

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：92136126

※ 申請日期：92-12-19

※IPC 分類：A61K 31/116 (2006.01)

A61M 1/28 (2006.01)

壹、發明名稱：(中文/英文)

含有艾考糊精(Icodextrin)之生物可相容的透析液

BIOCOMPATIBLE DIALYSIS FLUIDS CONTAINING ICODEXTRINS

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

巴克斯特國際公司/BAXTER INTERNATIONAL INC.

代表人：(中文/英文)

強 史登 里得/REED, JAN STERN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國伊利諾州 60015 鹿場巴克斯特公園路 1 號

One Baxter Parkway, Deerfield, Illinois 60015, U. S. A.

國 籍：(中文/英文)

美國/U. S. A.

參、發明人：(共 3 人)

發明人 1

姓 名：(中文/英文)

里歐 馬提斯/MARTIS, LEO

住居所地址：(中文/英文)

美國伊利諾州 60047 長林市老林路 5524 號

5524 Oldwood, Long Grove, Illinois 60047, U. S. A.

國 籍：(中文/英文)

美國/U. S. A.

發明人 2

姓 名：(中文/英文)

卡洛琳 周/CHOO, CAROLYN

住居所地址：(中文/英文)

美國伊利諾州 60069 林肯市州城街 7 號

7 Provincetown Court, Lincolnshire, Illinois 60069, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國/U.S.A.

發明人 3

姓 名：(中文/英文)

保羅 希斯凱/ZIESKE, PAUL

住居所地址：(中文/英文)

美國伊利諾州 60025 谷景市奇南路 3501 號

3501 Keenan Lane, Glenview, Illinois 60025, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國/U.S.A.

肆、聲明事項：

本案係符合專利法第二十條第一項 第一款但書或 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國；2002.12.20；10/327,264

2.

3.

4.

5.

主張國內優先權（專利法第二十五條之一）：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明大體上係關於一種醫學治療法。更詳言之，本發明係關於使用於透析療法之液體或溶液。

【先前技術】

由於疾病或傷害或其他原因，可能致使腎系統衰竭。不論是任何一種肇因的腎衰竭，皆伴隨著若干生理錯亂。腎衰竭時，水、礦物質(如 Na、K、Cl、Ca、P、Mg、SO₄)以及安定離子每日代謝負載之排泄的平衡再也無法維持。腎衰竭期間，氮代謝的毒性終端產物(例如脲、尿酸內醯胺、尿酸等)可能累積於血液及組織。

透析法之發明，使得溶液中的成分藉由濃度梯度，擴散通過半滲透膜(擴散性溶質運輸)而予以分離。透析法之實例包含血液透析、腹膜透析及血液過濾。

血液透析處理，係利用病患的血液，將廢物、毒素、及多餘的水排出病患體外。該病患乃與血液透析機連結，將病患血液泵經該機器。導管插於病患靜脈及動脈內，以與進出該血液透析機之血流相通。除去病患血液中的廢物、毒素、及多餘的水，再將血液注回病患。血液透析處理可能要持續若干小時，且通常每週要在處理中心進行約 3 至 4 次。

為克服傳統血液透析經常伴隨的缺點，遂發展出其他技術，例如血液過濾及腹膜透析。血液過濾係一種以對流為基礎的血液清潔技術。血液通路可為靜靜脈或動靜脈。

當血液流經血液過濾器時，介於血液室與超濾液室之間的經膜壓力梯度促使血漿水被過濾穿過高滲透膜。當水穿過該膜，便使得通過該膜的大小分子對流，由而淨化血液。藉由過濾，去除過量的血漿水。因此，為了保持身體水平衡，必須藉由靜脈灌注平衡之電解質溶液（置換或取代流體），以持續取代流體。此取代流體可以輸液至引入血液過濾器之動脈血線路（預稀釋），或是輸液至離開血液過濾器之靜脈血線路。

腹膜透析是利用病患本身的腹膜作為半滲透膜。腹膜為體腔的膜狀襯裡，由於腹膜上有大量的血管及微血管，因此可作為天然的半滲透膜。

進行腹膜透析時，係利用導管將無菌透析液導入腹膜腔中。經過一段充足的時間後，達成透析液與血液間的溶質交換。藉著提供由血液至透析液之適宜的滲透梯度，使得水由血液流出，而達成流體的去處。如此使得血液恢復合宜的酸鹼、電解質及流體平衡。透析液則經由導管自體腔輕易地傾出。各種類型之腹膜透析實例包含連續可攜式腹膜透析、全自動腹膜透析及連續流動式腹膜透析。

標準的腹膜透析液含有濃度為 1.5 %重量至 4.25%重量之右旋葡萄糖，以使水及代謝廢棄產物有效運輸通過腹膜。雖然右旋葡萄糖具有相當安全且不昂貴之優點，但仍有若干缺點。由於尺寸小，右旋葡萄糖快速地經由腹膜運輸，由而導致在輸液約 2 至 4 小時內損失滲透梯度及損失超濾作用。有人建議腹膜透析液的超濾特性可藉由以大分子

量物質[例如艾考糊精(icodextrin)]取代右旋葡萄糖而改善。含有艾考糊精之透析液可經商業行為獲得，且已發現其可有效用於治療患有末期腎疾的病患。

如同右旋葡萄糖一般，葡萄糖聚合物若調配成生理 pH 時，於最終之熱滅菌作用(腹膜透析液之藥品需求)期間不安定。於是，典型作法係將含有艾考糊精之溶液調配成酸性 pH，例如介於 pH 5.0 至 5.5 之間。然而，低 pH 可能造成某些病患在輸液時疼痛，而且低 pH 對腹膜細胞(包含間皮細胞、巨噬細胞及纖維母細胞)具有細胞毒性。此外，尤有甚者，在 pH 5.0 至 5.5 之間時，艾考糊精可能發生降解，由而產生各種降解產物，此等降解產物可能導致形成高度醣化終產物(AGEs)。一般認為 AGEs 會損害腹膜以及腹膜透析於維持腎疾病患生命的結果。

因此，需要提供一種可以輕易地製造，在貯存條件下可保持安定及無菌，且可在醫學療法(例如透析療法)期間輕易且有效地被使用之經改良醫用溶液。

【發明內容】

發明大綱

本發明係關於一種可在醫學療法(如透析療法)期間使用之以葡萄糖聚合物為基質的溶液，以及製造該溶液的方法。於一較佳具體實例中，該溶液為以艾考糊精為基質的溶液。本發明以葡萄糖聚合物為基質的溶液可在生理性 pH 下製得，且其葡萄糖降解產物甚少。如此提供改良的生物可相容性，特別是在腹膜透析期間施用時尤然。

於一具體實例中，本發明提供一種溶液，該溶液至少包含其 pH 範圍介於約 1.5 至約 5.0 之間之含有葡萄糖聚合物(例如艾考糊精)的第一溶液，以及 pH 範圍介於約 7.0 至約 12.0 之間的緩衝溶液，其中該第一部分及第二部分係經構築並排序成使該第一部分及第二部分在輸液至病患之前混合。例如，在混合及輸液至腹膜透析期間的病患之前，該第一部分可貯存於多室容器中的第一室，而該緩衝溶液可貯存於多室容器中的第二室。於進一步的實施例中，該等溶液可分別以濃縮液的形式提供，並可使用混合裝置，例如 BAXTER HOMECHOICE®，而於輸液前立即混合該溶液。

該第一溶液係以酸予以酸化，該酸例如為有機酸(如乳酸、乙酸、丙酮酸及 KREBS 三羧酸循環之所有中間物)及無機酸(如鹽酸)等，及彼等酸之組合。再者，該第一溶液包含約 100.0 至約 220.0 (克/升)艾考糊精及其他成分例如氯化鈣、氯化鎂、氯化鈣二水合物、氯化鎂六水合物等，及其組合。緩衝溶液包含一種或多種成分，例如氯化鈉、乳酸鈉、碳酸氫鈉、一種或多種 pK^1 介於 7 與 13 之間的胺基酸，例如組胺酸、甘胺酸、丙胺酸等，及彼等之組合。

混合時，該第一部分與第二部分可形成混合溶液，該混合溶液包含，舉例而言，約 4.0 至約 10.0 (克/公合)艾考糊精；約 0.5 至約 4.0 (毫當量/升)鈣；約 0.25 至約 2.0 (毫當量/升)鎂；約 120.0 至約 135.0 (毫當量/升)鈉；約 90.0 至約 110.0 (毫當量/升)氯；約 30.0 至約 45.0 (毫當量/升)乳酸根等。該混合溶液可進一步包含例如約

5.0 mM 或更少之碳酸氫根、約 5.0 mM 或更少之組胺酸等，及彼等之組合。

於一具體實例中，本發明腹膜透析液之 pH 範圍為約 6.5 至約 7.4。葡萄糖聚合物溶液與緩衝溶液的體積比可包含約 3:1 至約 1:3。

於另一具體實例中，本發明提供一種製造腹膜透析液之方法。該方法包含製備第一溶液及緩衝溶液，其中該第一溶液包含葡萄糖聚合物(例如艾考糊精)，其 pH 範圍介於約 1.5 至約 5.0 之間，而其中緩衝溶液之 pH 範圍介於約 7.0 至約 12.0 之間。

於再一具體實例中，本發明提供一種對病患提供透析療法的方法。該方法包含製備第一溶液及緩衝溶液，其中該第一溶液包含葡萄糖聚合物(例如艾考糊精)，其 pH 範圍介於約 1.5 至約 5.0 之間，而其中緩衝溶液之 pH 範圍介於約 7.0 至約 12.0 之間；至少混合該第一溶液及緩衝溶液，以形成混合溶液；以及將該混合溶液輸液至病患。

於又一具體實例中，本發明腹膜透析液具有第一部分及第二部分，其中該第一部分包含含有葡萄糖聚合物(例如艾考糊精)、鈣及鎂的第一溶液，其中該一部分之 pH 範圍介於約 2.5 至約 5.0 之間；而該第二部分包含氯化鈉及乳酸鈉，其 pH 範圍介於約 7 至約 12 之間。該第一部分及第二部分係經構築並排序成使該第一部分及第二部分在輸液至病患之前混合成混合溶液，其中該混合溶液之 pH 範圍介於約 6.5 至約 7.4 之間。

本發明之一優點係提供一種經改良的腹膜透析液。

本發明之一優點係提供一種可在生理性 pH 下製得的腹膜透析液。

此外，本發明之一優點係提供一種葡萄糖降解產物甚少的腹膜透析液。

再者，本發明之一優點係提供一種經改良之以葡萄糖聚合物為基質的溶液。

本發明之另一優點係提供一種可在透析療法(例如腹膜透析療法)被有效地使用之以葡萄糖聚合物為基質的溶液。

本發明之又一優點係提供一種製造其中至少含有生理性 pH 艾考糊精的改良溶液之改良方法。

本發明之再一優點係提供一種醫學療法(如透析療法)，該療法可應用於易於使用，而且安定之以葡萄糖聚合物為基質的溶液之用途。

本發明之其他特徵及優點，係說明於且顯見於下述本發明詳細說明及圖式。

發明之詳細說明

本發明提供一種經改良的腹膜透析液、其製法及其用途。更詳言之，本發明係關於一種以葡萄糖聚合物為基質的溶液，該溶液可使用作為透析療法之一部分，且係提供作為易於使用而且安定之溶液。誠如前文論述，本發明以葡萄糖聚合物為基質的溶液可在生理性 pH 下製得，且其葡萄糖降解產物甚少。如此提供改良的生物可相容性，特

別是在透析療法(例如腹膜透析療法)期間施用時尤然。

至於透析療法，本發明可使用於治療腎衰竭之各種不同透析療法。使用於本文全文中的透析療法(不論以此種寫法或類似寫法)，係指包含且涵蓋利用病患血液去除病患體中之廢物、毒素及過量水分之任一種及所有形式的療法。此等療法，例如血液透析、血液過濾及血液透析過濾，包含間續療法及使用於連續腎置換療法(CRRT)之連續療法。該等連續療法包含，例如，緩慢連續超濾(SCUF)、連續靜靜脈血液過濾(CVVH)、連續靜靜脈血液透析(CVVHD)、連續靜靜脈血液透析過濾(CVVHDF)、連續動靜脈血液過濾(CAVH)、連續動靜脈血液透析(CAVHD)、連續動靜脈血液透析過濾(CAVHDF)、連續超濾週期性間續血液透析等。以艾考糊精為基質的溶液亦可於腹膜透析期間使用，該腹膜透析包含例如，連續可攜式腹膜透析、全自動腹膜透析及連續流動式腹膜透析等。再者，雖然於具體實例中，本發明可應用於提供一種具有慢性腎衰竭或疾病之病患的透析療法之方法，應瞭解本發明可用於急性透析需求，例如使用於急診室設備。最後，誠如熟諳技藝之人士所悉知，間續型式之療法(亦即，血液過濾、血液透析腹膜透析及血液透析過濾)可使用於中心照護、自我/限定照護及居家設備。

於一具體實例中，該以葡萄糖聚合物為基質的溶液可作為任一適宜的透析療法期間使用之透析液。或者，本發明溶液可投藥或輸液至病患，作為透析療法期間，特別是

連續腎置換療法期間之置換溶液、輸液用溶液等。就此點而論，置換溶液、輸液用溶液等必須連續餵入病患，以作為大體上在連續腎置換療法期間所去除之過量的血漿水取代物。就此點而論，可有效地維持病患體中適宜的水平衡。

本發明以葡萄糖聚合物為基質的溶液可包含多種以任意適宜量存在的不同成分。該溶液至少包含在使用前混合之二部分。於一較佳具體實例中，該葡萄糖聚合物為艾考糊精。例如，該第一部分可包含含有艾考糊精之第一溶液。於一具體實例中，該艾考糊精含量為約 100.0 克/升至約 220.0 克/升。此外該第一部分之 pH 範圍為約 1.5 至約 5.0，如 2.5、3.0 等。以關於此點，以艾考糊精為基質的溶液在熱滅菌期間的降解可大為減少。應瞭解，該以葡萄糖聚合物為基質的溶液可用任何適宜的方式例如過濾滅菌、熱滅菌、蒸汽滅菌、輻射滅菌及/或其他滅菌技術予以滅菌。

該第一部分除了葡萄糖聚合物，尚可包含若干適宜之不同型式及量的成分，例如，該第一部分可包含酸，例如有機酸(如乳酸、乙酸、丙酮酸及 KREBS 三羧酸循環之所有中間物)、無機酸(如鹽酸)等，及彼等酸之組合。於一具體實例中，該第一溶液包含約 100.0 至約 220.0 (克/升)艾考糊精、約 5.0 至約 10.0 (毫當量/升)氯化鈣二水合物、約 0.5 至約 2.0 (毫當量/升)氯化鎂六水合物等，及彼等之組合。

該第二部分可包含多種不同且適宜之材料。於一具體實例中，該以葡萄糖聚合物為基質的溶液之第二部分包含 pH 範圍介於約 7.0 與約 12.0 之間的緩衝溶液。該緩衝溶液可包含例如碳酸氫鈉、氯化鈉、乳酸鈉、一種或多種 pK^1 介於 7 與 13 之間的胺基酸，例如組胺酸、甘胺酸、丙胺酸等，及彼等之組合。

應瞭解本發明以葡萄糖聚合物為基質的溶液可包含任何適宜類型、數目及量的其他成分。例如，本發明溶液可包含一種或多種任何適宜類型及數量的小分子量滲透劑如葡萄糖、甘油、胺基酸、胜肽等及其組合。該第一部分的小分子量滲透劑可包含例如葡萄糖、甘油等。於一具體實例中，該第一部分的小分子量滲透劑之濃度範圍係約 1% 至約 6%。該第二部分的小分子量滲透劑可包含例如胺基酸、胜肽等。於一具體實例中，該第二部分的小分子量滲透劑之濃度範圍係約 1% 至約 6%。當第一部分與第二部分組合形成本發明以艾考糊精為基質的溶液時，於一具體實例中，該以艾考糊精為基質的溶液中的小分子量滲透劑之濃度範圍係約 0.5% 至約 4%。

可將 pH 調整至包含在上述 pH 範圍內之任何適宜 pH。例如可使用 pH 穩定劑，例如碳酸氫鈉、組胺酸等及彼等之組合，將 pH 調至約 7.0 至約 9.0，較佳約 7.0 至約 8.0。於一具體實例中，緩衝液室之範圍可為約 9.0 至約 12.0。當以乳酸根取代碳酸氫根，致使碳酸氫根如碳酸根般存在時，此 pH 範圍可被有效地利用。如此應可消除為使溶

液中含有 CO₂ 而使用氣體障蔽外袋的需求。

於一具體實例中，該第一部分及第二部分係經構築並排序成使該第一部分及第二部分在輸液至病患之前混合。例如，該第一部分係貯存於多室容器中的第一室，而該第二部分係貯存於多室容器中的第二室。

應瞭解，該等溶液成分可用任何適宜方法貯存或盛裝，而使得本發明以葡萄糖聚合物為基質的溶液可被有效地製備及投藥。於一具體實例中，本發明包含兩部分含有艾考糊精之溶液，其中，各部分或各成分係經分別調配或貯存，然後於使用前混合。有許多種容器可用於貯存該含有兩部分葡萄糖聚合物之溶液，例如以適宜的流體傳遞機制予以連結之不同容器（亦即，燒瓶或袋子）。於一具體實例中，可使用多室容器或袋子貯存如前文論及之溶液的各成分。於又一實施例中，該等溶液可分別以濃縮液的形式提供，並可使用混合裝置，例如 BAXTER HOMECHOICE[®]，而於輸液前立即混合該溶液。

第一圖說明適於貯存、調配及投予本發明以碳酸氫根為基質的溶液之容器。該多室袋 10 具有第一室 12 及第二室 14。容器內部藉熱隔離層 16 分成兩室。應瞭解，該容器可藉由任何適宜的隔離層分成不同室。於一具體實例中，該容器可藉皮膜區分成不同室，例如兩室。該多室容器 10 亦具有將第一室 12 封固地耦合於第二室 14 之脆性連結器 18。當混合多室袋 10 中的溶液時，該脆性連結器 18 會破裂。

該第一容器或室 12 包含兩個具有(舉例而言)不同長度的通口管。如第一圖所示，該短通口管 20 可用於在必要時，在調配本發明溶液期間內，將其他成分加至該第一室 12 中。該長通口管 22 可用於藉由例如病患的給藥管線(未示出)，將第一室 12 調整性地耦合於病患。該第二容器或室 14 具有由其本身衍伸出，而由例如固體桿(未示出)封閉之單一通口管 24。就此點而論，不可能將任何其他成分添加至此室，及/或將此室連接於病患給藥管線，以致於室 14 無法用於將其成分傳送至病患。

於一具體實例中，在多室袋 10 中的傳輸產物因而由第二室 14 流至該第一室 12，致使各室中的成分可適度地混合，形成本發明以艾考糊精為基質的溶液。就此點而論，該第一室 12 的容積比第二室 14 的容積大，致使當第二室之成分轉移至第一室的情形發生時，各室的成分可以適度地混合。因此，該多室袋 10 可存放至少兩種在混合後會形成即可使用之透析液的溶液。該多室容器之一實施例陳述於美國專利第 5,431,496 號，該專利案之揭示以引述方式納入本文中。該多室袋可由氣體可滲透性材料，例如聚丙烯、聚乙烯氣等製成。

於一具體實例中，該容器可用任何適宜方法與氣體阻礙物一起製造。例如：氣體阻礙物可含於該容器材料中。再者，該氣體阻礙物可為外袋、第二襯底等。該氣體阻礙物可由任何適宜材料組成。於一具體實例中，該氣體阻礙物用任何適宜係由乙酸乙基乙烯酯、聚二氯乙烯、乙酸乙

基乙烯酯與聚二氯乙烯之共聚物、包含聚合性材料之其他適宜材料及彼等之組合組成。

應瞭解，本發明容器可由多種不同且適宜的材料製得，且可用若干適宜方式塑形，致使本發明以艾考糊精為基質的溶液可被有效地調配及投藥至醫學療法期間的病患。例如，第二室的容積可大於第一室的容積，致使本發明以艾考糊精為基質的溶液可由第二室有效地製備及投藥至病患。

該以葡萄糖聚合物為基質的溶液，可藉由在使用前混合至少兩部分而製得。於一具體實例中，該經混合的本發明以葡萄糖聚合物為基質的溶液至少包含約 4.0 至約 10.0 (克/公合)艾考糊精、約 0.5 至約 4.0 (毫當量/升)鈣、約 0.25 至約 2.0 (毫當量/升)鎂、約 120.0 至約 135.0 (毫當量/升)鈉、約 90.0 至約 110.0 (毫當量/升)氯、約 30.0 至約 45.0 (毫當量/升)乳酸根等，及彼等之組合。例如，該混合溶液可包含約 5.0 mM 或更少之碳酸氫根、約 5.0 mM 或更少之組胺酸及彼等之組合。

於一具體實例中，該混合溶液之 pH 範圍約 6.5 至約 7.4。第二部分的 pH 安定劑可包含於混合溶液中，於一具體實例，pH 安定劑含量範圍為約 25.0 毫當量/升至約 45.0 毫當量/升。一具體實例中，該以艾考糊精為基質的溶液包含：體積比範圍係約 3:1 至約 1:3 之以艾考糊精為基質的溶液及緩衝溶液。

【實施方式】

下文僅係用以舉例說明本發明，但並非用以限制本發明之實施例。

組合物實施例 1

葡萄糖聚合物室中的組合物

艾考糊精(克/升)	100.0-220.0
氯化鈣二水合物(毫當量/升)	5.0-10.0
氯化鎂六水合物(毫當量/升)	0.5-2.0
HCl，將 pH 調整於 2.5 至 5.0 之間	

緩衝液室中的組合物

氯化鈉(毫當量/升)	50.0-150.0
乳酸鈉(毫當量/升)	50.0-12.0
碳酸氫鈉及/或組胺酸，將 pH 調整於 8.0 至 9.0 之間	

組合物實施例 2

葡萄糖聚合物室(大室)中的組合物

艾考糊精(克/升)	121
氯化鈉(克/升)	4.22
氯化鈣二水合物(克/升)	0.40
氯化鎂六水合物(克/升)	0.08
乳酸鈉(克/升)	3.50
pH	約 5.0 至約 5.4

緩衝液室(小室)中的組合物

氯化鈉(克/升)	7.42
----------	------

乳酸鈉(克/升)	6.15
碳酸氫鈉(克/升)	0.58
pH	約 8.2 至約 8.7

混合溶液中的艾考糊精及離子性組合物

艾考糊精(克/升)	4.0-10.0
鈣(毫當量/升)	0.5-4.0
鎂(毫當量/升)	0.25-2.0
鈉(毫當量/升)	120.0-135.0
氯(毫當量/升)	90.0-110.0
乳酸根(毫當量/升)	30.0-45.0
碳酸氫鈉或組胺酸	NMT 5.0

本文所用之“NMT”一詞係指：不多於。

艾考糊精之特徵

重量平均分子量	10,000-20,000
數量平均分子量	4,000-8,000
多分散性	1.0-4.0
大於 100,000 之部分	NMT 1.0%
單、二、三醣類	NMT 5.0%
直鏈聚合物(α 1,4)	NLT 90.0%
分支鏈聚合物(α 1,6)	NMT 10.0%
鋁(10%溶液)	<10 ppb

水中溶解度 NLT 22.0%

重金屬 <5 ppm

本文所用之“NLT”一詞係指：不少於。

艾考糊精之聚合度(DP)

大於 20 之 DP >75%

大於 40 之 DP >50%

大於 80 之 DP >25%

實驗 1

此實驗之進行係用於測定 pH 對於艾考糊精 (7.5% 溶液) 安定性之作用。艾考糊精之安定性係藉由測量不同 pH 值之艾考糊精溶液在滅菌前後的吸光度而予以評估：

<u>滅菌前(pH)</u>	<u>滅菌後(pH)</u>	<u>AU 284 nm</u>	<u>AU 228 nm</u>
5.5*	5.4	0.022	0.044
4.0	3.9	0.011	0.012
3.5	3.5	0.013	0.010
3.0	3.0	0.011	0.010
2.5	2.5	0.016	0.014

*此為可由商業行為獲得之艾考糊精溶液。依據實驗 1 進行測試的殘餘溶液係依本發明具體實例予以製備。

實驗 1 的數據暗示著可藉由將滅菌前的 pH 調整於 2.5 至 4.0 之間，而將艾考糊精之降解作用減少 50% 以上。應注意，太酸之 pH 導致艾考糊精水解，由而致使艾考糊精之分子量改變。艾考糊精室之最佳 pH 係使水解及降解作用減到最低時之 pH。

實驗 2

此實驗之進行係用於決定依本發明具體實例製備的混合溶液之 pH。

第一部分的溶液可藉由將下述成分混於 1 升溶液中而製備：

艾考糊精	207 克
無水氯化鈣	0.710 克
氯化鎂六水合物	0.140 克
添加 HCl，直至 pH	調為 3.0
溶液體積	758 毫升

第二部分的溶液可藉由將下述成分混於 1 升溶液中而製備：

氯化鈉	8.44 克
乳酸鈉	7.03 克
添加碳酸氫鈉，直至 pH	調為 8.3
溶液體積	1332 毫升

組合第一部分與第二部分的溶液，形成具有下述成分的混合溶液：

艾考糊精	7.5 克 / 公合
鈣	3.5 毫當量 / 升
鎂	0.5 毫當量 / 升
鈉	132 毫當量 / 升
氯	96 毫當量 / 升
乳酸根	40 毫當量 / 升
pH	7.0

實驗 2 的結果顯示：如上述依本發明具體實例製備之

兩部分溶液具有理想的腹膜透析用組合物。於上述依本發明具體實例之方法中的該兩部分溶液及所使用之 pH 調整劑，提供了可以製備成具有改良之安定性、PH 及由而增強之生物可容性的以葡萄糖聚合物為基質的溶液。

須瞭解，熟諳技藝之人士應明顯知道，可對本文所述現有的較佳具體實例作各種變化及改良。此等變化及改良可在不背離本發明精神及範疇，且不會折損其所欲優點的情形下進行。因此，此等變化及改良應涵蓋於所附申請專利範圍中。

【圖式簡單說明】

(一) 圖式部分

第 1 圖闡述貯存於參照本發明具體實例之容器的以葡萄糖聚合物為基質的溶液。

(二) 元件代表符號

多室袋 10

第一室 12

第二室 14

熱隔離層 16

脆性連結器 18

短通口管 20

長通口管 22

通口管 24

伍、中文發明摘要：

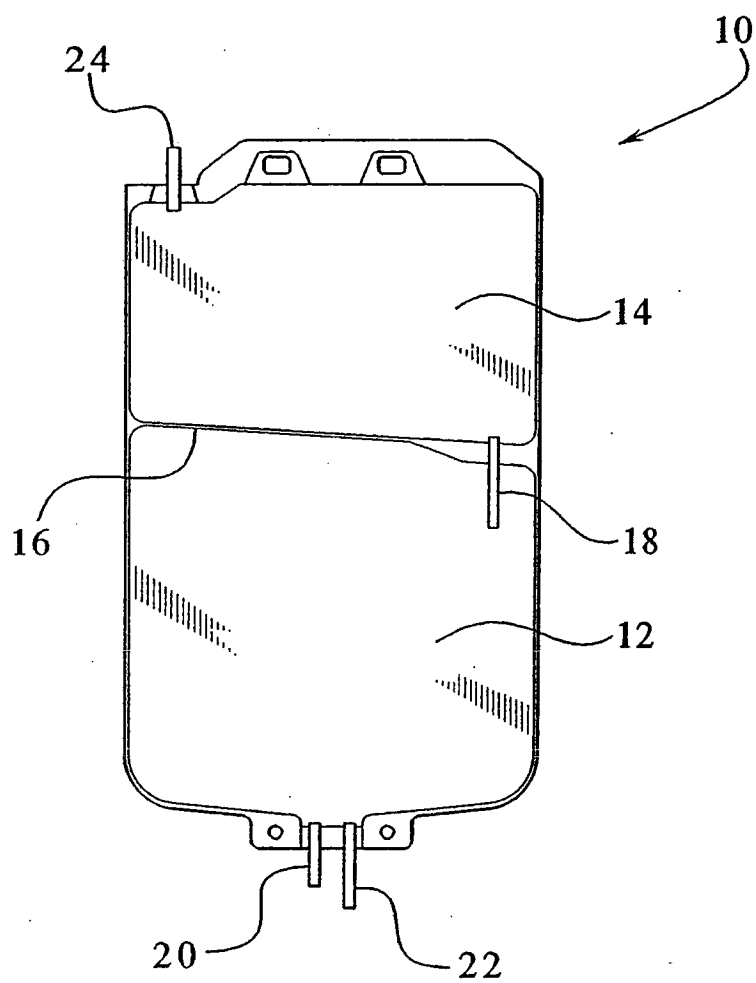
本發明提供一種可在醫學療法(如透析療法)期間使用之以葡萄糖聚合物為基質的溶液，以及製造該溶液的方法。該以葡萄糖聚合物為基質的溶液較佳包含 pH 範圍介於約 1.5 至約 5.0 之間之含有艾考糊精(icodextrin)的第一溶液，以及 pH 範圍介於約 7.0 至約 12.0 之間的緩衝溶液，該等溶液係經構築並排序成使該以葡萄糖聚合物為基質的溶液在輸液至病患之前進行混合。本發明以葡萄糖聚合物為基質的溶液可在生理性 pH 下製得，且其葡萄糖降解產物甚少。

陸、英文發明摘要：

Glucose polymer-based solutions and methods of making same that can be used during medical therapy, such as dialysis therapy are provided. The glucose polymer-based solution preferably includes a first solution containing icodextrin at a pH ranging from about 1.5 to about 5.0 and a buffer solution at a pH ranging from about 7.0 to about 12.0 that are so constructed and arranged allowing the glucose polymer-based solution to be mixed prior to infusion into a patient. The glucose polymer-based solutions of the present invention can be made at physiologic pH and with minimal glucose degradation products.



第 1 圖



柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

多室袋 10

第一室 12

第二室 14

熱隔離層 16

脆性連結器 18

短通口管 20

長通口管 22

通口管 24

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

拾、申請專利範圍：

1. 一種腹膜透析液，其包括：

包括具有範圍約為 100.0 g/L 至約 220.0 g/L 的艾考糊精 (icodextrin) 的第一種溶液的第一部分，其中該第一部分具有範圍約為 1.5 至約 5.0 的 pH；及

包括具有範圍約為 7.0 至約 12 的 pH 的緩衝溶液的第二部份；及

該第一部分及第二部分係經構築並排序成使該第一部分及第二部分在輸液至病患之前混合。

2. 如申請專利範圍第 1 項之腹膜透析液，其中該緩衝溶液包括乳酸鹽。

3. 如申請專利範圍第 1 項之腹膜透析液，其中該第一種溶液包括乳酸鹽。

4. 一種以艾考糊精為基的溶液，其包括：

包括範圍約為 100.0 g/L 至約 220.0 g/L 的艾考糊精及乳酸鹽的第一部分，其中該第一部分具有範圍約為 1.5 至約 5.0 的 pH；及

包括含有重碳酸鹽且具有範圍約為 7.0 至約 12 的 pH 的緩衝溶液的第二部分；及

該第一部分及第二部分係經構築並排序成使該第一部分及第二部分在輸液至病患之前混合。

5. 一種腹膜透析液，其包括：

包括具有範圍約為 100.0 g/L 至約 220.0 g/L 的艾考糊精及乳酸鹽的第一種溶液，其中該第一部分具有範圍約為 1.5 至約 5.0 的 pH；

包含乳酸鹽和重碳酸鹽且具有範圍約為 7.0 至約 12 的 pH 的緩衝溶液；及

該第一種溶液及緩衝溶液係在輸液至病患之前混合以產生包括不超過 5mmol/L 的重碳酸鹽的結果溶液。

6. 一種腹膜透析液，其包括：

包括範圍約為 100.0 g/L 至約 220.0 g/L 的艾考糊精、乳酸鹽和無機酸的第一溶液部分，其中該第一部分具有範圍約為 1.5 至約 5.0 的 pH；及

包括含有乳酸鹽和具有範圍約為 7.0 至約 12 的 pH 的緩衝溶液的第二溶液部分。

7. 一種腹膜透析液，其包括：

包括範圍約為 100.0 g/L 至約 220.0 g/L 的艾考糊精和乳酸鹽的第一種溶液，其中該第一部分具有範圍約為 1.5 至約 5.0 的 pH；

含有乳酸鹽且具有範圍約為 7.0 至約 12 的 pH 的緩衝溶液；及

該第一種溶液及該緩衝溶液係在輸液至病患之前混合以產生不包括胺基酸的結果腹膜透析液。

8. 一種腹膜透析液，其包括：

包括範圍約為 100.0 g/L 至約 220.0 g/L 的艾考糊精、

乳酸鹽和而不包括有機酸的 pH 調整劑的第一種溶液，其中該第一部分具有範圍約為 1.5 至約 5.0 的 pH；

含有乳酸鹽且具有範圍約為 7.0 至約 12 的 pH 的緩衝溶液；及

該第一種溶液及該緩衝溶液係在輸液至病患之前混合以產生不包括胺基酸的結果腹膜透析液。

拾壹、圖式：

如次頁