



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

203436
(11) (B1)

(22) Přihlášeno 27 07 78
(21) [PV 4983-78]

(40) Zveřejněno 30 06 80

(45) Vydáno 15 09 82

(51) Int. Cl.³.
A 61 K 31/19
A 61 K 31/193

(75)
Autor vynálezu

KRUF MILOSLAV MUDr., ČULÍK KAREL RNDr. a
MAŠITA ARTUR, PRAHA

(54) Komplex aminokyselin pro obecné použití ve formě roztoku pro
parenterální výživu

1

Vynález se týká komplexu aminokyselin pro obecné použití ve formě roztoku pro parenterální výživu, s případným obsahem dalších léčiv, vitamínů, fyziologicky potřebných kationtů a aniontů, zdrojů energie a s přísadou antioxidantů a/nebo stabilizátorů.

Použití čistých L-forem aminokyselin nebo zdroje aminokyselin ve formě hydrolyzátu vhodné bílkovinné suroviny, doplněného čistými aminokyselinami a kyselinou jablčnou pro přípravu roztoku pro parenterální výživu je známo. Rovněž roztoků o různém složení je známa celá řada. Jejich společným problémem však je vytvoření takové receptury, která by představovala optimální složení s maximální využitelností jednotlivých aminokyselin a umožňovala získání pozitivní dusíkové bilance za patologických stavů u jednotlivých nemocných.

Vývoj roztoků aminokyselin pro obecné použití stále podléhá značným změnám, způsobeným velkým množstvím nových poznatků, takže je nutné vždy po několika letech zcela obměnit složení příslušného výživného roztoku. Zatím není znám roztok, který by zajistil při parenterální výživě normální aminogram jak v oblasti extracelulární, tak i intracelulární. Věc je dále komplikována tím, že za různých patologických stavů se metabolismus mění, vznikají různé bloky

2

enzymatického charakteru a tedy nerovnováha. Tato otázka je dále komplikována tím, že požadavky, které vznikají z těchto nových poznatků, jsou velmi obtížné realizovatelné pro technologické obtíže, zejména nízkou rozpustnost některých aminokyselin, problémy stability, zajištění potřebné hodnoty pH a mnohdy i pro metabolické problémy, jako je vznik metabolické acidózy. Rovněž znalosti o jednotlivých aminokyselinách jsou nedostatečné, a to jak po stránce nutriční, tak i farmakodynamické, poněvadž tyto vlastnosti se mění mj. i věkem. Proto jsou cenné každé nové poznatky v této oblasti a každé nové složení roztoku, které se blíží optimálním vlastnostem pro různé patologické stavy. Rovněž je třeba vzít v úvahu, že každé testování v této oblasti, ať již in vitro nebo in vivo, je neobyčejně náročné, obtížné a nákladné.

Všechny roztoky obsahují osm esenciálních aminokyselin, dále L-arginin a L-histidin a asistující aminokyseliny v různém počtu a různém množství. Jako součást roztoku může být přítomna kyselina L-jablčná, která potencuje zejména detoxikační schopnosti L-argininu. Roztoky mívají také různé minerální vybavení, především obsahují ionty sodíku, draslíku, hořčíku a chloru. K odstranění metabolické acidózy, vedle

vhodného složení, zejména esenciálních aminokyselin, slouží především ionty acetátové nebo malátové. Ke kalorickému vybavení roztoků se používá především neredukujících cukrů nebo jejich kombinací, například sorbitolu a xylitolu.

Další pokrok a zlepšení klinických vlastností představuje komplex aminokyselin pro obecné použití ve formě roztoku pro parenterální výživu, s případným obsahem dalších léčiv, vitamínů, fyziologicky potřebných kationtů, zdrojů energie a s přísadou antioxidantů a/nebo stabilizátorů, složený z 3,900 g L-valinu, 7,560 g hydrochloridu L-lysinu, 6,500 g L-leucinu, 3,720 g L-isoleucinu, 2,420 gramů L-methioninu, 3,440 g L-fenylalaninu, 4,350 g L-threoninu, 1,960 g L-tryptofanu, 12,260 g báze L-argininu, 2,490 g hydrátu hydrochloridu L-histidinu, 2,330 g hydrochloridu L-ornithinu, 0,470 g kyseliny L-asparagové, 8,740 g L-alaninu, 6,310 g glyci-

nu, 6,230 g L-prolinu, 0,370 g hydrochloridu L-cystinu nebo 0,330 g báze L-cystinu, 3,350 gramů kyseliny L-glutamové, 1,760 g L-serinu, 2,420 g L-asparaginu a vody pro injekce do 1000 ml, s hodnotou pH 5,0 až 7,0, podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje 0,465 g L-tyrosinu a 4,500 g kyseliny L-jablečné.

Při intenzivním výzkumu vhodného složení výživného roztoku byla vyřešena problematika vhodné formy kyseliny jablečné a L-tyrosinu, u kterého byla stanovena optimální rozpustnost v roztoku komplexu aminokyselin a tím odstraněna příčina dřívější nestability roztoku a vymezena nutriční dávka této aminokyseliny. Mimořádná péče byla věnována kyselině jablečné, u které bylo zjištěno, že jsou podstatné toxikologické rozdíly při použití její L- a DL-formy, jak vyplývá ze stanovených hodnot LT_{50} , uvedených v následující tabulce:

Forma kys. jablečné	dávka 600 mg/kg		dávka 300 mg/kg	
	LT_{50} /dny	meze spolehlivosti	LT_{50} /dny	meze spolehlivosti
DL—	3,5	2,6 — 4,7	4,9	2,8 — 8,4
L—	5,2	3,2 — 7,7	9,8	4,6 — 15,2

Střední doba přežití u L-formy je prakticky dvojnásobná, ukazuje se tedy signifikantní snížení toxicity, proti dřívějšímu stavu zcela jasný rozdíl, měnící příznivě terapeutickou šíři a bezpečnost při použití přípravku, zejména při předávkování.

U dosavadního komplexu s vysokou dávkou L-tyrosinu a kyselinou DL-jablečnou se vyskytoval až 10% výřad v důsledku nestability. Po úpravě dávky L-tyrosinu a použití kyseliny L-jablečné stabilitní problémy odpadly.

O neškodnosti komplexů aminokyselin po-

dle vynálezu s upravenou dávkou L-tyrosinu a s kyselinou L-jablečnou svědčí zavedení do výroby na základě širokého klinického testování bez jediné nežádoucí reakce, s dobrou snášenlivostí.

Účinnost přípravku byla ověřena bilanční studií u 4 nemocných s popáleninami II. až IV. stupně, se 45 až 60 % popálené plochy těla, a to ve srovnání s dosavadní terapií, při kalorickém zajištění glukózou, sorbitolem a intralipidem.

Výsledky uvádí tabulka:

Pacient č.		průměrná kumulativní dusíková bilance v g N/den
1	dosavadní terapie 7 306 kJ, albumin a krev	-25,0
	terapie novým komplexem 13 058 kJ 21,3 g N/den	- 4,7
2	dosavadní terapie 4 647 kJ, 4,5 g N/den	-12,6
	terapie novým komplexem 16 167 kJ 25,0 g N/den	+ 7,4
3	dosavadní terapie 1 445 kJ 18,8 g N/den	-23,6
	terapie novým komplexem 15 160 kJ 22,8 g N/den	+ 1,0
4	dosavadní terapie 9 772 kJ 14,5 g N/den	- 1,5
	terapie novým komplexem 14 403 kJ 22,2 g N/den	+ 5,2

Jednotlivé zkušební intervaly byly 5 až 7 dní. Z tabulky vyplývá, že komplex podle vynálezu, obsahující L-tyrosin v upravené dávce a L-formu kyseliny jablečné, umožňuje při správném dávkování pozitivní dusíkovou bilanci i u tak těžkých katabolických stavů, jako je spáleninová nemoc.

Snížená dávka L-tyrosinu zaručuje stabilitu roztoku, mění současně nutriční hodnotu přípravku a vymezuje novou indikační oblast pro věkovou skupinu od 18 měsíců. Přípravek má vyšší terapeutickou šíři dano nižší toxicitou kyseliny L-jablečné.

K přípravě roztoku pro parenterální aplikaci lze používat buď čistých L-forem jednotlivých aminokyselin nebo jejich souhrnu, získaného hydrolýzou vhodného bílkovinného substrátu a doplněného do potřebného množství čistými aminokyselinami. Roztok se připravuje tak, že se uvedené složky bez zvláštního pořadí rozpouštějí v redestilované vodě s teplotou nejméně 80 °C, za míchání rychloběžným míchadlem a v ochranné dusíkové atmosféře. Po rozpuštění

složek se roztok vyčistí s aktivním uhlím v množství 0,5 a 3,0 % hmot., vztaženo na obsah účinných látek. Při dalším postupu se roztok zfiltruje přes antimikrobiální filtr a plní se v atmosféře dusíku a s laminárním prouděním při teplotě zpravidla nad 60 °C do infúzních lahví. Roztok se sterilizuje při 120 °C po dobu 25 minut. Před plněním do infúzních lahví je třeba zkontrolovat pH roztoku, popřípadě upravit je na hodnotu 5,0 až 7,0 pomocí kyseliny chlorovodíkové nebo octanem sodným, draselným nebo hořečnatým či kyselinou octovou nebo jinou farmaceuticky přípustnou kyselinou.

Roztok připravený z komplexu aminokyselin s kyselinou L-jablečnou podle vynálezu prokázal dobrou snášenlivost a efektivnost jak v bilanční studii, tak při zkoušení v kompletní parenterální studii. Tyto tři příznivé vyzkoušené vlastnosti představují hlavní výhody roztoku na bázi výše popsaného komplexu.

Bližší podrobnosti jsou uvedeny v příkladech provedení.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Komplex aminokyselin pro obecné použití ve formě roztoku pro parenterální výživu, s případným obsahem dalších léčiv, vitamínů, fyziologicky potřebných kationtů a aniontů, zdrojů energie a s přísadou antioxidantů a/nebo stabilizátorů, složený z 3,900 g L-valinu, 7,560 g hydrochloridu L-lysinu, 6,500 g L-leucinu, 3,720 g L-isoleucinu, 2,420 g L-methioninu, 3,440 g L-fenylalaninu, 4,350 g L-threoninu, 1,960 g L-tryptofanu, 12,260 g báze L-argininu, 2,490 g hyd-

rátu hydrochloridu L-histidinu, 2,330 g hydrochloridu L-ornithinu, 0,470 g kyseliny L-asparagové, 8,740 g L-alaninu, 6,310 g glycinu, 6,230 g L-prolinu, 0,370 g hydrochloridu L-cystinu nebo 0,330 g báze L-cystinu, 3,350 g kyseliny L-glutamové, 1,760 g L-serinu, 2,420 g L-asparaginu a vody pro injekce do 1000 ml, s hodnotou pH 5,0 až 7,0, vyznačující se tím, že obsahuje 0,465 g L-tyrosinu a 4,500 g kyseliny L-jablečné.