

[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 200710028786.8

[51] Int. Cl.

A61K 31/4172 (2006.01)

A61P 3/02 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 31/401 (2006.01)

A61K 31/405 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 12 月 31 日

[11] 公开号 CN 101332195A

[22] 申请日 2007.6.25

[21] 申请号 200710028786.8

[71] 申请人 三菱制药（广州）有限公司

地址 510730 广东省广州市广州经济技术开发区蕉园路 2 号

[72] 发明人 古川正人

[74] 专利代理机构 广州凯东知识产权代理有限公司

代理人 宋冬涛

权利要求书 3 页 说明书 10 页

[54] 发明名称

复方支链氨基酸注射液

[57] 摘要

本发明提供了一种复方支链氨基酸注射液，所述注射液提高了支链氨基酸的重量份，使其保持在占氨基酸总量的 35~50% 之间，能有效地使机体维持氮平衡，必需氨基酸与非必需氨基酸的配伍比增加到 1.7 左右，可以使创伤后机体紊乱的血浆氨基酸谱较好地恢复至正常范围，对应激状态下的患者可达到理想的营养效果。

1. 一种复方支链氨基酸注射液，其特征在于：所述复方支链氨基酸注射液包括下列重量份的组分：

L-异亮氨酸	8.5~14.0
L-亮氨酸	12.2~17.5
L-缬氨酸	13.7~18.5
L-赖氨酸	7.0~10.0
L-蛋氨酸	3.5~6.0
L-苯丙氨酸	6.5~7.5
L-苏氨酸	5.0~6.5
L-色氨酸	1.1~1.9
L-丙氨酸	6.0~8.0
L-精氨酸	8.5~11.5
L-门冬氨酸	0.2~1.0
L-组氨酸	3.9~5.5
L-谷氨酸	0.1~0.6
L-脯氨酸	3.9~6.5
L-丝氨酸	1.0~2.5
L-酪氨酸	0.1~0.4
甘氨酸	5.0~8.0
L-半胱氨酸	0.2~0.4

2. 如权利要求 1 所述的复方支链氨基酸注射液，其特征在于：所述复方支链氨基酸注射液包括下列重量份的组分：

L-异亮氨酸	8.8
L-亮氨酸	12.5
L-缬氨酸	13.5
L-赖氨酸	9.7
L-蛋氨酸	4.3

L-苯丙氨酸	6.7
L-苏氨酸	5.8
L-色氨酸	1.2
L-丙氨酸	6.9
L-精氨酸	8.7
L-门冬氨酸	0.9
L-组氨酸	4.8
L-谷氨酸	0.5
L-脯氨酸	4.8
L-丝氨酸	1.6
L-酪氨酸	0.3
甘氨酸	6.7
L-半胱氨酸	0.3

3. 如权利要求 1 所述的复方支链氨基酸注射液, 其特征在于: 所述复方支链氨基酸注射液包括下列重量份的组分:

L-异亮氨酸	14.0
L-亮氨酸	17.5
L-缬氨酸	13.7
L-赖氨酸	10.0
L-蛋氨酸	6.0
L-苯丙氨酸	7.5
L-苏氨酸	6.5
L-色氨酸	1.9
L-丙氨酸	6.0
L-精氨酸	8.5
L-门冬氨酸	1.0
L-组氨酸	5.5
L-谷氨酸	0.6

L-脯氨酸	6.5
L-丝氨酸	1.0
L-酪氨酸	0.4
甘氨酸	5.0
L-半胱氨酸	0.4

4. 如权利要求 1 所述的复方支链氨基酸注射液, 其特征在于: 所述复方支链氨基酸注射液包括下列重量份的组分:

L-异亮氨酸	8.5
L-亮氨酸	12.2
L-缬氨酸	18.5
L-赖氨酸	7.0
L-蛋氨酸	3.5
L-苯丙氨酸	6.5
L-苏氨酸	5.0
L-色氨酸	1.1
L-丙氨酸	8.0
L-精氨酸	11.5
L-门冬氨酸	0.2
L-组氨酸	3.9
L-谷氨酸	0.1
L-脯氨酸	3.9
L-丝氨酸	2.5
L-酪氨酸	0.1
甘氨酸	8.0
L-半胱氨酸	0.2

复方支链氨基酸注射液

技术领域

本发明涉及一种复方氨基酸，具体地说是涉及一种复方支链氨基酸注射液。

背景技术

当病人在受到大手术、烧伤、外伤、感染及进行期癌等强烈刺激产生应激时，病人的各种机能和代谢将发生改变，体内分解激素大量分泌，机体组织处于自身分解状态，代谢严重紊乱。此时必须对病人实行营养支持，给予各种营养要素，其中包括氨基酸注射液，以弥补应激时因高代谢率和蛋白质分解加强所造成的机体消耗。

氨基酸注射液中氨基酸组成的不同，不仅对病人蛋白质代谢的营养指标有很大影响，而且对创伤的治愈也有明显的影响，因此，供应应激时使用的氨基酸注射液其处方应尽量适应机体病理状态下的代谢状况，通过改善体内蛋白质的异常代谢达到给予患者理想的营养补充的目的。而目前临床上使用的氨基酸注射液其处方的共同点在于：它们都是根据在经口摄食时营养效果较好的蛋白质（如鸡蛋、人乳等）的基础上加以处方化的。如复方氨基酸注射液（18AA-I），就是根据鸡蛋蛋白的氨基酸组成制成的处方，复方氨基酸注射液（18AA）就是根据人乳的氨基酸组成制成的处方。这些配方的氨基酸输液均以人体正常生理条件下对氨基酸的需求为依据，但对应激状态下的患者则往往达不到理想的营养效果。

发明内容

为解决现有技术存在的问题，本发明提出了一种支链氨基酸含量高的、可使创伤后机体紊乱的血浆氨基酸谱较好地恢复至正常范围的复方支链氨基酸注射液。

本发明是这样实现的：

本发明复方支链氨基酸注射液包括下列重量份的组分：

L-异亮氨酸	8.5~14.0
--------	----------

L-亮氨酸	12.2~17.5
L-缬氨酸	13.7~18.5
L-赖氨酸	7.0~10.0
L-蛋氨酸	3.5~6.0
L-苯丙氨酸	6.5~7.5
L-苏氨酸	5.0~6.5
L-色氨酸	1.1~1.9
L-丙氨酸	6.0~8.0
L-精氨酸	8.5~11.5
L-门冬氨酸	0.2~1.0
L-组氨酸	3.9~5.5
L-谷氨酸	0.1~0.6
L-脯氨酸	3.9~6.5
L-丝氨酸	1.0~2.5
L-酪氨酸	0.1~0.4
甘氨酸	5.0~8.0
L-半胱氨酸	0.2~0.4

本发明各组分最优重量份为

L-异亮氨酸	8.8
L-亮氨酸	12.5
L-缬氨酸	14.6
L-赖氨酸	9.7
L-蛋氨酸	4.3
L-苯丙氨酸	6.8
L-苏氨酸	5.8
L-色氨酸	1.3
L-丙氨酸	6.9
L-精氨酸	8.7

L-门冬氨酸	0.9
L-组氨酸	4.8
L-谷氨酸	0.5
L-脯氨酸	4.8
L-丝氨酸	1.6
L-酪氨酸	0.3
甘氨酸	6.7
L-半胱氨酸	0.3

所述复方支链氨基酸注射液可包括下列重量份的组分：

L-异亮氨酸	8.5
L-亮氨酸	12.2
L-缬氨酸	18.5
L-赖氨酸	7.0
L-蛋氨酸	3.5
L-苯丙氨酸	6.5
L-苏氨酸	5.0
L-色氨酸	1.1
L-丙氨酸	8.0
L-精氨酸	11.5
L-门冬氨酸	0.2
L-组氨酸	3.9
L-谷氨酸	0.1
L-脯氨酸	3.9
L-丝氨酸	2.5
L-酪氨酸	0.1
甘氨酸	8.0
L-半胱氨酸	0.2

所述复方支链氨基酸注射液可包括下列重量份的组分：

L-异亮氨酸	14.0
L-亮氨酸	17.5
L-缬氨酸	13.7
L-赖氨酸	10.0
L-蛋氨酸	6.0
L-苯丙氨酸	7.5
L-苏氨酸	6.5
L-色氨酸	1.9
L-丙氨酸	6.0
L-精氨酸	8.5
L-门冬氨酸	1.0
L-组氨酸	5.5
L-谷氨酸	0.6
L-脯氨酸	6.5
L-丝氨酸	1.0
L-酪氨酸	0.4
甘氨酸	5.0
L-半胱氨酸	0.4

本发明与现有技术氨基酸注射液的区别就在于：它是根据机体处于应激状态下已改变了的体内氨基酸代谢情况来加以处方的，它能够较好的与应激状态下机体改变了的代谢相适应。与现有氨基酸制剂相比，本发明具有以下主要优点：

(1) 提高了机体在应激状态时需要量大的支链氨基酸(亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸)在配方中的比例，约占氨基酸总量的 35~50%。研究表明：当机体受到各种伤害性刺激(如手术、烧伤、外伤及感染等)时，随着体蛋白的异化亢进、肌肉蛋白的分解，机体处于负氮平衡，体重逐渐减少。而此时支链氨基酸主要在肌肉组织内代谢，作为应激时机体的能源它起着极其重要的作用；支链氨基酸

在减少肌肉蛋白以及肝脏等内脏蛋白的分解、促进蛋白的合成、调解氮平衡方面起着决定性的作用，并且该作用的强弱与支链氨基酸给药量之间存在着依赖关系；支链氨基酸还能阻止氨基酸从肌肉流失，从而有效抑制肌肉的分解。本发明提高了支链氨基酸的含量，使其保持在氨基酸总量的 35~50%之间，能有效地使机体维持氮平衡。

(2) 必需氨基酸与非必需氨基酸的配伍比增加到 1.7 左右，可以使创伤后机体紊乱的血浆氨基酸谱较好地恢复至正常范围。动物试验表明：手术后应激时，血浆氨基酸谱发生紊乱，此时给予氨基酸补充的目的就是要使血浆氨基酸谱恢复正常。由此对氨基酸的组成进行相对应的处方，给药后，根据试验结果对各氨基酸的重量份再反复加以修正，以使血浆氨基酸谱恢复至正常，最终得到了本品的组成。与复方氨基酸注射液(18AA)相比，其中的必需氨基酸重量份增加，与非必需氨基酸的配伍比(E/N)从 1:1 增加到 1.7:1 左右。

(3) 可调配性：本发明各组分含量具有可调配性，适用于需要控制输液总容量的患者。

其它方面，本品提高了在调节肝脏的蛋白质合成上起重要作用的 L-蛋氨酸、L-脯氨酸的配伍量；减少了可能对新生儿脑组织有损害的 L-天门冬氨酸、L 谷氨酸的配伍量；减少了过量使用可能引起生长障碍和高氨血症的甘氨酸的配伍量；为了防止高氯血性酸中毒，采用醋酸盐或碱基组方。

具体实施方式

下面结合具体实施例对本发明进行进一步的说明

实施例 1

将下列组分按下列重量份置于注射用蒸馏水中溶解，调节该氨基酸溶液的 pH 值至中性，除菌过滤后将溶液装进瓶子或塑料袋内，充氮密封，按常规方法加热灭菌，制得本实施例注射液。

L-异亮氨酸	8.5
L-亮氨酸	12.2
L-缬氨酸	18.5

L-赖氨酸	7.0
L-蛋氨酸	3.5
L-苯丙氨酸	6.5
L-苏氨酸	5.0
L-色氨酸	1.1
L-丙氨酸	8.0
L-精氨酸	11.5
L-门冬氨酸	0.2
L-组氨酸	3.9
L-谷氨酸	0.1
L-脯氨酸	3.9
L-丝氨酸	2.5
L-酪氨酸	0.1
甘氨酸	8.0
L-半胱氨酸	0.2

表1为本实施例与复方氨基酸注射液(18AA)和复方氨基酸注射液(18AA-I)中支链氨基酸比例与E/N值的对比。复方氨基酸注射液(18AA)和复方氨基酸注射液(18AA-I)部颁标准收载的用于营养补充的平衡型氨基酸注射液。

表1 三种注射液中支链氨基酸比例、E/N值比较

	复方氨基酸注射液 (18AA)	复方氨基酸注射液 (18AA-I)	本实施例
支链氨基酸的比例	24%	19%	39%
E/N	1.2	0.68	1.62

实施例2

按实施例1方法配制下列组分和重量份的注射液。

L-异亮氨酸	14.0
L-亮氨酸	17.5
L-缬氨酸	13.7

L-赖氨酸	10.0
L-蛋氨酸	6.0
L-苯丙氨酸	7.5
L-苏氨酸	6.5
L-色氨酸	1.9
L-丙氨酸	6.0
L-精氨酸	8.5
L-门冬氨酸	1.0
L-组氨酸	5.5
L-谷氨酸	0.6
L-脯氨酸	6.5
L-丝氨酸	1.0
L-酪氨酸	0.4
甘氨酸	5.0
L-半胱氨酸	0.4

表2为本实施例与复方氨基酸注射液(18AA)和复方氨基酸注射液(18AA-I)中支链氨基酸比例与E/N值的对比。

表2 三种注射液中支链氨基酸比例、E/N值比较

	复方氨基酸注射液 (18AA)	复方氨基酸注射液 (18AA-I)	本实施例
支链氨基酸的比例	24%	19%	40.3%
E/N	1.2	0.68	2.2

实施例3

按实施例1方法配制下列组分和重量份的注射液。

L-异亮氨酸	8.8
L-亮氨酸	12.5
L-缬氨酸	13.5
L-赖氨酸	9.7

L-蛋氨酸	4.3
L-苯丙氨酸	6.7
L-苏氨酸	5.8
L-色氨酸	1.2
L-丙氨酸	6.9
L-精氨酸	8.7
L-门冬氨酸	0.9
L-组氨酸	4.8
L-谷氨酸	0.5
L-脯氨酸	4.8
L-丝氨酸	1.6
L-酪氨酸	0.3
甘氨酸	6.7
L-半胱氨酸	0.3

表3为本实施例与复方氨基酸注射液(18AA)和复方氨基酸注射液(18AA-I)中支链氨基酸比例与E/N值的对比。

表3 三种注射液中支链氨基酸比例、E/N值比较

	复方氨基酸注射液 (18AA)	复方氨基酸注射液 (18AA-I)	本实施例
支链氨基酸的比例	24%	19%	36%
E/N	1.2	0.68	1.7

下面通过具体临床实验来进一步阐述本发明所述注射液的有益效果。

一、对照临床实验

(一) 研究方法

选择200例手术创伤后病人进行临床研究,其中120例(60对)患者进行安全性和有效性临床研究,80例(40对)单做安全性临床研究。

1、研究对象:

入选的研究对象均为腹部中等以上手术后、需要肠外营养治疗六天以上的

患者，性别不限，年龄在 20~75 岁之间，体重在 40~75Kg 之间且体重变化不超过病前体重的 $\pm 10\%$ ，心、肝、肾、肺功能在正常范围。两组患者年龄、性别、术前体重、输液途径及病种无明显差别，具有可比性。

2、 药物：

研究药物：本发明复方支链氨基酸注射液（实施例 3），

对照药物：10.4%复合氨基酸注射液（18-F）。

3、 评定指标：

安全性指标：观测病人体温、呼吸、心率、血压等生命体征，观察有无全身反应（包括头痛、恶心、呕吐、心悸、胸闷等）及局部反应；并在术前第一天和术后第七天时进行空腹血标本的采集，进行血液常规和血液生化检测。

有效性指标：体重、氮平衡、总蛋白、前白蛋白、转铁蛋白、纤维连接蛋白、血浆氨基酸谱。

（二）安全性研究结果

1、在 200 例病人中，两组病人在用药后呼吸频率和血压变化均正常，没有异常病例（异常病例即呼吸频率变化 ≥ 5 次/分、血压变化 $\geq 20\text{mmHg}$ 、心率上升 ≥ 15 次/分、体温上升 $\geq 1^\circ\text{C}$ 的病人）。但是用药后病人体温上升 $\geq 1^\circ\text{C}$ 的病人例数对照组明显多于研究组，其中对照组为 4 人，而研究组中未发现异常病例；用药后第三、四天对照组病人心率上升 ≥ 15 次/分的病例数分别为 4 和 5，而研究组未发现异常病例。

2、两组在研究期间血常规、肝功能、肾功能方面均无显著异常变化。

3、用药后，病人没有发生局部反应（静脉肿胀、压痛、条索感），仅有 4 %的病人发生全身不良反应，主要表现为恶心、呕吐、心悸、胸闷、发热等症状，停药后症状消失。对照组不良反应率为 9%。

（三）有效性研究结果

选择 120 例手术创伤后病人进行了临床有效性观察，结果表明用药第五天研究组的氮平衡明显优于对照组，有显著性差异（ $P=0.0008$ ）；研究组应用本发明注射液后支链氨基酸浓度较输注前显著升高，尤其缬氨酸浓度升高较大，与对照组相比有显著性差异（ $P=0.02642$ ）。

二、开放临床实验

以必须实行完全胃肠外营养（TPN）的手术、感染、烧伤、外伤、进行晚期癌症患者 243 例为对象，本品给药 1 周以上。根据营养状况（自、他觉症状、人体测量指标、蛋白营养指标）的改善程度评价出的有效率：成人为 99.3%(189/191)、小儿为 100%(52/52)，确认了本发明在应激时高度异化亢进病理状态下的效果。