

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

A61K 38/22

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98800653.7

[43]公开日 1999年8月25日

[11]公开号 CN 1226832A

[22]申请日 98.5.21 [21]申请号 98800653.7

[30]优先权

[32]97.5.23 [33]US [31]08/862,480

[86]国际申请 PCT/US98/10511 98.5.21

[87]国际公布 WO98/52599 英 98.11.26

[85]进入国家阶段日期 99.1.18

[71]申请人 巴克斯特国际有限公司

地址 美国伊利诺伊州

[72]发明人 C·J·陈 T·R·肖克利

M·G·约翰斯顿

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 温宏艳

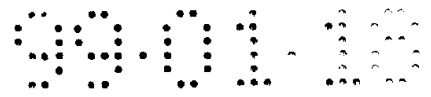
权利要求书 2 页 说明书 8 页 附图页数 1 页

[54]发明名称 作为腹膜透析溶液添加剂的心房肽
(ANP)

[57]摘要

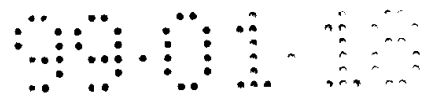
本发明提供含心房肽(ANP)、ANP 衍生物、ANP 类似物、将 ANP 与 清除受体结合的物质以及促进 ANP 合成的物质的腹膜透析溶液,该腹膜透析 溶液导致腹膜透析病人中经历的净超滤增加和钠清除率提高。

ISSN 1 0 0 8 - 4 2 7 4



权 利 要 求 书

1. 一种改进的腹膜透析溶液, 包含:
渗透剂; 和
5 心房肽(ANP).
2. 权利要求 1 的溶液, 其中所述的 ANP 的存在量为每升透析溶液从大约 0.1 μg 至大约 50 mg 范围。
3. 权利要求 1 的溶液, 其中所述的 ANP 的存在量为每升透析溶液从大约 16.7 μg 至大约 5 mg 范围。
- 10 4. 权利要求 1 的溶液, 其中该溶液包含足以导致净超滤增加的量的 ANP。
5. 权利要求 1 的溶液, 其中该溶液包含足以导致钠清除率提高的量的 ANP。
6. 权利要求 1 的溶液, 其中该溶液包含足以导致尿素氮清除率提高的量的 ANP。
- 15 7. 权利要求 1 的溶液, 其中该溶液包含足以导致尿毒性毒素清除率提高的量的 ANP。
8. 权利要求 1 的溶液, 其中该溶液包含足以导致磷清除率提高的量的 ANP。
- 20 9. 权利要求 1 的溶液, 其中该溶液包含足以导致肌酸酐清除率提高的量的 ANP。
10. 一种腹膜透析溶液, 包含从大约:
120 至大约 150(mEq/L)钠;
0 至大约 110(mEq/L)氯化物;
0 至大约 45(mEq/L)乳酸盐;
25 0 至大约 45(mEq/L)碳酸氢盐;
0 至大约 4.0(mEq/L)钙;



0 至大约 4.0(mEq/L)镁;

渗透剂; 和

心房肽(ANP)。

11. 提供改进的腹膜透析溶液的方法, 该方法包含以下步骤:

5 向所述的腹膜透析溶液中加入心房肽(ANP)。

12. 权利要求 11 的方法, 其中所述的 ANP 以每升透析溶液从大约 0.1 μg 至大约 50 mg 范围的量加入所述的溶液。

13. 权利要求 11 的方法, 其中所述的 ANP 以每升透析溶液从大约 16.7 μg 至大约 5 mg 范围的量加入所述的溶液。

10 14. 权利要求 11 的方法, 其中将所述的 ANP 以足以增加所述的腹膜透析的净超滤的量加入。

15. 权利要求 11 的方法, 其中将所述的 ANP 以足以提高所述的钠清除率的量加入。

15 16. 权利要求 11 的方法, 其中将所述的 ANP 以足以提高所述的尿毒性毒素清除率的量加入。

17. 权利要求 11 的方法, 其中将所述的 ANP 以足以提高所述的肌酐清除率的量加入。

18. 权利要求 11 的方法, 其中将所述的 ANP 以足以提高所述的磷清除率的量加入。

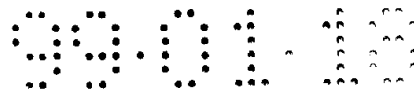
20 19. 对病人进行导致净超滤增加的腹膜透析的方法, 该方法包括:

给予该病人腹膜透析溶液, 该腹膜透析溶液含选自心房肽(ANP)、ANP 衍生物、ANP 类似物、结合 ANP 清除受体的物质和促进 ANP 合成的物质的成分。

25 20. 一种改进的腹膜透析溶液, 包含选自下列成分的一种组分:

渗透剂; 以及

心房肽(ANP)、ANP 衍生物、ANP 类似物、结合 ANP 清除受体和 ANP 合成助催化剂的物质。



说明书

作为腹膜透析溶液添加剂的心房肽(ANP)

5

发明背景

本发明一般涉及腹膜透析和用于腹膜透析的溶液。更准确地说，本发明涉及作为腹膜透析溶液的添加剂以增加其充分程度(adequacy)的心房肽(ANP)的用途。

10

心房肽(ANP)是一种生物学激素。ANP 也被称为心房肽(ANF)。已知它的序列和结构，并且其合成的等同物以 α -H-ANP 的形式市售。ANP 主要在心脏的心房作为前激素合成，该前激素切割成 126 个氨基酸的激素原。已将 ANP 的这个基本的循环形式称为 ANP (99-126)。该氨基末端(ANP (1-98)片段被加工成 ANP(1-30)和 ANP(31-67)片段，这两个片段都具有生物学活性。

15

已静脉内输注 ANP 用于治疗高血压、心脏病、急性肾衰竭和浮肿。当静脉内输注时，已显示 ANP 增加肾小球滤过率(GFR)和滤过部分。也已显示 ANP 降低近端小管钠离子浓度和水重吸收。而且，已显示 ANP 在集合管中抑制净钠离子重吸收和水重吸收、降低血浆血管紧张肽原酶浓度并抑制醛甾酮分泌。静脉内 ANP 的使用也导致平均动脉压降低并且导致尿钠排泄和多尿。

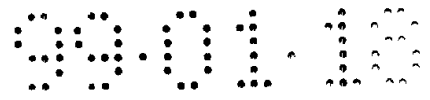
20

透析在某些病人中提供补充或代替肾功能的方法。大体上，血液透析和腹膜透析是通常应用的两个方法。

25

在血液透析中，将病人的血液通过人工肾透析仪。在透析仪中的膜作为清洁血液的人工肾。因为这是需要特殊机械装置的体外处理，血液透析伴随着某些固有的缺陷，例如透析仪的工作效率以及感染和污染的可能性。

为了克服与血液透析有关的缺陷，发展了腹膜透析。腹膜透析利



用病人自身的腹膜作为半透膜。腹膜是机体腹骨盆(abdominopelvic)壁
的膜衬里。腹膜可作为天然的半透膜是由于它有大量的血管和毛细血
管。

5 在操作中，利用导管将腹膜透析溶液导入腹腔。足够的一段时间
后，在透析液和血液之间获得溶质的交换。通过提供从透析液到血液
的适当的渗透梯度以允许水从血液流出而除去液体。这要考虑在血液
中获得适当的酸碱、电解质和流体的平衡。在适当的停留期(dwelling
period)后，将该透析溶液或透析液通过导管从身体排出。

10 尽管腹膜透析提供某些优于血液透析之处时，但腹膜透析的主要
缺陷包括不充分的净超滤以及不充分的尿素氮和钠的清除率。结果，
整个腹膜透析的充分程度可能是不够的。因此，需要一种改进的提供
更大的净超滤和提高诸如尿素氮的成分的清除率的腹膜透析溶液。

发明概述

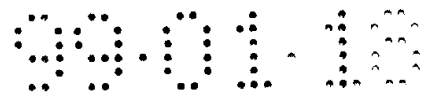
15 本发明提供一种改进的腹膜透析溶液，包括以心房肽(ANP)、
ANP 衍生物、ANP 类似物、与 ANP 清除受体结合的物质形式的添加
剂，并因此降低 ANP 和/或 ANP 合成的助催化剂的清除率。按照本发
明的腹膜透析溶液提高用本发明的溶液实施的腹膜透析的充分程度。
当术语 ANP 在下文使用时，它意味着包括 ANP 激素原分子、ANP 的
20 循环形式和具有生物学活性的片段。

在一个实施方案中，本发明的透析溶液包含 0.1 $\mu\text{g/L}$ -50 mg/L 的
ANP。

在一个实施方案中，本发明的透析溶液包含大约 16.7 $\mu\text{g/L}$ 至大约
5 mg/L 。

25 在一个实施方案中，本发明的透析溶液包含的 ANP 浓度使得病人
接受的 ANP 剂量范围为 0.01 $\mu\text{g/kg BW}$ 至 1 mg/kg BW 。

在一个实施方案中，本发明的透析溶液包含的 ANP 浓度使得病人
接受的 ANP 剂量范围为 1 $\mu\text{g/kg BW}$ 至 100 $\mu\text{g/kg BW}$ 。



在一个实施方案中,透析溶液中的 ANP 浓度范围为大约 3.3×10^{-5} $\mu\text{mol/L}$ 至大约 $16 \mu\text{mol/L}$ 。

在一个实施方案中,本发明的透析溶液还包含从大约 1.5% 至大约 4.25% 的葡萄糖。

5 在一个实施方案中,本发明的腹膜透析溶液包含足以提高透析溶液的净超滤的量的 ANP。

在一个实施方案中,本发明的腹膜透析溶液包含足以提高钠清除率的量的 ANP。

10 在一个实施方案中,本发明的腹膜透析溶液包含足以提高磷清除率的量的 ANP。

在一个实施方案中,本发明的腹膜透析溶液包含足以提高尿毒性毒素清除率的量的 ANP。

在一个实施方案中,本发明的腹膜透析溶液包含足以提高肌酸酐清除率的量的 ANP。

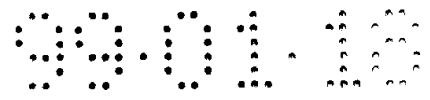
15 在一个实施方案中,本发明的腹膜透析溶液包含足以提高尿素氮清除率的量的 ANP。

本发明也提供提高腹膜透析溶液的充分程度的方法,包含向该腹膜透析溶液中加入心房肽(ANP)、ANP 衍生物、ANP 类似物、将 ANP 与清除受体结合的物质或促进 ANP 合成的物质的步骤。

20 在本发明的方法的一个实施方案中,所述的 ANP 在该透析溶液中存在的浓度范围为大约 $0.1 \mu\text{g/L}$ 至大约 50 mg/L , 或为能使病人接受范围为大约 $0.01 \mu\text{g/kg BW}$ 至大约 1 mg/kg BW 的 ANP 剂量。

本发明的一个优点是提供一种腹膜透析溶液,它包括心房肽(ANP)、ANP 衍生物、ANP 类似物、将 ANP 与清除受体结合的物质和/或促进 ANP 合成的物质,该溶液导致在腹膜透析病人中净超滤的提高。
25

本发明的另一个优点是它提供在腹膜透析病人中导致钠清除率提高的腹膜透析溶液。



本发明的另一个优点是它提供在腹膜透析病人中导致尿素氮清除率提高的腹膜透析溶液。

本发明的另一个优点是它提供在腹膜透析病人中导致磷清除率提高的腹膜透析溶液。

5 本发明的另一个优点是它提供在腹膜透析病人中导致尿毒性毒素清除率提高的腹膜透析溶液。

本发明的另一个优点是它提供在腹膜透析病人中导致肌酸酐清除率提高的腹膜透析溶液。

10 本发明的其它特征和优点将在下面的推荐实施方案的详细描述中描述和从下面的详细描述来看是显而易见的。

附图简述

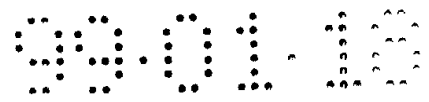
图 1 图示与常规的腹膜透析溶液比较，本发明腹膜透析溶液提供的净超滤。

15 图 2 图示与常规的腹膜透析溶液比较，本发明的腹膜透析溶液的葡萄糖吸收、尿素氮清除率和钠清除率。

推荐实施方案的详细描述

20 本发明提供包含心房肽(ANP)的腹膜透析溶液，设计它主要用来：(1) 提高腹膜透析病人经历的净超滤，以及(2)在腹膜透析病人中提高钠的清除率。本发明也可以提供其它益处，诸如提高磷、尿毒性毒素、尿素氮和肌酸酐的清除率。

25 本发明的腹膜透析溶液最好包含由以 DIANEAL®注册商标销售的 1.5%葡萄糖腹膜透析溶液组成的基本溶液。将 ANP 以从大约 0.1 $\mu\text{g/L}$ 至大约 50 mg/L 范围的量或以能使病人接受从大约 0.01 $\mu\text{g/kg BW}$ 至大约 1 mg/kg BW 范围的 ANP 剂量的浓度加入该溶液中。对于一个病人，典型的透析溶液体积范围为 2 升至 3 升，取决于病人的身高和体重。因此，该 ANP 浓度可能需要调节。



总的说来，给予腹膜透析病人的 ANP 剂量范围应当从 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ BW 至 1 mg/kg BW，并且最好是从大约 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ BW 至大约 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ BW。就浓度而论，该透析溶液可以包含从大约 0.1 $\mu\text{g}/\text{L}$ 至大约 50 mg/L 的 ANP，更优选的是从大约 16.7 $\mu\text{g}/\text{L}$ 至大约 5 mg/L 的 ANP。停留时间最好是大约 4 小时，但可以在从 2 小时至 6 小时的范围内。

在一个实施方案中，所述的基本透析溶液包括 120-150 mEq/L 钠、0.0-110 mEq/L 氯化物、0.0-45.0 mEq/L 乳酸盐、0.0-45.0 mEq/L 碳酸氢盐、0.0-4.0 mEq/L 钙、0.0-4.0 mEq/L 镁和 1.0-5.0% w/v 作为渗透剂的葡萄糖。葡萄糖可以与其它渗透剂结合或用其它渗透剂取代，这些渗透剂可以包括氨基酸、多肽、聚葡萄糖和/或甘油或其它适合的渗透剂。该基本溶液的重量摩尔渗透压浓度最好是在从 300 至 500 mOsm/kg 范围内。

在一个实施方案中，所述的基本透析溶液包括 120-150 mEq/L 钠、75-110 mEq/L 氯化物、15-40 mEq/L 乳酸盐、0-40 mEq/L 碳酸氢盐、2.5-3.5 mEq/L 钙、0.5-1.5 mEq/L 镁和 1.5-4.25% w/v 葡萄糖。

在一个实施方案中，代替或除了 ANP，利用 ANP 衍生物、或类似物、或结合 ANP 清除受体或 ANP 合成助催化剂的物质。这类 ANP 类似物包括有修饰的 ANP 序列的化合物、ANP 受体激动剂和阻断 ANP 清除的物质，它们可在美国专利第 5,258,368、5,512,455、5,212,286、5,449,662、5,114,923、4,764,504、4,618,600、5,106,834、4,816,443 和 4,761,469 号和外国专利第 DE 3706731、EP 244169、EP 232078、EP 182984、WO 8900428、WO 9420534、EP 400227 和 EP 371730 号中找到。

25

实验结果

进行第一个实验以评价在大鼠中腹膜内给予的 ANP 对腹膜透析输送特征的影响。在该项研究中，将 9 μg ANP/kg 大鼠 BW 的剂量混合在 2.5% 葡萄糖 DIANEAL[®] 溶液的基本溶液中。将该大鼠用 90 ml/kg

BW 的或者上述有 ANP 添加剂的溶液或者未改变的对照 DIANEAL[®] 溶液注射。

5 在 4 小时停留期前和停留期后取血液样品。在该停留期开始时收集透析液样品，并且之后每 2 小时收集一次。所有的样品进行尿素氮 (UN)、钠(Na)、葡萄糖、蛋白质(prtn)和重量摩尔渗透压浓度(Osm)分析。在 4 小时停留期的终末，将该大鼠处死，切开腹壁并且收集流出液并称重。在 4 小时标记收集的样品的结果总结于表 1。

表 1

	对照	ANP
nUF, ml	5.10 ± 1.57	8.17 ± 0.52 *
Osm, mOsm/kg	304.8 ± 2.1	3.08 ± 3.5
D/P (UN)	0.87 ± 0.03	0.81 ± 0.04 *
D/D ₀ (葡萄糖)	0.337 ± 0.007	0.363 ± 0.024 *
D/P (prtn)	0.0104 ± 0.0012	0.0106 ± 0.0009
清除率 (Na), ml/min	0.0999 ± 0.008	0.1110 ± 0.0027 *
清除率 (UN), ml/min	0.101 ± 0.007	0.106 ± 0.005
清除率 (Prtn), μl/min	1.214 ± 0.199	1.379 ± 0.117

(平均 ± SD, *: p < 0.05)

10

对照溶液的 pH 为 5.12，而 ANP 溶液的 pH 是 5.10。对照溶液的重量摩尔渗透压浓度是 391，而 ANP 溶液的重量摩尔渗透压浓度为 390。

15 为了制备上述 ANP 溶液，将 250 cc 的 DIANEAL[®] PD-2 溶液转入一个 250 ml 的空袋(VIAFLEX[®])。将 10cc DIANEAL[®] PD-2 溶液注射到含有 200 μg ANF (心房肽 - γANF, 大鼠, Peninsula Laboratories, Inc. 出售的 28AA) 的管制瓶中。然后，用针头和注射器取出 1.25 cc DIANEAL[®]/ANF 溶液，并通过无菌过滤器注射到含 DIANEAL[®] 基本溶液

的 250 ml 袋中。然后用样点联结器密封该袋。将对照溶液同样转入一个新的 250 ml 袋(VIAFLEX®)中，并用样点联结器密封。

5 表 1 的结果也图示于图 1 和图 2 中。从表 1 以及图 1 和 2 可见，作为腹膜透析溶液的添加剂的 ANP 的使用提高了净超滤和钠清除率。

在第二个在绵羊进行的实验中，将 ANP 加入 4.25%葡萄糖 DIANEAL®溶液中，以提供在溶液中终浓度为 1×10^{-7} 的 ANP。然后将该透析溶液以 50 ml/kg BW 体积输注到绵羊的腹膜腔中。停留期时间为 6 小时；该羊保持有意识。结果总结在表 2 中：

10

表 2

	平均	SEM	平均	SEM
重量	24.60	0.74	25.33	0.76
pl.vol. (ml/kg)	52.70 *	3.90	58.11	1.82
Vo (ml/kg)	50.41	0.47	50.66	0.46
V6 (ml/kg)	72.46 *	3.99	65.55	2.31
NUF (ml/kg)	22.05 *	3.77	14.86	2.55
LFR (ml/kg)	6.45 *	1.62	11.42	1.27
Fl.损失 (ml/kg)	13.39	2.84	16.15	2.24
Bl. rec. (%)	11.69 *	2.51	19.37	2.29
PC rec. (%)	82.12	4.26	78.16	2.96
总 rec. (%)	93.81 *	2.62	97.54	1.52

* P < 0.05

其中 pl. vol.是血浆体积；Vo 是在透析开始前腹膜腔的体积；V6 是 6 小时后腹膜腔的体积；LFR 是淋巴流动速率；Bl. rec.是血液回收率；以及 PC rec.是腹膜腔回收率。

15

正如以在上表 2 中可见的，当将 ANP 加入基本溶液中时，净超滤 (NUF)基本上从平均 14.86 增加至平均 22.05。

应当理解对本文描述的推荐实施方案的各种变化和改变对那些本领域的技术人员都将是显而易见的。可以做这类变化和改变而不脱离本发明的精神和范围，并且没有减少其伴随的优点。因此预期这类变化和改变被所附的权利要求书所覆盖。

说明书附图

在大鼠中 ANP 对醛固酮排泄特征的影响

