

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： 96108010

A23L 1/305(2006.01)

※ 申請日期： 96.7.8

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

用於靜脈營養療法的小兒胺基酸溶液/

PEDIATRIC AMINO ACID SOLUTION FOR PARENTERAL NUTRITION

二、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文) 佛斯紐卡比德國股份有限公司/

FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH

代表人：(中文/英文)

1. 伯恩 馬修博士/i.v. DR. BERND MATHIEU

2. 傑葛 德瑞西博士/i.v. DR. JORG DREYHSIG

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國 D-61352 巴特霍姆堡, 亞斯克羅拿街

國籍：(中文/英文)

德國/GERMANY

三、發明人：(共4人)

姓名：(中文/英文)

1. 奧爾特德 勃蘭特/ORTRUD BRAND

2. 德爾斯敦 爾彼博士/DR. THORSTEN ERBE

3. 喬治 阿赫萊特訥/DR. GEORG ACHLEITNER

4. 諾貝特 費雪廷爾博士/DR. NORBERT FEICHTINGER

國籍：(中文/英文)

1.~2. 德國/GERMANY

3.~4. 奧地利/AUSTRIA

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 德國、2006/04/20、10 2006 018 293.6

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明係關於小兒科病患之用於靜脈營養療法的胺基酸溶液。該胺基酸溶液可提供濃度增加之麩醯胺酸、酪胺酸、半胱胺酸及牛磺酸，同時苯丙胺酸及甲硫胺酸之濃度較低。麩醯胺酸及酪胺酸係以寡肽形式提供。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to an amino acid solution for the parenteral nutrition of pediatric patients. The amino acid solution provides for an increased concentration of glutamine, tyrosine, cysteine and taurine, while the concentrations of phenylalanine and methionine is small. Glutamine and tyrosine are provided in the form of oligopeptides.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：無。

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於用於靜脈營養療法的胺基酸溶液包括如申請專利範圍第 1 項前言之胺基酸。該溶液特別適用於早產兒及新生兒、嬰兒及小孩之靜脈營養療法，其可作為靜脈營養補充品或與其他營養溶液組合作為全靜脈營養 (TPN)。本發明進一步係關於一種製備該胺基酸溶液之方法。

【先前技術】

若經口/腸內途徑無法確保完全營養，則必需有完全或額外之靜脈營養療法。此例中，食物係由靜脈內途徑攝取。當腸胃道阻塞時尤其需要。早產兒及新生兒、嬰兒及小孩經常發生腸畸形及發炎。其實例為發炎症腸道疾病例如克隆氏症 (Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎等，以及腸胃痙攣、惡性腸病、短腸症或出生時腸道之不當發展。靜脈營養療法可另外於圍手術區域提供、於加強照顧病患時提供、於敗血症或抗-治療性腹瀉之例中提供。

適用於嬰兒及小孩之胺基酸溶液在需求上與成人胺基酸溶液之胺基酸樣態大大不同。根據體重，確實地小孩需要更多胺基酸。同樣地，小孩之代謝作用與成人不同。於成人中視為非-必需之各種胺基酸於早產兒及新生兒與小孩中應視為必需胺基酸，因為於特定年齡以上時身體才能自行合成適量之此等胺基酸。儘管小孩可合成其他胺基

酸，但其合成速率低於成人。因此可利用為成人所設計之胺基酸溶液，當使用於早產兒及新生兒、及小孩時，會出現特定胺基酸不足及/或過量之症候。尤其係於胺基酸麩醯胺酸、酪胺酸、半胱胺酸、牛磺酸、甲硫胺酸及苯丙胺酸之例中。

尤其於早產兒及新生兒中胺基酸之代謝尚未發展完全，該混合物之平衡特別重要因為對幼體彌補任何不當之行為較為困難。再者當早產兒及新生兒及小孩需要時，必需將準確且連續之靜脈營養療法視為特別重要，因為身體尚未建立其本身確切的儲備經由靜脈營養療法可減輕缺乏之可能的徵兆。僅在年齡>2歲時兒童之代謝作用開始趨向成人。儘管本發明之胺基酸溶液特別適合小兒科病患之需求，其亦可用於可能因病理生理之改變而發生類似之缺乏徵兆之成人。尤其係於患有腎臟或肝臟疾病之病患之例中。

考慮如後文中詳述之廣泛的各種標準，因此必需再定義用於早產兒及新生兒，及小孩之靜脈營養療法之胺基酸溶液的胺基酸樣態。此關聯之重要性不僅關於各個胺基酸的量亦關於投予模式以及製備該溶液時良好之技術轉移；尤其此施用於無菌條件。

EP 0 148 680 A1 說明一種胺基酸溶液其係適用於靜脈營養療法之小兒科需求。該胺基酸半胱胺酸、牛磺酸及酪胺酸之特徵為半-必需者。

DE 2531201 A1 顯示如何以靜脈小兒胺基酸溶液得到適當之氮平衡。其亦討論相較於投予蛋白質水解物投予適

量之游離胺基酸之優點。

W091/16067 A1 說明利用寡肽為靜脈營養溶液其可用於小兒用途。

寡肽，尤其為三-及二肽，於靜脈營養療法之胺基酸溶液中之一般用途及與之有關之溶解度及產物安定性之功效係討論於 US 5 432 160、DE 31 08 079 C2、EP 0 087 751 A1 及 EP 0 087 750 B1。

前述公開案皆未揭示可使用寡肽提供胺基酸以投予特定胺基酸之量其係除了前述以外之程度但更適合新生兒身體之發展。

【發明內容】

因此本發明係基於提供靜脈營養療法之胺基酸溶液之目的其具有特別適合早產兒及新生兒、嬰兒及小孩之需求的基酸樣態以及其可提供適量及適當比例之所有所需的胺基酸。此關聯中特別注意針對適量易代謝形式之胺基酸麩醯胺酸、酪胺酸、半胱胺酸及牛磺酸之提供，以及針對與其相關之胺基酸麩胺酸、苯丙胺酸及甲硫胺酸之還原。

該目的係藉由提供如申請專利範圍第 1 項所請求之小兒科病患之用於靜脈營養療法的胺基酸溶液以及申請專利範圍第 13 項之用途而達成。

本發明之又一目的係關於提供一種完整之靜脈營養療法其可提供適量且適當比例之所有需要的胺基酸。

該目的係藉由提供如申請專利範圍第 16 項所請求之

藥物組成物以及申請專利範圍第 18 項之用途而達成。

關於本發明溶液之滅菌法之最佳化之另一目的係藉由申請專利範圍第 18 項而達成。

有利之具體實施例係於附屬項中指明。

【實施方式】

根據早產兒及新生兒之體重及發展狀態，於靜脈營養療法上每日不應超過 100-160 毫升/公斤體重(BW)之體積。一方面為了避免投予過量之濃度，一方面為了確保與其他成分(例如碳水化合物、脂肪、電解質、維生素及微量元素之溶液)之可溶混性而不會超過該體積限制，該胺基酸溶液包括 3-30% w/w 之蛋白質建構單元(building block)，較佳為 5-20% w/w 之蛋白質建構單元以及特佳為 7-15% w/w 之蛋白質建構單元。該蛋白質建構單元較佳為游離胺基酸、二-或三-肽之形式，以及鏈長>5 之胜肽或蛋白質之含量係少於 5%之蛋白質建構單元，較佳係少於 1%。

早產兒及新生兒、嬰兒及小孩之用於靜脈營養療法的胺基酸溶液在定量含量及胺基酸樣態上與成人之用於靜脈營養療法的一般胺基酸溶液不同。

相較於成人，其體重恆定，蛋白質之合成及降解幾乎平衡，於早產兒及新生兒及小孩中因為身體質量之快速生長無疑地必需以合成為主。基於此原因，根據體重相較於成人，此等病患中胺基酸之每日需求無疑地增加。為了達到小兒病患之每日總需求，由胺基酸溶液投予之蛋白質建

構單元之每日劑量為每公斤體重 2-4 克，較佳為 2.5-3.5 克。以每公斤體重 3 克之蛋白質建構單元之量用於標準計算。

所有指出之胺基酸可以游離形式提供或以其前驅物形式提供。若該胺基酸欲以其前驅物形式提供，所述之胺基酸量僅關於該前驅物之胺基酸部分。於所有實例中較佳係採用左旋胺基酸。

然而，除了早產兒及新生兒、及小孩之每日需求增加外，由於相較之下各種胺基酸係以較慢之速率形成及/或降解，故其特定方式之代謝作用亦與成人不同。某些於成人中係內生性合成，因而視為非-必需之胺基酸，無法由早產兒及新生兒、及小孩適當地內生性形成，因此於此等實例中必需視為必需或半-必需胺基酸。此等胺基酸，因而其供給特別重要，為半胱胺酸、酪胺酸、麩醯胺酸及牛磺酸。其他胺基酸於早產兒及新生兒、及小孩中僅以較慢之速率降解，包含苯丙胺酸及甲硫胺酸。

麩醯胺酸係最常出現之胺基酸。其大量存在於血漿及肌肉中。麩醯胺酸係視為不可或缺者，尤其對高有絲分裂速率之細胞。此等細胞包含例如淋巴細胞及腸道細胞。麩醯胺酸之適當供給尤其亦可確保免疫系統之運作。再者麩醯胺酸為建構及維持肌肉質量所需。由於新生兒身體本身無法製造足量之麩醯胺酸，故靜脈營養療法中此胺基酸之適當供給特別重要。此亦關於嘌呤及嘧啶之合成。麩醯胺酸為此等 DNA 建構單元之前驅物。因此麩醯胺酸對早產兒

及新生兒及小孩之生長中的身體(經常發生細胞分裂)特別重要。除此之外，麩醯胺酸為麩胱甘肽之前驅物，麩胱甘肽於抗氧化物中扮演重要角色。

基於此等原因，本發明之靜脈營養組成物中包括提高比例之麩醯胺酸，其含量為每 100 克胺基酸(AA)中含有 9-30 克，較佳為 11-25 克以及特佳為 13-20 克之麩醯胺酸。每公斤體重所採用之麩醯胺酸之每日劑量為 0.25-0.90 克，較佳為 0.3-0.75 克以及特佳為 0.39-0.6 克。

於成人中視為非必需之其他胺基酸，牛磺酸，於早產兒及新生兒、及小孩中至少某種程度上必需視為必需胺基酸。新生兒身體中自苯丙胺酸合成牛磺酸之能力非常有限或不存在。其原因為負責之酵素，苯丙胺酸羥化酶，的表現不足。結果，相較於成人身體，此時苯丙胺酸之降解作用減少。除了作為建構蛋白質之建構單元的一般功能外，酪胺酸為正腎上腺素、多巴胺、甲狀腺素及其他激素之前驅物。因此適量供給酪胺酸對控制激素平衡及對神經系統之結構非常重要。

基於此等原因，該靜脈營養組成物中包括提高比例之立即可代謝之酪胺酸，其含量為每 100 克胺基酸(AA)中含有 1-4 克，較佳為 1.2-3 克以及特佳為 1.5-2.5 克之酪胺酸。每公斤體重所採用之酪胺酸之每日劑量為 30-120 毫克，較佳為 35-90 毫克以及特佳為 45-75 毫克。

酪胺酸與苯丙胺酸彼此間會競爭其運送至組織中之途徑。因此經提高之苯丙胺酸濃度會抑制酪胺酸之吸收。一

方面因為苯丙胺酸降解之減少，以及另一方面為了維持芳香族胺基酸之總量與其他胺基酸(AA)間之恆定，因而減少本發明之胺基酸溶液中苯丙胺酸的含量。芳香族胺基酸之總量不應超過 7 克/100 克 AA，較佳不超過 6 克/100 克 AA 以及特佳不超過 5.6 克/100 克 AA。

該靜脈營養組成物包括 3-5 克/100 克 AA，較佳為 3.3-4 克/100 克 AA 以及特佳為 3.5-3.8 克/100 克 AA 之苯丙胺酸。酪胺酸與苯丙胺酸之比例為 1:1 至 1:3，較佳為 1:1.3 至 1:2.5 以及特佳為 1:1.5 至 1:2。

由於半胱亞磺酸脫羧酶及胱胺酰酶酵素之活性低下，難以於早產兒、新生兒及小孩中檢測到轉硫程序代謝。半胱胺酸係由甲硫胺酸合成，以及牛磺酸係由半胱胺酸合成，因此該合成作用僅以非常低之速率發生或不發生。因此半胱胺酸與牛磺酸兩者係視為新生兒身體所必需者。然而，牛磺酸於早產兒及新生兒、及小孩之發展中扮演尤其重要之角色，特別係關於中樞神經系統、消化系統、視覺及聽覺、以及一般細胞及神經細胞中之鈣平衡之發展。除了作為蛋白質建構單元之功能外，同樣地半胱胺酸可作為三肽麩胱甘肽之前驅物，麩胱甘肽於預防氧化壓力中扮演重要角色。已顯示大量之牛磺酸可立即為新生兒身體所接受即使與迄今習用之劑量相比。

基於此原因，增加半胱胺酸與牛磺酸於組成物中之相對量，而減少甲硫胺酸之量。半胱胺酸、牛磺酸及甲硫胺酸之總量不超過 5 克/100 克 AA，但至少為 2 克/100 克 AA。

該組成物包括 0.3-1.5 克之半胱胺酸/100 克 AA，較佳為 0.5-1 克/100 克 AA。該組成物進一步包括 0.3-2 克之牛磺酸/100 克 AA，較佳為 0.7-1.5 克/100 克 AA。

由於半胱胺酸於水溶液中為不穩定之游離胺基酸，尤其，不允許熱滅菌處理，半胱胺酸較佳係以前驅物 N-乙醯基-L-半胱胺酸之形式使用。同樣地，本發明之範圍中可包含給予其他形式之前驅物，尤其為寡肽形式。

含有適量之麩醯胺酸及牛磺酸之胺基酸溶液之製備無法不使用穩定且立即可溶之寡肽而完成。兩游離胺基酸之可溶性低。此外，使用游離之麩醯胺酸無法進行熱滅菌處理。基於此理由，過去經常使用麩胺酸作為麩醯胺酸代替物。麩胺酸及麩醯胺酸於體內呈代謝平衡，但僅於某種程度上其可能內因性互換。因此無法將麩胺酸視為完全之麩醯胺酸代替物。已發現給予大量之麩胺酸時具有刺激性作用且對神經細胞之刺激產生過度活化，而可能造成細胞死亡[Barinaga (1990) Science 247:20-22]。反之，已發現增量給予麩醯胺酸時無害。此外，每日所需之麩胺酸劑量可由增加麩醯胺酸之攝取所涵蓋。因此，若適當之高劑量麩醯胺酸可確保基本供給，適當之靜脈營養療法亦可完全不含麩胺酸。基於此原因，本發明組成物中麩醯胺酸之比例量顯著超過迄今之習用量。

該安定性及溶解度之問題可藉由提供寡肽形式之麩醯胺酸予以解決，尤其為三-或二肽。三肽之實例為 $X' - \text{Gln} - X$ 、 $X' - X - \text{Gln}$ 及 $\text{Gln} - X' - X$ 。二肽之實例為 $\text{Gln} - X$

及 X-Gln。X 及 X' 為天然發生之胺基酸，以及較佳係使用丙胺酸及甘胺酸。

同樣地游離胺基酸酪胺酸具有低溶解度之缺點。以往使用保有相同胺基酸樣態之游離酪胺酸時酪胺酸之低溶解度導致必需製備比理想總濃度低約 10% w/w 蛋白質建構單元 (7-15% w/w 蛋白質建構單元) 之胺基酸溶液。因此至今靜脈營養療法之胺基酸溶液中酪胺酸含量經常係由較溶於水之乙醯基-酪胺酸所涵蓋。然而，乙醯基-酪胺酸不易為人體所代謝 [Magnusson 等人 (1989) Metabolism 38:957-961] 尤其為施用至新生兒時。

再次為解決該問題之較佳溶液為提供寡肽形式之酪胺酸，尤其為三-或二肽。三肽之實例為 X' -Tyr-X、X' -X-Tyr 及 Tyr-X' -X。二肽之實例為 Tyr-X 及 X-Tyr。X 及 X' 為天然發生之胺基酸，以及較佳係使用丙胺酸及甘胺酸。

提供上述可立即代謝之寡肽形式之麩醯胺酸及酪胺酸可製備熱滅菌完全之胺基酸溶液，同時，具有高安定性及儲存性。

令人驚訝地發現熱滅菌可於較一般高之滅菌溫度下 ($>121^{\circ}\text{C}$) 進行而具有相同之滅菌效果 (由固定之 F_0 值決定) 以及較大之寡肽安定性。此關聯中滅菌溫度較佳係 $\geq 124^{\circ}\text{C}$ 以及尤其較佳係 $\geq 127^{\circ}\text{C}$ 。該 pH 較佳為 5 至 6.5。使用較高溫之熱滅菌時其可降低停滯時間。較佳之條件下，於經滅菌之產物中可發現較少量之降解產物 (實施例 3)。

關於全靜脈營養療法，本發明之胺基酸溶液可於給予

前與其他靜脈營養成分混合而得一符合所有完全營養需求之組成物。相較於成人，因生長期之故，與體重相關之卡路里需求於早產兒及新生兒、及小孩中係增加的。新生兒體需要 80-190 仟卡/公斤之每日劑量，較佳為 90-120 仟卡/公斤，以及一歲以上之小孩此範圍係落於 75-90 仟卡/公斤，較長之孩童則低於此範圍。此關聯中靜脈營養療法所提供之胺基酸較佳係專門提供蛋白質建構與必需之代謝過程，而非供給一般能量攝取。因此完全之靜脈營養療法中蛋白質建構單元僅提供約 10-20%之能量，30-60%係由碳水化合物，較佳為葡萄糖，提供，以及另外 30-50%係由脂肪提供。電解質、維生素及微量元素構成完整之靜脈營養組成物。

已知胺基酸無法與脂肪及碳水化合物一起儲存因為會引起安定性之問題。因此靜脈營養療法之此等成分僅於給予前立即在無菌條件下混合。因此給予前之混合尤其耗時。該問題已由具有可剝離密封之多室袋所解決如 EP 1396249 中之實施例所述。根據本發明此等系統之利用亦適用於給予 Neoven。

【實施例】

藉由下例實施例可更詳細說明本發明。

實施例 1：

下表指出以 1000 毫升體積為主之本發明之胺基酸溶液之特性。其中提出可能之含量範圍、較佳之含量範圍、較佳之每日劑量及該劑量之特定實例。

1000 毫升輸注溶液：	可能之 含量範圍	較佳之 含量範圍	每公斤較佳之 每日劑量	實例
L-白胺酸	5-20 克	9-12 克	150-610 毫克	10.8 克
L-異白胺酸	3-8 克	4-6 克	90-250 毫克	4.8 克
L-離胺酸	5-15 克	7-10 克	150-450 毫克	8.6 克
L-甲硫胺酸	1-3 克	1.5-2.5 克	30-90 毫克	2.0 克
L-苯丙胺酸	3-5 克	3.3-4 克	90-150 毫克	3.6 克
L-蘇胺酸	3-8 克	5-6 克	90-250 毫克	5.5 克
L-色胺酸	1-4 克	1.5-2.8 克	30-120 毫克	2.2 克
L-纈胺酸	3-8 克	5-6 克	90-250 毫克	5.5 克
L-精氨酸	3-12 克	6-9 克	90-370 毫克	8.0 克
L-組胺酸	1.5-6 克	3-4 克	45-180 毫克	3.2 克
L-丙胺酸	5-15 克	8-12 克	150-450 毫克	9.7 克
甘氨酸	1.5-6 克	2.5-4 克	45-180 毫克	3.2 克
L-酪氨酸	1-4 克	1.5-2.5 克	30-120 毫克	2.0 克*
L-脯氨酸	5-15 克	7-10 克	150-450 毫克	8.6 克
L-絲氨酸	3-8 克	4-6 克	90-250 毫克	5.8 克
L-半胱氨酸(乙醯基)	0.3-1.5 克	0.5-1 克	9-45 毫克	0.7 克 (1.0 克)
L-麩氨酸	9-30 克	11-20 克	250-900 毫克	15.0 克**
L-麩氨酸	0-10 克	0-3 克	0-300 毫克	0 克
牛磺酸	0.3-2 克	0.7-1.5 克	9-60 毫克	1.0 克
AA 克	30-200 克	80-150 克	2-4 克	100.5 克
EAA	15-90 克	30-60 克	0.4-2.8 克	43.0 克
BCAA	7-40 克	15-30 克	0.2-1.2 克	21.1 克
NEAA	20-120 克	45-80 克	0.6-3.6 克	57.5 克
N(氮)	4.8-32	12.8-24	0.32-0.64	16.0 克
pH	5-7	5-6.5		5.8-6.2
滴定酸度[毫莫耳 NaOH]	<40	<35		30
滲透壓[毫滲量/升]	600-1000	700-900		785

*為甘氨酸基-L-酪氨酸之形式

**為 L-丙氨酸基-L-麩氨酸之形式

AA=胺基酸

EAA=必需胺基酸

BCAA=支鏈胺基酸

實施例 2：

小兒病患之完全靜脈營養療法之溶液包括 24 小時以上之每公斤體重之每日劑量之輸注：

12-35 毫升	實施例 1 之胺基酸溶液
20-120 毫升	5-20%葡萄糖溶液
2-15 毫升	脂質溶液
2-3 毫莫耳	鈉
2-3 毫莫耳	鉀
0.1-0.6 毫莫耳	鈣
0.1-0.8 毫莫耳	鎂
0.5-15 微克	維生素 D
2-7 毫克	維生素 E
10-200 微克	維生素 K
10-80 毫克	維生素 C
0.3-1.5 毫克	維生素 B1
0.1-1.5 毫克	維生素 B2
0.1-1.5 毫克	維生素 B6
0.2-1.2 微克	維生素 12
4-18 毫克	菸鹼酸
50-150 微克	葉酸
50-500 微克	鋅
2-3 微克	硒
30-200 微克	鐵

實施例 3：

將 200 克/升之丙胺醯基-麩醯胺酸溶液以 121°C、124°C 及 127°C 之溫度滅菌。該 pH 係於 pH5、pH5.5 及 pH6 間變化。熱滅菌之停滯時間係改變的俾達到 12 至 12.5 間相當之 F0 值，以證實滅菌效果仍為相同程度。F0 值說明滅菌效果及相當於 121.11°C 之停滯時間。為了於更高之溫度下滅菌，減少停滯時間以維持固定之 F0 值。滅菌後，測定二肽丙胺醯基-麩醯胺酸、環-丙胺醯基-麩醯胺酸及 L-焦-丙胺醯基-麩醯胺酸之降解產物的量。此等降解產物之較低

值直接表示該二肽於滅菌期間之安定性。於較高溫度時降解產物之值下降。

滅菌測試之結果顯示於下表。

pH	T _{st}	c-ala-gln [%]	Pyro-glu-ala [%]	F0
5.0	121°C	1.09	0.36	12.1
5.5	121°C	1.31	0.30	12.1
6.0	121°C	1.54	0.28	12.1
5.0	124°C	0.89	0.30	12.5
5.5	124°C	1.08	0.26	12.5
6.0	124°C	1.25	0.24	12.5
5.0	127°C	0.76	0.26	12.5
5.5	127°C	0.9	0.22	12.5
6.0	127°C	1.08	0.21	12.5

實施例 4：

靜脈投予之溶液係由具有可剝離分隔物之二-室袋提供。該袋之其中一室含有本發明之胺基酸溶液以及另一室含有包括葡萄糖、電解質、維生素及微量元素之營養溶液。該組成特別適合一個月至一歲之小兒病患。

組成	較佳範圍	特定實例
毫升體積	100	100.0
AA 克(實施例 1)	2-3	2.4
葡萄糖克	9-15	12.0
Na 毫莫耳	2-3	2.40
K 毫莫耳	1.5-2.5	2.00
Ca 毫莫耳	1-1.8	1.44
Mg 毫莫耳	0.1-0.3	0.20
P 毫莫耳	0.9-1.4	1.12

為了對不同年齡族群之病患提供適當用量，含有相關組成之袋子的尺寸可為 350 毫升、500 毫升及 1000 毫升。

實施例 5：

靜脈投予之溶液係由具有可剝離分隔物之三-室袋提供。該袋之其中一室含有本發明之胺基酸溶液，一室含有包括葡萄糖、電解質、維生素及微量元素之營養溶液。另一室包括脂質乳液。該脂質乳液較佳包括得自大豆油、中-鏈脂肪酸(MCT)、橄欖油及魚油之脂肪。該組成特別適合10-40 公斤且一歲以上之小兒病患。然而，其亦廣泛地認為可適用於年輕病患。

組成	較佳範圍	特定實例
毫升體積	100	100.0
總卡路里	60-100	80
AA 克(實施例 1)	1.5-2.5	2
葡萄糖克	9-15	12
脂肪克(SMOF 脂質)	1.5-2.5	2
Na 毫莫耳	2-2.5	2.22
K 毫莫耳	2-2.5	2.22
Ca 毫莫耳	0.4-0.7	0.56
Mg 毫莫耳	0.05-0.15	0.11
P 毫莫耳	0.6-1	0.78

為了對不同體重等級之病患提供適當用量，含有相關組成之袋子的尺寸可為 1000 毫升及 2000 毫升。

【圖式簡單說明】

無。

【主要元件符號說明】

無。

公告本

十、申請專利範圍：

1. 一種用於靜脈營養療法的小兒胺基酸溶液，其特徵為該胺基酸溶液中每 100 克之胺基酸包括 9-30 克之麩醯胺酸，每 100 克之胺基酸包括 0.3-2 克之牛磺酸，每 100 克之胺基酸包括 1-4 克之酪胺酸，每 100 克之胺基酸包括 0.3-1.5 克之半胱胺酸，每 100 克之胺基酸包括 3-5 克之苯丙胺酸以及每 100 克之胺基酸包括 1-3 克之甲硫胺酸。

2. 如申請專利範圍第 1 項之胺基酸溶液，其中麩醯胺酸係以寡肽形式存在。

3. 如申請專利範圍第 1 項之胺基酸溶液，其中酪胺酸係以具有最多 5 個胺基酸單位之鏈長之寡肽形式存在。

4. 如申請專利範圍第 2 或 3 項之胺基酸溶液，其中該寡肽為二-或三肽。

5. 如申請專利範圍第 1 項之胺基酸溶液，其特徵為麩醯胺酸係以丙胺醯基麩醯胺酸、甘胺醯基麩醯胺酸或其混合物之形式存在。

6. 如申請專利範圍第 1 項之胺基酸溶液，其特徵為酪胺酸係以甘胺醯基酪胺酸、丙胺醯基酪胺酸或其混合物之形式存在。

7. 如申請專利範圍第 1 項之胺基酸溶液，其特徵為該胺基酸溶液最多含有 3 克/升之麩胺酸。

8. 如申請專利範圍第 1 項之胺基酸溶液，其特徵為該胺基酸溶液包括 3-30% w/w 之蛋白質建構單元(building block)。

9. 如申請專利範圍第 1 項之胺基酸溶液，其特徵為酪胺酸與苯丙胺酸之比例係自 1：1 至 1：3。

10. 如申請專利範圍第 1 項之胺基酸溶液，其特徵為半胱胺酸、牛磺酸及甲硫胺酸之合併量為所有胺基酸之 2-5%。

11. 如申請專利範圍第 1 項之胺基酸溶液，其特徵為該胺基酸溶液含有少於 1%之蛋白質或鏈長>5 個胺基酸單位之胜肽。

12. 一種胺基酸溶液之用途，該胺基酸溶液係如申請專利範圍第 1 項所述者，用於製備小兒病患之靜脈營養療法之醫藥組成物。

13. 如申請專利範圍第 12 項之用途，其特徵為該病患患有腸畸形或發炎。

14. 一種胺基酸溶液之用途，該胺基酸溶液係如申請專利範圍第 1 項之所述者，用於製備患有腎病或肝病之病患之靜脈營養療法之醫藥組成物。

15. 一種用於完全靜脈營養療法之醫藥組成物，其特徵在於包含如申請專利範圍第 1-11 項中任一項之胺基酸溶液。

16. 如申請專利範圍第 15 項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物另外包括電解質、維生素及微量元素。

17. 一種醫藥組成物之用途，該醫藥組成物係如申請專利範圍第 15 項所述者，用於製備該用以治療小兒病患之靜脈輸注溶液，

其特徵在於：

該醫藥組成物提供病患每公斤 90-180 仟卡之每日劑量。

18. 一種如申請專利範圍第 1 項之用於靜脈營養療法之無菌胺基酸溶液之製備方法，該溶液中每 100 克之胺基酸包括 9-30 克之寡肽形式之麩醯胺酸，

其特徵在於：

其至少包括於 $\geq 124^{\circ}\text{C}$ 之溫度下熱滅菌處理之步驟。