

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-534323

(P2009-534323A)

(43) 公表日 平成21年9月24日(2009.9.24)

(51) Int.Cl.

A61K 31/185 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61P 3/02 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

F 1

A 6 1 K 31/185
A 6 1 K 31/198
A 6 1 K 37/02
A 6 1 P 3/02
A 6 1 P 1/16

テーマコード(参考)

4 C 0 8 4
4 C 2 0 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-505732 (P2009-505732)
(86) (22) 出願日 平成19年3月5日 (2007.3.5)
(85) 翻訳文提出日 平成20年10月15日 (2008.10.15)
(86) 國際出願番号 PCT/EP2007/001878
(87) 國際公開番号 WO2007/121807
(87) 國際公開日 平成19年11月1日 (2007.11.1)
(31) 優先権主張番号 102006018293.6
(32) 優先日 平成18年4月20日 (2006.4.20)
(33) 優先権主張国 ドイツ(DE)

(71) 出願人 503334080
フレゼニウス カビ ドイチュラント ゲ
ーエムベーハー
ドイツ連邦共和国 6 1 3 5 2 パート
ホンブルク フォア テア ヘーエ エル
ゼークレーナーシュトラーーゼ 1
(74) 代理人 100079049
弁理士 中島 淳
(72) 発明者 プラント、オルトウルート
ドイツ連邦共和国 7 3 7 6 0 オストフ
ィルデルン アルベルト シュバイツァー
シュトラーゼ 2 1
(72) 発明者 エルベ、トルステン
ドイツ連邦共和国 3 5 5 1 0 ブツツバ
ッハ ラングガッセ 6
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】非経口栄養のための小児用アミノ酸溶液

(57) 【要約】

本発明は、小児患者の非経口栄養のためのアミノ酸溶液に関する。該アミノ酸溶液は、より高濃度のグルタミン、チロシン、システインおよびタウリンを提供するが、フェニルアラニンおよびメチオニンの濃度は低い。グルタミンおよびチロシンは、オリゴペプチドの形態で提供される。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

小児患者の非経口栄養のためのアミノ酸溶液であって、前記アミノ酸溶液が 100 g のアミノ酸当たり 9 ~ 30 g のグルタミンと、100 g のアミノ酸当たり 0.3 ~ 2 g のタウリンと、を含むことを特徴とする該アミノ酸溶液。

【請求項 2】

前記アミノ酸溶液が、100 g のアミノ酸当たり 1 ~ 4 g のチロシン、100 g のアミノ酸当たり 0.3 ~ 1.5 g のシステイン、100 g のアミノ酸当たり 3 ~ 5 g のフェニルアラニン、及び 100 g のアミノ酸当たり 1 ~ 3 g のメチオニン、を含むことを特徴とする請求項 1 に記載のアミノ酸溶液。

10

【請求項 3】

グルタミンがオリゴペプチドの形態で存在することを特徴とする、先行請求項のうちいずれか 1 項に記載のアミノ酸溶液。

【請求項 4】

チロシンが 5 アミノ酸単位以下の鎖長を有するオリゴペプチドの形態で存在することを特徴とする、請求項 2 または請求項 3 に記載のアミノ酸溶液。

【請求項 5】

前記オリゴペプチドがジペプチドまたはトリペプチドであることを特徴とする、請求項 3 または請求項 4 に記載のアミノ酸溶液。

20

【請求項 6】

グルタミンがアラニルグルタミン、グリシルグルタミンまたはそれらの混合物の形態で存在することを特徴とする、先行請求項のうちいずれか 1 項に記載のアミノ酸溶液。

【請求項 7】

チロシンがグリシルチロシン、アラニルチロシンまたはそれらの混合物の形態で存在することを特徴とする、請求項 2 ~ 請求項 6 のうちいずれか 1 項に記載のアミノ酸溶液。

【請求項 8】

前記アミノ酸溶液が 3 g / l 以下のグルタミン酸を含むことを特徴とする、先行請求項のうちいずれか 1 項に記載のアミノ酸溶液。

【請求項 9】

前記アミノ酸溶液が 3 ~ 30 % (w / w) のタンパク質構成単位を含むことを特徴とする、先行請求項のうちいずれか 1 項に記載のアミノ酸溶液。

30

【請求項 10】

チロシンとフェニルアラニンとの割合が 1 : 1 ~ 1 : 3 であることを特徴とする、請求項 2 ~ 請求項 8 のうちいずれか 1 項に記載のアミノ酸溶液。

【請求項 11】

前記アミノ酸のシステイン、タウリンおよびメチオニンの総量が全アミノ酸の 2 ~ 5 % であることを特徴とする、請求項 2 ~ 請求項 9 のうちいずれか 1 項に記載のアミノ酸溶液。

【請求項 12】

前記アミノ酸溶液に含まれるタンパク質または 5 アミノ酸単位より長い鎖長を有するペプチドが 1 % 未満であることを特徴とする、先行請求項のうちいずれか 1 項に記載のアミノ酸溶液。

40

【請求項 13】

小児患者の非経口栄養のための医薬組成物の調製のための、請求項 1 に記載のアミノ酸溶液の使用。

【請求項 14】

前記患者が腸の奇形または炎症を患っていることを特徴とする、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 15】

腎疾患または肝疾患を有する患者の非経口栄養のための医薬組成物の調製のための、請

50

求項1に記載のアミノ酸溶液の使用。

【請求項16】

完全非経口栄養のための医薬組成物であって、
a)炭水化物により30~60%のエネルギー、
b)脂肪により30~50%のエネルギー、
c)請求項1記載のアミノ酸溶液により10~20%のエネルギー、
を提供することを特徴とする、該医薬組成物。

【請求項17】

前記栄養組成がさらに電解質、ビタミンおよび微量元素を含むことを特徴とする、請求項16に記載の医薬組成物。

10

【請求項18】

小児患者の治療のための非経口輸液の調製のための請求項16に記載の医薬組成物の使用であって、前記輸液が前記患者の体重1kg当たり90~180kcalの1日量を含むことを特徴とする、該使用。

【請求項19】

100gのアミノ酸当たり7~30gのグルタミンをオリゴペプチドの形態で含む非経口栄養のための滅菌アミノ酸溶液の調製方法であって、124以上的温度における加熱滅菌の工程を少なくとも含むことを特徴とする、該方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本発明は、請求項1の序文に記載のアミノ酸を含む、非経口栄養のためのアミノ酸溶液に関する。該溶液は、非経口栄養補給物として、又は他の栄養液との組み合わせによる完全非経口栄養(TPN)として、特に、未熟児、新生児、乳児及び幼児の非経口栄養に適する。本発明はまた、前記アミノ酸溶液を調製するための方法にも関する。

【背景技術】

【0002】

完全栄養(complete nutrition)を経口経路または経腸経路で確保することが出来ない場合は、完全又は補助的な非経口栄養療が必要である。この場合、食物は静脈経路により摂取される。これは特に消化管閉塞が有る場合に必要である。未熟児、新生児、乳児及び幼児においては、腸の奇形又は炎症が頻繁に生ずる。その例としては、クローン病、潰瘍性大腸炎等の炎症性腸疾患；及び胃腸瘻；悪性腸疾患；短腸症候群；又は誕生時の腸の不適切な発達が挙げられる。非経口栄養はまた、周術期領域(operative area)において、集中治療の患者において、敗血症又は治療抵抗性の下痢の場合においても適用されうる。

30

【0003】

乳児及び幼児のための適切なアミノ酸溶液は、成人用のアミノ酸溶液とは、アミノ酸パターンに求められる事項において大きく相違している。体重当たりで、幼児は明らかにより多くのアミノ酸を必要とする。幼児の代謝も成人のものとは異なっている。成人にとって必須ではないと見なされる各種アミノ酸には、未熟児及び新生児、並びに幼児においては必須であると見なされるべきものがある。なぜなら、人体自ら、これらのアミノ酸を十分な量で合成できるようになるのはある年齢以上になってからだからである。他のアミノ酸は、幼児にも合成出来るが、該合成は、成人の場合と比べ低い速度で起こる。従って、成人用に作られたアミノ酸溶液が未熟児及び新生児、並びに幼児に対して用いられた場合、特定のアミノ酸の欠乏及び/又は過剰の徵候が生ずる恐れがある。これは、特にグルタミン、チロシン、システイン、タウリン、メチオニン及びフェニルアラニンのアミノ酸において当てはまる。

40

【0004】

アミノ酸代謝は、特に未熟児及び新生児においてまだ完全に発達しておらず、未熟な人体にとって任意の異常を補償することはより困難であるので、前記混合物のバランスは特

50

に重要である。欠乏により起こり得る徵候を軽減し得るような、自身の一定の蓄えがまだ蓄積されていないため、未熟児及び新生児に関して、並びに必要なら幼児に関しても、正確かつ継続的な非経口栄養が特に重要であると見なされるべきである。2歳を超えて初めて子供の代謝は成人のものに近づき始める。本発明のアミノ酸溶液は、特に小児患者のニーズに適合したものであるが、代謝の病態生理学的变化によって同様の欠乏の徵候が生じ得る成人への使用も想定される。これは特に、腎疾患又は肝疾患有する患者において当てはまる。

【0005】

従って、以下に詳細に記載する各種基準を考慮しつつ、未熟児及び新生児、並びに幼児の非経口栄養のためのアミノ酸溶液のアミノ酸パターンを再定義することが不可欠である。これに関連して、個々のアミノ酸の量が重要なだけではなく、投与の様式及び上記溶液の調製に関する良好な技術移転も重要であり、これは特に滅菌条件について当てはまる。

【0006】

E P 0 1 4 8 6 8 0 A 1 は、非経口栄養における小児の要求に適したアミノ酸溶液を記載している。システイン、タウリン及びチロシンのアミノ酸が準必須アミノ酸であるとされている。

【0007】

D E 2 5 3 1 2 0 1 A 1 は、非経口小児用アミノ酸溶液を用いて適切な窒素バランスを得る方法を示している。また、タンパク質加水分解物の投与と比較した、適量の遊離アミノ酸を投与する事の利点についても議論している。

【0008】

W O 9 1 / 1 6 0 6 7 A 1 は、小児用途に用いることが出来る、非経口栄養溶液のためのオリゴペプチドの使用について記載している。

【0009】

オリゴペプチド、特にトリプチド及びジペプチドの、非経口栄養用アミノ酸溶液への一般的な使用、およびそれに伴う溶解性及び製品安定性における有益な効果は、U S 5 4 3 2 1 6 0 、D E 3 1 0 8 0 7 9 C 2 、E P 0 0 8 7 7 5 1 A 1 及び E P 0 0 8 7 7 5 0 B 1 に記載されている。

【0010】

上述の公報においては、アミノ酸を提供するためのオリゴペプチドを使用することによって、先に報告された量とは異なる量ではあるが新生児の身体の発育により適した量の、特定のアミノ酸を投与することが可能であることは明らかにされていない。

【特許文献1】欧州特許出願公開第0148680号明細書

【特許文献2】西獨国特許出願公開第2531201号明細書

【特許文献3】国際公開第91/16067号パンフレット

【特許文献4】米国特許第5432160号明細書

【特許文献5】西獨国特許第3108079号明細書

【特許文献6】欧州特許出願公開第0087751号明細書

【特許文献7】欧州特許第0087750号明細書

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

従って本発明は、未熟児並びに新生児、乳児及び幼児の要求に特に適したアミノ酸パターンを有し、適切な量及び比率で必要なすべてのアミノ酸を与える、非経口栄養のためのアミノ酸溶液を提供する目的に基づく。これに関連して、十分な量のグルタミン、チロシン、システイン及びタウリンのアミノ酸を、容易に代謝可能な形態で提供し、それに伴い、グルタミン酸、フェニルアラニン及びメチオニンのアミノ酸を減少させることに特に着目する。

【課題を解決するための手段】

【0012】

10

20

30

40

50

前記目的は、請求項1に記載のように、小児患者の非経口栄養のためのアミノ酸溶液を提供すること、および請求項13に記載の使用によって達成される。

【0013】

本発明のさらなる目的は、全ての必要なアミノ酸を適切な量及び比率で与える、完全非経口栄養の提供に関する。

【0014】

前記目的は、請求項16に記載の医薬組成物を提供すること、および請求項18に記載の使用によって達成される。

【0015】

本発明の溶液の滅菌法の最適化と関連したさらなる目的は、請求項18により達成される。

10

【0016】

好適な態様は、従属請求項に示される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0017】

未熟児及び新生児の体重及び発育状態に依存するが、非経口栄養においては、体重(BW)1kgで1日当たり、100～160mlの容量を超過すべきではない。一方、投与時の局所的な過剰濃度を回避し、他方ではこれによって体積限界を超えるようなことなしに、炭水化物、脂肪、電解質、ビタミン及び微量元素の溶液等の他の成分との混和性を確実にするために、前記アミノ酸溶液は3～30%(w/w)タンパク質構成単位、好ましくは5～20%(w/w)タンパク質構成単位、特に好ましくは7～15%(w/w)タンパク質構成単位を含む。該タンパク質構成単位は、好ましくは遊離アミノ酸、ジペプチド又はトリペプチドの形態であり、5鎖長を超える鎖長のペプチド又はタンパク質の含有量は、該タンパク質構成単位の5%未満、好ましくは1%未満である。

20

【0018】

未熟児並びに新生児、乳児及び幼児の非経口栄養のための前記アミノ酸溶液は、成人の非経口栄養のための通常のアミノ酸溶液とは、量的な内容及びアミノ酸パターンにおいて異なる。

【0019】

体重が一定で、タンパク質の合成及び分解の平衡がほぼ保たれている成人とは対照的に、未熟児及び新生児、並びに幼児においては、体重が急速に増加するため、合成が明らかに優位となる必要がある。この理由から、これらの患者におけるアミノ酸の1日の所要量は、体重当たりでは成人と比較して際立って増加する。小児患者の1日の全所要量を満たすための、前記アミノ酸溶液により投与されるタンパク質構成単位の1日量は、体重1kg当たり2～4g、好ましくは2.5～3.5gである。通常の見積もりにおいては、体重1kg当たり3gのタンパク質構成単位という量が用いられる。

30

【0020】

示される全てのアミノ酸は、遊離型又は前駆体の形態で提供され得る。該アミノ酸が前駆体の形態で提供される場合、記載されるアミノ酸の量は、該前駆体のアミノ酸部分だけに関するものである。全ての場合において、左旋性のアミノ酸が好ましく用いられる。

40

【0021】

未熟児及び新生児、並びに幼児では1日の所要量が増えるということ以外にも、各種アミノ酸が成人と比較すればゆっくりとした速度で生成及び/又は分解されるという点において、代謝が成人のものと特有の異なり方をしている。成人においては内在的に合成されるため非必須であると考えられている一部のアミノ酸は、未熟児及び新生児、並びに幼児においては内在的に十分に生成されず、従ってこれらの場合は、必須又は準必須であると考える必要がある。よって、その供給が特に重要である前記アミノ酸は、システイン、チロシン、グルタミン及びタウリンである。フェニルアラニン及びメチオニンを含む他のアミノ酸は、未熟児及び新生児、並びに幼児においてはゆっくりした速度でしか分解されない。

50

【0022】

グルタミンは、最も一般的に存在するアミノ酸である。グルタミンは、血漿及び筋肉に多量に存在する。グルタミンは、特に、高い有糸分裂速度を有する細胞において、不可欠であると見なされる。このような細胞には、例えばリンパ球や腸細胞といった細胞が含まれる。従って、グルタミンを適切に供給することは、とりわけ、機能的な免疫機構を保証する。さらに、グルタミンは、筋肉量を構築・維持するために重要である。新生児の身体自らは、グルタミンを十分量産生することが出来ないため、非経口栄養の際に、このアミノ酸を適切に供給することは特に重要である。このことは、プリン及びピリミジンの合成との関連においてもあてはまる。グルタミンは、これらのDNA構成要素の前駆体である。従って、グルタミンは、細胞分裂が頻繁に起こっている、未熟児及び新生児、並びに幼児の成長過程の身体において、特に重要である。これに加え、グルタミンは、抗酸化物質として重要な役割を持つグルタチオンの前駆体である。

10

【0023】

前記の理由から、本発明の非経口組成物は、グルタミンを、100gのアミノ酸(AA)当たり9~30g、好ましくは11~25g、特に好ましくは13~20gという高い割合で含む。体重1kg当たりに用いられるグルタミンの1日量は、0.25~0.90g、好ましくは0.3~0.75g、特に好ましくは0.39~0.6gである。

20

【0024】

成人にとって非必須であると見なされる他のアミノ酸であるチロシンは、未熟児及び新生児、並びに幼児においては、少なくともある程度は必須アミノ酸であると見なされるべきである。新生児の身体がフェニルアラニンからチロシンを合成する能力は、極めて限定的であるか、又は存在しない。前記合成に必要な酵素であるフェニルアラニン水酸化酵素の発現が不十分であることがその理由である。その結果、成人の身体と比べてフェニルアラニンの分解も、同時に減少している。チロシンは、タンパク質を構築するための構成単位としての一般的機能を有する以外に、ノルエピネフリン、ドーパミン、チロキシン、及び他のホルモン類の前駆体もある。従って、チロシンの適切な供給は、制御されたホルモンバランス及び神経系の構造にとって極めて重要である。

20

【0025】

前記理由から、前記非経口組成物は、容易に代謝可能なチロシンを、100gのアミノ酸当たり1~4g、好ましくは1.2~3g、及び特に好ましくは1.5~2.5gという高い割合で含む。体重1kg当たりに用いられるチロシンの1日量は、30~120mg、好ましくは35~90mg、特に好ましくは45~75mgである。

30

【0026】

チロシン及びフェニルアラニンは、組織内への輸送経路に関して互いに競合している。従って、フェニルアラニンの量が上昇すると、チロシンの取り込みが阻害される。フェニルアラニンの分解が低減していること、そしてまた一方で、他のアミノ酸(AA)に対して芳香族アミノ酸の総量を一定に維持するため、本発明のアミノ酸溶液中のフェニルアラニンの量は減らされている。芳香族アミノ酸の総量は、100gのAA当たり7g、好ましくは100gのAA当たり6g、特に好ましくは100gのAA当たり5.6gを超えるべきではない。

40

前記非経口組成物は、100gのAA当たり3~5g、好ましくは100gのAA当たり3.3~4g、特に好ましくは100gのAA当たり3.5~3.8gのフェニルアラニンを含む。チロシンとフェニルアラニンとの割合は、1:1~1:3、好ましくは1:1.3~1:2.5、特に好ましくは1:1.5~1:2である。

【0027】

未熟児、新生児、及び幼児においては、システインスルフィン酸デカルボキシラーゼ及びシスタチオナーゼ(cystathionase)の酵素活性が低いため、硫黄転移代謝はほとんど検出出来ない。従って、メチオニンからのシステインの合成、及びシステインからのタウリンの合成は、非常に低い速度でしか起こらないか、又は全く起こらない。そのため、システイン及びタウリンは、新生児の身体にとって必須であると見なされるべ

50

きである。しかし、タウリンは、未熟児及び新生児、並びに幼児の発育において、中枢神経系、消化器系、視覚及び聴覚の発達、並びに一般的に細胞内の、特に神経細胞内のカルシウムバランスに対し、特に重要な役割を担う。同様に、システインはタンパク質の構成単位として機能することに加え、さらに酸化ストレスを阻害するための重要な役割を担うトリペプチドであるグルタチオンの前駆体としても働く。多量のタウリンは、従来の慣例的な用量と比較しても、新生児の身体に受け入れられやすいことが明らかになってきている。

【0028】

このため、前記組成物中のシステイン及びタウリンの相対量は多くなっており、一方メチオニンの量は少なくなっている。システイン、タウリン及びメチオニンの総量は、100 g の AA 当たり 5 g を超えることはないが、100 g の AA 当たり少なくとも 2 g である。

10

【0029】

前記組成物は、100 g の AA 当たり 0.3 ~ 1.5 g、好ましくは 100 g の AA 当たり 0.5 ~ 1 g のシステインを含む。該組成物は、さらに、100 g の AA 当たり 0.3 ~ 2 g、好ましくは 100 g の AA 当たり 0.7 ~ 1.5 g のタウリンを含む。

【0030】

水溶液中で、システインは遊離アミノ酸として不安定であり、特に、加熱滅菌が出来ないため、好ましくは、システインは前駆体である N - アセチル - L - システインの形態で用いられる。他の前駆体の形態での投与、特に、オリゴペプチドの形態での投与も同様に、本発明の範囲内において可能である。

20

【0031】

適切な量のグルタミン及びチロシンを含んだアミノ酸溶液の調製は、安定かつ易溶性のオリゴペプチドを用いなければ不可能であった。両遊離アミノ酸の溶解性は低い。また、遊離グルタミンを使用すると加熱滅菌が出来ない。このため、これまでには、グルタミンの代替物として、グルタミン酸が用いられたことが多かった。グルタミン酸及びグルタミンは、体内で代謝平衡を保っているが、内因性の相互変換は、一定の範囲でしか可能でない。従って、グルタミン酸を完全なグルタミン代替物と見なすことは出来ない。多量のグルタミン酸の投与は、興奮性の効果をもたらし、神経細胞の刺激における過活性が引き起こされ、細胞死が引き起こされ得ることが見いだされている (Barinaga (1990) Science 247: 20 ~ 22)。それに対し、過剰量のグルタミン投与は、有害ではないということが明らかとなっている。また、グルタミン酸の 1 日の必要量は、グルタミンの過剰摂取により確実に賄われ得る。従って、グルタミン酸が全く含まれていなくても、適切な高用量のグルタミンによってその基本的な供給量が確保されれば、適切な非経口栄養が可能である。このことから、本発明の組成物におけるグルタミン量の割合も、これまでに用いられてきた量を明確に超えるものである。

30

【0032】

安定性及び溶解性の問題は、グルタミンをオリゴペプチド、特にトリペプチド又はジペプチドの形態で提供することにより解決される。トリペプチドの例としては、X' - G1n - X、X' - X - G1n、及び G1n - X' - X が挙げられる。ジペプチドの例としては、G1n - X 及び X - G1n が挙げられる。X 及び X' は任意の天然アミノ酸であり、アラニン及びグリシンが好ましく用いられる。

40

【0033】

遊離アミノ酸チロシンも同様に、低い溶解性という不都合を有する。チロシンのこの低い溶解性により、従来、同一のアミノ酸パターンを保持しながら遊離チロシンを用いる際には、約 10 % (w/w) タンパク質構成単位 (7 ~ 15 % (w/w) タンパク質構成単位) という理想濃度よりも、低い総濃度でアミノ酸溶液を調製する必要性があった。従って、非経口栄養のためのアミノ酸溶液中のチロシン含有量は、これまで、より溶解性が高いアセチルチロシンによって賄われる場合が多かった。しかし、アセチルチロシンは人体で十分に代謝されず (Magnusson 他 (1989) Metabolism 350

8 : 9 5 7 ~ 9 6 1)、このことは、特に新生児の身体において当てはまる。

【 0 0 3 4 】

前記問題に対する好ましい解決策は、この場合もやはりチロシンをオリゴペプチド、特にトリペプチド又はジペプチドの形態で提供することにある。トリペプチドの例としては、 $X' - Tyr - X$ 、 $X' - X - Tyr$ 、及び $Tyr - X' - X$ が挙げられる。ジペプチドの例としては、 $Tyr - X$ 及び $X - Tyr$ が挙げられる。 X 及び X' は、任意の天然アミノ酸であり、アラニン及びグリシンが好ましく用いられる。

【 0 0 3 5 】

上述の、速やかに代謝可能なオリゴペプチドの形態で、グルタミン及びチロシンを提供することにより、高い安定性及び貯蔵性も同時に有する、加熱滅菌された完全アミノ酸溶液を調製できる。

【 0 0 3 6 】

驚くべき事に、オリゴペプチドのより高い安定性により、通常より高い(121より高い)滅菌温度において、同様の滅菌効率(F_0 値が一定であることを示す)での加熱滅菌が可能なことが明らかになった。このため滅菌温度は、好ましくは124以上、特に好ましくは127以上である。 pH は、好ましくは5~6.5の間である。より高温が用いられる場合、加熱滅菌の保持時間を減らすことが出来る。好ましい条件下において、滅菌した産物中において、明らかにより少量の分解産物しか見いだされなかった(実施例3)。

【 0 0 3 7 】

完全非経口栄養のために、本発明のアミノ酸溶液は、投与前に、他の非経口栄養成分と混合され、完全栄養のための全ての要求を満たす組成物とすることが出来る。成人と比べ、成長期である未熟児及び新生児、並びに幼児においては、体重当たりのカロリー必要量は増加する。新生児の身体は、80~190 kcal/kg、好ましくは90~120 kcal/kgの1日量を必要とし、1歳を超えた幼児では、この範囲は75~90 kcal/kgに低下し、より大きな子供では、この範囲よりも低くなる。これに関連して、非経口栄養療法において提供される前記アミノ酸は、タンパク質構成と必要な代謝プロセスを意図したものであることが好ましく、一般的なエネルギー摂取の役割を果たすことは意図されないことが好ましい。従って、完全非経口栄養は、タンパク質構成単位としては、約10~20%のエネルギーを提供するのみであり、30~60%のエネルギーは炭水化物、好ましくはグルコースにより提供され、さらに30~50%のエネルギーは脂肪により提供される。電解質、ビタミン及び微量元素により、前記非経口栄養成分が完成する。

【 0 0 3 8 】

安定性の問題が生じることから、アミノ酸は脂肪及び炭水化物と共に貯蔵できないことが知られている。従って、前記非経口栄養中のこれらの成分は、無菌条件下において投与の直前になってから混合される。そのため、このような投与前の混合は、特に多大な時間を要する。この問題は、例えば、EP 1396249に記載されるような、剥離可能なシールを有したマルチチャンバーバッグ(multi chamber bag)により解決された。このようなシステムの使用は、本発明のNeovenの投与にも適している。

【 0 0 3 9 】

本発明を以下の実施例によりさらに詳細に説明する。

【 0 0 4 0 】

実施例 1

本発明のアミノ酸溶液の特性を、以下の表に1000mlの容量を基準として示す。可能な量の範囲、好ましい量の範囲、好ましい1日量、及び量の具体例を示した。

【 0 0 4 1 】

10

20

30

40

【表1】

1000ml輸液:	可能な量の範囲	好ましい量の範囲	好ましい1kg当たりの1日量	例
L-ロイシン	5~20 g	9~12 g	150~610 mg	10.8 g
L-イソロイシン	3~8 g	4~6 g	90~250 mg	4.8 g
L-リジン	5~15 g	7~10 g	150~450 mg	8.6 g
L-メチオニン	1~3 g	1.5~2.5 g	30~90 mg	2.0 g
L-フェニルアラニン	3~5 g	3.3~4 g	90~150 mg	3.6 g
L-スレオニン	3~8 g	5~6 g	90~250 mg	5.5 g
L-トリプトファン	1~4 g	1.5~2.8 g	30~120 mg	2.2 g
L-バリン	3~8 g	5~6 g	90~250 mg	5.5 g
L-アルギニン	3~12 g	6~9 g	90~370 mg	8.0 g
L-ヒスチジン	1.5~6 g	2~4 g	45~180 mg	3.2 g
L-アラニン	5~15 g	8~12 g	150~450 mg	9.7 g
グリシン	1.5~6 g	2.5~4 g	45~180 mg	3.2 g
グリシル-L-チロシン	0.7~5 g	2~3.3 g	20~150 mg	2.7 g
L-チロシン	1~4 g	1.5~2.5 g	30~120 mg	2.0 g*
L-プロリン	5~15 g	7~10 g	150~450 mg	8.6 g
L-セリン	3~8 g	4~6 g	90~250 mg	5.8 g
L-システイン(アセチル)	0.3~1.5 g	0.5~1 g	9~45 mg	0.7 g(1.0 g)
L-アラニル-L-グルタミン	10~44 g	17~30 g	0.3~1.3 g	22.0 g
L-グルタミン	9~30 g	11~20 g	250~900 mg	15.0 g**
L-グルタミン酸	0~10 g	0~3 g	0~300 mg	0
タウリン	0.3~2 g	0.7~1.5 g	9~60 mg	1.0 g
AA g	30~200 g	80~150 g	2~4 g	100.5 g
EAA	15~90 g	30~60 g	0.4~2.8 g	43.0 g
BCAA	7~40 g	15~30 g	0.2~1.2 g	21.1 g
NEAA	20~120 g	45~80 g	0.6~3.6 g	57.5 g
N(窒素)	4.8~32	12.8~24	0.32~0.64	16.0 g
pH	5~7	5~6.5		5.8~6.2
滴定酸度 [mmol NaOH]	<40	<35		30
モル浸透圧濃度 [mosmol/l]	600~1000	700~900		785

【0042】

* L-アラニル-L-グルタミンの形態で

**グリシル-L-チロシンの形態で

AA = アミノ酸

EAA = 必須アミノ酸

10

20

30

40

50

B C A A = 分岐鎖アミノ酸

【0043】

実施例2

小児患者の完全非経口栄養のための溶液に含まれる、24時間にわたる輸液における体重1kg当たりの1日量：

【0044】

【表2】

12～35ml	実施例1に記載のアミノ酸溶液
20～120ml	5～20%グルコース溶液
2～15ml	脂質溶液
2～3mmol	ナトリウム
2～3mmol	カリウム
0.1～0.6mmol	カルシウム
0.1～0.8mmol	マグネシウム
0.5～15μg	ビタミンD
2～7mg	ビタミンE
10～200μg	ビタミンK
10～80mg	ビタミンC
0.3～1.5mg	ビタミンB1
0.1～1.5mg	ビタミンB2
0.1～1.5mg	ビタミンB6
0.2～1.2μg	ビタミンB12
4～18mg	ナイアシン
50～150μg	葉酸
50～500μg	亜鉛
2～3μg	セレン
30～200μg	鉄

10

20

30

40

【0045】

実施例3

200g/lのアラニル-グルタミン溶液を、121、124、及び127の温度で滅菌した。pHはpH5、pH5.5、及びpH6の間で変化させた。加熱滅菌の保持時間は、F0値が12～12.5の間で落ち着くように変化させた（滅菌効率が同水準を保っていることを示す）。F0値は、滅菌効率を表すもので、121.11における保持時間に相当する。より高温での滅菌においては、一定のF0値を維持するように保持時間を減らした。滅菌後、ジペプチドであるアラニル-グルタミンの分解産物である、シクロ-アラニル-グルタミン及びL-ピロ-アラニル-グルタミンの量を測定した。これら分解産物の値の低さは、滅菌時の該ジペプチドの安定性を示す直接的な指標となる。分解産物に対する該値は、温度が高くなると低下した。

上記滅菌試験の結果を、以下の表に示す。

【0046】

【表3】

pH	滅菌温度	シクローアラニル-グルタミン [%]	ピローアラニル-グルタミン [%]	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

【0047】

実施例4

非経口投与のための溶液を、剥離可能な隔壁を有する2-chamber bag中に作成する。該バッグの一方のチャンバーには、本発明のアミノ酸溶液が含まれ、もう一方のチャンバーには、グルコース、電解質、ビタミン及び微量元素を含んだ栄養溶液が含まれる。該組成物は、特に生後1ヶ月から1歳の小児患者に適している。

【0048】

【表4】

組成物	好ましい範囲	具体例
1ml中の容量	100	100.0
AA g (実施例1のもの)	2~3	2.4
グルコース g	9~15	12.0
Na mmol	2~3	2.40
K mmol	1.5~2.5	2.00
Ca mmol	1~1.8	1.44
Mg mmol	0.1~0.3	0.20
P mmol	0.9~1.4	1.12

【0049】

対応する組成物の入った容器は、様々な年齢層の患者に適切な量を提供するため、350ml、500ml、及び1000mlのサイズで提供されうる。

【0050】

実施例5

非経口投与のための溶液を、剥離可能な隔壁を有する3-chamber bag中に作成する。該バッグの1つのチャンバーには、本発明のアミノ酸溶液が含まれ、1つのチャンバーには、グルコース、電解質、ビタミン及び微量元素を含んだ栄養溶液が含まれる。残りのチャンバーには、脂質乳剤が含まれる。該脂質乳剤は、好ましくは大豆油、中鎖脂肪酸(MCT)、オリーブ油及び魚油由来の脂肪を含む。該組成物は、特に10~40kgの体重で、1歳を超えた小児患者に適している。しかし、より若齢の患者にも適していると一般的に推定され得る。

【0051】

【表5】

組成物	好ましい範囲	具体例
1ml中の容量	100	100
総熱量	60~100	80
AA g (実施例1のもの)	1.5~2.5	2
グルコース g	9~15	12
脂肪 g (SMOF lipid)	1.5~2.5	2
Na mmol	2~2.5	2.22
K mmol	2~2.5	2.22
Ca mmol	0.4~0.7	0.56
Mg mmol	0.05~0.15	0.11
P mmol	0.6~1	0.78

【0052】

対応する組成物の入った容器は、様々な体重クラスの患者に適切な量を提供するため、1000ml及び2000mlのサイズで提供されうる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				
				International application No PCT/EP2007/001878
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/00 A23L1/29 A23L1/305 A61K31/198 A61K38/05 ADD. A61P1/00 A61P13/12				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A23L A61P				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, FSTA, BIOSIS, MEDLINE				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
X	LACEY JM ET AL: "The effects of glutamine-supplemented parenteral nutrition in premature infants" JPEN, vol. 20, no. 1, 1996, pages 74-80, XP009083795 pages 74-75 tables I,II table I -----			1,2, 8-13, 16-18
Y	EP 0 087 750 A2 (PFRIMMER PHARMA [DE] KABI PHARMACIA GMBH [DE]) 7 September 1983 (1983-09-07) cited in the application page 2, lines 7-29 page 3, lines 10-25 examples 1-3 -----			3-6
Y				3-6
				-/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed				
Date of the actual completion of the international search 15 May 2007		Date of mailing of the International search report 04/06/2007		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Couzy, François		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2007/001878

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 432 160 A (HARA TAKAHIRO [JP] ET AL) 11 July 1995 (1995-07-11) cited in the application column 1, lines 8-10, 46-50 tables 2,3 example 1 -----	3-6
A	----- WO 91/16067 A (RES CORP TECHNOLOGIES INC [US]) 31 October 1991 (1991-10-31) cited in the application page 1, line 5 - page 2, line 2 page 12, line 21 - page 15, line 2 -----	19
A	US 5 561 111 A (GUERRANT RICHARD L [US] ET AL) 1 October 1996 (1996-10-01) column 2, line 56 - column 4, line 37 -----	3-5 1-18
A	WO 2005/030242 A (UNIV FLORIDA [US]; NEU JOSEF [US]; GRANT MARIA B [US]) 7 April 2005 (2005-04-07) pages 15-20 -----	16-18
A	WO 92/09277 A (KABI PHARMACIA AB [SE]) 11 June 1992 (1992-06-11) page 1, lines 4-23 page 5, lines 3-5 -----	19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2007/001878

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See the supplemental sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2007/001878

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The International Searching Authority has found that the international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims 1-18**Amino acid solution and uses of said solution.**

2. Claim 19**Production method of a sterile amino acid solution.**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2007/001878

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 0087750	A2	07-09-1983	DE	3206784 A1	01-09-1983
US 5432160	A	11-07-1995	JP	6227974 A	16-08-1994
			WO	9416688 A1	04-08-1994
WO 9116067	A	31-10-1991	AU	7775591 A	11-11-1991
			CA	2081023 A1	24-10-1991
			EP	0608217 A1	03-08-1994
			IE	911351 A1	23-10-1991
			JP	5507472 T	28-10-1993
US 5561111	A	01-10-1996	NONE		
WO 2005030242	A	07-04-2005	CA	2538680 A1	07-04-2005
			WO	2005030243 A1	07-04-2005
WO 9209277	A	11-06-1992	AU	8931391 A	25-06-1992
			SE	9003844 A	04-06-1992

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP2007/001878

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. A61K9/00 A23L1/29 A23L1/305 A61K31/198 A61K38/05
ADD. A61P1/00 A61P13/12

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
A61K A23L A61P

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, FSTA, BIOSIS, MEDLINE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	LACEY JM ET AL: "The effects of glutamine-supplemented parenteral nutrition in premature infants" JPEN, Bd. 20, Nr. 1, 1996, Seiten 74-80, XP009083795 Seiten 74-75 Tabellen I,II Tabelle I	1,2, 8-13, 16-18
Y	EP 0 087 750 A2 (PFRIMMER PHARMA [DE] KABI PHARMACIA GMBH [DE]) 7. September 1983 (1983-09-07) In der Anmeldung erwähnt Seite 2, Zeilen 7-29 Seite 3, Zeilen 10-25 Beispiele 1-3	3-6
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Bemerkung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
15. Mai 2007	04/06/2007
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Couzy, François

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/001878

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der In Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 5 432 160 A (HARA TAKAHIRO [JP] ET AL) 11. Juli 1995 (1995-07-11) in der Anmeldung erwähnt Spalte 1, Zeilen 8-10, 46-50 Tabellen 2,3 Beispiel 1 -----	3-6
A	WO 91/16067 A (RES CORP TECHNOLOGIES INC [US]) 31. Oktober 1991 (1991-10-31) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 5 – Seite 2, Zeile 2 Seite 12, Zeile 21 – Seite 15, Zeile 2 -----	19
Y	US 5 561 111 A (GUERRANT RICHARD L [US] ET AL) 1. Oktober 1996 (1996-10-01) Spalte 2, Zeile 56 – Spalte 4, Zeile 37 -----	3-5
A	US 5 561 111 A (GUERRANT RICHARD L [US] ET AL) 1. Oktober 1996 (1996-10-01) Spalte 2, Zeile 56 – Spalte 4, Zeile 37 -----	1-18
A	WO 2005/030242 A (UNIV FLORIDA [US]; NEU JOSEF [US]; GRANT MARIA B [US]) 7. April 2005 (2005-04-07) Seiten 15-20 -----	16-18
A	WO 92/09277 A (KABI PHARMACIA AB [SE]) 11. Juni 1992 (1992-06-11) Seite 1, Zeilen 4-23 Seite 5, Zeilen 3-5 -----	19

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2007/001878

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der Internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle Internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Internationales Aktenzeichen PCT/EP2007 /001878

WEITERE ANGABEN	PCT/ISA/ 210
Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:	
1. Ansprüche: 1-18 <u>Aminosäurelösung und Verwendungen dieser Lösung</u> —	
2. Anspruch: 19 <u>Herstellungsverfahren einer sterilen Aminosäurelösung</u> —	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören				Internationales Aktenzeichen PCT/EP2007/001878	
Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung	
EP 0087750	A2 07-09-1983	DE	3206784 A1	01-09-1983	
US 5432160	A 11-07-1995	JP WO	6227974 A 9416688 A1	16-08-1994 04-08-1994	
WO 9116067	A 31-10-1991	AU CA EP IE JP	7775591 A 2081023 A1 0608217 A1 911351 A1 5507472 T	11-11-1991 24-10-1991 03-08-1994 23-10-1991 28-10-1993	
US 5561111	A 01-10-1996	KEINE			
WO 2005030242	A 07-04-2005	CA WO	2538680 A1 2005030243 A1	07-04-2005 07-04-2005	
WO 9209277	A 11-06-1992	AU SE	8931391 A 9003844 A	25-06-1992 04-06-1992	

フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I テーマコード(参考)
A 6 1 P 13/12 (2006.01) A 6 1 P 13/12

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72) 発明者 アハライトナー、ゲオルク
オーストリア国 アー - 8 0 1 0 グラーツ アム ラングエーデルヴェー 3 2

(72) 発明者 ファイヒティンガー、ノルベルト
オーストリア国 アー - 8 0 1 0 グラーツ ツヴェルクガッセ 7

F ターム(参考) 4C084 AA02 BA16 BA17 BA23 DC50 MA02 MA52 NA14 ZA751 ZA811
ZC211
4C206 AA01 FA08 FA53 GA20 JA58 JA80 MA03 MA04 MA72 NA14
ZA75 ZA81 ZC21