I445540

（此處由本局於收文時黏貼條碼）

公告本 770183

發明專利說明書

（本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：97113823

※申請日期：97 年 04 月 16 日

※IPC 分類：A61K 33/10 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61P 3/12 (2006.01)

一、發明名稱：

(中) 抗低體溫組成物

(英) Anti-hypothermia composition

二、申請人：(共 1 人)

1.姓　名：(中) 味之素股份有限公司
(英) AJINOMOTO CO., INC.
代表人：(中) 1.山口範雄
(英) 1.YAMAGUCHI, NORIO
地　址：(中) 日本國東京都中央區京橋一丁目一五番一號
(英) No. 15-1, Kyobashi 1-chome, Chuo-ku, Tokyo 104-8315 Japan
國籍：(中英) 日本　JAPAN

三、發明人：(共 3 人)

1.姓　名：(中) 佐藤和紀
(英) SATOU, KAZUNORI
國　籍：(中) 日本
(英) JAPAN

2.姓　名：(中) 小川隆
(英) OGAWA, TAKASHI
國　籍：(中) 日本
(英) JAPAN

3.姓　名：(中) 森砂織
(英) MORI, SAORI
國　籍：(中) 日本
(英) JAPAN

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利□主張國際優先權：

770183

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數　順序註記】
1.日本　　；2007/04/20；2007-111895 ☑有主張優先權

五、中文發明摘要

發明之名稱：抗低體溫組成物

提出一種抗低體溫組成物，特別是防止在外科手術期間內因全身麻醉而引發的低體溫情況。此組成物藉由防止患者之生物功能降低或矯正患者的酸血症而防止低體溫情況。特定言之，此抗低體溫組成物是一種含有碳酸氫根離子並以輸注流體的形式提供的製劑。較佳地，此輸注流體含有碳酸氫鈉作爲碳酸氫根離子來源的主要組份，連同其他電解質、葡萄糖和胺基酸中之任一者或其組合。

六、英文發明摘要

發明之名稱：ANTI-HYPOTHERMIA COMPOSITION

An anti-hypothermia composition is provided, in particular an anti-hypothermia composition that prevents hypothermia caused by general anesthesia during surgical operations. The composition prevents hypothermia by preventing the decrease in the biological function of patients and correcting acidosis. Specifically, the anti-hypothermia composition is a preparation containing a bicarbonate ion and provided in the form of an infusion fluid. The infusion fluid preferably contains sodium bicarbonate as a major component that serves as a source of the bicarbonate ion, along with each or a combination of other electrolytes, glucose and amino acids.

七、指定代表圖

（一）、本案指定代表圖為：第（2）圖

（二）、本代表圖之元件代表符號簡單說明：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：

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於抗低體溫組成物及，特別地，係關於用以在外科手術期間內防止因全身麻醉而引發的低體溫情況。

【先前技術】

人體溫度通常維持約 37℃。但在外科手術期間內進行全身麻醉降低中樞神經系統(和，因此，熱調節中心)的功能時，體溫降低。其結果通常爲低體溫。

低體溫引發併發症，包括寒顫/不適、發抖、EKG 中的心搏過速/缺血變化、延遲甦醒（emergence）、傷口感染、傷口癒合遲緩、免疫活性降低和血液凝固障礙。

低體溫最終會導致術後恢復延緩和免疫活性降低，提高併發症的風險。此外，麻醉期間內的低體溫是引發自麻醉甦醒延遲的因素之一。由於這些原因，防止外科手術期間內之低體溫在醫學上有其重要性。

欲防止此類型的低體溫，醫學領域中採取眾多方式以維持患者於外科手術期間內的溫度，包括鋁隔熱材料、熱循環墊、溫的輸注流體及以溫空氣流加熱。然而，慣用的熱循環墊僅能視患者身體位置溫熱患者身體的一部份並因此而在維持患者溫暖方面的效果有限。以溫空氣流加熱有效但因爲須要溫熱覆蓋物(其覆蓋患者）和其他補給品而花費高。

此外，一旦體溫降至低於臨限（threshold）以下，此時，熱調節中心已無法使體溫回到正常程度，則任何慣用以維持患者溫暖的處理方式皆須長時間才能使得體溫回到正常程度。

許多最近的研究報導，含有高濃度胺基酸的全胺基酸輸注流體製劑(全胺基酸濃度=10 重量/體積%或以上)可以有效地防止低體溫(非專利文件 1 至 3)。亦已提出一種含有胺基酸的抗低體溫組成物(專利文件 1)。

在吾等之自麻醉之術後甦醒的研究過程中，本發明者發現，相較於患者接收含有醋酸根離子或乳酸根離子之圍手術期的輸注流體之情況，患者在圍手術(術中)期間內接收含有碳酸氫根離子之圍手術期的輸注流體，可以使得患者加速自麻醉甦醒。基於此發現，本發明者提出一種有助於麻醉甦醒之組成物，其含有碳酸氫根離子作爲電解質(專利文件 2)。

本發明者使用部份肝臟切除的鼠模型以及鏈佐菌素(STZ)-誘發糖尿病酮酸血症的鼠模型，進行研究以檢證酸血症和患者自麻醉醒過來所花時間之間的關係。本發明者亦使用部分腎切除的鼠模型進行研究以檢證碳酸氫鹽-Ringer 溶液於幫助麻醉後恢復(甦醒時間)方面的能力。這些研究顯示，相較於接收醋酸鹽-Ringer 溶液或乳酸鹽-Ringer 溶液的患者，接收碳酸氫鹽-Ringer 溶液的患者自麻醉甦醒的時間明顯較短。

我們相信其原因之一爲麻醉劑血漿濃度改變及因此，

麻醉劑被肝代謝的速率視 Ringer 溶液的類型而有所不同。曾聯想此差異源自於各 Ringer 溶液矯正酸血症的能力不同。我們相信另一加速甦醒時間的原因是不同的 Ringer 溶液之間二異丙酚(propofol)之蛋白質結合差異。

因此，含有碳酸氫鈉而非醋酸鈉或乳酸鈉習用(Ringer 溶液中的鹼化劑)的碳酸氫鹽-Ringer 溶液可以直接矯正酸血症，原因在於其鹼化作用不涉及醋酸或乳酸的代謝途徑。

根據本發明者檢證在不同代謝疾病的動物模型中自麻醉甦醒的時間進行之研究，自麻醉甦醒的時間與血液 pH 呈現相反的關係：酸血症越嚴重，自麻醉甦醒延遲越久。此觀察使人聯想到酸血症之迅速矯正會加速患者自麻醉甦醒，並因此而有助於患者的術後恢復。

已觀察到，在外科手術期間內接收碳酸氫鹽-Ringer 溶液之患者發生低體溫情況的風險比接收其他類型的胞外流體替換(例如，醋酸鹽-Ringer 溶液)發生低體溫情況的風險來得低。

本發明者假設投與碳酸氫鹽-Ringer 溶液的患者之低體溫的風險之降低的原因在於碳酸氫鹽-Ringer 溶液矯正酸血症及防止生物官能性降低的能力。爲證實此假設，本發明者使用正常鼠模型和 STZ 誘發糖尿病酮酸血症的鼠模型測定碳酸氫鹽-Ringer 溶液於預防麻醉期間內的低體溫情況是否比醋酸鹽-Ringer 溶液或公定的 Ringer 溶液(根據 Japanese Pharmacopoeia 製備)更有效，且，若是如此，至

何種程度。

此研究顯示，在正常鼠中，碳酸氫鹽-Ringer 溶液組和醋酸鹽-Ringer 溶液組其體溫維持在相同程度。雖然這兩組和 Ringer 組之間未觀察到明顯的差異，但這兩組的體溫有比 Ringer組來得高的趨勢。

在麻醉下，正常鼠通常發生低體溫但無酸血症。此外，研究的公定 Ringer 溶液、碳酸氫鹽-Ringer 溶液和醋酸鹽-Ringer 溶液皆未含有任何作爲能量來源的組份(糖、胺基酸和脂肪)。

由於碳酸氫鹽-Ringer 溶液和醋酸鹽-Ringer 溶液所具有的電解質組成比公定的 Ringer 溶液更接近生理狀態，碳酸氫鹽-Ringer 溶液和醋酸鹽-Ringer 溶液在維持循環動力和體內恆定方面比公定 Ringer溶液更有效。

正常鼠中，這些差異被認爲是接收碳酸氫鹽-Ringer 溶液或醋酸鹽-Ringer 溶液與接收公定 Ringer 溶液的各組之間低體溫程度差異的原因。

在糖尿病鼠中，碳酸氫鹽-Ringer 組的體溫維持高於醋酸鹽-Ringer 組和公定 Ringer 組。此外，碳酸氫鹽-Ringer 組於麻醉終了之前的體溫變化明顯小於醋酸鹽-Ringer組和公定 Ringer組。

糖尿病鼠通常有明顯的酸血症，其血液 pH 爲 7.2(酮酸血症)。如非專利文件 4 中之報導，在酮酸血症中，醋酸的鹼化效果較不明顯，此因在酮酸血症中大量產生之酮體的代謝干擾醋酸的代謝之故。

與醋酸鈉(醋酸鹽-Ringer 溶液中所用的鹼化劑)不同的是，碳酸氫鹽-Ringer 溶液中作爲鹼化劑之用的碳酸氫鈉可以供應碳酸氫根離子而不牽涉到代謝。因此，其可以在患有代謝失調和器官官能障礙的患者中作爲有效的鹼化劑以矯正酸血症及維持高血液 pH，此爲使用其他 Ringer 溶液不易達到者。

總言之，本發明者進行之研究已經證實投與碳酸氫鹽-Ringer 溶液、醋酸鹽-Ringer 溶液和公定 Ringer 溶液的各組之間的低體溫程度的差異主要源自於 Ringer 溶液防止低體溫情況的能力視 Ringer 溶液中是否有鹼化劑存在而異，或者，若其存在，則視鹼化劑的類型而異。

由於碳酸氫鹽-Ringer 溶液和醋酸鹽-Ringer 溶液之組成比公定 Ringer 溶液更接近生理狀態，這些溶液可抑制因麻醉造成生物功能降低並，因此，抑制所造成的低體溫情況。此爲投與公定 Ringer 溶液無法獲致的優點。碳酸氫鹽-Ringer 溶液，其可提供無須代謝之鹼化效果，可以使得鹼化效果比醋酸鹽-Ringer 溶液來得快。因此，用於罹患與酸血症相關疾病的患者時，碳酸氫鹽-Ringer 溶液能夠比醋酸鹽-Ringer 溶液更迅速地矯正酸血症。因此，因爲酸血症而導致的生物功能降低可迅速恢復，此有助於維持高體溫。

本發明係基於前述認知而得。

專利文件 1：國際專利申請案 WO2004/096297

專利文件 2：PCT/JP 2006/310671

非專利文件 1：Anesh. Analg. 89：1551-1556, 1999

非專利文件 2：Japanese Journal of Surgical Metabolism and Nutrition 36(4)：215-220, 2002

非專利文件 3：British J. of Anaesthesia 90：58-61, 2003

非專利文件 4：Pharmceutical Regulatory Science 28(9)：664-672, 1997

【發明內容】

本發明欲解決的問題

據此，本發明的目的是提出抗低體溫組成物，特別是藉由防止患者在外科手術期間內之生物功能降低及矯正酸血症以防止在外科手術期間內因全身麻醉而引發的低體溫情況之抗低體溫組成物。

解決問題之方式

因此，本發明一方面係關於下列者：

(1) 一種抗低體溫組成物，包含碳酸氫根離子；

(2) 根據前述(1)之抗低體溫組成物，其中所含碳酸氫根離子作爲電解質；

(3) 根據前述(1)或(2)之抗低體溫組成物，含有碳酸氫鈉作爲碳酸氫根離子來源的主要組份，連同其他電解質、葡萄糖和胺基酸中之任一者或其組合；

(4) 根據前述(1)、(2)或(3)之抗低體溫組成物，其以

Ringer溶液形式供應；

(5) 根據前述(1)至(4)中任一者之抗低體溫組成物，係用於預防和/或改善圍手術期的併發症(perioperative complication)；

(6) 根據前述(1)至(4)中任一者之抗低體溫組成物，係用於改善自外科手術之侵入復原；

(7) 根據前述(1)至(4)中任一者之抗低體溫組成物，其係在發生低體溫之前或在麻醉開始之前投與；和

(8) 一種抗低體溫組成物，包含碳酸氫根離子並藉由防止患者之生物功能降低或矯正患者的酸血症而作用。

本發明之效果

本發明提出之抗低體溫組成物基本上是含有碳酸氫根離子的輸注流體。更具體地，其爲含有碳酸氫鈉作爲碳酸氫根離子(電解質)來源作爲主要組份之輸注流體。此抗低體溫組成物用以防止患者的生物功能降低和迅速矯正酸血症，藉此維持正常或接近正常的血液和組織 pH。此有助於維持高體溫，藉此提供顯著優點。

此抗低體溫組成物藉由加速恢復患者的生物功能而有助於恢復代謝功能。其藉此而使得組織和器官迅速地恢復其正常功能。因此，得以防止因爲身體的保護機制之延遲作用或降低的免疫活性所引發之提高的併發症風險。

【實施方式】

如前述者，本發明提出的抗低體溫組成物含有碳酸氫根離子用以迅速地矯正酸血症。更具體言之，其爲一種製劑，以輸注流體爲佳，其含有碳酸氫鈉作爲碳酸氫根離子(電解質)來源的主要組份，連同其他電解質、葡萄糖和胺基酸中之任一者或其組合。此抗低體溫組成物以 Ringer 溶液、保養溶液（maintenance solution）、起始溶液（starting solution）、用以矯正脫水情況的溶液或用於術後恢復的溶液之形式提供，特別是以 Ringer 溶液形式供應。

當本發明之含有碳酸氫根離子的抗低體溫組成物以 Ringer 溶液(一種用以代替胞外流體的輸注流體類型)形式供應時，其含有的碳酸氫根離子濃度以 20 至 40 毫當量/升爲佳，22 至 30 毫當量/升更佳。較佳地，其亦含有其他電解質：130 至 145 毫當量/升的鈉離子；2 至 5 毫當量/升的鉀離子；90 至 130 毫當量/升的氯離子；2 至 5 毫當量/升的鈣離子；0.5 至 2.5 毫當量/升的鎂離子；和 0 至 7 毫當量/升的檸檬酸根離子，連同 0 至 5 克/升的葡萄糖。

當本發明之含有碳酸氫根離子的抗低體溫組成物以保養溶液(另一類型的輸注流體)形式供應時，其含有的碳酸氫根離子濃度宜爲 15 至 30 毫當量/升且濃度以 18 至 25 毫當量/升爲佳。較佳地，其亦含有其他電解質：30 至 40 毫當量/升的鈉離子；15 至 25 毫當量/升的鉀離子；和 30 至 40 毫當量/升的氯離子；連同 40 至 80 克/升的葡萄糖。

當本發明之含有碳酸氫根離子的抗低體溫組成物以起

始溶液(一種用以矯正脫水情況的溶液或一種用於術後恢復的溶液)形式供應時，其含有的碳酸氫根離子和電解質的濃度爲適於其所欲用途者。

當欲以此組成物作爲起始溶液時，較佳地，其含有30至90毫當量/升的鈉離子；35至80毫當量/升的氯離子；20至30毫當量/升的碳酸氫根離子和25至40克/升的葡萄糖。當其欲作爲用以矯正脫水情況的溶液時，其較佳地含有60至90毫當量/升的鈉離子、20至30毫當量/升的鉀離子、0至5毫當量/升的鎂離子、45至70毫當量/升的氯離子、5至10毫莫耳/升的磷、20至50毫當量/升的碳酸氫根離子和10至35克/升的葡萄糖。當其欲作爲用於術後恢復的溶液時，其較佳地含有30毫當量/升的鈉離子、5至10毫當量/升的鉀離子、20至30毫當量/升的氯離子、10至20毫當量/升的碳酸氫根離子和30至50克/升的葡萄糖。

任何電解質可以其適合的用途使用。其例子包括氯化鈉、檸檬酸鈉、醋酸鈉、乳酸鈉、磷酸二氫鈉、磷酸氫二鈉、葡糖酸鈉、甘油磷酸鈉、蘋果酸鈉、氯化鉀、磷酸氫二鉀、醋酸鉀、檸檬酸鉀、乳酸鉀、甘油磷酸鉀、蘋果酸鉀、氯化鈣、乳酸鈣、葡糖酸鈣、甘油磷酸鈣、磷酸氫鈣、蘋果酸鈣、氯化鎂、葡糖酸鎂和甘油磷酸鎂。

這些組份中，氯化鈉、氯化鉀、氯化鈣、氯化鎂、碳酸氫鈉、檸檬酸鈉和葡萄糖爲特別佳者。

本發明之含有碳酸氫根離子的抗低體溫組成物是要用

作輸注流體。然而，由於作爲碳酸氫根離子來源的碳酸氫鈉(一種維持胞外流體之酸-鹼平衡所須之重要的鹼)會與鈣和鎂反應而形成不溶解的碳酸鈣和碳酸鎂，且由於碳酸氫鈉水溶液在靜置或加熱時，會製造二氧化碳使得溶液 pH 提高，所以難以製備含有碳酸氫鈉的安定製劑。因此，本發明之含有碳酸氫根離子的輸注流體可於使用時製備，或者爲碳酸氫鈉和電解質的個別溶液，其可裝在容器的兩個分隔的槽中。爲便於使用，以單一溶液類型製劑爲佳。

雖然本發明之含有碳酸氫根離子的抗低體溫組成物可施用於任何徵狀或疾病狀況以防止患者低體溫，但其於防止因麻醉引起的低體溫方面特別有效。麻醉通常歸類爲兩種類型：全身麻醉和局部麻醉。全身麻醉包括藉異氟醚(isoflurane)、七氟醚(sevoflurane)和其他具有止痛、鎮靜和催眠效果氣體(如笑氣)的誘發的吸入麻醉及藉二異丙酚(propofol)和其他靜脈內麻醉劑誘發的靜脈內麻醉。局部麻醉劑包括四卡因(tetracaine)、利多卡因(lidocaine)和待布卡因(dibucaine)。本發明之含有碳酸氫根離子的抗低體溫組成物在防止因不同類型的麻醉、外科手術期間內進行的全身麻醉而引發的低體溫特別有效。

作爲輸注流體之本發明之含有碳酸氫根離子的抗低體溫組成物是安定製劑，其可投與因酸血症導致他的生物功能降低或其他類似情況的患者以迅速矯正酸血症，藉此而有助於恢復他們的生物功能及防止低體溫。本發明之含有碳酸氫根離子的抗低體溫組成物可以比含有醋酸或乳酸的

其他輸注流體更爲迅速地矯正酸血症。當於患者處於全身麻醉情況下的外科手術期間內使用時，此組成物亦有助於藉由快速地恢復生物功能和矯正酸血症而使患者自麻醉甦醒。

由於本發明之抗低體溫組成物在矯正酸血症方面具有特別高的能力，其有助於維持正常或接近正常的血液 pH，使得降低的生物功能可迅速恢復及有助於自麻醉甦醒。

因此，本發明之抗低體溫組成物可防止和/或改善與低體溫相關的併發症並可以有助於患者自外科手術之侵入復原。

實例

現將參考實例地描述本發明。

實例 1：儲存安定性

製備含有 20.0、22.5、25.0、27.5 和 30.0 毫當量/升碳酸氫根離子(HCO_3^-)的 Ringer 溶液。

具體言之，根據下面的表 1 中所示之配方製得輸注製劑。每一製劑之組份溶解於水中以製得 10 升溶液(測得的 pH=8.0)。二氧化碳通入溶液中以調整至 pH6.5。之後，此溶液經過濾並裝入 500 毫升玻璃瓶中。此瓶於 115℃以熱壓器處理 15 分鐘。以此方式。製得含有 20.0、22.5、25.0、27.5 和 30.0 毫當量/升碳酸氫根離子(HCO_3^-)的五種不同的 Ringer 溶液。

(表 1)

組份（克）	碳酸氫根離子濃度(毫當量/升)				
	20.0	22.5	25.0	27.5	30.0
氯化鈉	64.3	62.8	61.4	59.9	58.4
氯化鉀	2.98	2.98	2.98	2.98	2.98
氯化鈣二水合物	2.21	2.21	2.21	2.21	2.21
氯化鎂六水合物	1.02	1.02	1.02	1.02	1.02
碳酸氫鈉	16.8	18.9	21.0	23.1	25.2
檸檬酸鈉二水合物	4.90	4.90	4.90	4.90	4.90

於開始時和於室溫儲存三個月之後，分析輸注流體(Ringer 溶液)的 pH、不溶物、不溶粒子數、組份量和瓶中空間裡的二氧化碳濃度。其結果示於下面的表 2 和 3。由結果可知，本發明的每種 Ringer 溶液於儲存期間內皆沒有顯著的改變。證實每一溶液爲儲存期間內不會分解或形成沉澱物之安定的輸注流體。

(表 2)

		碳酸氫根離子濃度(毫當量/升)					
		20.0		22.5		25.0	
		初時	3M	初時	3M	初時	3M
pH		7.2	7.1	7.1	7.2	7.1	7.1
不溶物測試		ND	ND	ND	ND	ND	ND
不溶粒子(粒子/毫升或以下)	10 μ M>	0.0	0.5	0.1	0.9	0.0	0.4
	22 μ M>	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
含量(重量/體積%)	Na	0.302	0.302	0.304	0.303	0.303	0.303
	K	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015
	Ca	0.00582	0.00584	0.0582	0.00586	0.00583	0.00587
	Mg	0.00114	0.00115	0.00116	0.00111	0.00116	0.00112
	氯	0.4168	0.4144	0.4081	0.4065	0.4001	0.3974
	碳酸氫鈉	0.119	0.116	0.134	0.132	0.149	0.149
	檸檬酸	0.0309	0.0318	0.0310	0.0319	0.0309	0.0320
空間 (CO_2%)		7.16	9.85	5.40	9.53	6.10	10.24

ND：未測得

(表 3)

		碳酸氫根離子濃度(毫當量/升)			
		27.5		30.0	
		初時	3M	初時	3M
pH		7.2	7.1	7.1	7.2
不溶物測試		ND	ND	ND	ND
不溶粒子(粒子/毫升或以下)	10μM>	0.0	0.2	0.0	0.1
	22μM>	0.0	0.0	0.0	0.0
含量(重量/體積%)	Na	0.302	0.305	0.304	0.306
	K	0.015	0.015	0.015	0.015
	Ca	0.00586	0.00589	0.00594	0.00592
	Mg	0.00116	0.00113	0.00115	0.00114
	氯	0.3932	0.3984	0.3865	0.3830
	碳酸氫鈉	0.163	0.165	0.183	0.178
	檸檬酸	0.0310	0.0322	0.0312	0.0322
空間(CO_2%)		8.02	10.42	10.14	11.90

ND：未測得 7.16

實例 2：抗低體溫效果

[方法]

使用 7 週大的雄性 SD 鼠和 STZ 誘發糖尿病酮酸血症的鼠。

(1) STZ 誘發糖尿病酮酸血症的鼠之製備

STZ 溶解於 0.1M 檸檬酸鹽緩衝液中以形成 STZ 水溶液。此溶液自尾靜脈以 100 毫克/公斤/毫升劑量投與鼠。48 小時之後，測定血液氣體以證實罹患酸血症。

(2) 輸藥導管之插入

受試用鼠(正常鼠和 STZ 誘發糖尿病酮酸血症的鼠)以戊巴比妥鈉(sodium pentobarbital)(NENBUTAL ; Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.)麻醉並在頸部右側和上背側區域(接近肩胛)刮毛。經刮毛的區域以 ISODINE 溶液(Meiji Seika Kaisha Ltd.)消毒且導管自右外頸靜脈插到右上腔靜脈起端，此係根據 Steiger 等人所述之方法(Arch. Surg., 104:330-332,1972)。放置導管之後，動物使用熱墊維持溫暖，直到自麻醉醒來。之後使動物回到籠中並留置直到測試。

(3) 抗低體溫效果之試驗

正常鼠和 STZ 誘發糖尿病酮酸血症的鼠以本發明之碳酸氫鹽-Ringer 溶液或醋酸鹽-Ringer 溶液或公定 Ringer 溶液（作爲對照組）輸注。各溶液經由置於右上腔靜脈起端的導管以 20 毫升/公斤/小時的速率連續投與。開始投與溶液 1 小時之後，開始麻醉(二異丙酚(propofol))並持續 3 小時(以 15 毫克/公斤導入，第一小時維持於 45 毫克/公斤而後續的 2 小時維持於 33.75 毫克/公斤)。

於輸注流體開始時、開始麻醉之後的 1 小時和 2 小時、麻醉終了和麻醉終了之後的 1 小時測量體溫。

本發明之 Ringer 溶液及作爲對照組的醋酸鹽-Ringer 溶液和公定 Ringer 溶液係根據下面的表 5 所示之組成製備並以輸注流體形式測試。

受測試的各組示於表 4。

(表 4)

	鹼化劑	個案數	
		正常鼠	STZ 鼠
本發明之 Ringer 溶液	碳酸氫鈉	8	10
醋酸鹽-Ringer 溶液	醋酸鈉	8	10
公定 Ringer 溶液	-	8	-

(表 5)

組份	組成(單位：毫當量/升)		
	本發明之 Ringer 溶液	醋酸鹽-Ringer 溶液	公定 Ringer 溶液
Na^+	135	130	147
K^+	4	4	4
Ca^{2+}	3	3	4.5
Mg^{2+}	1	-	-
Cl^-	113	109	155.5
HCO_3^-	25	-	-
醋酸根 $^-$	-	28	-
檸檬酸根 $^{3-}$	5	-	-

[結果]

以用於小動物的直腸溫度計(TAKARA THERMISTOR D613；Takara Kogyo Co.,Ltd.)測得體溫。

其結果示於圖 1 和 2。

圖 1 所示者爲分別投與本發明之 Ringer 溶液、作爲對照組的醋酸鹽-Ringer 溶液和作爲對照組的公定 Ringer

溶液的三組正常鼠之體溫變化圖。圖 2 所示者爲分別投與本發明之 Ringer 溶液、作爲對照組的醋酸鹽-Ringer 溶液的兩組 STZ 誘發糖尿病酮酸血症的鼠之體溫變化圖。

正常鼠中，根據本發明之 Ringer 組的體溫維持比公定 Ringer 組爲高。於每一個時間點，根據本發明之 Ringer 組的體溫實質上與作爲對照組之醋酸鹽-Ringer 組的體溫相同(圖 1)。

在 STZ 誘發糖尿病酮酸血症的鼠中，根據本發明之 Ringer 組的體溫有比醋酸鹽-Ringer 組來得高的趨勢(圖 2)。

在 STZ 誘發糖尿病酮酸血症的鼠中，在麻醉劑投與期間內，根據本發明之 Ringer 組的體溫降低量(△℃)明顯小於醋酸鹽-Ringer 組。

具體言之，根據本發明之 Ringer 組降低-5.8℃而醋酸鹽-Ringer 組爲-6.9℃ ($p<0.05$)。

這些結果證實，雖然本發明之含有碳酸氫根離子的抗低體溫組成物在正常鼠中的抗低體溫效果與醋酸鹽-Ringer 溶液類似，在用於 STZ 誘發糖尿病酮酸血症的鼠中時，其展現出比作爲對照組之醋酸鹽-Ringer 溶液爲高的抗低體溫效果。

此觀察結果表示，本發明之含有碳酸氫根離子的抗低體溫組成物的效果源自於其防止生物功能降低和迅速矯正酸血症的能力。因此，證實本發明之含有碳酸氫根離子的抗低體溫組成物可用於涉及全身麻醉的外科手術，特別是

在手術期間內維持患有代謝酸血症之患者的體溫。

產業利用性

如前述者，本發明之抗低體溫組成物含有碳酸氫根離子作爲基本組份並藉由防止患者的身體功能降低及迅速矯正酸血症而維持正常或接近正常的血液和組織 pH。因此，本發明之抗低體溫組成物有助於使得患者維持於高體溫。

由於防止低體溫而使得生物功能迅速恢復有助於代謝功能之恢復及使得組織和器官迅速恢復它們的正常功能。因此，可以避免因身體保護機制作用延緩或免疫活性降低而導致併發症風險提高的情況。本發明之抗低體溫組成物在醫學上具顯著重要性之處在於其防止因在外科手術期間內之全身麻醉而引發的低體溫。

【圖式簡單說明】

圖 1 所示者爲分別投與本發明之 Ringer 溶液、作爲對照組的醋酸鹽-Ringer 溶液和作爲對照組的公定 Ringer 溶液的三組正常鼠之體溫變化圖。

圖 2 所示者爲分別投與本發明之 Ringer 溶液、作爲對照組的醋酸鹽-Ringer 溶液的兩組 STZ 誘發糖尿病酮酸血症的鼠之體溫變化圖。

第 097113823 號

公告本

民國 102 年 10 月 日修正
102. 10. 9 修正補充

十、申請專利範圍

1. 一種碳酸氫根離子於製造抗低體溫藥物之用途。

2. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該碳酸氫根離子係包含在該藥物中作爲電解質。

3. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該藥物包含碳酸氫鈉作爲用作該碳酸氫根離子來源的主要組份，連同其他電解質、葡萄糖和胺基酸中之一或多者。

4. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該藥物係呈 Ringer 溶液形式。

5. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該低體溫係因麻醉所引起。

6. 如申請專利範圍第 5 項之用途，其中該麻醉是由二異丙酚(propofol)所誘發。

7. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該藥物係用於預防和/或改善圍手術期的併發症(perioperative complication)。

8. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該藥物係用於改善自外科手術之侵入復原。

9. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該藥物係用於在發生低體溫之前或在麻醉開始之前投與。

10. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該藥物藉由防止患者之生物功能降低或矯正患者的酸血症而作用。

11. 如申請專利範圍第 1 項之用途，其中該藥物係用於患有代謝失調和/或器官功能障礙的患者。

圖1

公告本 770183

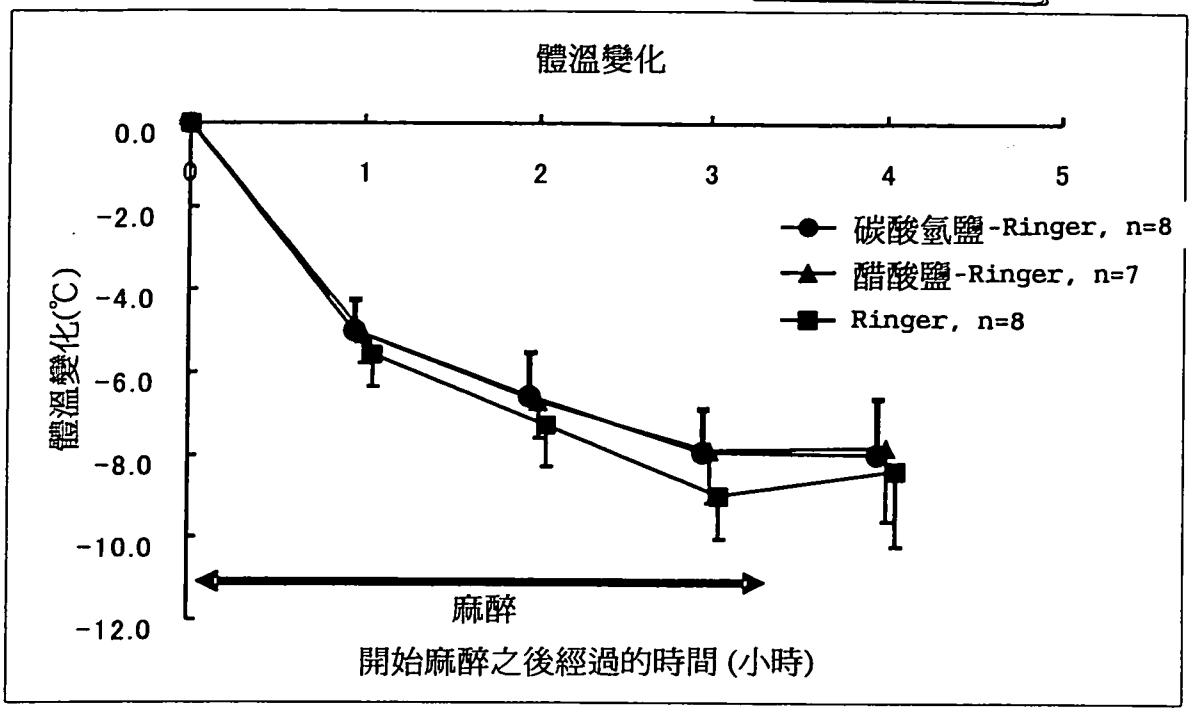


圖2

