



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) PI0710298-4 A2



(22) Data de Depósito: 05/03/2007
(43) Data da Publicação: 09/08/2011
(RPI 2118)

(51) Int.CI.:
A61K 9/00 2006.01
A23L 1/29 2006.01
A23L 1/305 2006.01
A61K 31/198 2006.01
A61K 38/05 2006.01
A61P 1/00 2006.01
A61P 13/12 2006.01

(54) Título: SOLUÇÃO PEDIÁTRICA DE AMINOÁCIDOS PARA NUTRIÇÃO PARENTERAL

(30) Prioridade Unionista: 20/04/2006 DE 10 2006 018 293.6

(73) Titular(es): Fresenius Kabi Deutschland GMBH

(72) Inventor(es): Achleitner, Georg, Brand, Ortrud, Erbe, Thorsten, Feichtinger, Norbert

(74) Procurador(es): Magnus Aspeby e Claudio Szabas

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007001878 de 05/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/121807 de 01/11/2007

(57) Resumo: SOLUÇÃO PEDIÁTRICA DE AMINOACIDOS PARA NUTRIÇÃO PARENTERAL A presente invenção se refere a uma solução de aminoácidos para a nutrição parenteral de pacientes pediátricos. A solução de aminoácidos proporciona uma concentração aumentada de glutamina, tirosina, cisteína e taurina, enquanto que as concentrações de fenilalanina e metionina são pequenas. A glutamina e a tirosina são proporcionadas na forma de oligopeptídeos.



PI0710298-4

1/19

**"SOLUÇÃO PEDIÁTRICA DE AMINOÁCIDOS PARA NUTRIÇÃO
PARENTERAL"**

A invenção se refere a uma solução de aminoácidos para nutrição parenteral que comprehende aminoácidos de acordo com o preâmbulo da reivindicação 1. A solução é adequada, em particular, para nutrição parenteral de bebês prematuros e recém-nascidos, bebês e crianças pequenas, ou como suplemento parenteral ou em combinação com outras soluções de nutrientes como nutrição parenteral total (TPN- do inglês *total parenteral nutrition*). A invenção, além disso, se refere a um método para preparar dita solução de aminoácidos.

Se a nutrição completa não pode ser assegurada pela via oral/enteral, uma terapia de nutrição parenteral completa ou adicional é indicada. Neste caso, o alimento é tomado por via intravenosa. Isto é necessário em particular quando existe uma obstrução do trato gastrointestinal. Malformações ou inflamações no intestino freqüentemente ocorrem em bebês prematuros e recém-nascidos, bebês e crianças pequenas. Exemplos dos mesmos são transtornos inflamatórios do intestino tais como *Doença de Crohn*, *colite ulcerativa* etc., e fistulas gastrointestinais, transtornos intestinais malignos, síndrome do intestino curto ou desenvolvimento inadequado do intestino no momento do nascimento. A nutrição parenteral pode estar indicada adicionalmente na área perioperatória, em pacientes de cuidados intensivos, em casos de septicemia ou diarréia resistente a terapia.

Uma solução de aminoácidos adequada para bebês e crianças pequenas difere bastante nos requisitos para o

padrão de aminoácidos de soluções de aminoácidos para adultos. As crianças pequenas, baseado em peso corporal, necessitam claramente de mais aminoácidos. Da mesma forma, o metabolismo de uma criança pequena difere do metabolismo 5 de um adulto. Diversos aminoácidos que são considerados como não essenciais para adultos devem ser considerados como essenciais para bebês prematuros e recém-nascidos e para crianças pequenas porque seu organismo é capaz de sintetizar por si mesmo estes aminoácidos em quantidades 10 adequadas somente acima de certa idade. Apesar de outros aminoácidos poderem ser sintetizados inclusive por crianças pequenas, isto ocorre em uma velocidade menor que no caso de adultos. Portanto é possível que o uso de uma solução de aminoácidos desenvolvida para adultos, quando empregada 15 para bebês prematuros e recém-nascidos e crianças pequenas, apresente sinais de deficiência e/ou excesso de aminoácidos particulares. Este é o caso em particular para os aminoácidos glutamina, tirosina, cisteína, taurina, metionina e fenilalanina.

20 Devido ao metabolismo de aminoácidos ainda não estar totalmente desenvolvido, em particular, em bebês prematuros e recém-nascidos, o equilíbrio da mistura é particularmente importante porque a compensação de quaisquer irregularidades é mais difícil para o organismo jovem. Uma 25 nutrição parenteral precisa e contínua deve, além disso, ser considerada como particularmente importante para bebês prematuros e recém-nascidos e para crianças pequenas quando necessária, porque o organismo ainda não construiu suas próprias reservas definitivas através das quais os 30 possíveis sinais de deficiência poderiam ser aliviados. Somente na idade de >2 anos o metabolismo infantil começa a

se aproximar ao dos adultos. Apesar da solução de aminoácidos da invenção ser especificamente adaptada para as necessidades de pacientes pediátricos, o uso para adultos, em quem sinais similares de deficiência podem 5 ocorrer devido a alterações patofisiológicas no metabolismo, também é concebível. Este é o caso em particular para pacientes com transtornos renais ou hepáticos.

Portanto é indispensável redefinir, levando em conta 10 uma ampla variedade de critérios tal como se descreve em detalhes posteriormente no presente documento, o padrão de aminoácidos para uma solução de aminoácidos para nutrição parenteral de bebês prematuros e recém-nascidos, e crianças pequenas. É crucial a este respeito não somente a 15 quantidade de aminoácidos individuais, mas também o modo de administração e uma boa transferência tecnológica na preparação da solução; isto se aplica particularmente as condições de esterilização.

O documento EP 0 148 680 A1 descreve uma solução de 20 aminoácidos que é adequada para necessidades pediátricas para nutrição parenteral. Os aminoácidos cisteína, taurina e tirosina são caracterizados como semi-essenciais.

O documento DE 2531201 A1 mostra como um equilíbrio de 25 nitrogênio adequado pode ser obtido com uma solução de aminoácidos pediátrica parenteral. Também há uma discussão sobre vantagens de administrar quantidades adaptadas de aminoácidos livres em comparação com a administração de hidrolisados de proteínas.

O documento WO91/16067 A1 descreve o uso de 30 oligopeptídeos para uma solução de nutrição parenteral que pode ser empregada para propósitos pediátricos.

O uso geral de oligopeptídeos, especialmente tri- e dipeptídeos, para soluções de aminoácidos para nutrição parenteral e os efeitos benéficos associados com os mesmos para a solubilidade e a estabilidade do produto são 5 discutidas nos documentos US 5 432 160, DE 31 08 079 C2, EP 0 087 751 A1 e EP 0 087 750 B1.

Nenhuma das publicações mencionadas anteriormente revela que é possível usar oligopeptídeos para proporcionar aminoácidos para administrar quantidades de aminoácidos 10 particulares que estão em um nível diferente daquele descrito previamente, mas que são mais adequados para o desenvolvimento do organismo neonatal.

Portanto a invenção está baseada no objeto de proporcionar uma solução de aminoácidos para nutrição 15 parenteral que tem um padrão de aminoácidos que é especificamente adequado para as necessidades de bebês prematuros e recém-nascidos, bebês e crianças pequenas e que proporciona todos os aminoácidos requeridos em quantidade e proporção adequadas. É dirigida atenção 20 particular a este respeito à condição de quantidades apropriadas dos aminoácidos glutamina, tirosina, cisteína e taurina em uma forma facilmente metabolizável, e a redução, associada com os mesmos, dos aminoácidos ácido glutâmico, fenilalanina e metionina.

25 O objeto é alcançado proporcionando uma solução de aminoácidos para nutrição parenteral de pacientes pediátricos tal como reivindicado na reivindicação 1 e o uso na reivindicação 13.

Um objeto adicional da invenção se refere a provisão 30 de uma nutrição parenteral completa que proporciona todos

os aminoácidos requeridos em quantidade e proporção adequadas.

O objeto é alcançado proporcionando uma composição medicinal tal como reivindicado na reivindicação 16 e o uso 5 na reivindicação 18.

Um objeto adicional que se refere à otimização do método de esterilização da solução da invenção é alcançado pela reivindicação 18.

As modalidades vantajosas são indicadas nas 10 reivindicações dependentes.

Dependendo do peso corporal e estado de desenvolvimento da criança prematura e do recém-nascido, um volume de 100-160 ml por kg de peso corporal (BW - do inglês *body weight*) e dia não deveriam ser excedidos na 15 nutrição parenteral. Com o propósito de por um lado evitar concentrações excessivas locais em administração, mas por outro lado garantir a miscibilidade com outros componentes tais como soluções de carboidratos, gorduras, eletrólitos, vitaminas e elementos traço sem de este modo exceder o 20 volume limite, a solução de aminoácidos compreende 3-30% p/p de blocos de construção de proteína, preferivelmente 5-20% p/p de blocos de construção de proteína e particularmente preferivelmente 7-15% p/p de blocos de construção de proteína. Os blocos de construção de proteína 25 estão preferivelmente na forma de aminoácidos livres, di- ou tripeptídeos, e o conteúdo de peptídeos com um comprimento de cadeia de >5 ou proteínas é menos de 5% dos blocos de construção de proteína, preferivelmente menos de 1%.

30 A solução de aminoácidos para nutrição parenteral de bebês prematuros e recém-nascidos, bebês e crianças

pequenas difere de uma solução usual de aminoácidos para nutrição parenteral de adultos no conteúdo quantitativo e no padrão de aminoácidos.

Em contraste aos adultos em quem, em um peso constante 5 a síntese e quebra de proteínas estão aproximadamente em equilíbrio, de modo diferente em bebês prematuros e recém-nascidos e em crianças pequenas é necessário que a síntese predomine devido ao crescimento rápido da massa corporal. Por este motivo, as necessidades diárias para aminoácidos 10 nestes pacientes são claramente aumentadas em comparação com adultos baseado em peso corporal. A dose diária dos blocos de construção de proteína administrados pela solução de aminoácidos é 2-4 g, preferivelmente 2,5-3,5 g, por quilograma de peso corporal com o propósito de atingir a 15 necessidade diária total do paciente pediátrico. Uma quantidade de 3 g de blocos de construção de proteína por quilograma de peso corporal é usada para cálculos normais.

Todos os aminoácidos indicados podem ser proporcionados em forma livre ou na forma dos seus 20 precursores. Se os aminoácidos vão ser proporcionados na forma dos seus precursores, as quantidades estabelecidas para os aminoácidos se referem somente à porção de aminoácidos dos seus precursores. Preferivelmente são empregados os aminoácidos levorotatórios em todos os casos.

Além dos requerimentos diárias aumentados de bebês 25 prematuros e recém-nascidos, e crianças pequenas, no entanto, seus metabolismos diferem de uma maneira particular dos adultos uma vez que diversos aminoácidos são formados e/ou degradados em uma taxa reduzida em 30 comparação. Alguns aminoácidos que são sintetizados de forma endógena em adultos e, portanto, são considerados

como não essenciais, não podem ser formados de forma endógena adequadamente por bebês prematuros e recém-nascidos, e por crianças pequenas, e, portanto devem ser considerados como essenciais ou semi-essenciais em estes 5 casos. Estes aminoácidos, portanto, cujo fornecimento é particularmente importante, são cisteína, tirosina, glutamina e taurina. Outros aminoácidos são degradados somente em uma taxa reduzida por bebês prematuros e recém-nascidos, e crianças pequenas, incluindo a fenilalanina e a 10 metionina.

Glutamina é o aminoácido de ocorrência mais comum. Existe em grandes quantidades no plasma e nos músculos. A glutamina deve ser considerada como indispensável, especialmente para células com alta taxa de mitose. Isto 15 inclui, por exemplo, células tais como linfócitos e enterócitos. Portanto um fornecimento adequado de glutamina também assegura, entre outros, o funcionamento do sistema imune. Além disso, a glutamina é essencial para a construção e manutenção da massa muscular. Uma vez que o 20 organismo neonatal não pode produzir por si mesmo glutamina em quantidade suficiente, um fornecimento apropriado deste aminoácido durante nutrição parenteral é particularmente importante. Isto também se aplica em relação à síntese de purinas e pirimidinas. A glutamina é um precursor destes 25 blocos de construção de DNA. Portanto a glutamina é particularmente importante no crescimento do corpo de um bebê prematuro e de um recém-nascido e de uma criança pequena em que a divisão celular ocorre de forma freqüente. Além disso, a glutamina é um precursor de glutationa que 30 desempenha um importante papel como antioxidante.

Por estas razões, a composição parenteral da invenção compreende uma proporção de glutamina aumentada com quantidades de 9-30 g, preferivelmente de 11-25 g e particularmente preferivelmente de 13-20 g de glutamina por 5 100 g de aminoácidos (AA). A dose diária de glutamina empregada por quilograma de peso corporal é de 0,25-0,90 g, preferivelmente de 0,3-0,75 g e particularmente preferivelmente de 0,39-0,6 g.

Um aminoácido adicional que é considerado como não 10 essencial para adultos, tirosina, deve ser considerado pelo menos em algum ponto como um aminoácido essencial em bebês prematuros e recém-nascidos, e crianças pequenas. A capacidade do organismo neonatal de sintetizar tirosina a partir de fenilalanina é somente muito limitada ou 15 inexistente. O motivo é a expressão deficiente da enzima responsável por isso, a fenilalanina hidroxilase. Como uma consequência disto, ao mesmo tempo a quebra de fenilalanina é reduzida em comparação com o organismo adulto. Além da função geral como bloco de construção para construir 20 proteínas, tirosina é um precursor de norepinefrina, dopamina, tiroxina e demais hormônios. Um fornecimento adequado de tirosina é, portanto, de importância muito grande para um equilíbrio controlado de hormônio e para a estrutura do sistema nervoso.

25 Por estes motivos, a composição parenteral compreende uma proporção aumentada de tirosina prontamente metabolizável, com quantidades de 1-4 g, preferivelmente de 1,2-3 g e particularmente preferivelmente de 1,5-2,5 g de tirosina por 100 g de aminoácidos. A dose diária de 30- tirosina empregada por quilograma de peso corporal é de 30-

120 mg, preferivelmente de 35-90 mg e particularmente preferivelmente de 45-75 mg.

A tirosina e a fenilalanina competem entre si por suas vias de transporte no tecido. Portanto um nível elevado de 5 fenilalanina inibe a absorção de tirosina. Devido a quebra reduzida de fenilalanina por um lado, e por outro lado, com o objetivo de manter a quantidade total de aminoácidos aromáticos constante em relação aos outros aminoácidos (AA), a quantidade de fenilalanina na solução de 10 aminoácidos da invenção é reduzida. A quantidade total de aminoácidos aromáticos não deve exceder 7 g/100 g de AA, preferivelmente 6 g/100 g de AA e particularmente preferivelmente 5,6 g/100 g de AA.

A composição parenteral compreende 3-5 g/100 g de AA, 15 preferivelmente 3,3-4 g/100 g de AA e particularmente preferivelmente 3,5-3,8 g/100 g de AA fenilalanina. A razão de tirosina com respeito à fenilalanina é de 1:1 a 1:3, preferivelmente de 1:1,3 a 1:2,5 e particularmente preferivelmente de 1:1,5 a 1:2.

20 Devido à baixa atividade das enzimas cisteína sulfinato descarboxilase e cistationase, o metabolismo de transulfuração em bebês prematuros, recém-nascidos e crianças pequenas quase não é detectável. Portanto, a síntese de cisteína a partir de metionina, e de taurina a 25 partir de cisteína, acontece somente em taxas muito baixas ou não acontece. Portanto, tanto a cisteína como a taurina devem ser consideradas como essenciais para o organismo neonatal. No entanto, a taurina, em particular, desempenha um papel importante no desenvolvimento de bebês prematuros 30 e recém-nascidos, e crianças pequenas, para o desenvolvimento do sistema nervoso central, o sistema

digestivo, a visão e a audição, e o equilíbrio de cálcio nas células em geral e, em particular, células nervosas. Além da função como bloco de construção de proteína, a cisteína do mesmo modo atua como precursora do tripeptídeo glutationa que desempenha um papel importante na prevenção de estresse oxidativo. Tornou-se evidente que grandes quantidades de taurina são prontamente aceitadas pelo organismo neonatal mesmo em comparação com doses até o momento comumente aplicadas.

Por este motivo, as quantidades relativas de cisteína e taurina na composição são aumentadas, enquanto que a quantidade de metionina é reduzida. A quantidade total de cisteína, taurina e metionina não excede 5 g/100 g de AA, porém é pelo menos de 2 g/100 g de AA.

A composição comprehende 0,3-1,5 g de cisteína/100 g de AA, preferivelmente 0,5-1 g/100 g de AA. Além disso, a composição comprehende 0,3-2 g de taurina/100 g de AA, preferivelmente 0,7-1,5 g/100 g de AA.

Uma vez que a cisteína é instável como aminoácido livre em soluções aquosas e, em particular, não permite a esterilização térmica, a cisteína é preferivelmente empregada na forma do precursor N-acetil-L-cisteína. A administração na forma de outros precursores, especialmente na forma de oligopeptídeos, da mesma forma é possível dentro do escopo da invenção.

A preparação de soluções de aminoácidos que comprehendem glutamina e tirosina em quantidades apropriadas não tem sido possível sem o uso de oligopeptídeos estáveis e prontamente solúveis. A solubilidade de ambos os aminoácidos livres é baixa. Além disso, o uso de glutamina livre não permite a esterilização térmica. Por este motivo,

com freqüência o ácido glutâmico foi empregado como um substituto da glutamina. O ácido glutâmico e a glutamina estão em equilíbrio metabólico no organismo, porém a interconversão endógena dos mesmos é possível somente em certa extensão. Portanto, o ácido glutâmico não pode ser considerado com um substituto completo da glutamina. Foi encontrado que a administração de grandes quantidades de ácido glutâmico tem efeitos de excitação e dá lugar a atividade excessiva no estímulo de células nervosas, possivelmente levando a morte celular [Barinaga (1990) Science 247:20-22]. Em contraste a isto, foi possível encontrar que a administração de quantidades aumentadas de glutamina não é prejudicial. Além disso, a dose diária requerida de ácido glutâmico certamente pode ser coberta por uma absorção aumentada de glutamina. Portanto, uma nutrição parenteral apropriada também é possível na ausência completa de ácido glutâmico se o fornecimento básico é assegurado por doses de glutamina apropriadamente altas. Por este motivo, as quantidades de glutamina proporcionadas na composição da invenção também excedem distintamente as quantidades até o momento.

O problema da estabilidade e da solubilidade é resolvido proporcionando a glutamina na forma de um oligopeptídeo, em particular de um tri- ou dipeptídeo. Exemplos de tripeptídeos são X'-Gln-X, X'-X-Gln e Gln-X'-X. Exemplos de dipeptídeos são Gln-X e X-Gln. X e X' são quaisquer aminoácidos de ocorrência natural, e a alanina e a glicina são preferivelmente usadas.

Do mesmo modo, o aminoácido livre tirosina tem a desvantagem de baixa solubilidade. A baixa solubilidade da tirosina no passado levou a necessidade de preparar a

solução de aminoácidos em uma concentração total mais baixa que a ideal de aproximadamente 10% p/p de blocos de construção de proteína (7-15% p/p de blocos de construção de proteína) sobre o uso de tirosina livre com retenção de 5 do mesmo padrão de aminoácido. O conteúdo de tirosina em soluções de aminoácidos para nutrição parenteral até o momento com freqüência tem sido coberta pela acetil-tirosina mais solúvel. A acetil-tirosina é, no entanto, mal metabolizada pelo organismo humano [Magnusson et al. (1989) 10 Metabolism 38:957-961] e isto, particularmente, se aplica ao organismo neonatal.

Uma solução preferida para o problema novamente consiste em proporcionar a tirosina na forma de um oligopeptídeo, em particular de um tri- ou dipeptídeo. 15 Exemplos de tripeptídeos são X'-Tyr-X, X'-X-Tyr e Tyr-X'-X. Exemplos de dipeptídeos são Tyr-X e X-Tyr. X e X' são quaisquer aminoácidos de ocorrência natural, e a alanina e a glicina são preferivelmente usadas.

A provisão de glutamina e tirosina na forma de 20 oligopeptídeos rapidamente metabolizáveis mencionados permite uma solução completa de aminoácidos esterilizada termicamente para ser preparada, ao mesmo tempo, com alta estabilidade e capacidade de armazenamento.

Foi surpreendentemente descoberto que a esterilização 25 térmica é possível em temperaturas de esterilização mais altas que a usual ($>121^{\circ}\text{C}$) com a mesma eficiência de esterilização (definido por um valor de F0 constante) e com uma maior estabilidade dos oligopeptídeos. A temperatura de esterilização é a este respeito preferivelmente $\geq 124^{\circ}\text{C}$ e, 30 particularmente preferivelmente $\geq 127^{\circ}\text{C}$. O pH é preferivelmente entre 5 e 6,5. É possível reduzir os tempos

de retenção para a esterilização térmica no uso de temperaturas mais altas. Sob as condições preferidas, de quantidades distintamente menores dos produtos de degradação são encontradas no produto esterilizado (exemplo 5 3).

Para a nutrição parenteral total, a solução de aminoácidos da invenção pode ser misturada antes da administração com outros componentes dietéticos parenterais para dar a composição que alcança todos os requerimentos 10 necessários para a nutrição completa. O requerimento de caloria em relação ao peso corporal é aumentado em bebês prematuros e recém-nascidos, e crianças pequenas, devido à fase de crescimento, em comparação com adultos. O organismo neonatal requer uma dose diária de 80-190 kcal/kg, 15 preferivelmente 90-120 kcal/kg, e este intervalo cai para 75-90 kcal/kg para crianças pequenas de mais de um ano de idade, e abaixo deste intervalo para crianças mais velhas. É preferido a este respeito que os aminoácidos proporcionados na terapia de nutrição parenteral sejam 20 destinados exclusivamente para a construção de proteína e processos metabólicos necessários, e não para servir para a absorção geral de energia. Uma nutrição parenteral completa, portanto, proporciona somente aproximadamente 10-20% da energia como blocos de construção de proteína, com 25 30-60% sendo proporcionados pelos carboidratos, preferivelmente glicose e, além disso, 30-50% pelas gorduras. Os eletrólitos, as vitaminas e os elementos traço completam a composição dietética parenteral.

Sabe-se que os aminoácidos não podem ser armazenados 30 junto com gorduras e carboidratos porque surgem problemas de estabilidade. Portanto, estes componentes da nutrição

parenteral são misturados juntos somente pouco antes da administração sob condições estéreis. Portanto, uma mistura deste tipo antes da administração particularmente consome muito tempo. O problema tem sido resolvido com bolsas de 5 multicâmaras com selos de revestimento descartável tal como é descrito no documento EP 1396249. O uso de um sistema deste tipo também é adequado para administrar Neoven de acordo com a presente invenção.

A invenção será explicada em mais detalhes por meio 10 dos seguintes exemplos.

Exemplo 1:

As propriedades da solução de aminoácidos da invenção são indicadas na seguinte tabela na base de um volume de 15 1000 ml. São dados os intervalos possíveis de quantidades, os intervalos de quantidades preferidos, a dose diária preferida e um exemplo específico das quantidades.

1000 ml solução para infusão:	Intervalos possíveis de quantidades	Intervalos preferidos de quantidades	Dose diária preferida por kg	Exemplo
L-Leucina	5-20 g	9-12 g	150-610 mg	10,8 g
L-Isoleucina	3-8 g	4-6 g	90-250 mg	4,8 g
L-Lisina	5-15 g	7-10 g	150-450 mg	8,6 g
L-Metionina	1-3 g	1,5-2,5 g	30-90 mg	2,0 g
L-Fenilalanina	3-5 g	3,3-4 g	90-150 mg	3,6 g
L-Treonina	3-8 g	5-6 g	90-250 mg	5,5 g
L-Triptofano	1-4 g	1,5-2,8 g	30-120 mg	2,2 g
L-Valina	3-8 g	5-6 g	90-250 mg	5,5 g
L-Arginina	3-12 g	6-9 g	90-370 mg	8,0 g
L-Histidina	1,5-6 g	2-4 g	45-180 mg	3,2 g

L-Alanina	5-15 g	8-12 g	150-450 mg	9,7 g
Glicina	1,5-6 g	2,5-4 g	45-180 mg	3,2 g
Glicil-L-tirosina	0,7-5 g	2-3,3 g	20-150 mg	2,7 g
L-Tirosina	1-4 g	1,5-2,5 g	30-120 mg	2,0g*
L-Prolina	5-15 g	7-10 g	150-450 mg	8,6 g
L-Serina	3-8 g	4-6 g	90-250 mg	5,8 g
L-Cisteína (acetil)	0,3-1,5 g	0,5-1 g	9-45 mg	0,7 g (1,0 g)
L-Alanil-L-glutamina	10-44 g	17-30 g	0,3-1,3 g	22,0 g
L-Glutamina	9-30 g	11-20 g	250-900 mg	15,0 g**
L-Ácido glutâmico	0-10 g	0-3 g	0-300 mg	0
Taurina	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 (nitrogênio)	4,8-32	12,8-24	0,32-0,64	16,0 g
pH	5-7	5-6,5		5,8-6,2
Acidez de titulação [mmol NaOH]	<40	<35		30
Osmolaridade [mosmol/l]	600-1000	700-900		785

* na forma de L-alanil-L-glutamina

** na forma de glicil-L-tirosina

AA = aminoácidos

EAA = aminoácidos essenciais

BCAA = aminoácidos de cadeia ramificada

Exemplo 2:

Uma solução para nutrição parenteral completa de um
5 paciente pediátrico compreende por kg de peso corporal para
infusão de uma dose diária ao longo de 24 horas:

12-35 ml	Solução de aminoácidos de acordo com Exemplo 1
20-120 ml	Solução de 5-20% de glicose
2-15 ml	Solução de lipídio
2-3 mmol	Sódio
2-3 mmol	Potássio
0,1-0,6 mmol	Cálcio
0,1-0,8 mmol	Magnésio
0,5-15 µg	Vitamina D
2-7 mg	Vitamina E
10-200 µg	Vitamina K
10-80 mg	Vitamina C
0,3-1,5 mg	Vitamina B1
0,1-1,5 mg	Vitamina B2
0,1-1,5 mg	Vitamina B6
0,2-1,2 µg	Vitamina B12
4-18 mg	Niacina
50-150 µg	Ácido fólico
50-500 µg	Zinco
2-3 µg	Selênio
30-200 µg	Ferro

Exemplo 3:

Uma solução de 200 g/l de alanil-glutamina foi esterilizada a temperaturas de 121°C, 124°C e 127°C. O pH

variou entre pH 5, pH 5,5 e pH 6. Os tempos de retenção para a esterilização térmica variaram de modo que valores comparáveis de F0 entre 12 e 12,5 foram alcançados, demonstrando que a eficiência da esterilização permanece no mesmo nível. O valor de F0 descreve a eficiência da esterilização e corresponde ao tempo de retenção a 121,11°C. Para a esterilização a temperaturas mais altas, os tempos de retenção foram reduzidos para manter um valor de F0 constante. Depois da esterilização, as quantidades dos produtos de degradação do dipeptídeo alanil-glutamina, ciclo-alanil-glutamina e L-piro-alanil-glutamina foram determinados. Os valores mais baixos para estes produtos de degradação são uma indicação direta da estabilidade do dipeptídeo durante a esterilização. Os valores para os produtos de degradação caem a uma temperatura mais alta.

Os resultados dos testes de esterilização são mostrados na seguinte tabela.

pH	T _{est.}	c-ala-gln [%]	piro-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

Exemplo 4:

Uma solução para administração parenteral é proporcionada em uma bolsa com duas câmaras com partição

com revestimento descartável. Uma câmara da bolsa contém a solução de aminoácidos da invenção e a outra câmara contém uma solução nutricional que compreende glicose, eletrólitos, vitaminas e elementos traço. A composição é

5 particularmente adequada para pacientes pediátricos desde um mês até um ano de idade.

Composição	Intervalo preferido	Exemplo específico
Volume em ml	100	100,0
AA g (de Ex. 1)	2-3	2,4
Glicose 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

Bolsas com as composições correspondentes estão disponíveis em tamanhos de 350 ml, 500 ml e 1000 ml com o

10 propósito de proporcionar uma quantidade apropriada a pacientes de diferentes grupos de idade.

Exemplo 5:

Uma solução para administração parenteral é proporcionada em uma bolsa com três câmaras com partição

15 com revestimento descartável. Uma câmara da bolsa contém a solução de aminoácidos da invenção, uma câmara contém uma solução nutricional que compreende glicose, eletrólitos, vitaminas e elementos traço. Uma câmara adicional compreende uma emulsão de lipídios. A emulsão de lipídios

20 preferivelmente compreende gorduras de óleo de soja, ácidos graxos de cadeia media (MCT - *medium-chain fatty acids*),

azeite de oliva e óleo de peixe. A composição é particularmente adequada para pacientes pediátricos com um peso de 10-40 kg e com mais de um ano de idade. No entanto, também pode ser considerada adequada para pacientes mais

5 jovens.

Composição	Intervalo preferido	Exemplo específico
Volume ml	100	100
Calorias totais	60-100	80
AA g (de Ex. 1)	1,5-2,5	2
Glicose g	9-15	12
Gorduras g (SMOFlipid)	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

Bolsas com as composições correspondentes estão disponíveis em tamanhos de 350 ml, 500 ml e 1000 ml com o propósito de proporcionar uma quantidade apropriada a

10 pacientes de diferentes grupos de idade.

REIVINDICAÇÕES

1. Solução de aminoácidos para nutrição parenteral de pacientes pediátricos, **caracterizada pelo** fato de que a solução de aminoácidos compreende 9-30 g de glutamina por 100 g de aminoácidos e 0,3-2 g de taurina por 100 g de aminoácidos.
2. Solução de aminoácidos, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo** fato de que a solução de aminoácidos compreende 1-4 g de tirosina por 100 g de aminoácidos, 0,3-1,5 g de cisteína por 100 g de aminoácidos, 3-5 g de fenilalanina por 100 g de aminoácidos e 1-3 g de metionina por 100 g de aminoácidos.
3. Solução de aminoácidos, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizada pelo** fato de que a glutamina está presente na forma de oligopeptídeos.
4. Solução de aminoácidos, de acordo com a reivindicação 2 ou reivindicação 3, **caracterizada pelo** fato de que a tirosina está presente na forma de oligopeptídeos que têm um comprimento de cadeia de no máximo 5 unidades de aminoácidos.
5. Solução de aminoácidos, de acordo com a reivindicação 3 ou reivindicação 4, **caracterizada pelo** fato de que os oligopeptídeos são di- ou tripeptídeos.
6. Solução de aminoácidos, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizada pelo** fato de que a glutamina está presente na forma de alanil-glutamina, glicil-glutamina ou misturas das mesmas.
7. Solução de aminoácidos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 6, **caracterizada pelo** fato de

que a tirosina está presente na forma de glicil-tirosina, alanil-tirosina ou misturas das mesmas.

8. Solução de aminoácidos, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizada pelo** fato 5 de que a solução de aminoácidos contém no máximo 3 g/l de ácido glutâmico.

9. Solução de aminoácidos, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizada pelo** fato de que a solução de aminoácidos compreende 3-30% p/p de 10 blocos de construção de proteína.

10. Solução de aminoácidos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 8, **caracterizada pelo** fato de que a razão de tirosina com respeito à fenilalanina é desde 1:1 até 1:3.

15 11. Solução de aminoácidos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 9, **caracterizada pelo** fato de que a quantidade combinada do aminoácido cisteína, taurina e metionina é 2-5% de todos os aminoácidos.

20 12. Solução de aminoácidos, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizada pelo** fato de que a solução de aminoácidos contém menos de 1% de 25 proteínas ou peptídeos tendo um comprimento de cadeia > 5 unidades de aminoácidos.

13. Uso da solução de aminoácidos, de acordo com a 25 reivindicação 1, para a preparação de uma composição médica para a nutrição parenteral de um paciente pediátrico.

14. Uso de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado pelo** fato de que o paciente sofre de malformações ou inflamações no intestino.

30 15. Uso da solução de aminoácidos, de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de uma composição médica

para a nutrição parenteral de um paciente que tem transtornos renais ou hepáticos.

16. Composição médica para a nutrição parenteral completa, **caracterizada pelo** fato de que proporciona

- 5 a) 30-60% da energia por carboidratos,
 b) 30-50% da energia por gorduras,
 c) 10-20% da energia pela solução de aminoácidos de acordo com a reivindicação 1.

17. Composição médica, de acordo com a reivindicação
10 16, **caracterizada pelo** fato de que a composição de nutrição adicionalmente compreende eletrólitos, vitaminas e elementos traço.

18. Uso de uma composição médica de acordo com a reivindicação 16, para a preparação de uma solução para infusão parenteral para o tratamento de pacientes pediátricos, **caracterizado pelo** fato de que a solução para infusão compreende uma dose diária de 90-180 kcal/kg de peso corporal do paciente.

19. Método de preparação de uma solução estéril de aminoácidos para a nutrição parenteral, que compreende 7-30 g de glutamina por 100 g de aminoácidos na forma de oligopeptídeos, **caracterizado pelo** fato de que pelo menos compreende a etapa de esterilização térmica a uma temperatura de $\geq 124^{\circ}\text{C}$.

P1070298-4

RESUMO**"SOLUÇÃO PEDIÁTRICA DE AMINOÁCIDOS PARA NUTRIÇÃO
PARENTERAL"**

5 A presente invenção se refere a uma solução de aminoácidos para a nutrição parenteral de pacientes pediátricos. A solução de aminoácidos proporciona uma concentração aumentada de glutamina, tirosina, cisteína e taurina, enquanto que as concentrações de fenilalanina e
10 metionina são pequenas. A glutamina e a tirosina são proporcionadas na forma de oligopeptídeos.