

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 31/7016 (2006.01)

A61K 33/14 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01813189.1

[45] 授权公告日 2006 年 11 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1283256C

[22] 申请日 2001.6.27 [21] 申请号 01813189.1

[30] 优先权

[32] 2000.7.26 [33] JP [31] 225330/00

[86] 国际申请 PCT/JP2001/005508 2001.6.27

[87] 国际公布 WO2002/007735 日 2002.1.31

[85] 进入国家阶段日期 2003.1.22

[71] 专利权人 扶桑药品工业株式会社

地址 日本大阪

[72] 发明人 米田正始 三和千里 和田洋巳

审查员 刘 梅

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 李华英

权利要求书 1 页 说明书 4 页

[54] 发明名称

心停顿液

[57] 摘要

一种含有海藻糖以及一种或多种金属离子的心停顿液。海藻糖的含量优选不超过 3.5% (w/v)，或者 1.5 至 3.5% (w/v)。金属离子优选 Na⁺、K⁺、Mg²⁺ 和 Ca²⁺。该心停顿液对心停顿和心肌保护有用。

- 1、用于在心脏手术中灌注心脏的溶液,所述溶液包括含量为1.5至3.5 w/v%的海藻糖、100至140mmol/L的 Na^+ 、10至20mmol/L的 K^+ 、5至40mmol/L的 Mg^{++} 和0.5
5 至3mmol/L的 Ca^{++} 。
- 2、如权利要求1的溶液,其中,海藻糖为 α , α -海藻糖。
- 3、如权利要求1的溶液,其中所述 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{++} 和 Ca^{++} 每种金属离子都来源于电解质。
- 4、如权利要求1的溶液,其中,溶液的pH为7.4至7.8。

心停顿液

5 技术领域

本发明涉及心停顿液。

背景技术

在心脏手术中，需要用心停顿液灌注心脏，使心脏人为地停顿。另外，在
10 心停顿期间，心肌处于缺血状态，导致氧不足，易于导致心功能降低。因此，
心停顿液除了心停顿作用以外，还必须具备保护心肌的作用。通常已知的心停
顿液包括St. Thomas液。St. Thomas液含有诸如 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{++} 和 Ca^{++} 等多种金属离
子，各离子的浓度与细胞外液中的浓度相近。

但是，传统的心停顿液不具有充分的心肌保护作用。

15 因此，本发明的目的在于提供一种对于心停顿和心肌保护有用的心停顿液。

发明公开

本发明人进行了悉心研究，并完成了含有海藻糖和金属离子的本发明的
心停顿液。本发明的心停顿液与现有技术的相比具有优良的心肌保护作用。

20 作为海藻糖，可以使用 α ， α -海藻糖、 α ， β -海藻糖和 β ， β -海藻
糖中的任意一种。可取的是使用天然存在的 α ， α -海藻糖。海藻糖的优选含
量为3.5% (w/v) 或以下，更优选的含量为1.5至3.5% (w/v)。

希望本发明的心停顿液中含有的金属离子包括 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{++} 和 Ca^{++} ，因为这
些离子诱导快速的心停顿，或者防止细胞外金属离子流入细胞内，同时保持与
25 细胞外液的平衡。关于这些离子的优选含量， Na^+ 为100至140mmol/L， K^+ 为10至
20mmol/L， Mg^{++} 为5至40mmol/L，且 Ca^{++} 为0.5至3mmol/L。另外，为了使之含有这
些金属离子，可以添加诸如NaCl、KCl、 $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 等电解质。

本发明的心停顿液的pH希望在与细胞外液接近的7.4至7.8的范围。为了将
pH调节至该范围，可以适量添加例如 NaHCO_3 。

实施发明的最佳方式

实施例

将NaCl、KCl、 $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 和 α, α -海藻糖溶解于水，然后加入水至总量达到100mL。然后，向得到的溶液中加入8.4% (w/v) NaHCO_3 溶液 1mL，以制备表1所示的实施例液1至3。另外，除不使用 α, α -海藻糖以外，采用同样的方法制备St. Thomas液。另外，表1的含量表示加入 NaHCO_3 溶液前测定的值。

表1

		Thomas液	实施例液1	实施例液2	实施例液3
性状	颜色和透明性	无色透明	无色透明	无色透明	无色透明
	渗透压(mOsm/kg)	294	358	390	427
	透过率(%)	100.0	100.0	100.0	100.0
PH		7.80	7.43	7.44	7.78
含量	Na^+ (mmol/L)	112.6	110.4	110.0	112.7
	K^+ (mmol/L)	16.3	15.8	15.7	16.4
	Ca^{++} (mmol/L)	1.12	1.18	1.16	1.12
	Mg^{++} (mmol/L)	16.3	15.5	15.7	16.3
	Cl^- (mmol/L)	161.8	161.0	161.4	162.1
	海藻糖 (w/v %)	-	2.03	3.01	4.16
不溶解异物		未观察到	未观察到	未观察到	未观察到

试验例1

10 将体重300至400g的SD大鼠(雄性)分成2组(A组和B组)，每组9只，然后进行以下的心停顿试验。另外，作为心停顿液，A组使用St. Thomas液，B组使用实施例液2。

首先，用乙醚将各大鼠麻醉，将胸廓正中切开。然后，摘出心脏，迅速浸渍于用冰冷却的Krebs-Henseleit缓冲液(NaCl 0.6895g、 KCl 0.0343g、 MgSO_4 0.145g、 $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 0.368g、 KH_2PO_4 0.164g、 NaHCO_3 2.10g、葡萄糖 0.188g/100mL)中。测定重量后，立即将心脏安装于Langendorff装置上，用Krebs-Henseleit缓冲液(用 O_2 (95%) 和 CO_2 (5%) 的混合气体饱和)作为灌流液进行预先灌流

。之后，将胶乳气囊由左心房经由二尖瓣插入左心室，接着通过传感器连接到压力监测器上。预先灌流20分钟后，在左心室内使气囊扩张以测定压力，求出压力体积关系。

接着，通过灌流冷却至4℃的心停顿液20ml/kg，使心停顿。心停顿液每30分钟添加10mg/kg。心停顿状态持续90分钟后，以Krebs-Henseleit缓冲液（用O₂（95%）和CO₂（5%）的混合气体饱和）作为灌流液进行再灌流。然后，再灌流开始后经过5分钟时，按照与上述相同的方法求出压力体积关系，计算出心停顿后的值与心停顿前的值的比。另外，测定心肌的重量，求出相对于心停顿前的重量增加率，进一步对心肌进行病理学观察。

10 结果，舒张末期压力体积关系（EDPVR）值与心停顿前的值的比，A组为1.59±0.90，B组为3.45±1.16，表明两组间没有显著差异（P=0.13）。但是，对于收缩末期压力体积关系（ESPVR）的比，该比值是，A组为0.71±0.07，B组为0.98±0.05，表明B组的值显著好（P<0.05）。这说明实施例液2维持心肌收缩能力的作用优于St. Thomas液。

15 而且，相对于心停顿前的心肌重量增加率，A组为1.46±0.71，B组为1.14±0.37，表明B组显示显著小的值（P<0.001）。这说明B组很少发生浮肿。另外，病理学观察也表明B组有很少发生浮肿的趋势。这证明实施例液2抑制浮肿的作用优于St. Thomas液。

因此，表明实施例液2心肌保护作用优于St. Thomas液。如表1所示，实施例液2除含有海藻糖以外，具有与St. Thomas液几乎相同的组成。因此，该试验结果表明海藻糖具有优良的心肌保护作用。

试验例2

将体重300至400g的SD大鼠（雄性）分成3组（a组、b组、c组），每组7只。然后按照与上述试验例1同样的方法，使各大鼠的心脏停顿，进行再灌流。于再灌流开始后经过5分钟时以及经过15分钟时求出压力体积关系相对于心停顿前的值的比。另外，作为心停顿液，a组使用实施例液1，b组使用实施例液2，c组使用实施例液3。

结果，发现收缩末期压力体积关系的比在经过5分钟时和经过15分钟时3组间均无显著差异。舒张末期压力体积关系的比也没有显著差异，经过15分钟时，

该比值是, a组为 1.67 ± 1.07 , b组为 1.88 ± 0.65 , c组为 1.74 ± 1.23 。但是, 经过5分钟时, 该比值是, a组为 3.25 ± 1.43 , b组为 3.45 ± 1.16 , c组为 5.74 ± 2.88 , c组的值比其它2组差。换言之, 与其它2组相比, c组心肌舒张能力的恢复较慢。这说明实施例液1和2与实施例液3相比, 维持心肌舒张能力的作用优良。另外, 如表1所示, 实施例液1、2的渗透压值良好, 分别为358和390mOsm/kg, 而实施例液3的渗透压高至427mOsm/kg。

因此, 实施例液1和2比实施例液3更适于作为心停顿液。如表1所示, 实施例液1、2和3分别含有约2、约3、约4.1% (w/v) 的海藻糖, 而且除海藻糖浓度以外具有几乎相同的组成。因此, 该试验结果表明心停顿液中海藻糖的最适浓度是约1.5至约3.5% (w/v)。

工业实用性

本发明的心停顿液具有优良的心功能维持作用和浮肿抑制作用, 因此对于心停顿和心肌保护有用。