



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116270975 A

(43) 申请公布日 2023.06.23

(21) 申请号 202310373266.X

A61P 9/12 (2006.01)

(22) 申请日 2023.04.10

A61P 9/02 (2006.01)

(71) 申请人 江西健乐医疗科技有限公司

A61P 5/20 (2006.01)

地址 330009 江西省南昌市金环路300号新  
力中心506室

A61K 31/7016 (2006.01)

(72) 发明人 甘志强

(74) 专利代理机构 北京精金石知识产权代理有  
限公司 11470

专利代理师 尉月丽

(51) Int. Cl.

A61K 38/17 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 3/02 (2006.01)

A61P 3/12 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

防治肾病透析患者并发症的组合物、制备方法及其应用

(57) 摘要

本发明属于生物医药领域,具体公开了一种防治肾病透析患者并发症的组合物、制备方法及其应用。该组合物由分离乳清蛋白、酪蛋白酸钙和三氯蔗糖组成,本发明的组合物按重量份计,由以下成分组成:分离乳清蛋白4-50份、酪蛋白酸钙1-30份、三氯蔗糖0.5-10份。该防治肾病透析患者并发症的组合物能够快速补充透析患者体内的蛋白质和所需的营养成分,有效的控制肾病透析患者并发症中血钾、血磷、血钙的摄入量,且该组合物以与其他药物联用,能够显著扩大临床使用范围。

1. 一种防治肾病透析患者并发症的组合物,其特征在于:由分离乳清蛋白、酪蛋白酸钙、三氯蔗糖组成。
2. 根据权利要求1所述的组合物,其特征在于:按重量份计,由以下成分组成:分离乳清蛋白4-50份、酪蛋白酸钙1-30份、三氯蔗糖0.5-10份。
3. 根据权利要求1所述的组合物,其特征在于:按重量份计,由以下成分组成:分离乳清蛋白15-35份、酪蛋白酸钙5-20份、三氯蔗糖0.5-5份。
4. 根据权利要求1所述的组合物,其特征在于:所述的分离乳清蛋白、酪蛋白酸钙、三氯蔗糖的质量比为2-5:1-4:0.1-0.6。
5. 根据权利要求1-4任一项所述的组合物,其特征在于:所述的组合物以总质量为100g计,所述组合物中磷含量 $\leq 50\text{mg}$ ,钾含量 $\leq 35\text{mg}$ 。
6. 一种防止肾病透析患者并发症的产品,其特征在于:包括权利要求1-4任一项所述的组合物;所述的产品还包括医学上接受的辅料。
7. 一种权利要求1-4任一项所述的组合物的制备方法,其特征在于:称取所需重量份的分离乳清蛋白、酪蛋白酸钙、三氯蔗糖,将其混合均匀,即得所述的组合物。
8. 权利要求1-4任一项所述的组合物或权利要求7所述的制备方法制备得到的组合物在制备防治肾病透析患者并发症的产品中的应用。
9. 根据权利要求8所述的应用,其特征在于:所述的肾病透析患者包括慢性肾衰竭透析患者和/或接受肾透析的糖尿病患者。
10. 根据权利要求8所述的应用,其特征在于:所述的肾病透析患者并发症选自蛋白含量不足、高钾血症、高磷血症、低钙血症、贫血、透析引起的低血压、肾病高血压、甲状旁腺功能亢进中的至少一种。

## 防治肾病透析患者并发症的组合物、制备方法及其应用

### 技术领域

[0001] 本发明属于生物医药领域,具体涉及一种防治肾病透析患者并发症的组合物、制备方法及其应用。

### 背景技术

[0002] 肾病透析指的是肾脏疾病发展到尿毒症以后,需要进行血液透析或者腹膜透析治疗,但是长期持续的肾病透析会导致肾脏合成蛋白能力下降,使蛋白质含量偏低,还会导致高钾血症、高磷血症、低钙血症、贫血、透析引起的低血压、肾病高血压、甲状旁腺功能亢进等并发症。

[0003] 当人体蛋白质偏低会使免疫物质数量降低,致使疾病发生风险增加。如果只是轻度降低,则一般没有任何不适症状及体征,但是当蛋白质含量降低严重时,则可能出现组织水肿,比如面部、肢体肿胀,腹腔积液,胸腔积液,心包积液等。腹腔积液还会引发腹胀腹痛,胸腔积液会引发胸闷,心包积液可以导致心力衰竭,心脏压塞等。这些情况如果不及时处理,就会危及生命。

[0004] 血钾过高是许多疾病的临床表现之一和常见并发症,长期持续的肾病透析患者会导致血钾过高,引发高钾血症,临床血钾过高系指血清钾 $>5.0\text{mmol/L}$ ;血磷水平可以作为疾病严重程度的指标,肾病透析患者会导致高血磷症,危重病人常同时存在水电解质紊乱,严重的高磷血症可以危及生命,当临床血清磷 $>1.78\text{mmol/L}$ 时便为高磷血症;低钙血症是血钙低于正常值的现象,属于钙代谢紊乱,通常,高磷血症会引发低血钙症,低血钙症是指血钙 $<2.1\text{mmol/L}$ 。

[0005] 对于肾病透析患者,需要实行精细化管理,从而综合改善肾病透析患者并发症。但是当前很少有制剂产品能够完全解决上述问题。

[0006] 专利CN112715929A公开了一种透析型肾病专用的营养品及其制备方法,通过以下以重量计算的组分经配料、混合,包装制备而成:麦芽糊精200-300份;辛癸酸甘油酯150-250份;水解分离乳清蛋白粉150-200份;苏氨酸5-6份;苯丙氨酸6-8份;缬氨酸4.5-5.5份;蛋氨酸6-8份;异亮氨酸5-6份;赖氨酸5-8份;组氨酸1-3份;色氨酸1-2份;抗性糊精50-100份;低聚木糖50-100份;中药组合物20-50份。该营养品为低钾低钠低磷产品,特别添加人体必需氨基酸单体原料减少尿素氮的生成,减轻透析型肾脏病人的肾脏负担;营养品中特别添加中药组成成分,有利于提高人体免疫能力,改善患者的营养需求及生活重量;此外产品制备工艺简单,成品便于携带。专利CN110538315A公开了一种具有防治透析患者并发症功效的组合物及其制备方法和其应用,所述组合物含有分离乳清蛋白5-33份、酪蛋白或其盐1-20份、麦芽糊精1-50份、玉米糖浆1-10份、葵花籽油5-75份,可将血钾水平控制在低于 $5.0\text{mmol/L}$ ,将血磷水平控制在低于 $1.78\text{mmol/L}$ ,综合改善透析患者蛋白营养不良、高磷血症、高钾血症、高血压等并发症,延长透析患者的透析间隔时间,减少透析对身体的危害。另外,每单位剂量用60mL水冲调,减轻液体摄入负担,与人体渗透压相当,胃肠道耐受性更好,患者依从性更高。

[0007] 但是上述组合物成分复杂,增加了制备工艺的复杂度和生产成本,均不能针对肾透析患者多种并发症包括钙磷代谢紊乱、高钾血症进行综合改善处理。

### 发明内容

[0008] 除非上下文另有明确指示,否则如本文所用的单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括单数和复数指示物。通过端点表述的数值范围包括在对应范围内的所有数值和分数,以及所表述的端点。

[0009] 本发明针对现有技术存在的问题,提供了一种防治肾病透析患者并发症的组合物、制备方法及其应用,通过科学筛选分离乳清蛋白、酪蛋白酸钙和三氯蔗糖的配比,能够快速补充肾病透析患者体内的蛋白质和所需的营养成分,有效的控制肾病透析患者并发症中血磷、血钙、血钾的摄入量。该组合物低磷低钾,适合肾病透析患者使用。

[0010] 为实现上述目的,本发明采用的技术方案如下:

[0011] 本发明提供了一种防治肾病透析患者并发症的组合物,由分离乳清蛋白、酪蛋白酸钙、三氯蔗糖组成。

[0012] 优选地,所述的组合物按重量份计,由以下成分组成:分离乳清蛋白4-50份、酪蛋白酸钙1-30份、三氯蔗糖0.5-10份。

[0013] 进一步优选地,所述的组合物按重量份计,由以下成分组成:分离乳清蛋白15-35份、酪蛋白酸钙5-20份、三氯蔗糖0.5-5份。

[0014] 本发明组合物中,通过分离乳清蛋白与酪蛋白酸钙的配比,充分发挥了两者的蛋白提供能力,提供蛋白含量高,并且补充蛋白的速率快,氨基酸评分高,能够改善肾病透析患者蛋白质偏低的状态,为患者提供适合的蛋白能量比,同时提升抗氧化能力,对血糖和血脂没有影响,通过筛选搭配三氯蔗糖,能够提供人体有益的糖,快速补充患者的能量。

[0015] 优选地,所述的分离乳清蛋白、酪蛋白酸钙、三氯蔗糖的质量比为2-5:1-4:0.1-0.6。

[0016] 进一步优选地,所述的分离乳清蛋白、酪蛋白酸钙、三氯蔗糖的质量比为5:2:0.3。

[0017] 优选地,所述的组合物以总质量为100g计,所述组合物中磷含量 $\leq$ 50mg,钾含量 $\leq$ 35mg。

[0018] 本发明还提供了一种防止肾病透析患者并发症的产品,所述的产品包括上述的组合物;所述的产品还包括医学上接受的辅料。

[0019] 优选地,所述的辅料包括矫味剂和填充剂。

[0020] 具体地,所述矫味剂包括橘子香精、薄荷香精、樱桃香精和甜橙香精中的至少一种;所述的填充剂包括淀粉、乳糖、甘露醇中的至少一种。

[0021] 本发明还提供了一种上述的组合物的制备方法,称取所需重量份的分离乳清蛋白、酪蛋白酸钙、三氯蔗糖,将其混合均匀,即得所述的组合物。

[0022] 本发明还提供了一种上述的组合物或上述的制备方法制备得到的组合物在制备防治肾病透析患者并发症的制品中的应用。

[0023] 优选地,所述的肾病透析患者包括慢性肾衰竭透析患者和/或接受肾透析的糖尿病患者。

[0024] 优选地,所述的肾病透析患者并发症选自蛋白含量低、高钾血症、高磷血症、低钙

血症、贫血、透析引起的低血压、肾病高血压、甲状旁腺功能亢进中的至少一种。

[0025] 进一步优选地,所述的肾病透析患者并发症选自蛋白含量低、高磷血症、高钾血症、低钙血症、甲状旁腺功能亢进中的至少一种。

[0026] 相对于现有技术,本发明具有以下有益效果:

[0027] 本发明中的组合物通过科学筛选分离乳清蛋白、酪蛋白酸钙、三氯蔗糖及其配比,能够快速补充肾病透析患者体内的蛋白质和所需的营养成分,有效的控制肾病透析患者并发症中血钾、血磷、血钙的摄入量,控制肾病透析患者的血钾、血钙、血磷水平在正常范围内,并能够有效的提升IGF-1的水平,充分发挥各种成分的功效及协同增效作用;本发明中的组合物制备简单,生产成本低,可以与其他药物联用,无使用禁忌,能够显著扩大临床使用范围。

### 具体实施方式

[0028] 下面通过具体实施例对本发明进行说明,以使本发明技术方案更易于理解、掌握,但本发明并不局限于此,描述的实施例仅是本申请一部分实施例,而不是全部的实施例。

[0029] 在本文中披露的范围的端点和任何值都不限于该精确的范围或值,这些范围或值应当理解为包含接近这些范围或值的值。对于数值范围来说,各个范围的端点值之间、各个范围的端点值和单独的点值之间,以及单独的点值之间可以彼此组合而得到一个或多个新的数值范围,这些数值范围应被视为在本文中具体公开。

[0030] 基于本申请中的实施例,本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其它实施例,都应当属于本申请保护的范围。下述实施例中所述实验方法,如无特殊说明,均为常规方法;所述试剂和材料,如无特殊说明,均可从商业途径获得。

[0031] 分离乳清蛋白购自上海璧合生化科技有限公司,货号L937883;

[0032] 分离乳清蛋白购自广州利澳贸易有限公司,货号8502-500-2(磷含量38mg/100g;钾含量31mg/100g);

[0033] 酪蛋白酸钙购自北京银河路贸易有限公司,货号6309-500-1(钾含量3.8mg/100g);

[0034] 酪蛋白酸钙购自广东翁江化学试剂有限公司,货号9005-43-0;

[0035] 胰岛素生长因子ELISA检测试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,货号ml202807。

[0036] 效果例治疗肾功能衰竭透析并发症的动物实验

[0037] 按照表1称取所需重量份的原料,用混合机将其混合均匀,制得组合物1-9后,进行动物实验。

[0038] 表1组合物配比的研究

组合物	各原料重量份		
	分离乳清蛋白	酪蛋白酸钙	三氯蔗糖
1	35	5	5
2	25	10	1.5
3	20	15	1.5
4	15	5	3.0
5	25	10	1.5
6	35	15	10
7	45	35	15

[0039] 注：除组合物2外，其他组合物由分离乳清蛋白（货号8502-500-2）、酪蛋白酸钙（货号6309-500-1）和三氯蔗糖组成；组合物2由分离乳清蛋白（货号L937883）、酪蛋白酸钙（货号9005-43-0）和三氯蔗糖组成。

[0041] 1. 实验动物

[0042] SD大鼠（购自成都达硕实验动物有限公司）70只，雌雄各半，体重270-

[0043] 300g。

[0044] 2. 分组与用药

[0045] 随机选取6只大鼠为空白对照组，其余大鼠喂以含0.5%腺嘌呤的饲料，10周后检测血肌肝、尿素氮水平，血肌酐、尿素氮值大于正常值2倍为造模成功，即达到慢性肾功能衰竭标准，共64只。造模成功的大鼠用2%戊巴比妥钠麻醉，在大鼠剑突下1.5cm处作一纵行切口置入腹透管，管端置于左后壁，在透析管周围沿腹壁作荷包缝合以固定透析管，给予注射4.25%葡萄糖透析液进行腹膜透析，每周一次，透析治疗4周后，放置腹膜透析管后，采用肝素冲洗，若腹膜透析管顺畅，则慢性肾衰竭透析大鼠模型造模成功。随机将造模成功的60只大鼠分为模型组、实验组1-7，对照组1、对照组2，每组6只，分别灌胃两周。

[0046] 其中实验组1-7分别使用表1的配比得到的组合物1-7进行灌胃，剂量为2.0g/kg；对照组1灌胃的组合物组成及其配比为：分离乳清蛋白15g、酪蛋白15g（酪蛋白酸钠：酪蛋白酸钙的质量比1:3.5）、麦芽糊精15g、玉米糖浆4g、葵花籽油51g，剂量为2.0g/kg；对照组2灌胃的组合物组成及其配比为：麦芽糊精285份、栗子粉90份、玉米糖浆140份、浓缩分离乳清蛋白70份、酪蛋白酸钙35份、酪蛋白酸钠18份、葵花籽油31份、红甜菜粉18份、三氯蔗糖8份、食用香料5份、核桃油15份，剂量为2.0g/kg；空白对照组和模型组灌胃生理盐水，一天一次，期间各组均饲喂相同基础饲料。

[0047] 3. 指标检测实验

[0048] 灌胃两周后，取大鼠尾血，测定血浆中血清白蛋白、血钾、血钙、血磷的含量变化；用比浊法测定前白蛋白含量；用ELISA法测定胰岛素生长因子-1 (IGF-1) 的水平。

[0049] 具体结果如表2所示。

[0050] 表2血浆生化指标变化

[0051]

组别	白蛋白 (g/L)	前白蛋白 (mg/L)	IGF-1 ( $\mu\text{g/L}$ )	血钙 (mmol/L)	血钾 (mmol/L)	血磷 (mmol/L)
空白 对照 组	37.4 $\pm$ 1.29	310.4 $\pm$ 24.36	325.2 $\pm$ 37.17	2.5 $\pm$ 0.15	5.7 $\pm$ 0.42	2.4 $\pm$ 0.1
模型 组	27.3 $\pm$ 1.64**	271.9 $\pm$ 23.76**	154.8 $\pm$ 15.62***	3.1 $\pm$ 0.28**	5.0 $\pm$ 0.36**	1.8 $\pm$ 0.27**
实验 组 1	29.6 $\pm$ 1.66	279.5 $\pm$ 24.96	232.7 $\pm$ 18.46 <sup>#</sup>	2.9 $\pm$ 0.22	5.2 $\pm$ 0.37	2.0 $\pm$ 0.21
实验 组 2	32.8 $\pm$ 1.57 <sup>#</sup>	287.82 $\pm$ 22.70 <sup>#</sup>	240.0 $\pm$ 20.23 <sup>#</sup>	2.8 $\pm$ 0.29	5.3 $\pm$ 0.31	2.1 $\pm$ 0.40 <sup>#</sup>
实验 组 3	34.3 $\pm$ 1.39 <sup>##</sup>	291.7 $\pm$ 20.39 <sup>##</sup>	293.6 $\pm$ 21.41 <sup>###</sup>	2.6 $\pm$ 0.19 <sup>##</sup>	5.5 $\pm$ 0.32 <sup>#</sup>	2.2 $\pm$ 0.34 <sup>#</sup>
实验 组 4	34.9 $\pm$ 1.89 <sup>##</sup>	296.3 $\pm$ 21.18 <sup>##</sup>	295.7 $\pm$ 22.42 <sup>###</sup>	2.6 $\pm$ 0.23 <sup>##</sup>	5.5 $\pm$ 0.29 <sup>#</sup>	2.2 $\pm$ 0.21 <sup>#</sup>
实验 组 5	35.6 $\pm$ 2.07 <sup>##</sup>	306.6 $\pm$ 21.07 <sup>###</sup>	304.5 $\pm$ 24.27 <sup>###</sup>	2.6 $\pm$ 0.23 <sup>##</sup>	5.6 $\pm$ 0.31 <sup>#</sup>	2.3 $\pm$ 0.28 <sup>##</sup>
实验 组 6	30.8 $\pm$ 2.04	278.6 $\pm$ 23.66	237.8 $\pm$ 19.54 <sup>#</sup>	2.8 $\pm$ 0.28	5.2 $\pm$ 0.35	2.0 $\pm$ 0.31
实验 组 7	28.6 $\pm$ 1.28	274.7 $\pm$ 20.44	220.3 $\pm$ 14.29 <sup>#</sup>	2.9 $\pm$ 0.25	5.1 $\pm$ 0.28	1.9 $\pm$ 0.27
对照 组 1	32.0 $\pm$ 2.38 <sup>#</sup>	291.5 $\pm$ 21.02 <sup>##</sup>	282.4 $\pm$ 19.45 <sup>###</sup>	2.7 $\pm$ 0.26 <sup>#</sup>	5.4 $\pm$ 0.27 <sup>#</sup>	2.2 $\pm$ 0.29 <sup>#</sup>
对照 组 2	32.4 $\pm$ 2.22 <sup>#</sup>	287.6 $\pm$ 21.81 <sup>#</sup>	293.1 $\pm$ 20.82 <sup>###</sup>	2.7 $\pm$ 0.25 <sup>#</sup>	5.5 $\pm$ 0.34 <sup>#</sup>	2.2 $\pm$ 0.33 <sup>#</sup>

[0052] 注：与空白对照组比较，\* $P < 0.05$ ，\*\* $P < 0.01$ ，\*\*\* $P < 0.001$ ；与模型组比较，# $P < 0.05$ ，## $P < 0.01$ ，### $P < 0.001$

[0053] 由表2可知，模型组相比空白对照组白蛋白含量、IGF-1含量、前白蛋白、血磷和血钾含量均迅速降低 ( $P < 0.01$ )，血钙含量迅速升高 ( $P < 0.01$ )，说明造模成功。与模型组相比，实验组1-7均可升高白蛋白含量、IGF-1含量、血磷和血钾的含量，可降低血钙的含量。当分离乳清蛋白、酪蛋白酸钙、三氯蔗糖的质量比为2-5:1-4:0.1-0.6时，可显著影响IGF-1含量和血磷、血钙、血钾的含量，本发明的组合物能够充分发挥各种成分的功效及协同增效作用，综合改善肾病透析大鼠钙磷代谢紊乱，包括高磷血症、低钙血症、高钾血症等并发症，可以防治因化疗带来的营养不良，改善大鼠的营养状态，适合肾病透析患者使用。

[0054] 最后应当说明的是，以上内容仅用以说明本发明的技术方案，而非对本发明保护范围的限制，本领域的普通技术人员对本发明的技术方案进行的简单修改或者等同替换，均不脱离本发明技术方案的实质和范围。