



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

230838

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³

A 61 K 31/195

(22) Přihlášeno 04 08 82

(21) (PV 5816-82)

(40) Zveřejněno 13 01 84

(45) Vydáno 15 06 86

(75)
Autor vynálezu

KRUP MILOSLAV MUDr., ČULÍK KAREL RNDr., PRAHA,
VOLDAN MIROSLAV ing., ROZTOKY u Prahy

(54) Komplex aminokyselin se speciálním určením pro enterální výživu

Vynález se týká komplexu aminokyselin (L-isoleucinu, L-leucinu, L-lysinu.HCl, L-metioninu, L-fenylalaninu, L-threoninu, L-tryptofanu, L-valinu, L-alaninu, L-argininu, L-kyseliny asparagové, L-glutaminu, Glycinu, L-histidinu, L-prolinu, L-serinu, L-tyrosin ethyl-esteru.HCl) se speciálním určením pro enterální výživu ve formě prášku, který se aplikuje ve formě suspenze v přiměřené koncentraci obsahující glycidy a esenciální mastné kyseliny, s případným obsahem dalších minerálních látek, stopových prvků, vitamínů a jim příbuzných látek, včetně případného ochucení.

Vynález se týká komplexu aminokyselin se speciálním určením pro enterální výživu ve formě prášku, obsahujícího glycidy a esenciální mastné kyseliny a popřípadě minerální soli, stopové prvky, vitaminy, biofaktory a/nebo chuťová korigencia; tento komplex se aplikuje ve formě suspenze přiměřené koncentrace buď perorálně, nebo pomocí vhodné sondy.

Komplex aminokyselin patří ke speciálním dietetikům a tvoří přechod mezi parenterální výživou a normální dietou. Je to přípravek, který spadá do skupiny chemicky definovaných diet bez balastních substancí. Jeho složení je původní a podstatně se liší od známých přípravků již klinicky užívaných. Byl sestaven na základě zkušeností autorů při přípravě různých směsí aminokyselin, doplněných nejnovějšími klinickými poznatky v této oblasti. Komplex aminokyselin obsahuje především L-formy čistých aminokyselin, a to esenciálních a asistujících, s výjimkou cystinu. Poměr esenciálních aminokyselin k asistujícím se rovná 3, na základě dosavadních zkušeností je tedy optimální a komplex má vysokou biologickou hodnotu. Množství aminokyselin bylo voleno tak, aby na 1 g dusíku připadalo 622 kJ, což je optimální pro využití aminokyselin. Obsah glycidů byl upraven tak, aby komplex byl chuťově přijatelný a jeho resorpce byla prodloužena na delší dobu. Zásobením minerálními solemi a stopovými prvky, včetně vitamínů, bylo voleno v souladu s nejnovějšími poznatky, aby zajišťovalo denní potřebu.

Podstata komplexu aminokyselin se speciálním určením pro enterální výživu podle vynálezu spočívá v tom, že obsahuje v procentech hmotnostních

0,60 až 0,79 L-isoleucinu	0,36 až 0,48 L-alaninu
0,94 až 1,24 L-leucinu	0,34 až 0,46 glycinu
0,68 až 0,90 L-valinu	0,40 až 0,75 L-prolinu
0,94 až 1,24 L-fenylalaninu	0,77 až 1,02 L-serinu
0,20 až 0,27 L-tryptofanu	0,42 až 0,56 hydrochloridu ethyl- esteru L-tyrosinu
0,43 až 0,56 L-treoninu	
0,94 až 1,24 L-metioninu	7,60 až 0,25 maltózy
0,69 až 0,91 L-lysinu	3,85 až 4,62 sorbitolu
0,65 až 0,85 L-argininu	11,40 až 13,90 škrobu
0,24 až 0,31 L-histidinu	18,60 až 22,88 glukózy
1,41 až 1,85 L-glutaminu	3,78 až 4,43 fruktózy
1,05 až 1,37 L-asparagové kyseliny	30,40 až 37,00 sacharózy
0,24 až 0,30 oleje světlice barvířské.	

K přípravě komplexu aminokyselin lze používat L-formy čistých aminokyselin nebo souhrnu aminokyselin, získaného hydrolýzou vhodného bílkovinného zdroje a doplněného potřebným množstvím čistých aminokyselin. Čisté aminokyseliny lze navažovat přímo, smíchají se a homogenizují opakovaným sítováním. Stejně se zpracují minerální soli; rovněž cukry se navažují přímo a homogenizují rovněž sítováním. Olejová složka se zpracuje trituračně. Konečný přípravek potřebného složení se získá smícháním a homogenizací jednotlivých dílů, jak je podrobně uvedeno v příkladech provedení.

Komplex aminokyselin podle vynálezu byl ve všech svých alternativách testován farmakologicky a klinicky. Ke svému využití nepotřebuje enzymatické vybavení zažívací trubice je dobře snášen zejména při použití nasogastrické nebo nasojejunální sondy. Při farmakologickém testování byl pro srovnání použit klinicky užívaný přípravek blízkého složení. Pro netoxičnost nebylo možno uskutečnit test LD₅₀, pouze test neškodnosti.

Test chronické toxicity prokázal, že dieta podaná ve formě komplexu podle vynálezu zajišťuje vyšší přírůstky na váze než dieta standardní, používaná pro krysy. V biochemických parametrech nebyly zjištěny žádné patologické hodnoty, rovněž histologická vyšetření parenchymatózních orgánů (játra, ledviny) neprokázala žádné patologické změny. Z farmakologického hlediska komplex podle vynálezu plně vyhovoval, navíc, vzhledem k výhodnému složení, se srovnatelných výsledků jako u standardního přípravku dosahuje při polovičním dávkování, což z ekonomického hlediska není rovněž zanedbatelné.

Klinické zkoušení bylo provedeno jednak přímo per os jednak s použitím nasogastrické sondy. Zkoušení per os potvrdilo zkušenost, že relativní kontraindikací perorálního podávání komplexu aminokyselin podle vynálezu ve formě suspenze je úporné nechutenství. Podávání přípravku nevedlo ke změnám tlaku a pulsových frekvence. Rovněž nenastaly změny v biologických parametrech. Při použití nasogastrické sondy byla tolerance velmi dobrá, sonda se nikdy neucpala. U všech nemocných s těžkou poruchou výživy se klinický stav výrazně zlepšil.

Při srovnání komplexu aminokyselin podle vynálezu s klinicky používaným přípravkem stejné indikace, který však neobsahoval L-metionin a hydrochlorid ethylesteru L-tyrosinu byly získány tyto výsledky:

U komplexu aminokyselin podle vynálezu připadá na 1 g dusíku energie v množství 615 kJ, což je podle zkušeností optimální poměr. U srovnávacího přípravku připadá na 1 g dusíku 1 230 KJ, což je mnoho.

Poměr dusíku esenciálních aminokyselin k celovému dusíku je u přípravku podle vynálezu 3, což odpovídá vysoce kvalitní bílkovině vaječné; u srovnávacího přípravku je 2,3, což odpovídá nekvalitní bílkovině, jejíž využitelnost je omezená.

Přípravek podle vynálezu obsahuje 50 % hmot. esenciálních aminokyselin, z toho 20 % hmot. rozvětvených. Tím jsou vytvořeny optimální podmínky pro proteosyntézu a to i za patologických stavů. Srovnávací přípravek obsahuje méně esenciálních aminokyselin, 36 % hmot. a méně rozvětvených aminokyselin, 16 % hmot. Rozvětvené aminokyseliny brání proteolýze.

Hodnota indexu arginin/glycin 1,87 u přípravku podle vynálezu je výhodnější než 1,12 u srovnávacího přípravku, zvýšené množství argininu zabraňuje totiž případné hyperamonémii.

Index fenylalanin/tyrosin 2,2 proti 0,9 potvrzuje zvýšený obsah L-tyrosinu, který je žádoucí, protože za patologických stavů velmi často dochází k enzymatickému bloku L-fenylalanin/L-tyrosin.

Z tohoto srovnání vyplývají výhody komplexu aminokyselin podle vynálezu. Složení cukerné složky umožňuje využití různých metabolických cest a tím zvyšuje snášenlivost přípravku. V minerálním zásobení je žádoucí snížení množství sodíku připadající na 1 g dusíku. Přípravek podle vynálezu obsahuje 8,5 mmol sodíku/1 g dusíku, srovnávací přípravek 19,5 mmol/1 g. U draslíku připadá 5,25 mmol/1 g dusíku, což je optimální na rozdíl od srovnávacího přípravku, kde tento poměr činí 9,0 mmol/1 g dusíku. Stopové prvky mangan a zinek jsou přítomny ve vyšším množství, protože za patologických stavů jsou zvýšené ztráty těchto prvků. Srovnání jasně dokazuje, že na podkladě základních experimentálních prací, kladných farmakologických a klinických výsledků byla vytvořena receptura nového komplexu aminokyselin, účelně doplněná glycidy, minerálními solemi, stopovými prvky, vitamíny, biofaktory a/nebo chuťovými korigencii, jenž představuje cenné obohacení terapeutických možností v důležité klinické oblasti.

P ř í k l a d 1

Pro šarži 60 sáčků po 88 g (± 3 % hmot.) se naváží tyto složky (uvedeno v g nebo mg):

Díl 1:

39,5 L-isoleucinu	24,0 L-alaninu
62,4 L-leucinu	42,6 L-argininu
45,6 hydrochloridu L-lysinu	69,0 L-asparagové kyseliny
62,4 L-methioninu	93,0 L-glutaminu

62,4 L-fenylalaninu	22,0 glycinu
28,2 L-treoninu	15,6 L-histidinu
13,8 L-tryptofenu	26,4 L-prolinu
45,0 L-valinu	51,0 L-serinu
28,2 hydrochloridu ethylesteru L-tyrosinu	

Díl 2:

58,8 chloridu sodného	15,22 tetrahydrátu fosforyl-
46,8 chloridu draselného	cholinchloridu vápenatého
2,58 oxidu hořečnatého	32,40 glycerofosfátu vápenatého.

Díl 3:

444,6 maltózy
222,3 sorbitolu
672,0 rozpustného škrobu.

Díl 4: vznikne spojením, zhomogenizováním a sesítováním dílu 1, 2 a 3.

Díl 5: ve 290 g sacharózy se triturací rozptýlí 14,4 g oleje světlice barvířské, potom se přidá 1 488 g sacharózy, vše se zhomogenizuje a sesítuje.

Díl 6: ve 124 g fruktózy se rozmíchá 486,0 mg síranu železnatého, 61,2 mg monohydrátu octanu měďnatého, 171,0 mg tetrahydrátu octanu manganatého a 108,0 mg chloridu zinečnatého.

Díl 7: v 98 g fruktózy se důkladně rozetře 1,08 g vitamínu C, 128,4 mg D-pantotenátu, vápenatého, 255,6 mg octanu vitamínu E, 1,2 g inositu, 199,8 mg nikotinamidu a zhomogenizuje se sítováním.

Díl 8: vznikne smícháním, zhomogenizováním a sesítováním dílu 5, 6 a 7.

Díl 9: v 50 g glukózy se rozetře, zhomogenizuje a sesítuje 50 mg vitamínu D₂ a 25 mg vitamínu B₁₂. Potom se odváží 0,1 g jako díl 9.

Díl 10: v 99 g glukózy se rozmíchá a rozetře 430 mg octanu vitamínu A, 120 mg vitamínu B₁, 120 mg fosfátu vitamínu B₂, 235 mg chloridu pyridoxolia, 1,5 mg kyseliny listové, 19,5 mg D-biotinu, 120 mg vitamínu K₂, 16,5 mg jodidu draselného. Získaná směs se rozetře s dalšími 100 g glukózy, zhomogenizuje a sesítuje. Odvážené množství 20 g představuje díl 10.

Díl 11: tento díl představuje 1 075 g glukózy.

Díl 12: vznikne spojením a zhomogenizováním dílu 9, 10 a 11.

Díl 13: vznikne smísením, zhomogenizováním a opakovaným sítováním dílu 4 a 8.

Díl 12 a 13 se smísí, zhomogenizuje opakovaným sítováním sítý č. 06, 125 a 140. Vzniklý konečný produkt se naplní do 60 sáčků po 88 g.

P ř í k l a d 2

Jako surovina se vezme 20 až 40 % hmotnosti potřebného množství aminokyselin ve formě souhrnu připraveného hydrolyzou kaseinu nebo jiného bílkovinného substrátu. Po analytickém stanovení a zhodnocení se doplní L-formami čistých aminokyselin na množství uvedené v receptuře v příkladu 1. Další postup je stejný jako v tomto příkladu.

P ř í k l a d 3

Postup stejný jako v příkladu 1 nebo 2 s tím rozdílem, že se vynechají cukry obsažené v receptuře.

P ř í k l a d 4

Postup stejný jako v příkladu 1 nebo 2 s tím rozdílem, že se vynechají vitamíny obsažené v receptuře.

P ř í k l a d 5

Postup stejný jako v příkladu 1 nebo 2 s tím rozdílem, že se vynechají stopové prvky obsažené v receptuře.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Komplex aminokyselin se speciálním určením pro enterální výživu ve formě prášku, obsahující glycidy a esenciální mastné kyseliny a popřípadě minerální soli, stopové prvky, vitamíny, biofaktory a/nebo chuťová korigencia, vyznačující se tím, že obsahuje v procentech hmotnostních

0,60 až 0,79 L-isoleucinu	0,34 až 0,46 glycinu
0,94 až 1,24 L-leucinu	0,40 až 0,75 L-prolinu
0,68 až 0,90 L-valinu	0,77 až 1,02 L-serinu
0,94 až 1,24 L-fenylalaninu	0,42 až 0,56 hydrochloridu ethylesteru L-tyrosinu
0,20 až 0,27 L-tryptofanu	7,60 až 9,25 maltózy
0,43 až 0,56 L-treoninu	3,85 až 4,62 sorbitolu
0,94 až 1,24 L-metioninu	11,40 až 13,90 škrobu
0,69 až 0,91 L-lysinu	18,60 až 22,88 glukózy
0,65 až 0,85 L-argininu	3,78 až 4,63 fruktózy
0,24 až 0,31 L-histidinu	30,40 až 37,00 sacharózy
1,41 až 1,85 L-glutaminu	0,24 až 0,30 oleje světlice barvířské:
1,05 až 1,37 L-asparagové kyseliny	
0,36 až 0,48 L-alaninu	