

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：95149387

※ 申請日期：95.12.18

※IPC 分類：

A61K 3/1727 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61L 2/07 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

含有肝素之滅菌腹膜透析液

STERILIZED PERITONEAL DIALYSIS SOLUTIONS CONTAINING
HEPARIN

二、申請人：(共 2 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 巴克斯特國際公司 / Baxter International Inc.

2. 巴克斯特保健公司 / Baxter Healthcare S.A.

代表人：(中文/英文)

1. 大衛 P 夏弗 / SCHARF, DAVID P.

2. 寶拉 J.F. 凱莉 / KELLY, PAULA J. F.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 美國伊利諾州 60015 鹿場巴克斯特公園路 1 號
One Baxter Parkway, Deerfield, IL 60015, U.S.A.

2. 瑞士 8304 坎頓蘇黎世華利瑟倫赫提斯街 2 號
Hertistrasse 2, Wallisellen, Kanton Zurich, CH-8304, SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 / U.S.A.

2. 瑞士 / SWITZERLAND

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 馬庫斯 佛格斯 / VOGES, MARKUS

2. 狄爾克 費克特 / FAICT, DIRK

國 籍：(中文/英文)

1.2. 德國 / GERMANY

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，
其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：
美國、2006.01.05、11/326,236

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

背景

【發明所屬之技術領域】

本發明概括說來係關於醫療處理。更具體的來說，本發明係有關於使用於透析治療的滅菌溶液。

【先前技術】

人的腎系統會由於疾病、傷害或其他原因造成衰竭。在任何原因所引起的腎衰竭中，會有數種生理上的障礙發生。在腎衰竭中，水分、礦物質的平衡以及每日新陳代謝負荷的排泄將不再可能。在腎衰竭中，有毒的氮代謝的終產物（例如：尿素、肌酸酐、尿酸以及其他）會堆積在血液及組織。

腎衰竭及腎功能降低已經用透析治療。透析可由人體消除廢棄物、毒素以及過量的水，其本可由具有正常功能的腎臟消除。以透析治療取代腎功能對許多人來說是不可或缺的，因為該治療可以拯救性命。腎衰竭的人若無代替最基本的腎臟的過濾功能將無法繼續生存。

腹膜透析使用滅菌透析液或“透析物”，其可注入病患的腹腔並與病人的腹膜接觸。廢棄物、毒素以及過量的水從病患血液中通過腹膜並進入透析物。在透析物停留的期間，由於擴散及滲透作用，廢棄物、毒素以及過量的水會從血液中轉送進入透析物，因為透析物中的滲透劑會在腹膜兩側產生滲透梯度。使用過的透析物稍後將由病患的腹腔使其流出，以便將廢棄物、毒素以及過量的水從病人

移除。

有許多不同類型的腹膜透析療法，包括持續性攜帶式的腹膜透析（“CAPD”）及自動腹膜透析。持續性攜帶式的腹膜透析是一種用手操作的透析療法，病患將一袋新鮮的透析物與導管連接並且用手將新鮮的透析物經由導管或其他適當的進入裝置注入病患的腹腔。病患將導管與新鮮的透析物袋分離並使透析物停留於體腔內以便從病患的血液中將廢棄物、毒素以及過量的水轉送入透析液中。經過停留期間後，病患將使用過的透析物排出並且重複用手操作的透析程序。用於透析液及引流袋的 Y-型連接器的導管組是可獲得的，其可降低病患必須連接的次數。導管組可包括前繫(pre-attached)袋，前繫袋舉例而言包括一個空袋及一個裝滿透析物的袋子。

在持續性攜帶式的腹膜透析中，病患一天中會執行數次排液、填滿及停留的循環，例如，一天大約為四次。每次治療的循環包括排液、填滿及停留，大約花費四小時。

自動腹膜透析與持續性攜帶式的腹膜透析類似之處在於該透析治療包括排液、填滿及停留循環。但是，典型地在病患睡眠時的整夜間，透析機會自動執行三次或更多次的腹膜透析治療循環。

用自動腹膜透析，自動透析機流暢地與植入式導管連接。該自動透析機也流暢地與新鮮透析物源頭或一袋新鮮透析物連接並與液體排出設備連接。透析機經由導管將使用過的透析物由腹腔中抽出至排出設備。接著透析機將新

鮮的透析物經由導管從透析物源頭抽入病患的腹腔。自動透析機允許透析物停留於腹腔中，因此從病患的血流中將廢棄物、毒素以及過量的水轉送入透析液才能發生。自動透析機由電腦控制，因此當病患與透析機連接時透析治療可自動的產生，例如，病患睡眠時。那就是，透析系統自動的並連續的將液體抽入腹腔，允許液體停留，再將液體抽出腹腔，並重複此步驟。

治療期間會發生，數次排出、充滿及停留的循環。並且，最終體積的“最後充填”典型地係使用在自動透析治療的最後部分，當病患白天與透析機分離時，其繼續存在於病患的腹腔內。自動腹膜透析使病患在白天時，免於用手動執行排液，停留及充滿等步驟。

一些研究評估肝素的不同治療法，因為肝素固有的抗發炎特性。肝素及糖胺聚多糖可調節發炎細胞對攻擊刺激的反應，中和活化的白血球中的超氧化物自由基，抑制嗜酸性細胞釋放的蛋白質，抑制白血球粘著內皮細胞壁，並且在一些動物模型中可防止腹膜沾黏。

肝素及新穎低分子量肝素（LMWHs）已顯示其藉由選擇性的誘發組織纖維蛋白溶酶原活化物（tPA）而不誘發纖維蛋白溶酶原活化物抑制劑 1（PAI-1）合成，會刺激間皮細胞中纖維蛋白質分解。這意味著間皮細胞的纖維蛋白質分解能力被保存下來。更進一步，這些藥物可以干擾新生血管生成的過程，同時並干擾血管生成因子如：初級纖維原細胞生長因子（bFGF），血管內皮細胞生長因子

(VEGF) 及組織因子 (TF) 。

在另一個研究中，腹腔中肝素可降低血漿中高級糖化作用最終產物 (AGE) 並增加停留腹腔中透析物的濃度。

臨床上，已充分地知道使用腹腔內肝素防止黏著及纖維蛋白沈澱在腹膜透析導管中而不更改全身性的凝血作用。腹腔內肝素的安全性已充分地建立。

透析治療中使用肝素所產生的一個問題，例如，肝素必須以無菌方式加入已滅菌的透析液中。此需要大量的訓練且有增加腹膜炎意外發生的內在風險。雖然已知使用肝素及其他的糖胺聚多糖，但目前並沒有包含這些化合物之即可使用的滅菌溶液。

發明概述

【發明內容】

本發明概括說來係有關於透析液及製造及使用該透析液的方法。更具體的來說，本發明係有關於含有糖胺聚多糖，較佳為肝素的即可使用之滅菌腹膜透析液。

在具體實例中，本發明提供一種透析液，包括一種或多種透析成分以及糖胺聚多糖，其合併形成該透析液，其中該透析液係在透析成分以及糖胺聚多糖合併後滅菌。舉例而言，該滅菌可以例如高壓蒸氣滅菌、水蒸汽及其組合之技術實施。

在另一個具體實例中，本發明提供一種即可使用滅菌透析液，包括一種或多種透析成分以及肝素，其合併形成透析液，其中，該透析液係在透析成分以及肝素合併後滅

菌。該透析液也可包括二種或多種透析成分，其可被分別儲存及滅菌，其中係將肝素加入至少一種透析成分並且與該透析成分一同滅菌。舉例而言，該透析液可含有的肝素濃度約 1000 IU/L 至約 5000IU/L，較佳而言約 2500 IU/L。在具體實例中，肝素可以為非分餾肝素、低分子量肝素、重組低分子量肝素及其組合。

關於該透析成分，舉例而言，該透析成分可包括一種或多種滲透劑、緩衝劑、電解質及其組合。該滲透劑，舉例而言，可為葡萄糖、葡萄糖聚合物、修飾澱粉、羥乙澱粉、多元醇、胺基酸、胜肽、甘油及其組合。緩衝劑，舉例而言，可為碳酸氫鹽、乳酸/乳酸鹽、丙酮酸/丙酮酸鹽、醋酸/醋酸鹽、檸檬酸/檸檬酸鹽、KREBS 循環的中間物及其組合。

在具體實例中，該滅菌透析液 pH 值範圍為 4.5 至 8。在某種程度上，該 pH 值可使用酸調整，例如：乳酸/乳酸鹽、丙酮酸/丙酮酸鹽、醋酸/醋酸鹽、檸檬酸/檸檬酸鹽、KREBS 循環的中間物、鹽酸及其組合。

在另一個具體實例中，本發明提供一種製造滅菌透析液的方法。例如，該方法包括提供透析成分及提供肝素。可將肝素與透析成分混合並將該透析成分與肝素之混合物滅菌以形成該滅菌透析液。

在更進一步的具體實例中，本發明提供一種製造滅菌溶液的方法。例如，該方法包括提供二種或多種透析成分。該透析成分可包括滲透劑、緩衝劑和電解質及其組合。可

將肝素加至一種或多種透析成分中並且在肝素已經加入之後與該透析成分一同滅菌。

在具體實例中，該方法包括分別儲存該滅菌透析成分。可在透析治療之前或期間，將該等滅菌透析成分合併以形成即可使用的透析液。舉例而言，該透析成分可為滲透劑例如：葡萄糖、葡萄糖聚合物、修飾澱粉、羥乙澱粉、多元醇、胺基酸、胜肽、甘油及其組合。該透析成分也可包括酸，例如：乳酸/乳酸鹽、丙酮酸/丙酮酸鹽、醋酸/醋酸鹽、檸檬酸/檸檬酸鹽、鹽酸、KREBS 循環的中間物及其組合。

在另一個具體實例中，本發明提供對病人提供透析的方法。舉例而言，該方法包括提供滲透劑，緩衝劑及電解質；將肝素與至少一種的滲透劑，緩衝劑及電解質混合以形成透析混合物；將透析混合物加以滅菌；並且提供病患含有該透析混合物的透析液。另一個選擇，也可在滅菌前將肝素與所有的滲透劑，緩衝劑及電解質混合。

本發明的優點係提供改良的透析液。

本發明的另一優點係提供含有肝素之即可使用的滅菌透析液。

本發明的另一優點係提供改良的透析液及使用含有肝素的該透析液的方法。

本發明的另一優點係提供製造及使用含有肝素的滅菌透析液的改良方法。

額外的特徵及優點係描述於本文中，並將由以下之詳

細說明所顯而易見。

詳細說明

【實施方式】

本發明概括說來係有關於透析溶液。更具體的來說，本發明係有關滅菌腹膜透析液及製造及使用其等的方法。舉例而言，本發明具體實例中的透析液係被設計成提供含有至少一種糖胺聚多糖，較佳為肝素，的全合一、即可使用的滅菌透析液。

在具體實例中，本發明提供含有糖胺聚多糖之不同的腹膜透析液，其在滅菌狀態下是穩定的。滅菌技術舉例而言可以是高壓蒸氣滅菌及水蒸汽滅菌。例如，該透析液係在合併一種或多種透析成分與糖胺聚多糖之後加以滅菌。本文中所使用的糖胺聚多糖包括肝素、硫酸軟骨素、sulodioxide dermatan sulfate (sulodioxide 硫酸皮膚素)、玻尿酸、硫酸乙醯肝素(Heparin sulfate)及硫酸角質素。肝素舉例而言可為非分餾肝素、低分子量肝素、及重組低分子量肝素、及其組合。本說明書中，“重組”一詞應被了解為意指以基因調控方式製造。舉例而言，該重組低分子量肝素可藉由習知基因工程技術在基因調控細菌中製造。

在另一個具體實例中，本發明提供不同的滅菌透析液，其包括一種或多種透析成分以及糖胺聚多糖，其合併以形成該透析液。舉例而言，該透析液係在合併透析成分以及糖胺聚多糖之後滅菌。舉例而言，該透析液中含有糖胺聚多糖（例如肝素）之濃度為約 1000 IU/L 至約 5000

IU/L，較佳而言，約為 2500 IU/L。

除了糖胺聚多糖外，本發明的滅菌透析液可以包括典型使用於透析治療的部份或期間的任一種適當的號碼、型式以及數量的透析成分。舉例而言，該透析成分可包括一種或多種適當的滲透劑、緩衝劑、電解質及其組合。滲透劑的例子包括葡萄糖、葡萄糖聚合物、修飾澱粉、羥乙澱粉、多元醇、胺基酸、胜肽、甘油及/或其相似物及其組合。緩衝劑的例子包括碳酸氫鹽、乳酸/乳酸鹽、丙酮酸/丙酮酸鹽、醋酸/醋酸鹽、檸檬酸/檸檬酸鹽、KREBS 循環的中間物及/或其相似物及其組合。電解質的例子包括鈣、鎂、鈉、鉀、氯及/或其相似物及其組合。

在具體實例中，滅菌透析液含有二種或多種透析成分。此二種或多種透析成分可分別地滅菌及保存。舉例而言，可將肝素加到至少一種透析成分並與該透析成分一同滅菌。不含肝素的透析成分也可經滅菌。透析成分可分別保存，例如，在分開的隔間或腔室中，並且在透析處理之前或期間合併。或者，可將經滅菌的透析成分合併形成即可使用的透析液。

腹膜透析液較佳含有透析成分如滲透劑以維持透析液的滲透壓高於生理上的滲透壓（例如，高於約 285mOsmol/kg）。舉例而言，葡萄糖為較佳的滲透劑，因為葡萄糖提供快速的超過濾率。其他適當的滲透劑種類可在葡萄糖之外使用或是做為葡萄糖的替代物。透析液可在滲透劑與肝素合併後隨後加以滅菌。

另一族群可在腹膜透析液中作為滲透劑的化合物是葡萄糖聚合物或其衍生物的族群，例如：艾考糊精 (icodextrin)、麥芽糊精、羥乙澱粉及其類似物。雖然這些化合物適合作為滲透劑，但他們對低的或高的酸鹼度敏感，尤其是在滅菌及長時間儲存期間。葡萄糖聚合物例如：艾考糊精可在葡萄糖之外使用於腹膜透析液中或取代腹膜透析液中的葡萄糖。一般來說，艾考糊精是衍生自玉米澱粉水解之葡萄糖的聚合物。其具有分子量為 12-20,000 道爾頓。艾考糊精中大多數的葡萄糖分子是以 α (1-4) 葡萄糖苷鍵 (>90%) 線性連接，而少部分以 (<10%) 以 α (1-6) 葡萄糖苷鍵連接。

本發明的滅菌透析液可以各種合適的應用方式使用。較佳而言，透析液係使用於腹膜透析期間，例如：在持續性攜帶式的腹膜透析、自動腹膜透析及類似者。然而，要瞭解本發明可用於治療腎衰竭的各種不同的及適當的透析療法。透析治療及其他相似的專有名詞之使用遍佈教科書中，其意欲包含及涵括利用病患的血液從病患移除廢物、毒素及過量水分的任何及所有適當的治療形式。此類治療法，如：血液透析、血液過濾術以及血液透析過濾，其包含使用於連續性腎替代性治療 (CRRT) 的間歇療法及連續療法兩者。連續療法包括，例如，緩慢連續超濾 (SCUF)、連續性靜靜脈血液過濾 (CVVH)、連續性靜靜脈血液透析 (CVVHD)、連續性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)、連續超濾週期間歇性血液透析或其類似者。

較佳而言，透析液係使用於腹膜透析期間，例如：自動腹膜透析、持續性攜帶式腹膜透析、連續流動式腹膜透析及類似者。更進一步而言，雖然本發明在具體實例中可用於提供慢性腎衰竭或疾病病患透析治療的方法中，但要瞭解的是本發明可用於急性透析的需求，例如在急診室中。最後，熟悉該項技術者瞭解，間歇性形式的治療（例如：血液過濾術、血液透析、腹膜透析以及血液透析過濾）可用於透析中心、自我照護(self/limited care)以及家居治療。

透析成分也可包含碳酸氫鹽及酸。碳酸氫鹽可包含鹼性溶液，使得碳酸氫鹽保持穩定而不需使用氣體屏障外袋或相似物。碳酸氫鹽溶液可具有範圍自約 8.6 至約 10.0 的 pH 值，較佳而言約 9.0。碳酸氫鹽溶液部分的 pH 值可用任何合適種類的成分調整，例如氫氧化鈉及/或其相似物。本發明碳酸氫鹽溶液的說明實例的可見於標題為「BICARBONATE-BASED SOLUTION IN TWO PARTS FOR PERITONEAL DIALYSIS OR SUBSTITUTION IN CONTINUOUS RENAL REPLACEMENT THERAPY」的美國專利第 6,309,673 號，其係於 2001 年 10 月 30 日核發，該專利的揭露以參照方式納入本文中。

酸可包括一種或多種生理上可接受的酸，例如乳酸、丙酮酸、醋酸、檸檬酸、鹽酸及相似物。該酸可以存在於

具有 pH 值在範圍自約 5.0 或更低，約 4.0 或更低，約 3.0 或更低，約 2.0 或更低，約 1.0 或更低以及任何其他適當酸性 pH 值的溶液中。根據一具體實例，在酸性溶液中單獨使用有機酸，例如乳酸，或合併使用另一適當的酸，例如適當的無機酸包括鹽酸、另一適當的有機酸（例如：乳酸/乳酸鹽、丙酮酸/丙酮酸鹽、醋酸/醋酸鹽、檸檬酸/檸檬酸鹽）及其相似物可使該溶液較具有在生理上的耐受性。

應瞭解的是本發明的透析液，除上述成分外，也可包含任何用於透析處理的其他適當的溶液成分。（混合的）透析液的 pH 值範圍廣泛，較佳為 4.5 至 8.0。

藉由實例中的方式且非限制性，下述為可滅菌之含有糖胺聚多糖的本發明透析液的具體實例的例子。

實施例 A

成分	混合溶液中的濃度
葡萄糖	0-50% 較佳 0-5%
葡萄糖聚合物	0-10%
胺基酸	0-30% 較佳 0-3%
胜肽	0-30% 較佳 0-10%
鈣	0.5-2 mmol/L
鎂	0-1 mmol/L
氯	70-110 mmol/L
鈉	120-140 mmol/L
乳酸鹽	0-45 mmol/L
碳酸氫鹽	0-40 mmol/L
鉀	0-4 mmol/L
丙酮酸鹽	0-40 mmol/L
檸檬酸鹽	0-40 mmol/L
醋酸鹽	0-40 mmol/L

肝素	1000-5000 IU/L 較佳 2500 IU/L
pH 值	較佳 4.5-8.0

實施例 B

成分	混合溶液中的濃度
葡萄糖	0-50% 較佳 0-5%
葡萄糖聚合物	0-10%
胺基酸	0-30% 較佳 0-3%
胜肽	0-30% 較佳 0-10%
鈣	0.5-2 mmol/L
鎂	0-1 mmol/L
氯	70-110 mmol/L
鈉	120-140 mmol/L
乳酸鹽	0-45 mmol/L
碳酸氫鹽	0-40 mmol/L
鉀	0-4 mmol/L
丙酮酸鹽	0-40 mmol/L
檸檬酸鹽	0-40 mmol/L
醋酸鹽	0-40 mmol/L
糖胺聚多糖	1000-5000 IU/L 較佳 2500 IU/L
pH	較佳 4.5-8.0

實施例 C

成分	混合溶液中的濃度
葡萄糖	0-5%
葡萄糖聚合物	0-10%
胺基酸	0-3%
胜肽	0-10%
鈣	1-2 mmol/L
鎂	0-0.75 mmol/L
氯	90-110 mmol/L

鈉	130-135 mmol/L
乳酸鹽	0-45 mmol/L
碳酸氫鹽	0-40 mmol/L
肝素（非分餾 LMWH，重組）	2000-5000 IU/L
pH	4.5-8.0

實施例 D

成分	混合溶液中的濃度
葡萄糖	1.36-3.86%
鈣	1.25-1.75 mmol/L
鎂	0.25-0.75 mmol/L
氯	95-105 mmol/L
鈉	132 mmol/L
乳酸鹽	10-40 mmol/L
碳酸氫鹽	0-30 mmol/L
肝素（非分餾低 LMWH，重組）	2500 IU/L
pH	4.5-8.0

實施例 E

成分	混合溶液中的濃度
艾考糊精	7.5%
鈣	1.25-1.75 mmol/L
鎂	0.25 mmol/L
氯	95-105 mmol/L
鈉	133 mmol/L
乳酸鹽	10-40 mmol/L
碳酸氫鹽	0-30 mmol/L
肝素（非分餾低 LMWH，重組）	2500 IU/L
pH	4.5-8.0

實施例 F

成分	混合溶液中的濃度
胺基酸	1.1%
鈣	1.25-1.75 mmol/L

鎂	0.25 mmol/L
氯	95-106 mmol/L
鈉	132 mmol/L
乳酸鹽	10-40 mmol/L
碳酸氫鹽	0-30 mmol/L
肝素（非分餾低 LMWH，重組）	2500 IU/L
pH	4.5-8.0

應瞭解的是本發明的透析液可儲藏或包含於任何適當的方式中，以致可有效率的製備、滅菌、儲存及使用該透析液。應瞭解本發明的透析液可以任何適當的方式修飾。依之前的討論，腹膜液中可加入不同的滲透劑或添加劑。

實驗滅菌實施例

藉由實例且非限制性的，下列實施例是本發明不同具體實例的說明以及更進一步闡明使用根據本發明具體實例之在滅菌程序之前或之後將肝素加入的透析液進行實驗測試。使用的滅菌法為水蒸汽滅菌法及高壓蒸氣滅菌法。然而，要瞭解任何其他適當的滅菌技術都可使用。

在某種程度上，本研究的目的是評估，即可使用的腹膜透析（PD）液中的肝素在製造之一般滅菌程序中的穩定性。在滅菌程序之前或之後加入肝素的滅菌袋結果的比較，顯示滅菌程序本身對於肝素在那些情況下對穩定性的影響。如同已接受的定義，可容許最大 10% 的活性變化量（參見，Trissel LA 著，注射藥物手冊。第 11 版。Bethesda MD：美國衛生系統藥師協會發行，2000）並且作為穩定性的標準。

實驗設計

對照試驗係以由百特（Baxter）醫療產品股份有限公司

司生產的黛安妮爾® (DIANEAL®)，愛多尼爾® (EXTRANEAL®) 以及菲司歐尼爾® (PHYSIONEAL®) 溶液進行。將肝素（分別為非分餾及低分子量）加入表 1 中所敘述的溶液。在菲司歐尼爾®的例子，肝素可被加入緩衝劑或電解質成分中。非分餾及低分子量肝素的活性係以血液凝結試驗評估。為評估滅菌程序本身對肝素穩定性的影響，比較溶液中含有肝素後才滅菌的透析袋與滅菌程序後才加入肝素的透析袋。在重複三次試驗中每一個樣本均測量二次。

表 1：準備好的透析袋的概述

溶液	濃度
含低分子量肝素的黛安妮爾®	1000/2000/5000 IU/L
含非分餾肝素的愛多尼爾®	2500 IU/L
含低分子量肝素的愛多尼爾®	2500 IU/L
含非分餾肝素的菲司歐尼爾®； 緩衝劑隔間(compartment)	2500 IU/L
含非分餾肝素的菲司歐尼爾®； 電解質隔間	2500 IU/L

使用的材料

黛安妮爾®PD4 (百特)，1.36% 葡萄糖，2500 毫升。

菲司歐尼爾® (百特)，2.27% 葡萄糖，2000 毫升。

愛多尼爾® (百特)，2000 毫升。

卡帕靈® (CALPARINE®) (Sanofi 賽諾菲)，注射器 (0.2 毫升) 含有非分餾肝素 5000 IU。

法格明® (FRAGMIN®) (Pharmacia 法瑪西雅)，注射器 (0.2 毫升) 含有低分子量肝素 2500 IU。

樣本的製備

實施例 1：含低分子量肝素的黛安妮爾®

為測定商業上可取得的標準乳酸鹽緩衝腹膜透析液（黛安妮爾®PD4，2500 毫升）中低分子量肝素的穩定性，準備黛安妮爾®並加入低分子量肝素，使每袋中的濃度為 2000 IU/L。加入低分子量肝素後，緊接著將含有肝素的溶液及不含肝素的溶液在標準狀態下以水蒸氣滅菌。為了比較，在滅菌程序之後，將相同量的低分子量肝素經由加藥口 (medication port) 加入已經滅菌程序而尚未含有肝素的滅菌溶液。

為測定較低及較高濃度低分子量肝素的穩定性，分別將濃度為 1000 IU/L 以及 5000 IU/L 的透析袋，以相同的方法製造。

表 2：實施例 1 中實驗用溶液的成分

成分	濃度
鈉	132 mmol/L
鈣	1.25 mmol/L
鎂	0.25 mmol/L
氯	95 mmol/L
乳酸鹽	40 mmol/L
葡萄糖	1.36%
肝素	1000, 2000, 5000 IU/L
pH	5.5

實施例 2：含非分餾肝素的愛多尼爾®

為測定商業上可取得的含有艾考糊精標準腹膜透析液（愛多尼爾®，2000 毫升）中非分餾肝素的穩定性，準備愛多尼爾®並加入非分餾肝素，使每袋中的濃度為 2500 IU/L。加入非分餾肝素後，緊接著將含有肝素的溶液及不

含肝素的溶液在標準狀態下以水蒸氣滅菌。為了比較，在滅菌程序之後，將相同數的非分餾肝素經由加藥口加入已經滅菌程序而尚未含有肝素的滅菌溶液。

表 3：實施例 2 中實驗用溶液的成份

成分	濃度
鈉	133 mmol/L
鈣	1.75 mmol/L
鎂	0.25 mmol/L
氯	96 mmol/L
乳酸鹽	40 mmol/L
艾考糊精	7.5%
肝素	2500 IU/L
pH	5.5

實施例 3：含低分子量肝素的愛多尼爾®

為測定商業上可取得的含有艾考糊精標準腹膜透析液（愛多尼爾®，2000 毫升）中低分子量肝素的穩定性，準備愛多尼爾®並加入低分子量肝素，使每袋中的濃度為 2500 IU/L。加入低分子量肝素後，緊接著將含有肝素的溶液及不含肝素的溶液在標準狀態下以水蒸氣滅菌。為了比較，在滅菌程序之後，將相同量的低分子量肝素經由加藥口加入已經滅菌程序而尚未含有肝素的滅菌溶液。

表 4：實施例 3 中實驗用溶液的成份

成分	濃度
鈉	133 mmol/L
鈣	1.75 mmol/L
鎂	0.25 mmol/L
氯	96 mmol/L
乳酸鹽	40 mmol/L
艾考糊精	7.5%
肝素	2500 IU/L
pH	5.5

實施例 4：含有加到緩衝劑之非分餾肝素的菲司歐尼爾®

為測定商業上可取得的碳酸氫鹽/乳酸鹽緩衝腹膜透析液（菲司歐尼爾® 40，2000 毫升）之於緩衝劑隔間中的非分餾肝素之穩定性，準備菲司歐尼爾®並加入非分餾肝素，使每袋中的濃度為 2500 IU/L。加入非分餾肝素後，緊接著將含有肝素的溶液及不含肝素的溶液在標準狀態下以水蒸氣滅菌。為了比較，在滅菌程序之後，將相同量的非分餾肝素經由加藥口加入已經滅菌程序而尚未含有肝素的滅菌溶液。

表 5：實施例 4 中實驗用溶液的成份

成分	濃度
鈉	132 mmol/L
鈣	1.25 mmol/L
鎂	0.25 mmol/L
氯	95 mmol/L
乳酸鹽	15 mmol/L
碳酸氫鹽	25 mmol/L
葡萄糖	2.27%
肝素	2500 IU/L
pH	7.4

實施例 5：含有加到電解質之非分餾肝素的菲司歐尼爾®

為測定商業上可取得的碳酸氫鹽/乳酸鹽緩衝腹膜透析液（菲司歐尼爾® 40，2000 毫升）之於電解質隔間中的非分餾肝素之穩定性，準備菲司歐尼爾®並加入非分餾肝素，使每袋中的濃度為 2500 IU/L。加入非分餾肝素後，緊接著將含有肝素的溶液及不含肝素的溶液在標準狀態下以水

蒸氣滅菌。為了比較，在滅菌程序之後，將相同量的非分餾肝素經由加藥口加入已經滅菌程序而尚未含有肝素的滅菌溶液。

表 6：實施例 5 中實驗用溶液的成份

成分	濃度
鈉	132 mmol/L
鈣	1.25 mmol/L
鎂	0.25 mmol/L
氯	95 mmol/L
乳酸鹽	15 mmol/L
碳酸氫鹽	25 mmol/L
葡萄糖	2.27%
肝素	2500 IU/L
pH	7.4

血液凝結試驗

在滅菌程序之前及之後加入肝素的含肝素溶液中肝素的穩定性，係使用歐洲藥典 5.02（方法 2.7.5）所敘述的血液凝結試驗測量肝素的活性加以評估。

結果

上述每一個實驗組合的結果顯示於表 7-11。

表 7：含低分子量肝素的黛安妮爾®血液凝結試驗的結果

含 LMWH 的溶液（黛安妮爾®）		活性 IU/mL		
加入	名義濃度 (Nominal Conc.)IU/mL	mV*	N*	s*
滅菌前	1.00	0.94	6	0.021
滅菌後	1.00	0.95	6	0.017
滅菌前	2.00	1.88	6	0.024
滅菌後	2.00	1.85	6	0.016
滅菌前	5.00	4.74	6	0.077
滅菌後	5.00	4.78	6	0.102

*mV：平均值；*n：樣本數；*s：標準差

表 8：含非分餾肝素的愛多尼爾®血液凝結試驗的結果

含肝素的溶液 (愛多尼爾®)		活性 IU/mL		
加入	名義濃度 IU/mL	mV*	N*	s*
滅菌前	2.50	2.36	6	0.026
滅菌後	2.50	2.51	6	0.033

表 9：含低分子量肝素的愛多尼爾®血液凝結試驗的結果

含肝素的溶液 (愛多尼爾®)		活性 IU/mL		
加入	名義濃度 IU/mL	mV*	N*	s*
滅菌前	2.50	2.40	6	0.021
滅菌後	2.50	2.45	6	0.051

表 10：含非分餾肝素的菲司歐尼爾® (緩衝劑) 血液凝結試驗的結果

緩衝劑隔間中含非分餾肝素的溶液 (菲司歐尼爾®)		活性 IU/mL		
加入	名義濃度 IU/mL	mV*	N*	s*
滅菌前	2.50	2.34	6	0.042
滅菌後	2.50	2.40	6	0.071

表 11：部分含非分餾肝素的菲司歐尼爾® (電解質) (實施例 A) 血液凝結試驗的結果

電解質隔間中含非分餾肝素的溶液 (菲司歐尼爾®)		活性 IU/mL		
加入	名義濃度 IU/mL	mV*	N*	s*
滅菌前	2.50	2.28	6	0.035
滅菌後	2.50	2.38	6	0.038

【結論】

表 12 顯示滅菌前加入肝素與滅菌後加入肝素的比例的總結。血液凝結試驗顯示，與滅菌後才加入肝素的溶液比較，滅菌前含有肝素的溶液，肝素的活性變化為 102% 至 94%。此變化指出在滅菌程序中肝素的穩定性。如前述實驗的實施例所顯示，所有敘述的溶液/肝素組合在高壓蒸氣滅菌及水蒸氣滅菌情況下是穩定的。

除此之外，如果是菲司歐尼爾®，肝素加入哪一個隔間並無關緊要。加入酸性電解質隔間（pH~4.2）或加入鹼性的緩衝劑隔間（pH~7.5）的結果是可比較的。

表 12：肝素穩定性之比較

溶液	肝素	名義 (IU/mL)	滅菌後 實際加入的 (IU/mL)	滅菌前後 實際加入的 (IU/mL)	之前/之後比例 (%)
黛安妮爾	LMWH	1.00	0.95	0.94	99
黛安妮爾	LMWH	2.00	1.85	1.88	102
黛安妮爾	LMWH	5.00	4.78	4.74	99
愛多尼爾®	非分餾肝素	2.50	2.51	2.36	94
愛多尼爾®	LMWH	2.50	2.45	2.40	98
菲司歐尼爾®緩衝劑	非分餾肝素	2.50	2.40	2.34	98
菲司歐尼爾®電解質	非分餾肝素	2.50	2.38	2.28	96

應瞭解的是，對本文所述較佳的具體實例做不同的改變及修改，對於熟習該項技術者是顯而易見的。做此類的改變及修改不會違反本主題的精神及範圍也不會縮減其預期的優點。因此預期此類的改變及修改將被附加的申請專利範圍所涵蓋。

【圖式簡單說明】

無

200800237

【主要元件符號說明】

無

五、中文發明摘要：

本發明係提供含有糖胺聚多糖例如肝素之滅菌透析液以及製造及使用該等透析液的方法。在一具體實例中，本發明提供在滅菌狀態下穩定的不同的含有肝素之腹膜透析液。例如，該溶液被設計成全合一(all-in-one)、即可使用之滅菌溶液供腹膜透析使用。

六、英文發明摘要：

Sterilized dialysis solutions containing glycosaminoglycan, for example Heparin, and methods of making and using same are provided. In an embodiment, the present invention provides different peritoneal dialysis solutions containing Heparin that are stable under sterilization conditions. For example, the solutions are designed to provide all-in-one, ready-to-use sterilized solutions for peritoneal dialysis.

十、申請專利範圍：

1、一種透析液，包含透析成分及肝素，其係經合併以形成透析液，其中透析液係在透析成分及肝素合併後加以滅菌。

2、根據申請專利範圍第 1 項之透析液，其中完成滅菌的技術係選自由高壓蒸氣滅菌、水蒸汽及其組合所組成之群組。

3、根據申請專利範圍第 1 項之透析液，其中肝素係選自由非分餾肝素、低分子量肝素、重組低分子量肝素及其組合所組成之群組。

4、根據申請專利範圍第 1 項之透析液，其中透析成分係選自由滲透劑、緩衝劑、電解質及其組合所組成之群組。

5、根據申請專利範圍第 4 項之透析液，其中滲透劑係選自由葡萄糖、葡萄糖聚合物、修飾澱粉、羥乙澱粉、多元醇、胺基酸、胜肽、甘油及其組合所組成之群組。

6、根據申請專利範圍第 4 項之透析液，其中緩衝劑係選自由碳酸氫鹽、乳酸鹽、丙酮酸鹽、醋酸鹽、檸檬酸鹽、KREBS 循環的中間物及其組合所組成之群組。

7、根據申請專利範圍第 1 項之透析液，包括至少兩種透析成分，其中肝素被加到至少一種透析成分並且與該透析成分一同滅菌。

8、根據申請專利範圍第 7 項之透析液，其中兩種透析成分係分別的儲存及滅菌。

9、根據申請專利範圍第 1 項之透析液，其中透析液含有肝素的濃度自約 1000 IU/L 至約 5000 IU/L。

10、根據申請專利範圍第 1 項之透析液，含有酸係選自由乳酸/乳酸鹽、丙酮酸/丙酮酸鹽、醋酸/醋酸鹽、檸檬酸/檸檬酸鹽、KREBS 循環的中間物、鹽酸及其組合所組成之群組。

11、一種製造滅菌透析液之方法，該方法包括：

提供透析成分

提供肝素，其中肝素係與透析成分混合；及

將透析成分與肝素的混合物加以滅菌。

12、根據申請專利範圍第 11 項之方法，其中完成滅菌的技術係選自由高壓蒸氣滅菌、水蒸汽及其組合所組成之群組。

13、根據申請專利範圍第 11 項之方法，其中肝素係選自由非分餾肝素、低分子量肝素、重組低分子量肝素及其組合所組成之群組。

14、根據申請專利範圍第 11 項之方法，其中透析成分係選自由滲透劑、緩衝劑、電解質及其組合所組成之群組。

15、根據申請專利範圍第 14 項之方法，其中滲透劑係選自由葡萄糖、葡萄糖聚合物、修飾澱粉、羥乙澱粉、多元醇、胺基酸、胜肽、甘油及其組合所組成之群組。

16、根據申請專利範圍第 14 項之方法，其中緩衝劑係選自由碳酸氫鹽、乳酸/乳酸鹽、丙酮酸/丙酮酸鹽、醋

酸/醋酸鹽、檸檬酸/檸檬酸鹽、KREBS 循環的中間物及其組合所組成之群組。

17、根據申請專利範圍第 11 項之方法，其中透析液包括至少兩種透析成分且其中肝素係被加到至少一種透析成分並且與該透析成分一同滅菌。

18、根據申請專利範圍第 17 項之方法，其中兩種透析成分係分別的儲存及滅菌。

19、根據申請專利範圍第 11 項之方法，其中滅菌透析液包含酸，其係選自由乳酸/乳酸鹽、丙酮酸/丙酮酸鹽、醋酸/醋酸鹽、檸檬酸/檸檬酸鹽、KREBS 循環的中間物、鹽酸及其組合所組成之群組。

20、一種製造滅菌溶液之方法，該方法包括：

提供至少一種透析成分；

將糖胺聚多糖加到該透析成分；以及

將含有糖胺聚多糖的透析成分滅菌。

21、根據申請專利範圍第 20 項之方法，包括至少兩種透析成分，其中糖胺聚多糖係被加到少一種透析成分並且與該透析成分一同滅菌。

22、根據申請專利範圍第 21 項之方法，其中兩種透析成分係被合併形成即可使用的透析液。

23、根據申請專利範圍第 20 項之方法，其中完成滅菌的技術係選自由高壓蒸氣滅菌、水蒸汽及其組合所組成之群組。

24、根據申請專利範圍第 20 項之方法，其中糖胺聚

多糖係選自由非分餾肝素、低分子量肝素、重組低分子量肝素及其組合所組成之群組。

25、根據申請專利範圍第 20 項之方法，其中透析成分係選自由緩衝劑、滲透劑、電解質及其組合所組成之群組。

26、根據申請專利範圍第 25 項之方法，其中滲透劑係選自由葡萄糖、葡萄糖聚合物、修飾澱粉、羥乙澱粉、多元醇、胺基酸、胜肽、甘油及其組合所組成之群組。

27、根據申請專利範圍第 25 項之方法，其中溶液含有酸，其係選自由乳酸/乳酸鹽、丙酮酸/丙酮酸鹽、醋酸/醋酸鹽、檸檬酸/檸檬酸鹽、鹽酸、KREBS 循環的中間物及其組合所組成之群組。

28、一種提供透析給需要透析的病患之方法，該方法包括：

提供滲透劑、緩衝劑及電解質；

將肝素與至少一種之滲透劑、緩衝劑及電解質混合以形成透析混合物；

將透析混合物滅菌；以及

提供病患含有透析混合物的透析液。

29、根據申請專利範圍第 28 項之方法，其中完成滅菌的技術係選自由高壓蒸氣滅菌、水蒸汽及其組合所組成之群組。

30、根據申請專利範圍第 28 項之方法，其中肝素係選自由非分餾肝素、低分子量肝素、重組低分子量肝素及

其組合所組成之群組。

31、根據申請專利範圍第 28 項之方法，其中滲透劑係選自由葡萄糖、葡萄糖聚合物、修飾澱粉、羥乙澱粉、多元醇、胺基酸、胜肽、甘油及其組合所組成之群組。

32、根據申請專利範圍第 28 項之方法，其中緩衝劑係選自由碳酸氫鹽、乳酸/乳酸鹽、丙酮酸/丙酮酸鹽、醋酸/醋酸鹽、檸檬酸/檸檬酸鹽、KREBS 循環的中間物及其組合所組成之群組。

33、根據申請專利範圍第 28 項之方法，其中透析液含有酸，係選自由乳酸/乳酸鹽、丙酮酸/丙酮酸鹽、醋酸/醋酸鹽、檸檬酸/檸檬酸鹽、KREBS 循環的中間物、鹽酸及其組合所組成之群組。

34、根據申請專利範圍第 28 項之方法，其中肝素係在滅菌前與所有的滲透劑、緩衝劑及電解質混合。

35、一種透析液，包含透析成分及糖胺聚多糖，其係經合併以形成透析液，其中透析液係在透析成分及糖胺聚多糖合併後加以滅菌。

36、根據申請專利範圍第 35 項之透析液，其中完成滅菌的技術係選自由高壓蒸氣滅菌、水蒸汽及其組合所組成之群組。

37、根據申請專利範圍第 35 項之透析液，其中透析成分係選自由緩衝劑、滲透劑、電解質及其組合所組成之群組。

38、根據申請專利範圍第 37 項之透析液，其中緩衝

劑係選自由碳酸氫鹽、乳酸鹽、丙酮酸鹽、醋酸鹽、檸檬酸鹽、KREBS 循環的中間物及其組合所組成之群組。

39、根據申請專利範圍第 35 項之透析液，包括至少兩種透析成分，且其中糖胺聚多糖係被加到至少一種透析成分並且與該透析成分一同滅菌。

40、根據申請專利範圍第 35 項之透析液，其中透析成分係分別的儲存及滅菌。

41、根據申請專利範圍第 35 項之透析液，其中滅菌透析液具有範圍為 4.5 至 8 之 pH 值。

42、根據申請專利範圍第 35 項之透析液，其中透析液含有糖胺聚多糖的濃度自約 1000 IU/L 至約 5000 IU/L。

43、根據申請專利範圍第 35 項之透析液，其含有酸，係選自由乳酸/乳酸鹽、丙酮酸/丙酮酸鹽、醋酸/醋酸鹽、檸檬酸/檸檬酸鹽、KREBS 循環的中間物、鹽酸及其組合所組成之群組。

十一、圖式：

無

劑係選自由碳酸氫鹽、乳酸鹽、丙酮酸鹽、醋酸鹽、檸檬酸鹽、KREBS 循環的中間物及其組合所組成之群組。

39、根據申請專利範圍第 35 項之透析液，包括至少兩種透析成分，且其中糖胺聚多糖係被加到至少一種透析成分並且與該透析成分一同滅菌。

40、根據申請專利範圍第 35 項之透析液，其中透析成分係分別的儲存及滅菌。

41、根據申請專利範圍第 35 項之透析液，其中滅菌透析液具有範圍為 4.5 至 8 之 pH 值。

42、根據申請專利範圍第 35 項之透析液，其中透析液含有糖胺聚多糖的濃度自約 1000 IU/L 至約 5000 IU/L。

43、根據申請專利範圍第 35 項之透析液，其含有酸，係選自由乳酸/乳酸鹽、丙酮酸/丙酮酸鹽、醋酸/醋酸鹽、檸檬酸/檸檬酸鹽、KREBS 循環的中間物、鹽酸及其組合所組成之群組。

十一、圖式：

無

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(無)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)