



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101664397 B

(45) 授权公告日 2011.07.20

(21) 申请号 200910080182.7

(22) 申请日 2009.03.25

(73) 专利权人 北京百慧生化制药有限责任公司  
地址 100067 北京市丰台区马家堡角门北路  
8号正旗大厦514室

(72) 发明人 潘明

(74) 专利代理机构 北京双收知识产权代理有限公司 11241

代理人 卢新

(51) Int. Cl.

A61K 31/232(2006.01)

A61P 3/02(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

A61K 9/66(2006.01)

A61K 9/08(2006.01)

A23L 1/30(2006.01)

(56) 对比文件

CN 101049297 A, 2007.10.10, 参见全文.

张克坚等. 二十碳五烯酸的药理作用及作用机制的研究进展. 《中国药理学通报》. 1992, (第6期), 参见第416-421页.

陈银基等. n-3 多不饱和脂肪酸对疾病的预防与治疗作用. 《中国油脂》. 2006, 第31卷(第9期), 参见第31-34页.

张敏芳等. 二十碳五烯酸对脂多糖刺激的内皮细胞炎症因子分泌的影响. 《上海交通大学学报(医学版)》. 2007, 第27卷(第12期), 参见第1444-1447页.

审查员 韩征

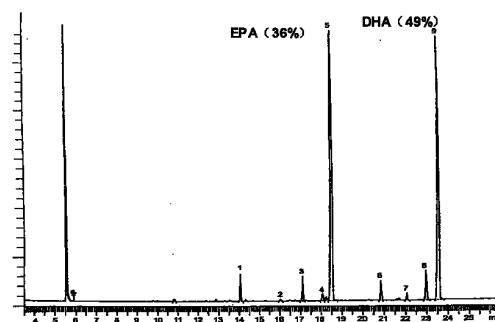
权利要求书 1 页 说明书 7 页 附图 2 页

(54) 发明名称

高纯度 EPA-E、DHA-E 的多烯酸乙酯在制备手术期患者营养补充剂中的应用

(57) 摘要

一种高纯度 EPA-E、DHA-E 的多烯酸乙酯在制备手术期患者营养补充剂中的应用, 其中所述的高纯度 EPA-E、DHA-E 的多烯酸乙酯含有重量百分比为 80% 以上的二十碳五烯酸乙酯和二十二碳六烯酸乙酯, 且 EPA-E 与 DHA-E 的重量比为 1 : 1.01 ~ 1 : 38, 本发明的优点是: 由于采用 EPA-E、DHA-E 的总含量高达 80% 以上, 大大去除了鱼油中脂肪酸类杂质和非脂肪类杂质, 减少不良反应; 剂型适合, 防止 EPA-E、DHA-E 氧化, 口服肠内吸收, 减少感染的危险; 不需要每日检测手术期患者血脂水平, 减少治疗费用。每日口服, 手术病人短期内 (3-10 天) 即可达到纠正手术病人免疫紊乱的问题, 同时避免存在出血的风险。对于手术期患者的感染, 住院时间及预后等产生显著的、有益的临床效果。



1. 一种含有高纯度二十碳五烯酸乙酯和二十二碳六烯酸乙酯的多烯酸乙酯在制备手术期患者营养补充剂中的应用,其特征在于所述含有高纯度二十碳五烯酸乙酯和二十二碳六烯酸乙酯的多烯酸乙酯中二十碳五烯酸乙酯和二十二碳六烯酸乙酯的总含量按重量百分比计为 80% -85%,且二十碳五烯酸乙酯与二十二碳六烯酸乙酯的重量比为: 1 : 1.01 ~ 1 : 38。
2. 根据权利要求 1 所述的应用,其特征在于:所述的营养补充剂为明胶软胶囊或口服液或西林瓶装的管饲营养液。
3. 根据权利要求 2 所述的应用,其特征在于:其中在明胶软胶囊的胶皮内高纯度二十碳五烯酸乙酯和二十二碳六烯酸乙酯的占有量以重量百分比计为 99%以上,其余为抗氧化剂维生素 E。
4. 根据权利要求 3 所述的应用,其特征在于:所述软胶囊的包装量为每粒含二十碳五烯酸乙酯和二十二碳六烯酸乙酯的总含量为 0.5g。
5. 根据权利要求 2 所述的应用,其特征在于:所述口服液或西林瓶装的管饲营养液中高纯度二十碳五烯酸乙酯和二十二碳六烯酸乙酯的占有量以重量百分比计为 99%以上,其余为抗氧化剂维生素 E。
6. 根据权利要求 5 所述的应用,其特征在于:所述口服液或西林瓶装的管饲营养液的包装为每瓶 3ml。

## 高纯度 EPA-E、DHA-E 的多烯酸乙酯在制备手术期患者营养补充剂中的应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及高纯度 EPA-E、DHA-E 的多烯酸乙酯的应用,尤其是涉及其在制备手术期患者营养补充剂中的应用。

### 背景技术

[0002] EPA(二十碳五烯酸)和 DHA(二十二碳六烯酸)主要存在于海洋鱼油中,人体自身不能合成。

[0003] 已有的多烯酸乙酯软胶囊是一种降血脂药品,主要成份为二十碳五烯酸乙酯(EPA-E)和二十二碳六烯酸乙酯(DHA-E),口服在体内可转化为二十碳五烯酸乙酯(EPA)和二十二碳六烯酸乙酯(DHA)。二者含不饱和链较多,有较强的降血脂作用,另尚有扩张血管及抗血栓形成的作用,作用和机制为促进中性或酸性胆固醇自粪便提出,抑制肝内脂质及脂蛋白合成,能降低血浆中胆固醇,甘油三酯、LDL、VLDL、增加 HDL。适用于高脂血症。

[0004] 目前鱼油(EPA 和 DHA 约为 20% -30%)及低含量的多烯酸乙酯产品(EPA-E 和 DHA-E 约为 55%),尚含有很多脂肪酸类和非脂肪酸类杂质(在鱼油或低含量的多烯酸乙酯的生产、加工和存储过程中产生和富集的杂质,对人体有害)。但是,市场上新出现一种按新标准生产的多烯酸乙酯产品,其中 EPA 和 DHA 的总量达 80%以上。其制备工艺及设备请见专利号:2005100113208,公开日:2006 年 8 月 9 日,授权日 2009 年 1 月 23 日,专利权人为本申请案的申请人,申请人还于 2006 年 4 月 6 日申请了一项发明专利,其申请号为 200610072945.x;公开日 2007 年 10 月 10 日,发明名称为“一种高 DHA 型高纯度 DHA 和 EPA 的脂肪酸及其制造方法和制剂”。

[0005] 免疫营养学研究表明,特定的营养素不仅可以为机体提供能量和细胞代谢底物,还可以调控机体的炎症反应,增强免疫功能。外源性补充二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)竞争环氧合酶和脂氧合酶,从而减少来源于 AA 的炎性介质(TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 等),减轻炎症反应。对手术期患者的感染、住院时间及预后等均产生显著的有益影响。

[0006] 目前,手术期患者均通过直接补充鱼油,以甘油三酯的形式提供二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)。主要包括两种方式:(1)在其他产品(如蛋白质混悬液)中添加一定量的鱼油,通过鼻管、胃管及肠管补充;(2)将鱼油制成脂肪乳,与普通蛋白质混悬液混合,经静脉补充。这两种方式均存在如下缺点:

[0007] 1、纯度问题:

[0008] 首先,鱼油属动物脂肪,其中含有二十几种脂肪酸,根据鱼油种类、捕捞区域和季节的不同,各种脂肪酸的数量、含量也不同。其中饱和脂肪酸(SFA)占 20% -30%,单不饱和脂肪酸(MUFA)占 30% -60%,EPA 和 DHA 占 10% -20%,以及很少量的其它多不饱和脂肪酸。饱和脂肪酸可升高手术期患者的血脂水平;单不饱和脂肪酸属中性脂肪对治疗无意义,特别是 C<sub>22:1</sub>(芥酸)对人体有害,应去除;其它多不饱和脂肪酸如 AA(花生四烯酸)与

EPA 竞争相同的代谢酶,减少人体对 EPA、DHA 的利用。因此,鱼油中 EPA、DHA 以外的饱和脂肪酸及单不饱和脂肪酸及多不饱和脂肪酸,对手术期患者无明确的治疗意义,甚至有害。

[0009] 其次,在鱼油的生产、加工及存储过程中还会产生和富集非脂肪酸类的有害成分:1、异味:包括不饱和烯醛、酮类等化合物;2、过氧化物:如丙二醛、聚合物;3、色素;4、重金属;5、胆固醇,其中异味会增加不良反应,其他成分在长期积累对人体有害。

[0010] 2、氧化问题:

[0011] 由于现有技术需要将鱼油制成乳剂或与其他产品(如蛋白质混悬液)混合,并输注时间较长(2-4 小时)。而 EPA、DHA 为高不饱和脂肪酸,对氧、光、热均敏感,水溶液中的氧及长时间输注暴露在空气中都会导致 EPA、DHA 氧化。

[0012] 3、感染和费用的问题:

[0013] 由于静脉补充鱼油为有创输注,会增加手术期患者感染的风险,同时,要求每日监测手术期患者血脂水平,增加患者的费用。

[0014] 4、风险的问题:

[0015] 手术期患者属于严重的应激机体,在代谢病理过程中往往存在免疫功能紊乱。由于 EPA、DHA 可抑制血小板聚集,大量补充鱼油或低纯度的多烯酸乙酯可使手术病人存在出血的风险。

[0016] 5、使用的问题:

[0017] 目前手术期患者如需补充足够的 EPA、DHA 必须将鱼油制成乳剂与其他产品(如蛋白质混悬液)混合使用,且需要服用大量的鱼油,其中含有的杂质是 EPA、DHA 两倍以上,这些杂质对于手术期患者无益甚至有害。同时鱼油的用量受其他产品(如蛋白质混悬液)用量的限制,无法根据手术期患者的病情和体重调整 EPA、DHA 的用量,过量供给又可导致蛋白质代谢紊乱,加重器官的负担,产生副作用,减少供给有影响治疗效果。

[0018] 总之,目前未见到采用高纯度 EPA-E、DHA-E 的多烯酸乙酯作为手术期患者营养补充剂的报导。

## 发明内容

[0019] 本发明的目的是提供高纯度 EPA-E、DHA-E 的多烯酸乙酯制备手术期患者营养补充剂的应用,该补充剂大大去除鱼油的脂肪酸类杂质和非脂肪类杂质,减少不良反应,避免出血的风险,提高人们利用 EPA-E、DHA-E 的效率,且剂型简单,可根据病人的病情、体重调整需要量,灵活方便,对于手术期患者的感染,住院时间及预后均有明显效果。

[0020] 为达到上述目的,本发明采用以下技术方案:

[0021] 高纯度 EPA-E、DHA-E 的多烯酸乙酯在制备手术期患者营养补充剂中的应用,所述的高纯度 EPA-E、DHA-E 的多烯酸乙酯是 EPA-E 和 DHA-E 的总含量按重量百分比计为 80% 以上的多烯酸乙酯,且 EPA-E 与 DHA-E 的重量比为:1:1.01~1:38。

[0022] 所述的 EPA-E 与 DHA-E 的重量比优选为:1:1.01~1:2.5。

[0023] 制备的营养补充剂为明胶软胶囊或口服液或西林瓶装的管饲营养液。

[0024] 所述的手术期患者为头颈部或胸部或腹部的手术患者。

[0025] 明胶软胶囊的胶皮内高纯度 EPA-E、DHA-E 的多烯酸乙酯的占有量以重量百分比计为 99% 以上,其余为抗氧化剂维生素 E。

- [0026] 所述软胶囊的最小包装量为每粒含 EPA-E 和 DHA-E 的总含量为 0.5g。
- [0027] 所述口服液或西林瓶装的管饲营养液中高纯度 EPA-E、DHA-E 的多烯酸乙酯的占有量以重量百分比计为 99% 以上,其余为抗氧化剂维生素 E。
- [0028] 所述口服液或西林瓶装的管饲营养液的最小包装为每瓶 3ml。
- [0029] 本发明所使用高纯度 EPA-E、DHA-E 的多烯酸乙酯采用中国专利:2005100113208 以及 200610072945.x(申请中)的工艺及设备,上述文件均已公开。以往多烯酸乙酯用于高血脂症的长期治疗,且每日用量较低为 0.75-1.5g,禁忌规定有出血性疾患者禁用。故而一直无人将之作为营养补充用作手术期患者补充 EPA、DHA 用。现在申请人将之 EPA-E、DHA-E 的纯度提高到了 80% 以上,每日用量增加到 1.5g-3g。从而扩大了其应用范围。
- [0030] 本发明的优点:
- [0031] 1、由于采用 EPA-E、DHA-E 的总含量高达 80% 以上,大大去除了鱼油中脂肪酸类杂质和非脂肪类杂质(无用甚至有害的成分),减少不良反应,提高了人体吸收 EPA-E、DHA-E 的效率。
- [0032] 2、剂型适合,防止 EPA-E、DHA-E 氧化,便于使用。
- [0033] 3、口服高纯度 EPA-E、DHA-E,肠内吸收,减少感染的危险;同时,不需要每日检测手术期患者血脂水平,减少治疗费用。
- [0034] 4、每日口服的高纯度 EPA-E、DHA-E 的多烯酸乙酯用于手术病人短期内(3-10 天)即可达到纠正手术病人免疫紊乱的问题,同时避免存在出血的风险。
- [0035] 5、每日口服 1g-3g 高纯度 EPA-E、DHA-E 的多烯酸乙酯,可根据病人病情、体重调整 EPA、DHA 需要量,对于手术期患者的感染,住院时间及预后等产生显著的、有益的临床效果。

#### 附图说明

- [0036] 图 1、实施例 1 的高纯度多烯酸乙酯软胶囊(EPA、DHA 含量在 80% 以上)的气相色谱图;
- [0037] 图中,横座标表示时间,纵座标表示含量。

#### 具体实施方式

- [0038] 以下结合实施例对本发明作进一步阐述:
- [0039] 实施例 1:
- [0040] 多烯酸乙酯营养补充软胶囊配方
- [0041] 1、处方:多烯酸乙酯[(EPA-E)+(DHA-E)含量 84%]600g,
- [0042] 维生素 E 3g,共制成 1000 粒。0.5g/粒。
- [0043] 2、软胶囊胶皮配方:
- [0044] 明胶 479g,甘油 144g,纯化水 479g,尼泊金乙酯 0.383g,共制成 1000 粒。
- [0045] 3、其他辅料:石蜡油与大豆磷脂(用作软胶囊表面的润滑剂),
- [0046] 药用乙醇(用于清洗软胶囊表面的润滑剂)
- [0047] 分别将实施例 1 的高纯度多烯酸乙酯软胶囊、市售低含量多烯酸乙酯产品和市售鱼油产品作气相色谱分析,其气相色谱图分别见图 1、图 2 和图 3,从图中可以看出,本实施例 1 的多烯酸乙酯软胶囊 EPA、DHA 总含量在 85%;市售低含量多烯酸乙酯产品 EPA、DHA 总

含量在 56% 左右,市售鱼油产品 EPA、DHA 总含量在 25% 左右,且含有大量的脂肪酸类杂质。

[0048] 实施例 2:

[0049] 多烯酸乙酯营养补充液

[0050] 处方:多烯酸乙酯 [(EPA-E)+(DHA-E) 含量 84% ]600g,

[0051] 维生素 E 3g。按 3ml/ 瓶分装西林瓶。

[0052] 试验例 1:口服实施例 1 的多烯酸乙酯营养补充软胶囊可减少术后脓毒症大鼠的感染 动物分组:健康雄性 Wistar 大鼠,体重 193-205g,分为正常组,脓毒症组,治疗组。治疗组给予实施例 1 的多烯酸乙酯营养补充软胶囊,每天一次,每次 0.3ml,分别喂养两周和四周,其余动物同时喂入等量的蒸馏水。

[0053] 脓毒症模型:采用盲肠结扎穿孔法 (CLP)。结果:

[0054] 1、TNF- $\alpha$  脓毒症组大鼠在 CLP 后 4 小时和 12 小时,枯否氏细胞 (KC) 培养液中 TNF- $\alpha$  相对抑制率明显高于对照组 ( $P < 0.01$ ),表明脓毒症大鼠 KC TNF- $\alpha$  活性增加。动物接受手术以前,由经肠道给予多烯酸乙酯营养补充软胶囊,当服用两周时,CLP 后 4 小时,治疗组 TNF- $\alpha$  相对抑制率未见明显变化,但 CLP 后 12 小时,治疗组 TNF- $\alpha$  相对抑制率明显降低 ( $P < 0.05$ );当服用四周后,CLP4 小时和 CLP12 小时,治疗组 TNF- $\alpha$  相对抑制率均明显降低 ( $P < 0.05$  和  $P < 0.01$ ),表明治疗组大鼠 KC TNF- $\alpha$  活性降低,见表 1。

[0055] 表 1 多烯酸乙酯营养补充软胶囊对 TNF- $\alpha$  活性 (%) 的影响

[0056]

	组 别	CLP4 小时	CLP12 小时
治疗 2 周	正常组	3.1 $\pm$ 0.3	4.1 $\pm$ 0.8
	脓毒症组	27.1 $\pm$ 4.3**	36.6 $\pm$ 7.3**
	治疗组	22.7 $\pm$ 1.6	26.1 $\pm$ 2.1*
治疗 4 周	正常组	4.4 $\pm$ 1.2	5.2 $\pm$ 0.8
	脓毒症组	28.2 $\pm$ 5.2**	51.3 $\pm$ 6.4**
	治疗组	22.5 $\pm$ 1.2 <sup>^</sup>	31.9 $\pm$ 5.1 <sup>^^</sup>

[0057] 注:与正常组比 \*\* $P < 0.01$  与脓毒症组相对比  $\Delta P < 0.05$   $\Delta \Delta P < 0.01$

[0058] 2、IL-1、IL-6 脓毒症组大鼠在 CLP 后 4 小时和 CLP 后 12 小时,KC 培养液中 IL-1、IL-6 均明显增长 ( $P < 0.01$ ),治疗组大鼠术前给予多烯酸乙酯营养补充软胶囊,当服用 4 周后,CLP 后 4 小时和 CLP 后 12 小时,KC 培养液中 IL-1、IL-6 均明显降低 ( $P < 0.05$ ) 见表 2。

[0059] 表 2 多烯酸乙酯营养补充软胶囊对 IL-1 和 IL-6 的影响

[0060]

	IL-1 (kU/L)		IL-6 (kU/L)
	CLP4 小时	CLP12 小时	CLP12 小时
正常组	91±6	95±15	157±81
脓毒症组	319±34**	209±21**	1824±1306**
治疗组	179±21 <sup>△</sup>	131±15 <sup>△</sup>	523±106 <sup>△</sup>

[0061] 注：与正常组比 \*\*P < 0.001 与脓毒症组相对比  $\Delta P < 0.05$

[0062] 结论：

[0063] CLP 术前给大鼠服用多烯酸乙酯营养补充软胶囊，治疗组 KC 培养液中 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 均明显降低，表明 KC 分泌上述三种细胞因子的量均减少，由此提示如果能早期通过口服多烯酸乙酯营养补充软胶囊补充二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA)，对减少术后感染的发生，提高手术病人的存活率有益。

[0064] 试验例 2：实施例 2 的多烯酸乙酯营养补充液以瓶装（液体）的形式提供给手术期患者管饲；方法：

[0065] 34 例手术后病人，男性为 19 例，女性为 15 例；年龄为 40 ~ 71 岁，平均为 56 岁；胃肿瘤 15 例，十二指肠及小肠肿瘤 3 例，结直肠肿瘤 16 例。两组患者在性别、年龄、疾病类型、手术方式等方面具有可比性。所有患者均使用鼻胃管鼻饲，即均有部分胃肠功能。将 34 例患者随机分为研究组、对照组两组，每组各为 17 例，均知情同意。研究组患者给予普通肠内营养剂前管饲多烯酸乙酯营养补充液 3ml/瓶（西林瓶装）。每日一次，共 7 天。对照组患者给予普通肠内营养剂。

[0066] 分析方法：结果以均数  $\pm$  标准差 ( $X \pm S$ ) 表示，采用 SPSS 12.0 软件对实验数据进行统计学分析。观测指标：IL-1、IL-2、IL-6、TNF- $\alpha$ 、感染并发症。

[0067] 表 3 两组病人手术前后炎症反应指标的变化 [ $(X \pm S)$ , ng/L]

[0068]

	术前 1d	术后 1d	术后 7d	差值
IL-1				
研究组	863±155	872±101	820±198	-43±29
对照组	852±171	880±152	832±187	-20±30
IL-2				
研究组	2335±599	2511±730	2430±620	95±64
对照组	2374±540	2632±720	2432±501	58±57
IL - 6				
研究组	283±187	513±232	321±124*	38±36
对照组	309±197	523±201	456±176	147±51
TNF - α				
研究组	184±79	320±117	210±86▼	26±12*
对照组	183±80	308±127	291±97	108±39

[0069] 注:差值:术后 7 天与术前 1 天的差, ▼ $P < 0.05$ , \* $P < 0.01$

[0070] 表 4 两组病人感染并发症的发生情况

[0071]

	切口感染	肺部感染	泌尿系感染	总计
研究组	1	2	0	3*
对照组	2	2	3	7

[0072] 注:\* $P < 0.05$

[0073] 结果:

[0074] 1、炎症反应指标:

[0075] 两组细胞因子均有上升,研究结束时回落。组间比较:研究结束时,两组 IL-1、IL-2 差异无显著性,研究组 TNF-α 显著低于对照组 ( $P < 0.05$ ), IL-6 显著低于对照组 ( $P < 0.01$ )。研究前后研究组 TNF-α 差值非常显著低于对照组 ( $P < 0.01$ )。

[0076] 2、感染并发症:

[0077] 研究组与对照组总的感染发生例数分别为 3 例及 7 例,研究组感染并发症的发生率显著低于对照组 ( $P < 0.05$ )。

[0078] 研究组肝肾功能、血尿常规和血小板计数均无异常变化。

[0079] 试验例 3:

[0080] 实施例 1 的多烯酸乙酯软胶囊提供给手术期患者口服。

[0081] 方法:随机、对照、双盲临床研究。30 例手术后病人,男性为 16 例,女性为 14 例。需要接受外科中等手术以上的消化道疾病患者。年龄 20 岁-70 岁,男女不限,心、肝、肾、肺功能正常、无糖尿病患者。所有患者均同意参加本临床研究。按入组次序给药,随机表仅配药人员知道。

[0082] 研究组患者给予多烯酸乙酯软胶囊 1.5g/次,每日两次,口服。对照组患者给予对



照品（同等剂量的菜子油）。每日两次，共 5 天。

[0083] 观测指标：免疫球蛋白（IgA, IgG, IgM）和 T 淋巴细胞亚群 CD3、CD4/CD8，临床预后（感染并发症、住院天数）。

[0084] 表 5 两组病人手术前后免疫指标比较

[0085]

	IgA (g/L)	IgG (g/L)	IgM (g/L)	CD3 (%)	CD4/CD8 (%)
研究组术前	2.11±0.19	14.22±1.81	3.41±0.38	59.23±5.89	1.55±0.16
研究组术后	2.03±0.17 *	12.64±1.65 *	3.79±0.32 *	61.25±5.90 *	1.67±0.13 *
对照组术前	2.23±0.28	13.99±1.86	3.49±0.31	58.43±5.58	1.50±0.18
对照组术后	1.52±0.15	9.12±0.80	1.89±0.12	46.88±4.87	1.08±0.11

[0086] 注：\*P < 0.05

[0087] 结果：

[0088] 1. 研究组免疫球蛋白（IgA, IgG, IgM）和 T 淋巴细胞亚群 CD3、CD4/CD8 与对照组相比有显著差异（P < 0.05）；

[0089] 2. 临床预后感染相关并发症：研究组未出现，对照组有 4 例腹腔感染，两组间差异有显著性（P < 0.05）；

[0090] 3. 术后住院日：研究组与对照组分别为 11.1±2.1 天和 14.1±3.1 天。研究组显著短于对照组（P < 0.005）。

[0091] 研究组血尿常规和血小板计数均无异常变化。

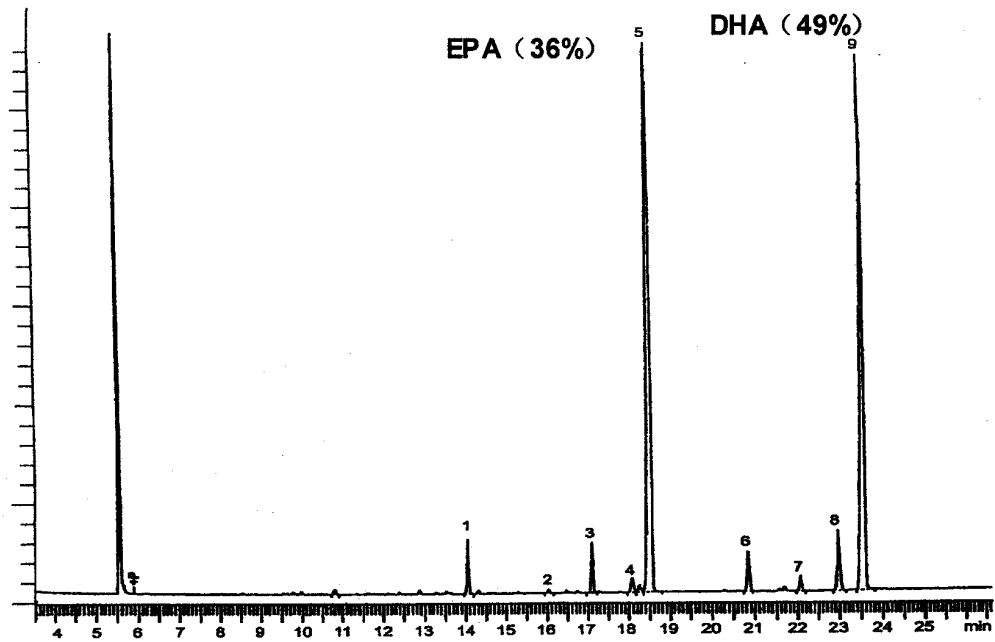


图 1

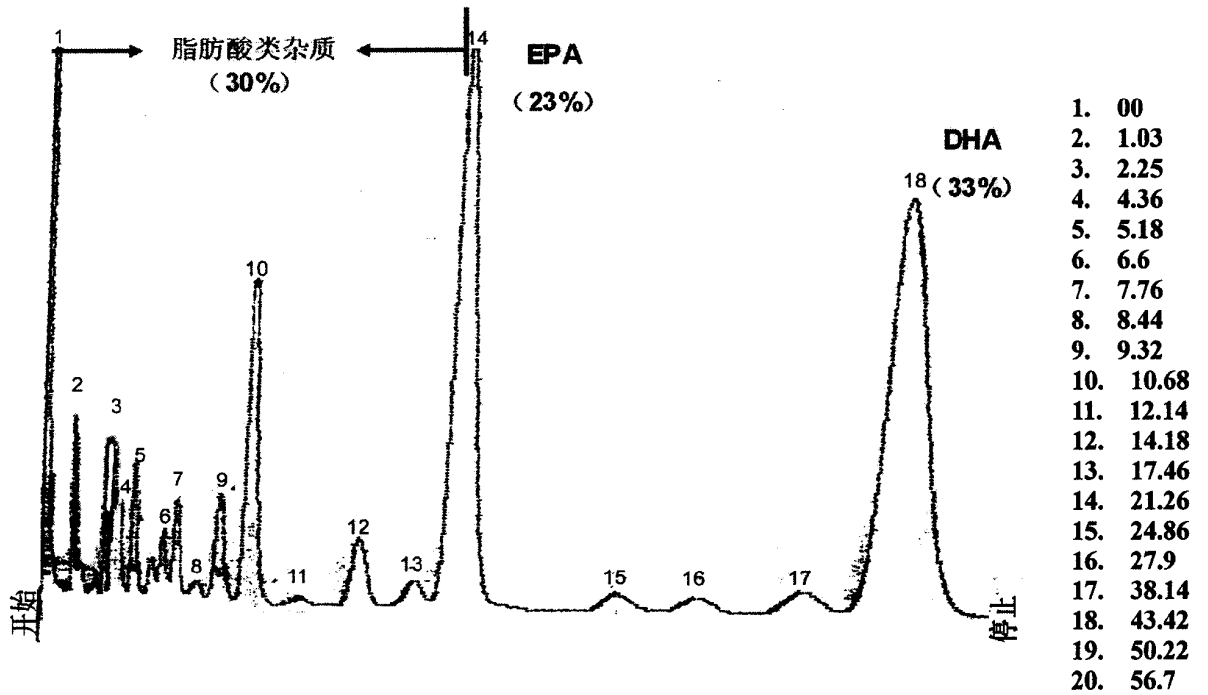


图 2

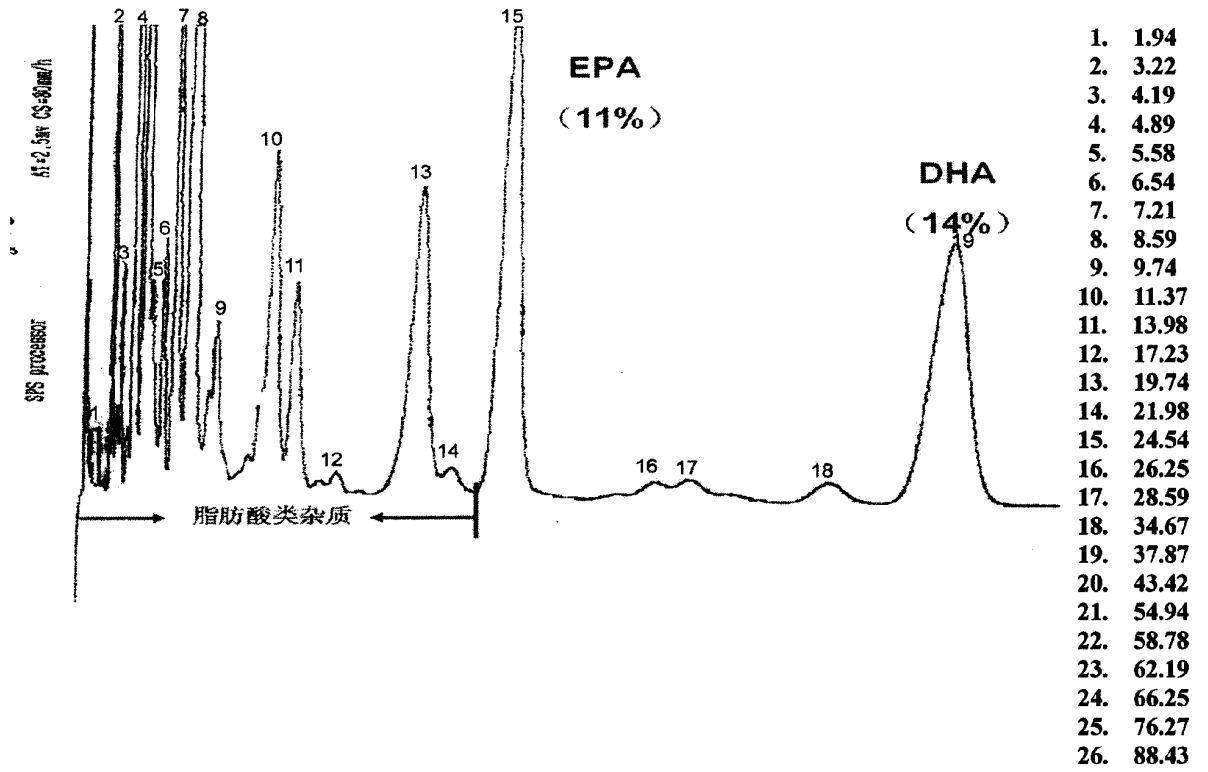


图 3