



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации
и выдачи патента: **2017.10.31**

(21) Номер заявки: **201391034**

(22) Дата подачи: **2012.01.06**

(51) Int. Cl. **A61P 15/06** (2006.01)
A23L 1/305 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(54) АМИНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА (ЗВУР) ИЛИ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ СИЛЬНО НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В ПЕРИОД С 24 ПО 34 НЕДЕЛЮ БЕРЕМЕННОСТИ

(31) **11000211.0**

(32) **2011.01.13**

(33) **EP**

(43) **2014.11.28**

(86) **PCT/EP2012/000045**

(87) **WO 2012/095281 2012.07.19**

(71)(72)(73) Заявитель, представитель и патентовладелец:
ЧИРИКОВ МИХАЭЛЬ (DE)

(72) Изобретатель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) TCHIRIKOV M. ET AL.: "Treatment of Growth-Restricted Human Fetuses with Amino Acids and Glucose Supplementation through a Chronic Fetal Intravascular Perinatal Port System", EUROPEAN SURGICAL RESEARCH, vol. 45, no. 1, 2010, pages 45-49, XP002638384, ISSN: 0014-312X, cited in the application, abstract, page 47, column 2, paragraph 1, page 48, column 1, paragraph 2, Seite 48, Spalte 1, letzte 2, Zeilen - Spalte 2, Zeilen 1-3

Fresenius Kabi New Zealand Limited: "Vaminolact", Medicine Datasheet, 31 March 2010 (2010-03-31), pages 1-5, XP002638385, Retrieved from the Internet: URL: <http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/v/Vaminolactinf.pdf> [retrieved on 2011-05-23], the whole document

RONZONI STEFANIA ET AL.: "The effect of a maternal infusion of amino acids on umbilical uptake in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction", AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, vol. 187, no. 3, September 2002 (2002-09), pages 741-746, XP002638386, ISSN: 0002-9378, abstract

Anonymous: "FreAmine III", drugs.com, October 2010 (2010-10), XP002638387, Retrieved from the Internet: URL: <http://www.drugs.com/pro/10-percent-freamine-iii.html> [retrieved on 2011-03-23], the whole document

BROWN LAURA D. ET AL.: "Maternal amino acid supplementation for intrauterine growth restriction", FRONTIERS IN BIOSCIENCE (SCHOLAR EDITION), vol. 3, 1

January 2011 (2011-01-01), pages 428-444, XP009148696, ISSN: 1945-0524, page 430, column 1, last paragraph - page 431, column 1, paragraph 1, page 433, column 2, last paragraph - page 436, column 1, last paragraph

CLARK REESE H. ET AL.: "Effects of two different doses of amino acid supplementation on growth and blood amino acid levels in premature neonates admitted to the neonatal intensive care unit: Arandomized, controlled trial", PEDIATRICS, vol. 120, no. 6, December 2007 (2007-12), pages 1286-1296, XP002638388, abstract, page 1287, column 2, paragraph 1-2

ADAMKIN D.H. ET AL.: "Comparison of two neonatal intravenous amino acid formulations in preterm infants: a multicenter study", JOURNAL OF PERINATOLOGY: OFFICIAL JOURNAL OF THE CALIFORNIA PERINATAL ASSOCIATION, vol. 11, no. 4, December 1991 (1991-12), pages 375-382, XP009148695, ISSN: 0743-8346, abstract, tables 1, 4

VALENTINE C.J. ET AL.: "Early amino-acid administration improves preterm infant weight", JOURNAL OF PERINATOLOGY, vol. 29, no. 6, 2009, pages 428-432, XP002638390, ISSN: 0743-8346, DOI: 10.1038/J.P.2009.51, abstract, table 1

NATIONAL INSTITUTE OF CHILD HEALTH AND HUMAN DEVELOPMENT NEONATAL RESEARCH NETWORK POINDEXTER ET AL.: "Early provision of parenteral amino acids in extremely low birth weight infants: Relation to growth and neurodevelopmental outcome", JOURNAL OF PEDIATRICS, vol. 148, no. 3, 1 March 2006 (2006-03-01), pages 300-305.E1, XP005674533, MOSBY-YEAR BOOK, ST. LOUIS, MO, US, ISSN: 0022-3476, DOI: 10.1016/J.JP.2005.10.038, abstract, table III

TE BRAAKE ET AL.: "Amino Acid Administration to Premature Infants Directly After Birth", JOURNAL OF PEDIATRICS, vol. 147, no. 4, 1 October 2005 (2005-10-01), pages 457-461, XP005111953, MOSBY-YEAR BOOK, ST. LOUIS, MO, US, ISSN: 0022-3476, DOI: 10.1016/J.JP.2005.05.038, abstract

WO-A1-2007121807

WO-A1-2007016615

(57) Изобретение относится к аминокислотному составу для лечения задержки роста плода (ЗВУР) или для парентерального питания сильно недоношенных детей в период с 24 по 34 неделю беременности, содержащему смесь аминокислот, состоящую из изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, треонина, триптофана, валина, аргинина, гистидина, орнитина, глицина, аланина, пролина, аспартата, аспарагина, глутамата, глутамина, серина, тирозина, таурина, гидроксипролина, цитруллина, цистеина, который содержит аминокислоты, концентрации или соотношение концентраций которых соответствуют физиологическим концентрациям аминокислот или их соотношениям внутриутробно в плазме крови здорового плода с 24 по 34 неделю беременности, причем внутриутробная концентрация аминокислот или их соотношение в плазме крови здорового плода определяются путем взятия пуповинной крови, отличающемуся тем, что выбранные аминокислоты находятся в пределах диапазона концентраций, при этом общее количество аминокислот составляет 100 мас.%.
B1

Изобретение относится к составу раствора аминокислот и его использованию для лечения задержки внутриутробного развития плода (ЗВРП) или для парентерального питания сильно недоношенных новорожденных с 24-й до 34-й недель беременности.

Область изобретения

Изобретение лежит в областях медицины и фармакологии.

Современное состояние

Задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР) вызывается, в основном, плацентарной недостаточностью и является серьезным осложнением во время беременности. ЗВУР является одной из основных причин преждевременных родов, которая может привести к смерти недоношенных новорожденных (Goldenberg et al., *Epidemiology and causes of preterm birth*, Lancet 2008; 371:75-84). В число других причин, вызывающих (ЗВУР), включают также генетическую предрасположенность, заболевания матери и употребления наркотиков. Обнаружить задержку внутриутробного развития плода (ЗВУР) во время беременности можно при ультразвуковом обследовании.

Задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР) составляет примерно от 3 до 5% от общего количества беременностей. При этом основной причиной неонатальных осложнений при ЗВУР является хроническая гипоксия плода. (Salihu et al., *Is small for gestational age a marker of future fetal survival in utero?* Obstet Gynecol 2006; 107:851-856).

В большинстве случаев смертность при прогрессировании задержки внутриутробного развития плода (ЗВУР) увеличивается в 3-10 раз. При этом от 25 до 40% всех плодов погибают внутриутробно. (Salihu et al., *Is small for gestational age a marker of future fetal survival in utero?* Obstet Gynecol 2006; 107:851-856).

Задержка развития плода во время беременности (ЗВУР) значительно ухудшает состояние новорожденного и осложняет дальнейшее развитие ребенка. (Pryor J. et al. *Development and behaviour in adolescents born small-for-gestational-age*. J. Paediatr. Child Health, 1995; 31:403-407). Дети с ЗВУР подвержены различным депрессивным и когнитивным заболеваниям. (Raikkonen et al. *Depression in young adults with very low birth weight; the Helsinki study of very-low-birth-weight adults*. Arch. Gen. Psychiatry, 2008; 65:290-296). Синдром ЗВУР во время беременности приводит к изменениям в протекании фетального развития ("гипотеза Баркера"). В дальнейшем синдром задержки развития плода проявляется как причина развития метаболического синдрома, а также в повышенном риске развития ишемической болезни сердца, инфаркта, сахарного диабета второго типа. (Barker D.J. et al. *The fetal origins of adult hypertension*, J. Hypertens. Suppl., 1992; 10:39-44; *Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life*. Lancet, 1993; 341:938-941; *Fetal origins of coronary heart disease*. BMJ, 1995; 311:171-174; *In utero programming of chronic disease*. Clin. Sci., 1998; 95:115-128; *Fetal programming of coronary heart disease*, Trends Endocrinol. Metab. 2002; 13:364-368).

Из-за активной транспортировки аминокислот от матери через плаценту к плоду концентрация аминокислот в пуповинной крови плода обычно в 1,1-3 раза превышает концентрацию аминокислот в плазме крови матери. При синдроме задержки развития плода транспорт аминокислот через плаценту уменьшается, а для некоторых аминокислот особенно сильно. (Ronzone et al. *The effect of a maternal infusion of amino acids on umbilical uptake in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction*. Am. J. Obstet. Gynecol., 2002; 187:741-6).

Далее было установлено, что и активная передача глюкозы через мембраны микроворсинок синцитиотрофобласта плаценты при ЗВУР существенно снижается. (Jansson et al. *Glucose transport and system A activity in syncytiotrophoblast microvillous and basal plasma membranes in intrauterine growth restriction*. Placenta, 2002; 23:392-399).

При диагностировании ЗВУР возможности по его лечению сильно ограничены. (Van Kamp et al., *Complication of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization*. Am. J. Obstet. Gynecol., 2005; 192:171-177). Чтобы избежать внутриутробной гибели плода из-за плацентарной недостаточности, пациенты с ЗВУР подвергаются преждевременному кесареву сечению. Не имеется доказанных и проверенных методов лечения плацентарной недостаточности, т.к. плацентарная недостаточность на ранних сроках беременности возникает с последующей фетальной задержкой роста в конце второго триместра. Непрерывная инфузия раствора аминокислот и глюкозы в пупочную вену через подкожно имплантированную портовую систему может помочь фетальному развитию и продлить беременность на несколько недель. (M. Tchirikov et al. *Treatment of growth-restricted human fetuses with amino acids and glucose supplementation through a chronic fetal intravascular perinatal port system*, Case Report. Eur. Surg. Res., 2010; 45:45-49).

Также сильно ограничены и возможности терапии для сильно недоношенных детей. Применяется лечение при помощи состава аминокислот, который должен обеспечить недоношенного ребенка полным их составом в необходимом количестве и в котором содержание аминокислот соответствует материнскому молоку, но существенно отличается от состава аминокислот в плазме плода внутриутробно. Это имеет, вероятно, негативное влияние на недоношенного ребенка (например, изменения в развитии мозга и миелинизации, значительное снижение IQ, особенно с ЗВУР в анамнезе). В настоящее время эти осложнения объясняются преждевременными родами, при этом неправильное парентеральное питание

аминокислотами, основанными на молочной основе, во внимание принимается очень редко.

Аминокислотные составы, как таковые, достаточно хорошо известны (например: DE 6983160912, DE 69332433 A1, DE 69933738 T2, EP 2116238 A1, WO 2007/121807 A1, WO 2007/016615 A1). Известны также различные аминокислотные составы, применяемые для роста плодов или новорожденных. Исследование показывает, что внутривенное вливание аминокислот матери приводит к значительной разбалансировке концентрации аминокислот у замедленно развивающегося плода. (Ronzini et al. The effect of a maternal infusion on amino acids on umbilical uptake in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2002). Концентрация треонина, лизина, гистидина, прелина, аланина в пуповинной крови, как показывает данное исследование, не увеличивается, в том числе и три незаменимые аминокислоты, такие как лизин, гистидин и треонин. Это указывает на то, что не прямое введение аминокислот через мать при связанной со ЗВУР разбалансировкой концентрации только ухудшает ситуацию. Лечение таким методом не может быть успешным или является случайным.

Дальнейшее исследование показывает, что недоношенные дети переносят внутривенную аминокислотную терапию до концентрации 2,4 г на один килограмм веса тела. Однако проводимая терапия приводит к значительному разбалансированию концентрации аминокислот. (Braake F.W.J. et al. Amino acid administration to premature infants directly after birth. *J. Pediatr.*, 2005).

Далее сравнивалась ранняя аминокислотная инфузионная терапия с поздней. (Poindexter B.B. et al. Early provision amino acids in extremely low birth weight infants: Relation to growth and neurodevelopmental outcome. *J. Pediatrics*, 2006). Ранняя аминокислотная терапия оказывает предположительно положительное влияние на развитие головного мозга. Концентрация аминокислот в данном исследовании не изучалась.

Также и другие аналогичные исследования, к сожалению, показывают лишь незначительные результаты при лечении плодов с замедленным развитием или экстремально недоношенных детей с помощью аминокислот. (Valentine C.J. et al. Early amino acid administration improves preterm infant weight, *J. Perinat.*, 2009; Adamkin D.H. et al. Comparison of two neonatal intravenous amino acid formulations in preterm infants: a multicenter study. *J. Perinat.*, 1991; Clark R.E. et al. Effects of two different doses of amino acid supplementation on growth and blood amino acid levels in premature neonates admitted to the neonatal intensive care unit: A randomised controlled trial. *Pediatrics*, 2007).

Наконец, недавно было установлено, что инфузия аминокислот непосредственно матери для лечения внутриутробной задержки развития плода (ЗВУР) может ухудшить неонатальный результат. (Brown L.D. et al. Maternal amino acid supplementation for intrauterine growth restriction, *Frontiers in Bioscience*, 2011).

В уровне техники, предшествующем настоящей заявке для лечения пациентов с ЗВУР, использовался на сегодняшний день коммерчески доступный аминокислотный раствор (Vaminolact®), который вводился с помощью системы перинатального порта (M. Tchirikov et al. Treatment of growth-restricted human fetuses with amino acids and glucose supplementation through a chronic fetal intravascular perinatal port system. *Case Report. Eur. Surg. Res.*, 2010; 45:45-49). Однако исследование показывает в этом лечении исключительно эффект питания. Особенно описывается внутрисосудистая инфузионная система, служащая для доставки питательных веществ плоду с замедленным развитием, чтобы улучшить эмбриональный рост и продлить беременность, т.к. плод с замедленным развитием не обладает способностью самостоятельного окончательного роста. Долгосрочное введение питательных веществ через транскутанное введение аминокислот и глюкозы в пупочную вену с применением системы перинатального порта привело к увеличению веса плода и обладало потенциалом продления беременности. Измерение концентрации аминокислот в плазме проводилось после рождения и через одну неделю после прекращения инфузии. Максимально данный объем раствора 10% глюкозы был ограничен 10% фетальным объемом крови. Таким образом, фактическая концентрация аминокислот была относительно мала, из-за чего, как и в описанных выше исследованиях, улучшение не было достигнуто. Таким образом, для улучшения эффекта и, следовательно, успешного лечения ЗВУР или сильно недоношенных новорожденных очень важно оптимизировать аминокислотный состав как таковой.

Исходя из этого задачей представленного изобретения является создание усовершенствованного состава аминокислот для лечения задержки роста плода (ЗВУР) или для парентерального питания сильно недоношенных новорожденных с 24-й по 34-ю неделю беременности, тем самым снижая или предотвращая задержку внутриутробного развития плода или проблемы сильно недоношенных детей, а также связанные с этим последствия.

Эта цель достигается с помощью аминокислотного состава по п.1 патентной формулы.

Описание изобретения

Изобретение относится к составу аминокислот для использования в лечении задержки роста плода (ЗВУР) или парентеральном питании сильно недоношенных детей с 24-й по 34-ю неделю беременности.

Изобретенный состав характеризуется тем, что состав аминокислот и их концентрации в нем приведены в соответствие с физиологическими концентрациями таковых внутриутробно у здорового плода с тем же весом. Как правило, это соответствует плоду с 24-й по 34-ю неделю беременности.

Состав соответственно содержит смесь аминокислот, состоящую из изолейцина, лейцина, лизина,

метионина, фенилаланина, треонина, триптофана, валина, аргинина, гистидина, орнитина, глицина, аланина, пролина, аспартата, аспарагина, глутамата, глутамина, серина, тирозина, таурина, гидроксипролина, цитруллина, цистеина.

Аминокислоты, которые вводятся плоду с замедленным развитием или сильно недоношенным новорожденным, имеют концентрации или соотношение концентраций, соответствующие физиологическим концентрациям аминокислот или их соотношениям внутриутробно в плазме крови здорового плода с 24-й по 34-ю неделю беременности. Концентрации аминокислот или их соотношения внутриутробно в плазме крови здорового плода определяются путем взятия пуповинной крови.

Описание изобретения.

Основная идея настоящего изобретения заключается в создании аминокислотного состава, аминокислотный состав и концентрации которого соответствуют таковым внутриутробно у здорового плода, который имеет приблизительно одинаковый вес тела как и сильно недоношенный новорожденный или плод с ЗВУР.

Под представленное изобретение подходят природные аминокислоты. Аминокислоты находятся предпочтительно в виде растворенной смеси.

В зависимости от применения и/или состава одна или несколько аминокислот могут находиться в высокодозированной концентрации и разбавляться перед использованием водой или раствором глюкозы до желаемой концентрации.

Выбор отдельных аминокислот в растворе и их диапазоны и соотношения концентраций могут зависеть от различных факторов, а именно, на какой неделе беременности находится плод или дата произошедших чрезвычайно преждевременных родов. Кроме того, играют роль такие практические соображения, как стабильность отдельных аминокислот. Поэтому, возможно, имеет смысл регулировать состав и концентрацию аминокислот в растворе в зависимости от развития плода или же недоношенного новорожденного. Кроме того, может быть необходимым заменить аминокислоты, такие как глутамин, цитруллин, гидроксипролин на другие аминокислоты, или полностью убрать из раствора. Предпочтительно, раствор доводят до физиологического состава и физиологических концентраций аминокислот.

Инъецируемый объем и, следовательно, требуемая конечная концентрация аминокислотного состава, вводимая плоду или новорожденному, могут быть дополнительно скорректированы путем разбавления или концентрирования.

Концентрация аминокислот внутриутробно в плазме крови плода может быть определена обычными методами, например путем прямого взятия крови из пуповины. Для этого исследования экспертам доступны различные методы, которые не представляют большого риска для плода. Из крови плода изолируется плазма и анализируются аминокислоты, содержащиеся в ней. Для определения аминокислотного состава и их концентрации в плазме крови недоношенных детей может быть проведено венозное взятие крови.

Как правило, плод с ЗВУР или сильно недоношенные новорожденные имеют, по сравнению со здоровыми плодами, патологические соотношения аминокислот, т.е. концентрации аминокислот, а также, возможно, их состав отличаются от нормальных физиологических соотношений. Целью настоящего изобретения является внутриутробное модулирование ситуации здоровых плодов.

Менее проблематичным является определение концентрации аминокислот в плазме крови матери, так как в этом случае возможно простое венозное взятие крови с последующим определением аминокислот.

В принципе, возможно экспериментальное определение идеальной концентрации аминокислот для каждой пары мать/плод. Было установлено, что в пределах диапазона концентраций аминокислот, указанных в данной заявке, были достигнуты желаемые результаты. Особенно подтвердилось это для растворов, аминокислотный состав и концентрации которых совпадали с таковыми внутриутробно у здорового плода с 24-й по 34-ю неделю беременности.

Интересно, что концентрация аминокислот в пуповинной крови внутриутробного плода выше, чем концентрация соответствующих аминокислот в плазме материнской крови. Это объясняется активным транспортом аминокислот через плаценту. В представленном изобретении аминокислотный состав был разработан и адаптирован на основе физиологической концентрации аминокислот у плода. Таким образом, может быть значительно увеличен успех лечения при ЗВУРе, чтобы снизить задержку роста, а также продлить беременность. Использование физиологического состава, содержащего подборку перечисленных выше аминокислот, с таким источником энергии как глюкоза, должно предотвратить или, по крайней мере, уменьшить осложнения при ЗВУРе и осложнения у недоношенных детей.

То же самое подтверждается и для парентерального питания сильно недоношенных новорожденных начиная с 23-й недели беременности, предпочтительно с 24-й по 34-ю неделю беременности, также предпочтительно с 24-й по 30-ю, особенно предпочтительно с 24-й по 28-ю неделю беременности.

Описание предпочтительных вариантов изобретения

В табл. 1 ниже объединены соотношения концентраций отдельных аминокислот у плода, матери, а также предпочтительный вариант состава согласно изобретению. Кроме того, показаны соотношения концентраций аминокислот в крови пуповины плода в сравнении с соотношениями концентраций ами-

нокислот в плазме крови матери.

Таблица 1

Название	Плод мг/л	Мать мг/л	Плод мкмоль/л	Мать мкмоль/л	Соотношени е плод/мать	Изобретени е г/л	Изобретение % (масс.)
Изолейцин	9,07	6,00	69,11	45,72	1,51	4,53	1,93
Лейцин	16,35	11,28	124,64	86,00	1,45	8,17	3,48
Лизин	53,15	22,13	363,59	151,39	2,40	26,58	10,73
Метионин	4,93	2,69	33,04	18,05	1,83	2,46	0,99
Цистеин	5,00		33,0				0,99
Фенилаланин	12,20	8,32	73,83	50,35	1,47	6,10	2,33
Треонин	36,43	21,00	305,85	176,33	1,73	18,22	8,14
Триптофан	11,72	6,74	57,37	33,00	1,74	5,86	2,05
Валин	27,70	18,20	236,48	155,37	1,52	13,85	6,24
Аргинин	15,35	8,45	88,11	48,49	1,82	7,67	2,86
Гистидин	17,98	14,07	115,89	90,66	1,28	8,99	3,53
Орнитин	13,35	5,88	100,97	44,46	2,27	6,67	2,83
Глицин	18,48	11,68	246,23	155,56	1,58	9,24	5,39
Аланин	31,88	24,06	357,79	270,03	1,33	15,94	8,36
Пролин	20,06	13,29	174,25	115,41	1,51	10,03	4,56
Аспартат	5,73	2,56	43,04	19,25	2,24	2,86	1,21
Аспарагин	10,52	3,50	79,07	26,28	3,01	5,26	2,22
Глутамат	23,61	19,77	160,44	134,38	1,19	11,80	4,75
Глутамин	77,01	64,63	526,90	442,21	1,19	38,50	15,54
Серин	15,94	11,13	151,70	105,87	1,43	7,97	3,81
Тирозин	12,97	7,36	71,56	40,64	1,76	6,48	2,38
Таурин	19,74	5,91	157,73	47,26	3,34	9,87	4,30
Гидроксипролин	4,10	2,29	31,29	17,50	1,79	2,05	0,87
Цитруллин	2,80	2,80	15,96	16,00	1,00	1,40	0,52

Стоит отметить, что в соотношении концентраций аминокислот между плодом и матерью особое значение имеют аминокислоты аспарагин и таурин, концентрации которых увеличены более чем в 3 раза. Кроме того, концентрации аминокислот лизин, орнитин и аспартат увеличены у плода более чем в 2 раза по сравнению с матерью. В предпочтительном варианте изобретенный состав особенно характерен тем, что концентрация аминокислот аспарагина и/или таурина соответствует отношению концентрации аминокислоты в пуповинной крови плода к концентрации аминокислоты в плазме крови матери по меньшей мере 1:2, предпочтительно 1:3.

Согласно физиологическим соотношениям у плода изобретенный состав может быть указан также в весовых процентах. В следующей табл. 2 указаны предпочтительные и особенно предпочтительные диапазоны концентраций различных аминокислот для изобретенного аминокислотного состава, при этом общее количество аминокислот составляет 100 мас. %.

Таблица 2

Аминокислота	Предпочтительный диапазон концентраций, % (масс.)	Особенно предпочтительный диапазон концентраций, % (масс.)
Изолейцин	1,35-7,00	1,50-3,50
Лейцин	2,43-8,00	2,50-5,00
Лизин	7,51-15,32	8,00-12,00
Метионин	0,69-1,42	0,75-1,20
Цистеин	0,1-3,00	0,5-1,00
Фенилаланин	1,63-3,33	1,75-2,75
Треонин	3,00-11,62	6,00-10,00
Триптофан	1,00-2,93	1,50-2,50
Валин	4,37-8,91	5,50-7,00
Аргинин	2,01-9,00	2,75-3,25
Гистидин	2,47-5,04	3,00-4,00
Орнитин	1,98-5,50	2,55-3,50
Глицин	3,77-7,69	3,77-7,69
Аланин	5,86-11,95	4,50-6,50
Пролин	3,19-8,00	4,00-5,50
Аспартат	0,85-3,00	2,50-2,95
Аспарагин	1,56-5,00	1,56-5,00
Глутамат	3,32-8,50	3,50-5,00
Глутамин	1,00-20,00	10,50-18,00
Серин	2,66-5,44	3,00-4,50
Тирозин	1,00-3,40	1,75-3,00
Таурин	0,26-6,14	3,50-5,50
Гидроксипролин	0,10-1,25	0,50-1,00
Цитруллин	0,10-0,74	0,50-0,55

В предпочтительном варианте изобретенного состава концентрации таурина и/или аспарагин составляют по крайней мере 5 г/л.

В предпочтительном варианте состава вышеупомянутые аминокислоты заменены модифицированными аминокислотами или аналогами. Некоторые аминокислоты, такие как глутамин, довольно нестабильны в растворе, поэтому их нужно использовать в виде пептидов, например как дипептиды или полипептиды. Таким образом, изобретение охватывает также аминокислоты, которые заменяют или могут заменить вышеупомянутые "натуральные" аминокислоты. Такие аминокислоты являются известными.

В следующем предпочтительном варианте изобретенного состава в дополнении к вышеупомянутым аминокислотам или их аналогам дополнительно содержатся микроэлементы.

Предпочтительными микроэлементами являются: хром (Cr), кобальт (Co), железо (Fe), иод (I), медь (Cu), марганец (Mn), молибден (Mo), селен (Se), цинк (Zn), фтор (F), кремний (Si), мышьяк (As), никель (Ni), олово (Sn), ванадий (V).

В другом варианте изобретенный аминокислотный состав смешивается с раствором глюкозы, предпочтительно 10% раствором.

В зависимости от применения может быть целесообразно растворить используемые аминокислоты до соответствующего объема и дать плоду/ребенку и таким образом избежать ненужной нагрузки сердца.

В следующем примере показан предпочтительный вариант изобретенного состава.

Пример 1.

Плод с ЗВУР обеспечивается предлагаемым аминокислотным составом внутрисосудисто через систему перинатального порта (M. Tchirikov et al. Treatment of growth-restricted human fetuses with amino acids and glucose supplementation through a chronic fetal intravascular preinatal port system. Case Report. Eur. Surg. Res., 2010; 45:45-49). Состав содержал следующие аминокислоты в указанных концентрациях:

Изолейцин	4,53 г/л
Лейцин	8,17 г/л
Лизин	26,58 г/л
Метионин	2,46 г/л
Фенилаланин	6,10 г/л
Треонин	18,22 г/л
Триптофан	5,86 г/л
Валин	13,85 г/л
Аргинин	7,67 г/л
Гистидин	8,99 г/л
Орнитин	6,67 г/л
Глицин	9,24 г/л
Аланин	15,94 г/л
Пролин	10,03 г/л
Аспартат	2,86 г/л
Аспарагин	5,26 г/л
Глутамат	11,80 г/л
Глутамин	38,50 г/л
Серин	7,97 г/л
Тирозин	6,48 г/л
Таурин	9,87 г/л
Гидроксипролин	2,05 г/л
Цитруллин	1,40 г/л

Введение проводилось вместе с 10% раствором глюкозы. Система перинатального порта обеспечивает непрерывную подачу аминокислот плоду с ЗВУР через пуповину.

Лечение плода проводилось ежедневно путем инфузий раствора аминокислот (5 мл/ч, 25 мл/день), а также 10% раствор глюкозы (25 мл/сут).

Пример 2.

На 25-й неделе беременности рожденный сильно недоношенный ребенок лечится внутривенно изобретенным составом. Состав содержит следующие аминокислоты в указанных концентрациях:

Изолейцин	1,93% (масс.)
Лейцин	3,48% (масс.)
Лизин	10,73% (масс.)
Метионин	0,99% (масс.)
Цистеин	0,99% (масс.)
Фенилаланин	0,99% (масс.)
Треонин	2,33% (масс.)
Триптофан	8,14% (масс.)
Валин	2,05% (масс.)
Аргинин	6,24% (масс.)
Гистидин	2,86% (масс.)
Орнитин	3,53% (масс.)
Глицин	2,83% (масс.)
Аланин	5,39% (масс.)
Пролин	8,36% (масс.)
Аспартат	4,56% (масс.)
Аспарагин	1,21% (масс.)
Глутамат	2,22% (масс.)
Глутамин	4,75% (масс.)
Серин	15,54% (масс.)
Тирозин	3,81% (масс.)
Таурин	2,38% (масс.)
Гидроксипролин	0,87% (масс.)
Цитруллин	0,52% (масс.)

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Аминокислотный состав для лечения задержки роста плода (ЗВУР) или для парентерального питания сильно недоношенных детей в период с 24-й по 34-ю неделю беременности, содержащий смесь аминокислот, состоящую из изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, треонина, триптофана, валина, аргинина, гистидина, орнитина, глицина, аланина, пролина, аспартата, аспарагина, глутамата, глутамина, серина, тирозина, таурина, гидроксипролина, цитруллина, цистеина, который содержит аминокислоты, концентрации или соотношение концентраций которых соответствуют физиологическим концентрациям аминокислот или их соотношениям внутриутробно в плазме крови здорового плода с 24-й по 34-ю неделю беременности, причем внутриутробная концентрация аминокислот или их соотношение в плазме крови здорового плода определяются путем взятия пуповинной крови, отличающийся тем, что выбранные аминокислоты находятся в пределах диапазона концентраций, при этом общее количество аминокислот в смеси составляет 100 мас. %:

Изолейцин 1,35-7,00
 Лейцин 2,43-8,00
 Лизин 7,51-15,32
 Метионин 0,69-1,42
 Цистеин 0,1-3,00
 Фенилаланин 1,63-3,33
 Треонин 3,00-11,62
 Триптофан 1,00-2,93
 Валин 4,37-8,91
 Аргинин 2,01-9,00
 Гистидин 2,47-5,04
 Орнитин 1,98-5,50
 Глицин 3,77-7,69
 Аланин 5,86-11,95
 Пролин 3,19-8,00
 Аспартат 0,85-3,00
 Аспарагин 1,56-5,00
 Глутамат 3,32-8,50
 Глутамин 1,00-20,00
 Серин 2,66-5,44
 Тирозин 1,00-3,40
 Таурин 0,26-6,14
 Гидроксипролин 0,10-1,25
 Цитруллин 0,10-0,74.

2. Состав по п.1, отличающийся тем, что выбранные аминокислоты находятся в пределах диапазона концентраций, при этом общее количество аминокислот составляет 100 мас. %:

Изолейцин 1,50-3,50
 Лейцин 2,50-5,00
 Лизин 8,00-12,00
 Метионин 0,75-1,20
 Цистеин 0,5-1,00
 Фенилаланин 1,75-2,75
 Треонин 6,00-10,00
 Триптофан 1,50-2,50
 Валин 5,50-7,00
 Аргинин 2,75-3,25
 Гистидин 3,00-4,00
 Орнитин 2,55-3,50
 Глицин 3,77-7,69
 Аланин 4,50-6,50
 Пролин 4,00-5,50
 Аспартат 2,50-2,95
 Аспарагин 1,56-5,00
 Глутамат 3,50-5,00
 Глутамин 10,50-18,00
 Серин 3,00-4,50
 Тирозин 1,75-3,00
 Таурин 3,50-5,50
 Гидроксипролин 0,50-1,00

Цитруллин 0,50-0,55.

3. Состав в соответствии с п.1, отличающийся тем, что аминокислоты в составе находятся в следующих концентрациях, мас. %:

Изолейцин 1,93
Лейцин 3,48
Лизин 10,73
Метионин 0,99
Цистеин 0,99
Фенилаланин 0,99
Треонин 2,33
Триптофан 8,14
Валин 2,05
Аргинин 6,24
Гистидин 2,86
Орнитин 3,53
Глицин 2,83
Аланин 5,39
Пролин 8,36
Аспартат 4,56
Аспарагин 1,21
Глутамат 2,22
Глутамин 4,75
Серин 15,54
Тирозин 3,81
Таурин 2,38
Гидроксипролин 0,87
Цитруллин 0,52,

где состав дополнительно содержит воду или раствор глюкозы.

4. Состав в соответствии с одним из пп.1-3, отличающийся тем, что концентрация таурина и/или аспарагина в составе составляет по меньшей мере 5 г/л.

5. Состав в соответствии с одним из пп.1-4, отличающийся тем, что указанный аминокислотный состав дополнительно содержит 10%-ный раствор глюкозы.

6. Применение состава в соответствии с одним из пп.1-5 для изготовления лекарственного средства для лечения задержки роста плода (ЗВУР).

7. Применение состава в соответствии с одним из пп.1-5 для изготовления лекарственного средства для парентерального питания сильно недоношенных детей с 24-й по 34-ю неделю беременности.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
