



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102370640 A

(43) 申请公布日 2012. 03. 14

(21) 申请号 201010255751. X

A61P 7/08 (2006. 01)

(22) 申请日 2010. 08. 18

A61P 3/02 (2006. 01)

(71) 申请人 俞黎黎

地址 100022 北京市朝阳区东三环南路 54  
号 (华腾园) 4 号楼 2205 室

(72) 发明人 俞黎黎

(51) Int. Cl.

A61K 31/4172 (2006. 01)

A61K 31/405 (2006. 01)

A61K 31/198 (2006. 01)

A61K 31/195 (2006. 01)

A61K 9/14 (2006. 01)

A61K 9/00 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 3 页

(54) 发明名称

血液透析用复方氨基酸制剂及含复方氨基酸  
的血液透析用制剂

(57) 摘要

本发明涉及血液透析用复方氨基酸制剂及含  
复方氨基酸的血液透析用制剂。本发明是一种用  
多种必需氨基酸和半必需氨基酸作为血液透析患  
者纠正血浆氨基酸谱紊乱的制剂。具体说就是治  
疗肾病用含复方氨基酸的 ; 包括固态粉状和液体  
状态的碳酸氢盐血液透析用制剂。尤其是含 L- 亮  
氨酸、L- 异亮氨酸、L- 缬氨酸、L- 苏氨酸、L- 苯丙  
氨酸、L- 蛋氨酸、L- 色氨酸、L- 赖氨酸、L- 组氨酸、  
L- 精氨酸和 pH 调节剂 ( 如醋酸、柠檬酸、苹果酸、  
乳酸、盐酸 ) 的血液透析用制剂以及制备方法。所  
述的血液透析用制剂中还含有氯化钠、氯化钾、氯  
化钙、氯化镁、碳酸氢钠, 也可包括葡萄糖。与传统的  
碳酸氢盐血液透析用制剂比较能部分的纠正血  
液透析患者血浆氨基酸谱的紊乱, 降低血液透析  
治疗时的副作用。

1. 血液透析用复方氨基酸,其特征是由以下几种氨基酸组成,在临床应用时应制备成下述浓度:L-亮氨酸 5-15mg/L、L-异亮氨酸 3-12mg/L、L-赖氨酸 3-12mg/L、L-蛋氨酸 6-18mg/L、L-苯丙氨酸 7-22mg/L、L-缬氨酸 3-12mg/L、L-苏氨酸 2-9mg/L、L-色氨酸 1-5mg/L、L-组氨酸 2-10mg/L、L-精氨酸 0-20mg/L

2. 含复方氨基酸的血液透析用制剂,其特征是由以下几种氨基酸和氯化钠,氯化钾,氯化钙,氯化镁,碳酸氢钠, pH 调节剂组成,也可包括葡萄糖,在临床应用时应制备成下述浓度:L-亮氨酸 5-15mg/L、L-异亮氨酸 3-12mg/L、L-赖氨酸 3-12mg/L、L-蛋氨酸 6-18mg/L、L-苯丙氨酸 7-22mg/L、L-缬氨酸 3-12mg/L、L-苏氨酸 2-9mg/L、L-色氨酸 1-5mg/L、L-组氨酸 2-10mg/L、L-精氨酸 0-20mg/L、 $\text{Na}^+$ 130-145mmol/L、 $\text{K}^+$ 0-4mmol/L、 $\text{Ca}^{2+}$ 1-3mmol/L、 $\text{Mg}^{2+}$ 0.25-1.0mmol/L、 $\text{Cl}^-$ 90-120mmol/L、 $\text{HCO}_3^-$ 25-40mmol/L、pH 调节剂 1-10mmol/L、葡萄糖 0-5g/L

3. 根据权利要求 1 的血液透析用复方氨基酸制剂,在临床应用时各成分浓度为:L-亮氨酸 11.43mg/L、L-异亮氨酸 8.3mg/L、L-赖氨酸 8.83mg/L、L-蛋氨酸 12.5mg/L、L-苯丙氨酸 14.55mg/L、L-缬氨酸 8.52mg/L、L-苏氨酸 5.2mg/L、L-色氨酸 3.6mg/L、L-组氨酸 6.23mg/L、L-精氨酸 0-10.39mg/L、pH 调节剂 1-4mmol/L、葡萄糖 0.2g/L

4. 根据权利要求 1.2 的含复方氨基酸血液透析用制剂,所述制剂的各种成分在临床应用时应制备成下述浓度:L-亮氨酸 11.43mg/L、L-异亮氨酸 8.3mg/L、L-赖氨酸 8.83mg/L、L-蛋氨酸 12.5mg/L、L-苯丙氨酸 14.55mg/L、L-缬氨酸 8.52mg/L、L-苏氨酸 5.2mg/L、L-色氨酸 3.6mg/L、L-组氨酸 6.23mg/L、L-精氨酸 0-10.39mg、 $\text{Na}^+$ 138mmol/L、 $\text{K}^+$ 2.0mmol/L、 $\text{Ca}^{2+}$ 1.5mmol/L、 $\text{Mg}^{2+}$ 0.5mmol/L、 $\text{Cl}^-$ 110mmol/L、 $\text{HCO}_3^-$ 35mmol/L、pH 调节剂 1-4mmol/L、葡萄糖 0.2g/L

5. 根据权利要求 1-4 的血液透析用复方氨基酸及含复方氨基酸的血液透析用制剂的成分中所描述的 pH 调节剂为:醋酸(或冰醋酸)柠檬酸、苹果酸、乳酸或盐酸,可以单独使用也可以互相配合混合使用。

6. 根据权利要求 1-5 血液透析用复方氨基酸及含复方氨基酸的血液透析用制剂为固体状态的粉剂也可以是液体状态制剂。

## 血液透析用复方氨基酸制剂及含复方氨基酸的血液透析用制剂

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种血液透析用的复方氨基酸,具体说就是肾脏病人在血液透析治疗中用各种氨基酸作为营养补充的血液透析用制剂及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 众所周知,肾功能的减损会增加肾病患者营养不良的发生机会,许多试验证明急性肾功能衰竭和慢性肾功能衰竭时,蛋白质与氨基酸代谢异常,表现为血浆氨基酸水平及细胞内氨基酸水平出现异常。其原因与多种因素有关 1. 食欲减退,呕吐,腹泻,长期低蛋白饮食,使必须氨基酸减少。2. 肾脏排泄非必须氨基酸能力下降,致使非必须氨基酸升高。3. 肾衰及血液透析患者常合并 VitB<sub>6</sub> 的缺乏,致使支链氨基酸如亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸的浓度降低,又由于氨基酸分子量较小,极易被血液透析清除,许多临床研究证明,每次血液透析治疗,患者要丢失 5-8g 的氨基酸,其中必需氨基酸由透析前  $22.4 \pm 3.3\text{mg}\%$  降至透析后的  $16.85 \pm 4.09\text{mg}\%$ ,因而造成尿毒症患者更明显的氨基酸代谢紊乱。

### 发明内容

[0003] 由于上述原因,本发明在原有的传统透析用制剂中添加了多种对肾脏病人非常重要的必需氨基酸及半必需氨基酸。可以有效地调节血液透析治疗过程氨基酸的平衡,改善血液透析治疗中或血液透析治疗后患者的不良症状。

[0004] 为了达到上述目的,本发明提出了一种含复方氨基酸、氯化钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁、碳酸氢钠、稳定剂或 pH 调节剂(可以是醋酸、乳酸、苹果酸、柠檬酸、盐酸等),也可包括葡萄糖组成的血液透析用制剂,本发明提供的含复方氨基酸血液透析用制剂,可以是含有上述电解质成分的复方氨基酸血液透析用粉状制剂和液体制剂,也可以是不上述含电解质成分的血液透析用复方氨基酸粉状制剂和液体制剂的四种产品。

[0005] 本发明的目的是通过以下技术方案来实现的。

[0006] 本发明提供的复方氨基酸血液透析用制剂,是固态粉状制剂和液体制剂,主要成分为;L-亮氨酸、L-异亮氨酸、L-缬氨酸、L-蛋氨酸、L-苯丙氨酸、L-赖氨酸、L-苏氨酸、L-色氨酸、L-组氨酸、氯化钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁、碳酸氢钠、PH 调节剂(如苹果酸、柠檬酸、乳酸、醋酸、盐酸等)还可包括葡萄糖和 L-精氨酸。在临床进行血液透析治疗时应制备成下述浓度的液溶;L-亮氨酸 5-15mg/L、L-异亮氨酸 3-12mg/L、L-缬氨酸 3-12mg/L、L-蛋氨酸 6-18mg/L、L-苯丙氨酸 7-22mg/L、L-赖氨酸 3-12mg/L、L-苏氨酸 2-9mg/L、L-色氨酸 1-5mg/L、L-组氨酸 2-16mg/L、L-精氨酸 0-20mg/L、Na<sup>+</sup>130-145mmol/L、K<sup>+</sup>0-4mmol/L、Ca<sup>2+</sup>1-3mmol/L、Mg<sup>2+</sup>0.25-1.0mmol/L、Cl<sup>-</sup>90-120mmol/L、HCO<sup>-</sup>25-40mmol/L、pH 调节剂 1-10mmol/L、葡萄糖 0-5g/L

[0007] 本发明各成分优选浓度为;L-亮氨酸 11.43mg/L、L-异亮氨酸 8.3mg/L、L-缬氨酸 8.52mg/L、L-蛋氨酸 12.5mg/L、L-苯丙氨酸 14.5mg/L、L-赖氨酸 8.8mg/L、L-苏氨酸

5. 2mg/L、L- 色氨酸 3. 6mg/L、L- 组氨酸 6. 23mg/L、L- 精氨酸 0 或 10. 4mg/L、Na<sup>+</sup>138mmol/L、K<sup>+</sup>2mmol/L、Ca<sup>2+</sup>1. 5mmol/L、Mg<sup>2+</sup>0. 5mmol/L、Cl<sup>-</sup>110mmol/L、HCO<sup>-</sup>35mmol/L、pH 调节剂 2mmol/L、葡萄糖 0. 2g/L

[0008] 本发明提供了一种血液透析用复方氨基酸制剂及含复方氨基酸的血液透析用制剂的固态粉剂产品制备方法；将本发明处方中所选用的原料经过筛，混合后封存于包装容器中，应用时用透析用水溶解并稀释成上述浓度。

[0009] 本发明提供了一种血液透析用复方氨基酸制剂及含复方氨基酸的血液透析用制剂的液体产品的制备方法；将本发明处方中选用的原料和纯化水组合，经溶解，过滤后灌封于包装容器中，应用时用透析水稀释成上述浓度。

[0010] 本发明与现有技术的同类制剂相比具有以下优点

[0011] 1. 本发明提供的制剂与传统血液透析用制剂比较，有明显的抑制血浆氨基酸谱紊乱的作用，能防止肾病患者在进行透析治疗时血浆氨基酸的丢失，可改善透析患者的营养状态。在临床中分别用本发明制备的血液透析用制剂和传统血液透析制剂，通过氨基酸分析仪测定血浆中必需氨基酸的浓度。比较透析前后患者血浆中必需氨基酸的浓度结果如下：

[0012] (umol/L)

[0013]

氨基酸	健康人	透析前	传统透析后	本发明透析后
L- 异亮氨酸	89. 6±15. 4	86. 3±39. 6	63. 4±33. 8	81. 4±17. 6
L- 亮氨酸	159. 7±56. 5	137. 7±60. 5	115. 5±45. 1	152. 7±29. 1
L- 苏氨酸	620. 0±110. 3	548. 4±130. 3	430. 9±113. 3	532. 2±105. 3
L- 缬氨酸	232. 5±47. 5	227. 5±108. 8	108. 8±61. 8	152. 3±43. 3
L- 苯丙氨酸	78. 1±13. 4	140. 9±47. 2	96. 4±26. 4	88. 3±23. 0
L- 蛋氨酸	35. 9±8. 0	35. 9±8. 0	25. 5±9. 9	29. 9±5. 7

[0014] 续表 (umol/L)

[0015]

L- 赖氨酸	187. 5±66. 5	177. 7±67. 2	110. 3±35. 0	133. 6±27. 8
L- 组氨酸	147. 2±25. 5	126. 8±44. 3	76. 0±30. 4	101. 6±12. 9
L- 精氨酸	109. 5±22. 4	95. 1±39. 9	49. 1±20. 7	73. 7±25. 3

[0016] 2. 临床效果确切。血液透析治疗中头痛，心悸，胸闷及高血压或低血压等副作用发生率均明显减少。

## 具体实施方式

[0017] 实施例 1.

[0018] 分别按下列重量份取以下各种氨基酸原料 ;L- 亮氨酸 12.9g、L- 异亮氨酸 9.3g、L- 赖氨酸 10g、L- 蛋氨酸 14.14g、L- 苯丙氨酸 16.15g、L- 缬氨酸 9.3g、L- 苏氨酸 5.8g、L- 色氨酸 3.8g、L- 组氨酸 6.4g、L- 精氨酸 11.6g, 过筛后混合均匀, 封装于容器中。

[0019] 实例 2.

[0020] 分别按下列重量份取以下各种氨基酸原料 ;L- 亮氨酸 12.9g、L- 异亮氨酸 9.3g、L- 赖氨酸 10g、L- 蛋氨酸 14.1g、L- 苯丙氨酸 16.1g、L- 缬氨酸 9.6g、L- 苏氨酸 5.8g、L- 色氨酸 3.8g、L- 组氨酸 6.4g、L- 精氨酸 11.6g, 置于纯化水中溶解, 用 pH 调节剂调酸碱度至近中性, 除菌过滤后将浓缩液灌装于容器中, 充入氮气后密封。

[0021] 实例 3.

[0022] 按下列重量份取以下各种氨基酸原料 ;L- 亮氨酸 14.6g、L- 异亮氨酸 10.6g、L- 赖氨酸 11.3g、L- 蛋氨酸 16g、L- 苯丙氨酸 18.2g、L- 缬氨酸 10.9g、L- 苏氨酸 6.6g、L- 色氨酸 4.3g、L- 组氨酸 7.3g, 分别过筛后混合均匀, 封装于容器中。

[0023] 实例 4.

[0024] 按下列重量份取以下各种氨基酸原料 ;L- 亮氨酸 12.9g、L- 异亮氨酸 9.3g、L- 赖氨酸 10g、L- 蛋氨酸 14.1g、L- 苯丙氨酸 16.1g、L- 缬氨酸 9.6g、L- 苏氨酸 5.8g、L- 色氨酸 3.8g、L- 组氨酸 6.4g、L- 精氨酸 11.6g, 及处方量的氯化钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁、pH 调节剂、还可包括葡萄糖, 分别过筛后混合均匀, 封装于容器中。

[0025] 另取处方量的碳酸氢钠过筛后封装于容器中。

[0026] 实例 5.

[0027] 按下列重量份取以下各种氨基酸原料 ;L- 亮氨酸 14.6g、L- 异亮氨酸 10.6g、L- 赖氨酸 11.3g、L- 蛋氨酸 16g、L- 苯丙氨酸 18.2g、L- 缬氨酸 10.9g、L- 苏氨酸 6.6g、L- 色氨酸 4.3g、L- 组氨酸 7.3g, 及处方量的氯化钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁、pH 调节剂、还可包括葡萄糖, 分别过筛后混合均匀, 封装于容器中。

[0028] 另取处方量碳酸氢钠过筛后封装于容器中。

[0029] 实例 6

[0030] 按下列重量份取以下各种氨基酸原料 ;L- 亮氨酸 12.9g、L- 异亮氨酸 9.3g、L- 赖氨酸 10g、L- 蛋氨酸 14.1g、L- 苯丙氨酸 16.1g、L- 缬氨酸 9.6g、L- 苏氨酸 5.8g、L- 色氨酸 3.8g、L- 组氨酸 6.4g、L- 精氨酸 11.6g, 及处方量的氯化钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁、pH 调节剂、还可包括葡萄糖, 溶解于纯化水中, 经过滤后灌封于容器中。

[0031] 另取处方量的碳酸氢钠溶解于纯化水中, 经过滤后灌封于容器中。

[0032] 实例 7

[0033] 按下列重量份取以下各种氨基酸原料 ;L- 亮氨酸 14.6g、L- 异亮氨酸 10.6g、L- 赖氨酸 11.3g、L- 蛋氨酸 16g、L- 苯丙氨酸 18.2g、L- 缬氨酸 10.9g、L- 苏氨酸 6.6g、L- 色氨酸 4.3g、L- 组氨酸 7.3g, 及处方量的氯化钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁、pH 调节剂、还可包括葡萄糖, 溶解于纯化水中, 经过滤后灌封于容器中。

[0034] 另取处方量碳酸氢钠溶解于纯化水中, 经过滤后灌封于容器中。