

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3704625号
(P3704625)

(45) 発行日 平成17年10月12日(2005.10.12)

(24) 登録日 平成17年8月5日(2005.8.5)

(51) Int.Cl.⁷

A 6 1 K 31/195

A 6 1 P 3/00

F I

A 6 1 K 31/195

A 6 1 P 3/00

請求項の数 15 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願平5-61855	(73) 特許権者	591013229
(22) 出願日	平成5年3月22日(1993.3.22)		バクスター・インターナショナル・インコーポレイテッド
(65) 公開番号	特開平6-24971		BAXTER INTERNATIONAL INCORPORATED
(43) 公開日	平成6年2月1日(1994.2.1)		アメリカ合衆国 60015 イリノイ州
審査請求日	平成12年1月27日(2000.1.27)		、ディアフィールド、ワン・バクスター・パークウェイ (番地なし)
(31) 優先権主張番号	07/854, 227	(74) 代理人	100060368
(32) 優先日	平成4年3月20日(1992.3.20)		弁理士 赤岡 迪夫
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	ジョセフ ケー. ルドウィグ
			アメリカ合衆国、イリノイ州 60061
			、バーノン ヒルズ、ウェストモアランド
			アベニュー 855
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 高度に濃縮されたアミノ酸溶液

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

少なくとも18% (wt/vol) のアミノ酸濃度を有し、そして側鎖アミノ酸 (側鎖) およびアミノ酸組成中に2% (wt/wt) 以下の量で存在するアミノ酸 (特殊) を除いて、5~7の範囲外の等電点を有するアミノ酸 (イオン性) の、5~7の範囲内の等電点を有するアミノ酸 (非イオン性) に対する比 (イオン性/非イオン性) (wt/wt) が0.57~0.65である、栄養的に有用なアミノ酸組成を有する安定な高濃度アミノ酸溶液。

【請求項2】

側鎖アミノ酸 (側鎖) および2% (wt/wt) 以下の量で存在するアミノ酸 (特殊) を除いて、5~7の範囲外の等電点を有するアミノ酸 (イオン性) の、5~7の範囲内の等電点を有するアミノ酸 (非イオン性) プラス側鎖アミノ酸 (側鎖) に対する比 (イオン性)/(非イオン性+側鎖) (wt/wt) が0.425~0.457である請求項1のアミノ酸溶液。

【請求項3】

アミノ酸として少なくともロイシン、イソロイシン、バリン、グルタミン酸、アスパラギン酸、リジン、ヒスチジン、アルギニン、フェニルアラニン、メチオニン、スレオニン、アラニン、グリシン、プロリン、セリンを含み、

グルタミン酸、アスパラギン酸、リジン、ヒスチジンおよびアルギニン (イオン性アミノ酸) の、フェニルアラニン、メチオニン、スレオニン、アラニン、グリシン、プロリン

10

20

およびセリン（非イオン性アミノ酸）に対する比（イオン性）／（非イオン性）が 0.57 ~ 0.65（w t / w t）であり、

グルタミン酸、アスパラギン酸、リジン、ヒスチジンおよびアルギニン（イオン性アミノ酸）の、フェニルアラニン、メチオニン、スレオニン、アラニン、グリシン、ロイシン、イソロイシンおよびバリン（非イオン性 + 側鎖）に対する比（イオン性）／（非イオン性 + 側鎖）が 0.425 ~ 0.457 である請求項 1 のアミノ酸溶液。

【請求項 4】

（イオン性）／（非イオン性）の比が 0.62 %（w t / w t）であり、そしてアミノ酸濃度が 2.0 %（w t / v o l）である請求項 1 のアミノ酸溶液。

【請求項 5】

アミノ酸組成が側鎖アミノ酸を 1.8 %（w t / w t）含んでいる請求項 1 のアミノ酸溶液。

【請求項 6】

アミノ酸組成が側鎖アミノ酸を 2.0 %（w t / w t）含んでいる請求項 1 のアミノ酸溶液。

【請求項 7】

下記のアミノ酸組成を有する請求項 1 ないし 3 のいずれかのアミノ酸溶液：

	(g / l)
ロイシン	10.50
イソロイシン	11.50
バリン	18.00
グルタミン酸	9.20
アスパラギン酸	4.00
リジン	13.94
ヒスチジン	12.19
アルギニン	20.24
フェニルアラニン	9.00
メチオニン	6.50
スレオニン	9.76
アラニン	27.46
グリシン	20.50
プロリン	13.35
セリン	10.16
チロシン	0.50
トリプトファン	3.20
アミノ酸 (g / l) 合計	200.00

【請求項 8】

下記のアミノ酸組成を有する請求項 1 ないし 3 のいずれかのアミノ酸溶液：

	(g / l)
ロイシン	10.80
イソロイシン	10.80
バリン	14.40
グルタミン酸	10.20
アスパラギン酸	6.00
リジン	13.50
ヒスチジン	11.80
アルギニン	19.60
フェニルアラニン	10.00
メチオニン	7.60
スレオニン	9.80

10

20

30

40

50

アラニン	2 7 . 6 0
グリシン	2 0 . 6 0
プロリン	1 3 . 4 0
セリン	1 0 . 1 6
チロシン	0 . 5 0
トリプトファン	3 . 2 0
アミノ酸 (g / l) 合計	2 0 0 . 0 0

【請求項 9】

下記のアミノ酸組成を有する請求項 1 ないし 3 のいずれかのアミノ酸溶液：

	(g / l)	10
ロイシン	1 0 . 5 0	
イソロイシン	1 1 . 5 0	
バリン	1 8 . 0 0	
グルタミン酸	9 . 9 5	
アスパラギン酸	5 . 8 5	
リジン	1 3 . 1 6	
ヒスチジン	1 1 . 5 1	
アルギニン	1 9 . 1 0	
フェニルアラニン	9 . 7 5	
メチオニン	7 . 4 1	20
スレオニン	9 . 5 6	
アラニン	2 6 . 9 0	
グリシン	2 0 . 0 9	
プロリン	1 3 . 0 7	
セリン	9 . 9 5	
チロシン	0 . 5 0	
トリプトファン	3 . 2 0	
アミノ酸 (g / l) 合計	2 0 0 . 0 0	

【請求項 10】

下記のアミノ酸組成を有する請求項 1 ないし 3 のいずれかのアミノ酸溶液：

	(g / l)	30
ロイシン	1 0 . 5 0	
イソロイシン	1 1 . 5 0	
バリン	1 8 . 0 0	
グルタミン酸	1 0 . 2 0	
アスパラギン酸	6 . 0 0	
リジン	1 3 . 5 0	
ヒスチジン	1 1 . 8 0	
アルギニン	1 9 . 6 0	
フェニルアラニン	9 . 6 0	40
メチオニン	7 . 3 0	
スレオニン	9 . 4 0	
アラニン	2 6 . 5 0	
グリシン	1 9 . 7 5	
プロリン	1 2 . 8 5	
セリン	9 . 8 0	
チロシン	0 . 5 0	
トリプトファン	3 . 2 0	
アミノ酸 (g / l) 合計	2 0 0 . 0 0	

【請求項 11】

下記のアミノ酸組成を有する請求項 1 ないし 3 のいずれかのアミノ酸溶液：

	(g / l)	
ロイシン	1 0 . 5 0	
イソロイシン	1 1 . 5 0	
バリン	1 8 . 0 0	
グルタミン酸	9 . 2 0	
アスパラギン酸	4 . 0 0	
リジン	1 3 . 6 0	
ヒスチジン	1 1 . 9 0	
アルギニン	1 9 . 8 0	10
フェニルアラニン	9 . 0 0	
メチオニン	6 . 5 0	
スレオニン	9 . 9 0	
アラニン	2 7 . 8 0	
グリシン	2 0 . 8 0	
プロリン	1 3 . 5 0	
セリン	1 0 . 3 0	
チロシン	0 . 5 0	
トリプトファン	3 . 2 0	
アミノ酸 (g / l) 合計	2 0 0 . 0 0	20

【請求項 1 2】

少なくともアミノ酸 1 8 % (w t / v o l) を含んでいるアミノ酸溶液を調製するにあたり、少なくとも部分的に個別のアミノ酸のイオン性もしくは非イオン性特徴に基づいてアミノ酸の比率を選定するステップを含んでいる、請求項 1 ないし 3 のいずれかのアミノ酸溶液の製造方法。

【請求項 1 3】

グルタミン酸、アスパラギン酸、リジン、ヒスチジンおよびアルギニン（イオン性アミノ酸）の、フェニルアラニン、メチオニン、スレオニン、アラニン、グリシン、プロリン、セリン、ロイシン、イソロイシンおよびバリン（非イオン性 + 側鎖）に対する比（イオン性） / （非イオン性 + 側鎖）（ w t / w t ）が 0 . 4 2 5 ~ 0 . 4 5 7 になるようにアミノ酸を選定するステップを含んでいる請求項 1 2 の方法。

【請求項 1 4】

側鎖アミノ酸を除いてアミノ酸組成中に 2 % (w t / w t) を超える量で存在する 5 ~ 7 の範囲外の等電点を有するアミノ酸（イオン性）の、 5 ~ 7 の範囲内の等電点を有するアミノ酸（非イオン性）に対する比（イオン性） / （非イオン性）（ w t / w t ）が 0 . 5 7 ~ 0 . 6 5 の範囲内になるようにアミノ酸を選定するステップを含んでいる請求項 1 3 の方法。

【請求項 1 5】

アミノ酸組成中に側鎖アミノ酸を 1 8 ~ 2 2 % (w t / w t) 供給するステップを含んでいる請求項 1 2 の方法。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

発明の背景

本発明は一般的には栄養を患者に供給するための溶液に関するものである。より特に、本発明はアミノ酸溶液に関するものである。

【 0 0 0 2 】

アミノ酸類を非経口的溶液状で患者に供給することは知られている。これらの溶液は完全非経口的栄養（ T P N ）用に使用することができる。そのような溶液の例には、イリノイ州ディアフィールドのクリンテク・ヌートリッション・カンパニーから入手できる電解質を含んでいるかまたは含んでいない 1 0 %、 8 . 5 %、 5 . 5 % および 3 . 5 % トラヴ

10

20

30

40

50

ァソル R (アミノ酸) 注射が包含される。

【 0 0 0 3 】

側鎖アミノ酸類、すなわち、イソロイシン、ロイシン、およびバリン、を非経口的溶液状で供給することも知られている。そのような製品の例は、イリノイ州ディアフィールドのクリンテク・ヌートリション・カンパニーから入手できる 4 % ブランチャミン (側鎖アミノ酸) である。

【 0 0 0 4 】

例えば流体制限された患者の如き種々の医学的理由のために、できるだけ濃縮された T P N 用のアミノ酸溶液を製造することが望ましい。もちろん、そのような溶液に適切な栄養バランスを有していなければならない。同様に、例えば貯蔵および輸送容量の如き簡便性理由のためにも、できるだけ大きいアミノ酸濃度を有する T P N 溶液を製造することが望ましい。

10

【 0 0 0 5 】

現在では、発明者達が知る限りの入手可能な T P N 用の最高濃度のアミノ酸溶液は 1 5 % (重量 / 容量) 溶液である。それより高い濃度のアミノ酸溶液を供するための試みがなされているが、この試みは全く成功していない。

【 0 0 0 6 】

増加された濃度のアミノ酸溶液を開発するための試みのこれまでの一方法は、アミノ酸成分を単に増加させることであった。しかしながら、 1 5 % 調合物の成分を比例して増加させる時にはこの方法は具合がよくない。アミノ酸類を比例して増加させるだけで、アミノ酸類が溶液から沈澱し始める。

20

【 0 0 0 7 】

この問題を解決するための試みの一方式は、最も可溶性であるアミノ酸類を混合物に充填することにより合計アミノ酸濃度を高めることである。この方法を用いると、逆に比較的可溶性の小さいアミノ酸類は意義ある量では増加されない。しかしながら、この方式で得られるものは多分比較的大量に濃縮されているが栄養的に有用でないアミノ酸溶液である。

【 0 0 0 8 】

高度に濃縮された側鎖アミノ酸類並びにアミノ酸類の溶液を製造することも望まれている。現在、そのような溶液を得るための唯一の方法は例えばブランチャミン R の如き側鎖アミノ酸溶液を例えばトラヴァソル R の如き広いアミノ酸組成を有する他のアミノ酸溶液と混合することである。しかしながら、そのような混合によっては高度に濃縮されたアミノ酸溶液は得られない。さらに、貯蔵が可能な単一の安定性溶液はこの方法によっては供されない。

30

【 0 0 0 9 】

発明の要旨

本発明は、栄養的に有用な高度に濃縮されたアミノ酸溶液を提供するものである。一態様では、調合物は側鎖アミノ酸類が高く且つアミノ酸類の合計百分率も高い広いアミノ酸組成を有している。

【 0 0 1 0 】

さらに、本発明は最大アミノ酸濃度を得るためのアミノ酸組成を選択する方法も提供するものである。

40

【 0 0 1 1 】

このために、 1 8 % (重量 / 容量) 以上の合計アミノ酸濃度を含んでいるアミノ酸類の栄養的に適切なバランスを有するアミノ酸溶液が提供される。

【 0 0 1 2 】

一態様では、約 1 8 - 約 2 2 % (重量 / 重量) の側鎖アミノ酸類および 1 8 % (重量 / 容量) 以上の合計アミノ酸濃度を含んでいるアミノ酸溶液が提供される。

【 0 0 1 3 】

一態様では、アミノ酸類であるロイシン、イソロイシン、バリン、グルタミン酸、アス

50

パラギン酸、リジン、ヒスチジン、アルギニン、フェニルアラニン、メチオニン、スレオニン、アラニン、グリシン、プロリン、セリンを少なくとも含んでおり、グルタミン酸、アスパラギン酸、リジン、ヒスチジンおよびアルギニン対フェニルアラニン、メチオニン、スレオニン、アラニン、グリシン、プロリンおよびセリンの後者に対する前者の比（重量／重量）が 0.57 - 0.65 であり、そしてグルタミン酸、アスパラギン酸、リジン、ヒスチジンおよびアルギニン対フェニルアラニン、メチオニン、スレオニン、アラニン、グリシン、プロリン、セリン、ロイシン、イソロイシンおよびバリンの後者に対する前者の比（重量／重量）が約 0.45 である高濃度アミノ酸溶液が提供される。

【0014】

一態様では、少なくとも 18%（重量／容量）のアミノ酸濃度、0.57 - 0.65 の 10
5 - 7 の pI（等電点）を有するアミノ酸類対 5 - 7 の範囲外の pI を有するアミノ酸類（側鎖アミノ酸類および 2% 以下の重量／重量で存在しているアミノ酸類以外）の前者に対する後者の重量比を有する高濃度アミノ酸溶液が提供される。

【0015】

高濃度アミノ酸溶液の製造方法も本発明により提供される。

【0016】

多数の利点が発明により得られる。生じるアミノ酸溶液は最近入手可能なアミノ酸溶液より少なくとも 33% ほどさらに濃縮されている。溶液は 18% 以上の側鎖アミノ酸類
および 45% 以上の必須アミノ酸類を含むことができる。

【0017】

増加された濃度により、必要な栄養を供給しながら流体制限された患者にアミノ酸溶液
を使用することが可能になる。さらに、比較的小さい輸送および貯蔵質量が同一アミノ酸
量に関する価格を減少させる。側鎖アミノ酸類の濃度または必須アミノ酸類の百分率を犠
牲にすることなく、増強された組成物が得られる。

【0018】

本発明の他の特徴および利点は本発明の好適態様の詳細な記載中に記されておりそして
そこから明らかになるであろう。

【0019】

本発明の好適態様の詳細な記載

本発明は、栄養的に有効なアミノ酸組成を供する高濃度アミノ酸溶液を提供するもので
ある。アミノ酸組成に対する最大アミノ酸濃度の決定方法も提供される。

【0020】

このために、18%（重量／容量）以上の合計アミノ酸濃度を少なくとも含んでいるア
ミノ酸の栄養的に適切なバランスを有している安定なアミノ酸液が提供される。これはこ
れまでに入手可能な最も濃縮されている、すなわち 15% 濃度の、溶液と比べて 33% の
増加である。

【0021】

本発明に従うと、アミノ酸類はそれらの pI 値（等電点）並びに組成物の百分率濃度を
基にして分類される。それにより多くのアミノ酸類は型 1 または型 2 であると分類される
。

【0022】

本発明に従うと、型 1 対型 2 のアミノ酸類の比がある範囲内の時に、最大アミノ酸濃度
が得られる。この範囲外の値は安定でないかまたはアミノ酸混合物用の最高アミノ酸濃度
に相当しない。

【0023】

本発明に従うと、20%（重量／容量）のアミノ酸溶液が得られる。さらに、これらの
値を使用することにより、安定な生成物がより容易に得られる。

【0024】

本発明の方法に従いアミノ酸類が分類される。混合物中の個々のアミノ酸類を用いて行
う代わりに、これらの分類を用いて最大安定性を決めるための溶液の特性を調節する。こ

10

20

30

40

50

れは該方法を非常に簡素化するものであり、その理由は他のアミノ酸類の存在下または不存在下での個々のアミノ酸類の最大溶解度を測定しなければならないことの代わりにアミノ酸群の溶解度を種々の比で測定できるからである。

【 0 0 2 5 】

代表的溶液中には 1 7 種のアミノ酸類が存在できることを単に認識することにより、増加された容易性は良さがわかり易い。これまでの濃度増加方法を用いると、個別のアミノ酸類の溶解度を 1 6 種の他のアミノ酸類と比較しなければならなかった。本発明に従うと、1 群だけのアミノ酸類を他の群のアミノ酸類と比較することだけが必要である。

【 0 0 2 6 】

本発明に従うと、調合物に関して調合物が不安定になるであろう値を決定することは容易である、最大濃度を定めるために使用される値は、アミノ酸溶液のマトリックスの性質の反映である。この複合混合物では、溶液の安定性を種々の方向に向ける作用をする多くの物理的および化学的原則が存在している。

【 0 0 2 7 】

低い、すなわち 1 5 重量 / 容量 % 以下の、アミノ酸濃度においては、マトリックスの特徴は厳密なものではない。しかしながら、濃度が増加しそしてアミノ酸類の一部が単独で水中でのそれらの溶解度より高い水準で存在している時には、該特徴は安定溶液を得るための重要な要素となるであろう。

【 0 0 2 8 】

アミノ酸類の一部の物理化学的性質を以下に示す。

【 0 0 2 9 】

アミノ酸略語

アミノ酸	略語
ロイシン	L E U
イソロイシン	I L E
バリン	V A L
フェニルアラニン	P H E
メチオニン	M E T
リジン	L Y S
スレオニン	T H R
トリプトファン	T R P
ヒスチジン	H I S
アラニン	A L A
グリシン	G L Y
アルギニン	A R G
プロリン	P R O
チロシン	T Y R
セリン	S E R
アスパチギン酸	A S P
グルタミン酸	G L U

【 0 0 3 0 】

物理化学的性質 1 , 2

【 0 0 3 1 】

【 表 1 】

10

20

30

40

		25℃における						
アミノ酸	分子量	溶解度 g/100gの水	pI	pK1	pK2	pK3	型(4)	
LEU	131.11	(2)2.33	5.98	2.36	9.60		E, BC	
ILE	131.11	4.12	5.94	2.26	9.62		E, BC	
VAL	117.09	8.85	5.96	2.32	9.62		E, BC	
PHE	165.19	2.97	5.48	1.83	9.13		E	
MET	149.15	3.38	5.74	2.28	9.21		E	
LYS	146.19	V. SOL	9.59	2.20	8.90	10.28	E	10
THR	119.08	20.50	6.16	2.71	9.62		E	
TRP	204.22	1.14	5.89	2.38	9.29		E	
HIS	155.16	4.29	7.59	1.78	5.97	9.17	E	
ALA	89.09	16.72	6.00	2.34	9.69		NE	
GLY	75.07	24.99	5.97	2.34	9.60		NE	
ARG	174.20	(3)15.0	11.15	2.18	9.04	12.84	NE	
PRO	115.08	162.30	6.30	1.99	10.60		NE	
TYR	181.19	0.05	5.66	2.20	9.11	10.07	NE	
SER	105.06	5.02	5.68	2.21	9.15		NE	
ASP	133.07	0.50	2.77	1.88	3.65	9.60	NE	20
GLU	147.08	0.84	3.22	2.19	4.32	9.67	NE	

【0032】

- (1) 酢酸塩として使用される。酢酸リジンの重量はリジンの重量の1.41倍である。
 (2) 35 における
 (3) 21 における
 (4) BC - 側鎖、E - 必須、NE - 非必須

【0033】

本発明者らは、アミノ酸群を(型1, 型2および他のもの)に分類して、15%以下のアミノ酸濃度の各個別成分の影響を研究することなく最高濃度を有する調合物を開発することができるシステムを見いだした。

【0034】

限定要素が溶液中の物質の保有性であるような多くの成分類を含む溶液を開発するためには個々のアミノ酸類の溶解度を有する広範囲のマトリックスおよび種々の濃度の各成分を含む多くの溶液が必要であろう。この情報を用いても、当該アミノ酸の溶解度だけでなく溶液の他の存在全てに関するものに対する1種のアミノ酸の存在の影響間の未知の関係のために調合物の安定性は疑わしいであろう。

【0035】

発明者達は、高濃度アミノ酸溶液の組成を決定する際に重要な4種の型のアミノ酸類および相対比を同定した。これらのアミノ酸類は、型1、型2、側鎖、および特殊と分類される。範疇は下記の如く割り当てられている: 特殊アミノ酸類は該特殊アミノ酸の濃度がアミノ酸類の2重量/重量%以下であるものであり、側鎖アミノ酸類はもちろんロイシン、イソロイシン、バリンであり、型2のアミノ酸類は5-7のpI値(等電点)を有するもの(非イオン性群)であり、そして型1のアミノ酸類は5-7の範囲外のpI値(等電点)を有するもの(イオン性群)である。

【0036】

各群中の各アミノ酸の量はアミノ酸調合物の希望する性質を基にして決められる。発明者達は、アミノ酸類の最大濃度を生じる側鎖アミノ酸濃度および型1対型2の比、並びに

10

20

30

40

50

20%（重量／容量）以下への合計アミノ酸濃度の低下なしで得られる最大側鎖アミノ酸濃度を決めた。

【0037】

好適には20重量／容量％のアミノ酸溶液中の最大側鎖アミノ酸濃度は約0.62の型1／型2の重量比を有することが見いだされた。溶液はまた、約0.45の型1／型2＋側鎖アミノ酸の値によっても特徴づけられている。

【0038】

約0.57 - 約0.65の型1／型2の（重量／重量）比の値を有する調合物だけが安定であることが見いだされた。そのような調合物の必ずしも全てが安定性であることはいかなるかもしれないが、発明者達はこの範囲内にはいない調合物を考慮から除外できるというところを見いだした。

10

【0039】

例示用ではあるが限定用ではない本発明の実施例を以下に示す。

【0040】

【実施例1】

以下に示されている調合物Aを製造した。

【0041】

調合物Aはアミノ酸類であるロイシン、イソロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、およびバリンに関するものであることが実験で見いだされた。

【0042】

20

溶液のイオン特性を減じるために溶液を改質した。最もイオン性の大きい種類であるリジンおよびグルタミン酸が減じられた。リジンの量の減少は酢酸塩の量も減少させた。グルタミン酸も減少されて溶液のイオン特性を低下させそして濃度はその水中溶解度に最も近くにされた。グルタミン酸は25における100ml当たり0.84グラムの溶解度を有していた。増加されたアミノ酸類は、非イオン性がより大きくそしてより可溶性が高いものであった。これらはグリシン、セリン、およびプロリンであった。

【0043】

調合物変化：

【0044】

【表2】

30

アミノ酸	処方 A	合計百分率 (g/100ml)	処方 B	合計 百分率
LEU	1.240	6.20	1.080	5.40
I LE	1.240	6.20	1.080	5.40
VAL	1.520	7.60	1.440	7.20
PHE	1.200	6.00	1.000	5.00
MET	0.900	4.50	0.760	3.80
LYS (1)	1.570	7.85	1.350	6.75
THR	1.000	5.00	0.980	4.90
TRP	0.325	1.63	0.320	1.80
HIS	1.190	5.95	1.180	5.90
ALA	2.750	13.75	2.760	13.80
GLY	1.380	6.90	2.060	10.30
ARG	1.950	9.75	1.960	9.80
PRO	1.200	6.00	1.340	6.70
TYR	0.050	0.25	0.050	0.25
SER	0.785	3.93	1.020	5.10
ASP	0.600	3.00	0.600	3.00
GLU	1.100	5.50	1.020	5.10
%BC	20.0		18.0	
%ES	50.7		46.0	

10

20

【 0 0 4 5 】

(1) 酢酸塩として加えられたリジン

【 0 0 4 6 】

調合物 A が非常にイオン性であるという仮定に従うと、混合物のイオン特性を変化（低下）させることにより関与するアミノ酸類を溶液状に保てると信じられている。これを最も効果的に行うために、アミノ酸類を下記の 4 群に分割した：（ 1 ）側鎖アミノ酸類、（ 2 ）特殊アミノ酸類、（ 3 ）非 - イオン性アミノ酸類、および（ 4 ）イオン性アミノ酸類。

30

【 0 0 4 7 】

側鎖アミノ酸類はロイシン、イソロイシン、およびバリンである。特殊アミノ酸類はチロシンおよびトリプトファンである。それらの量は他のアミノ酸類に関して変化させることができないため、それらは別個の群である。非 - イオン性群は、その等電点が 5 . 0 - 7 . 0 の間であるアミノ酸類からなっている。残りのアミノ酸類はイオン性範疇に分類された。調合物 A は 3 2 . 0 5 %（重量 / 重量）の「イオン性」アミノ酸類を含有しておりそして B 調合物は 3 0 . 5 % を含んでいると計算されていた。

【 0 0 4 8 】

この理論を証明しそして最高の側鎖濃度を有する最良の調合物を開発するため、B 調合物の 4 種の別の変種が誘導された。B 調合物に対して比例して増加された 2 0 %（重量 / 重量）の側鎖アミノ酸類を有する 2 種の調合物が誘導された。

40

【 0 0 4 9 】

1 種の調合物では、側鎖アミノ酸重量における差異（ 1 0 0 m l 当たり 0 . 4 グラムの増加）はイオン性群（ B 2 0 H ）中での比例減少により捕われておりそして他では非 - イオン性群（ B 2 0 L ）中での減少で捕われた。他の 2 種の調合物は、側鎖基を調合物 B 1 8 中の 1 8 %（重量 / 重量）から 1 6 %（重量 / 重量）の側鎖アミノ酸類に減少させることにより、誘導された。この損失は、イオン性群（ B 1 6 L ）における増加によりまたは非 - イオン性群と（ B 1 6 H ）の増加により、構成されていた。調合物は、調合物（ B ）

50

、百分率側鎖（１６，１８または２０）および非 - イオン性群の相対的量（Ｈ - 高いまたはＬ - 低い）に従い命名されていた。

【００５０】

B 調合物：

【００５１】

【表３】

アミノ酸類 側鎖	調合物				
	B16L	B16H	B18	B20H	B20L
(mg/100ml)					
LEU	960	960	1080	1200	1200
ILE	960	960	1080	1200	1200
VAL	1280	1280	1440	1600	1600
合計	3200	3200	3600	4000	4000
イオン性					
GLU	1087	1020	1020	953	1020
ASP	639	600	600	561	600
LYS (1)	1438	1350	1350	1262	1350
HIS	1257	1180	1180	1103	1180
ARG	2088	1960	1960	1832	1960
合計	6510	6110	6110	5710	6110
非 - イオン性					
PHE	1000	1040	1000	1000	960
MET	760	791	760	760	729
THR	980	1020	980	980	940
ALA	2760	2871	2760	2760	2649
GLY	2060	2143	2060	2060	1977
PRO	1340	1394	1340	1340	1286
SER	1020	1061	1020	1020	979
合計	9920	10320	9920	9920	9520
不溶性					
TYR	50	50	50	50	50
TRP	320	320	320	320	320
合計	370	370	370	370	370
%BC	16.0	16.0	18.0	20.0	20.0
%ES	44.7	44.5	45.9	47.1	47.4

【００５２】

(１) 酢酸塩として加えられたリジン

【００５３】

溶解度実験：側鎖、イオン性および非 - イオン性アミノ酸類の配合物を製造し、そしてチロシンおよびトリプトファンを別個に添加してこれらの配合物からそれぞれ２００ｍｌの５種のＢ調合物を製造した。アミノ酸類を８０に加熱された水に加え、そして０．５ｍｌの酢酸を加えた。溶液を３０分間攪拌しそして冷却した。調合物Ｂ２０Ｈの溶液は８０における３０分後に表面上に浮いている少量の未溶解物質を有していた。５種の溶液全部を氷浴中で２５に冷却し、ｐＨを酢酸を用いて６．０に調節し、そして容量を２００ｍｌに調節した。溶液を０．２μ膜フィルターを通して濾過した。各溶液の２個の１００ｍｌ部分を１００ｍｌのガラス瓶中に密封した。１組は５でそして他は２５で貯蔵

10

20

30

40

50

された。

【 0 0 5 4 】

1 週間後に、全ての溶液を沈澱に関して検査した。2 5 で貯蔵された B 2 0 L 試料中では、溶液の上部に浮いているフレークが見えた。2 5 で貯蔵された他の全ての溶液および 5 で貯蔵された全ては透明であった。2 週間後にも、沈澱した唯一の溶液は B 2 0 L であった。液体の上部にガラスに沿って物質の輪が存在していた。2 5 での B 2 0 L 以外の 2 5 および 5 で貯蔵された全ての溶液は 3 週間後に透明であった。

【 0 0 5 5 】

この実験は、溶液のイオン性を減少させることにより全体的溶解度が增加されることを証明していた。2 0 % (重量 / 重量) の側鎖アミノ酸類を含有している調合物を製造する

10

【 0 0 5 6 】

【 実施例 2 】

安定性を測定するために 2 種の組成物 C - F を製造した。組成物は側鎖アミノ酸類を含んでいた。アミノ酸類の型 (R O T) の割合並びに安定性は以下に示されている。組成物は合計アミノ酸類の 1 8 重量 / 重量 % を側鎖アミノ酸類として含んでおり、そしてアミノ酸類の合計濃度は変えられた。

【 0 0 5 7 】

【 表 4 】

調合物	% (重量 / 容量)				安定性
	合計アミノ酸	ROT (1 / 2)	ROT (1 / (2 + BC))		
C	20.05%	0.62	0.454		あり
D	20.38%	0.65	0.480		なし
E	20.54%	0.59	0.439		なし
F	21.08%	0.62	0.457		あり

20

【 0 0 5 8 】

この実験は 0 . 5 7 - 0 . 6 5 の R O T (1 / 2) 比を有する組成物の必ずしも全てが安定性であるわけではないことを示しているが、発明者達はこの範囲内にはいる 2 1 . 0 8 % の高濃度範囲の組成物が安定性であることは測定した。

30

【 0 0 5 9 】

【 実施例 3 】

下記のアミノ酸溶液を製造しそして安定性であることを見いだした。

【 0 0 6 0 】

試験製品調合物：

【 0 0 6 0 】

【 表 5 】

アミノ酸類	調合物					
	B18	C20-1A	C20-18	C20-2A	C20-2B	
側鎖	(g/l)	(g/l)	(g/l)	(g/l)	(g/l)	
ロイシン	10.80	10.50	10.50	10.50	10.50	
イソロイシン	10.80	11.50	11.50	11.50	11.50	
バリン	14.40	18.00	18.00	18.00	18.00	
イオン性						
グルタミン酸	10.20	9.95	10.20	9.20	9.20	
アスパラギン酸	6.00	5.85	6.00	4.00	4.00	10
リジン	13.50	13.16	13.50	13.60	13.94	
ヒスチジン	11.80	11.51	11.80	11.90	12.19	
アルギニン	19.60	19.10	19.60	19.80	20.24	
非イオン性						
フェニルアラニン	10.00	9.75	9.60	9.00	9.00	
メチオニン	7.60	7.41	7.30	6.50	6.50	
スレオニン	9.80	9.56	9.40	9.90	9.76	
アラニン	27.60	26.90	26.50	27.80	27.46	
グリシン	20.60	20.09	19.75	20.80	20.50	
プロリン	13.40	13.07	12.85	13.50	13.35	20
セリン	10.20	9.95	9.80	10.30	10.16	
特殊						
チロシン	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	
トリプトファン	3.20	3.20	3.20	3.20	3.20	
アミノ酸						
(g/l)合計	200.00	200.00	200.00	200.00	200.00	
百分率(重量/重量)						
側鎖	18.00	20.00	20.00	20.00	20.00	
必須	0.460	0.473	0.474	0.471	0.473	
比						30
I/N	0.616	0.616	0.642	0.598	0.616	
I/(N+BC)	0.452	0.436	0.452	0.425	0.436	

【 0 0 6 1 】

I = イオン性アミノ酸類 (型 1)

N = 非イオン性アミノ酸類 (型 2)

【 0 0 6 2 】

上記の最初の処方 (B 1 8) である 1 8 % (重量 / 重量) の側鎖アミノ酸類を有する 2 0 % (重量 / 容量) アミノ酸調合物は少なくとも 1 2 ケ月にわたり安定性であることが見いだされた。

【 0 0 6 3 】

ここに記されている現在好適な態様に対する種々の変更および改質は当技術の専門家には明白であろうということを理解すべきである。そのような変更および改質は本発明の精神および範囲から逸脱しない限りそしてその付随利点を減じない限り行うことができる。従って、そのような変更および改質は添付されている特許請求の範囲により包括されるものである。

フロントページの続き

(72)発明者 ダグラス ジー・ジョンソン
アメリカ合衆国、イリノイ州 60030、グレイスレイク、エヌ・ジャーナル アベニュー、3
4129

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 英国特許出願公開第00399341(GB, A)
特開昭52-028946(JP, A)
特開昭58-126767(JP, A)
特開昭58-162515(JP, A)
特開昭59-027817(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)
A61K