

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2012年2月9日 (09.02.2012)



(10) 国际公布号
WO 2012/016408 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 31/4415 (2006.01) A61K 31/51 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01) A61K 31/525 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01) A61K 31/455 (2006.01)
A61K 31/4172 (2006.01) A61K 31/4188 (2006.01)
A61K 31/401 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/197 (2006.01) A61K 31/714 (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01) A61P 7/04 (2006.01)

江苏省南京市山西路 67 号世贸中心大厦 A1 座 23 层, Jiangsu 210009 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(21) 国际申请号:

PCT/CN2010/079678

(22) 国际申请日:

2010年12月10日 (10.12.2010)

(25) 申请语言:

中文

(26) 公布语言:

中文

(30) 优先权:

201010248451.9 2010年8月6日 (06.08.2010) CN

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

(72) 发明人; 及

(71) 申请人: 岳茂兴 (YUE, Maoxing) [CN/CN]; 中国北京市朝阳区安翔北路 9 号, Beijing 100101 (CN)。

万红贵 (WAN, Honggui) [CN/CN]; 中国江苏省南京市鼓楼区青石村 198 号 1602 室, Jiangsu 210009 (CN)。 黄彤舸 (HUANG, Tongge) [CN/CN]; 中国江苏省南京市雨花台区玉兰山庄 36 幢 104, Jiangsu 210000 (CN)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(74) 代理人: 南京天华专利代理有限责任公司 (NAN-JING TIANHUA PATENT AGENT CO., LTD.); 中国

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING HEMORRHAGE CAUSED BY BLOOD CLOTTING DISORDER AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 用于治疗因凝血障碍而出血的药物组合物及其用途

(57) Abstract: Pharmaceutical composition for treating hemorrhage caused by blood clotting disorder and use thereof. The pharmaceutical composition comprises (per unit): L-ornithine 0.5-8g, aspartic acid 1-5g, arginine 3-10g, vitamin B6 3-10g. The pharmaceutical composition can treat hemorrhage caused by blood clotting disorder effectively and is very appropriate for treating patient at stake.

(57) 摘要:

治疗因凝血障碍而出血的药物组合物及其用途, 该药物组合物每单位含有: L-鸟氨酸 0.5-8g, 天冬氨酸 1-5g, 精氨酸 3-10g, 维生素 B6 3-10g。该药物组合物能有效治疗因凝血功能异常而导致的出血, 特别适用于危重患者的抢救和治疗。



WO 2012/016408 A1

用于治疗因凝血障碍而出血的药物组合物及其用途

技术领域

本发明属于危重病人急救治疗领域,涉及一种用于治疗凝血障碍出血的药物组合物及其用途和治疗因凝血障碍而出血的患者的方法。

背景技术

在严重创伤和感染情况下,血液系统常常会受到影响。在全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)和多器官功能障碍(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的临床表现中,凝血系统的异常和功能障碍十分常见。文献报道,在多器官功能衰竭中血液系统受累占受累器官的前四位,个别文献报道占第二位。有时血液系统的异常成为病人死亡的主要原因和直接原因。在多器官功能障碍和衰竭时血液系统的异常改变主要分为有形成分的改变和凝血、止血功能的改变。凝血功能异常可以是疾病发生发展的必然结果,也可能是不适当治疗所诱发。在MODS时出现凝血功能异常而导致大出血的情况下,医生往往束手无策,绝大部分患者很快死亡。所以对此类濒死患者抢救的关键性技术研究十分重要。

正常情况下,机体的凝血过程通常分为内源性途径、外源性途径和共同途径。

内源性凝血途径是指参加的凝血因子全部来自血液(内源性)。当血管壁发生损伤,内皮下组织暴露,带负电荷的内皮下胶原纤维与凝血因子接触,因子XII即与之结合,在HK和PK的参与下被活化为XIIa。在不依赖 Ca^{2+} 的条件下,因子XIIa将因子XI激活。在 Ca^{2+} 的存在下,活化的XIa又激活了因子IX。单独的IXa激活因子X的效力相当低,它要与VIIIa结合形成1:1的复合物,又称为因子X酶复合物。这一反应还必须有 Ca^{2+} 和PL共同参与。即内源性凝血途径是指从因子XII激活,到因子X激活的过程。

外源性凝血途径是指参加的凝血因子并非全部存在于血液中,还有外来的凝血因子参与止血。这一过程是从组织因子暴露于血液而启动,到因子X被激活的过程。组织因子是存在于多种细胞质膜中的一种特异性跨膜蛋白。当组织损伤后,释放该因子,在 Ca^{2+} 的参与下,它与因子VII一起形成1:1复合物。因子VII与组织因子结合会很快被活化的因子X激活为VIIa。外源性凝血途径主要受组织因子途径抑制物(TFPI)调节。TFPI是存在于正常人血浆及血小板和血管内皮细胞中的一种糖蛋白。它通过与因子Xa或因子VIIa-组织

因子-因子 X a 结合形成复合物来抑制因子 X a 或因子 VIIa-组织因子的活性。另外，研究表明，内源凝血和外源凝血途径可以相互活化。

从因子 X 被激活至纤维蛋白形成，是内源、外源凝血的共同凝血途径。主要包括凝血酶生成和纤维蛋白形成两个阶段。

(1) 凝血酶的生成：即因子 X a、因子 V a 在 Ca^{2+} 和磷脂膜的存在下组成凝血酶原复合物，即凝血活酶，将凝血酶原转变为凝血酶。

(2) 纤维蛋白形成：纤维蛋白原被凝血酶酶解为纤维蛋白单体，并交联形成稳定的纤维蛋白凝块，这一过程可分为三个阶段，纤维蛋白单体的生成，纤维蛋白单体的聚合，纤维蛋白的交联。凝血酶将带负电荷多的纤维蛋白肽 A 和肽 B 水解后除去，转变成纤维蛋白单体。纤维蛋白单体生成后，即以非共价键结合，形成纤维蛋白多聚体，又称为可溶性纤维蛋白。纤维蛋白生成后，可促使凝血酶对因子 X III 的激活，在 X IIIa 与 Ca^{2+} 的参与下，相邻的纤维蛋白发生快速共价交联，形成不溶的稳定的纤维蛋白凝块。

由于 MODS 的发病机制尚未完全阐明，临床治疗也一直未取得突破性进展，因此，MODS 的病死率居高不下，特别是对 MODS 导致的昏迷、应急性溃疡大出血等，造成传统的凝血药物无法直接起作用，一般需采用高额费用的脏器支持体外循环辅助治疗。

据文献报道，凝血系统中有 4 个重要的凝血因子(因子 II、因子 V、因子 VII 和因子 VIII)均有肝脏合成，在 MODS 下，高胆红素血症、转氨酶升高 (ALT 或 AST)、LDH 升高、低蛋白血症、凝血酶原时间延长、黄疸、扑翼样震颤；血小板计数 $<80000/ul$ 或 3 天下降 $\geq 50\%$ ；指动脉血压 $\leq 90mmHg$ 或平均动脉压 $\leq 70mmHg$ 并伴有心动过速、心律失常、心脏骤停等。各种有害自由基的存在，加重脏器的破坏，特别是给肝脏带来严重的破坏，血氨浓度升高，代谢迟缓，关键酶及重要因子(4 个重要凝血因子)的合成受阻，给 MODS 下的大出血的患者带来生命威胁。

发明内容

本发明的目的是提供一种用于治疗因凝血障碍而出血的药物组合物。

本发明的另一目的是提供上述药物组合物的用途。

本发明还有一个目的是提供一种运用上述药物组合物治疗因凝血障碍而出血患者的救治方法。

本发明作用机制：大剂量维生素 B6 是大脑及神经的保护剂，它也是天然的利尿剂，现已知有 60 多种酶需要维生素 B6 参与。配合维生素 C，清除 MODS 产生的有害自由基，

能迅速降低自由氧基对脏器的毒害。含有 L-鸟氨酸、天冬氨酸、精氨酸的复方氨基酸能够提供为内源性凝血机制提供相应的底物，配合其中的高支链氨基酸，不仅能纠正支链氨基酸和芳香氨基酸代谢的失衡，还能抑制大脑中假性神经递质的形成，并能改善肝性脑病。L-鸟氨酸本身能够迅速穿透线粒体膜，在线粒体内通过代谢，携带一分子二氧化碳和一分子氨，转变为 L-瓜氨酸，并又迅速穿过线粒体，配合 L-天冬氨酸，即能迅速激活肝细胞内的尿素循环，将机体在 MODS 下产生的有害的二氧化碳及氨通过鸟氨酸代谢（尿素循环）排出体外，使得肝脏内酶代谢逐步恢复，4 大重要凝血因子又得以产生，迅速恢复内源性凝血途径，配合常规治疗，能有效的治疗凝血障碍大出血濒死患者。

本发明的目的是通过下列技术方案实现的：

一种治疗凝血障碍出血的药物组合物，每单位该药物组合物中含有：L-鸟氨酸 0.5~8g，天冬氨酸 1~5g，精氨酸 3~10g，维生素 B6 3-10g。

所述的药物组合物，每单位该药物组合物中还含有下列物质中的一种或多种：异亮氨酸，亮氨酸，赖氨酸，蛋氨酸，苯丙氨酸，苏氨酸，色氨酸，缬氨酸，组氨酸，甘氨酸，丙氨酸，脯氨酸，天冬酰胺，半胱氨酸，谷氨酸，丝氨酸，酪氨酸，VitB1，VitB2，VitB3，泛酸，生物素，叶酸，VitB12，维生素 C；

其中：氨基酸的用量分别是：异亮氨酸 3~10g，亮氨酸 5~15g，赖氨酸 3~10g，蛋氨酸 0.5~3g，苯丙氨酸 0.5~3g，苏氨酸 3~10g，色氨酸 0.5~3g，缬氨酸 5~15g，组氨酸 3~8g，甘氨酸 3~8g，丙氨酸 3~10g，脯氨酸 3~8g，天冬酰胺 0.1~3g，半胱氨酸 0.1~3g，谷氨酸 3~10g，丝氨酸 0.5~5g，酪氨酸 0.1~3g；B 族维生素的用量分别是：VitB1 1~2mg，VitB2 1~2mg，VitB3 10~20mg，泛酸 3~5mg，生物素 0.1~0.2mg，叶酸 0.1~0.4mg，VitB12 2~6 μ g；维生素 C 1-3g。

所述的药物组合物，该药物组合物还含有适量的 5%葡萄糖氯化钠注射液或 0.9%氯化钠注射液。

所述的药物组合物在制备治疗凝血障碍出血的药物中的应用。

一种因凝血障碍而出血的患者的救治方法，在适当时间内输注上述的药物组合物。

所述的治疗方法，轻度患者每日使用 0.5~1 单位上述药物组合物，静脉输液给药，30 分钟-6 小时输液完毕，连续使用 1-9 天；重度患者，每日使用 0.5~1 单位上述药物组合物，静脉注射给药，20-30 分钟注射完毕，连续使用 1-5 天，待症状改善后采用同上述轻度患者的治疗方法；特重病症患者，每日使用 1~2 单位上述药物组合物，中心静脉快速给药，10-15 分钟注射完毕，连续使用 1-5 天，待症状改善后采用同上述轻度患者的治疗方法。

本发明中所述的氨基酸无特别说明的均为左旋氨基酸。

本发明的有益效果:

本发明独创性的使用含有 L-鸟氨酸、天冬氨酸、精氨酸的复方氨基酸注射液+大剂量 B 族维生素, 视病情配合维生素 C 的冲击疗法, 高效地打通 MODS 状态下机体的代谢途径, 为挽救凝血障碍大出血濒死患者提供了经济有效的方法, 该方法在国内外并无文献报道。

本发明中的含有 L-鸟氨酸、天冬氨酸、精氨酸的复方氨基酸注射液+大剂量 B 族维生素冲击疗法治疗数百名急危重病患者, 前后总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)、间接胆红素(IBIL)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)有显著下降变化, 凝血功能、HB 的上升、免疫功能的提高明显, 球蛋白(GLB)、白/球(A/B)、直接胆红素(DBIL) 没有显著变化。即含有 L-鸟氨酸、天冬氨酸、精氨酸的复方氨基酸注射液联用大剂量 B 族维生素新疗法在危重病救治中的确能起到重要作用, 对肝功能的恢复、凝血功能、HB 的上升、免疫功能的提高有非常大的帮助。

在常规治疗的基础上, 创新性的使用含有 L-鸟氨酸、天冬氨酸、精氨酸的复方氨基酸注射液联用大剂量 B 族维生素的冲击疗法治疗:

- 1) 有引起 MODS 的病因, 感染及非感染性因素(严重创伤、重型胰腺炎、大手术、心肺复苏、病理产科等) 出现凝血功能异常而导致出血的患者。
- 2) 肝功能不正常并发凝血功能异常而导致出血的患者。
- 3) 其它疾病并发凝血功能异常而导致出血的患者。对于严重创伤造成的机体代谢紊乱, 特别是 MODS 状态下的多器官衰竭也有辅助疗效。

具体实施方式

以下通过实施例对本发明作进一步的阐述。

实施例 1: 临床治疗情况统计

一、病例入选标准:

- (1) 有引起 MODS 的病因, 感染及非感染性因素(严重创伤、重型胰腺炎、大手术、心肺复苏、病理产科等) 出现凝血功能异常而导致出血的患者。
- (2) 上述因素发生 24 小时后按 Marshall 标准(表 1) 单一器官损伤积分 ≥ 1 分为系统、器官功能障碍(SOD), ≥ 3 分为系统、器官功能衰竭(SOF)。
- (3) 年龄 18~86 岁。

(4) MODS 及肝功能异常时出现凝血功能异常而导致出血的患者。

本发明中，轻度患者、重度患者、特重病症患者的判断标准为：采用加拿大 Marshall 教授 1995 年的评分标准，得分越高，病情越严重，见表 1、2。

表 1 MODS 评分标准 (Marshall 1995 年)

	0	1	2	3	4
呼吸系统 (PaO ₂ /FIO ₂)	>300	226-300	151-225	76-150	≤75
肾 (血清肌酐 μmol/L)	≤100	101-200	201-350	351-500	>500
肝 (血胆红素 mg/L)	≤20	21-60	61-120	121-240	>240
心血管 (PAR)	≤10.0	10.5-15.0	15.1-20.0	20.1-30.0	≥30.0
血液 (血小板×10 ⁹)	>120	80-120	51-80	21-50	≤20
中枢神经系统 (Glasgow 评分)	15	13-14	10-12	7-9	≤6

注：PAR (压力调整后心率) = 心率×右心房 (中心静脉) 压/平均血压

表 2 判断失血性休克的程度及估计失血量

休克程度*	轻(代偿期)	重症患者	特重病症患者
神志	清醒	淡漠	模糊
肤色, 温度		苍白, 厥冷	灰白, 湿冷
浅静脉		收缩, 变细	萎陷如索
脉搏(次/分)	稍快	100~120	>120, 细弱
收缩期血压	正常	70~90, 脉压窄	<70, 脉压更窄
尿量		尿少	<25ml/h
估计失血量(ml)**	600~800	800~1600	>1600
失血量占总血容量 (%)	20	35	>40

*轻度休克为休克代偿期，中、重度休克为休克失代偿期。

**以血容量为体重的 7% 计算，例如 50kg 伤员，血容量 4000ml，失血量 700ml 为体重的 20%。

结合表 1、2，轻度患者为 MODS 评分 0~1 级、重度患者为 MODS 评分 2~3 级、特重病症患者为 MODS 评分 4 级，并根据失血性休克的表征辅助区分轻、重、特重。

二、排除标准：

- (1) 治疗未超过 24 小时死亡或出院者；
- (2) 未能坚持系统治疗者。

三、凝血功能改善判断标准：

(1) 治疗 0, 1, 4, 7, 14, 28 天抽取静脉血 15ml, 3000 转/分钟离心, 分离血清, 置低温冰箱保存, 统一检测。

(2) PLT、D-Dimer、FDP、Fib、全血凝血时间 (CT) 全部检测。

(3) 观察实际出血停止的时间。

(4) 肝脏: ALT、AST、PT 及凝血酶原活动度、TBIL、白蛋白、胆碱酯酶。

四、疗效判断标准：

1、无效：结合常规治疗无作用或凝血功能仅有轻度改善，不能缓解出血症状；

2、有效：轻度患者结合常规治疗凝血功能明显改善，1-9 天内出血症状缓解；

3、显效：重度、特重症患者结合常规治疗凝血功能明显改善，1-5 天内出血症状停止。

本发明所述的常规治疗是指针对出血患者使用止血药物，包括血小板、凝血酶原复合物、冷沉淀、血浆等一系列止血的方法，大血管破裂出血已通过外科手术止血。

五、治疗方法：

每个单位药物组合物含有：L-鸟氨酸 0.5~8g，天冬氨酸 1~5g，精氨酸 3~10g，维生素 B6 3-10g；

每个单位药物组合物还含有以下物质中的一种或多种：异亮氨酸 3~10g，亮氨酸 5~15g，赖氨酸 3~10g，蛋氨酸 0.5~3g，苯丙氨酸 0.5~3g，苏氨酸 3~10g，色氨酸 0.5~3g，缬氨酸 5~15g，组氨酸 3~8g，甘氨酸 3~8g，丙氨酸 3~10g，脯氨酸 3~8g，天冬酰胺 0.1~3g，半胱氨酸 0.1~3g，谷氨酸 3~10g，丝氨酸 0.5~5g，酪氨酸 0.1~3g；B 族维生素的用量分别是：VitB1 1~2mg，VitB2 1~2mg，VitB3 10~20mg，泛酸 3~5mg，生物素 0.1~0.2mg，叶酸 0.1~0.4mg，VitB12 2~6 μ g；维生素 C 1-3g。

上述物质可加入 250ml~500ml 5%葡萄糖氯化钠注射液或 0.9%氯化钠注射液（糖尿病患者采用 0.9%氯化钠注射液）中。

轻度患者，结合常规治疗，每日使用 1 单位药物组合物，静脉输液给药，30 分钟-6 小时输液完毕，连续使用 1-9 天；

重度患者，结合常规治疗，每日使用 0.5~1 单位药物组合物，静脉注射给药，20-30 分钟注射完毕，连续使用 1-5 天，待症状改善后采用同上述轻度患者的治疗方法；

特重病征患者，结合常规治疗，每日使用 1~2 单位药物组合物，中心静脉快速给药，10-15 分钟注射完毕，连续使用 1-5 天，待症状改善后采用同上述轻度患者的治疗方法。

六、治疗效果:

选择轻度患者 156 例, 重度患者 68 例, 特重症患者 21 例, 男 169, 女 76, 年龄为 18~86 岁, 平均年龄 57 岁;

有效 180 例; 显效 55 例; 无效 8 例, 排除病例 2 例。

实施例 2: 具体病例介绍

1、朱某, 男, 66 岁。因胆囊结石, 手术前凝血功能正常, 手术进行胆囊切除术, 手术操作顺利, 手术中对血管和胆囊床的处理满意。手术后的当天上午一切正常, 傍晚呕吐, 后来腹腔引流管中出现血液, 心跳加快, 血压下降。于当晚再次手术, 手术发现血管结扎线并未脱落, 只是胆囊床有出血点, 周围水肿, 疑似呕吐后撕裂所致, 将胆囊床仔细缝合, 反复冲洗, 经在手术台边的所有医护人员观察半小时, 确认无出血后关腹, 结束手术。当晚和第二天上午腹腔引流量不多, 比较正常, 但至傍晚腹腔引流量又明显增加, 出血明显, 进行第三次手术。打开腹腔后发现腹腔内并没有明显的出血点, 只是肝脏、肝脏周围组织及后腹腔水肿明显, 血液慢慢渗出, 压迫止血、缝合止血和电凝止血等常规手段根本不起作用。于是, 连续给病人使用了大量的止血药物, 包括血小板、凝血酶原复合物、冷沉淀、血浆等, 出血略有减少, 但仍不断。在常规止血措施基础上, 配合使用复方氨基酸注射液 500ml (含有: L-鸟氨酸 2.80g, 天冬氨酸 2.50g, 精氨酸 8.50g, 异亮氨酸 7.80g, 亮氨酸 12.50g, 赖氨酸 7.50g, 蛋氨酸 1.80g, 苯丙氨酸 1.60g, 苏氨酸 4.60g, 组氨酸 4.50g, 甘氨酸 5.50g, 脯氨酸 6.60g, 天冬酰胺 1.20g, 半胱氨酸 0.80g, 谷氨酸 5.90g, 酪氨酸 1.20g) + 大剂量维生素 B6 冲击疗法救治 (50 支维生素 B6 (5g) 和 2 支维生素 C (2g) 的 250mL5% 葡萄糖氯化钠注射液), 静脉输液给药, 30 分钟输液完毕。半小时后, 病人肝脏和周围的水肿有所消退, 腹腔出血也有所减少。一小时后, 出血更少了, 关上了腹腔, 结束了手术。术后病人顺利康复出院了。

2、方某, 男, 41 岁。患者因肝硬化、门脉高压症、脾功能亢进、食道静脉破裂大出血四个月前行脾脏切除加门奇静脉断流术, 手术后再次大出血, 经过积极治疗病情稳定后出院。四天前洗澡后又发生大出血, 血色素最低时 4.8g, 病情一度稳定后又大出血, 经过输血输血浆及蛋白, 止血药物等, 患者血色素上升到 7.3g, 但出现大量腹水, 肾功能不全, 还有大量出血。根据病情, 采用局部和全身治疗相结合的方法, 患者采用免疫营养支持, 采用改善微循环、拮抗炎性介质、促进酶代谢逐步恢复等治疗措施扼止住了患者危重状态进展。适当采用利尿措施, 同时每日使用复方氨基酸注射液 500mL (含有: L-鸟氨酸 1.85g,

天冬氨酸 2.50g, 精氨酸 8.80g, 异亮氨酸 8.80g, 亮氨酸 13.60g, 赖氨酸 7.51g, 苯丙氨酸 1.60g, 苏氨酸 4.60g, 色氨酸 1.50g, 缬氨酸 10.60g, 组氨酸 4.70g, 甘氨酸 6.30g, 丙氨酸 8.30g, 脯氨酸 7.10g, 天冬酰胺 0.48g, 谷氨酸 5.70g, 丝氨酸 3.70g, 酪氨酸 0.67g) + 维生素 B6 8g (加入到 250mL5%葡萄糖氯化钠注射液), 静脉输液给药, 2 小时内输液完毕, 连用 4 天, 进行冲击疗法救治, 患者病情已趋稳定, 后出血停止, 患者得救。

3、杨某, 女, 85 岁。病例号 752。广泛性脑梗塞, 重度糖尿病, 肺部严重感染致 MODS, 昏迷五天, 经过免疫营养支持, 采用改善微循环、拮抗炎性介质、促进酶代谢逐步恢复等治疗措施扼止患者危重状态进展的。每日使用含有复方氨基酸注射液 500 mL (含有: L-鸟氨酸 4.50g, 天冬氨酸 2.80g, 精氨酸 8.50g, 异亮氨酸 7.50g, 亮氨酸 10.80g, 赖氨酸 8.50g, 蛋氨酸 1.60g, 苯丙氨酸 2.00g, 苏氨酸 4.60g, 色氨酸 1.50g, 缬氨酸 10.50g, 组氨酸 4.70g, 甘氨酸 6.30g, 丙氨酸 8.00g, 脯氨酸 6.50g, 天冬酰胺 0.60g, 半胱氨酸 0.80g, 谷氨酸 5.00g, 丝氨酸 3.50g, 酪氨酸 1.60g) + 维生素 B6 10g + 维生素 B1 1.5mg + 维生素 B2 1.5mg + 维生素 C 2g (维生素加入到 250mL0.9%氯化钠注射液), 静脉注射给药, 30 分钟注射完毕, 连用 2 天, 进行冲击疗法, 短程大剂量山莨菪碱及地塞米松联合应用 (各 0.66mg/kg/每次, 3 次/日, 连用 3 天); 大剂量联合使用抗需氧菌和抗厌氧菌抗生素等, 使得危重病患者杨某能够渡过 MODS 的打击, 从而苏醒过来, 继续按上述方案输液复方氨基酸注射液 500ml + 维生素 B6 10g + 维生素 C 2g, 3 小时输液完毕, 连续使用 3 天, 患者病情好转。

4、李某, 男, 84 岁。患者因慢性肾功能衰竭需要长期隔日透析, 并有脑梗塞, 高血压, 重度糖尿病, 因为肺部严重感染致 MODS, 胃肠道出现应激性溃疡出血而昏迷。拟采用抢救濒死伤员的关键性技术, 即采用局部和全身治疗相结合的方法, 每日使用复方氨基酸注射液 500 mL (含有: L-鸟氨酸 3.5g, 天冬氨酸 2.50g, 精氨酸 8.80g, 异亮氨酸 8.80g, 亮氨酸 13.60g, 赖氨酸 7.51g, 蛋氨酸 1.20g, 苯丙氨酸 1.60g, 苏氨酸 4.60g, 色氨酸 1.50g, 缬氨酸 10.60g, 组氨酸 4.70g, 甘氨酸 6.30g, 丙氨酸 8.30g, 脯氨酸 7.10g, 天冬酰胺 0.48g, 半胱氨酸 0.59g, 谷氨酸 5.70g, 丝氨酸 3.70g, 酪氨酸 0.67g) + 维生素 B6 5g + 维生素 C 2g (维生素加入到 250mL0.9%氯化钠注射液), 静脉注射给药, 30 分钟注射完毕, 连用 3 天, 进行冲击疗法救治, 取得了成功, 应激性溃疡出血停止, 患者苏醒了过来, 生命体征平稳, 继续按上述方案输注复方氨基酸注射液 500ml + 维生素 B6 6g + 维生素 C 2g, 4 小时输液完毕, 连续使用 5 天, 患者病情好转。

实施例 3: 药物组合物制备例

一种药物组合物, 其组分为含有 5 种氨基酸的复方氨基酸注射液 (其中 L-鸟氨酸含量为 1.5g, L-天冬氨酸的含量为 2.5g, L-精氨酸的含量为 8.5g, L-丝氨酸的含量为 3.8g, L-苏氨酸的含量为 4.6g), Vit B6 8g。

实施例 4: 药物组合物制备例

一种药物组合物, 其组分为复方氨基酸注射液 500mL (含有: L-鸟氨酸 3.5g, 天冬氨酸 2.50g, 精氨酸 8.80g, 异亮氨酸 8.80g, 亮氨酸 13.60g, 赖氨酸 7.51g, 蛋氨酸 1.20g, 苯丙氨酸 1.60g, 苏氨酸 4.60g, 色氨酸 1.50g, 缬氨酸 10.60g, 组氨酸 4.70g, 甘氨酸 6.30g, 丙氨酸 8.30g, 脯氨酸 7.10g, 天冬酰胺 0.48g, 半胱氨酸 0.59g, 谷氨酸 5.70g, 丝氨酸 3.70g, 酪氨酸 0.67g), Vit B6 3-10g, Vit C 1-3g, 维生素加入到 0.9%氯化钠注射液 250mL。

实施例 5: 药物组合物制备例

一种药物组合物, 其组分为复方氨基酸注射液 500mL (含有: L-鸟氨酸 4.5g, 天冬氨酸 2.80g, 精氨酸 8.30g, 异亮氨酸 6.50g, 亮氨酸 12.00g, 赖氨酸 7.50g, 蛋氨酸 1.60g, 苯丙氨酸 1.40g, 色氨酸 1.80g, 缬氨酸 10.60g, 组氨酸 4.80g, 甘氨酸 6.20g, 丙氨酸 8.50g, 脯氨酸 7.10g, 天冬酰胺 0.48g, 谷氨酸 5.70g, 丝氨酸 3.70g, 酪氨酸 0.67g), Vit B6 3-10g, VitB1 1~2mg, VitB2 1~2mg, VitB3 10~20mg, 泛酸 3~5mg, 生物素 0.1~0.2mg, 叶酸 0.1~0.4mg, VitB12 2~6 μ g; Vit C 1-3g, 维生素加入到 5%葡萄糖氯化钠注射液 250mL 中。

实施例 6: 药物组合物制备例

一种药物组合物, 其组分为复方氨基酸注射液 500mL (含有: L-鸟氨酸 2.5g, 天冬氨酸 2.50g, 精氨酸 8.80g, 异亮氨酸 6.80g, 亮氨酸 11.50g, 赖氨酸 7.50g, 蛋氨酸 1.60g, 苯丙氨酸 1.30g, 苏氨酸 4.40g, 色氨酸 1.70g, 组氨酸 4.60g, 甘氨酸 6.30g, 丙氨酸 8.30g, 脯氨酸 6.20g, 天冬酰胺 0.60g, 半胱氨酸 0.80g, 谷氨酸 5.70g, 丝氨酸 3.70g, 酪氨酸 1.10g), VitB1 1~2mg, VitB2 1~2mg, Vit B6 3-10g, Vit C 1-3g, 维生素加入到 5%葡萄糖氯化钠注射液 250mL。

权利要求书

1、一种用于治疗凝血障碍出血的药物组合物，其特征是每单位该药物组合物中含有：L-鸟氨酸 0.5~8g，天冬氨酸 1~5g，精氨酸 3~10g，维生素 B6 3-10g。

2、根据权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于每单位该药物组合物中还含有下列物质中的一种或多种：异亮氨酸，亮氨酸，赖氨酸，蛋氨酸，苯丙氨酸，苏氨酸，色氨酸，缬氨酸，组氨酸，甘氨酸，丙氨酸，脯氨酸，天冬酰胺，半胱氨酸，谷氨酸，丝氨酸，酪氨酸，VitB1，VitB2，VitB3，泛酸，生物素，叶酸，VitB12，维生素 C；

其中：氨基酸的用量分别是：异亮氨酸 3~10g，亮氨酸 5~15g，赖氨酸 3~10g，蛋氨酸 0.5~3g，苯丙氨酸 0.5~3g，苏氨酸 3~10g，色氨酸 0.5~3g，缬氨酸 5~15g，组氨酸 3~8g，甘氨酸 3~8g，丙氨酸 3~10g，脯氨酸 3~8g，天冬酰胺 0.1~3g，半胱氨酸 0.1~3g，谷氨酸 3~10g，丝氨酸 0.5~5g，酪氨酸 0.1~3g；B 族维生素的用量分别是：VitB1 1~2mg，VitB2 1~2mg，VitB3 10~20mg，泛酸 3~5mg，生物素 0.1~0.2mg，叶酸 0.1~0.4mg，VitB12 2~6 μ g；维生素 C 1-3g。

3、根据权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于该药物组合物还含有适量的 5%葡萄糖氯化钠注射液或 0.9%氯化钠注射液。

4、权利要求 1、2 或 3 所述的药物组合物在制备治疗凝血障碍出血的药物中的应用。

5、一种因凝血障碍而出血的患者的救治方法，其特征是在适当时间内输注权利要求 1、2 或 3 所述的药物组合物。

6、根据权利要求 5 所述的治疗方法，其特征在于轻度出血的患者每日使用 0.5~1 单位权利要求 1、2 或 3 所述的药物组合物，静脉输液给药，30 分钟-6 小时输液完毕，连续使用 1-9 天；

重度出血的患者，每日使用 0.5~1 单位权利要求 1、2 或 3 所述的药物组合物，静脉注射给药，20-30 分钟注射完毕，连续使用 1-5 天，待症状改善后采用同上述轻度患者的治疗方法；

特重度出血的患者，每日使用 1~2 单位权利要求 1、2 或 3 所述的药物组合物，中心静脉快速给药，10-15 分钟注射完毕，连续使用 1-5 天，待症状改善后采用同上述轻度患者的治疗方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/079678

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT(Cprs), CTCMPD , CNKI Full-Text database, Chinese Medicine Abstract, WPI, EPODOC, Embase; arginine, aspartic, ornithine, vitamin B6, vitamin B

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN1640396A(QIFANG PHARM IND CO LTD GUANGDON) 20 July 2005(20. 07. 2005), description, page 8	1-6

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&”document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
19 April 2011(19. 04. 2011)

Date of mailing of the international search report
19 May 2011 (19.05.2011)

Name and mailing address of the ISA/CN
The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer
LEI, Yaolong
Telephone No. (86-10)62411119

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2010/079678

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN1640396A	20. 07. 2005	NONE	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/079678

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/4415(2006.01)i

A61K 31/198(2006.01)i

A61K 31/405(2006.01)i

A61K 31/4172(2006.01)i

A61K 31/401(2006.01)i

A61K 31/197(2006.01)i

A61K 31/375(2006.01)i

A61K 31/51(2006.01)i

A61K 31/525(2006.01)i

A61K 31/455(2006.01)i

A61K 31/4188(2006.01)i

A61K 31/519(2006.01)i

A61K 31/714(2006.01)i

A61P 7/04(2006.01)i

A. 主题的分类 <p style="text-align: center;">参见补充页</p> 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) IPC: A61K, A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNPAT(Cprs), 中国药物专利数据库(CTCMPD), CNKI, 中国药学文摘, WPI, EPODOC, Medline, Embase, CA, STN; 氨基酸, 氨基酸, 维生素 B, 吡哆, 鸟氨酸, 冬氨酸, 精氨酸, arginine, aspartic, ornithine, vitamin B6, vitamin B		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN1640396A(广东奇方药业有限公司) 20. 7 月 2005(20. 07. 2005), 说明书第 8 页	1-6
<input type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 <p style="text-align: center;">19. 04 月 2011(19. 04. 2011)</p>		国际检索报告邮寄日期 <p style="text-align: center;">19.5 月 2011 (19.05.2011)</p>
ISA/CN 的名称和邮寄地址: 中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451		受权官员 <p style="text-align: center;">雷耀龙</p> 电话号码: (86-10) 62411119

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a), 对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下:

1. 权利要求: 5-6
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题, 即:
权利要求 5-6 所要求保护的方法为治疗人体或动物体的方法 (条约第17(2)(a)(i)和细则第39.1(iv) PCT), 但是审查员还是针对权利要求 5-6 所宣称的药物组合物的作用进行了检索。
2. 权利要求:
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分, 以致不能进行任何有意义的国际检索,
具体地说:
3. 权利要求:
因为它们是从属权利要求, 并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明, 即:

1. 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费, 本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。
2. 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索, 本单位未通知缴纳任何附加费。
3. 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费, 本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。
具体地说, 是权利要求:
4. 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此, 本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明; 包含该发明的权利要求是:

关于异议的说明: 申请人缴纳了附加检索费, 同时提交了异议书, 适用时, 缴纳了异议费。
 申请人缴纳了附加检索费, 同时提交了异议书, 但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。
 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2010/079678

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1640396A	20. 07. 2005	无	

A. 主题的分类:

A61K 31/4415(2006. 01)i
A61K 31/198(2006. 01)i
A61K 31/405(2006. 01)i
A61K 31/4172(2006. 01)i
A61K 31/401(2006. 01)i
A61K 31/197(2006. 01)i
A61K 31/375(2006. 01)i
A61K 31/51(2006. 01)i
A61K 31/525(2006. 01)i
A61K 31/455(2006. 01)i
A61K 31/4188(2006. 01)i
A61K 31/519(2006. 01)i
A61K 31/714(2006. 01)i
A61P 7/04(2006. 01)i