja jotka lisäksi sisältävät fysiologisesti hyväksyttäviä moniarvoisia alkoholeja.

Rasvaemulsioiden käytöstä parenteraalisessa ravitsemisessa on muodostunut useissa sairauksissa oleellinen osa lääketieteellistä hoitoa.

Nämä rasvaemulsiot toimivat potilaiden paljon kaloreita sisältävänä energialähteenä ja lisäksi niitä käytetään yleensä yhdessä aminohappo- ja/tai hiilihydraatti-infuusioliuosten kanssa.

Tähän asti tavalliset ja saatavissa olevat rasvaemulsiot koostuvat rasvaosasta, sopivasta emulgaattorista ja yhdestä tai useammasta muusta aineosasta kuten sokerialkoholista, jonka tehtävänä on tehdä liuoksesta isotoninen.

Rasvana on yleensä kasviöljyjä kuten puuvillasiemenöljyä, soi-japapuöljyä, diasteliöljyä, joiden pääkomponentit triglyseridit ovat pitkäketjuisia tyydytettyjä ja tyydyttämättömiä rasvahappoja (LCT;  $C_{16}$ - $C_{18}$ ). Näiden ohelle on viime vuosina tullut koekäyttöön myös rasvaemulsioita, joissa rasvaosana on keskipitkän ketjun omaavia triglyseridejä (MCT;  $C_8$ - $C_{12}$ ). Lisäksi on suoritettu kokeita ja klinisiä tutkimuksia erilaisten MCT/LCT-pitoisten emulsioiden yhdistelmillä.

Pitkäketjuiset triglyseridit ovat tosin hyvin siedettyjä, mutta ovat vain vähäisessä määrin käytettävissä lyhyen ajan energianlähteinä, koska 24 tunnin aikana käytetään vain 35 %. Pääosa suonensisäisesti annetuista pitkäketjuisista triglyserideista muuttuu varastorasvoiksi. Sitä

vastoin keskipitkän ketjun omaavat triglyseridit korvautuvat oleellisesti nopeammin, koska ne muuttuvat hyvin nopeasti betahapettumisen kautta muiksi aineiksi eivätkä varastoidu varastorasvoina.

- 5 Keskipitkäketjuisten triglyseridien suonensisäisen antamisen haittapuolena on kuitenkin niiden huonompi siedettävyyys, joka tulee ilmi punasolujen hemolyysinä, narkotisoivana vaikutuksena sekä vapaiden rasvahappojen ja ketoniosien lisääntymisenä. Nämä oireet johtuvat todennä-
- 10 köisesti rasvahappojen nopeasta vapautumisesta keskipitkäketjuisista triglyserideistä.

- SAILER'in toimesta on kuitenkin hyvin tuloksin kliinisesti testattu mielenkiintoisia pitkäketjuisten- ja keskipitkäketjuisten triglyseridien yhdistelmiä ja samalla on
- 15 tutkittu myös erilaisia seossuhteita.

Kaikki keskipitkäketjuisia triglyserideja sisältävät emulsiot, jotka tähän mennessä on esitetty kirjallisuudessa, sisältävät emulgaattorina soijafosfatidia tai gelatiinia.

- 20 Vaikka nämä rasvaemulsiot on yleensä kliinisesti osoitettu tavallisilla annoksilla erittäin hyvin siedetyiksi, esiintyi koe-eläimillä suoritetuissa toksikologisissa kokeissa suurilla annoksilla merkittäviä eroja verrattuina rasvaemulsioihin, jotka sisälsivät vain pitkäketjuisia triglyseridejä rasvaosina. Tämä käy esille seuraavista.
- 25

Viitenä peräkkäisenä päivänä annettiin kuudelle Bastard-kaniinille erilaisia emulsioita annoksena 6 g rasvaa painokiloa kohti ja infuusionopeudella 30 ml/h.

Taulukko 1

|    | Rasvaemulsio                                                                                                                              | Kuolleisuus<br>(%) |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 5  | Rasvaemulsio I 20 %<br>(Pitkäketjuiset triglyseridit<br>yhdessä soijafosfatidin kanssa)                                                   | 0                  |
|    | Rasvaemulsio II 20 %<br>(Pitkäketjuiset triglyseridit<br>yhdessä munafosfatidin kanssa)                                                   | 0                  |
| 10 | Emulsio, jossa on 20 % rasvaa,<br>10 % pitkäketjuisia ja 10 % keski-<br>pitkäketjuisia triglyseridejä<br>(yhdessä soijafosfatidin kanssa) | 66,7               |

Kuten taulukosta ilmenee, poikkeavat emulsiot merkittävästi keskipitkäketjuisia triglyseridejä sisältävien seosten ollessa huonompia; samalla kun vain pitkäketjuisia triglyseridejä sisältävät emulsiot eivät aiheuta kuolemia, nousee kuolleisuus voimakkaasti käytettäessä pitkäketjuisten ja keskipitkäketjuisten triglyseridien seosta nousten 66,7 %:iin.

Näitä merkittäviä eroja vahvistetaan edelleen akuutin toksisuuden kokeilla, jotka esitetään seuraavassa taulukossa, jossa kaikki LD<sub>50</sub>-arvot on annettu yksikkönä ml painokiloa kohti.

25 Taulukko 2

|    |                                                                                                         | LD <sub>50</sub> -arvo |          |          |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------|----------|
|    | Rasvaemulsio                                                                                            | Hiiri                  | Rotta    | Kaniini  |
| 30 | Rasvaemulsio I 20 %<br>(LCT soijafosfatidin kanssa)                                                     | 102±8,7                | 100±11,1 | 61,5±8,3 |
|    | Rasvaemulsio II 20 %<br>(LCT munafosfatidin kanssa)                                                     | 110±7,4                | 92±12,4  | 64,2±7,9 |
| 35 | Emulsio, jossa 20 %<br>rasvaa, 10 % LCT:tä<br>ja 10 % MCT:tä (yh-<br>dessä soijafosfati-<br>din kanssa) | 76,4 ±6,8              | 70,7±9,5 | 48±5,4   |

Myös tässä ovat LD<sub>50</sub>-arvot huomattavasti huonommat pitkäketjuisten ja keskipitkäketjuisten triglyseridien seoksilla kuin pelkästään pitkäketjuisia triglyseridejä sisältävillä.

- 5           Nyt on yllättävästi havaittu, että yhdistettäessä munafosfatidia LCT/MCT-seokseen (esim. kumpaakin 10 paino-%) paranee siedettävyyys useamman kerran annettujen annosten jälkeen kaniineilla ja yhden annoksen jälkeen hiirillä, ro-  
 10           tilla ja kaniineilla, siten että enää ei havaita eroa sel-  
 laisiin emulsioihin verrattuna, jotka sisältävät vain pit-  
 käketjuisia triglyseridejä. Kyseessä oleva keksintö perus-  
 tuu tähän.

- Keksintö koskee näin ollen menetelmään isotonisten LCT/MCT-emulsioiden (pitkäketjuisia triglyseridejä/keski-  
 15           pitkäketjuisia triglyseridejä) valmistamiseksi parenteraa-  
 lista käyttöä varten; jotka emulsiot sisältävät rasvaa kaik-  
 kiaan 3-30 % ja joiden LCT/MCT-suhde (pitkäketjuisten ja  
 keskipitkäketjuisten triglyseridien suhde) on välillä  
 4:1-1:4, ja jotka lisäksi sisältävät fysiologisesti hyväk-  
 20           syttäviä moniarvoisia alkoholeja.

          Menetelmälle on tunnusomaista, että emulsioon lisätään 5-15 % munafosfatidi-emulgaattoria laskettuna emulsion rasvapitoisuudesta.

- Isotonisten pitkäketjuisia ja keskipitkäketjuisia  
 25           triglyseridejä sisältävien öljy-vesi-emulsioiden kokonais-  
 rasvapitoisuus on 5-30 %. Prosenttimäärät perustuvat pai-  
 noon.

- Keksinnön mukaisesti saaduilla emulsioilla suoritettiin edellä esitetyt kokeet kuolleisuus- ja LD<sub>50</sub>-arvojen  
 30           määrittämiseksi, ja saadut tulokset on esitetty samalla ta-  
 valla kuin taulukoissa 1 ja 2.

- Siten ei tällöin havaittu kuolleisuutta annettaessa kuudelle Bastardi-kaniinille viisi kertaa 6 gramman rasva-  
 annos painokiloa kohti ja käytettäessä infuusionopeutta  
 35           30 ml/tunti (vertaa taulukkoa 1) ja siten saatiin tällöin  
 seuraavat LD<sub>50</sub>-arvot: hiiri 115±12,9 ml painokiloa kohti,

rotta 104±13,1 ml painokiloa kohti, kaniini 70±6,7 ml painokiloa kohti (vertaa taulukkoa 2). Keksinnön mukaisesti saatujen LCT/MCT-emulsioiden yllättävä ylivoimaisuus ilmenee näiden arvojen avulla.

5 Emulsioiden siedettävyyttä ja stabilisuutta parantaa munafosfatidin lisäksi suolan, erityisesti pitkäketjuisten rasvahappojen alkalisuolojen, kolesterolin ja kolesterolijohdannaisten lisääminen; näitä on yksin tai yhdistelminä määränä 0-5 paino-%. Esimerkkeinä pitkäketjuisista rasvaha-  
10 poista voidaan mainita palmitiinihappo, steariinihappo, öljyhappo, linolihappo ja linoleenihappo. Edullisesti käytetään pitkäketjuisten rasvahappojen natriumsuoloja ja myös kolesterolia tai kolesteroliesteriä määränä 0,005-0,1 paino-% kokonaisemulsiosta laskettuna.

15 Eläikokeiden ja myös kliinisten kokeiden perusteella havaittu hyvä siedettävyys ja vain pienet muutokset bioke-  
miallisissa ja hematologisissa parametreissa, kuten triglyseridissä, kolesterolissa, bilirubiinissa,  $\beta$ -hydroksibutyraatissa, laktaatissa, asetaatissa tai erytrosyyteissä,  
20 leukosyyteissä, trombosyyteissä, hemoglobiinissa, hematokriitissa, osoittavat, että MCT/LCT:n yhdistelmillä munafosfatidin kanssa on kaikki yksittäisten triglyseridien edut ilman niiden haittoja.

Seuraavat valmistusesimerkit valaisevat keksintöä:

25 Esimerkki 1

Lisätään 1 kg:aan seosta, jossa on yhtä paljon soija-  
öljyä (Oleum Sojae fract.) ja triglyseridiä (Triglycerida  
mediocatenalia), 120 g puhdistettua munankeltuais-fosfoli-  
pidiä samalla voimakkaasti sekoittaen (sekoittimena esim.  
30 Ultra-Turrax). Seos voidaan lämmittää 75°C:n lämpötilaan.  
Näin saatuun liuokseen tai tasaiseen dispersioon lisätään  
250 g glyserolia ja 4 l injektiona käytettävää vettä saman-  
aikaisesti sekoittaen ja esiemulgoidaan karkeasti. Tämän  
jälkeen homogenisoidaan syntyvät emulsio korkeapainehomo-  
35 genisoijassa 400 kg/cm<sup>2</sup>:n paineella. Syntynyt hieno emulsio  
laimennetaan injektiona käytettävällä vedellä 10 l:ksi so-

pivaan lasipulloon ja lämpösteriloidaan tavalliseen tapaan. Steriilin ja pyrogeenittömän emulsion osaset ovat pienempiä kuin  $1\text{ }\mu\text{m}$ .

#### Esimerkki 2

- 5 Lisätään 2 kg:aan seosta, jossa on yhtä suuret määrät soi-jaöljyä (Oleum Sojae fract.) ja triglyseridiä (Triglycerida mediocatenalia), 120 g puhdistettua munan-
- 10 keltuais-fosfolipidiä ja 5 g natriumstearaattia samalla voimakkaasti sekoittaen (sekoittimenä esim. Ultram-Turrax).
- Seos voidaan lämmittää  $75^{\circ}\text{C}$ :n lämpötilaan. Saatuun liuokseen tai tasaiseen dispersioon lisätään 250 g glyserolia ja 4 l injektiona käytettävää vettä samalla sekoittaen ja
- 15 esiemulgoidaan karkeasti. Lopuksi homogenisoidaan syntyvä emulsio korkeapainehomogenisoijassa  $400\text{ kg/cm}^2$ :n paineella.
- Syntyvä hieno emulsio laimennetaan injektiona käytettävällä vedellä 10 l:ksi sopivaan lasipulloon ja kuumasteriloidaan tavalliseen tapaan. Steriilin ja pyrogeenittömän emulsion osaset ovat pienempiä kuin  $1\text{ }\mu\text{m}$ .

#### Esimerkki 3

- 20 Lisätään 1 kg:aan seosta, jossa on 250 g triglyseridiä (Triglycerida mediocatenalia) ja 750 g soi-jaöljyä (Oleum Sojae fract.), 120 g munankeltuaisfosfolipidiä ja 4 g kolesterolia samalla voimakkaasti sekoittaen (sekoittimenä esim. Ultra-Turrax). Seos voidaan lämmittää  $75^{\circ}\text{C}$ :n
- 25 lämpötilaan. Saatuun liuokseen tai tasaiseen dispersioon lisätään 250 g glyserolia ja 4 l injektiona käytettävää vettä samalla sekoittaen ja esiemulgoidaan karkeasti. Lopuksi syntyvä emulsio homogenisoidaan korkeapainehomogenisoijalla paineella  $400\text{ kg/cm}^2$ . Syntyvä hieno emulsio lai-
- 30 mennetaan injektiona käytettävällä vedellä 10 l:ksi sopivaan lasipulloon ja lämpösteriloidaan tavalliseen tapaan. Steriilin ja pyrogeenittömän emulsion osaset ovat pienempiä kuin  $1\text{ }\mu\text{m}$ .

Esimerkki 4

Lisätään 1 kg:aan seosta, jossa on 250 g triglyseridia (Triglycerida mediocatenalia) ja 750 g soijaöljyä (Oleum Sojae fract.), 120 g munankeltuaisfosfolipidiä, 5 g natriumpalmitaattia ja 4 g kolesterolia samalla sekoittaen voimakkaasti (sekoittimena esim. Ultra-Turrex). Seos voidaan lämmittää lämpötilaan 75°C asti. Saatuun liuokseen tai tasaiseen dispersioon lisätään 250 g glyserolia ja 4 l injektiona käytettävää vettä samalla sekoittaen ja esiemulgoidaan karkeasti. Lopuksi syntynyt emulsio homogenisoidaan korkeapainehomogenisoidijalla paineella 400 kg/cm<sup>2</sup>. Syntynyt hieno emulsio laimennetaan injektiona käytettävällä vedellä 10 l:ksi sopivaan lasipulloon ja lämpösteriloidaan tavalliseen tapaan. Steriilin ja pyrogeenittömän emulsion osaset ovat pienempiä kuin 1 µm.

Esimerkki 5

Lisätään 3 kg:aan seosta, jossa on yhtä paljon soijaöljyä (Oleum Sojae fact.) ja triglyseridiä (Triglycerida mediocatenalia), 150 g puhdistettua munankeltuais-fosfolipidiä samalla voimakkaasti sekoittaen (sekoittimena esim. Ultra-Turrax). Seos voidaan lämmittää 75°C:n lämpötilaan. Näin saatuun liuokseen tai tasaiseen dispersioon lisätään 250 g glyserolia ja 4 l injektiona käytettävää vettä samanaikaisesti sekoittaen ja esiemulgoidaan karkeasti. Tämän jälkeen homogenisoidaan syntyvät emulsio korkeapainehomogenisoijassa 400 kg/cm<sup>2</sup>:n paineella. Syntynyt hieno emulsio laimennetaan injektiona käytettävällä vedellä 10 l:ksi sopivaan lasipulloon ja lämpösteriloidaan tavalliseen tapaan. Steriilin ja pyrogeenittömän emulsion osaset ovat pienempiä kuin 1 µm.

Esimerkki 6

Lisätään 3 kg:aan seosta, jossa on 2,4 kg soijaöljyä (Oleum Sojae fract.) ja 0,6 g triglyseridiä (Triglycerida mediocatenalia), 150 g puhdistettua munankeltuais-fosfolipidiä samalla voimakkaasti sekoittaen (sekoittimena esim. Ultra-Turrax). Seos voidaan lämmittää 75°C:n lämpötilaan. Näin saatuun liuokseen tai tasaiseen dispersioon lisätään 250 g glyserolia ja 4 l injektiona käytettävää vettä samanaikaisesti sekoittaen ja esiemulgoidaan karkeasti. Tämän jälkeen homogenisoidaan syntyvät emulsio korkeapainehomogenisoijassa 400 kg/cm<sup>2</sup>:n paineella. Syntynyt hieno emulsio laimennetaan injektiona käytettävällä vedellä 10 l:ksi sopivaan lasipulloon ja lämpösteriloidaan tavalliseen tapaan. Steriilin ja pyrogeenittömän emulsion osaset ovat pienempiä kuin 1 µm.

Esimerkki 7

Lisätään 3 kg:aan seosta, jossa on 2,4 kg soijaöljyä (Oleum Sojae fract.) ja 0,6 g triglyseridiä (Triglycerida mediocatenalia), 180 g puhdistettua munankeltuais-fosfolipidiä samalla voimakkaasti sekoittaen (sekoittimena esim. Ultra-Turrax). Seos voidaan lämmittää 75°C:n lämpötilaan.

Näin saatuun liuokseen tai tasaiseen dispersioon lisätään 250 g glyserolia ja 4 l injektiona käytettävää vettä samanaikaisesti sekoittaen ja esiemulgoidaan karkeasti. Tämän jälkeen homogenisoidaan syntyvät emulsio korkeapainehomogenisoijassa  $400 \text{ kg/cm}^2$ :n paineella. Syntynyt hieno emulsio laimennetaan injektiona käytettävällä vedellä 10 l:ksi sopivaan lasipulloon ja lämpösteriloidaan tavalliseen tapaan. Steriilin ja pyrogeenittömän emulsion osaset ovat pienempiä kuin  $1 \mu\text{m}$ .

#### 10 Esimerkki 8

Lisätään 3 kg:aan seosta, jossa on 0,6 kg soiijaöljyä (Oleum Sojae fract.) ja 2,4 kg triglyseridiä (Triglycerida mediocatenalia), 150 g puhdistettua munankeltuais-fosfolipidiä samalla voimakkaasti sekoittaen (sekoittimenä esim. Ultra-Turrax). Seos voidaan lämmittää  $75^\circ\text{C}$ :n lämpötilaan. Näin saatuun liuokseen tai tasaiseen dispersioon lisätään 250 g glyserolia ja 4 l injektiona käytettävää vettä samanaikaisesti sekoittaen ja esiemulgoidaan karkeasti. Tämän jälkeen homogenisoidaan syntyvät emulsio korkeapainehomogenisoijassa  $400 \text{ kg/cm}^2$ :n paineella. Syntynyt hieno emulsio laimennetaan injektiona käytettävällä vedellä 10 l:ksi sopivaan lasipulloon ja lämpösteriloidaan tavalliseen tapaan. Steriilin ja pyrogeenittömän emulsion osaset ovat pienempiä kuin  $1 \mu\text{m}$ .

#### 25 Esimerkki 9

Lisätään 2 kg:aan seosta, jossa on 0,6 kg soiijaöljyä (Oleum Sojae fract.) ja 1,4 kg triglyseridiä (Triglycerida mediocatenalia), 120 g puhdistettua munankeltuais-fosfolipidiä ja 5 g natriumstearaattia samalla voimakkaasti sekoittaen (sekoittimenä esim. Ultram-Turrax). Seos voidaan lämmittää  $75^\circ\text{C}$ :n lämpötilaan. Saatuun liuokseen tai tasaiseen dispersioon lisätään 250 g glyserolia ja 4 l injektiona käytettävää vettä samalla sekoittaen ja esiemulgoidaan karkeasti. Lopuksi homogenisoidaan syntyvä emulsio korkeapainehomogenisoijassa  $400 \text{ kg/cm}^2$ :n paineella. Syntyvä hieno emulsio laimennetaan injektiona käytettävällä vedellä 10 l:ksi

sopivaan lasipulloon ja kuumasteriloidaan tavalliseen tapaan. Steriilin ja pyrogeenittömän emulsion osaset ovat pienempiä kuin  $1\text{ }\mu\text{m}$ .

#### Esimerkki 10

- 5 Lisätään 2 kg:aan seosta, jossa on 0,6 kg soiiaöljyä (Oleum Sojae fract.) ja 1,4 kg triglyseridiä (Triglycerida mediocatenalia), 100 g puhdistettua munankeltuais-fosfolipidiä ja 5 g natriumstearaattia samalla voimakkaasti sekoittaen (sekoittimena esim. Ultram-Turrax). Seos voidaan läm-
- 10 mittää  $75^{\circ}\text{C}$ :n lämpötilaan. Saatuun liuokseen tai tasaiseen dispersioon lisätään 250 g glyserolia ja 4 l injektiona käytettävää vettä samalla sekoittaen ja esiemulgoidaan karkeasti. Lopuksi homogenisoidaan syntyvä emulsio korkeapaine-
- homogenisoiijassa  $400\text{ kg/cm}^2$ :n paineella. Syntyvä hieno emul-
- 15 sio laimennetaan injektiona käytettävällä vedellä 10 l:ksi sopivaan lasipulloon ja kuumasteriloidaan tavalliseen tapaan. Steriilin ja pyrogeenittömän emulsion osaset ovat pienempiä kuin  $1\text{ }\mu\text{m}$ .

#### Esimerkki 11

- 20 Lisätään 1 kg:aan seosta, jossa on 250 g triglyseridiä (Triglycerida mediocatenalia) ja 750 g soiiaöljyä (Oleum Sojae fract.), 60 g puhdistettua munankeltuais-fosfolipidiä ja 4 g kolesterolia samalla voimakkaasti sekoittaen (sekoittimena esim. Ultra-Turrax). Seos voidaan läm-
- 25 mittää  $75^{\circ}\text{C}$ :n lämpötilaan. Saatuun liuokseen tai tasaiseen dispersioon lisätään 250 g glyserolia ja 4 l injektiona käytettävää vettä samalla sekoittaen ja esiemulgoidaan karkeasti. Lopuksi syntyvä emulsio homogenisoidaan korkeapaine-
- homogenisoiijalla paineella  $400\text{ kg/cm}^2$ . Syntyvä hieno emul-
- 30 sio laimennetaan injektiona käytettävällä vedellä 10 l:ksi sopivaan lasipulloon ja lämpösteriloidaan tavalliseen tapaan. Steriilin ja pyrogeenittömän emulsion osaset ovat pienempiä kuin  $1\text{ }\mu\text{m}$ .

Esimerkki 12

Lisätään 1 kg:aan seosta, jossa on 200 g triglyseridiä (Triglycerida mediocatenalia) ja 800 g soijaöljyä (Oleum Sojae fract.), 80 g puhdistettua munankeltuais-fosfolipidiä ja 4 g kolesterolia samalla voimakkaasti sekoittaen (sekoittimena esim. Ultra-Turrax). Seos voidaan lämmittää 75°C:n lämpötilaan. Saatuun liuokseen tai tasaiseen dispersioon lisätään 250 g glyserolia ja 4 l injektiona käytettävää vettä samalla sekoittaen ja esiemulgoidaan korkeasti. Lopuksi syntyvä emulsio homogenisoidaan korkeapainehomogenisoijalla paineella 400 kg/cm<sup>2</sup>. Syntyvä hieno emulsio laimennetaan injektiona käytettävällä vedellä 10 l:ksi sopivaan lasipulloon ja lämpösteriloidaan tavalliseen tapaan. Steriilin ja pyrogeenittömän emulsion osaset ovat

15 pienempiä kuin 1 µm.

Esimerkki 13

Lisätään 1 kg:aan seosta, jossa on 200 g triglyseridiä (Triglycerida mediocatenalia) ja 800 g soijaöljyä (Oleum Sojae fract.), 90 g puhdistettua munankeltuais-fosfolipidiä ja 4 g kolesterolia samalla voimakkaasti sekoittaen (sekoittimena esim. Ultra-Turrax). Seos voidaan lämmittää 75°C:n lämpötilaan. Saatuun liuokseen tai tasaiseen dispersioon lisätään 250 g glyserolia ja 4 l injektiona käytettävää vettä samalla sekoittaen ja esiemulgoidaan korkeasti. Lopuksi syntyvä emulsio homogenisoidaan korkeapainehomogenisoijalla paineella 400 kg/cm<sup>2</sup>. Syntyvä hieno emulsio laimennetaan injektiona käytettävällä vedellä 10 l:ksi sopivaan lasipulloon ja lämpösteriloidaan tavalliseen tapaan. Steriilin ja pyrogeenittömän emulsion osaset ovat

25 pienempiä kuin 1 µm.

30 kuin 1 µm.

Esimerkki 14

Lisätään 1 kg:aan seosta, jossa on 200 g triglyseridiä (Triglycerida mediocatenalia) ja 800 g soijaöljyä (Oleum Sojae fract.), 120 g puhdistettua munankeltuais-fosfolipidiä ja 4 g kolesterolia samalla voimakkaasti sekoittaen (sekoittimena esim. Ultra-Turrax). Seos voidaan läm-

35

mittää 75°C:n lämpötilaan. Saatuun liuokseen tai tasaiseen dispersioon lisätään 250 g glyserolia ja 4 l injektiona käytettävää vettä samalla sekoittaen ja esiemulgoidaan karkeasti. Lopuksi syntyvä emulsio homogenisoidaan korkeapaine-  
 5 homogenisoijalla paineella 400 kg/cm<sup>2</sup>. Syntyvä hieno emulsio laimennetaan injektiona käytettävällä vedellä 10 l:ksi sopivaan lasipulloon ja lämpösteriloidaan tavalliseen tapaan. Steriilin ja pyrogeenittömän emulsion osaset ovat pienempiä kuin 1 µm.

10        Esimerkki 15

Lisätään 1 kg:aan seosta, jossa on 600 g triglyseridiä (Triglycerida mediocatenalia) ja 400 g soijaöljyä (Oleum Sojae fract.), 120 g munankeltuais-fosfolipidiä ja 4 g kolesterolia samalla voimakkaasti sekoittaen (sekoittimenä esim. Ultra-Turrax). Seos voidaan lämmittää 75°C:n  
 15 lämpötilaan. Saatuun liuokseen tai tasaiseen dispersioon lisätään 250 g glyserolia ja 4 l injektiona käytettävää vettä samalla sekoittaen ja esiemulgoidaan karkeasti. Lopuksi syntyvä emulsio homogenisoidaan korkeapainehomogenisoijalla  
 20 paineella 400 kg/cm<sup>2</sup>. Syntyvä hieno emulsio laimennetaan injektiona käytettävällä vedellä 10 l:ksi sopivaan lasipulloon ja lämpösteriloidaan tavalliseen tapaan. Steriilin ja pyrogeenittömän emulsion osaset ovat pienempiä kuin 1 µm.

Esimerkki 16

25        Lisätään 1 kg:aan seosta, jossa on 600 g triglyseridiä (Triglycerida mediocatenalia) ja 400 g soijaöljyä (Oleum Sojae fract.), 100 g puhdistettua munankeltuais-fosfolipidiä ja 4 g kolesterolia samalla voimakkaasti sekoittaen (sekoittimenä esim. Ultra-Turrax). Seos voidaan läm-  
 30 mittää 75°C:n lämpötilaan. Saatuun liuokseen tai tasaiseen dispersioon lisätään 250 g glyserolia ja 4 l injektiona käytettävää vettä samalla sekoittaen ja esiemulgoidaan karkeasti. Lopuksi syntyvä emulsio homogenisoidaan korkeapainehomogenisoijalla paineella 400 kg/cm<sup>2</sup>. Syntyvä hieno emulsio  
 35 laimennetaan injektiona käytettävällä vedellä 10 l:ksi sopivaan lasipulloon ja lämpösteriloidaan tavalliseen tapaan.

Steriilin ja pyrogeenittömän emulsion osaset ovat pienempiä kuin 1  $\mu\text{m}$ .

#### Esimerkki 17

Lisätään 1 kg:aan seosta, jossa on 600 g triglyseridiä (Triglycerida mediocatenalia) ja 400 g soijaöljyä (Oleum Sojae fract.), 80 g puhdistettua munankeltuais-fosfolipidiä ja 4 g kolesterolia samalla voimakkaasti sekoittaen (sekoittimena esim. Ultra-Turrex). Seos voidaan lämmittää 75°C:n lämpötilaan. Saatuun liuokseen tai tasaiseen dispersioon lisätään 250 g glyserolia ja 4 l injektiona käytettävää vettä samalla sekoittaen ja esiemulgoidaan karkeasti. Lopuksi syntyvä emulsio homogenisoidaan korkeapainehomogenisoijalla paineella 400 kg/cm<sup>2</sup>. Syntyvä hieno emulsio laimennetaan injektiona käytettävällä vedellä 10 l:ksi sopivaan lasipulloon ja lämpösteriloidaan tavalliseen tapaan. Steriilin ja pyrogeenittömän emulsion osaset ovat pienempiä kuin 1  $\mu\text{m}$ .

#### Esimerkki 18

Lisätään 1 kg:aan seosta, jossa on 600 g triglyseridiä (Triglycerida mediocatenalia) ja 400 g soijaöljyä (Oleum Sojae fract.), 60 g puhdistettua munankeltuais-fosfolipidiä ja 4 g kolesterolia samalla voimakkaasti sekoittaen (sekoittimena esim. Ultra-Turrax). Seos voidaan lämmittää 75°C:n lämpötilaan. Saatuun liuokseen tai tasaiseen dispersioon lisätään 250 g glyserolia ja 4 l injektiona käytettävää vettä samalla sekoittaen ja esiemulgoidaan karkeasti. Lopuksi syntyvä emulsio homogenisoidaan korkeapainehomogenisoijalla paineella 400 kg/cm<sup>2</sup>. Syntyvä hieno emulsio laimennetaan injektiona käytettävällä vedellä 10 l:ksi sopivaan lasipulloon ja lämpösteriloidaan tavalliseen tapaan. Steriilin ja pyrogeenittömän emulsion osaset ovat pienempiä kuin 1  $\mu\text{m}$ .

#### Esimerkki 19

Lisätään 1 kg:aan seosta, jossa on 600 g triglyseridiä (Triglycerida mediocatenalia) ja 400 g soijaöljyä (Oleum Sojae fract.), 150 g puhdistettua munankeltuais-fosfolipidiä ja 4 g kolesterolia samalla voimakkaasti sekoittaen

(sekoittimena esim. Ultra-Turrax). Seos voidaan lämmittää 75°C:n lämpötilaan. Saatuun liuokseen tai tasaiseen dispersioon lisätään 250 g glyserolia ja 4 l injektiona käytettävää vettä samalla sekoittaen ja esiemulgoidaan karkeasti.

- 5 Lopuksi syntyvä emulsio homogenisoidaan korkeapainehomogenisoijalla paineella 400 kg/cm<sup>2</sup>. Syntyvä hieno emulsio laimennetaan injektiona käytettävällä vedellä 10 l:ksi sopivaan lasipulloon ja lämpösteriloidaan tavalliseen tapaan. Steriilin ja pyrogeenittömän emulsion osaset ovat pienempiä kuin
- 10 1 µm.

#### Esimerkki 20

- Lisätään 3 kg:aan seosta, jossa on 1,8 kg triglyseridiä (Triglycerida mediocatenalia) ja 1,2 kg soijaöljyä (Oleum Sojae fract.), 150 g puhdistettua munankeltuais-fosfolipidiä ja 4 g kolesterolia samalla voimakkaasti sekoittaen (sekoittimena esim. Ultra-Turrax). Seos voidaan lämmittää 75°C:n lämpötilaan. Saatuun liuokseen tai tasaiseen dispersioon lisätään 250 g glyserolia ja 4 l injektiona käytettävää vettä samalla sekoittaen ja esiemulgoidaan karkeasti.
- 15 Lopuksi syntyvä emulsio homogenisoidaan korkeapainehomogenisoijalla paineella 400 kg/cm<sup>2</sup>. Syntyvä hieno emulsio laimennetaan injektiona käytettävällä vedellä 10 l:ksi sopivaan lasipulloon ja lämpösteriloidaan tavalliseen tapaan. Steriilin ja pyrogeenittömän emulsion osaset ovat pienempiä
- 20 kuin 1 µm.
- 25

## Patenttivaatimukset

1. Menetelmä isotonisten LCT/MCT-emulsioiden (pitkäketjuisia triglyseridejä/keskipitkäketjuisia triglyseridejä) valmistamiseksi parenteraalista käyttöä varten; jotka emulsiot sisältävät rasvaa kaikkiaan 3-30 % ja joiden LCT/MCT-suhde (pitkäketjuisten ja keskipitkäketjuisten triglyseridien suhde) on välillä 4:1-1:4, ja jotka lisäksi sisältävät fysiologisesti hyväksyttäviä moniarvoisia alkoholeja, t u n n e t t u siitä, että emulsioon lisätään 5-15 % munafosfatidi-emulgaattoria, laskettuna emulsion rasvapitoisuudesta.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että öljy/vesi-emulsion kokonaisrasvapitoisuus on välillä 5-30 %.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lisäksi käytetään emulgointi-apuaineena pitkäketjuisten rasvahappojen natriumsuoloja määränä 0,005-0,1 paino-%, laskettuna kokonaisemulsion painosta.

4. Jonkin patenttivaatimuksista 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lisäksi käytetään emulgointi-apuaineena pitkäketjuisten rasvahappojen kolesterolia tai kolesteroliesteriä määränä 0,005-0,1 paino-%, laskettuna kokonaisemulsion painosta.

## Patentkrav

1. Förfarande för framställning av isotona LCT/MCT-emulsioner (långkedjade triglycerider/medellångkedjade triglycerider) för parenteral användning; vilka emulsioner har en total fetthalt av 3-30 % och ett LCT/MCT-förhållande (långkedjade triglycerider/medellångkedjade triglycerider) av 4:1-1:4, och vilka ytterligare innehåller fysiologiskt godtagbara flervärda alkoholer, k ä n n e t e c k n a t därav, att 5-15 %, beräknat på emulsionens fetthalt, av en äggfosfatidemulgator tillsätts i emulsionen.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att den totala fetthalten av olje/-vatten-emulsionen är mellan 5-30 %.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att som emulgerhjälpmedel används ytterligare natriumsalter av långkedjade fettsyror i en mängd av 0,005-0,1 vikt-%, beräknat på vikten av totalemulsionen.

4. Förfarande enligt något av patentkraven 1-3, k ä n n e t e c k n a t därav, att som emulgerhjälpmedel används ytterligare kolesterol eller kolesterolestrar av långkedjade fettsyror i en mängd av 0,005-0,1 vikt-%, beräknat på vikten av totalemulsionen.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

FI P 70137 (A61K31/20)

CH

DE H 2 406 621 (A61K37/22)

DK

FR

GB

NO

SE

US

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

# CA 725 596

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

- Chemical Abstracts, vol. 74 (1971), nite 1665 k
- Wretling, A., J. of Parenteral and Enteral Nutrition, vol. 5, no 3, s. 231-235
- Diamond, C. et al., Federation Proceedings, vol. 40, no 3, nite 3850
- Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, ~~in 405-407~~ nite 7, Bn A, Springer Verlag, Berlin 1971, s. 405-407

15.11.91 Rönkä

Allekirjoitus