(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl. [6]
A61K 31/195

(45) 공고일자 2001년12월28일
(11) 등록번호 10-0309972
(24) 등록일자 2001년09월12일

(21) 출원번호 10-1994-0702902
(22) 출원일자 1994년08월20일
번역문 제출일자 1994년08월20일
(86) 국제출원번호 PCT/US1993/12077
(86) 국제출원출원일자 1993년12월10일

(65) 공개번호 특1995-0700059
(43) 공개일자 1995년01월16일

(87) 국제공개번호 WO 1994/14430
(87) 국제공개일자 1994년07월07일

(81) 지정국 국내특허 : 오스트레일리아, 브라질, 캐나다, 일본, 대한민국, 뉴질랜드,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 리히텐슈타인, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀랜드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴,

(30) 우선권주장 07/995.855 1992년12월22일 미국(US)

(73) 특허권자 박스터 인터내쇼날 인코포레이티드
데이비드 씨. 맥키, 토마스 제어. 시바티노
미국, 일리노이주 60015, 디어필드, 원 박스터 파크웨이

(72) 발명자 마르티스,레오
미합중국60047일리노이주롱그로브올드우드5524
존스,마이클,알.
미합중국60047일리노이주호돈우즈캠브리지드라이브14

(74) 대리인 주성민

심사관 : 김희수

(54) 복막투석환자치료용의개량아미노산용액

요약

본 발명은 복막 투석 환자의 영양불량 상태를 치료 및(또는) 예방하기 위한 아미노산을 함유하는 복막 투석 용액을 제공한다. 본 발명의 아미노산 조성물은 아미노산 혈장 프로파일 함량을 정상화시키면서 대사적 산성증을 최소화하기에 최적화되어 있다.

명세서

[발명의 명칭]

복막 투석 환자 치료용의 개량 아미노산 용액

[발명의 상세한 설명]

[발명의 배경]

본 발명은 일반적으로 복막 투석 및 그 용도로 사용되는 용액에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 복막 투석 환자에게 영양을 공급하는 것에 관한 것이다.

투석은 특정 환자에게 있어서 신장 기능을 보충하거나 또는 대체하기 위한 방법이다. 주로, 혈액 투석법 및 복막 투석법이 활용된다. 비록 투석은 많은 경우에 구명 요법을 제공하나, 이러한 환자에게 역점을 두어 다뤄야만 하는 건강상의 문제가 있다.

혈액 투석 법에서, 환자의 혈액은 인공 신장 투석기를 통과한다. 이 투석기의 막은 혈액을 세정하기 위한 인공 신장과 같이 작용한다. 이 방법은 특수 기계를 필요로 하는 체외 요법이므로, 혈액 투석과 관련된 특정의 고유 단점들을 수반한다.

혈액 투석과 관련된 단점들을 극복하기 위하여 복막 투석법이 개발되었다. 복막 투석 법에서는 반투과성 막으로서 환자 자신의 복막을 이용한다. 복막은 많은 수의 혈관 및 모세혈관으로 인해 천연 반투과성 막으로 작용할 수 있는 체강의 막 안면이다.

복막 투석 법에서, 투석 용액은 카테테르를 사용하여 복막강 속으로 도입시킨다. 충분한 시간이 경과된 후에, 투석물과 혈액 사이의 용질을 교체시킨다. 유체는 혈액으로부터 투석 물까지 적당한 삼투 구배를 제공하여 혈액으로부터 물이 배출되게 함으로써 제거한다. 이렇게 함으로써 적절한 산-염기, 전해질, 및 유체 잔류분이 혈액으로 되돌아 간다. 이어서, 투석 용액을 카테테르를 통하여 체강으로부터 단순하게 배출시 킨다.

불행하게도, 영양불량 상태은 복막 투석 환자에 있어서 질병률 및 사망률에 영향을 미치는 위험 요소이다. 따라서, 최근에는 이러한 환자들의 영양 상태를 개선시키고자 하는 많은 연구들이 집중적으로 행해져 왔다[Amino Acid Solutions for CAPD; Rationale and Clinical Experience, 마이클 존스(Michael Jones) 외 공저, Mineral and Electrolyte Metabolism, 1992, 18:309-315 참조]

영양불량 상태의 정의에는 기준이 없기 때문에, CAPD 환자들에게 만연된 영양불량 상태을 측정한다는 것은 가변적이다. 이러한 측정은 통상 CAPD 환자의 약 40 내지 50%가 약하게 내지 심하게 영양불량 상태라는 것을 나타낸다.

이러한 환자 모집단에서 영양불량 상태에 기여하는 요인들은 매우 다양하다. 많은 요인들이 투석 환자가 영양있는 음식물을 섭취하는 것을 방해한다. 이러한 방해 요인들로는 빈곤, 절망, 식욕 상실, 맛없는 식사를 초래하는 음식물 제한 및 투석부족 등이 있다. 이러한 문제는 상기 환자들이 아미노산 및 단백질의 투석물로의 손실, 간발성 질병, 비타민 및 무기질 결핍, 및 당뇨병과 같은 합병증으로 인해 음식물 단백질에 대한 요구치가 정상인보다 더 높다는 문제와 복합적으로 된다.

CAPD에는 상기 환자들을 영양불량 상태로 쉽게 만들 수 있는 부가적인 특이 특징이 있다. 이러한 특징으로서 두가지를 들면, 부적합한 삼투 및 연속적인 글루코스 하중의 만성적 영향이 있다. 이와 관련하여, 글루코스는 통상 복막 투석 용액중에서 삼투제로 사용된다. 글루코스는 불활성 삼투제가 아니라 영양소이다. 글루코스는 CAPD 환자의 총 칼로리 섭취량의 12 내지 34% 정도를 제공할 수 있다. CAPD 치료가 연장됨에 따라 식욕 감퇴 및 이에 따른 음식물 섭취량이 감소된다는 사실이 확증되었다. 이것은 적어도 부분적으로는 복막으로부터의 만성적인 글루코스 흡수의 영향 때문일 수

도 있다.

글루코스는 칼로리를 지원하므로, CAPD 환자에게 생기는 영양불량 상태는 칼로리 결핍으로 인한 것은 아니라고 여겨진다. 오히려, 그것은 매우 빈번하게 단백질 섭취가 부적합하다는 사실에 기인하는 것으로 여겨진다.

따라서, 복막 투석 환자의 영양불량 상태를 개선하기 위한 한가지 접근 방법은 투석물에 글루코스 대신에 아미노산을 사용하는 것이다. 아미노산은 혈장 단백질 및(또는) 체내 총질소량을 증가시켜야 하나, 아미노산을 투석 용액에 첨가시키는 데에는 문제점들이 내재해 있다. 대사적 산성증은 다량의 아미노산 용액이 복막을 통하여 투여될 때 생기는 이화작용이다. 또한, 다량의 아미노산 용액은 영양불량 상태의 CAPD 환자들의 혈장 아미노산 프로파일을 정상이 되도록 변경시키지는 않을 것이다.

예컨대, 아프린(Afreen)의 문헌[The Nutritional/Metabolic and Hormonal Effects of Eight Weeks of Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis With a One Percent Amino Acid Solution, Clin Nephrol 1990; 33:192-199 참조]에서, 만성신부전증이 있는 7명의 비당뇨병 환자를 CAPD로 처리하였다. 이 처리동안, 4개의 덱스트로스 복막 투석 교환물 중의 2개를 1% 아미노산 투석 용액으로 교체하였다. 아미노산 용액은 혈장 아미노산 프로파일을 개선시키나, 현저한 대사적 산성증을 일으켰다.

추가로, 문헌[오렌(Oren) 외 공저, Effective Use of Amino Acid Dialysate Over Four Weeks in CAPD Patients, Periton Dial Bull 1983; 3:66-73; 영(Young)외 공저, The Use of Amino-Acid Based CAPD Fluid Over 12 Weeks, Nephrol Dial Transpl 1989; 4:285-292; 돔브로스(Dombros) 외 공저, Six-Month Overnight Intraperitoneal Amlno Acid Infusion in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD) Patients - No Effect on Nutritional Status, Periton Dial Int 1990; 10:79-84; 렌조(Renzo) 외 공저, CAPD in Diabetics; Use of Amino Acids, Advances in Peritoneal Dialysis, 1990, 제6권, 제53-55 페이지, 및 브루노(Bruno), CAPD With an Amino Acid Dialysis Solution: A Long-Term Cross-Over Study, Kidney Int, 1989; 35:1189-1194] 참조. 이들 논문에 보고된 실험 결과중 일부는 실시예 2 하단에 기재되어 있다.

따라서, 복막 투석 환자의 영양불량 상태 치료용으로 투여될 수 있는 개량 아미노산 용액이 요구된다.

[발명의 요약]

본 발명은 복막 투석 환자의 영양불량 상태를 치료 및(또는) 예방하기 위한 아미노산을 함유하는 복막 투석 용액을 제공한다. 아미노산 조성물은 대사적 산성증을 최소화하도록 최적화된다. 본 발명자들이 알고 있는 한, 영양불량을 바로잡고 혈장 아미노산 프로파일을 정상화시킬 수 있는 아미노산 복막 투석 제제를 개발하고자 했던 종래의 모든 시도들은 대사적 산성증이라는 단점을 갖고 있다.

이 목적을 위해, 본 발명은 일 태양으로 용액 100m1 당 하기 아미노산으로 이루어지는 아미노산 조성물 약 1%를 포함하는 아미노산 복막 투석 용액을 제공한다.

아미노산 농도(mg%)

류신 74-112

발린 100-151

트레오닌 47 - 71

이소류신 61 - 92

리신/HCl 55 - 83

히스티딘 52 - 78

메티오닌 32 - 48

페닐알라닌 42 - 62

트립토판 20 - 30

알라닌 68 - 103

프롤린 43 - 65

아르기닌 60 - 113

글리신 36 - 55

세린 48 - 72

티로신 20 - 35

아스파라긴산염 55 - 83

글루타민산염 55 - 83

바람직한 비율

페닐알라닌/티로신 1.3 - 3.0

산 생성/산 중화 아미노산 1 - 2.2

필수/총 아미노산 0.4 - 0.7

일 태양으로, 상기 용액의 나머지 조성에는 글루코스 또는 다른 삼투제가 제거된 전형적인 투석 용액이 포함될 것이다. 예컨대, 이 용액은 일 태양으로 120 - 150 mEq/L 나트륨; 80 - 110 mEq/L 염화물; 0.0 - 45.0 mEq/L 락트산염; 0.0 - 45.0mEq/L 중탄산염, 0.0 - 4.0 mEq/L 칼슘; 및 0.0 - 4.0 mEq/L 마그네슘을 함유할 것이다.

일 태양으로, 류신; 발린, 트레오닌; 이소류신; 리신; 히스티딘; 메티오닌; 페널알라닌; 트립토판; 알라닌; 프롤린; 아르기닌; 글리신; 세린; 티로신; 아스파라긴산염; 및 글루타민산염과 같은 아미노산을 함유하고, 이 중에서 메티오닌은 총 용액100m1 당 48mg 미만의 양으로 존재하고, 페닐알라닌/티로신의 비가 1.3 내지 약 3.0이고, 산 생성/산 중화 아미노산의 비가 1 내지 약 2.2인 투석 용액이 제공된다.

또한, 복막 투석 환자에게 영양을 공급하는 방법이 제공된다.

본 발명의 장점은 복막 투석 환자에 있어서 혈장 필수 아미노산 프로파일을 정상화시킬 수 있는 아미노산 조성물을 포함하는 투석 용액을 제공한다는 것이다.

본 발명의 다른 장점은 대사적 산성증의 위험없이 환자의 복막을 통하여 투여 될 수 있는 아미노산 조성물을 제공한다는 것이다.

본 발명의 또다른 장점은 복막을 통한 1일 글루코스 하중을 15 % 내지 30% 감소시킨다는 것이다.

또한, 본 발명의 장점은 복막 투석 환자의 영양불량 상태를 치료하는데 사용될 수 있는 아미노산 용액을 제공한다는 것이다.

본 발명의 또다른 장점은 대다수의 투석 환자에 있어서 저하된 분지쇄 아미노산의 농도를 보상하도록 충분한 양의 분지쇄 아미노산을 포함하는 아미노산 조성물을 제공한다는 것이다.

또한, 본 발명의 장점은 페털알라닌을 티로신으로 전환시킴에 있어서 투석 환자들이 갖고 있는 문제점을 처리하도록, 저하된 양의 페닐알라닌 및 증가된 양의 티로신을 갖는 아미노산 조성물을 제공한다는 것이다.

더우기, 본 발명의 장점은 산 생성 아미노산의 양을 저하시키는 소량의 메티오닌을 함유하는 아미노산 조성물을 제공한다는 것이다.

본 발명의 또다른 장점은 산 생성 아미노산에 의해 생성되는 산을 중화시키는 아스파라긴산염 및 글루타민산염을 함유하는 아미노산 조성물을 제공한다는 것이다.

본 발명의 또다른 특징 및 장점들은 다음의 바람직한 실시 태양의 상세한 설명에 기술되어 있고, 이로부터 명백해질 것이다.

[바람직한 실시 태양의 상세한 설명]

본 발명은 복막 투석 환자의 영양불량 상태를 치료 및(또는) 예방하는데 사용 될 수 있는 아미노산 조성물을 제공한다. 본 발명에 따르면, 1) 영양 불량 상태를 바로 잡고, 2) 복막 투석 환자의 혈장 필수 아미노산 함량을 정상화시키고, 3) 이 환자에 있어서 대사적 산성증을 생성하지 않도록 고안된 아미노산 프로파일을 가지며 환자의 복막을 통하여 투여될 수 있는 용액이 제공된다.

아미노산 조성물은 바람직하게는 투석 용액의 약 1.6%(w/v) 미만의 농도로 제공되며, 일 태양으로는 투석 용액의 약 1.1% 내지 약 1%(w/v)의 농도로 제공된다. 아미노산 용액은 1.6%를 초과한 농도로 사용되어서는 안되는 것으로 여겨지지만, 그런 농도의 용액이 요구되는 특정 상황이 있을 수도 있다.

아미노산 조성물은 일 태양으로는 전형적인 투석 용액에 삼투제 대용으로 사용되도록 고안된다. 예컨대, 아미노산 조성물은 현재 사용되는 투석 용액, 예를 들어 DIANEAL ? PD2 또는 PD4에서 글루코스 대신에 사용될 수 있다. 그러나, 아미노산 조성물은 글루코스와 같은 삼투제를 포함하는 투석 용액과 함께 사용될 수 있다.

일 태양으로, 아미노산 용액은 투석 용액의 약 1.1%로 존재하며, 용액 100m1당 다음 아미노산을 포함한다.

아미노산 농도(mg%)

류신 74 - 112

발린 100 - 151

트레오닌 47 - 71

이소류신 61 - 92

리신/HCl 55 - 83

히스티딘 52 - 78

메티오닌 32 - 48

페닐알라닌 42 - 62

트립토판 20 - 30

알라닌 68 - 103

프롤린 43 - 65

아르기닌 60 - 113

글리신 36 - 55

세린 48 - 72

티로신 20 - 35

아스파라긴산염 55 - 83

글루타민산염 55 - 83

일부 아미노산의 바람직한 비율은 다음과 같다:

페닐알라닌/티로신 1.3 - 3.0

산 생성/산 중화 아미노산 1 - 2.2

필수/총 아미노산 0.4 - 0.7

일부 아미노산의 바람직한 비율은 다음과 같다:

페닐알라닌/티로신 1.3 - 3.0

산 생성/산 중화 아미노산 1 - 2.2

필수/총 아미노산 0.4 - 0.7

상기한 바와 같이, 본 발명의 아미노산 용액은 각종의 투석 용액에 사용될 수 있다. 일 태양으로, 이 투석 용액은 120 - 150 mEq/L 나트륨; 80 - 110 mEq/L 염화물; 0.0 - 45.0 mEa/L 락트산염, 0.0 - 45.0 mEq/L 중탄산염; 0.0 - 4.0 mEq/L 칼슘; 및 0.0 - 4.0 mEq/L 마그네슘을 함유할 것이다.

본 발명의 아미노산 투석 용액은 종래에 사용되어 왔던 투석 용액과 비교하여 많은 잇점과 장점을 제공한다. 본 발명의 아미노산 투석 용액은 고비율의 분지쇄 아미노산을 함유한다. 이것은 많은 복막 투석 환자에 있어서 분지쇄 아미노산의 농도가 낮다는 문제에 역점을 둔 것이다.

더우기, 본 발명의 아미노산 투석 용액은 저하된 양의 페닐알라닌을 함유한다. 그러나, 이 투석 용액은 증가된 양의 티로신을 함유한다. 다수의 복막 투석 환자의 경우 페닐알라닌으로부터 티로신으로의 전환능은 손상된다.

산 생성은 복막으로 투여되는 아미노산 용액과 관련된 문제이다. 본 발명에 따르면, 아미노산 용액 중에는 산을 생성하는 아미노산의 양을 줄이기 위하여 소량의 메티오닌이 존재한다. 반면에, 아스파라긴산 및 글루타민 산을 첨가하여 투석 용액의 산 생성 아미노산에 의해 생성되는 아미노산을 중화시킨다.

또한, 본 발명에 따르면, 산 생성 아미노산과 산 중화 아미노산간의 적정 비가 제공된다. 바람직하게는, 이 비는 1 내지 2.2이다. 산 생성 아미노산으로는 리신, 아르기닌 및 메티오닌이 있다. 산 중화 아미노산으로는 아스파라긴산 및 글루타민산이 있다.

일례를 들어서, 본 발명의 일 태양에 따르면, 투석 용액에는 다음의 아미노산 조성물이 약 1.1%로 존재하나, 이들 아미노산으로 제한되는 것은 아니다.

아미노산 mg/ml* 중량%

류신 93 8.45

발린 135 12.27

트레오닌 59 5.36

이소류신 77 7.00

리신/HCl 60 5.45

히스티딘 65 5.91

메티오닌 40 3.64

페닐알라닌 52 4.73

트립토판 25 2.27

알라닌 85 7.73

프롤린 54 4.91

아르기닌 75 6.82

글리신 46 4.18

세린 60 5.45

티로신 30 2.73

아스파라긴산염 72 6.55

글루타민산염 72 6.55

본 발명의 실험 분석은 이하 실시예에 주어질 것이나, 이들로만 제한되는 것은 아니다.

[실시예 1]

이 연구의 목적은 본 발명의 아미노산 용액 1.1%를 함유한 Dianeal ?의 영양적 효과를 평가하기 위한 것이다.

사용된 아미노산 용액은 다음의 대략적인 아미노산 조성을 갖는다.

아미노산 용액 100ml 당 농도(mg)

류신 102

발린 139

트레오닌 65

이소류신 68

리신/HCl 76

히스티딘 71

메티오닌 85

페닐알라닌 57

트립토판 27

알라닌 95

프롤린 59

아르기닌 107

글리신 51

세린 51

티로신 30

아스파라긴산염 0

글루타민산염 0

이 연구에 참가한 모든 환자들을 35일간 병원에 입원시키고, 이 기간동안 각 환자에게 0.8g/kg/일의 단백질을 함유하고 25-30 kcal/kg/일의 열량을 제공하는 고정식을 공급하였다. 처음 15일간은 대조 기간으로서, 이 기간동안 환자들에게는 미합중국 일리노이주 디어필드 소재 백스터 헬스캐어 코포레이션(Baxter Healthcare Corporation)에 의해 제조되는 글루코스를 함유하는 Dianeal?을 사용하여 이들에게 통상적으로 행하는 CAPD 양생법을 행하였다. 치료 기간은 상기 대조 기간이 만료된 직후의 20일간을 포함한다.

이 치료 기간동안, 환자들에게는 실제 체중 1kg 당 1.1-1.3g의 총 단백질 섭취량과 등량을 제공하도록 1.1% 아미노산을 함유한 Dianeal 의 CAPD 교체물 1 또는 2개를 공급하였다. 5곳의 센터로부터 총 25명의 환자를 선정, 이 연구에 참가시키고, 이 중 19명에 대해 프로토콜을 완성하였다.

19명의 환자에 대한 인구학적 특성, 즉 CAPD에 대한 평균 연령 및 시간은 각각 54.1년(범위: 26-74년) 및 2.18년(범위: 0.4-8.7년)이었다. 음식물 내력으로부터 평가된 사전 섭취 단백질 섭취량은 0.84 g/kg/일에서 1.1 g/kg/일로 변하였다. 체뇨 질소 변화에 대해 조정한 평균 질소 잔류량은 대조 기간동안에는 +0.55g/일이었고, 이 수치는 치료 기간 동안에는 +1.87g/일로 증가(p=0.0015)되었다.

투여후 제1일(제16일)에 투석 물로부터 복막을 통한 아미노산의 섭취량은 리신의 경우 76±10%이었고 메티오닌의 경우에는 86±5%로서, 모든 아미노산에 대한 총괄 평균치는 80%이었다. 섭취량 백분률은 아미노산 용액의 연속적인 사용에 의해서는 변하지 않았으며, 제26일과 35일의 총괄 평균치는 각각 79% 및 80%이었다.

[혈장 아미노산 프로파일]

제16일(대조 기간의 최종일)과 제35일(치료 기간의 최종일)째에 공복시의 사전교체 혈장 아미노산의 농도를 하기 표 1에 나타낸다. 대 조용으로, 중간 연령이 50세(8명)인 29명의 정상인 피검자군의 혈장 아미노산 농도를 또한 하기 표 1에 나타낸다.

제16일에, 연구 대상인 환자들은 다른 연구자들에 의해 보고된 신장 질환자에게서 나타난 바와 같은 전형적인 혈장 아미노산 패턴을 나타낸다. 구체적으로는, 정상인과 바교하여 분지쇄 아미노산(이소류신, 류신, 및 발린), 터로선, 세린의 농도, 및 필수/비필수 아미노산, 발런/글리신, 및 티로신/페닐알라닌의 비율이 감소되며, 시트룰린, 글리신/세린 및 시트룰린/아르기닌의 비율이 증가된다 일반적으로, 페닐알라닌을 제외하고 필수 아미노산은 감소되거나 또는 정상 수치이하이었다.

치료 기간의 최종일(제35일)에는 히스티딘, 리신, 및 발린의 혈장 농도가 현저하게 증가($p < 0.05$)되었으며, 총 분지쇄 아미노산 및 총 필수 아미노산의 농도는 증가되었다. 또한, 시스틴 및 비필수 아미노산인 아르기닌 및 세린의 농도가 증가되었으며, 타우린의 농도는 감소되었다. 표 1에서 알 수 있는 바와 같이, 아미노산 용액으로의 치료는 공복시의 혈장 아미노산을 보다 정상적인 패턴에 근접하도록 이동시키는 경향이 있다.

[생화학적 데이터]

연구 개시일(제0일), 대조 기간의 최종일(제16일) 및 아미노산 용액을 사용한 치료 기간의 최종일(제35일)에 혈청 화학을 측정하였다. 다음 사항들은 영양 상태와 관련이 있는 변수들의 변화를 설명한 것이며, 아미노산 용액을 사용한 치료 기간동안의 통계학적으로 나타난 현저한 변화를 나타낸다.

- 혈청 알부민은 치료 기간동안 그 증가가 통계학적으로 현저한 것은 아니지만 증가하는 경향이 있다. 알부민은 긴 반감기(21일) 및 대량의 혈관의 알부민 저류를 가짐으로 인해 현저한 변화가 관찰될 것으로 예상되지는 않았다.

- 혈청 트랜스페린은 짧은 반감기 및 소량의 체내 저류를 갖는 순환 단백질로서 226mg/d1에서 250 mg/dl로($p=0.001$) 증가되었다.

- 총 CO_2 량은 25.33mEq/l에서 21.32mEq/l로($p=0.001$) 감소하였다.

- 혈액 요소성 질소(BUN)의 양은 대조 기간 동안에는 60.24mg/41에서 48.65mg/dl로($p=0.0001$) 감소하고, 치료 기간 동안에는 77.16mg/이($po=0.0001$)로 증가되었다.

- 혈청 무기 인의 양은 대조 기간 동안에는 5.61mg/d1에서 4.79 mg/dl로(p=0.0174) 감소되고, 아미노산 용액을 사용한 치료 기간 동안에는 3.85mg/dl(p= 0.006)로 더 감소되었다. 대조 기간 동안의 이러한 혈청 인 양의 감소는 음식물로부터 섭취된 인의 보다 양호한 조절 및 인산염 결합제와의 보다 양호한 양립가능성으로 인한 것일 것이다.

[요약 및 결론]

상기 임상적 연구는 일 군의 영양불량 상태의 CAPD 환자의 영안 상태를 개선시키는데 있어서 1.1% 아미노산을 함유한 Dianeal$^{?}$의 효율을 평가하기 위한 것이었다. 효율 평가 기준에는 질소 잔류량을 개선시키는데 대한 아미노산 용액의 평가가 포함된다. 이 외에도, 연구 도중에 몇가지의 다른 생화학적 및 임상적 평가를 행하여 제품의 안전도 및 효율을 측정하였다.

이러한 여러 센터를 기준으로 한 임상 연구의 결과는 영양불량 상태의 CAPD환자의 영양 상태를 개선시키는데 있어서 1.1% 아미노산을 함유한 Dianeal $^{?}$의 효과를 뚜렷이 보여준다. 아미노산을 함유한 용액을 사용하여 행한 장기간의 임상적 경험과 함께 상기 연구에서 임상적으로 뚜렷한 유해 반응이 전혀 없다는 것은 이러한 제품을 복막 투석 환자에게 안전하게 사용할 수 있다는 것을 나타낸다.

아미노산(umoles/l)	제16일	제35일	정상 피검자(n=29)
히스티딘*	63.5±10.3	75.3±12.8	88±10
이소류신	57.2±14.1	55.8±10.8	64±16
류신	85.6±18.5	88.8±20.8	127±27
리신*	158.4±34.6	173.8±31.1	197±38
메티오닌	23.5±10.5	22.9±3.6	28±5
페닐알라닌	56.0±17.4	55.6±15.9	56±9
트레오닌	117.7±35.2	135.7±40.3	155±41
발린	139.8±29.1	186.4±42.4	232±51
총 필수 아미노산	**701.7±114.2**	**794.4±113.7**	**945±150**
시스틴*	56.0±20.4	68.5±23.1	61±10
티로신	33.8±10.9	33.9±7.7	62±13

알라닌	386.8±1362	414.2±155.0	433±116
아르기닌*	81.1±21.6	92.6±18.9	99±22
아스파라긴	45.0±11.4	45.2±9.8	48±13
아스파라긴산	13.3±5.2	14.2±7.0	6±3
시트룰린	91.1±25.0	98.2±28.7	39±12
글루타민산	51.1±20.1	46.2±25.9	46±22
글루타민	670.1±138.9	660.0±92.2	480±133
글리신	336.9±109.2	317.7±119.0	265±118
오르니틴	51.6±12.2	59.0±15.1	66±28
프롤린	187.0±44.8	205.2±54.5	210±65
세린*	66.5±18.0	70.7±11.8	108±24
타우린*	67.1±31.1	45.2±19.5	48±18
총 비필수 아미노산	**2048±356.7**	**2068±368.7**	**1850±378**
히드록시프롤린	36.1±10.9	34.9±12.6	16±13
필수/비필수 아미노산	0.3±0.1	0.4±0.1	0.5±0.1
발린/글리신	0.5±0.3	0.7±0.3	0.9±0.1
티로신/페닐알라닌	0.6±0.1	0.6±0.1	1.1±0.2
글리신/세린	5.2±1.7	4.5±1.6	2.5±0.9
시트룰린/아르기닌	1.1±0.3	1.1±0.2	0.4±0.1
총 분지쇄 아미노산	**282.6±57.2**	**331.0±65.2**	**423±90**

*P<0.05(제16일:제35일)

[실시예 2]

다음 표 2는 본 발명의 제제와 종래의 기타 제제들을 비교하여 나타낸 것이다. 본 발명의 제제는 실시예 1에 기술한 프로토콜에 따라 시험하였다 기타 제제들은 제1 저자명을 나타낸 논문에 보고된 바와 같이 시험하였다.

연구 제형	오렌(Oren) Travasol® 1x1%	돔브로스(Dombros) Travasol® 1x1 %	영(Young) 151′ 1x1%	부르노(Bruno) 151′ 1x1%	아프린(Afreen) 151′ 2x1%	본 발명의 실시예 1 1x1.1%
BL	23.8±1	23.8±1	24.6	23±3	21.0±0.6	25.8±2.4
제 1주	23.3±1					
제 2주	20.5±1.4				18±0.7*	
제 3주	19.3±3.7					23.6±3.0
제 4주	21.5±2.4	23.0±2.8			18±1.1*	
제 6주					16±0.7*	
제 8주		24.0±2.1	21.4±2.4*		16±0.7*	
제 12주		23.0±1.2	21.6±1.6*	19±2*		
제 16주		23.4±0.9	21.6±1.3*			
제 20주		23.8±1.3				
제 24주		22.6±1.3		20±2*		
제 24주 이후			24.7±1.6	22±1		

BL은 혈액내 중탄산염 기준 농도와 같다. 1 × 1%는 하루에 1% 아미노산을 한 개 교체하는 것을 의미한다. 2×1%는 하루에 1% 아미노산을 두 개 교체하는 것을 의미한다. *는 대사적 산성증을 나타내고, 수치는 BL과 통계학상 크게 상이 하다($p < 0.05$).

연구로부터 알 수 있는 바와 같이, TRAVASOL®은 1개의 교환물에서 대사적 산성증과 관련된 문제를 전혀 일으키지 않았다. 그러나, TRAVASOL®은 영양적으로 균형이 잡혀 있지 않으며, 환자에게 혈장 아미노산 프로파일을 정상화시키고 환자의 영양불량 상태를 보상할 수 있는 충분한 영양을 보상 또는 공급하지 못한다. 따라서, 상기 표로부터 신부전 환자의 혈장 필수 아미노산 프로파일을 정상화시키고 환자의 영양불량 상태를 보상하는 유일한 제제는 본 발명의 제제임을 알 수 있다.

2×1.1%에서 본 발명의 제제는 BL=24.6±1.5의 결과를, 그리고 제3주째에서는 18.5±1.5 *의 결과를 나타낸다는 것에 주목해야 한다. 2개의 교환물의 산성증을 중화하기 위해 글루타민산 및 아스파라긴산을 첨가하는 것이 바람직하다. 또한, 메티오닌을 저하시킬 수도 있다.

당업자들에게는 본 명세서에 기술된 본 발명의 바람직한 태양에 대한 다양한 변경 및 수정이 가능하다는 것이 명백히 이해될 것이다. 이러한 수정 및 변경은 본 발명의 사상 및 범위로부터 벗어남이 없이, 또한 본 발명이 수반하는 잇점들을 축소시키지 않고서 행해질 수 있다. 따라서, 이러한 수정 및 변경은 첨부되는 특허 청구 범위내에 포함된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

아미노산 류신; 발린; 트레오닌; 이소류신; 리신; 히스티딘, 메티오닌; 페닐알라닌; 트립토판; 알라닌; 프롤린; 아르기닌, 글리신; 세린, 티로신; 아스파라긴산염; 및 글루타민산염으로 이루어지는 아미노산 혼합물 1.6%(w/v) 이하를 포함하고, 이 중에서 메티오닌은 총 용액 100m1 당 48mg 이하의 양으로 존재하고, 페닐알라닌/티로신의 비가 1.3 내지 3.0 이며, 염기성/산성 아미노산의 비가 1 내지 2.2인 투석 용액.

청구항 2.

제1항에 있어서, 120 - 150 mEq/L 나트륨; 80 - 110mEq/L 염화물, 0.0 - 45.0mEq/L 락트산염; 0.0 - 45.0 mEq/L 중탄산염; 0.0 - 4.0 mEq/L 칼슘, 및 0.0 - 4.0 mEq/L 마그네슘을 포함하는 투석 용액.

청구항 3.

제1항에 있어서, 글루코스를 포함하는 투석 용액.

청구항 4.

제1항에 있어서, 삼투제를 더 포함하는 투석 용액.

청구항 5.

제1항에 있어서, 아스파라긴산염이 용액 100m1 당 55mg 이상의 양으로 존재하는 투석 용액.

청구항 6.

제1항에 있어서, 글루타민산염이 용액 100m1 당 55mg 이상의 양으로 존재하는 투석 용액.

청구항 7.

제1항에 있어서, 필수/총 아미노산의 비가 0.5 내지 0.7인 투석 용액.

청구항 8.

제1항에 있어서, 아미노산 용액이 전체 용액의 1.1% 내지 1.0%(w/v)를 구성하는 투석 용액.

청구항 9.

용액 100m1 당 다음 조성으로 이루어지는 아미노산 혼합물 1.6%(w/v) 이하를 포함하는 복막 투석 용액.

아미노산 농도(mg%)

류신 74-112

발린 100-151

트레오닌 47-71

이소류신 61-92

리신 55-83

히스티딘 52-78

메티오닌 32-48

페닐알라닌 42-62

트립토판 20-30

알라닌 68-103

프롤린 43-65

아르기닌 60-113

글리신 36-55

세린 48 - 72

티로신 20 - 35

아스파라긴산염 55 - 83

글루타민산염 55 - 83

청구항 10.

제9항에 있어서, 120 - 150 mEq/L 나트륨; 80 - 110 mEq/L 염화물; 0.0 - 45.0 mEq/L 락트산염; 0.0 - 45.0 mEq/L 중탄산염; 0.0 - 4.0 mEq/L 칼슘; 및 0.0 - 4.0 mEq/L 마그네슘을 포함하는 복막 투석 용액.

청구항 11.

제9항에 있어서, 글루코스를 포함하는 복막 투석 용액.

청구항 12.

제9항에 있어서, 삼투제를 더 포함하는 복막 투석 용액.

청구항 13.

제9항에 있어서, 페닐알라닌/티로신의 비가 1.3 내지 3.0인 복막 투석 용액.

청구항 14.

제9항에 있어서, 염기성/산성 아미노산의 비가 1 내지 2.2인 복막 투석 용액.

청구항 15.

제9항에 있어서, 필수/총 아미노산의 비가 0.5 내지 0.7인 복막 투석 용액.