

公告本

修正

補充

本 76 年 1 月 14 日

申請日期	84.1.24
案 號	84100595
類 別	A61K31/195, 31/70

A4

C4

453879

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	含有麥芽糊精及胺基酸之腹膜透析組成物
	英 文	PERITONEAL DIALYSIS COMPOSITION CONTAINING MALTODEXTRINS AND AMINO ACIDS
二、發明 人 創 作	姓 名	1.里奧.馬蒂斯 5.柏納得.佛勒 2.朗.柏克 3.泰.沙克列 4.李W.韓德生
	國 籍	1.2.3.4.美國 5.法國
三、申請人	住、居所	1.美國,伊利諾州60047,長溝,老木場廣場5524號 2.美國,伊利諾州60004,阿靈頓高地,北米契爾2914號 3.美國,伊利諾州60035,高地公園,凱微大道1236號 4.美國,伊利諾州60045,湖邊森林,北謝若丁大道725號 5.法國,科馬68000,荷發許路11號
	姓 名 (名稱)	巴克斯特國際公司
三、申請人	國 籍	美 國
	住、居所 (事務所)	美國,伊利諾州60015,鹿場,巴克斯特公園路1號
三、申請人	代 表 人 姓 名	A.格拉德.西克

453879

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6

B6

本案已向：

美國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權
1994.01.21 8/184,813

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

五、發明說明(/)

發明背景

本發明概括地有關腹膜透析。更特定言之，本發明係有關腹膜透析液。

使用透析法來支持腎功能已衰減到其腎不再充分地發生功能的地步之病人係已知者。有兩種主要的透析方法已付諸使用：血液透析(hemodialysis)；及腹膜透析(peritoneal dialysis)。血液透析利用人工腎透析機供病人血液通過。機器中的膜作為人工腎並清理血液。血液透析為體外清理，需要特殊的機械。所以，血液透析具有某些固有缺點。

腹膜透析係為克服與血液透析相關聯的某些缺點而發展出來的。於腹膜透析中，係用病人自己的腹膜作為半滲透膜。腹膜係因為在該體腔膜襯裡中含有大數目的血管和微血管而能夠作為天然的半透膜。

於腹膜透析中，係利用導管將透析溶液導到腹腔內。於充足時間之後，於透析液與血液之間達到溶質交換，經由提供血液到透析液的適當滲壓梯度，可達到流體脫除而使水從血液中流出來。如此可使血液回復適當的酸鹼，電解質和流體平衡，而透析液則僅經由導管從體腔排出。

腹膜透析有許多優點。不過，其所遭遇到的困難之一為提供包含適當滲透劑的透析液。其所需求者為達到充分的滲透梯度。為了達到滲透梯度，要使用滲透劑。滲透劑可維持住促使水分和毒性物質輸送通過腹膜進入透析液所

五、發明說明(2)

需的滲透梯度。

為了成為適用者，該滲透劑需要達到至少一些標準。第一，其必須為無毒性且實質地具生物惰性者。不過，該劑必須為可代謝者。該劑絕不可以迅速地通過腹膜而進入血液。經由達到這些準則，即可維持最大的超濾梯度，且亦可防止非所要物質的毒性或在血液內蓄積。

據信現行所用物質尚無滿足該等作為透析液中的滲透劑所需準則者。現今使用最廣的滲透劑為右旋糖(dextrose)。右旋糖相當安全且在其進入血液中之後易於代謝。

不過，右旋糖所遭遇的問題之一為其會被血液迅速地從透析液中攝取掉。因為右旋糖可迅速地穿過腹膜，所以在兩到三小時的灌輸內，該滲透梯度即分散掉。如此可能引起超濾方向逆反，使得在趨近供交換所用時間結束時，促成透析液再吸收水份。

有關右旋糖的另一項考慮為因為其可被血液迅速地攝取，所以其可能代表大比例的病人能量攝取。於非糖尿病病人體內，此點可能不重要。不過，對於其葡萄糖容限度已受損之病人，此點可能代表一項嚴重的代謝負荷。右旋糖對於具有高血糖症的患者或肥胖者也可能引起問題。

右旋糖所經歷的另一項問題係有關透析液之製備。透析液，類似其他醫學產品和溶液者，典型地係經由加熱來滅菌。可惜地，在生理 pH 下，右旋糖的加熱滅菌會促使右旋糖發生焦糖化。為了抵消該問題，已知作法為將透

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(3)

析液的 pH 值調整在 5 至 5 範圍內於該低 pH 下，右旋糖在加熱時的焦糖化會達到最低。不過，據信這種低 pH 可能為造成某些病人在透析液流入時發生疼痛之原因。此外，溶液的低 pH 值可能引起其他問題，如，可能引起腹膜宿主防衛。

為了解決某些上述考慮，有許多物質已被提出來作為右旋糖的替代物。據信，現時可得到的該等提出物質中沒有一種係經證明為右旋糖的足夠替代物。

葡萄糖，聚陰離子 (polyanions)，和葡萄糖聚合物等皆被提出來作為右旋糖替代物。因為具有高分子量，所以據信其擴散通過腹膜而進入血液者應該會減低。不過，這些物質所具每單位質量的低滲透活性顯示這些物質在透析液中需要有較大的濃度 (w / v) 以使其具有效用。此外，這些物質的系統吸收，主要是透過淋巴系統，加上其緩慢的代謝，會產生有關這些的劑在長期安全性上的嚴重顧慮。

另外，也有探討小分子量物質者。這些物質包括甘油，山梨糖醇，木糖醇和果糖。不過，這些物質據信會引起許多安全性顧慮，同時不能提供比右旋糖更實質的優點。

右旋糖的另一種吸引人的取代物為胺基酸。短期研究指出胺基酸頗被容忍。不過，因為其具有低分子量，所以其會非常迅速地輸送過腹膜而導致滲透梯度迅速喪失。再者，胺基酸的迅速攝取導致顯著的氮負荷而使胺基酸的使

五、發明說明(4)

用受限於每天一至兩次交換。

最近，多肽已被探討作為潛在類別的滲透劑。據信多肽會具有較緩慢輸送過腹膜的特性因而可在透析液與血液之間維持住長期的滲透梯度。給 Gilchrist et al. 的美國專利第 4,906,616 號和給 Klein 的歐洲專利第 0218900 號都提及用肽作為腹膜透析溶液的滲透劑。這些專利都分別討論到用多肽取代右旋糖。如其所揭示者，多肽是這些配方中所用到的唯一滲透劑。

然而一般認為 Klein 和 Gilchrist 所提出的多肽溶液具有非常有限的臨床用途。雖然其尺寸較大，不過仍然像胺基酸一般，這些多肽組成物會很快地從腹膜被吸收掉。此舉會導致尿毒徵狀。此外，這些含多肽之物質具有產生過敏反應之潛在性，此係因所用多肽的大小之故。

葡萄糖聚合物也已被試用於腹膜透析液中。美國專利第 4,761,237 號即揭示出葡萄糖聚合物在透析液中的用途。EP 0 076 355 揭示一種透析液，其含有傳統的鈉，鈣，鎂，氯離子，乳酸鹽和氫氧化鈉等之電解質組合加上使用葡萄糖聚合物作為滲透劑等而得其所宣稱之改良。EP 0 153 164 揭示一種腹膜透析溶液，其中使用葡萄糖聚合物混合物作為滲透劑。美國專利第 4,886,789 號據信係與 EP 0 153 164 有關聯。

彼等已揭示溶液據認為不能克服全部的上述問題。

五、發明說明(上)

因此之故，有需要找出一種改良的腹膜透析溶液。

發明概述

本發明提出一種改良的透析溶液。該改良透析溶液係使用胺基酸和麥糊精的混合物作為腹膜透析液中的滲透劑。

就這方面，本發明於一實施例中係提出一種膜透析溶液，其中所用滲透劑為約2至6% (w/v) 的麥芽糊精和約0.25至2% (w/v) 的必需與非必需胺基酸混合物。

於一實施例中，該胺基酸包含必需和非必需兩種胺基酸。

於一實施例中，該溶液包括：120至約140毫當量/升的鈉；70至約110 (毫當量/升) 的氯離子；0至約45.00 (毫當量/升) 的乳酸鹽；0至約45.00 (毫當量/升) 的碳酸氫鹽；0至約4.00 (毫當量/升) 的鈣；和0至約4.00 (毫當量/升) 的鎂。

於一實施例中，該麥芽糊精係用澱粉經水解而衍生出者且具有下列組成：

重量平均分子量 (M _w)	10,000 - 16,000道耳吞
數平均分子量 (M _n)	4,000 - 8,000道耳吞
多分散度	1.0 - 4.0
>100,000道耳吞的部份比例	不超過(NMT)1.0%

五、發明說明(6)

單醣，雙醣，三醣	不超過5.0%
分佈	常態
α (1 - 4)	不大於(NLT)90%
鋁(10%溶液)	<10ppb
水溶度	不大於10%(W/V)
pH(10%溶液)	5.0 - 7.0
重金屬	<5 ppm
Dp(聚合度),大於20者	$\geq 75\%$
Dp大於50者	$\geq 50\%$
Dp大於100者	$\geq 25\%$

於一實施例中，該胺基酸含有：

胺基酸	濃度(毫克%)
白胺酸	74 - 112
纈胺酸	100 - 151
蘇胺酸	47 - 71
異白胺酸	61 - 92
離胺酸、HCl	55 - 83
組胺酸	52 - 78
甲硫胺酸	32 - 48
苯丙胺酸	42 - 62
色胺酸	20 - 30
丙胺酸	68 - 103
脯胺酸	43 - 65

五、發明說明(7)

精胺酸	60 - 113
甘胺酸	36 - 55
絲胺酸	48 - 72
酪胺酸	20 - 35
天冬胺酸	55 - 83
穀胺醯胺	55 - 83

於一實施例中，該胺基酸係經選擇得使其具有下列比例者：

苯丙胺酸 / 酪胺酸	1.3 - 3.0
必需胺基酸 / 總胺基酸	0.4 - 0.7

於一實施例中，該麥芽糊精和胺基酸構成溶液中的唯一滲透劑。

於另一實施例中，提出一種腹膜透析液，其包含：

麥芽糊精 (% W / V)	2.0 - 6.0
胺基酸 (% W / V)	0.25 - 2.0
鈉 (毫當量 / 升)	120 - 140
氯離子 (毫當量 / 升)	70 - 110
乳酸根 (毫當量 / 升)	0.0 - 45.0
碳酸氫根 (毫當量 / 升)	0.0 - 45.0
鈣 (毫當量 / 升)	0.0 - 4.0
鎂 (毫當量 / 升)	0.0 - 4.0
p H	6.0 - 7.4

於一實施例中，提出一種提供腹膜透析液所用滲透劑

五、發明說明(8)

之方法，包括下列步驟：選擇兩種組成物作為滲透劑，其中之一具有有等於或大於10,000道耳吞的重量平均分子量且構成該組成物的約2.0至約6.0% (W/V)；及其第二組成物具有等於或低於300道耳吞的分子量且構成該組成物的約0.25至約2.0% W/V。

於本發明方法的實施例中，該滲透劑包括麥芽糊精和胺基酸。

於另一實施例中，提出一種兩部份式的腹膜透析液，其係設計用來供注輸到病人之前才混合用者，該透析液包括：裝在第一結構中的第一部份，含有約2.0至約6.0% (W/V)的麥芽糊精及約4.0至約5.5的pH；裝在第二結構中的第二部份，其中包含胺基酸；及裝在第一或第二結構中的足量下列成份使得第一部份和第二部份混合後，提供下列組成：120至約140 (毫當量/升)的鈉；70.0至110.0 (毫當量/升)的氯離子；0.0至約45.0 (毫當量/升)乳酸根；0.0至約4.0 (毫當量/升)的鈣；及0.0至約4.0 (毫當量/升)的鎂。

於一較佳實施例中，乳酸根加上碳酸氫根的和係在20至約45 (毫當量/升)的範圍內。

本發明的一項優點為其提供一種改良的腹膜透析溶液。

本發明的另一優點為其提供一種供腹膜透析液所用的

五、發明說明(9)

改良滲透劑。

本發明的另一項優點為其提供一種可長期持續超濾的透析液。

再者，本發明的另一項優點為其提出一種大分子量溶質和小分子量溶質之組合。

本發明的另一項優點為其提出增加灌輸體積以提供改良的效率之抉擇。

本發明的另一項優點為其提出滲透劑組合以提供改良的安全性。

再者，本發明的一項優點為其提出平衡的腹膜補充熱量和源氣以改良營養狀態。

另外，本發明的一項優點為其提出具有生理 pH 的溶液以幫助減緩許多腹膜透析患者所經歷的灌輸痛苦。

其次，本發明的一項優點為其提出減低的滲透率 (osmolalities) 加上生理 pH 值以回復腹膜細胞機能。

本發明的其他特性和優點將在本發明較佳實施例的詳細說明和繪圖中予以說明，且可從其中明顯得知。

圖示簡述

圖 1 以圖形說明根據下面所述實驗而得之溶液腹膜體積隨時間的變化關係。

圖 2 係以圖形闡明根據下面所述實驗而得之溶液腹膜體積隨時間的變化關係。

圖 3 係以圖形闡明根據下面所述實驗而得之只使用麥

五、發明說明(10)

芽糊精時的百分吸收率。

圖4係以圖形闡明根據下面所述實驗，使用麥糊精與胺基酸組合所得之百分吸收率。

圖5係以圖形闡明根據下面所述實驗所得溶液性能。
本發明較佳實施例之詳細說明

本發明提出改良的腹膜透析液，其較佳者含有麥芽糊精和胺基酸作為滲透劑。較適當者，該透析液含有明確界定的胺基酸和麥芽糊精之混合物以用為該腹膜透析液中的滲透劑。

如下文將詳細說明者，經由在腹膜透析液中使用胺基酸和麥芽糊精作為滲透劑，即可克服一般滲透劑的缺點。麥芽糊精和胺基酸提供一種可提供低和高兩種分子量的溶質組合之滲透劑。較佳者，其中使用約0.25%至約2% (W/V) 的必需/非必需胺基酸混合物與約2至6 (W/V) 的麥芽糊精作為滲透劑。

較適當者，所用的麥芽糊精係從澱粉水解所衍生者。較佳者，該麥芽糊精具有下列組成：

重量平均分子量 (M _w)	10,000 - 16,000道耳吞
數平均分子量 (M _n)	4,000 - 8,000道耳吞
多分散度	1.0 - 4.0
>100,000道耳吞的部份	不超過(NMT)10%
單醣，雙醣，三醣	不超過5.0%
分佈	常態

五、發明說明(11)

α (1 - 4)	不大於 (NLT) 90%
鋁 (10% 溶液)	<10 ppb
水 溶 度	不大於 10% (W/V)
p H (10% 溶液)	5.0 - 7.0
重 金 屬	<5 ppm
D p (聚合度), 大於 20 者	$\geq 75\%$
D p 大於 40 者	$\geq 50\%$
D p 大於 80 者	$\geq 25\%$

除了麥芽糊精之外，較佳者，該透析液含有具下列組成之必需／非必需胺基酸混合物：

胺 基 酸	濃 度 (毫 克 %)
白 胺 酸	7 4 - 1 1 2
纈 胺 酸	1 0 0 - 1 5 1
蘇 胺 酸	4 7 - 7 1
異 白 胺 酸	6 1 - 9 2
離 胺 酸、H C l	5 5 - 8 3
組 胺 酸	5 2 - 7 8
甲 硫 胺 酸	3 2 - 4 8
苯 丙 胺 酸	4 2 - 6 2
色 胺 酸	2 0 - 3 0
丙 胺 酸	6 8 - 1 0 3
脯 胺 酸	4 3 - 6 5
精 胺 酸	6 0 - 1 1 3

五、發明說明(12)

甘胺酸	36 - 55
絲胺酸	48 - 72
酪胺酸	20 - 35
天冬胺酸	55 - 83
穀胺醯胺	55 - 83

較適當比例

苯丙胺酸 / 酪胺酸 1.3 - 3.0

必需胺基酸 / 總胺基酸 0.4 - 0.7

雖然較佳者係使用麥芽糊精和胺基酸作為滲透劑，不過也可以使用其他高分子量和低分子量組合。據信高分子量組合必須具有大或等於10,000道耳吞的重量平均分子量。低分子量組合必須具有低於或等於300道耳吞的分子量。較適當者，該等組合分別具有在下列範圍內的分子量：約10,000至約16,000道耳吞；及約100至300道耳吞。

舉例而言，但非用以限制者，本發明溶液的例子如下：

麥芽糊精 (% W / V)	2.0 - 6.0
胺基酸 (% W / V)	0.25 - 2.0
鈉 (毫當量 / 升)	120 - 140
氯離子 (毫當量 / 升)	70 - 110
乳酸根 (毫當量 / 升)	0.0 - 45.0
碳酸氫根 (毫當量 / 升)	0.0 - 45.0

五、發明說明(13)

鈣 (毫當量 / 升)	0 . 0 - 4 . 0
鎂 (毫當量 / 升)	0 . 0 - 4 . 0
p H	6 . 0 - 7 . 4

於上列實施例中，彼此不相容的成份可在滅菌時分開而在灌輸前才混合在一起。舉例而言，但非用以限制者，該組成物可以裝在分開的室或容器內，如下所述：

	室 1	室 2
麥芽糊精 (% W / V)	2 - 6.0	
胺基酸 (% W / V)	0.0	0.25-2.0
鈉 (毫當量 / 升)	0 - 300	0 - 300
氯離子 (毫當量 / 升)	0 - 250	0 - 250
乳酸根 (毫當量 / 升)	0 - 100	0 - 100
碳酸氫根 (毫當量 / 升)	0 - 100	0 - 100
鈣 (毫當量 / 升)	0 - 10	0 - 10
鎂 (毫當量 / 升)	0 - 5.0	0 - 5.0
p H	4.0- 5.5	6.0- 7.5

較佳者，室 1 中只裝麥芽糊精。於一實施例中，係將乳酸鹽與麥芽糊精一起裝在室 1 內。

於灌輸到病人腹腔內之前，將兩室的内容物混合。

舉例而言，但非用以限制者，於下文說明腹膜透析的動物模式。經由動物模式，據發現含有大溶質 (mw10,000-16,000道耳吞) 和小溶質 (分子量 100 至 300 道耳吞) 的組合對於腹膜透析病人的流體和溶質輸送係理想者。該實

五、發明說明(14)

驗也可推斷含有組合滲透劑的溶液比含有單獨的任一滲透劑之溶液較為有效。當本發明所定義的組成物中之麥芽糊精係作為大溶液而以前文所述比例與胺基酸一起使用時，經由長期測定每克被吸收滲透劑的超濾所得透析效率上可觀察到意外的益處。請參看圖5。

實施例 1引言

用不同平均分子量的麥芽糊精進行將其作為給普通老鼠施用的腹膜透溶液所含右旋糖的取代滲透劑之研究。此外，也進行使用麥芽糊精／胺基酸組合之其他實驗。

材料準備 1

於這些實驗中使用具有不同酵素水解度的麥芽糊精粉。

製備5% (W/V) 溶液並分析其分子量，滲透率和pH，如下所列：

樣品 ID	重量平均分子量 Mw	(溶透率 / kg)	pH
G6	38000	17	5.3
G17	12700	38	5.1
G29	2400	65	5.2
G40	2000	103	5.3
G17D	21600	30	5.1
G29D	3400	44	5.2

五、發明說明 (15)

製備具下列重量%濃度的個別胺基酸 Leu 8.45%;
 Val 12.27%; Thr 5.36%; Ile 7.00%; Lys 5.45%;
 His 5.91%; Met 3.64%; Phe 4.73%; Trp 2.27%;
 Ala 7.73%; Pro 4.91%; Arg 6.82%; Gly 4.18%;
 Ser 5.45%; Tyr 2.73%; Asp 6.55%; 及 Glu 6.55%。

將麥芽糊精單獨調配或與胺基酸組合調配，如表 1 中所摘列者。於所有溶液成份都溶解之後，將溶液無菌濾過 0.22 微米過濾單元而裝到 Viaflex® 袋中。於每一溶液袋內注射入 ^{14}C 葡聚糖 / 鹽水溶液作為測量腹膜體積的稀釋標示物。

分析各溶液的 pH，滲透率，鈉和氯離子。

表 1

麥芽糊精透析液的組成

	7.5% G17D	7.5% G17	7.5% G29D
成 份			
麥 芽 糊 精 (克 / 升)	75	75	75
胺 基 酸 摻 合 物 (克 / 升)			

五、發明說明(16)

特 定 成 份			
鈉 (毫 當 量 / 升)	132	132	132
氯 離 子 (毫 當 量 / 升)	96	96	96
乳 酸 根 (毫 當 量 / 升)	40	40	40
鈣 (毫 當 量 / 升)	3.5	3.5	3.5
鎂 (毫 當 量 / 升)	0.5	0.5	0.5
總 電 解 質 (毫 當 量 / 升)	272	272	272
分 析 成 份			
滲 透 率 (mosm/kg)	302	322	352

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (17)

p H	5.1	5.1	5.1
鈉 (毫 當 量 / 升)	126	126	126
氯 離 子 (毫 當 量 / 升)	96	96	96
麥 芽 糊 精 GPC			
平 均 分 子 量	21,600	12,700	3,400

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

	7.5% G29D	3% G17D/ 0.75% AAs	3% G17D/ 0.75% AAs
成 份			
麥 芽 糊 精 (克 / 升)	75	30	30

五、發明說明(18)

胺基酸摻合物(克/升)		7.5	7.5
特定成份			
鈉(毫當量/升)	132	132	132
氯離子(毫當量/升)	96	96	96
乳酸根(毫當量/升)	40	40	40
鈣(毫當量/升)	3.5	3.5	3.5
鎂(毫當量/升)	0.5	0.5	0.5
總電解質(毫當量/升)	272	272	272
分析成份			
滲透率 (mosm/kg)	374	327	333

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

紙

五、發明說明(19)

p H	5.1	7.0	7.0
鈉(毫當量/升)	126	123	126
氯離子(毫當量/升)	96	93	96
麥芽糊精 GPC			
平均分子量	2,400	21,600	12,700

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

	3%G29D/ 0.75% AAs	1% AA	4%G17D/1% AAs	4% G17/ 1% AAs
成 份				
麥芽糊精(克/升)	30		40	40

五、發明說明(20)

胺基酸摻合物(克/升)	7.5	10	10	10
特定成份				
鈉(毫當量/升)	132	132	132	132
氯離子(毫當量/升)	96	96	96	96
乳酸根(毫當量/升)	40	40	40	40
鈣(毫當量/升)	3.5	3.5	3.5	3.5
鎂(毫當量/升)	0.5	0.5	0.5	0.5
總電解質(毫當量/升)	272	272	272	272
分析成份				

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(21)

滲透率(mOsm/kg)	342	335	360	370
pH	7.0	7.0	7.0	7.0
鈉(毫當量/升)	130	132	131	132
氯離子(毫當量/升)	100	99	99	100
麥芽糊精GPC				
平均分子量	3,400		21,600	12,700

實驗程序7. 5%麥芽糊精單獨施用

給重300-370克的雄Spragur-Dawley老鼠(Harlan Spragur Dawelet Inc., Indianapolis, Indiana)於每個處理天期間給用7.5 (w/v) 麥芽糊精溶液(n=6/組)。於溶液注射之前,經由尾部靜脈採取1.5毫升基線血樣。於12,000×g離心10分鐘以分離出血漿並予以冷凍保存。

五、發明說明 (72)

於所定處理天數，稱取每隻老鼠的重量，以 Metafane 吸入法予以麻醉，將腹部毛刮掉，並用 23 號針腹膜內注射進透析液（90 毫升／公斤）。於注射前，將透析液熱到室溫。該透析液（25 - 35 毫升）含有約 $1 \mu\text{Ci}^{14}$ 葡聚糖作為測量腹膜體積的稀釋標示物。

讓老鼠回復並使其自由飲用水。於持續期間的 2 和 4 小時分別收集透析液樣品（0.2 毫升）並予以冷凍。另外採取一份 2 小時血樣以測定豚與肌肝的透析液對血漿比例（D / P）。

於 8 小時持續期間結束時，經由尾部動脈採集 2 毫升血樣，分離血漿並予以冷凍、之後，經由尾部靜脈注射 T - 61 溶液使老鼠安死。立即經由中線切開法將腹腔打開，收集透析液，並以重量記錄體積。將 5 毫升透析樣冷凍保存以供後續分析。

3 % 麥芽糊精 / 0.75 % 胺基酸

透析程序為如上文所述者，用重 270 - 400 克的 Sprague-Dawley 老鼠進行。於兩天處理期間，給老鼠施用 3 % 麥芽糊精 / 0.75 % 胺基酸溶液或 4.25 % 右旋糖 Diameal 溶液（n = 6 / 組）。

4 % 麥芽糊精 / 1 % 胺基酸

透析程序為如上文所述者，用重 350 - 380 克的 Sprague-Dawley 老鼠進行。於一天處理期間，給老鼠使用 4 % 麥芽糊精 / 1 % 胺基酸溶液或只施用 1 胺基酸（n =

五、發明說明 (73)

6 / 組)。

樣品分析

滲透率 (Osmolality)

對所有透析溶液以冰點降低 (freezing point depression) 法分析其滲透率。 (Osmometer Advanced Instruments Model 3 Mo)。

1.4 C 葡聚糖

對所有透析液樣品分析放射標示葡聚糖。於 7 毫升玻璃閃爍管瓶所裝 1 毫升水中加入 0.1 或 0.05 毫升透析液樣品。加入 3 毫升的 Ready Gel Scientillation 調合物 (Cocktail) (Beckman) 並振盪該管瓶直到膠凝為止。於 Beckman Scientillation Counter Model LS 5000TD 上計數該等樣品。

麥芽糊精

經由酵素水解成自由葡萄糖以分析新鮮和廢餘透析液樣品的麥芽糊精含量。取 50 微升透析液樣品與 950 微升的 0.6 毫克 / 毫升澱粉葡萄糖苷酶 (amylglucosidase) / 0.01M 乙酸鈉溶液在 55 °C 下一起溫置一小時。然後用下述方法分析水解溶液中的葡萄糖：用己糖激酶 (hexokinase) 催化葡萄糖磷酸化反應。於葡萄糖 - 6 - 磷酸脫氫酶所催化的偶合反應中，NAD 被還原成 NADH。所得吸光度變化正比於葡萄糖濃度。

BUN / 肌酐

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (✓)

於 Boehringer Mannheim/Hitachi 704 分析儀上分析血漿和透透析液樣品。

BUN

利用脲酶 (urease) 的作用水解脲。於一偶合反應中，將 NADH 氧化成 NAD。所得吸光度變化正比於脲的濃度。

肌酸酐 / P a p

用肌酸酐酶 (creatinase) 將肌酸酐轉化成肌酸。用肌酸酶 (creatinase) 將肌酸轉化成冗胺酸。用肌胺酸氧化酶 (sarcosine oxidase) 將肌胺酸氧化而產生過氧化氫，其用於指示劑反應中形成紅色苯并醌亞胺染料 (benzoquinoneimine dye)。

結果

根據樣品分析進行下列計算：

淨超濾 (Net ultrafiltration)

對所有老鼠在 8 小時持續期後，以灌輸體積與 8 小時透析結束時的體積之間的差值測定其淨超濾。

腹膜體積

根據持續期間透析液中的 ^{14}C 葡聚糖消失估計在 2 和 4 小時的透析液體積。於時間 t 的腹膜內體積估計係根據下面的方程式計算而得：

五、發明說明 (75)

$$Vt = \frac{DPM \text{ in} - [DPM \text{ in} - DPM \text{ out}] * t}{8 \times Ct / W}$$

式中

D p M in = 灌乾體積 × C¹⁴ 葡聚糖濃度

D p M out = 在 8 小時排出的體積 × C¹⁴ 葡聚糖濃度

C t = 時間 t 的 × C¹⁴ 葡聚糖濃度

W = 體重 (公斤)

圖 1 和圖 2 中以圖形顯示出體積變化曲線。其中加入先前研究用 2.5% Dextrose Dianeal (n = 11) 所得體積變化曲線以作為經歷對照。

透析液滲透率

測定在 2, 4, 和 8 小時的滲透率結果,

滲透劑的吸收率

用下面的方程式測定每一時間間隔的吸收率 (%) :

$$\frac{[Vo * Co] - [Vt * Ct]}{[Vo * Co]} * 100$$

式中 :

V o = 已灌輸體積 (毫升)

C o = t = 0 時的滲透劑濃度 (克 / 分升)

V t = 在時間 t 的體積 (毫升)

C t = 在時間 t 的濃度 (克 / 分升)

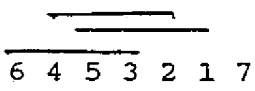
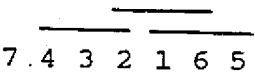
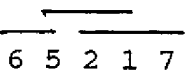
註：根據¹⁴C 葡聚糖稀釋率估計在 2 和 4 小時的體積。

於 8 小時處測定組合施用麥芽糊精時的百分吸收率。

結果

五、發明說明 (26)

對本研究所產生的數據進行 Tukey 氏統計分析，如所示者以 $\alpha = 0.05$ 評估具統計意義的組平均值。相同系下的平均值沒有明顯地差異。

參 數	等 級 (高 到 低)
淨 超 濾	
吸 收 率 (8 小 時)	
淨 超 濾 / 被 吸 收 克 數	

其中：1 = 7.5% G 1 7 D

2 = 7.5% G 1 7

3 = 7.5% G 2 9 D

4 = 7.5% G 2 9

5 = 4% G 1 7 D + 1% A A

6 = 4% G 1 7 + 1% A A

7 = 2.5% Dextrose Dianeal

結 論

圖 1 - 5 以圖形闡明所得結果。

單獨施用時，葡萄糖聚合物雖有較低的起始滲透率，但比 2.5% Dianeal® 而言，產生增加的 8 小時排放體積

五、發明說明(27)

。加入 1 % 胺基酸可使產生相同 8 小時淨超濾所需的葡萄糖聚合物量減少 46 %。

在 8 小時結束時的百分吸收率上，葡萄糖聚合物比淨用葡萄糖的結果明顯較為低。添加胺基酸不會改變被吸收的葡萄糖聚合物百分比。組合溶液 (Gp = 胺基酸) 可提供較高的淨超濾每克被吸收滲透劑。

必須了解者，諳於此技者明顯可知曉本文所述本發明較佳實施例的各種變化和修改。這種變化和修改可以在不遠離本發明旨意和範圍且不減低其所具優點之下完成。因此，這些變化和修改都要為後附申請專利範圍所涵蓋。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

含有麥芽糊精及胺基酸之腹膜透析組成物
一種腹膜透析液，其含有作為滲透劑的約2.0至約6.0% (W/V) 之麥芽糊精及約0.25至約2.0% (W/V) 的胺基酸。該腹膜透析液也包括其他成份，例如鈉，氯化物，乳酸鹽，碳酸氫鹽，鈣，和鎂等。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

英文發明摘要(發明之名稱:)

**PERITONEAL DIALYSIS COMPOSITION CONTAINING
MALTODEXTRINS AND AMINO ACIDS**

A peritoneal dialysis solution comprising as osmotic agents approximately 2.0 to about 6.0% (w/v) maltodextrins and approximately 0.25 to about 2.0% (w/v) amino acids. The peritoneal dialysis solution will also include other components such as sodium, chloride, lactate, bicarbonate, calcium, and magnesium.

六、申請專利範圍

1. 一種腹膜透析組成物，其含有作為滲透劑的下列成份：

2.0 至 6.0% (w/v) 的麥芽糊精，其中該麥芽糊精具有下述組成：

重量平均分子量 (Mw)	10,000 - 16,000 道耳吞
數平均分子量 (Mn)	4,000 - 8,000 道耳吞
多分散度	1.0 - 4.0
>100,000 道耳吞的部份比例	不超過 (NMT) 10%
單醣，雙醣，三醣	不超過 5.0%
分佈	常態
α (1-4)	不大於 (NLT) 90%
鋁 (10% 組成物)	< 10 ppb
水溶度	不大於 10% (w/v)
pH (10% 組成物)	5.0 - 7.0
重金屬	< 5 ppm
DP (聚合度), 大於 20 者	$\geq 75\%$
DP 大於 50 者	$\geq 50\%$
DP 大於 100 者	$\geq 25\%$;

及 0.25 至 2.0% (w/v) 的胺基酸。

2. 如申請專利範圍第 1 項之腹膜透析組成物，其中該胺基酸包含必需和非必需兩種胺基酸。

3. 如申請專利範圍第 1 項之腹膜透析組成物，其包含鈉，氯離子，乳酸根，碳酸氫根，鈣，和鎂。

六、申請專利範圍

4. 如申請專利範圍第1項之腹膜透析組成物，其中該組成物包含：

- 120至 140 (毫當量/升) 的鈉；
- 70至 110 (毫當量/升) 的氯離子；
- 0至 45.00 (毫當量/升) 的乳酸根；
- 0至 45.00 (毫當量/升) 的碳酸氫根；
- 0至 4.00 (毫當量/升) 的鈣；及
- 0至 4.00 (毫當量/升) 的鎂。

5. 如申請專利範圍第1項之腹膜透析組成物，其中該組成物的pH值為6.0至7.4。

6. 一種腹膜透析組成物，其含有作為滲透劑的下列成份：2.0至6.0% (w/v) 的麥芽糊精及0.25至2.0% (w/v) 的胺基酸，該胺基酸包括：

胺基酸	濃度(毫克%)
白胺酸	74-112
纈胺酸	100-151
蘇胺酸	47- 71
異白胺酸	61- 92
離胺酸、HCl	55- 83
組胺酸	52- 78
甲硫胺酸	32- 48
苯丙胺酸	42- 62
色胺酸	20- 30

六、申請專利範圍

丙胺酸	68-103
脯胺酸	43- 65
精胺酸	60-113
甘胺酸	36- 55
絲胺酸	48- 72
酪胺酸	20- 35
天冬胺酸	55- 83
穀胺醯胺	55- 83

7. 如申請專利範圍第6項之腹膜透析組成物，其中該麥芽糊精具有下述組成：

重量平均分子量 (Mw)	10,000 - 16,000道耳吞
數平均分子量 (Mn)	4,000 - 8,000道耳吞
多分散度	1.0 - 4.0
>100,000道耳吞的部份比例	不超過 (NMT) 10%
單醣，雙醣，三醣	不超過 5.0%
分佈	常態
α (1-4)	不大於 (NLT) 90%
鋁 (10% 組成物)	< 10 ppb
水溶度	不大於 10% (w/v)
pH (10% 組成物)	5.0 - 7.0
重金屬	< 5 ppm
DP (聚合度), 大於 20者	$\geq 75\%$
DP 大於 50者	$\geq 50\%$

六、申請專利範圍

D P 大於 100 者 $\geq 25\%$

8. 如申請專利範圍第 6 項之腹膜透析組成物，其中環糊精係澱粉水解所衍生者。

9. 如申請專利範圍第 1 項之腹膜透析組成物，其中該胺基酸係經選擇得使其具有下列比例者：

苯丙胺酸 / 酪胺酸 1.3-3.0

必需胺基酸 / 總胺基酸 0.4-0.7

10. 如申請專利範圍第 1 項之腹膜透析組成物，其中該麥芽糊精和胺基酸構成僅有的滲透劑成份。

11. 一種腹膜透析組成物，其包含：

麥芽糊精 (% w/v) 2.0- 6.0

胺基酸 (% w/v) 0.25- 2.0

鈉 (毫當量 / 升) 120- 140

氯離子 (毫當量 / 升) 70- 110

乳酸根 (毫當量 / 升) 0.0- 45.0

碳酸氫根 (毫當量 / 升) 0.0- 45.0

鈣 (毫當量 / 升) 0.0- 4.0

鎂 (毫當量 / 升) 0.0- 4.0

p H 6.0- 7.4

12. 如申請專利範圍第 11 項之腹膜透析組成物，其中該麥芽糊精係澱粉經水解所衍生者且具有下列組成：

重量平均分子量 (MW) 10,000 - 16,000 道耳吞

數平均分子量 (Mn) 4,000 - 8,000 道耳吞

六、申請專利範圍

多分散度	1.0 - 4.0
>100,000道耳吞的部份比例	不超過 (NMT) 10%
單醣，雙醣，三醣	不超過 5.0%
分佈	常態
α (1 - 4)	不大於 (NLT) 90%
鋁 (10% 組成物)	< 10 ppb
水溶度	不大於 10% (w/v)
p H (10% 組成物)	5.0 - 7.0
重金屬	< 5 ppm
D P (聚合度), 大於 20者	$\geq 75\%$
D P 大於 50者	$\geq 50\%$
D P 大於 100者	$\geq 25\%$

13. 如申請專利範圍第 11 項之腹膜透析組成物，
其中該胺基酸包含：

<u>胺基酸</u>	<u>濃度 (毫克%)</u>
白胺酸	74-112
纈胺酸	100-151
蘇胺酸	47- 71
異白胺酸	61- 92
離胺酸、H C l	55- 83
組胺酸	52- 78
甲硫胺酸	32- 48
苯丙胺酸	42- 62

六、申請專利範圍

色胺酸	20-30
丙胺酸	68-103
脯胺酸	43-65
精胺酸	60-113
甘胺酸	36-55
絲胺酸	48-72
酪胺酸	20-35
天冬胺酸	55-83
穀胺醯胺	55-83

14. 如申請專利範圍第11項之腹膜透析組成物，其中該胺基酸係經選擇得使其具有下列比例者：

苯丙胺酸／酪胺酸	1.3-3.0
必需胺基酸／總胺基酸	0.4-0.7

15. 如申請專利範圍第11項之腹膜透析組成物，其中該麥芽糊精和胺基酸構成唯一的滲透劑。

16. 一種兩部份式腹膜透析組成物，其係設計用來在灌輸到病人體內之前將其混合者，其包含：

裝在第一結構內的第一部份，包含2.0至6.0% (w/v) 的麥芽糊精且具有4.0至5.5之pH值；

裝在第二結構內的第二部份，包含胺基酸；及

裝在第一或第二結構中的足量下列成份使其在第一部份與第二部份混合後，提供下列組成：120至140 (毫當量／升) 的鈉；70.0至110.00 (毫當量／升) 的氯離子；

六、申請專利範圍

0.0 至 5.0 (毫當量 / 升) 的乳酸根 ; 0.0 至 45.0 (毫當量 / 升) 的碳酸氫根 ; 0.0 至 4.0 (毫當量 / 升) 的鈣 ; 及 0.0 至 4.0 (毫當量 / 升) 的鎂。

17. 如申請專利範圍第 16 項之兩部份式腹膜透析組成物，其中該第一和第二兩結構為單一容器內的兩個分開的室。

18. 如申請專利範圍第 16 項之兩部份式腹膜透析組成物，其中包含第一和第二部份的混合物之所得組成物具有之 0 至 7.4 的 pH 值。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

圖 1

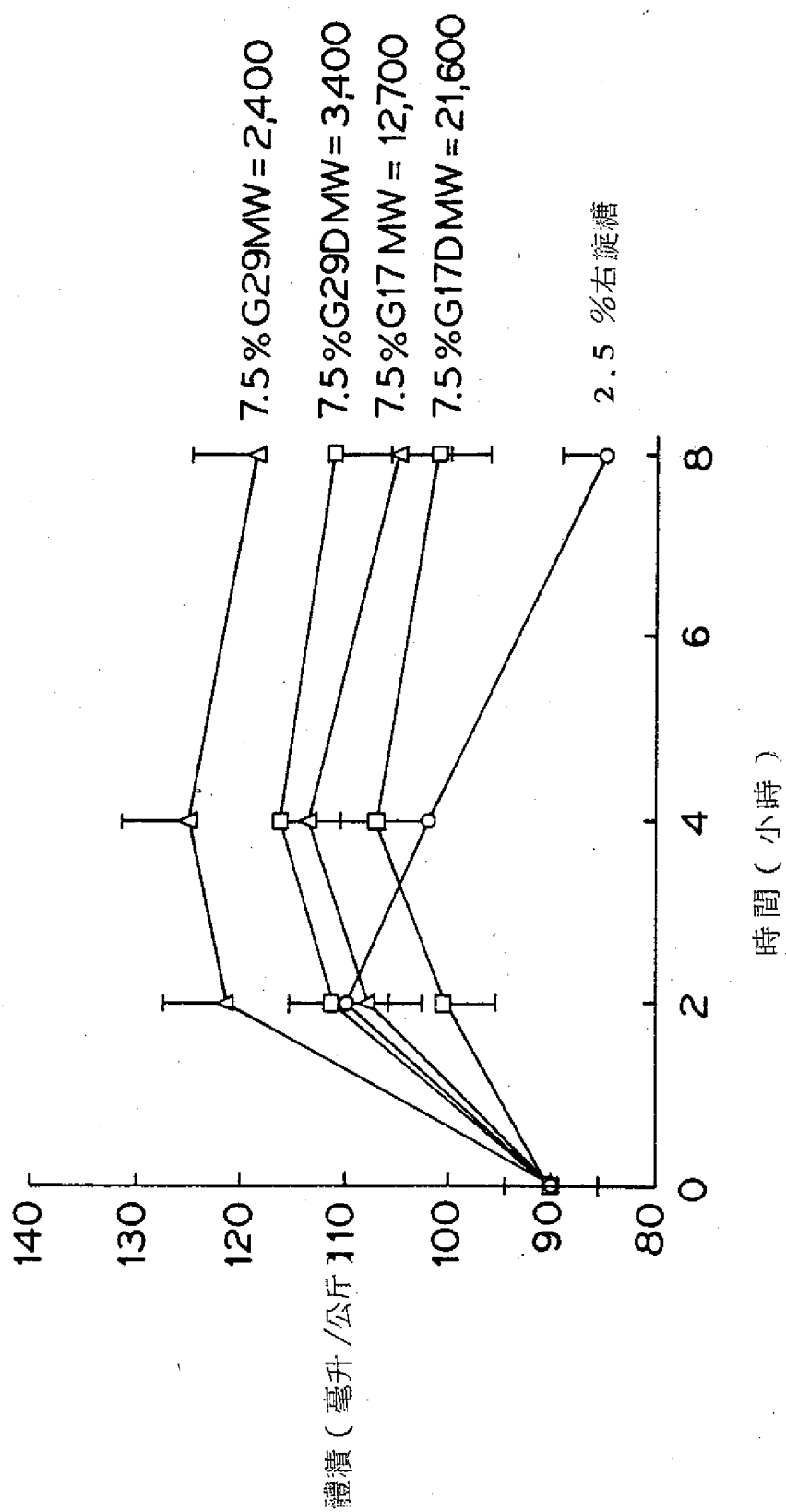


圖 2

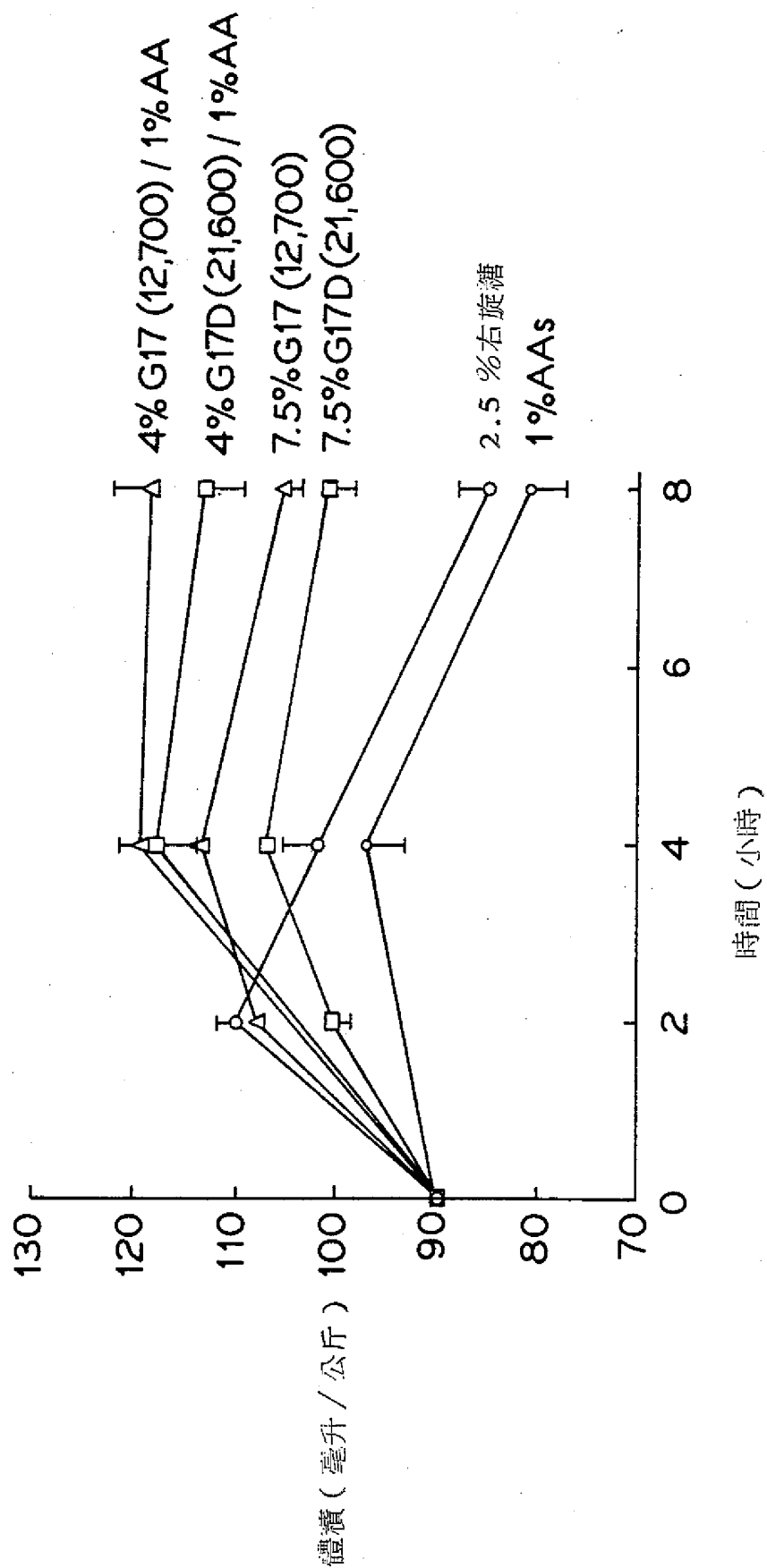


圖 3

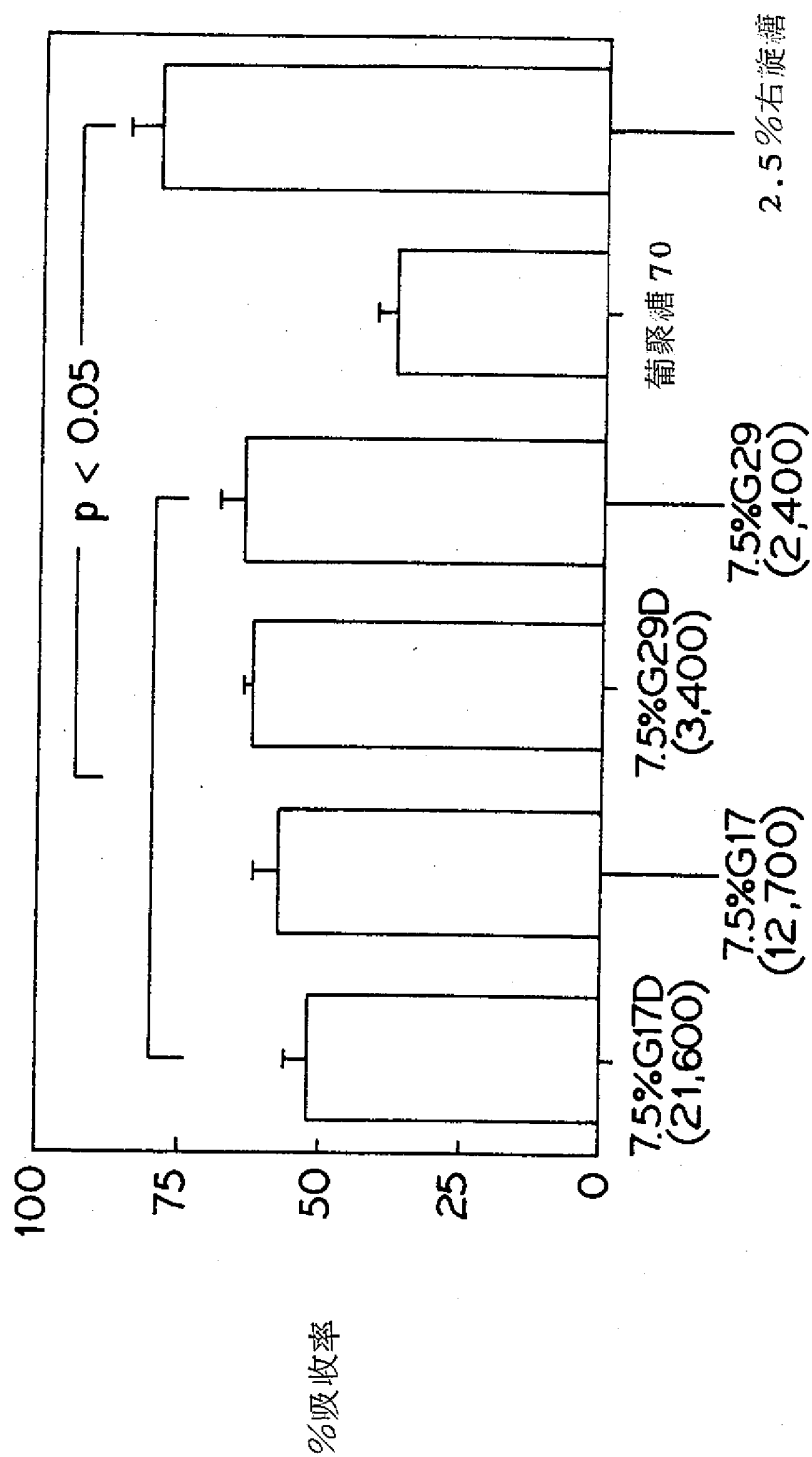
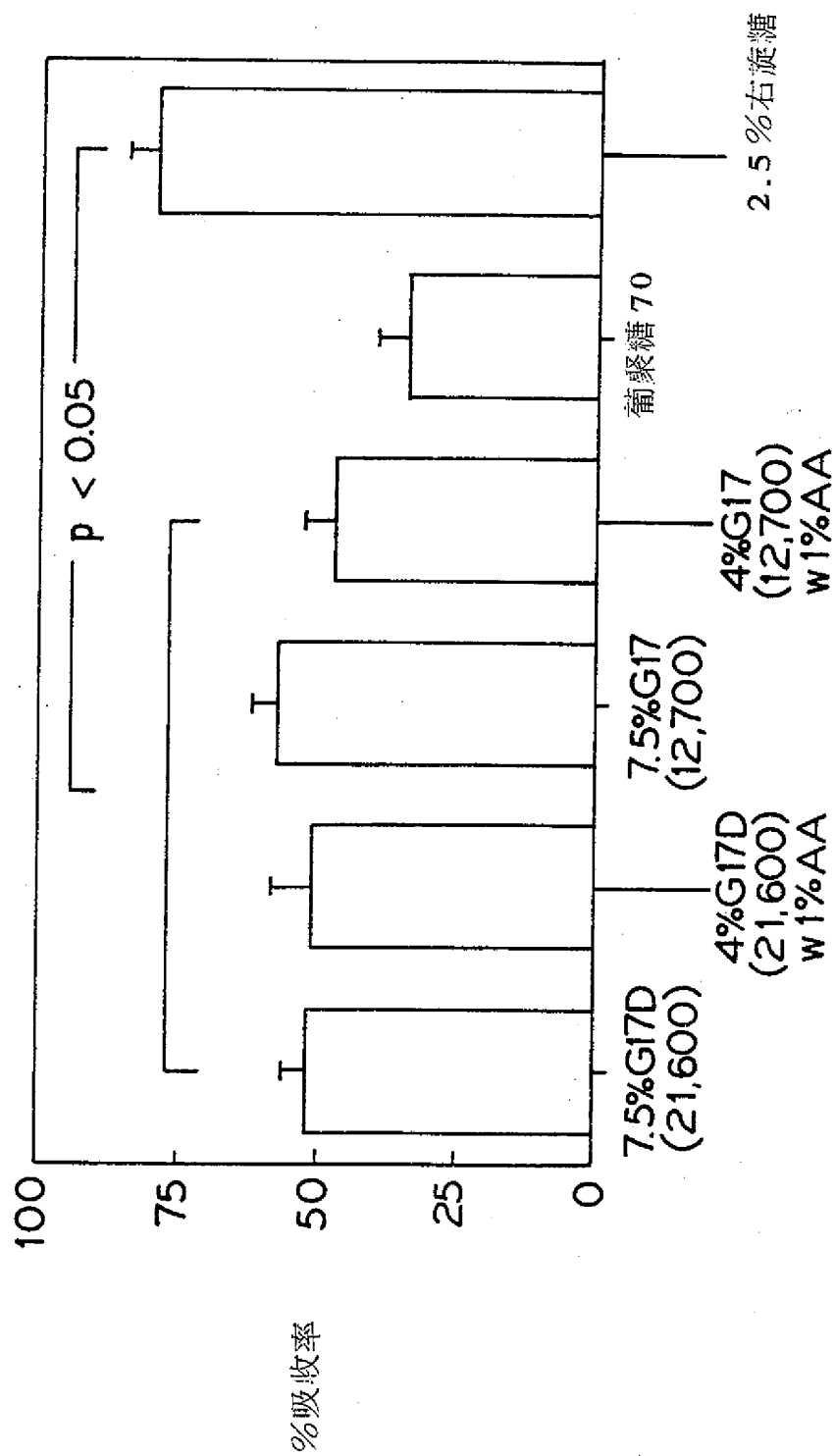
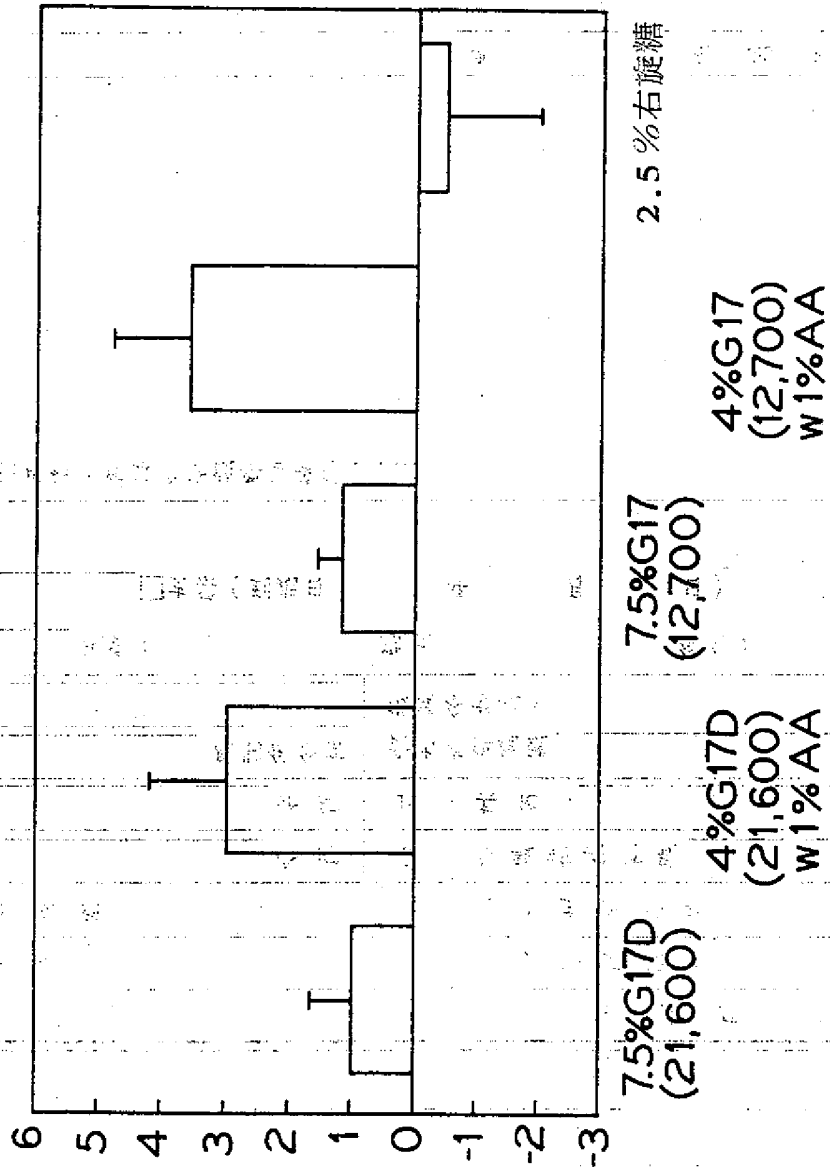


圖 4



453879

圖 5



淨超濾/被吸收的滲透劑量
毫升/克

公告本

修正

補充

本 76 年 1 月 14 日

申請日期	84.1.24
案 號	84100595
類 別	A61K31/195, 31/70

A4

C4

453879

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	含有麥芽糊精及胺基酸之腹膜透析組成物
	英 文	PERITONEAL DIALYSIS COMPOSITION CONTAINING MALTODEXTRINS AND AMINO ACIDS
二、發明 人 創 作	姓 名	1.里奧.馬蒂斯 5.柏納得.佛勒 2.朗.柏克 3.泰.沙克列 4.李W.韓德生
	國 籍	1.2.3.4.美國 5.法國
三、申請人	住、居所	1.美國,伊利諾州60047,長溝,老木場廣場5524號 2.美國,伊利諾州60004,阿靈頓高地,北米契爾2914號 3.美國,伊利諾州60035,高地公園,凱微大道1236號 4.美國,伊利諾州60045,湖邊森林,北謝若丁大道725號 5.法國,科馬68000,荷發許路11號
	姓 名 (名稱)	巴克斯特國際公司
	國 籍	美 國
	住、居所 (事務所)	美國,伊利諾州60015,鹿場,巴克斯特公園路1號
	代 表 人 姓 名	A.格拉德.西克

裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

含有麥芽糊精及胺基酸之腹膜透析組成物

一種腹膜透析液，其含有作為滲透劑的約2.0至約6.0% (W/V) 之麥芽糊精及約0.25至約2.0% (W/V) 的胺基酸。該腹膜透析液也包括其他成份，例如鈉，氯化物，乳酸鹽，碳酸氫鹽，鈣，和鎂等。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

英文發明摘要(發明之名稱:)

**PERITONEAL DIALYSIS COMPOSITION CONTAINING
MALTODEXTRINS AND AMINO ACIDS**

A peritoneal dialysis solution comprising as osmotic agents approximately 2.0 to about 6.0% (w/v) maltodextrins and approximately 0.25 to about 2.0% (w/v) amino acids. The peritoneal dialysis solution will also include other components such as sodium, chloride, lactate, bicarbonate, calcium, and magnesium.

六、申請專利範圍

1. 一種腹膜透析組成物，其含有作為滲透劑的下列成份：

2.0 至 6.0% (w/v) 的麥芽糊精，其中該麥芽糊精具有下述組成：

重量平均分子量 (Mw)	10,000 - 16,000 道耳吞
數平均分子量 (Mn)	4,000 - 8,000 道耳吞
多分散度	1.0 - 4.0
>100,000 道耳吞的部份比例	不超過 (NMT) 10%
單醣，雙醣，三醣	不超過 5.0%
分佈	常態
α (1-4)	不大於 (NLT) 90%
鋁 (10% 組成物)	< 10 ppb
水溶度	不大於 10% (w/v)
pH (10% 組成物)	5.0 - 7.0
重金屬	< 5 ppm
DP (聚合度), 大於 20 者	$\geq 75\%$
DP 大於 50 者	$\geq 50\%$
DP 大於 100 者	$\geq 25\%$;

及 0.25 至 2.0% (w/v) 的胺基酸。

2. 如申請專利範圍第 1 項之腹膜透析組成物，其中該胺基酸包含必需和非必需兩種胺基酸。

3. 如申請專利範圍第 1 項之腹膜透析組成物，其包含鈉，氯離子，乳酸根，碳酸氫根，鈣，和鎂。