



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103585140 A

(43) 申请公布日 2014. 02. 19

(21) 申请号 201310591758. 2

(22) 申请日 2013. 11. 22

(71) 申请人 苏州麦可旺志生物技术有限公司

地址 215123 江苏省苏州市苏州工业园区星
湖街 218 号生物纳米园 A3 楼 201C 室

(72) 发明人 王季风 李彦敏

(51) Int. Cl.

A61K 31/19(2006. 01)

A61P 13/12(2006. 01)

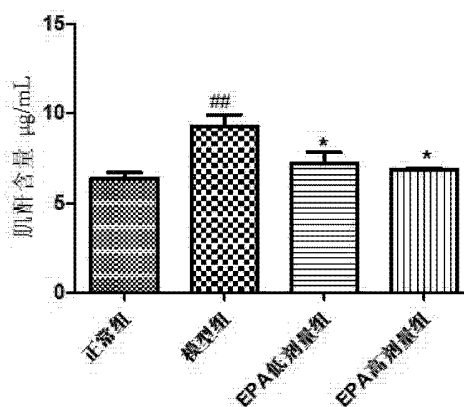
权利要求书1页 说明书3页 附图2页

(54) 发明名称

EPA 在制备溴酸钾诱导氧化应激性肾损伤药物中的应用

(57) 摘要

本发明公开了 EPA 在制备保护溴酸钾诱导机体氧化应激性肾损伤药物中的应用,属医药产品研究开发领域。本发明将 EPA 作为治疗溴酸钾诱导机体氧化应激性肾损伤的药物,开发了 EPA 在制药领域中的新用途。研究表明,EPA 可显著降低溴酸钾诱导氧化应激性肾损伤小鼠的血清肌酐水平,可用于制备保护溴酸钾诱导机体氧化应激性肾损伤的药物。



1. 一种 EPA 在制备保护氧化应激性肾损伤药物中的应用。
2. 根据权利要求 1 所述的应用,其特征在于:所述氧化应激性肾损伤疾病为溴酸钾诱导机体氧化应激性肾损伤。
3. 根据权利要求 1 所述的应用,其特征在于:所述 EPA 纯度为 66~99.9%。
4. 根据权利要求 1 所述的应用,其特征在于:所述 EPA 的用量 \geq 1mL。

EPA 在制备溴酸钾诱导氧化应激性肾损伤药物中的应用

技术领域

[0001] 本发明属医药产品研究开发领域,具体涉及 EPA 在制备保护溴酸钾诱导机体氧化应激性肾损伤药物中的应用。

背景技术

[0002] 近年研究表明,溴酸钾可诱发人和其他哺乳动物的肾组织损伤。据文献报道,溴酸钾引起的肾损伤病理过程来自肾脏氧化应激反应,肾脏在应激负荷状态下产生并蓄积大量氧自由基而发生脂质过氧化,进而影响细胞膜功能,导致肾脏病变(Watanabe, Satoshi; Yoshimura, Yoshihiro; Fukui, Tetsuya. *Contribution of glutathione peroxidase and nitric oxide to potassium bromate-induced oxidative stress and kidney damage in mice*[J]. *Journal of Health Science*, 2001, 47(6):565-570.)。

[0003] 二十碳五烯酸(EPA)是人体必须的多元不饱和脂肪酸之一,属 ω -3系列多不饱和脂肪酸,常见于鲑鱼、鲭鱼、沙丁鱼等深海鱼油中。《现代食品科技》2006年第22卷第3期“EPA、DHA的营养功能及产品安全性分析”一文中公开了EPA的药用用途,包括对心血管疾病的预防、对癌细胞的生长和转移抑制、抗炎抗过敏、健脑明目效果等,但未提及对溴酸钾诱导氧化应激性肾损伤的保护作用。

发明内容

[0004] 本发明的目的在于提供一种EPA的新用途,以解决现有保护溴酸钾诱导机体氧化应激性肾损伤药物存在的缺陷。

[0005] 为达到上述发明目的,本发明采用的技术方案是:一种EPA在制备保护氧化应激性肾损伤药物中的应用。

[0006] 上述氧化应激性肾损伤性疾病为溴酸钾诱导机体氧化应激性肾损伤。

[0007] 上述药物中EPA的纯度为66~99.9%。

[0008] 上述药物中EPA的用量 $\geq 1\text{mL}$ 。

[0009] 本发明所述EPA可以单独给药或与可接受的载体组合剂制成制剂给药,各种剂型可以按照药学领域中熟知的方法制备。所述EPA适于口服给药、静脉给药、皮下给药、肌肉给药。

[0010] 本发明提供了EPA的一种新用途,以EPA为原料探究其在溴酸钾诱导机体氧化应激性肾损伤方面发挥的作用。药理实验显示,EPA能够使病理状态下机体的血清肌酐水平显著降低,从而可用于制备保护溴酸钾诱导机体氧化应激性肾损伤的药物。该研究为今后开发制备保护溴酸钾诱导机体氧化应激性肾损伤药物奠定了重要基础。

附图说明

[0011] 图1是EPA的纯度为66%时,EPA对溴酸钾诱导机体氧化应激性肾损伤小鼠血清肌酐水平的影响;

图 2 是 EPA 的纯度为 81% 时, EPA 对溴酸钾诱导机体氧化应激性肾损伤小鼠血清肌酐水平的影响;

图 3 是 EPA 的纯度为 99% 时, EPA 对溴酸钾诱导机体氧化应激性肾损伤小鼠血清肌酐水平的影响;

图中, ## 表示与正常组相比, $p < 0.01$; * 表示与模型组相比, $p < 0.05$ 。

具体实施方式

[0012] 下面结合附图及实施例对本发明作进一步描述。

实施例

[0013] EPA 对溴酸钾诱导小鼠氧化应激性肾损伤的保护作用。

[0014] 材料与试剂: EPA (纯度: 66%、81%、99%, 自制); 肌酐 (化学对照品, 含量 99.8% 中国药品生物制品检定所); 磷酸二氢钾 (分析纯, 国药集团化学试剂有限公司)、氢氧化钾 (分析纯, 国药集团化学试剂有限公司); 溴酸钾 (分析纯, 上海琳帝化工有限公司)。

[0015] 实验动物: 昆明清洁级小鼠, 雄性, 体重 18-22g, 购自上海斯莱克实验动物有限责任公司, 许可证号 SCXK (沪) 2012-0002。饲养温度 $23 \pm 1^{\circ}\text{C}$, 照明时间 12h/d (7:00-19:00)。

[0016] 1 动物给药

小鼠 80 只适应性喂养一周后, 称重后按体重均匀分为正常组、模型组、EPA 低剂量组 1、EPA 高剂量组 1、EPA 低剂量组 2、EPA 高剂量组 2、EPA 低剂量组 3、EPA 高剂量组 3, 每组 10 只。各组给药方法如下。

[0017] (1) 正常组

1-7 天, 每天给以正常的食物和水; 第 7 天, 灌胃蒸馏水, 10mL/Kg 小鼠; 0.5 小时后, 腹腔注射生理盐水, 10mL/Kg 小鼠; 9 小时后进行血清肌酐水平测定。

[0018] (2) 模型组

1-7 天, 每天给以正常的食物和水; 第 7 天, 灌胃蒸馏水, 10mL/Kg 小鼠; 0.5 小时后, 腹腔注射给以溴酸钾生理盐水溶液, 10mL/Kg 小鼠, 200 mg 溴酸钾 /Kg 小鼠; 9 小时后进行血清肌酐水平测定。

[0019] (3) EPA 低剂量组 1

1-7 天, 每天给以正常的食物和水; 第 7 天, 灌胃给以 EPA, 1 mL EPA/Kg 小鼠; 0.5 小时后, 腹腔注射给以溴酸钾生理盐水, 200 mg 溴酸钾 /Kg 小鼠; 9 小时后进行血清肌酐水平测定。注: 此处 EPA 纯度为 66%。

[0020] (4) EPA 高剂量组 1

1-7 天, 每天给以正常的食物和水; 第 7 天, 灌胃给以 EPA, 5mL EPA/Kg 小鼠; 0.5 小时后, 腹腔注射给以溴酸钾生理盐水, 200 mg 溴酸钾 /Kg 小鼠; 9 小时后进行血清肌酐水平测定。注: 此处 EPA 纯度为 66%。

[0021] (5) EPA 低剂量组 2

1-7 天, 每天给以正常的食物和水; 第 7 天, 灌胃给以 EPA, 1 mL EPA/Kg 小鼠; 0.5 小时后, 腹腔注射给以溴酸钾生理盐水, 200 mg 溴酸钾 /Kg 小鼠; 9 小时后进行血清肌酐水平测

定。注：此处 EPA 纯度为 81%。

[0022] (6) EPA 高剂量组 2

1-7 天,每天给以正常的食物和水;第 7 天,灌胃给以 EPA, 5mL EPA/Kg 小鼠;0.5 小时后,腹腔注射给以溴酸钾生理盐水, 200 mg 溴酸钾 /Kg 小鼠;9 小时后进行血清肌酐水平测定。注：此处 EPA 纯度为 81%。

[0023] (7) EPA 低剂量组 3

1-7 天,每天给以正常的食物和水;第 7 天,灌胃给以 EPA, 1 mL EPA/Kg 小鼠;0.5 小时后,腹腔注射给以溴酸钾生理盐水, 200 mg 溴酸钾 /Kg 小鼠;9 小时后进行血清肌酐水平测定。注：此处 EPA 纯度为 99%。

[0024] (8) EPA 高剂量组 3

1-7 天,每天给以正常的食物和水;第 7 天,灌胃给以 EPA, 5mL EPA/Kg 小鼠;0.5 小时后,腹腔注射给以溴酸钾生理盐水,200 mg 溴酸钾 /Kg 小鼠;9 小时后进行血清肌酐水平测定。注：此处 EPA 纯度为 99%。

[0025] 2 血清肌酐水平测定

小鼠眼球取血后,静置 30 min,4℃下以 5000 rpm 的速度离心 10 min;分离血清,加等体积的 6% 高氯酸去蛋白,12000 rpm 离心 15min;取上清液,用 0.45 μm 微孔滤膜过滤,并于 -20℃下保存,用于肌酐水平测定。测定使用日本 Nacalai Tesque 公司 Cosmosil 系列 5 C18 柱(4.6 mm×150 mm),流动相:20 mmol/L 磷酸盐缓冲溶液(PH=6.5),流速 1 mL/min,柱温为 25℃,检测波长 235 nm。肌酐标准品用流动相溶解并稀释成不同浓度,用于制作标准曲线。

[0026] 3 统计学分析

实验结果以平均数 ± 标准误(mean±S.E.M)表示,采用 SPSS 13.0 软件,利用单因素分析(one-way ANOVA)和 Dunnett 检验进行统计学处理,p<0.05 表示有显著性差异,有统计学意义。

[0027] EPA 对溴酸钾诱导机体氧化应激性肾损伤小鼠的血清肌酐水平影响,实验结果如下:

(1) 由附图 1 可知,EPA 活性成分含量为 60%时,模型组与正常组相比肌酐含量显著升高(p<0.01);灌胃给予 EPA 后,EPA 高剂量组与模型组相比肌酐含量显著降低(p<0.05)。

[0028] (2) 由附图 2 可知,EPA 活性成分含量为 80%时,模型组与正常组相比肌酐含量显著升高(p<0.01);灌胃给予 EPA 后,EPA 低剂量组与模型组相比肌酐含量显著降低(p<0.05),EPA 高剂量组与模型组相比肌酐含量显著降低(p<0.05),且高剂量的效果好于低剂量。

[0029] (3) 由附图 3 可知, EPA 活性成分含量为 80%时,模型组与正常组相比肌酐含量显著升高(p<0.01);灌胃给予 EPA 后,EPA 低剂量组与模型组相比肌酐含量显著降低(p<0.05),EPA 高剂量组与模型组相比肌酐含量显著降低(p<0.05),且高剂量的效果好于低剂量。

[0030] 由以上实施例结果可知,EPA 对溴酸钾诱导机体氧化应激性肾损伤有明显的保护作用,EPA 可用于溴酸钾诱导机体氧化应激性肾损伤药物的制备。

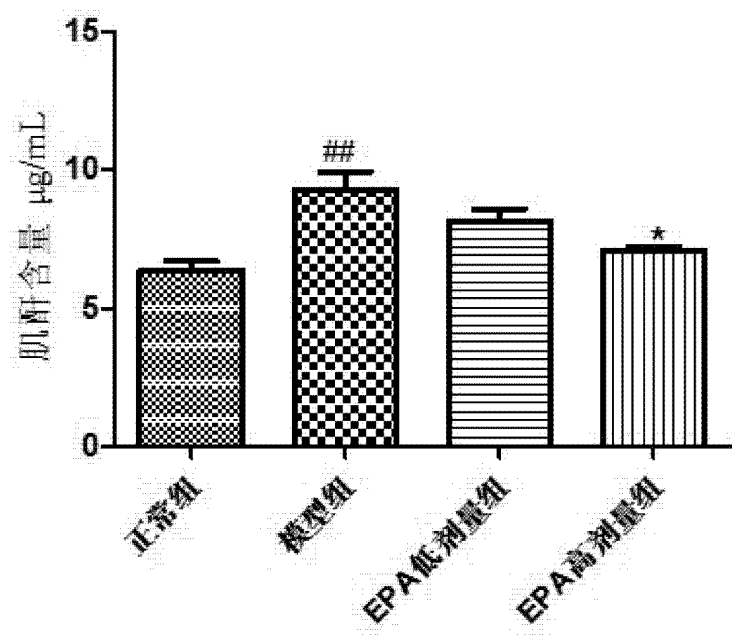


图 1

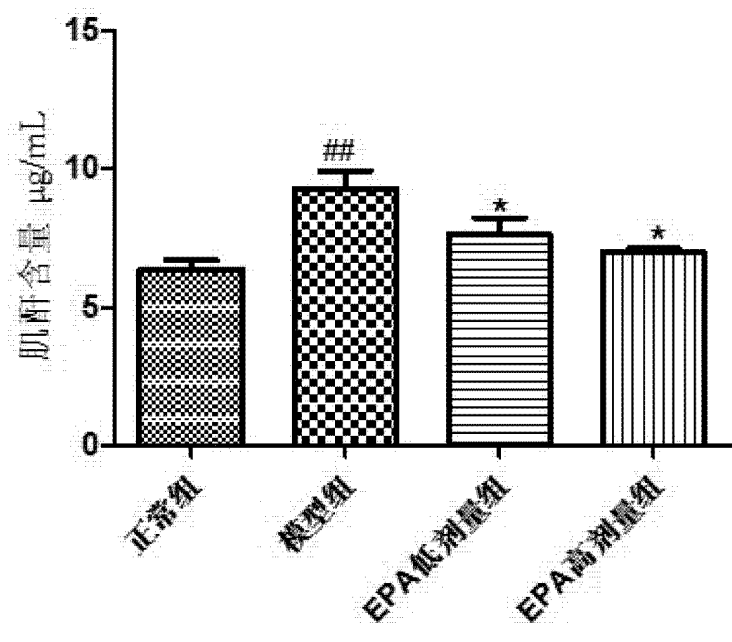


图 2

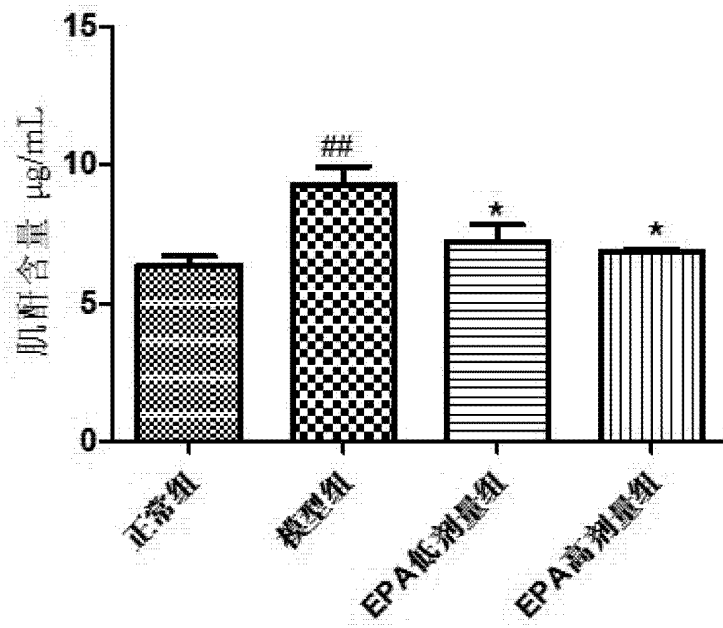


图 3