(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117241796 A
(43)申请公布日 2023.12.15

(21)申请号 202280030906.0
(22)申请日 2022.03.25
(30)优先权数据
2021-074321 2021.04.26 JP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.10.25
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2022/014246 2022.03.25
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/230491 JA 2022.11.03
(71)申请人 三得利控股株式会社
地址 日本大阪府
(72)发明人 胜部谅 渡边齐志 村山宣人
(74)专利代理机构 北京信慧永光知识产权代理有限责任公司 11290
专利代理师 洪俊梅 杨国强
(51)Int.Cl.
A61K 31/4172(2006.01)

权利要求书1页 说明书7页 附图2页

(54)发明名称

肾功能的降低抑制或改善用组合物

(57)摘要

本发明的目的在于提供一种肾功能的降低抑制或改善用组合物及肾功能的降低抑制或改善方法。本发明涉及一种肾功能的降低抑制或改善用组合物,其特征在于,含有L-麦角硫因或其盐作为有效成分。

CN 117241796 A

1.一种肾功能的降低抑制或改善用组合物,其特征在于,含有L-麦角硫因或其盐作为有效成分。

2.根据权利要求1所述的组合物,其特征在于,具有血中的尿素氮,即BUN值的上升抑制或降低作用。

3.根据权利要求1或2所述的组合物,其特征在于,具有血中的尿酸值的上升抑制或降低作用。

4.根据权利要求1～3中任一项所述的组合物,其特征在于,具有血中的肌酐值的上升抑制或降低作用。

5.根据权利要求1～4中任一项所述的组合物,其特征在于,为口服用组合物。

6.根据权利要求1～5中任一项所述的组合物,其特征在于,为饮食品。

7.根据权利要求1～6中任一项所述的组合物,其特征在于,就L-麦角硫因或其盐的含量而言,成人每1日的摄取量以L-麦角硫因换算计为2～50mg。

8.一种肾功能的降低抑制或改善方法,其特征在于,向对象投用L-麦角硫因或其盐。

9.一种应用,其特征在于,将L-麦角硫因或其盐用于抑制肾功能的降低或改善肾功能。

肾功能的降低抑制或改善用组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及肾功能的降低抑制或改善用组合物。此外,本发明涉及肾功能的降低抑制或改善方法等。

背景技术

[0002] 肾脏为对血液进行过滤,将体内的废物、水分等作为尿排泄,由此来维持体液的稳态的脏器。在健康检查等中,以血中的尿素氮(BUN)的浓度(BUN值)等为指标判断肾功能的状态。在日本等国家中,近年来由于盐分过多、蛋白质过多的饮食生活对肾脏的负担变大,成为肾功能降低的原因。此外,已知肾功能随着年龄增加而降低。

[0003] 麦角硫因为含于菇类等中的氨基酸,天然存在L体。专利文献1中记载,在口服投用麦角硫因的小鼠中,与未口服投用麦角硫因的小鼠相比,确认睾丸周围脂肪重量降低,血浆中的甘油三酯(中性脂肪)量降低。

[0004] 专利文献

专利文献1:日本特开2011-102286号公报

发明内容

[0005] 然而,迄今为止尚不知L-麦角硫因或其盐具有肾功能的降低抑制或改善作用。一般而言,肾功能障碍不容易出现自觉症状,且不可逆。因此追求对肾功能的降低抑制或改善有效,且可应用于特定保健用食品、功能性食品、医药品等的成分。

[0006] 本发明的目的在于提供一种肾功能的降低抑制或改善用组合物。此外,本发明的目的在于提供一种肾功能的降低抑制或改善方法。

[0007] 本发明者等为了解决上述课题进行深入研究,结果发现L-麦角硫因具有肾功能的降低抑制或改善作用。

[0008] 即,虽不限定于以下内容,但本发明涉及以下的肾功能的降低抑制或改善用组合物、肾功能的降低抑制或改善方法等。

[1]一种肾功能的降低抑制或改善用组合物,其特征在于,含有L-麦角硫因或其盐作为有效成分。

[2]根据上述[1]所述的组合物,其特征在于,具有血中的尿素氮,即BUN值的上升抑制或降低作用。

[3]根据上述[1]或[2]所述的组合物,其特征在于,具有血中的尿酸值的上升抑制或降低作用。

[4]根据上述[1]~[3]中任一项所述的组合物,其特征在于,具有血中的肌酐值的上升抑制或降低作用。

[5]根据上述[1]~[4]中任一项所述的组合物,其特征在于,为口服用组合物。

[6]根据上述[1]~[5]中任一项所述的组合物,其特征在于,为饮食品。

[7]根据上述[1]~[6]中任一项所述的组合物,其特征在于,就L-麦角硫因或其盐

的含量而言,成人每1日的摄取量以L-麦角硫因换算计为2～50mg。

[8]一种肾功能的降低抑制或改善方法,其特征在于,向对象投用L-麦角硫因或其盐。

[9]一种应用,其特征在于,将L-麦角硫因或其盐用于抑制肾功能的降低或改善肾功能。

[0009] 根据本发明,可提供一种肾功能的降低抑制或改善用组合物。根据本发明,可提供一种肾功能的降低抑制或改善方法。

附图说明

[0010] 图1为表示被试验食品组及对照食品组的BUN值的变化(ΔBUN)的图表。

图2为表示被试验食品组及对照食品组的血中尿酸值的变化(Δ尿酸)的图表。

图3为表示被试验食品组及对照食品组的血中肌酐值的变化(Δ肌酐)的图表。

具体实施方式

[0011] 本发明的肾功能的降低抑制或改善用组合物含有L-麦角硫因或其盐作为有效成分。以下有时也将本发明的肾功能的降低抑制或改善用组合物仅称作本发明的组合物。

[0012] L-麦角硫因为氨基酸的一种。

作为L-麦角硫因的盐,只要为药理学上所允许的盐或饮食品中所允许的盐即可,并无特别限定,为酸性盐及碱性盐的任一种均可。作为酸性盐,例如可列举盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等无机酸盐;乙酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、草酸盐、乳酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、丙酸盐等有机酸盐等。作为碱性盐,例如可列举钠盐、钾盐等碱金属盐;钙盐、镁盐等碱土金属盐等。

[0013] L-麦角硫因或其盐可使用化学合成品,也可使用从天然物中提取及精制的物质。侧耳科侧耳属菇类的金平菇(Golden/Yellow Oyster mushroom)(学名:Pleurotus cornucopiae var.citrinopileatus)富含L-麦角硫因。L-麦角硫因亦含于白蘑菇、小褐菇、波特贝勒(Portabella)蘑菇等双孢蘑菇(学名:Agaricus bisporus)、平菇(Grey Oyster Mushroom)(学名:Pleurotus ostreatus)、香菇(学名:Lentinula edodes)、舞茸(学名:Grifola Frondosa)、灵芝(学名:Ganoderma lucidum)、猴头菇(学名:Hericium erinaceus)、柳松菇(学名:Agrocybe aegerita)、鸡油菇(学名:Cantharellus cibarius)、美味牛肝菌(学名:Boletus edulis)、羊肚菌(学名:Morchella esculenta)等菇类中。从天然物中获得L-麦角硫因时,优选从金平菇中提取等。L-麦角硫因或其盐也可通过微生物发酵来制造。也可使用通过微生物发酵来制造的含有L-麦角硫因或其盐的提取物或它们的精制物。从天然物等中的提取及精制可通过公知的方法来实施。L-麦角硫因或其盐也可为分离的物质。

[0014] L-麦角硫因或其盐含于天然物或饮食品中,为有饮食经验的化合物。因此从安全性的观点出发,认为L-麦角硫因或其盐例如即使长期摄取也少有问题。

[0015] 本发明中,抑制肾功能的降低包括维持肾功能、延迟肾功能降低的发展、停止肾功能降低等。改善肾功能包括减轻(缓和)肾功能降低的程度、恢复降低的肾功能、提高肾功能等。恢复包括至少使部分恢复。

[0016] 肾功能例如可通过对选自血中的尿素氮(BUN)值、肌酐值及尿酸值中的至少1个(优选为这3个)进行调查来评价。血中的BUN值、肌酐值及尿酸值作为肾功能的指标使用。这些至少1个的值(优选为BUN值、血中的肌酐值及血中的尿酸值)的上升抑制或降低通常表示肾功能的降低得到抑制或肾功能得到改善。

[0017] 如后述实施例所示,摄取L-麦角硫因时,与未摄取时相比,血中的尿素氮(BUN)值、肌酐值及尿酸值降低。L-麦角硫因或其盐具有BUN值的上升抑制或降低作用、血中的尿酸值的上升抑制或降低作用及血中的肌酐值的上升抑制或降低作用,因此具有抑制肾功能的降低或改善肾功能的作用。L-麦角硫因或其盐可作为用于肾功能的降低抑制或改善的有效成分使用。

[0018] 本发明的组合物优选具有选自血中的尿素氮(BUN)值、血中的尿酸值及血中的肌酐值中的至少1个值的上升抑制或降低作用,更优选具有血中的BUN值、血中的尿酸值及血中的肌酐值的上升抑制或降低作用。

[0019] 在一种方式中,本发明的组合物可优选作为人的肾功能的降低抑制或改善用组合物使用。本发明的组合物例如可用于预防或改善起因于肾功能降低的状态或疾病。作为起因于肾功能降低的状态或疾病,例如可列举肾功能障碍、肾不全、肾小球肾炎、尿毒症、痛风、尿酸结石等。在一种方式中,本发明的组合物可用于预防或改善例如肾功能障碍、肾不全、肾小球肾炎、尿毒症、痛风或尿酸结石。

状态或疾病的预防包含:防止发症,延迟发症,降低发症率,减轻发症的风险等。状态或疾病的改善包含:使对象从状态或疾病中恢复,减轻状态或疾病的症状,使状态或疾病的症状好转,延迟或防止状态或疾病的发展等。

[0020] 本发明的组合物适用于治疗性用途(医疗用途)或非治疗性用途(非医疗用途)的任一种均可。所谓非治疗性,为不包含医疗行为,即人类的手术、治疗或诊断的概念。

本发明的肾功能的降低抑制或改善用组合物作为一个例子,可以制剂的方式提供,但不限定于本方式。可将该制剂直接作为组合物提供,或作为含有该制剂的组合物提供。在一种方式中,本发明的肾功能的降低抑制或改善用组合物也可称作肾功能的降低抑制或改善剂。

从充分获得本发明的效果的观点出发,本发明的组合物优选为口服用组合物。作为口服用组合物,可列举饮食品、口服用的医药品、医药部外品、饲料,优选为饮食品或口服用医药品,更优选为饮食品。

[0021] 本发明的组合物,只要不损害本发明的效果,除L-麦角硫因或其盐外,可含有任意的添加剂、任意的成分。这些添加剂及成分可根据组合物的形态等进行选择,可使用一般的可用于饮食品、医药品、医药部外品、饲料等中的物质。将本发明的组合物制成饮食品、医药品、医药部外品、饲料等时,其制造方法并无特别限定,可通过一般的方法来制造。

[0022] 例如,将本发明的组合物制成饮食品时,可向L-麦角硫因或其盐中调配饮食品中可使用的成分(例如,食品材料,根据需要使用的食品添加物等)制成各种饮食品。饮食品并无特别限定,例如可列举一般性的饮食品、健康食品、健康饮料、功能性标示食品、特定保健用食品、健康辅助食品、患者用饮食品等。上述健康食品、功能性标示食品、特定保健用食品、健康辅助食品等可制成例如细粒剂、片剂、颗粒剂、粉剂、胶囊剂、咀嚼剂、糖浆剂、液剂、流食等的各种制剂形态。

[0023] 将本发明的组合物制成医药品或医药部外品时,例如,可向L-麦角硫因或其盐中调配药理学上允许的载体,根据需要而添加的添加剂等,制备各种剂型的医药品或医药部外品。这样的载体、添加剂等,为可用于医药品或医药部外品的药理学上允许的物质即可,例如,可列举赋形剂、结合剂、崩解剂、润滑剂、抗氧化剂、着色剂等的1种或2种以上。作为医药品或医药部外品的投用方式,可列举口服或非口服投用的方式,然而从充分获得本发明的效果的观点出发,优选口服投用的方式。将本发明的组合物制成医药品或医药部外品时,优选制成口服用医药品或医药部外品。作为用于口服投用的剂型,可列举液剂、片剂、粉剂、细粒剂、颗粒剂、糖衣片剂、胶囊剂、悬浊液、乳剂、咀嚼剂等。作为用于非口服投用的剂型,可列举注射剂、点滴剂等。医药品及医药部外品,也可为非人动物用。

[0024] 将本发明的组合物制成饲料时,将L-麦角硫因或其盐调配于饲料中即可。饲料也包括饲料添加剂。作为饲料,例如可列举用于牛、猪、鸡、羊、马等的家畜用饲料;用于兔子、大鼠、小鼠等的小动物用饲料;用于狗、猫、小鸟等的宠物食品等。

[0025] 本发明的组合物中所含的L-麦角硫因或其盐的含量并无特别限定,可根据其形态等进行设定。

本发明的组合物中的L-麦角硫因或其盐的含量,例如以L-麦角硫因换算计,优选0.0001重量%以上,更优选0.001重量%以上,此外,优选90重量%以下,更优选50重量%以下。在一种方式中,L-麦角硫因或其盐的含量,在组合物中以L-麦角硫因换算计,优选0.0001～90重量%,更优选0.001～50重量%。在一种方式中,将本发明的组合物制成饮食品、医药品、医药部外品、饲料等时,优选将L-麦角硫因或其盐的含量设置为上述范围。

就L-麦角硫因换算的量或与此类似的表达而言,为L-麦角硫因时,是指其量,为L-麦角硫因的盐时,是指在该盐的摩尔数上乘以L-麦角硫因的分子量而得的值。

[0026] 本发明的组合物可以适应其形态的适当的方法来摄取或投用。从充分获得本发明的效果的观点出发,本发明的组合物优选口服摄取(口服投用)。本发明的组合物的摄取量(也称作投用量)并无特别限定,只要为可获得肾功能的降低抑制或改善的效果的量即可,根据投用方式、投用方法、对象的体重等适当设定即可。

[0027] 在一种方式中,以人(成人)为对象使其口服摄取或投用本发明的组合物时,L-麦角硫因或其盐的摄取量,每1日,以L-麦角硫因换算计,优选为2mg以上,更优选为5mg以上,进一步优选为10mg以上,此外,优选为50mg以下,更优选为25mg以下,进一步优选为20mg以下。在一种方式中,以人(成人)为对象使其口服摄取或投用时,L-麦角硫因或其盐的摄取量,每1日,以L-麦角硫因换算计,优选为2～50mg,更优选为5～25mg,进一步优选为5～20mg,特别优选为10～20mg。优选1日1次以上,例如,1日1次或分数次(例如2～3回)摄取或投用上述量。在本发明的一种方式中,本发明的组合物为用于使人,体重每60kg、每1日摄取或投用上述量的L-麦角硫因或其盐的口服用组合物。

在一种方式中,向人(成人)非口服投用本发明的组合物时,L-麦角硫因或其盐的投用量,每1日,以L-麦角硫因换算计,例如优选为2～50mg,更优选为5～25mg,进一步优选为5～20mg,特别优选为10～20mg。

在一种方式中,为人(成人)的情况下,每1日,体重每60kg优选摄取或投用上述量的L-麦角硫因或其盐。

[0028] 在一种方式中,就本发明的组合物而言,L-麦角硫因或其盐的含量,成人每1日的

摄取量以L-麦角硫因换算计优选为2～50mg。就本发明的组合物而言,L-麦角硫因或其盐的含量,成人每1日的摄取量以L-麦角硫因换算计更优选为5～25mg,进一步优选为5～20mg,特别优选为10～20mg。

[0029] 期待L-麦角硫因或其盐通过持续摄取或投用而发挥更优异的肾功能的降低抑制或改善效果。从而在优选方式中,本发明的组合物为持续摄取或投用的组合物。在本发明的一种实施方式中,本发明的组合物优选持续摄取或投用1周以上,更优选持续摄取或投用2周以上。

[0030] 摄取或投用本发明的组合物的对象(也可称作投用对象),并无特别限定。对象优选为人或非人哺乳动物,更优选为人。

作为摄取或投用本发明的组合物的对象,可列举需要或希望肾功能的降低抑制或改善的对象。此外,作为投用对象,例如可列举需要或希望预防或改善起因于肾功能降低的状态或疾病(例如,肾功能障碍、肾不全、肾小球肾炎、尿毒症、痛风、尿酸结石等)的人等。在一种方式中,作为投用对象,可列举具有起因于肾功能降低的状态或疾病的对象。在一种方式中,本发明的组合物的投用对象也可为健康人。本发明的组合物,例如以预防起因于肾功能降低的状态或疾病等为目的,也可对健康人使用。

[0031] 本发明的组合物也可附有通过肾功能的降低抑制或改善而发挥的功能的标示。本发明的组合物上例如也可附有“预防肾功能障碍”、“改善肾功能”、“预防肾疾病”等的1种或2种以上的功能的标示。

在本发明的一种方式中,本发明的组合物优选为附有上述标示的饮食品。此外,上述标示,也可为用于获得上述功能的意思的标示。上述标示可附在组合物自身上,也可附在组合物的容器或包装上。

[0032] 本发明还包含以下方法及应用。

一种肾功能的降低抑制或改善方法,其特征在于,使对象摄取或向其投用L-麦角硫因或其盐。

一种应用,其特征在于,将L-麦角硫因或其盐用于抑制肾功能的降低或改善肾功能。

使对象摄取或向其投用L-麦角硫因或其盐可抑制肾功能的降低或改善肾功能。优选口服摄取或投用L-麦角硫因或其盐。

上述方法,可为治疗性的方法,也可为非治疗性的方法。上述应用,可为治疗性的应用,也可为非治疗性的应用。

[0033] 在上述方法及应用中,L-麦角硫因或其盐、其优选方式等与上述本发明的肾功能的降低抑制或改善用组合物相同。在上述方法及应用中,优选1日1次以上,例如1日1次～多次(例如2～3次)使对象摄取或向其投用L-麦角硫因或其盐。上述应用,优选为人或非人哺乳动物,更优选为人中的应用。在一种方式中,L-麦角硫因或其盐,通过肾功能的降低抑制或改善,可用于预防或改善例如肾功能障碍、肾不全、肾小球肾炎、尿毒症、痛风、尿酸结石。

[0034] 在上述方法及应用中,使用可获得肾功能的降低抑制或改善的效果的量(也可称作有效量)的L-麦角硫因或其盐即可。L-麦角硫因或其盐的优选投用量或投用对象等与上述本发明的肾功能的降低抑制或改善用组合物相同。L-麦角硫因或其盐可直接摄取或投用,也可作为含有其的组合物摄取或投用。例如,也可摄取或投用本发明的组合物。

[0035] L-麦角硫因或其盐可用于制造用于肾功能的降低抑制或改善的饮食品、医药品、医药部外品、饲料等。在一种方式中,本发明还包含一种应用,其特征在于,将L-麦角硫因或其盐用于制造肾功能的降低抑制或改善用组合物。

本发明还包含用于肾功能的降低抑制或改善的L-麦角硫因或其盐。

实施例

[0036] 以下,通过实施例来进一步详细地说明本发明,但并不因此而限定本发明的范围。

[0037] ＜实施例1＞

(以人为对象的血中肾功能标记评价试验)

以评价调配麦角硫因的补充剂对人的血中肾功能标记值的影响为目的,以成人男女(被试验食品组46名,对照食品组46名,合计92名)为对象,实施1天1个胶囊,摄取4周调配20mg的麦角硫因的胶囊(被试验食品)或未调配麦角硫因的胶囊(对照食品)的安慰剂对照随机化双盲并行组间比较试验。试验开始前(被试验食品或对照食品摄取开始前),作为事先检查测定被试验者的血中肾功能标记值。摄取被试验食品或对照食品4周后,再次测定被试验者的血中肾功能标记值(第4周检查)。测定的肾功能标记为BUN、尿酸、肌酐。

[0038] (评价用食品)

评价用食品设为2种,使用从外观、风味等上无法区别的食品。

• 被试验食品:调配被试验物质(L-麦角硫因20mg)的胶囊

• 对照食品:不含被试验物质的胶囊

各评价用食品的原材料中除被试验物质以外,使用糊精、羟丙基纤维素、卡拉胶、氯化钠、氧化钛。对照食品除了未调配被试验物质(L-麦角硫因)以外,使用与被试验食品相同的原材料来制造。

[0039] (BUN)

针对每个被试验者,从第4周检查时的BUN的测定值中减去事先检查时的BUN的测定值(第4周检查时的测定值-事先检查时的测定值),计算Δ值(BUN值的变化量)(mg/dL)。将被试验食品组的被试验者的上述Δ值的平均值作为被试验食品组的BUN值的变化量(ΔBUN)。将对照食品组的被试验者的上述Δ值的平均值作为对照食品组的BUN值的变化量(ΔBUN)。以事先检查时的BUN值的变化量为0。结果示于图1。

[0040] 图1为表示被试验食品组及对照食品组的BUN值的变化(ΔBUN)的图表。图1、图2及图3中,■(黑方块)为被试验食品组,□(白方块)为对照食品组。图1、图2及图3的纵轴的单位为mg/dL。横轴的“Pre”表示事先检查时,“第4周”表示第4周检查时。

作为结果,相比于对照食品组,在被试验食品组中,BUN值减少。

[0041] (尿酸值)

针对每个被试验者,从第4周检查时的尿酸的测定值中减去事先检查时的尿酸的测定值(第4周检查时的测定值-事先检查时的测定值),计算Δ值(尿酸值的变化量)(mg/dL)。将被试验食品组的被试验者的上述Δ值的平均值作为被试验食品组的尿酸值的变化量(Δ尿酸)。将对照食品组的被试验者的上述Δ值的平均值作为对照食品组的尿酸值的变化量(Δ尿酸)。以事先检查时的尿酸值的变化量为0。结果示于图2。

[0042] 图2为表示被试验食品组及对照食品组的血中尿酸值的变化(Δ尿酸)的图表。作为结果,相比于对照食品组,在被试验食品组中,血中尿酸值减少。

[0043] (肌酐值)

针对每个被试验者,从第4周检查时的肌酐的测定值中减去事先检查时的肌酐的测定值(第4周检查时的测定值-事先检查时的测定值),计算Δ值(肌酐值的变化量)(mg/dL)。将被试验食品组的被试验者的上述Δ值的平均值作为被试验食品组的肌酐值的变化量(Δ肌酐)。将对照食品组的被试验者的上述Δ值的平均值作为对照食品组的肌酐值的变化量(Δ肌酐)。以事先检查时的肌酐值的变化量为0。结果示于图3。

[0044] 图3为表示被试验食品组及对照食品组的血中肌酐值的变化(Δ肌酐)的图表。作为结果,相比于对照食品组,在被试验食品组中,血中肌酐值的上升得到抑制。

[0045] 由上述的结果可知L-麦角硫因或其盐具有肾功能的降低抑制或改善作用。

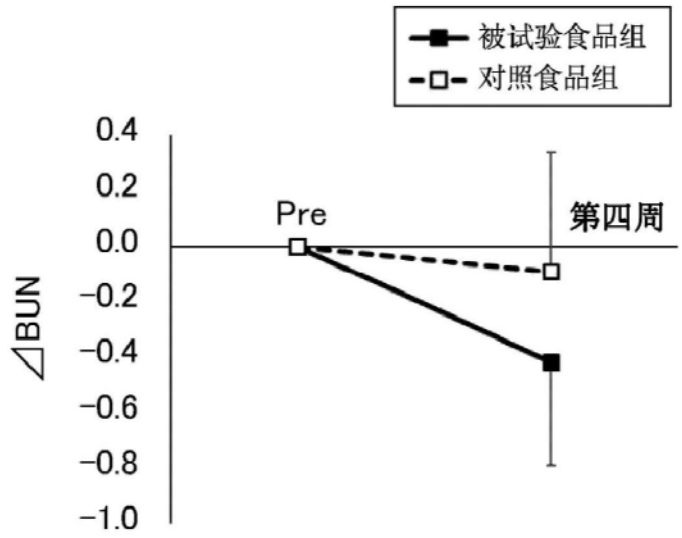

被试验食品组
对照食品组
0.4
0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1.0
⊿BUN
Pre
第四周

图1

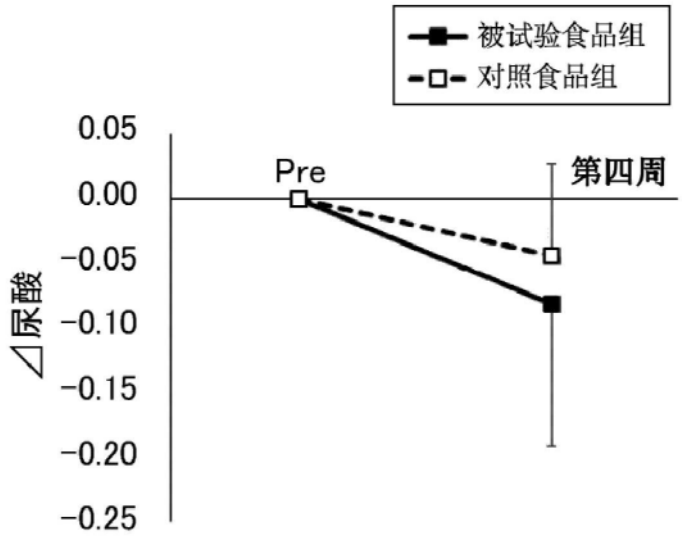

被试验食品组
对照食品组
0.05
0.00
-0.05
-0.10
-0.15
-0.20
-0.25
⊿尿酸
Pre
第四周

图2

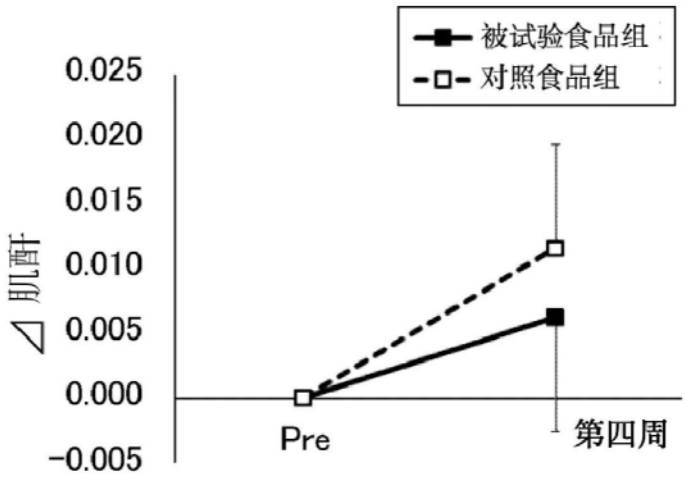


图3