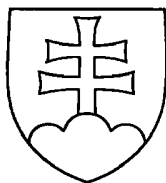


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

957-2000

- (22) Dátum podania: 20.06.2000
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 99 112 319.1
(32) Dátum priority: 26.06.1999
(33) Krajina priority: EP
(40) Dátum zverejnenia: 18.01.2001
(86) Číslo PCT:

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7 :

A 23L 1/29
A 23L 1/305
A 23L 1/304
A 61K 9/00

(71) Prihlasovateľ: B. Braun Melsungen AG, Melsungen, DE;

(72) Pôvodca vynálezu: Guardiola Jaime, Dr., Homburg, DE;
Wolf Martin, Dr., Melsungen, DE;

(74) Zástupca: Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Vodný roztok na parenterálnu výživu**

(57) Anotácia:

Opísaný je vodný roztok na parenterálnu výživu cicavcov, ktorý sa skladá z: a) vzoru aminokyselín, vypočítaného na 100 g/l aminokyselín izoleucín 4,0 - 5,5 g/l, leucín 8,0 - 10,0 g/l, lyzín 6,0 - 8,0 g/l, metionín 4,0 - 6,0 g/l, fenylalanín 4,0 - 6,0 g/l, treonín 4,0 - 6,0 g/l, tryptofán 1,0 - 2,0 g/l, valín 6,0 - 8,0 g/l, arginín 10,0 - 12,0 g/l, histidín 1,5 - 3,5 g/l, alanín 9,0 - 12,0 g/l, kyselina aminooctová (glycín) 11,0 - 16,0 g/l, asparagín 0 - 1,0 g/l, kyselina aspartová 5,5 - 8,0 g/l, acetylcystein 0 - 2,5 g/l, kyselina glutámová 6,0 - 10,0 g/l, ornitín 0 - 1,0 g/l, prolín 4,0 - 6,0 g/l, serín 1,0 - 3,0 g/l, tyrozín* 0,1 - 0,5 g/l, acetyltyrosín* 0 - 2,0 g/l, taurín 0 - 4,0 g/l, b) vzoru elektrolytov: sodík 0 - 100,0 mmol/l, draslík 0 - 80,0 mmol/l, horčík 0 - 8,0 mmol/l, vápnik 0 - 8,0 mmol/l a/alebo zinok 0 - 0,08 mmol/l, fosfát 0 - 20,0 mmol/l, chlorid 0 - 120,0 mmol/l, acetát 0 - 120,0 mmol/l, kyselina citrónová 0 - 10,0 mmol/l, maleát 0 - 80,0 mmol/l, laktát 0 - 10,0 mmol/l, glycerofosfát 0 - 30,0 mmol/l a/alebo glukonát 0 - 120,0 mmol/l, c) a prípadne z roztoku cukru a/alebo emulzie tukov.

Vodný roztok na parenterálnu výživu

Oblasť techniky

Vynález sa týka vodného roztoku na parenterálnu výživu cicavcov.

Doterajší stav techniky

Patentová prihláška EP 0 671 166 A2 popisuje infúzny prípravok na dodávanie živín. Tento prípravok obsahuje cukor, aminokyseliny, elektrolyty a emulziu tukov. Príklady uvedené v tejto prihláške popisujú niekoľko vzorov aminokyselín.

Rovnako tak patent DE 43 16 326 C1 popisuje rôzne vzory aminokyselín na kompletnú aplikáciu parenterálnej výživy žilou.

Podobne ako patent DE 43 16 326 C1 popisuje patentová prihláška DE 39 16 903 A1 vodnú kompozíciu na parenterálnu výživu, ktorá je v podstate definovaná špecifickým vzorom aminokyselín.

R. Zander, Infusionsther. Transfusionsmed. 1993; 20:217-235 popisuje špecifické bázické pojatia infúzných roztokov. Tieto pojatia bázického prebytku (BE mmol/l a BE pot. mmol/l) slúžia na indikáciu potencionálnych zmien hotovosti hydrogénuhličitanu po infúzii a metabolizmu infúzných roztokov. Toto pojatie je takisto možné aplikovať na krvné deriváty, kde sa môže objavovať transfúzna acidóza a rovnako tak alkalóza, a pri hemodialýze a peritoneálnej

dialýze, kde je treba v priebehu terapie počítať s výskytom acidózy a alkalózy. Vyššie zmienené vzory aminokyselinových roztokov, z ktorých niektoré sú dostupné na trhu, nespĺňajú požiadavky, ktoré vyžaduje pojmätie bážického prebytku.

Cieľom vynálezu je teda poskytnúť vodný roztok na parenterálnu výživu cicavcov, ktorý vy spĺňa požiadavky uvedeného pojatia.

Podstata vynálezu

Vynález sa teda týka vodného roztoku na parenterálnu výživu cicavcov, ktorý sa skladá z

a) vzoru aminokyselín vypočítaného pre 100 g/l aminokyselín

| | |
|-------------------------------|---------------|
| Izoleucín | 4,0-5,5 g/l |
| Leucín | 8,0-10,0 g/l |
| Lyzín | 6,0-8,0 g/l |
| Metionín | 4,0-6,0 g/l |
| Fenylalanín | 4,0-6,0 g/l |
| Treonín | 4,0-6,0 g/l |
| Tryptofán | 1,0-2,0 g/l |
| Valín | 6,0-8,0 g/l |
| Arginín | 10,0-12,0 g/l |
| Histidín | 1,5-3,5 g/l |
| Alanín | 9,0-12,0 g/l |
| Kyselina aminooctová (glycín) | 11,0-16,0 g/l |
| Asparagín | 0-1,0 g/l |
| Kyselina aspartová | 5,5-8,0 g/l |
| Acetylcystein | 0-2,5 g/l |
| Kyselina glutámová | 6,0-10,0 g/l |

| | |
|----------------|-------------|
| Ornitín | 0-1,0 g/l |
| Prolín | 4,0-6,0 g/l |
| Serín | 1,0-3,0 g/l |
| Tyrozín* | 0,1-0,5 g/l |
| Acetyltirosín* | 0-2,0 g/l |
| Taurín | 0-4,0 g/l |

b) vzoru elektrolytov

| | |
|--------------------|-----------------------|
| Sodík | 0-100,0 mmol/l |
| Draslík | 0-80,0 mmol/l |
| Horčík | 0-8,0 mmol/l |
| Vápnik | 0-8,0 mmol/l a/alebo |
| Zinok | 0-0,08 mmol/l |
| Fosfát | 0-20,0 mmol/l |
| Chlorid | 0-120,0 mmol/l |
| Acetát | 0-120,0 mmol/l |
| Kyselina citrónová | 0-10,0 mmol/l |
| Maleát | 0-80,0 mmol/l |
| Laktát | 0-10,0 mmol/l |
| Glycerofosfát | 0-30,0 mmol/l a/alebo |
| Glukonát | 0-120,0 mmol/l |

c) prípadne z roztoku cukru (cukor) a/alebo emulzie tukov.

Parenterálna výživa musí telo zásobovať všetkými zložkami nevyhnutnými pre rast a generáciu tkanív. Významnú úlohu tu hrajú aminokyseliny, ktoré sú základnými zložkami syntézy proteínov. Aby sa zaistilo optimálne využitie aminokyselín, je treba zároveň s týmito aminokyselinami podávať pomocný energetický zdroj. Túto úlohu môžu čiastočne plniť prípadne použité cukry. Vzhľadom na to, že

glukózu je možné použiť priamo, volí sa spravidla ako zdroj cukru práve glukóza, ale takisto je možné namiesto glukózy použiť xylitol alebo ním aspoň časť glukózy nahradiť.

Avšak známy stav techniky samozrejme popisuje aj použitie ďalších cukrov.

Elektrolyty sa podávajú s cieľom udržať metabolickú a fyziologickú funkciu. Zaisťujú zodpovedajúce parentrálne zásobovanie vodným roztokom.

Po intravenóznei infúzii sú zložky roztoku podľa vynálezu, vďaka špecifickému vzoru prísad, bezprostredne dostupné pre metabolizmus. Nie je teda potrebné uskutočňovať žiadne ďalšie vyšetrenia na biologickú dostupnosť. Časť aminokyselín sa použije pri syntéze proteínov a zvyšok sa rozštiepi nasledujúcim spôsobom: aminokyseliny sa separujú transamináciou a uhlíkové zvyšky sa alebo zoxidujú na oxid uhličitý v citrátovom cykle alebo sa použijú v pečeni ako substrát pre glukoneogéziu. Aminokyseliny, ktoré vznikajú v dôsledku štiepenia proteínov v svalovom tkanive, sú dopravované do pečene, kde sa syntetizuje močovina. Zložky vodného roztoku podľa vynálezu sú prirodzene sa vyskytujúce látky alebo metabolické medziprodukty a ich koncentrácia po príslušnej infúzii je podobná fyziologickým hladinám.

Celkový obsah aminokyselín sa môže podľa konkrétnych potrieb pacienta, ktorému majú byť podané, meniť. Celkový obsah aminokyselín vo vodných roztokoch podľa vynálezu sa teda môže pohybovať od 20 g/l do 180 g/l. Avšak je potrebné uistenie, že rozsah vyššie zmieneného vzoru nie je

kritický. Dané hodnoty sa v prípade vyšších alebo nižších koncentrácií delia alebo násobia.

U ďalšieho výhodné vyhotovenia podľa vynález bola s ohľadom na fyziologickú kyselinovo-bázickú vyváženosť optimalizovaná pH hodnota roztokov. Zvlášť výhodné, s ohľadom na túto vyváženosť, sú pH hodnoty vodných roztokov, ktoré sa pohybujú v rozmedzí od 4,8 do 6,5.

Zvlášť výhodné je použitie aspoň 20 % hmotn. aminokyseliny s vetveným reťazcom. W. Hartig, *Moderne Infusionstherapie, Parenterale Ernährung*, VEB Johann Ambrosius Barth, 1989, str. 451 až 455, popisuje výhodnú voľbu aminokyselín podľa Rosa. Tabuľka na str. 451, týkajúca sa esenciálnych kyselín, len naznačuje množstvo aminokyselín s vetveným reťazcom, konkrétne izoleucínu, leucínu a valínu, ktoré zodpovedá 40,9 %. Výhodný roztok aminokyselín obsahuje 42 % esenciálnych aminokyselín. Toto množstvo aminokyselín s vetveným reťazcom zodpovedá 17,2 % hmotn.

Na druhej strane bolo v prípade vodného roztoku podľa vynález dostupné výrazne väčšie množstvo aminokyselín s vetveným reťazcom, ako v prípade vyššie popísaného Roseho vzoru (približne 18 % hmotn.). Toto zlepšenie vedie ku priblíženiu sa aminokyselinovému vzoru vajcového proteínu, u ktorého sa predpokladá úplná biologická dostupnosť.

V tomto ohľade nie je dôležité množstvo aminokyselín s vetveným reťazcom ako také, ale relatívny hmotnostný pomer k ostatným aminokyselinám. Aminokyseliny s vetveným reťazcom, vďaka svojej relatívne zlej rozpustnosti, v podstate ovládajú (v podstate obmedzujú) rozpustnosť

aminokyselín ako takých. Vynálezcovia zistili, že nie je známy ani dostupný žiadny ďalší aminokyselinový roztok, ktorý by obsahoval aspoň 15 % hmotn. aminokyselín, z ktorých 20 % hmotn. alebo viacej tvoria aminokyseliny s vetveným reťazcom. Z vyššie uvedeného vyplýva, že množstvo aminokyselín s vetveným reťazcom je dôležité, najmä pre roztoky aminokyselín s vysoko výhodnou koncentráciou, napríklad 16 alebo 18 % (% hmotn. aminokyselín).

Takisto je treba vziať do úvahy, že potencionálny bázický prebytok v použitom aminokyselinovom roztoku nepresahuje pri použití maximálnej doporučenej dávky aminokyselín, čo je 2 g proteínu/kg telesnej hmotnosti a deň, 20 mmol/deň.

Pri voľbe zloženia elektrolytov (v prípade roztokov obsahujúcich elektrolyt chlorid, acetát, maleát, citrát) a pri použití samotných aminokyselinových solí (lyzín/lyzínacetát, ale takisto dostupné aspartáty, glutamáty a pyroglutamáty) bol vzatý do úvahy fakt, že by sa potencionálny bázický prebytok vo finálnom produkte mal výhodne pohybovať v rozmedzí od -10 do +10 mmol/l. V prípade variácií vodného roztoku obsahujúceho elektrolyt by sa mal potencionálny bázický prebytok výhodne blížiť nule (+/- 5 mmol/l). V prípade variácií roztokov bez elektrolytov podľa vynálezu sú možnosti bázického prebytku obmedzené tým, že roztoky musia byť bez chloridu, a potencionálny bázický prebytok sa teda u týchto roztokov výhodne pohybuje v rozmedzí od -15 do -8 mmol/l. Relatívne záporný bázický prebytok variantov roztoku bez elektrolytu

podľa vynálezu nespôsobuje problémy v prípade, že je aminokyselinový roztok bez elektrolytu súčasťou terapie.

Aby sa zaistila vyváženosť spotreby elektrolytu u pacienta v priebehu podania, je potrebné aminokyselinové roztoky bez elektrolytu zmiešať s elektrolytovými roztokmi. Kompozície podľa vynálezu sú v podstate založené na skúsenostiach z oblasti zabývajúcej sa známymi aminokyselinovými roztokmi, ktoré sa na trhu objavujú už niekoľko rokov. Špecifický vzor aminokyselín podľa vynálezu je výsledkom dlhoročných klinických experimentov, uskutočňovaných s roztokmi, dostupnými na trhu, ktoré sú teraz novo posudzované na základe fyziologického aspektu bázičného prebytku a galénického aspektu formulácií a stability ostatných zložiek produktu obsahujúceho aminokyselinový vzor. Vďaka vysokej rozpustnosti aminokyselín, poskytovaných vo forme roztoku podľa vynálezu, je možné použiť široké spektrum množstva aminokyseliny a elektrolytu. Je teda možné pripraviť 10% roztok (zodpovedajúci 100 g/l aminokyselín), rovnako tak ako 3%, 5%, 8% alebo dokonca 16% až 18% roztok.

V prípade vodného roztoku podľa vynálezu, ktorý obsahuje v jednom zásobníku aminokyseliny a cukry, napríklad glukózu, spravidla dochádza najmä v závislosti na teplote a takisto na obsahu kyslíka v zmesi k reakcii medzi jednotlivými zložkami. Takzvaná Maillardova reakcia spôsobuje zožltnutie koncového produktu. To je prípad všetkých na trhu dostupných parenterálnych roztokov. Tieto roztoky sa teda vyrábajú asepticky, bez použitia tepelnej sterilizácie, pri teplote vyššej ako 121°C.

Reakcia medzi glukózou a aminokyselinami vedie nakoniec k tvorbe Maillardových produktov (žlté/hnedé kondenzačné produkty), čo má za následok zníženie koncentrácie niektorých dostupných aminokyselín v roztoku. Tento jav bol pomerne podrobne popísaný v literatúre. V tejto súvislosti je dôležité poznať vplyv fyziologických solí (fosfát, glycerofosfát, acetát, chlorid, citrát, laktát a maleát) na reakčnú kinetiku vyššie zmienenej Maillardovej reakcie, ktorá neskôr ovplyvňuje stabilitu roztoku a nakoniec aj skladovateľnosť lekárskeho preparátu. Táto súvislosť nie je skúmaná a publikovaná vôbec, alebo len zriedkavo. Rôzne roztoky podľa vynálezu sú optimalizované s ohľadom na bázičný prebytok a takisto s ohľadom na kinetiku vyššie zmienenej Maillardovej reakcie.

Bázičný prebytok je možné vypočítať nasledujúcim spôsobom:

Bázičný prebytok (BE) v - (TA + 24)

TA: titračná kyslosť (mmol/l NaOH na dosiahnutie hodnoty pH 7,4)
24 mmol/l hydrogénuhličitan sodný v krvi

Potencionálny BE (pot. BE) = (ME + BE)

ME: metabolický účinok (metabolizácia R-COOH > CO₂)

napríklad: ME = (acetát - koncentrácia) + (laktát - koncentrácia) + 2 (maleát - koncentrácia) + 3 (citrát - koncentrácia)

Pre ďalšie výhodné vyhotovenie vodného roztoku podľa vynálezu je charakteristický nasledujúci vzor aminokyselín, vypočítaný pre koncentráciu 100 g/l aminokyselín:

| | |
|-------------------------------|----------------|
| Izoleucín | 4,7-5,3 g/l |
| Leucín | 8,5-9,5 g/l |
| Lyzín | 6,5-7,5 g/l |
| Metionín | 4,0-5,0 g/l |
| Fenylalanín | 4,5-5,5 g/l |
| Treonín | 4,0-5,0 g/l |
| Tryptofán | 1,5-1,7 g/l |
| Valín | 6,0-7,0 g/l |
| Arginín | 11,0-12,0 g/l |
| Histidín | 2,5-3,5 g/l |
| Alanín | 10,0-11,0 g/l |
| Kyselina aminooctová (glycín) | 11,0-12,0 g/l |
| Asparagín | 0-0,5 g/l |
| Kyselina aspartová | 5,5-6,0 g/l |
| Acetylcysteín | 0,2-1,0 g/l ** |
| Kyselina glutámová | 6,0-8,0 g/l |
| Ornitín | 0-0,5 g/l |
| Prolín | 5,0-6,0 g/l |
| Serín | 2,0-3,0 g/l |
| Tyrozín* | 0,3-0,5 g/l |
| Acetyltyrosín* | 0-2,0 g/l |
| Taurín | 0-2,5 g/l |

** tendencia k oxidácii, takže dávka môže závisieť na výrobnnej technológii a takisto na zásobníku

Pre ešte ďalšie vyhotovenie podľa vynálezu je charakteristický nasledujúci vzor elektrolytu:

| | |
|--------------------|-------------------------|
| Sodík | 25,0-75,0 mmol/l |
| Draslík | 20,0-30,0 mmol/l |
| Horčík | 20,0-30,0 mmol/l |
| Vápnik | 0-4,0 mmol/l |
| Zinok | 0-0,04 mmol/l |
| Fosfát | 5,0-15,0 mmol/l |
| Chlorid * | 25,0-75,0 mmol/l |
| Acetát | 25,0-75,0 mmol/l |
| Kyselina citrónová | 1,0-3,0 mmol/l |
| Maleát | 0-40,0 mmol/l |
| Laktát | 0-5,0 mmol/l |
| Glycerofosfát | 5,0-30,0 mmol/l a/alebo |
| Glukonát | 25,0-120,0 mmol/l |

Výraz "cicavce", ako je uvedený v rámci vynálezu, zahŕňa samozrejme všetky druhy cicavcov a najmä ľudské bytosti.

Vyhotovenie:

| Aminokyselina % | 100 [g/l] |
|-------------------------------|-----------|
| Izoleucín | 5,00 |
| Leucín | 8,90 |
| Lyzín | 6,81 |
| Metionín | 4,40 |
| Fenylalanín | 4,70 |
| Treonín | 4,20 |
| Tryptofán | 1,60 |
| Valín | 6,20 |
| Arginín | 11,50 |
| Histidín | 3,00 |
| Alanín | 10,50 |
| Kyselina aminooctová (glycín) | 12,00 |
| Asparagín | |
| Kyselina aspartová | 5,60 |
| Acetylcysteín | 0,21 |
| Kyselina glutámová | 7,20 |
| Ornitín | |
| Prolín | 5,50 |
| Serín | 2,30 |
| Tyrozín | 0,40 |

| Elektrolyty | 10 [mol/l] |
|--------------------|------------|
| Sodík | 50,0 |
| Draslík | 25,0 |
| Horčík | 2,5 |
| Vápnik | - |
| Zinok | - |
| Fosfát | 10,0 |
| Chlorid | 52,0 |
| Acetát | 46,0 |
| Kyselina citrónová | 2,0 |
| Maleát | - |
| Laktát | - |
| Glycerofosfát | - |
| Glukonát | - |

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Vodný roztok na parenterálnu výživu cicavcov, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa skladá z:

a) vzoru aminokyselín vypočítaného pre 100 g/l aminokyselín:

| | |
|-------------------------------|---------------|
| Izoleucín | 4,0-5,5 g/l |
| Leucín | 8,0-10,0 g/l |
| Lyzín | 6,0-8,0 g/l |
| Metionín | 4,0-6,0 g/l |
| Fenylalanín | 4,0-6,0 g/l |
| Treonín | 4,0-6,0 g/l |
| Tryptofán | 1,0-2,0 g/l |
| Valín | 6,0-8,0 g/l |
| Arginín | 10,0-12,0 g/l |
| Histidín | 1,5-3,5 g/l |
| Alanín | 9,0-12,0 g/l |
| Kyselina aminooctová (glycín) | 11,0-16,0 g/l |
| Asparagín | 0-1,0 g/l |
| Kyselina aspartová | 5,5-8,0 g/l |
| Acetylcysteín | 0-2,5 g/l |
| Kyselina glutámová | 6,0-10,0 g/l |
| Ornitín | 0-1,0 g/l |
| Prolín | 4,0-6,0 g/l |
| Serín | 1,0-3,0 g/l |
| Tyrozín* | 0,1-0,5 g/l |
| Acetyltyrosín* | 0-2,0 g/l |
| Taurín | 0-4,0 g/l |

b) vzoru elektrolytov

| | |
|--------------------|-----------------------|
| Sodík | 0-100,0 mmol/l |
| Draslík | 0-80,0 mmol/l |
| Horčík | 0-8,0 mmol/l |
| Vápnik | 0-8,0 mmol/l a/alebo |
| Zinok | 0-0,08 mmol/l |
| Fosfát | 0-20,0 mmol/l |
| Chlorid | 0-120,0 mmol/l |
| Acetát | 0-120,0 mmol/l |
| Kyselina citrónová | 0-10,0 mmol/l |
| Maleát | 0-80,0 mmol/l |
| Laktát | 0-10,0 mmol/l |
| Glycerofosfát | 0-30,0 mmol/l a/alebo |
| Glukonát | 0-120,0 mmol/l |

c) a prípadne z roztoku cukru a/alebo emulzie tukov.

2. Vodný roztok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsah aminokyselín sa pohybuje od 20 g/l do 180 g/l.

3. Vodný roztok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že jeho pH hodnota sa pohybuje v rozmedzí od 4,8 do 6,5.

4. Vodný roztok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje 20 % hmotn. aminokyselín s vetveným reťazcom.

5. Vodný roztok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje aspoň 42 % hmotn. esenciálnych aminokyselín.

6. Vodný roztok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje aspoň 24 % prekursorov zvolených z Asp, Glu a/alebo Arg.

7. Vodný roztok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa potencionálny bázický prebytok pohybuje v rozmedzí od -10 do +10 mmol/l.

8. Vodný roztok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že neobsahuje sulfit.

9. Vodný roztok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje nasledujúci vzor aminokyselín, vypočítaný pre 100 g/l aminokyselín:

| | |
|-------------------------------|---------------|
| Izoleucín | 4,7-5,3 g/l |
| Leucín | 8,5-9,5 g/l |
| Lyzín | 6,5-7,5 g/l |
| Metionín | 4,0-5,0 g/l |
| Fenylalanín | 4,5-5,5 g/l |
| Treonín | 4,0-5,0 g/l |
| Tryptofán | 1,5-1,7 g/l |
| Valín | 6,0-7,0 g/l |
| Arginín | 11,0-12,0 g/l |
| Histidín | 2,5-3,5 g/l |
| Alanín | 10,0-11,0 g/l |
| Kyselina aminooctová (glycín) | 11,0-12,0 g/l |
| Asparagín | 0-0,5 g/l |
| Kyselina aspartová | 5,5-6,0 g/l |
| Acetylcysteín | 0,2-1,0 g/l |
| Kyselina glutámová | 6,0-8,0 g/l |
| Ornitín | 0-0,5 g/l |
| Prolín | 5,0-6,0 g/l |

| | |
|----------------|-------------|
| Serín | 2,0-3,0 g/l |
| Tyrozín* | 0,1-0,5 g/l |
| Acetyltyrosín* | 0-2,0 g/l |
| Taurín | 0-2,5 g/l |

10. Vodný roztok podľa nároku 1, v y z n a č u-
j ú c i s a t ý m , že obsahuje nasledujúci vzor
elektrolytov:

| | |
|--------------------|-------------------------|
| Sodík | 25,0-75,0 mmol/l |
| Draslík | 20,0-30,0 mmol/l |
| Horčík | 20,0-30,0 mmol/l |
| Vápnik | 0-4,0 mmol/l |
| Zinok | 0-0,04 mmol/l |
| Fosfát | 5,0-15,0 mmol/l |
| Chlorid * | 25,0-75,0 mmol/l |
| Acetát | 25,0-75,0 mmol/l |
| Kyselina citrónová | 1,0-3,0 mmol/l |
| Maleát | 0-40,0 mmol/l |
| Laktát | 0-5,0 mmol/l |
| Glycerofosfát | 5,0-30,0 mmol/l a/alebo |
| Glukonát | 25,0-120,0 mmol/l |