



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

231 084

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 30. 07. 82
(21) PV 5/45-82

(51) Int. Cl.³

A 61 M 5/14
A 61 K 31/13

(40) Zveřejněno 15. 02. 84
(45) Vydáno 01. 03. 86

(75)
Autor vynálezu

KRUŠ MILOSLAV MUDr.,
ČULÍK KAREL RNDr.,
MAŠITA ARTUR, PRAHA

(54)

Komplex aminokyselin pro léčení ledvinného selhání,
ve formě infúzního roztoku

Vynález se týká komplexu aminokyselin pro léčení ledvinného selhání, ve formě infúzního roztoku, s případnou přísadou dalších účinných a/nebo pomocných složek, zejména vitaminů, kationtů a aniontů, zdrojů energie, stabilizátorů a/nebo antioxidantů; komplex obsahuje L-formy těchto aminokyselin: valin, leucin, isoleucin, fenylalanin, lysin-acetát, methionin, threonin, tryptofan, histidin, hydrochlorid argininu, N-acetyl-L-tyrosin, prolin a vodu pro injekce do 1 000 ml a má hodnotu pH 5,0 až 7,0.

Vynález se týká komplexu aminokyselin pro léčení ledvinného selhání, ve formě infuzního roztoku, s případnou přísadou dalších účinných a/nebo pomocných složek, zejména vitaminů, například kyseliny askorbové nebo vitaminů skupiny B, kationtů, například sodíku, draslíku nebo hořčíku a aniontů, fosfátu nebo chloridu, zdrojů energie, například sorbitolu nebo xylitolu, stabilizátorů nebo antioxidantů, například dvojsiřičitanu sodného.

Dosavadní známé infuzní roztoky s obsahem aminokyselin, určené pro parenterální výživu nebo léčení jaterního selhání, obsahující L-formy aminokyselin, jsou u ledvinného selhání kontraindikovány.

Základem parenterální výživy u ledvinného selhání je omezení přísunu proteinů, ovšem se zajištěním jejich vysoké biologické hodnoty a s postupným převedením na směs vybraných aminokyselin, která by umožnila normalizaci jejich spektra, zejména u snížených hodnot, a to jak v oblasti extracelulární tak intracelulární, popřípadě využití některých jejich farmakodynamických vlastností. Z tohoto hlediska byla vyvinuta na podkladě výsledků základních experimentálních prací nová receptura komplexu aminokyselin pro léčení ledvinného selhání, ve formě infuzního roztoku, s případnou přísadou dalších účinných a/nebo pomocných složek, zejména vitaminů, například kyseliny askorbové nebo vitaminů skupiny B, kationtů, například sodíku, draslíku nebo hořčíku a aniontů, například fosfátu nebo chloridu, zdrojů energie, například sorbitu nebo xylitolu, stabilizátorů a/nebo antioxidantů, například dvojsiřičitanu sodného, podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje v procentech hmotnostních

9,24 až 11,29	L-valinu	231 084
14,51 až 17,74	L-leucinu	
9,24 až 11,29	L-isoleucinu	
11,89 až 14,53	L-fenylalaninu	
11,89 až 14,53	L-lysin acetát	
11,89 až 14,53	L-metioninu	
6,61 až 8,08	L-treoninu	
3,30 až 4,02	L-tryptofanu	
5,22 až 6,38	L-histidinu	
3,96 až 4,85	L-argininu.HCl	
0,93 až 1,14	N-acetyl - L-tyrosin	
1,32 až 1,62	L-prolin	

a vodu pro injekce do 100 % hmot. a má hodnotu pH 5,0 až 7,0.

K přípravě infuzního roztoku komplexu aminokyselin podle vynálezu lze používat buď čistých L-forem jednotlivých aminokyselin nebo určitého souhrnu, získaného hydrolýzou vhodného bílkovinného substrátu a doplněného do potřebného množství čistými aminokyselinami. Roztok se obvykle připravuje tak, že se jednotlivé složky bez zvláštního pořadí rozpouštějí ve vodě pro injekce s teplotou nejméně 80 °C, za míchání rychloběžným míchadlem, v ochranné dusíkové atmosféře. Po rozpuštění aminokyselin se ke vzniklému roztoku přidává zpravidla 0,20 g/litr dvojsířičitanu sodného, 25 g/litr xylitolu a 25 g/litr D-sorbitolu a po vyčiření se doplní na konečný objem vodou pro injekce. Hodnota pH roztoku se pohybuje v rozmezí 5,0 až 7,0, v případě potřeby se upravuje kyselinou chlorovodíkovou nebo octovou nebo jinou farmaceuticky přípustnou kyselinou. Takto upravený roztok se vyčiří aktivním uhlím /5 až 10 g/litr/, zfiltruje přes antimikrobiální filtr a plní do infuzních lahví v atmosféře dusíku, pod laminárním prouděním při teplotě 20 až 65 °C. Po naplnění do lahví se roztok sterilizuje v autoklávu při teplotě 120 °C po dobu 25 °C.

Komplex aminokyselin pro léčení ledvinného selhání podle vynálezu, ve formě popsaného infuzního roztoku byl klinicky vyzkoušen a zaveden do léčebné praxe. Prokázal možnost zvýšit příjem dusíku u nemocných se selhávajícími ledvinami, aniž by

došlo k vzestupu hladiny močoviny v plazmě a dále ovlivnit spektrum aminokyselin v plazmě ve smyslu normalizace, zajistit přísun dusíku, když se to nedaří při integrovaném dialýzačním programu a konečně oddálit použití umělé ledviny až asi o tři roky. Tyto čtyři příznivě vyzkoušené vlastnosti představují hlavní výhody komplexu aminokyselin podle vynálezu.

Vlastnosti komplexu aminokyselin podle vynálezu vyplynuly z následujících klinických testů:

1. Nemocní byli převedeni na bílkovinné minimum /2,7 g dusíku/den/ a v dalším bylo léčení doplněno buď komplexem aminokyselin podle vynálezu nebo srovnávacím komerčním přípravkem /obsahoval 8 esenciálních aminokyselin, neobsahoval arginin, prolin a tyrosin/. Výsledky jsou uvedeny v tabulce.

Přípravek	Počet případů	N balance ^x g	Urea mmol/l	Kys.mo- čová μmol/l	Hb %	CB g/l
/2,7 g N/ období 0	7	- 2,03	19,2	500	89,6	71,2
Komplex aminokyse- lin /2,7 g N + 3,36 g N/	7	+ 2,84	15,2	422	96	74
Komerční přípravek /2,7 g N + 3 g N/	7	- 1,4	21,8	465	89,6	71,5

^x na 1 g N bylo podáno 1836 kJ /445 kcal/.

Hb = hemoglobin, CB = celková bílkovina.

Nejlepší výsledky byly nalezeny u komplexu aminokyselin podle vynálezu, který při hodnocení kumulativní bilance za 4 dny po přidání 3,36 g dusíku ve formě výše uvedeného roztoku vykázal pozitivní dusíkovou bilanci, pokles urey v plazmě, pokles kyseliny močové, vzestup hemoglobinu a celkové bílkoviny. Po aplikaci komerčního srovnávacího přípravku

v dávce 3,0 g dusíku zůstává dusíková bilance negativní, hladina urey neklesla, i když nedošlo také k vzestupu, hladina kyseliny močové se snížila mnohem méně, hladina hemoglobinu a celkové bílkoviny se téměř nezměnila.

2. Průměrné hodnoty aminogramu u 5 nemocných na dialyzačním programu po aplikaci šesti infuzí roztoku komplexu aminokyselin podle vynálezu v množství 3,4 g dusíku během 14 dnů:

Amino- kyselina	Norm. hladina μmol/l	Před dia- lyzou μmol/l	Po šesti aplika- cích komplexu po- dle vynálezu /na lačno/ μmol/l
L-valin	259	83	258
L-leucin	160	48	214
L-isoleucin	84	25	70
L-fenylalanin	65	94	104
L-tyrosin	72	38	89
L-lysin	148	230	362
L-threonin	146	217	428
L-methionin	32	5	67
L-tryptofan	60	5	54
L-histidin	93	154	276
E/A x 100	55	33	75
Val/Glyc x 100	94	33	68
Tyr/Phe x 100	110	40	85
Albumin g/l	25 až 50	36,2	38,2
Hb g/l	138 až 172	61,8	76,2

Vysvětlivky: E - celkové množství esenciálních aminokyselin, A - celkové množství asistujících aminokyselin, Val - valin, Glyc - glycin, Tyr - tyrosin, Phe - fenylalanin, Hb - hemoglobin

Z přehledu vyplývá, že aplikace komplexu aminokyselin podle vynálezu vedla k rozsáhlé normalizaci spektra aminokyselin, zejména u velmi nízkých hladin rozvětvených aminokyselin methioninu a tryptofanu. Rovněž nízké indexy, charakterizující situaci u ledvinného selhání, jako E/A, Val/Glyc a Tyr/Phe se podstatně zvýšily, takže se blížily normálním hodnotám. Rovněž bílkovinné spektrum, charakterizované

albuminem a hemoglobinem, se zlepšilo. Nutriční stav zlepšený podáváním komplexu aminokyselin podle vynálezu má velký význam pro prognosu onemocnění.

3. Bilanční hodnocení provedené u dialyzovaných nemocných v období anurie. Aplikace komplexu aminokyselin v dávce 400 ml/den po dobu 14 dnů /3,36 g esenciálního dusíku při dietě 100 g bílkovin o vysoké biologické hodnotě s 8 374 kJ /2 000 kcal/. Srovnání provedeno s obdobím bez aplikace komplexu aminokyselin podle vynálezu /n = 3/.

Komplex amino- kyselin	Výpočet z dialyzátu ^{x/} g N	Výpočet z plazmy g N
Období 0 /bez komple- xu aminokyselin/ /7 dnů/	- 20,9	- 6,2
Komplex amino- kyselin /14 dnů/	+ 28,7	+ 23,1
Období 0 /bez komple- xu aminokyselin/ /7 dnů/	- 3,0 ^{xx/}	- 14,7 ^{xx/}

x/ kumulativní bilance za příslušné období

xx/ u jednoho nemocného přetrvávala pozitivní dusíková bilance další týden

Bilanční hodnocení jasně prokazuje, že komplex aminokyselin podle vynálezu umožňuje dosažení pozitivní dusíkové bilance i u zcela anurických nemocných, tj. tam, kde to jinými prostředky není možné.

4. Oddálení zahájení dialýzačního programu o jeden měsíc ukazuje následující tabulka. Proteino-energetické zajištění 40 g bílkovin a 28 g aminokyselin ve formě komplexu aminokyselin podle vynálezu a 10 468 kJ /2 500 kcal/ za den. Na 1 g N připadá 962 kJ /230 kcal/.

Biochemické parametry	Pacient I		Pacient	
	1.den	30.den	1.den	30.den
kreatinin μmol/l	928	1206	770	1039
kreatinin clearance ml/s	0,280	0,163	0,109	0,091
urea mmol/l	30,5	29,0	32	34
prealbumin g/l	0,34	0,36	0,34	0,43
Klinické parametry				
Nausea	přítomna	vymizení	přítomna	vymizení
Dyspeptické obtíže	ano	ne	ano	ne
Parestesie	přítomny	zmenšení	přítomny	zmenšení
Hmotnost kg	100	101	83	85

Z tabulky vyplývá, že nemocní, kteří by vyžadovali již dialýzační léčení, mohou být ještě léčení komplexem amino-
kyselin podle vynálezu. Při této terapii nejen že nedochází
ke zhoršení, ale naopak k vymizení některých klinických
příznaků, zvýšení váhy při nezměněné hladině urey, i když
vlastní choroba dále postupovala, jak o tom svědčí lehké
zvýšení hladiny kreatininu. Tento terapeutický efekt má ta-
ké značný ekonomický dopad, protože terapie komplexem ami-
nokyselin podle vynálezu je podstatně lacinější nežli velmi
nákladná terapie dialýzou, limitovaná ještě počtem přístro-
jů, které jsou k dispozici.

Bližší podrobnosti o možnostech složení komplexu aminokyselin podle vynálezu jsou ilustrativně uvedeny v následujících příkladech provedení.

Příklad 1

Navází se L-formy čistých aminokyselin a dalších složek podle následující receptury /v g na 1 litr roztoku/:

L-valin	7,00
L-leucin	11,00
L-isoleucin	7,00
L-fenylalanin	9,00
L-lysin-acetát	9,00
L-methionin	9,00
L-threonin	5,00
L-tryptofan	2,50
L-histidin	3,96
L-arginin-hydrochlorid	3,00
N-acetyl-L-tyrosin	0,70
L-prolin	1,00
D-sorbitol	25,00
Xylitol	25,00

Elektrolyty:

Cl ⁻	14,00 mmol
CH ₃ COO ⁻	43,00 mmol
Dvojsířičitan sodný	0,2
Voda pro injekce do	1 000,00 ml

Obsah celkového
dusíku

8,54

Energetické zásobení

858 kJ

pH

5,0 až 7,0

Uvedené složky se rozpustí bez zvláštního pořadí v redestilované vodě s teplotou nejméně 60 °C, za intenzivního míchání a v atmosféře dusíku. Po rozpuštění se roztok dvakrát vyčiří s přídavkem 0,5 až 3 % hmot. aktivního uhlí, vztaženo na

hmotnost účinných látek. Potom se roztok zfiltruje přes anti-mikrobiální filtr a plní se za laminárního proudění, v atmosféře dusíku, při teplotě 20 až 65 °C do infuzních lahví. Sterilizuje se v autoklávu při 120 °C po dobu 25 min.

Příklad 2

Jako výchozí surovina se vezme 20 až 40 % hmot. potřebného množství aminokyselin ve formě souhrnu získaného hydrolýzou kaseinu nebo jiného bílkovinného substrátu. Po analýze se doplní potřebná množství jednotlivých aminokyselin čistými substancemi L-form, popřípadě ve formě acetátů, na množství v receptuře podle příkladu 1. Další postup je stejný jako v tomto příkladu.

Příklad 3

Postup stejný jako v příkladu 1 nebo 2 s tím rozdílem, že se použije buď jenom D-sorbitol nebo jenom xylitol, nebo se připraví roztok bez obou těchto cukrů pro aplikaci v pediatrické praxi.

Příklad 4

Postup stejný jako v příkladu 1 nebo 2 s tím rozdílem, že se jako antioxidant použije dvojsiřičitan sodný v množství 0,2 až 1,00 g/litr.

Příklad 5

Postup stejný jako v předešlých příkladech s tím rozdílem, že se navíc přidají tyto složky /v g na 1 litr roztoku/:

kyselina askorbová	0,4
inosit	0,5
nikotinamid	0,6

pyridoxin.HCl

0,04

231 084

riboflavin-5-fosfátnatrium

2,5

Kyselina askorbová působí nejen jako vitamin, ale i jako stabilizátor a antioxidant.

Příklad 6

Postup stejný jako v předešlých příkladech s tím rozdílem, že se navíc přidají tyto kationty a anionty /v mmol na 1 litr roztoku/:

Na ⁺	48,0
K ⁺	25,0
Mg ⁺⁺	2,6
Zn ⁺⁺	8,0
H ₂ PO ₄	9,0
Cl	14,0

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

231 084

Komplex aminokyselin pro léčení ledvinného selhání, ve formě infuzního roztoku, s případnou přísadou dalších účinných a/nebo pomocných složek, zejména vitaminů, například kyseliny askorbové nebo vitaminů skupiny B, kationtů, například sodíku, draslíku nebo hořčíku a aniontů, například fosfátu nebo chloridu, zdrojů energie, například sorbitolu nebo xylitolu, stabilizátorů a/nebo antioxidantů, například dvojsířičitanu sodného, vyznačující se tím, že obsahuje v procentech hmotnostních

9,24 až 11,29	L-valinu
14,51 až 17,74	L-leucinu
9,24 až 11,29	L-isoleucinu
11,89 až 14,53	L-fenylalaninu
11,89 až 14,53	L-lysin acetát
11,89 až 14,53	L-metioninu
6,61 až 8,08	L-treoninu
3,30 až 4,02	L-tryptofanu
5,22 až 6,38	L-histidinu
3,96 až 4,85	L-argininu.HCl
0,93 až 1,14	N-acetyl-L-tyrosinu
1,32 až 1,62	L-prolin

a vodu pro injekce do 100 % hmot. a má hodnotu pH 5,0 až 7,0.