

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710000107.6

[51] Int. Cl.

A61K 31/718 (2006.01)

A61K 33/00 (2006.01)

A61P 7/08 (2006.01)

A61K 31/7004 (2006.01)

A61K 31/191 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 7 月 11 日

[11] 公开号 CN 1994316A

[22] 申请日 2007.1.5

[21] 申请号 200710000107.6

[71] 申请人 李晓祥

地址 230031 安徽省合肥市濉溪路 312 号

[72] 发明人 李德刚 徐自奥 徐玉梅

权利要求书 1 页 说明书 5 页

[54] 发明名称

一种羟乙基淀粉注射液及其制备方法

[57] 摘要

本发明提供一种用作血浆代用品的羟乙基淀粉注射液及其制备方法和应用,尤其是提供一种羟乙基淀粉(200/0.5)注射液。与已有的羟乙基淀粉注射液相比,其临床应用更加安全和有效,对肾功能的损害作用较小,不会产生高氯性代谢性酸中毒。

- 1、一种羟乙基淀粉注射液，含羟乙基淀粉和电解质水溶液，所述的电解质水溶液中含 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 和乳酸根 ($\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3^-$)，含或不含葡萄糖，且按克分子比（摩尔比）计算， Ca^{2+} 2.0~3.0、 Mg^{2+} 0.4~0.5、 K^+ 2.5~3.5、 Na^+ 120~160、 Cl^- 110~140、乳酸根 ($\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3^-$) 25~30、葡萄糖 0~10。
- 2、根据权利要求 1 所述的羟乙基淀粉注射液，其中，所述的电解质水溶液中含乳酸钠、氯化钠、氯化钙、氯化镁、氯化钾和葡萄糖。
- 3、根据权利要求 1—2 所述的羟乙基淀粉注射液，其中每 100ml 注射液中，羟乙基淀粉 6g，氯化钠 672mg，乳酸钠 317mg，葡萄糖 ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$) 99mg，氯化钙 ($\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) 37mg，氯化钾 22mg，氯化镁 ($\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) 9mg，余量为水。
- 4、根据权利要求 1—3 所述的羟乙基淀粉注射液，其中所述的羟乙基淀粉为羟乙基淀粉 (200/0.5)，即其平均分子量为 200000 D，平均克分子取代级为 0.5。
- 5、根据权利要求 1—4 所述的羟乙基淀粉注射液，其 pH 值为 5~7。
- 6、权利要求 1—5 所述的羟乙基淀粉注射液作为血浆代用品的应用。

一种羟乙基淀粉注射液及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种用作血浆代用品的羟乙基淀粉注射液及其制备方法和应用，尤其是提供一种羟乙基淀粉（200/0.5）注射液。属于医药领域。

背景技术

羟乙基淀粉是第三代人造胶体，是由高分子量支链淀粉经降解、羟乙基化并进一步加工处理后制成。按分子量划分，有低分子量羟乙基淀粉（ M_w 40000~7000 D）、中分子量羟乙基淀粉（ M_w 1300000~2000000 D）和高分子量羟乙基淀粉（ M_w 4500000~4800000 D）。按取代程度划分，有低取代级羟乙基淀粉（ M_s 0.3~0.5）和高取代级羟乙基淀粉（ M_s 0.6~0.7）。在临床上，其被广泛应用于人造血浆代用品。

CN1650885A中公布了一种注射用羟乙基淀粉及其制备方法。
CN1235833A、CN1195527A公布了羟乙基淀粉的注射液，由羟乙基淀粉和氯化钠组成，但其使用时，存在容易引起高氯性代谢性酸中毒的不足。

发明内容

为提高临床使用的安全性和有效性，本发明旨在提供一种临床使用更加安全的羟乙基淀粉注射液以及其制备方法。

本发明技术方案如下：

本发明提供一种羟乙基淀粉注射液，含羟乙基淀粉和电解质水溶液，所述的电解质水溶液中含 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 和乳酸根（ $C_3H_5O_3^-$ ），含或不含葡萄糖，且按克分子比（摩尔比）计算， Ca^{2+} 2.0~3.0、 Mg^{2+} 0.4~0.5、 K^+ 2.5~3.5、 Na^+ 120~160、 Cl^- 110~140、乳酸根（ $C_3H_5O_3^-$ ）25~30、葡萄糖 0~10。

其中，上述所述的羟乙基淀粉注射液，其中所述的电解质水溶液中含乳酸钠、氯化钠、氯化钙、氯化镁、氯化钾和葡萄糖。

作为本发明一优选实施方案，所述的羟乙基淀粉注射液，其中每 100ml 注射液中含：羟乙基淀粉 6g，氯化钠 672mg，乳酸钠 317mg，葡萄糖（ $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$ ）99mg，氯化钙（ $CaCl_2 \cdot 2H_2O$ ）37mg，氯化钾 22mg，氯化镁（ $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ ）

9mg，余量为水。

更优选地，上述所述的羟乙基淀粉注射液，其中所述的羟乙基淀粉为羟乙基淀粉（200/0.5），即其平均分子量为 200000 道尔顿（D），平均克分子取代级为 0.5。

本发明上述所述的羟乙基淀粉注射液，优选其 pH 值为 5~7。

上述所述的羟乙基淀粉注射液，可用作人造血浆代用品。如用于治疗低血容量休克，例如失出血性休克、感染性休克、烧伤及创伤性休克；或者减少手术血用量，如急性等容血液稀释，治性血液性稀释等。

本发明所述的羟乙基淀粉注射液中，含有正常生理水平的钙。在水中氯化钙离解成 Ca^{++} 和 Cl^- 。这些是体液的正常组分，机体各种生理功能依赖于它们吸收和排泄间的平衡。体内的钙约有 80% 以不溶性盐形式通过粪便排出体外，其余 20% 通过尿液排出体外。

本发明的羟乙基淀粉注射液也含有正常生理水平的钠。另外，与血容量扩充药的 0.9% 氯化钠溶液相比，其氯含量更接近与血中正常生理水平。水中氯化钠离解成 Na^+ 和 Cl^- 。钠是细胞外液体中主要的阳离子，在体液疗法和电解质失调时扮演重要的角色。当氧和二氧化碳在红细胞交换时， Cl^- 是缓冲液中的重要组成部分。 Na^+ 和 Cl^- 的分布和排泄主要通过肾脏控制，以维持体内吸收和排泄的平衡。

本发明所述的羟乙基淀粉注射液也含有略低于正常生理水平的钾和镁。在水中氯化钾离解成 K^+ 和 Cl^- 。在血浆和细胞外液体中发现有低浓度钾（在健康成人中为 3.5~5.0mEq/L），它是细胞内最丰富的阳离子（细胞内液中为 160 mEq/L）。钾在电解质平衡中有重要的作用。正常情况下吸收的钾大约有 80-90% 从尿中排泄掉，剩下的在粪便中排泄，还有一小部分从汗中排泄。肾脏无好的保钾作用，以至于在禁食或自由膳食摄取钾的病人中，钾继续从身体中丢失直到钾的耗尽。水中氯化镁离解成 Mg^{++} 和 Cl^- 。 Mg^{++} 在血浆中浓度低（1.5-2.5 mEq/L），是细胞内的主要离子。

本发明所述的羟乙基淀粉注射液中可以含有葡萄糖。溶液中含以葡萄糖形式存在的碳水化合物，产生血糖，提供热量，也有助于将肝糖原的损耗降低到最小水平，达到节约蛋白的作用。注射的葡萄糖，肠道外经过氧化变成二氧化碳

和水。

另外，本发明的羟乙基淀粉注射液中还含有乳酸。水中乳酸钠离解成 Na^+ 和 $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3^-$ 。乳酸根阴离子为碱性，通过肝脏同时除去乳酸和氢离子。在肝脏中，乳酸被代谢为糖元，最终被氧化代谢，转化成二氧化碳和水。当乳酸正常产生和利用，不会引起乳酸代谢紊乱，乳酸根阴离子可以作为碳酸氢根的替代源。由于乳酸的代谢转化依靠完整的细胞氧化过程，对由休克或其他的一些代谢失调包括身体组织的灌注减少导致酸中毒病人，乳酸不宜作为碳酸氢根的替代源或无效。当氧化活动没有影响时，乳酸的代谢需要 1-2 个小时。

本发明的注射液，其中羟乙基淀粉，尤其羟乙基淀粉（200/0.5）输入人体后，由血清 α 淀粉酶不断降解，平均分子量不断下降，其低分子量（70000D）成分经肾小球快速滤过排出；半衰期 $t_{1/2\alpha}$ 3.35 小时， $t_{1/2\beta}$ 大于 12 小时。水结合力维持时间达 24 小时，1 周后几乎完全自体内消除。

本发明的羟乙基淀粉注射液，可用于静脉滴注。开始的 10-20ml 要缓慢输入，密切观察反应。由于其血液稀释效应，每日剂量及输入速度应根据失血量和血液浓缩程度以及病人的年龄、体重和临床条件决定。给药剂量通常在 500~1000ml/天。如治疗和预防血容量不足和休克，其每日最大剂量为 33ml/kg 体重/天，最大输注速度为 20ml/kg 体重/小时。

本发明的羟乙基淀粉注射液，其 Cl^- 水平比 0.9% 氯化钠注射液更接近于正常生理范围，并含有接近生理水平 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ 、 $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3^-$ 、葡萄糖等电解质，扩容作用与其氯化钠注射液相当。对外科手术病人采用本品治疗，与其氯化钠注射液相比，可以减少失血量，减少血液制品的需要量。同时，对肾功能的损害作用较小，不会产生高氯性代谢性酸中毒，临床使用更加安全，有效地解决了目前临床上使用的羟乙基淀粉注射液产生的高氯性代谢性酸中毒，提高临床使用的安全性和有效性。而且可节约临床用血，在很大程度上解决了血源紧张问题，减少了异体输血的并发症，还大大提高了容量治疗的有效性和安全性，并由此对疾病的预后和转归产生有益的影响。

本发明实施例 1 的羟乙基淀粉注射液，经随机双盲对照临床试验，并与羟乙基淀粉氯化钠注射液相比较。对于选择性非心脏外科手术病人中，采用实施例 1 的羟乙基淀粉注射液（ $1.6 \pm 1.0\text{L}$ ）或羟乙基淀粉氯化钠注射液（ $1.4 \pm 1.0\text{L}$ ）

治疗, 用来评价本发明的羟乙基淀粉注射液对伴随失血在 500ml 以上外科手术的疗效和安全性, 结果发现, 本发明的羟乙基淀粉注射液和羟乙基淀粉氯化钠注射液的扩容作用相当。本发明的羟乙基淀粉注射液组输注 $2.1\text{L} \pm 1.0\text{L}$, 与接受相似体积 ($2.2\text{L} \pm 1.2\text{L}$) 的羟乙基淀粉氯化钠注射液相比, 其失血较少, 需要补充的血液制品剂量也较低, 表明本发明的羟乙基淀粉注射液作用优于其氯化钠注射液。

最佳实施方式

以下通过最佳实施例来进一步说明本发明内容, 尤其是通过最佳实施方式来说明本发明所述的羟乙基淀粉注射液的制备过程。所提供的实施例仅为了解释或说明本发明, 对发明的主旨不构成限定。

实施例 1

取羟乙基淀粉 (200/0.5) 6Kg, 加注射用水适量, 加热溶解使羟乙基淀粉溶解, 放冷 (50°C 以下), 依次加入氯化钠 672g, 乳酸钠 317g, 葡萄糖 99g, 氯化钙 37g, 氯化钾 22g, 氯化镁 9g, 搅拌使溶解, 加注射用水至 100L, 调 pH 值至 5~7, 再加 0.05% 的活性炭搅拌 30 分钟, 精滤, 检查含量及 pH 值合格后, 分装至 500ml 硬质玻璃瓶中, 压盖, 灭菌。本品性状为澄明、淡黄色到琥珀色的溶液。经初步稳定性研究, 其对热稳定, 储藏需避免强光照射。

实施例 2

取羟乙基淀粉 (200/0.5) 6Kg, 加注射用水适量, 加热溶解使羟乙基淀粉溶解, 放冷 (50°C 以下), 依次加入氯化钠 605g, 乳酸钠 285g, 葡萄糖 50g, 氯化钙 33g, 氯化钾 20g, 氯化镁 8.1g, 搅拌使溶解, 加注射用水至 100L, 调 pH 值至 5~7, 再加 0.05% 的活性炭搅拌 30 分钟, 精滤, 检查含量及 pH 值合格后, 分装至 500ml 硬质玻璃瓶中, 压盖, 灭菌。本品性状为澄明、淡黄色到琥珀色的溶液。储藏需避免强光照射。

实施例 3

取羟乙基淀粉 (200/0.5) 6Kg, 加注射用水适量, 加热溶解使羟乙基淀粉

溶解，放冷（50℃以下），依次加入氯化钠 740g，乳酸钠 345g，葡萄糖 100g，氯化钙 40g，氯化钾 24g，氯化镁 10g，搅拌使溶解，加注射用水至 100L，调 pH 值至 5~7，再加 0.05%的活性炭搅拌 30 分钟，精滤，检查含量及 pH 值合格后，分装至 500ml 硬质玻璃瓶中，压盖，灭菌。储藏需避免强光照射。

已经根据优选实施例对本发明作了描述。应当理解的是前面的描述和实施例仅仅为了举例说明本发明而已。在不偏离本发明的精神和范围的前提下，本领域技术人员可以设计出本发明的多种替换方案和改进方案，其均应被理解为在本发明的保护范围之内。