

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2009-0010050 (43) 공개일자 2009년01월28일
<p>(51) Int. Cl.<sup>9</sup>  <i>A61K 31/198</i> (2006.01) <i>A61K 9/08</i> (2006.01)  <i>A61P 13/12</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2008-7027628  (22) 출원일자 2008년11월11일  심사청구일자 없음  번역문제출일자 2008년11월11일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2007/001878  국제출원일자 2007년03월05일  (87) 국제공개번호 WO 2007/121807  국제공개일자 2007년11월01일</p> <p>(30) 우선권주장  10 2006 018 293.6 2006년04월20일 독일(DE)</p>		<p>(71) 출원인  <b>프레제니우스 카비 도이치란트 게엠베하</b>  독일 61352 바트 홈부르크 파우.테.하. 엘제 크뢰너 스트라쎄 1</p> <p>(72) 발명자  <b>브랜트, 오르트루드</b>  독일, 오스트필덴 73760, 앨버트 슈바이처 스트라쎄 21  <b>에르베, 톨스틴</b>  독일, 버즈바흐 35510, 랭가쎄 6  (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인  <b>황이남</b></p>

전체 청구항 수 : 총 19 항

#### (54) 비경구적 영양법용 소아 아미노산액

#### (57) 요약

본 발명은 소아 환자의 비경구적 영양법용 아미노산액에 관한 것이다. 상기 아미노산액은 글루타민, 타이로신, 시스테인 및 타우린의 농도가 증가되는 반면, 페닐알라닌 및 메티오닌의 농도가 작도록 제공되어진다. 글루타민 및 타이로신은 올리고펩티드의 형태로 제공된다.

(72) 발명자

**아홀라이트너, 저그**

오스트리아, 에이-8010 그라츠, 암 랭제텔웨흐 32

**웨이츠팅거, 노베르트**

오스트리아, 에이-8010 그라츠, 쾰웨르가쎄 7

---

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

아미노산액이 아미노산 100g당 9-30g의 글루타민 및 아미노산 100g당 0.3-2g의 타우린을 포함하는 것을 특징으로 하는 소아 환자의 비경구적 영양법용 아미노산액.

### 청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 아미노산액이 아미노산 100g당 1-4g의 타이로신, 아미노산 100g당 0.3-1.5g의 시스테인, 아미노산 100g당 3-5g의 페닐알라닌 및 아미노산 100g당 1-3 g의 메티오닌을 포함하는 것을 특징으로 하는 아미노산액.

### 청구항 3

제 1항 내지 2항 중의 어느 한 항에 있어서,

글루타민이 올리고펩티드의 형태로 존재하는 것을 특징으로 하는 아미노산액.

### 청구항 4

제 2항 또는 3항에 있어서,

타이로신이 최대 5개 아미노산 단위의 사슬 길이를 갖는 올리고펩티드 형태로 존재하는 것을 특징으로 하는 아미노산액.

### 청구항 5

제 3항 또는 4항에 있어서,

상기 올리고펩티드는, 디펩티드 또는 트리펩티드인 것을 특징으로 하는 아미노산액.

### 청구항 6

제 1항 내지 5항 중의 어느 한 항에 있어서,

글루타민이 알라닐 글루타민, 글리실 글루타민 또는 그의 혼합물의 형태로 존재하는 것을 특징으로 하는 아미노산액.

### 청구항 7

제 2항 내지 6항 중의 어느 한 항에 있어서,

타이로신이 글리실 타이로신, 알라닐 타이로신 또는 그의 혼합물의 형태로 존재하는 것을 특징으로 하는 아미노산액.

### 청구항 8

제 1항 내지 7항 중의 어느 한 항에 있어서,

상기 아미노산액이 최대 3 g/l의 글루타민산을 함유하는 것을 특징으로 하는 아미노산액.

### 청구항 9

제 1항 내지 8항 중의 어느 한 항에 있어서,

상기 아미노산액이 3-30% w/w의 단백질 빌딩블록을 포함하는 것을 특징으로 하는 아미노산액.

### 청구항 10

제 2항 내지 8항 중의 어느 한 항에 있어서,

타이로신 대 페닐알라닌의 비율이 1:1 내지 1:3인 것을 특징으로 하는 아미노산액.

#### 청구항 11

제 2항 내지 9항 중의 어느 한 항에 있어서,

상기 시스테인, 타우린 및 메티오닌의 아미노산들의 조합된 양이 전체 아미노산의 2-5%인 것을 특징으로 하는 아미노산액.

#### 청구항 12

제 1항 내지 11항 중의 어느 한 항에 있어서,

상기 아미노산액이 5개 이상 아미노산 단위의 사슬 길이를 갖는 단백질 또는 펩티드를 1% 이하 함유하는 것을 특징으로 하는 아미노산액.

#### 청구항 13

소아 환자의 비경구적 영양법용 의학 조성물의 제조를 위한 제1항에 의한 아미노산액의 용도.

#### 청구항 14

제 13항에 있어서,

상기 환자는 장 기형 또는 장염(malformations or inflammations of the bowel)을 겪는 것을 특징으로 하는 아미노산액의 용도.

#### 청구항 15

망막 장애 또는 간 장애를 가진 환자의 비경구적 영양법용 의학 조성물의 제조를 위한 제1항에 의한 아미노산액의 용도.

#### 청구항 16

- a) 탄수화물 에너지 30-60%,
- b) 지방 에너지 30-50%,
- c) 제1항의 아미노산액에 의한 에너지 10-20%를 제공하는 것을 특징으로 하는 완전비경구적 영양법용 의학 조성물.

#### 청구항 17

제16항에 있어서,

상기 조성물은, 전해질, 비타민 및 미량성분을 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 의학 조성물.

#### 청구항 18

수액(infusion solution)이 환자의 체중 kg당 90-80kcal의 1일 용량을 포함하는 것을 특징으로 하는 소아 환자 치료용 비경구적 수액 제조를 위한 제16항에 의한 의학 조성물의 용도.

#### 청구항 19

올리고펩티드 형태의 아미노산 100g당 7-30g의 글루타민을 포함하고, 적어도, 124℃ 이상 온도에서의 열멸균화 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 비경구적 영양법용 무균 아미노산액의 제조 방법.

### 명세서

#### 기술분야

<1> 본 발명은, 청구항 제1항에 의한 아미노산을 포함하는 비경구적 영양법용 아미노산액에 관한 것이다. 상기 용액은, 특히, 미숙아 및 신생아, 아기 및 소아의 비경구적 영양법(parenteral nutrition), 또는 비경구적 보조제로서 또는 완전비경구적 영양법(TPN)으로서 다른 영양액과 병용하는 것에 적합하다. 본 발명은, 더 나아가 상기

아미노산액을 제조하는 방법에 관한 것이다.

## 배경 기술

- <2> 완전한 영양법(complete nutrition)이 경구/소화관 경로에 의해 확보될 수 없는 경우, 완전하거나 또는 부가적인 비경구적 영양치료가 지시된다. 이러한 경우, 음식물이 정맥경로를 통해 섭취된다. 이는 특히, 위장관장애가 있을 경우에 필요하다. 장 기형 또는 장염(Malformations or inflammations of the bowel)은 미숙아 및 신생아, 아기 및 소아에게 있어서 빈번하게 발생한다. 그의 예는, 크론병(Crohn's disease), 궤양대장염 등과 같은 염증성 장장애, 및 위장자누공(gastrointestinal fistulas), 악성 장장애, 단장 증후군 또는 출생시 장의 불충분한 성장이다. 비경구적 영양법은, 수술전부위에, 중환자에, 패혈증 또는 치료-저항 설사(sepsis or therapy-resistant diarrhea)의 경우에 부가적으로 지시될 수도 있다.
- <3> 아기 및 소아에게 적합한 아미노산액은, 성인용 아미노산 패턴의 요구조건과는 상당히 차이가 있다. 체중을 기초로 하여, 소아는 분명히 더 많은 아미노산을 필요로 한다. 소아의 대사는 마찬가지로 또한, 성인의 대사와 차이가 있다. 성인에게 있어서 비필수적인 것으로 간주되는 다양한 아미노산이, 미숙아 및 신생아 그리고 소아에게는 필수적인 것으로 간주되어야 하는데, 왜냐하면, 신체가 특정 연령 이상일 때만 적절한 양의 이들 아미노산을 자체적으로 합성할 수 있기 때문이다. 소아에 의해 다른 아미노산들이 합성될 지라도, 성인의 경우보다는 낮은 비율로 일어난다. 따라서, 성인용으로 설계된 아미노산액을, 미숙아 및 신생아 그리고 소아에게 사용할 경우, 특정 아미노산의 결핍 및/또는 초과 징후가 있을 수 있다. 이는 특히, 글루타민, 타이로신, 시스테인, 타우린, 메티오닌 및 페닐알라닌의 아미노산 경우이다.
- <4> 아미노산 대사가, 특히, 미숙아 및 신생아에 있어서 완전히 발달되지 않았으므로, 상기 혼합물의 균형은 특히 중요하며, 이는 어린 신체에 있어서는 불규칙성에 대한 보충이 더욱 어렵기 때문이다. 정확하고 지속적인 비경구적 영양법은, 더욱이 필요하다면, 미숙아 및 신생아 그리고 소아에게 특히 중요한 것으로 간주되어야 하는데, 이는 상기 신체가, 가능한 결핍 신호가 감지될 수 있는 그의 고유한 확정저장소를 아직 확립하지 않았기 때문이다. 막 2세 이상의 연령에서, 유아 대사가 성인 대사에 근접하기 시작한다. 본 발명의 아미노산액이, 명확하게는, 소아 환자의 필요로 채용되었지만, 대사의 병태생리학적 변화로 인해 유사한 결핍 징후가 일어날 수 있는 성인의 사용도, 또한 생각될 수 있다. 이는, 특히, 망막 또는 간 장애를 가진 환자의 경우이다.
- <5> 따라서 후술되는 광범위한 평가기준의 다양성을 고려하여, 미숙아 및 신생아 그리고 소아의 비경구적 영양법을 위한 아미노산액의 아미노산 패턴을 재정의하는 것이 불가피하다. 이와 관련하여 결정적인 것은, 개별 아미노산의 용량뿐 아니라 투여 방식 및 상기 용액 제조에 있어서의 우수한 기술적 이전이며, 이는 특히, 멸균조건에 적용된다.
- <6> EP 0 148 680 A1는, 비경구적 영양법의 소아 요구조건에 적합한 아미노산액을 기술하고 있다. 시스테인, 타우린 및 타이로신의 아미노산들은 반-필수적인 것으로 특징된다.
- <7> DE 2531201 A1는, 적절한 질소 균형이, 비경구적 소아 아미노산액으로 획득될 수 있는 방법을 나타내고 있다. 가수분해 단백질의 투여와 비교하여, 채용된 양의 자유 아미노산 투여 이점에 대한 논의도 있다.
- <8> WO91/16067 A1는, 소아과 목적으로 사용될 수 있는 비경구적 영양법용 올리고펩티드의 사용을 기술하고 있다.
- <9> 비경구적 영양법용 아미노산액을 위한 올리고펩티드, 특히, 트리펩티드 및 디펩티드의 일반 사용과 용해성 및 생성물 안정성에 관련된 이로운 효과가 미국특허 제US 5 432 160호, 독일특허 제DE 31 08 079 C2호, 유럽특허 제EP 0 087 751 A1호 및 유럽특허 제EP 0 087 750 B1호에 거론된다.
- <10> 상기 문헌들 중에, 올리고펩티드를 사용함으로써 기존에 기술되었던 수준보다 신생아 신체 발달에 더 적합한 특정 아미노산을 제공하는 것이 가능한 것은 없다.
- <11> 따라서, 본 발명은 미숙아 및 신생아, 아기 및 소아의 필요에 특히 적합한 아미노산 패턴을 가지며, 필요한 적절한 양과 비율의 모든 아미노산을 제공하는 비경구적 영양법용 아미노산액을 제공하는 목적을 기초로 한다. 이러한 점에서, 쉽게 대사가능한 형태의 글루타민, 타이로신, 시스테인 및 타우린의 아미노산들을 적절한 양으로 제공하는 것과 관련하여, 글루타민산, 페닐알라닌 및 메티오닌의 아미노산들의 감소에 대해 특별한 관심이 모여 되고 있다.
- <12> 상기 목적은, 제1항에 청구되고, 제13항의 용도로서 청구된 바와 같이 소아 환자의 비경구적 영양법용 아미노산

액을 제공함에 의해 획득된다.

- <13> 본 발명의 추가적인 목적은, 모든 필요한 아미노산을 적합한 양 및 비율로 제공하는 완전비경구적 영양법의 제공에 관한 것이다.
- <14> 상기 목적은, 제16항에 청구되고, 제18항에 용도로서 청구된 바와 같이 의학 조성물을 제공함에 의해 획득된다.
- <15> 본 발명의 용액의 멸균방법 최적화에 관한 추가적인 목적은 제18항에 의해 획득된다.
- <16> 이로운 실시형태들이 종속청구항에 나타내어진다.

### 발명의 상세한 설명

- <17> 미숙아 및 신생아의 체중 및 발달 상태에 따라, 비경구적 영양법에 있어서, 1일 체중(BW) kg당 100-160 ml의 양이 초과되서는 안된다. 한편으로는, 투여상 국소적인 과도한 집중을 피하기 위해, 다른 한편으로는, 용량한도(volume limit)를 초과하지 않고, 탄소화물, 지방, 전해질, 비타민 및 미량성분과 같은 다른 조성물과의 혼화성을 보장하기 위해, 아미노산액은 3-30% w/w의 단백질 빌딩블록(protein building blocks), 바람직하게는, 5-20% w/w의 단백질 빌딩블록, 더욱 상세하게는, 7-15% w/w의 단백질 빌딩블록을 포함하고 있다. 상기 단백질 빌딩블록은, 바람직하게는 자유 아미노산, 디펩티드 또는 트리펩티드의 형태이며, 5개 이상의 사슬 길이를 갖는 펩티드 또는 단백질의 내용물은, 상기 단백질 빌딩블록의 5% 이하, 바람직하게는 1% 이하이다.
- <18> 미숙아 및 신생아, 아기 및 소아의 비경구적 영양법용 아미노산액은, 양적 함량 및 아미노산 패턴에 있어서, 성인의 비경구적 영양법용의 일반 아미노산과는 차이가 있다.
- <19> 일정한 무게에서, 단백질의 합성 및 와해가 적절히 균형상태에 있는 성인과 대조하여, 체중의 급격한 증가 때문에 미숙아 및 신생아 그리고 소아에 있어서는, 합성이 뚜렷하게 일어나는 것이 필요하다. 이러한 이유로, 이들 환자들에 있어서 아미노산의 하루 필요량은, 체중을 기초로 하여 성인에 비해 뚜렷하게 증가한다. 상기 아미노산액에 의해 투여된 단백질 빌딩블록의 1일 용량(dose)은, 소아 환자의 1일 총 필요량에 부응하기 위하여, 킬로그램 체중당 2-4g, 바람직하게는, 2.5-3.5g이다. 체중의 킬로그램당 3g의 단백질 빌딩블록이 일반적인 측정을 위해 사용된다.
- <20> 상기 표기된 모든 아미노산은, 자유 형태 또는 그들의 전구체(precursors) 형태로 제공될 수 있다. 상기 아미노산이 그들의 전구체 형태로 제공되는 경우, 아미노산에 주어진 양은, 상기 전구체의 아미노산 일부에만 관련한다. 좌선성 아미노산은 바람직하게는, 모든 경우에 사용되어진다.
- <21> 미숙아 및 신생아 그리고 소아의 증가한 1일 요건 외에도, 그들의 대사는 특정 방식에 있어 성인의 대사와 차이가 있는데, 이는 성인과 비교하여 다양한 아미노산이 낮은 비율로 형성되거나 퇴화되고 있기 때문이다. 성인에게 있어서는 내생적으로 합성되어 비필수적인 것으로 간주되는 일부 아미노산이, 미숙아 및 신생아 그리고 소아에 의해서는 내생적으로 적절하게 형성될 수 없으며, 이에 따라, 이들 경우에 있어서는 필수적이거나 또는 반-필수적인 것으로 간주되어야만 한다. 따라서 공급이 특히 중요한 아미노산은, 시스테인, 타이로신, 글루타민 및 타우린이다. 페닐알라닌 및 메티오닌을 포함한 다른 아미노산들은, 미숙아 및 신생아 그리고 소아에 의해 단지 감소된 비율로 단지 퇴화된다.
- <22> 글루타민은, 가장 일반적으로 발생하는 아미노산이다. 이는, 대량으로 플라즈마 및 근육내에 발생한다. 글루타민은, 고 세포분열률을 가진 세포에 있어 특히, 필요불가결한 것으로서 간주되는 것이다. 이는, 이를 테면 림프구 및 장세포와 같은 세포를 포함한다. 글루타민의 적절한 공급은 또한, 특히 기능면역체계를 확실하게 한다. 더욱이, 글루타민은, 근육량(muscle mass)의 구성 및 유지에 필수적이다. 신생아 신체는, 그 자체로 충분한 양의 글루타민을 생산할 수 없기 때문에, 비경구적 영양법 간에 이 아미노산을 적절하게 공급하는 것이 특히 중요하다. 이는 또한, 퓨린 및 피리미딘의 합성과 관련하여 적용된다. 글루타민은, 이들 DNA 빌딩블록의 전구체이다. 따라서, 글루타민은, 세포분할이 빈번하게 일어난다는 점에서, 미숙아 및 신생아 그리고 소아의 성장하는 신체에 있어 특히 중요하다. 이외에도, 글루타민은, 항산화제로서 중요한 역할을 담당하는 글루타티오닌의 전구체이다.
- <23> 이러한 이유로, 본 발명의 비경구적 조성물은, 아미노산(AA) 100g 당 9-30g, 바람직하게는, 11-25g, 특히 바람직하게는, 13-20g 양의 증가된 비율의 글루타민을 포함한다. 체중 킬로그램당 사용된 글루타민의 1일 용량은, 0.25-0.90g, 바람직하게는, 0.3-0.75g, 특히 바람직하게는, 0.39-0.6g이다.
- <24> 성인에게 비필수적인 것으로 여겨지는 추가 아미노산, 타이로신은, 미숙아 및 신생아 그리고 소아에게 있어서는

필수 아미노산으로서 적어도 어느 정도 고려되어야만 한다. 페닐알라닌으로부터 타이로신을 합성하는 신생아의 신체 능력은, 매우 제한적이거나 또는 존재하지 않는다. 원인은, 그 대신에 수행할 수 있는 효소, 페닐알라닌 하이드록시나제(phenylalanine hydroxylase)의 발현 부족이다. 그의 결과로서, 동시에, 페닐알라닌의 이상(breakdown)은, 성인에 비해 감소된다. 구성단백질의 빌딩블록으로서의 일반기능외에, 타이로신은, 노르에피네프린, 도파민, 티록신 및 추가 호르몬의 전구체이다. 따라서, 타이로신의 적절한 공급은, 호르몬 균형을 조절하고 신경계통을 구성하는데 매우 중요하다.

<25> 이러한 이유로, 비경구적 조성물은, 용이하게 대사가가능한 타이로신을 증가된 비율로 포함할 수 있으며, 이는, 아미노산 100g당 1-4g의 타이로신, 바람직하게는 1.2-3g의 타이로신, 특히 바람직하게는 1.5-2.5g의 타이로신에 달한다. 체중 킬로그램당 사용된 타이로신의 1일 용량은, 30-120mg, 바람직하게는 35-90mg, 특히 바람직하게는 45-75mg이다.

<26> 타이로닌과 페닐알라닌은, 조직내 그들의 이동 통로를 위하여 서로 경쟁한다. 따라서, 높아진 페닐알라닌의 농도(level)는, 타이로신의 흡수(uptake)를 억제한다. 한편으론, 페닐알라닌의 이상(breakdown)의 감소로 인해, 다른 한편으론, 다른 아미노산(AA)과 관련하여 일정한 방향족 아미노산의 총량을 유지하기 위해, 본 발명의 아미노산액에 있어 페닐알라닌의 양은 감소된다. 방향족 아미노산의 총량은, AA 100g당 7g, 바람직하게는 AA 100g당 6g, 특히 바람직하게는 AA 100g당 5.6g을 초과해서는 안된다. 상기 비경구적 조성물은, AA 100g당 3-5g, 바람직하게는 AA 100g당 3.3-4g, 특히 바람직하게는 AA 페닐알라닌 100g당 3.5-3.8g을 포함한다. 타이로신 대 페닐알라닌의 비율은, 1:1 대 1:3, 바람직하게는, 1:1.3 대 1:2.5, 특히 바람직하게는, 1:1.5 to 1:2이다.

<27> 시스테인 술피네이트 디카복실레이스 및 시스타티오네이스(cysteinesulfinate decarboxylase and cystathionase) 효소의 저 활성때문에, 미숙아, 신생아 그리고 소아의 황전환작용 대사는 거의 검출할 수 없다. 따라서, 메티오닌으로부터 시스테인의 합성 및 시스테인으로부터 타우린의 합성은 매우 낮은 비율로 발생하거나 또는 전혀 발생하지 않는다. 따라서, 시스테인 및 타우린 모두는 신생아 신체에 필수적인 것으로서 간주된다. 그러나, 타우린은, 미숙아 및 신생아 그리고 소아의 발달에 있어서 중추신경계, 소화계, 시각 및 청각, 그리고 일반적으로 세포내 칼슘균형 및 상세하게는 신경세포의 발달을 위해 특히 중요한 역할을 한다. 단백질 빌딩블록으로서의 기능외에, 시스테인은, 산화 스트레스를 방지하는데 있어 마찬가지로 중요한 역할을 하는 트리펩티드 글루타티온의 전구체로서 작용한다. 여기의 통상 용량에 비해 대량의 타우린이 신생아 신체를 통해 용이하게 흡수된다.

<28> 이러한 이유로, 조성물에 있어서 시스테인 및 타우린의 상대적인 양이 증가하며, 반면, 메티오닌의 양은 감소된다. 시스테인, 타우린 및 메티오닌의 총량은 AA 100g당 5g를 초과하지 않지만, 최소 AA 100g당 2g이다.

<29> 상기 조성물은, AA 100g당 0.3-1.5 g, 바람직하게는, AA 100g당 0.5-1g의 시스테인을 포함한다. 상기 조성물은 추가로, AA 100g당 0.3-2g, 바람직하게는 AA 100g당 0.7-1.5g의 타우린을 포함한다.

<30> 시스테인은, 수성액에 있어서 자유 아미노산으로서 불안정하기 때문에, 특히, 열멸균(thermal sterilization)이 가능하지 않으며, 시스테인은 바람직하게는, N-아세틸-L-시스테인의 형태로 사용된다. 다른 전구체의 형태, 특히 올리고펩티드 형태로의 투여는, 본 발명의 범위내에서 마찬가지로 가능하다.

<31> 적합한 양의 글루타민 및 타이로신을 포함하는 아미노산액의 제조는 안정하면서도 쉽게 용해가능한 올리고펩티드의 사용없이 불가능해왔다. 상기 두 개 자유 아미노산의 용해성은 모두 낮다. 또한, 자유 글루타민의 사용은, 열멸균을 허용하지 않는다. 이러한 이유로, 과거의 글루타민산은 글루타민 대체체로서 사용되어왔다. 글루타민산 및 글루타민은 신체의 대사평형(metabolic equilibrium)상태에 있고, 그의 내생적인 상호전환(endogenous interconversion)은 일정 정도로만 가능하다. 그러므로, 글루타민산은 완전한 글루타민 대체체로서 간주될 수 없다. 대량의 글루타민산의 투여가, 흥분 효과를 가지며, 신경세포의 자극에 과민성을 가져오며, 세포 사멸에 이를 가능성이 있다는 것이 밝혀졌다 [Barinaga (1990) Science 247:20-22]. 상기와 비교하여, 글루타민 투여의 증가가 위험하다는 것을 알 수 있다. 또한, 글루타민산의 요구되는 1일 용량은 증가된 글루타민 흡수에 의해 확실하게 보상될 수 있다. 기초 공급이, 적절히 고 용량의 글루타민에 의해 보장된다면, 글루타민산이 완전히 없을 시에도 적절한 비경구적 영양법이 가능하다. 이러한 이유로, 본 발명의 조성물에 있어서 글루타민의 비례량은, 여기 사용된 양을 현저하게 초과한다.

<32> 안정성과 용해도 문제는, 올리고펩티드, 특히 트리펩티드 또는 디펩티드 형태의 글루타민을 제공함에 의해 해결된다. 트리펩티드의 예는, X'-Gln-X, X'-X-Gln 및 Gln-X'-X이다. 디펩티드의 예는 Gln-X 및 X-Gln이다. X 및 X'는 자연적으로 아미노산을 발생시키고, 알라닌 및 글리신이 바람직하게 사용된다.



- <33> 자유 아미노산 타이로신은 마찬가지로 저 용해도의 불리점(low solubility)을 갖고 있다. 타이로신의 저 용해도는, 과거에, 동일한 아미노산 패턴의 보유력(retention)을 가진 자유 타이로신의 사용상에 있어서 약 10% w/w의 단백질 빌딩블록(7-15% w/w의 단백질 빌딩블록)의 이상적인 목표보다 저 농도의 아미노산액을 제조해야 하는 필요성이 있었다. 따라서, 비경구적 영양법용 아미노산액내 타이로신 내용물은, 종종 가용성이 더 높은 아세틸타이로신에 의해 오늘날까지 커버(cover)되어왔다. 그러나, 아세틸타이로신은, 인간신체에 의해 불충분하게 대사되며[Magnusson et al. (1989) Metabolism 38:957-961], 이는 특히 신생아 신체에 적용된다.
- <34> 상기 문제에 대한 바람직한 해결책은 다시금 올리고펩티드, 특히 트리펩티드 또는 디펩티드 형태의 타이로신을 제공하는 것으로 이루어진다. 트리펩티드의 예는 X'-Tyr-X, X'-X-Tyr 및 Tyr-X'-X 이다. 디펩티드의 예는 Tyr-X 및 X-Tyr이다. X 및 X'는 자연적으로 아미노산을 발생시키고, 알라닌 및 글리신이 바람직하게 사용된다.
- <35> 상기 신속하게 대사가가능한 올리고펩티드 형태의 글루타민 및 타이로신을 제공하는 것은, 동시에 열멸균화된 완전한 아미노산액이 고 안정성과 고 저장성을 갖게 조제되는 것을 가능하게 한다.
- <36> 놀랍게도, 열멸균화가, 보통온도(121℃이상)보다 높은 멸균온도에서 동일한 멸균효율(일정한 F0 값으로 한정된) 및 고 올리고펩티드 안정성과 함께 가능하다는 것이 나타났다. 멸균온도는 이러한 점에서 바람직하게 124℃ 이상, 특히 바람직하게는 127℃ 이상이다. pH는 바람직하게는, 5 내지 6.5 사이이다. 높은 온도의 사용에 있어서 열멸균화를 위한 지연시간을 감소하는 것이 가능하다. 바람직한 조건하에서, 상기 멸균화된 물질(product)에 있어서 현저하게 적은 양의 분해물(degradation product)이 발견되었다(실시예 3).
- <37> 전체 비경구적 영양법을 위하여, 본 발명의 아미노산액이, 투여전에 완전한 영양법의 모든 요구조건에 부응하는 조성물을 제시하는 다른 비경구적 식이성분과 함께 혼합될 수도 있다. 체중에 관한 칼로리 요건은, 성인과 비교해서, 성장단계 때문에 미숙아 및 신생아 그리고 소아에 있어서 증가된다. 신생아 신체는, 80-190 kcal/kg, 바람직하게는 90-120 kcal/kg의 1일 투여량을 필요로 하고, 이러한 범위는 1세 이상의 소아에게 있어서 75-90 kcal/kg로 떨어지고, 더 큰 아이에게 있어서는 상기 범위 이하이다. 이러한 점에서, 상기 비경구적 영양법 치료에 제공된 아미노산은, 단백질 구성 및 필요한 대사 과정에 배타적으로 의도되고, 일반 에너지용으로 제공되지 않는 것이 바람직하다. 따라서, 완전비경구적 영양법은, 탄수화물, 바람직하게는 포도당에 의해 제공되는 30-60% 및 지방에 의해 제공되는 추가 30-50%로, 단백질 빌딩블록으로서 에너지의 약 10-20%만을 제공한다. 전해질, 비타민 및 미량성분이 상기 비경구적 식이성분을 완성한다.
- <38> 안정성 문제로 인해 아미노산이 지방 및 탄수화물과 함께 저장될 수 없다는 것이 알려져 있다. 따라서 상기 비경구적 영양법의 이들 조성물들은 멸균조건하에서 투여 직전에 함께 혼합된다. 따라서, 투여전 상기 혼합은 특히 시간-소비적이다. 상기 문제는 유럽특허 EP 1396249호의 실시예로서 기재된 박리가가능한 시일을 갖는 다중챔버에 의해 해결되었다. 상기와 같은 시스템의 사용은 또한, 본 발명에 의한 니오벤(Neoven)을 투여하는데 적합하다.

## 실시예

- <39> 본 발명은 다음의 실시예에 의해 더욱 상세하게 설명될 것이다.
- <40> 실시예1:
- <41> 본 발명에 있어서의 아미노산액의 특성은, 부피 1000 ml를 기초로 하여 다음 표에 나타내어진다. 가능한 범위의 양, 바람직한 범위의 양, 바람직한 1일 용량 및 상기 양들의 구체적인 예가 주어진다.

표 1

1000 ml 수액:	가능한 범위의 양	바람직한 범위의 양	kg당 바람직한 1일 용량	예
L- 류신	5-20 g	9-12 g	150-610 mg	10.8 g
L-이소류신	3-8 g	4-6 g	90-250 mg	4.8 g
L-라이신	5-15 g	7-10 g	150-450 mg	8.6 g
L-메티오닌	1-3 g	1.5-2.5 g	30-90 mg	2.0 g
L-페닐알라닌	3-5 g	3.3-4 g	90-150 mg	3.6 g
L-트레오닌	3-8 g	5-6 g	90-250 mg	5.5 g
L- 트립토판	1-4 g	1.5-2.8 g	30-120 mg	2.2 g



L-발린	3-8 g	5-6 g	90-250 mg	5.5 g
L-아르기닌	3-12 g	6-9 g	90-370 mg	8.0 g
L-히스티딘	1.5-6 g	2-4 g	45-180 mg	3.2 g
L-알라닌	5-15 g	8-12 g	150-450 mg	9.7 g
글리신	1.5-6 g	2.5-4 g	45-180 mg	3.2 g
글리실-L-타이로신	0.7-5 g	2-3.3 g	20-150 mg	2.7 g
L-타이로신	1-4 g	1.5-2.5 g	30-120 mg	2.0g*
L-프롤린	5-15 g	7-10 g	150-450 mg	8.6 g
L-세린	3-8 g	4-6 g	90-250 mg	5.8 g
L-시스테인 (아세틸)	0.3-1.5 g	0.5-1 g	9-45 mg	0.7 g (1.0 g)
L-알라닐-L-글루타민	10-44 g	17-30 g	0.3-1.3 g	22.0 g
L- 글루타민	9-30 g	11-20 g	250-900 mg	15.0 g**
L-글루타민산	0-10 g	0-3 g	0-300 mg	0
타우린	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 (질소)	4.8-32	12.8-24	0.32-0.64	16.0 g
pH	5-7	5-6.5		5.8-6.2
적정 산도 [mmol NaOH]	<40	<35		30
몰삼투압농도 [mosmol/l]	600-1000	700-900		785

- <43> \*L-알라닐-L-글루타민 형태
- <44> \*\*글리실-L-타이로신 형태
- <45> AA = 아미노산
- <46> EAA = 필수아미노산
- <47> BCAA= 분지쇄아미노산(branched chain amino acid)
- <48> 실시예2:
- <49> 소아 환자의 완전비경구적 영양법용 용액은 전체 24시간의 1일 용량 주입을 위하여 체중 kg당 포함한다.

표 2

<50>

12-35 ml	실시예 1에 의한 아미노산액
20-120 ml	5-20% 포도당 용액
2-15 ml	액체 용액
2-3 mmol	나트륨
2-3 mmol	칼륨
0.1-0.6 mmol	칼슘
0.1-0.8 mmol	마그네슘
0.5-15 $\mu$ g	비타민 D
2-7 mg	비타민 E
10-200 $\mu$ g	비타민 K
10-80 mg	비타민 C
0.3-1.5 mg	비타민 B1
0.1-1.5 mg	비타민 B2

0.1-1.5 mg	비타민 B6
0.2-1.2 $\mu$ g	비타민 B12
4-18 mg	니코틴산
50-150 $\mu$ g	엽산
50-500 $\mu$ g	아연
2-3 $\mu$ g	셀레늄
30-200 $\mu$ g	철

<51> 실시예 3:

<52> 200g/l의 알라닐-글루타민 용액이 121℃, 124℃ 및 127℃ 온도에서 멸균화되었다. pH는 pH 5, pH 5.5 및 pH 6 사이로 변화되었다. 열멸균화를 위한 지연시간이 변화되었으며, 이로 인해 비교가능한 F0 값이 12와 12.5 사이에 이르렀으며, 멸균효율이 동일한 수준에서 유지되는 것을 증명하였다. 고 온도에서의 멸균화를 위하여 지연시간이 일정한 F0 값을 유지하도록 감소되었다. 멸균화 후에, 디펩티드 알라닐-글루타민, 시클로-알라닐-글루타민 및 L-피로(pyro)-알라닐-글루타민의 분해물량이 측정되었다. 이들 분해물의 낮은 수치는, 상기 멸균화 동안 디펩티드의 안정성에 대한 직접적인 표시이다. 상기 분해물의 값은, 더 높은 온도에서 떨어졌다. 상기 멸균화 시험의 결과는 다음 표에 나타내어진다.

표 3

<53>

pH	T <sub>st</sub>	c-ala-gln [%]	pyro-glu-ala [%]	F0
5.0	121℃	1.09	0.36	12.1
5.5	121℃	1.31	0.30	12.1
6.0	121℃	1.54	0.28	12.1
5.0	124℃	0.89	0.30	12.5
5.5	124℃	1.08	0.26	12.5
6.0	124℃	1.25	0.24	12.5
5.0	127℃	0.76	0.26	12.5
5.5	127℃	0.9	0.22	12.5
6.0	127℃	1.08	0.21	12.5

<54> 실시예 4:

<55> 비경구적 투여용 용액이, 박리가 가능한 분할부분을 가진 투-챔버 백(two-chamber bag)에 제공되어진다. 상기 백의 한 챔버는 본 발명의 아미노산액을 함유하고, 다른 챔버는 포도당, 전해질, 비타민 및 미량성분을 포함한 영양액을 함유한다. 상기 조성물은, 1개월 내지 1세 이하의 소아 환자에게 특히 적합하다.

표 4

<56>

조성물	바람직한 범위	구체적인 예
부피 ml	100	100.0
AA g (실시예 1의)	2-3	2.4
포도당 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

<57> 해당 조성물을 가진 백은, 상이한 연령그룹의 환자에게 적절한 양을 제공하기 위하여 350ml, 500ml 및 1000ml의 사이즈로 이용될 수 있다.

<58> 실시예 5:

<59> 비경구적 투여용 용액이, 분리가능한 분할부분(peelable partition)을 가진 쓰리-챔버 백에 제공되어진다. 한 챔버는 본 발명의 아미노산액을 함유하고, 한 챔버는 포도당, 전해질, 비타민 및 미량성분을 포함한 영양액을 함유한다. 추가적인 챔버는 액상 에멀전(liquid emulsion)을 포함한다. 상기 액상 에멀전은 바람직하게는 대두유, 중간사슬지방산(medium-chain fatty acids:MCT), 올리브유 및 어유로부터의 지방을 포함한다. 상기 조성물은, 1세 이상의 10-40kg 질량을 가진 소아 환자에게 특히 적합하다. 그러나, 일반적으로, 더 어린 환자에게도 적합하다는 것을 가정할 수 있다.

표 5

<60>

조성물	바람직한 범위	구체적인 예
부피 ml	100	100
전체 칼로리	60-100	80
AA g (실시예 1의)	1.5-2.5	2
포도당 g	9-15	12
지방 g (SMOF액체)	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

<61> 해당 조성물을 가진 백은, 상이한 질량 등급의 환자에게 적절한 양을 제공하기 위하여 1000ml 및 2000ml의 사이로 이용될 수 있다.