

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 31/375 (2006.01)

A61K 33/26 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580047036.4

[43] 公开日 2008 年 1 月 9 日

[11] 公开号 CN 101102762A

[22] 申请日 2005.10.27

[21] 申请号 200580047036.4

[30] 优先权

[32] 2004.12.22 [33] US [31] 11/020,801

[86] 国际申请 PCT/US2005/038859 2005.10.27

[87] 国际公布 WO2006/068697 英 2006.6.29

[85] 进入国家阶段日期 2007.7.23

[71] 申请人 药物技术公司

地址 美国特拉华州

[72] 发明人 乔纳森·大卫·博茨

米切尔·I·基施纳

大卫·S·赫尔梅林

[74] 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

代理人 刘晓东 顾晋伟

权利要求书 6 页 说明书 17 页

[54] 发明名称

含铁组合物

[57] 摘要

本发明提供营养或膳食补充剂组合物，其通过将铁与有机酸和任选的相似的铁吸收促进剂一起施用来促进和/或维持膳食铁的吸收。本发明也提供进行营养或膳食补充的方法，其应用一种或多种通过预防、稳定、逆转和/或治疗铁缺乏相关病症而促进和/或维持健康的组合物。

1. 一种施用来预防、稳定、逆转或者治疗人或其它动物的铁缺乏相关疾病的组合物，其包含：

约 10 mg 至约 500 mg 一种或多种形式的铁；和

约 5 mg 至约 500 mg 一种或多种形式的有机酸。

2. 一种用于预防、稳定、逆转或治疗人或其它动物的铁缺乏相关疾病的组合物，其包含：

约 10 mg 至约 500 mg 一种或多种形式的铁；

约 5 mg 至约 500 mg 一种或多种形式的有机酸；和

约 5 mg 至约 500 mg 一种或多种铁吸收促进剂。

3. 一种用于预防、稳定、逆转或治疗人或其它动物的铁缺乏相关疾病的组合物，其包含：

约 10 mg 至约 500 mg 一种或多种形式的铁；

约 5 mg 至约 500 mg 一种或多种形式的有机酸；和

约 5 mg 至约 500 mg 一种或多种形式的抗坏血酸。

4. 一种用于预防、稳定、逆转或治疗人或其它动物缺铁性贫血的组合物，其包含：

约 10 mg 至约 500 mg 一种或多种形式的铁；和约 5 mg 至约 500 mg 一种或多种形式的有机酸。

5. 一种用于预防、稳定、逆转或治疗人或其它动物缺铁性贫血的组合物，其包含：

约 10 mg 至约 500 mg 一种或多种形式的铁；

约 5 mg 至约 500 mg 一种或多种形式的有机酸；和

约 5 mg 至约 500 mg 一种或多种铁吸收促进剂。

6. 一种用于预防、稳定、逆转或治疗人或其它动物缺铁性贫血的组合物，其包含：

约 10 mg 至约 500 mg 一种或多种形式的铁；

约 5 mg 至约 500 mg 一种或多种形式的有机酸；和

约 5 mg 至约 500 mg 一种或多种形式的抗坏血酸。

7. 一种有效利用循环施用来预防、稳定、逆转或治疗人或其它动物的铁缺乏相关疾病的组合物，其包含：

约 10 mg 至约 500 mg 一种或多种形式的铁；和

约 5 mg 至约 500 mg 一种或多种形式的有机酸。

8. 一种有效利用循环施用来预防、稳定、逆转或治疗人或其它动物的缺铁性贫血的组合物，其包含：

约 10 mg 至约 500 mg 一种或多种形式的铁; 和

约 5 mg 至约 500 mg 一种或多种形式的有机酸。

9. 根据权利要求 1、2、3、4、5、6、7 或 8 的组合物, 其中所述一种或多种形式的铁选自非反应性铁化合物。

10. 根据权利要求 1、2、3、4、5、6、7 或 8 的组合物, 其中所述一种或多种形式的铁选自羧基铁、螯合铁、可溶的铁盐、微溶的铁盐、不可溶的铁盐、螯合铁复合物和铁复合物。

11. 根据权利要求 1、2、3、4、5、6、7 或 8 的组合物, 其中所述一种或多种形式的铁选自铁的双甘氨酸螯合物。

12. 根据权利要求 1、2、3、4、5、6、7 或 8 的组合物, 其中所述一种或多种形式的铁选自铁的氨基酸螯合物。

13. 根据权利要求 1、2、3、4、5、6、7 或 8 的组合物, 其中所述一种或多种形式的铁选自次磷酸铁、清蛋白铁、氯化铁、柠檬酸铁、含糖氧化铁、柠檬酸铁铵、氯化亚铁、葡糖酸亚铁、碘化亚铁、硫酸亚铁、乳酸亚铁、富马酸亚铁、血红素、三甘氨酸铁、二甘氨酸亚铁、硝酸铁、含糖氢氧化亚铁、硫酸铁、葡糖酸铁、天冬氨酸铁、七水硫酸亚铁、磷酸亚铁、抗坏血酸铁、甲酸亚铁、乙酸亚铁、苹果酸亚铁、谷氨酸亚铁、ferrous cholinisocitrate、硫酸亚铁甘氨酸、水合氧化铁、可溶焦磷酸铁、含糖氢氧化铁、含糖铁锰、碱式硫酸铁、硫酸铁铵、硫酸亚铁铵、三氯化二铁、柠檬酸铁胆碱、柠檬酸铁锰、柠檬酸奎宁铁、柠檬酸铁钠、乙二胺四乙酸铁钠、甲酸铁、草酸铁铵、草酸铁钾、草酸铁钠、蛋白胨铁、蛋白胨铁锰、乙酸铁、氟化铁、磷酸铁、焦磷酸铁、焦磷酸亚铁、含糖碳酸亚铁、碳酸亚铁、琥珀酸亚铁、柠檬酸亚铁、酒石酸亚铁、富马酸铁、琥珀酸铁、氢氧化亚铁、硝酸亚铁、碳酸亚铁、焦磷酸铁钠、酒石酸铁、酒石酸铁钾、碱式碳酸铁、甘油磷酸铁、含糖铁、含糖氢氧化铁、含糖铁锰、硫酸亚铁铵、焦磷酸铁钠、碳酸亚铁、氢氧化铁、氧化亚铁、羟基氧化铁、草酸亚铁、多糖-铁复合物、次甲基-铁复合物、乙二胺四乙酸-铁复合物、菲咯啉铁复合物、对甲苯胺铁复合物、含糖亚铁复合物、ferrlecit、葡糖酸亚铁复合物、ferrum vitis、含糖氢氧化亚铁复合物、铁-芳烃三明治型复合物、乙酰丙酮铁复合物盐、铁-右旋糖酐复合物、铁-糊精复合物、铁-山梨糖醇-柠檬酸复合物、含糖氧化铁、富马酸亚铁复合物、铁卟啉复合物、iron phthalocyanine complex、iron cyclam complex、二硫代羧基铁复合物、去铁胺-铁复合物、博莱霉素-铁复合物、ferrozine-铁复合物、全卤化卟啉铁复合物、烷撑二胺-N,N-二琥珀酸铁

(III) 复合物、羟基吡啶酮-铁(III)复合物、氨基糖苷-铁复合物、转铁蛋白-铁复合物、硫氰酸铁复合物、铁复合物氰化物、porphyrinato 铁(III)复合物、聚氨基聚碳酸酯-铁复合物、二硫代氨基甲酸铁复合物、阿霉素铁复合物、蒽环类-铁复合物、N-甲基-D-葡萄糖胺二硫代氨基甲酸-铁复合物、铁草氨酸素 B、柠檬酸亚铁复合物、硫酸亚铁复合物、葡萄糖酸铁复合物、琥珀酸亚铁复合物、聚吡喃葡萄糖基-铁复合物、聚氨基二琥珀酸铁复合物、胆绿素-铁复合物、去铁酮铁复合物、铁氢氧化物-葡聚糖复合物、dinitrosyl dithiolato 铁复合物、铁乳铁蛋白复合物、1,3-乙二胺四乙酸铁复合物盐、二亚乙基三胺五乙酸铁复合物盐、环己二胺四乙酸铁复合物盐、甲基亚氨基二乙酸铁复合物盐、乙二醇醚二胺四乙酸铁复合物盐、羟基吡喃酮铁复合物、琥珀酸铁复合物、氯化铁复合物、硫酸甘氨酸铁复合物、天冬氨酸铁复合物、葡萄糖酸钠亚铁复合物、聚麦芽糖氢氧化亚铁复合物。

14. 根据权利要求 1、2、3、4、5、6、7 或 8 的组合物，其中所述一种或多种形式的有机酸选自琥珀酸、乙酸、柠檬酸、乳酸、苹果酸、谷氨酸、琥珀酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、谷氨酸盐、琥珀酸的衍生物、乙酸的衍生物、柠檬酸的衍生物、乳酸的衍生物、苹果酸的衍生物、谷氨酸的衍生物和它们的组合。

15. 根据权利要求 1、2、3、4、5、6、7 或 8 的组合物，其中所述一种或多种形式的铁包含用于控释的包衣或者处理方式。

16. 根据权利要求 1、2、3、4、5、6、7 或 8 的组合物，其中所述一种或多种形式的铁和一种或多种形式的有机酸包含一种或多种用于控释的包衣或处理方式。

17. 根据权利要求 1、2、3、4、5、6、7 或 8 的组合物，其还包含一种或多种用于控释的组分包衣。

18. 根据权利要求 1、2、3、4、5、6、7 或 8 的组合物，其还包含一种或多种用于控释的组分处理方式。

19. 根据权利要求 1、2、3、4、5、6、7 或 8 的组合物，其中所述一种或多种形式的有机酸是琥珀酸。

20. 根据权利要求 2 或 5 的组合物，其中所述一种或多种铁吸收促进剂选自抗坏血酸、抗坏血酸的盐、抗坏血酸的衍生物和具有维生素 C 活性的化合物。

21. 根据权利要求 2 或 5 的组合物，其中所述一种或多种铁吸收促进剂选自抗坏血酸、抗坏血酸的盐、抗坏血酸的衍生物、脱氢抗坏血酸、

抗坏血酸钙、抗坏血酸钠、抗坏血酸镁、抗坏血酸钾、抗坏血酸锌、醛-内酯、醛糖酸的可食用盐、L-苏氨酸、L-木糖酸和 L-来苏糖酸、具有维生素 C 活性的化合物、碳水化合物、钙、铜、钠的钼酸盐、氨基酸和它们的组合。

22. 根据权利要求 3 或 6 的组合物，其中所述一种或多种形式的抗坏血酸选自抗坏血酸、抗坏血酸的盐、抗坏血酸的衍生物和具有维生素 C 活性的化合物。

23. 根据权利要求 3 或 6 的组合物，其中所述一种或多种形式的抗坏血酸选自抗坏血酸、抗坏血酸的盐、抗坏血酸的衍生物、脱氢抗坏血酸、抗坏血酸钙、抗坏血酸钠、抗坏血酸镁、抗坏血酸钾、抗坏血酸锌、醛-内酯、醛糖酸的可食用盐、L-苏氨酸、L-木糖酸和 L-来苏糖酸。

24. 根据权利要求 3 或 6 的组合物，其包含：

约 151 mg 所述一种或多种形式的铁；

约 150 mg 所述一种或多种形式的有机酸；和

约 200 mg 所述一种或多种形式的抗坏血酸。

25. 根据权利要求 3 或 6 的组合物，其包含：

约 151 mg 所述一种或多种形式的铁；

约 150 mg 所述一种或多种形式的有机酸；

约 200 mg 所述一种或多种形式的抗坏血酸；并且还

包含约 1 mg 叶酸；和约 10 mcg 维生素 B₁₂。

26. 根据权利要求 1、2、3、4、5、6、7 或 8 的组合物，其还包含避孕药组分。

27. 根据权利要求 1、2、3、4、5、6、7 或 8 的组合物，其还包含一种或多种选自叶酸和 B 族复合维生素的组分。

28. 根据权利要求 1、2、3、4、5、6、7 或 8 的组合物，其还包含轻泻剂或镇吐剂。

29. 根据权利要求 1、2、3、4、5、6、7 或 8 的组合物，其中所述一种或多种形式的铁包括至少一种快速溶解的铁化合物和至少一种缓慢溶解的铁化合物。

30. 根据权利要求 1、2、3、4、5、6、7 或 8 的组合物，其中所述一种或多种形式的铁包括缓释的铁化合物。

31. 根据权利要求 1、2、3、4、5、6、7 或 8 的组合物，其中所述一种或多种形式的铁包括控释的铁化合物。

32. 根据权利要求 2、3、5 或 6 的组合物，其中所述组合物有效利

用循环施用来预防、稳定、逆转或治疗铁缺乏相关疾病。

33. 根据权利要求 2、3、5 或 6 的组合物，其中所述组合物有效利用循环施用来预防、稳定、逆转或治疗缺铁性贫血。

34. 一种施用根据权利要求 1、2、3、4、5、6、7、8、26、27 或 28 的组合物的方法，其包括：

以循环施用的方式给人或其它动物施用所述组合物。

35. 根据权利要求 34 的方法，其中以循环施用的方式每天至少一次的施用所述组合物。

36. 根据权利要求 34 的方法，其中按约 21 天的补充期每天至少一次施用和约 7 天的非补铁期循环地施用所述组合物。

37. 根据权利要求 34 的方法，其中按约 20 天的补充期每天至少一次施用和约 10 天非补铁期循环地施用所述组合物。

38. 根据权利要求 34 的方法，其中按约 1 周的补充期每天至少一次施用和约 1 周非补铁期循环地施用所述组合物。

39. 根据权利要求 34 的方法，其中按补充期每天至少一次施用与非补铁期循环地施用所述组合物，其中补充期与非补铁期的比率为约 0.03 至 30:1。

40. 一种制备根据权利要求 1 或 4 的组合物的方法，其包括：

将所述一种或多种形式的铁和所述一种或多种形式的有机酸组合。

41. 一种制备根据权利要求 2 或 5 的组合物的方法，其包括：

将所述一种或多种形式的铁，所述一种或多种形式的有机酸和所述一种或多种铁吸收促进剂组合。

42. 一种制备根据权利要求 3、6、7 或 8 的组合物的方法，其包括：

将所述一种或多种形式的铁，所述一种或多种形式的琥珀酸和所述一种或多种形式的抗坏血酸组合。

43. 一种销售根据权利要求 1、2、3、4、5、6、7 或 8 的组合物的方法，其包括：

指导人或其它动物利用循环施用每天至少一次或多次摄取所述组合物。

44. 一种包封根据权利要求 1、2、3、4、5、6、7 或 8 的组合物的方法，其包括：

将所述组合物容纳于包装或容器中。

45. 一种治疗、预防、逆转或者稳定人或其它动物的血液铁浓度的方法，其包括：

给人或其它动物循环地施用根据权利要求 1、2、3、4、5、6、7 或 8 的组合物一段有效的时间,从而用比常规连续施用少至少 10%的时间实现红细胞的产生和铁贮备的充实。

46. 一种治疗、预防、逆转或稳定人或其它动物血液铁浓度的方法,其包括:

给人或其它动物循环地施用根据权利要求 1、2、3、4、5、6、7 或 8 的组合物一段有效的时间,从而用比常规连续施用少约 10%至约 90%的时间实现红细胞的产生和铁贮备的充实。

47 一种组合物,其包含:

约 100 mg 双甘氨酸螯合铁;

约 50 mg 富马酸亚铁; 约 150 mg 琥珀酸;

约 60 mg 铁吸收促进剂;

约 1 mg 叶酸; 和

约 10 mcg 维生素 B₁₂。

48. 一种用于预防、稳定、逆转或治疗实施肿瘤学相关疗法之前或期间、慢性肾衰竭的前透析阶段或者反复献血的人或其它动物的铁缺乏相关疾病的组合物,其包含:

约 10 mg 至约 500 mg 一种或多种形式的铁; 和

约 5 mg 至约 500 mg 一种或多种形式的琥珀酸。

49. 一种使用组合物来预防、稳定、逆转或治疗实施肿瘤学相关疗法之前或期间、慢性肾衰竭的前透析阶段或者反复献血的人或其它动物的铁缺乏相关疾病的方法,其包括:

给所述人或其它动物施用了约 10 mg 至约 500 mg 一种或多种形式的铁; 和约 5 mg 至约 500 mg 一种或多种形式的有机酸。

50. 一种为了优化吸收以循环施用方式口服施用的用于预防、稳定、逆转或治疗铁缺乏相关疾病的组合物,其包含:

约 10 mg 至约 500 mg 一种或多种形式的铁。

51. 根据权利要求 1、2、3、4、5、6、7、8、26、27 或 28 的组合物,其中所述组合物与一种或多种可用于治疗一种或多种铁缺乏相关疾病或病症的组合物联合施用。

含铁组合物

技术领域

本发明涉及营养或膳食补充剂组合物，其通过将铁与一种或多种有机酸和任选的相似的铁吸收促进剂一起施用来促进膳食铁的吸收。更具体的，本发明涉及营养或膳食补铁组合物，其包含铁、一种或多种有机酸和任选的相似的铁吸收促进剂，优选循环施用以增强膳食铁的吸收以便于预防、稳定、逆转和/或治疗铁缺乏相关的病症，比如缺铁性贫血。本发明的组合物可单独应用以促进和/或维持铁吸收或者与一种或多种用于治疗一种或多种铁缺乏相关疾病的其它组合物联合应用。

背景技术

通常施用维生素、多维维生素和/或矿物制备物以抑制、预防或降低特定医学病症的发生频率或严重性。尤其是应用含铁制备物以缓解涉及铁缺乏的病症，比如缺铁性贫血。这样的维生素、多维维生素、矿物和/或含铁制备物也被用作营养补充剂。

缺铁性贫血是非常普遍的。在非洲和亚洲的部分地区，铁的最低限度饮食摄取和由肠寄生虫造成的铁过度流失一起发生，这导致超过50%的人口可能患有缺铁性贫血。自十九世纪后期以来已经可以利用含铁制备物来治疗缺铁性贫血。由于口服硫酸亚铁被认为是对绝大多数贫血患者安全、廉价和有效的补充铁储备的手段，它仍是膳食铁补充的常规选择。然而，口服硫酸亚铁补充物具有相当多与其应用有关的缺点，这包括比如恶心、呕吐和便秘的副作用。口服硫酸亚铁补充物的副作用至少部分是由于实现充分吸收和血红蛋白反应所需的相对大的日剂量。

含铁制备物或者“铁补充剂”，任选的也包含其它有益的维生素和/或矿物，是治疗或预防哺乳动物铁缺乏的众所周知的膳食铁来源。一般可用的铁补充剂通常包含单一形式的铁。用于铁补充剂的一般单一形式铁的实例包括铁(II)盐，即含二价铁的盐或者亚铁(III)盐，即含三价铁的盐或者高价铁(ferric iron)和铁(0)粉，例如，羰基铁。

可从商业获得速释剂型和控释剂型的铁补充剂。速释补铁剂型通常

包含“快速溶解的”铁盐。某些铁盐比其它盐和金属形式的铁在水和胃肠液中明显更可溶。因此，将这些更可溶的铁盐或“快速溶解的”铁盐掺入速释补铁剂型中。速释补铁剂型的施用可在施用和达到 $C_{\max}$ （即， $T_{\max}$ ）之间的短期时间（ T ）内造成过分高的最大（ $\max$ ）血液铁浓度（ C ），即， $C_{\max}$ 。因此，速释补铁配方能引起不愉快的、有害的或者甚至致命的副作用。这样的副作用可包括胃刺激、便秘和铁中毒。

为了试图减少例如上述的，通常与已知铁补充物相关的副作用，开发了控释补铁剂型。现有技术的控释补铁剂型通常使用包封于释放速调节基质或与之混合的铁（II）盐、铁（III）盐、羧基铁或其它自身溶解性很差的金属铁、晶体氧化铁、与释放速调节蛋白质、氨基酸、有机酸、天然聚合物、阴离子络合剂或者合成聚合物络合的铁盐或羧基铁。这些已知的控释补铁剂型的施用通常导致连续剂量之间血液铁浓度的暂时下降。控释补铁剂型通常具有变化的铁释放速率，即，初始相对慢的释放速率，中间相对适中的释放速率和最后相对慢的释放速率。血液铁浓度的暂时降低可能是由于第一剂量的最后相对慢的铁释放速率结合第二剂量的初始相对慢的铁释放速率的联合影响。设计某些铁补充剂用来提供铁的“持续递送”，从而避免如上指出的血液铁浓度的暂时下降而随之产生不愉快的味道和气味、恶心、胃刺激和气体形成。

清楚地，在应用多种补铁剂型中的任意一种治疗与铁缺乏相关病症时存在许多选择。然而，许多这样的治疗选择都伴随有不愉快的或有害的副作用。因此，需要有效预防、稳定、逆转和/或治疗铁缺乏相关的病症，同时又最小化或消除如果不是全部也是大部分的不愉快的或有害的副作用的营养或膳食补铁剂。

发明内容

本发明涉及给人或其它动物施用以预防、稳定、逆转和/或治疗铁缺乏相关的病症（例如缺铁性贫血）的营养或膳食补充剂组合物。本发明的营养或膳食补充剂组合物优选包含有效量的一种或多种形式的铁、有效量的一种或多种有机酸比如但不限于一种或多种形式的琥珀酸和任选的一种或多种相似的铁吸收促进剂。通过应用本发明的组合物来增加铁的吸收和减少有害的副作用，从而促进和/或保持健康。本发明的组合物可单独使用以促进和/或维持铁的吸收或者与用于治疗铁缺乏相关的一种或多种疾病的一种或多种其它组合物联合应用。

本发明也提供通过施用营养或膳食补充剂组合物来治疗人或其它动物的方法，该组合物包含有效量的一种或多种形式的铁、有效量的一种或多种有机酸比如但不限于一种或多种形式的琥珀酸和任选的有效量的一种或多种相似的铁吸收促进剂。本发明的实施涉及使用一种或多种本发明的组合物来补充人或其它动物的饮食，通过肠和/或非胃肠道施用比如但不限于口服、腹膜内、静脉内、皮下、经皮或肌肉内途径施用。本发明的组合物优选通过循环施用来使用。如本文中使用的，本发明的组合物的“循环施用”表示以一种或多种剂型，以一种或多种剂量单位，基于有规律的不施用铁（non-iron administration）的间隔期，一天一次或多次规则施用一种或多种目标组合物。有规律的不施用铁的间隔期使小肠粘膜细胞的铁池（iron pools）减少。小肠粘膜细胞铁池的减少增加或者优化了铁的吸收，如下面详细讨论的。

本发明还提供制造用来治疗铁缺乏相关疾病的营养或膳食补充剂组合物的方法，该组合物包含有效量的一种或多种形式的铁、有效量的一种或多种有机酸比如但不限于一种或多种形式的琥珀酸和任选的有效量的一种或多种相似的铁吸收促进剂。

由此，本发明的目的是提供在预防、稳定、逆转和/或治疗与铁缺乏相关的一种或多种病症上有效的营养或膳食补充剂组合物。

本发明的另一目的是提供用于预防、稳定、逆转和/或治疗缺铁性贫血的安全的营养或膳食补充剂组合物。

本发明的另一目的是提供预防、稳定、逆转和/或治疗与铁缺乏相关的一种或多种病症的有效方法。

本发明的另一目的是提供预防、稳定、逆转和/或治疗与铁缺乏相关的一种或多种病症的安全方法。

本发明的另一目的是提供制造用于预防、稳定、逆转和/或治疗与铁缺乏相关的一种或多种病症的安全的营养或膳食补充剂组合物的方法。

本发明又一目的是提供制造在预防、稳定、逆转和/或治疗与铁缺乏相关的一种或多种病症上有效的营养或膳食补充剂组合物的方法。

本发明的这些和其它目的以及优点中的一些已具体说明和其它未

具体说明的将从随后详细的说明书和权利要求书中显而易见。

具体实施方式

本发明涉及施用给人或其它动物以预防、稳定、逆转和/或治疗铁缺乏相关的病症（例如缺铁性贫血）的营养或膳食补充剂组合物。该营养或膳食补充剂组合物优选包含有效量的一种或多种形式的铁、有效量的一种或多种有机酸比如但不限于一种或多种形式的琥珀酸、和任选的有效量的一种或多种相似的铁吸收促进剂。

在本组合物中铁的优选形式是 FerrochelTM (Albion International, Inc., Clearfield, Utah), 一种市售的铁的双甘氨酸螯合物。FerrochelTM 是对本发明而言铁的优选形式, 这是由于它对胃温和或者它的可耐受特性。虽然铁的双甘氨酸螯合物是优选的, 但是可以使用许多适合的螯合物。例如, 氨基酸螯合物作为增加人、动物和植物生物组织中金属含量的手段正越来越被接受。氨基酸螯合物是多肽、二肽或天然存在的 α 氨基酸与二价或多价金属离子反应的产物。 α 氨基酸和金属离子形成环状结构, 其中金属离子的正电荷被 α 氨基酸的羧酸盐或游离氨基的电子中和。尽管如本文中使用的术语氨基酸只表示可通过蛋白质水解获得的产物, 但是合成产生的氨基酸并不排除在外, 只要它们与通过蛋白质水解获得的氨基酸是相同的。因此, 蛋白质水解产物比如多肽、二肽和天然存在的 α 氨基酸被全部称为氨基酸。其它适合的氨基酸螯合物包括例如, 但不限于乙二胺四乙酸 (EDTA)、单羟基乙基乙二胺三乙酸、二亚乙基三胺五乙酸、单羟基乙基二甘氨酸和二羟基乙基甘氨酸。

用于本发明目的其它适合形式的铁包括, 例如但不限于可溶的铁盐、微溶的铁盐、不可溶的铁盐、螯合铁、铁复合物、非反应性铁比如羰基铁和还原铁, 以及它们的组合。

优选的螯合铁复合物公开于美国专利 No. 4,599,152 和 4,830,716, 各个在此引入作为参考。

适合的可溶性铁盐的实例包括但不限于次磷酸铁、清蛋白铁、氯化铁、柠檬酸铁、含糖 (saccharate) 氧化铁、柠檬酸铁铵、氯化亚铁、葡糖酸亚铁、碘化亚铁、硫酸亚铁、乳酸亚铁、富马酸亚铁、血红素、三甘氨酸铁、二甘氨酸亚铁、硝酸铁、含糖氢氧化亚铁、硫酸铁、葡糖

酸铁、天冬氨酸铁、七水硫酸亚铁、磷酸亚铁、抗坏血酸铁、甲酸亚铁、乙酸亚铁、苹果酸亚铁、谷氨酸亚铁、ferrous cholinisocitrate、硫酸亚铁甘氨酸 (ferroglycine sulfate)、水合氧化铁、可溶焦磷酸铁、含糖氢氧化铁、含糖铁锰、碱式硫酸铁、硫酸铁铵、硫酸亚铁铵、三氯化二铁、柠檬酸铁胆碱、柠檬酸铁锰、柠檬酸奎宁铁、柠檬酸铁钠、乙二胺四乙酸铁钠、甲酸铁、草酸铁铵、草酸铁钾、草酸铁钠、蛋白胍铁 (ferric peptonate)、蛋白胍铁锰、其它药理学上可接受的铁盐，以及它们的组合。

适合的微溶的铁盐的实例包括但不限于乙酸铁、氟化铁、磷酸铁、焦磷酸铁、焦磷酸亚铁、含糖碳酸亚铁 (ferrous carbonate saccharated)、碳酸亚铁 (ferrous carbonate mass)、琥珀酸亚铁、柠檬酸亚铁、酒石酸亚铁、富马酸铁、琥珀酸铁、氢氧化亚铁、硝酸亚铁、碳酸亚铁、焦磷酸铁钠、酒石酸铁、酒石酸铁钾、碱式碳酸铁、甘油磷酸铁、含糖铁、含糖氢氧化铁、含糖铁锰、硫酸亚铁铵、其它药理学上可接受的铁盐，以及它们的组合。

适合的不溶性铁盐的实例包括但不限于焦磷酸铁钠、碳酸亚铁、氢氧化铁、氧化亚铁、羟基氧化铁、草酸亚铁、其它药理学上可接受的铁盐以及它们的组合。

可溶性铁复合物的实例包括但不限于多糖-铁复合物、次甲基 (methyldine)-铁复合物、乙二胺四乙酸 (EDTA)-铁复合物、菲咯啉 (phenanthroline)-铁复合物、对甲苯胺-铁复合物、含糖亚铁复合物、ferrlecit、葡糖酸亚铁复合物、ferrum vitis、含糖氢氧化亚铁复合物、铁-芳烃三明治型复合物、乙酰丙酮铁复合物盐、铁-右旋糖酐复合物、铁-糊精复合物、铁-山梨糖醇-柠檬酸复合物、含糖氧化铁、富马酸亚铁复合物、铁卟啉复合物、iron phthalocyanine complex、iron cyclam complex、二硫代羧基铁复合物 (dithiocarboxy-iron complex)、去铁胺-铁复合物、博来霉素-铁复合物、ferrozine-铁复合物、全卤化卟啉 (perhaloporphyrin) 铁复合物、烷撑二胺-N,N-二琥珀酸 (alkylenediamine-N,N-disuccinic acid) 铁 (III) 复合物、羟基吡啶酮-铁 (III) 复合物、氨基糖苷-铁复合物、转铁蛋白-铁复合物、硫氰酸铁复合物、铁复合物氰化物 (iron complex cyanides)、porphyrinato 铁 (III) 复合物、聚氨基聚碳酸酯-铁复合物 (polyaminopolycarbonate iron complexes)、二硫代氨基甲酸铁复合物、阿霉素铁复合物、蒽环类-铁复

合物、N-甲基-D-葡糖胺二硫代氨基甲酸 (MGD)-铁复合物、铁草氨酸素 B、柠檬酸亚铁复合物、硫酸亚铁复合物、葡糖酸铁复合物、琥珀酸亚铁复合物、聚吡喃葡糖基 (polyglucopyranosyl)-铁复合物、聚氨基二琥珀酸铁复合物、胆绿素-铁复合物、去铁酮铁复合物 (deferiprone iron complex)、铁氧氢化物 (ferric oxyhydride)-葡聚糖复合物、dinitrosyl dithiolato 铁复合物、铁乳铁蛋白复合物、1,3-乙二胺四乙酸 (EDTA) 铁复合物盐、二亚乙基三胺五乙酸铁复合物盐、环己二胺四乙酸铁复合物盐、甲基亚氨基二乙酸铁复合物盐、乙二醇醚二胺四乙酸铁复合物盐、羟基吡喃酮铁复合物、琥珀酸铁复合物、氯化铁复合物、硫酸甘氨酸铁复合物、天冬氨酸铁复合物、葡糖酸钠亚铁复合物、聚麦芽糖氢氧化亚铁复合物、其它药理学上可接受的铁复合物以及它们的组合。

用于本发明目的的适合形式的铁也包括指定为“缓慢溶解”或者“缓慢起效”的铁化合物和指定为“很快溶解”或者“很快起效”的铁化合物。本发明的组合物可任选的包含至少两种铁化合物，例如，至少一种指定为缓慢起效的铁化合物和至少一种指定为很快起效的铁化合物。这两种不同的铁化合物在配方中的应用公开于美国专利 No. 6,521,247，其整体在此引入作为参考。本发明的组合物也可以包含缓释铁化合物和/或控释铁化合物。

本发明的组合物包含有效量的一种或多种形式的铁，所述有效量为每个剂量约 10 mg 至约 500 mg，更优选约 50 mg 至约 500 mg 以及最优选约 150 mg 至约 500 mg。在开发儿科应用的产品们的情况下，将铁的有效量大幅度降低至认为对婴儿和儿童安全的水平。儿科应用的一种或多种形式的铁的有效量可低至每个剂量约 0.5 mg 铁/kg 体重。

适合的有机酸的实例包括但不限于琥珀酸、乙酸、柠檬酸、乳酸、苹果酸、谷氨酸和它们的组合。琥珀酸是优选的有机酸。所述有机酸的不同形式也可用在本发明的组合物中。例如，没有限制的意图，适合形式的有机酸包括，例如但不限于琥珀酸、乙酸、柠檬酸、乳酸、苹果酸、谷氨酸、琥珀酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、谷氨酸盐、琥珀酸的衍生物、乙酸的衍生物、柠檬酸的衍生物、乳酸的衍生物、苹果酸的衍生物、谷氨酸的衍生物和它们的组合。琥珀酸、琥珀酸盐和琥珀酸的衍生物是铁吸收促进剂，如下面更详细说明的。本发明的组合物

包含有效量的一种或多种形式的有机酸或它们的组合来促进铁的吸收, 所述有效量为每个剂量约 5 mg 至约 500 mg, 更优选约 100 mg 至约 500 mg 并且最优选约 150 mg 至约 500 mg。在开发儿科应用的产品的情况下, 将一种或多种形式的有机酸或它们的组合的有效量大幅度降低至认为对婴儿和儿童是安全的水平。儿科应用的一种或多种形式的有机酸或它们的组合的有效量可低至每个剂量约 0.50 mg 有机酸/kg 体重。

其它适合的铁吸收促进剂包括, 例如但不限于抗坏血酸、抗坏血酸的盐、抗坏血酸的衍生物、具有维生素 C 活性的化合物、碳水化合物比如但不限于甘露醇、山梨糖醇、木糖、肌醇、果糖、蔗糖、乳糖和葡萄糖、钙、铜、钠的钼酸盐、氨基酸和它们的组合。“具有维生素 C 活性的化合物”表示根据标准碘滴定法确定的表现出抗坏血酸活性的维生素 C (L-抗坏血酸) 及其任何衍生物。抗坏血酸的衍生物包括, 例如, 氧化产物比如脱氢抗坏血酸和抗坏血酸的可食用盐比如但不限于抗坏血酸钙、抗坏血酸钠、抗坏血酸镁、抗坏血酸钾和抗坏血酸锌。抗坏血酸的代谢物及其衍生物包括但不限于醛-内酯 (aldo-lactones) 和醛糖酸的可食用盐。本发明的组合物优选包含一种或多种抗坏血酸代谢物, 即, L-苏氨酸、L-木糖酸和 L-来苏糖酸。用于本发明目的的抗坏血酸优选形式是 Ester C® (Zila Nutraceuticals, Inc., Prescott, Arizona), 其公开于美国专利 No. 4,822,816 和 5,070,085, 各个在此引入作为参考。Ester C® 是抗坏血酸的优选形式, 这是由于它增强的健康益处。本发明的组合物除了包含一种或多种形式的有机酸之外, 任选地包含有效量的一种或多种铁吸收促进剂来促进铁的吸收, 所述有效量为每个剂量约 5 mg 至约 500 mg, 更优选约 100 mg 至约 500 mg 和最优选约 150 mg 至约 500 mg, 如下面更详细论述的。

任选地, 可以将本发明组合物的一种或多种单个组分配制成控释的经包被或处理的珠, 从而最优化吸收。包被或处理所述组合物时, 组分可应用相同的包衣或处理方式来包被或处理, 或者可应用一种或多种不同的包衣或处理方式来分别包被。同样地, 一种或多种组分可被包被或处理并且与一种或多种未包被或未处理的组分组合。这种包衣或处理方式的变化可用于操作和控制各个组分的释放, 以便最优化吸收。在实施例 16 中对组分的所述包衣进行更详细的描述。

本发明的营养或膳食补充剂组合物的一个实例, 每剂量包含约 10

mg 至约 500 mg 一种或多种形式的铁，约 25 mg 至约 500 mg 一种或多种形式的琥珀酸和约 25 mg 至约 500 mg 一种或多种形式的抗坏血酸。

本发明的营养或膳食补充剂组合物的另一个实例，每剂量包含约 10 mg 至约 500 mg 羧基铁、螯合铁或其混合物，约 25 mg 至约 500 mg 琥珀酸和约 25 mg 至约 500 mg 抗坏血酸。

本发明的营养或膳食补充剂组合物的另一个实例，每剂量包含约 10 mg 至约 500 mg 一种或多种非反应性铁化合物，约 25 mg 至约 500 mg 琥珀酸和约 25 mg 至约 500 mg 抗坏血酸。

本发明的营养或膳食补充剂组合物的另一个实例，每剂量包含约 151 mg 元素铁比如约 70 mg Ferrochel™形式的铁和约 81 mg 富马酸亚铁形式的铁，约 150 mg 一种或多种形式的琥珀酸和约 200 mg 一种或多种形式的抗坏血酸。

本发明的营养或膳食补充剂组合物的另一个实例，每剂量包含约 151 mg 的一种或多种形式的元素铁比如 100 mg Ferrochel™形式的铁和约 50 mg 富马酸亚铁形式的铁，约 150 mg 一种或多种形式的琥珀酸，约 60 mg 一种或多种形式的抗坏血酸，约 1.0 mg 叶酸和约 10 mcg 维生素 B₁₂。

本发明的营养或膳食补充剂组合物的另一个实例，每剂量包含约 151 mg 的一种或多种形式的元素铁，约 150 mg 一种或多种形式的琥珀酸，约 200 mg 一种或多种形式的抗坏血酸，约 1.0 mg 叶酸和约 10 mcg 维生素 B₁₂。

本发明的营养或膳食补充剂组合物的另一个实例，每剂量包含约 175 mg 一种或多种形式的元素铁，约 150 mg 一种或多种形式的琥珀酸，约 200 mg 一种或多种形式的抗坏血酸，约 1.0 mg 叶酸和约 10 mcg 维生素 B₁₂。

此外，本发明的组合物可以与 B 族维生素、和/或轻泻剂、和/或镇吐剂、和/或避孕药（birth control agent）和/或一种或多种用于治疗一种或多种铁缺乏相关疾病的其它组合物联合施用。

本发明的一种或多种组合物的剂量可配制成一种或多种剂型，比如

但不限于片剂 (tablet)、囊片 (caplet)、胶囊剂、凝胶胶囊剂、咀嚼片剂、锭剂和片剂 (troche)、营养棒 (nutritional bar) 或营养品、软嚼物 (soft chew)、可供再配制水溶液的粉末或者混合液体 (shake)、喷洒剂 (sprinkle)、半固体的香囊 (sachet) 等等。任何片剂剂型可以是可咀嚼的或是经压缩的。用于本发明目的的优选固体剂型是胶囊剂或者片剂。然而, 本发明的组合物可同样引入食品或者用于与液体混合的粉末。尽管有许多合适的剂型可用来施用本发明的组合物, 但是优选的剂型包括单胶囊剂、双胶囊剂或一个胶囊剂和一个囊片或者片剂。本发明的组合物不但可以以各种剂型来提供, 而且能够根据如下更详细描述的各种给药方案进行施用。例如, 本发明的一种或多种组合物的剂量可以以一个或多个剂量单位和一种或多种剂型来施用。

在下面提供的实施例中更详细地描述了本发明的组合物。所提供的这些实施例只用于举例说明的目的, 并无限制本发明范围的意图。

实施例 1-制备本发明组合物的方法

将纯化水 (1.53 kg) 加入装备有混合器的不锈钢容器中。混合的同时将聚乙烯吡咯烷酮 (11.5 kg) 加入纯化水中并混合直至所有的固体溶解在溶液中。随后将成分氨基酸螯合铁 (162 kg), 富马酸亚铁铁 (ferrous fumarate iron) (54.9 kg), 琥珀酸 (48.5 kg) 和一水乳糖 (79.7 kg) 装载于流化床造粒干燥器。随后在入口温度设置为约 70℃ 至 90℃ 的条件下干燥混合这些成分, 直至排气温度为约 54℃ ± 4℃。当排气温度达到约 54℃ ± 4℃ 时, 应用以上制备的溶液将这些成分颗粒化。形成颗粒之后, 干燥这些成分, 直至排气温度达到 60℃ 至 70℃。随后将入口温度设置为 25℃, 直至排气温度低于 45℃。随后研磨和/或依大小分类所述干燥的颗粒化成分。最终的物质被装载于双聚乙烯衬里容器 (double poly-lined container) 用于重量记录。

实施例 2-本发明的组合物剂量

根据实施例 1 制备补充剂组合物, 其包含 70 mg Ferrochel™ 铁, 81 mg 富马酸亚铁铁, 150 mg 琥珀酸, 200 mg 抗坏血酸, 1.0 mg 叶酸和 10 mcg 维生素 B₁₂。

实施例 3-本发明的组合物剂量

根据实施例 1 制备补充剂组合物,其包含 70 mg Ferrochel™铁, 81 mg 富马酸亚铁铁, 150 mg 琥珀酸, 1.0 mg 叶酸和 10 mcg 维生素 B₁₂。

实施例 4-本发明的组合物剂量

根据实施例 1 制备补充剂组合物,其包含 70 mg Ferrochel™铁和 150 mg 琥珀酸。

实施例 5-本发明的组合物剂量

根据实施例 1 制备补充剂组合物,其包含 25 mg Ferrochel™铁和 60 mg 琥珀酸。

实施例 6-本发明的组合物剂量

根据实施例 1 制备补充剂组合物,其包含 25 mg Ferrochel™铁, 60 mg 琥珀酸和 60 mg 维生素 C。

实施例 7-本发明的组合物剂量

根据实施例 1 制备补充剂组合物,其包含 150 mg Ferrochel™铁, 150 mg 琥珀酸和 200 mg 维生素 C。

实施例 8-本发明的组合物剂量

根据实施例 1 制备补充剂组合物,其包含 150 mg Ferrochel™铁和 150 mg 琥珀酸。

实施例 9-本发明的组合物剂量

根据实施例 1 制备补充剂组合物,其包含 100 mg Ferrochel™铁, 50 mg 富马酸亚铁铁, 150 mg 琥珀酸, 60 mg 维生素 C, 1.0 mg 叶酸和 10 mcg 维生素 B₁₂。

实施例 10-本发明的组合物剂量

根据实施例 1 制备补充剂组合物,其包含 70 mg 羧基铁, 81 mg 硫酸亚铁铁, 150 mg 苹果酸, 1.0 mg 叶酸和 10 mcg 维生素 B₁₂。

实施例 11-本发明的组合物剂量

根据实施例 1 制备补充剂组合物，其包含 70 mg 富马酸亚铁铁复合物，81 mg 硫酸亚铁铁，150 mg 乳酸，1.0 mg 叶酸和 10 mcg 维生素 B₁₂。

实施例 12-本发明的组合物剂量

根据实施例 1 制备用于小儿科的补充剂组合物，其包含按每千克婴儿/儿童体重 0.50 mg 铁和按每千克婴儿/儿童体重 0.50 mg 琥珀酸。

实施例 13-本发明的组合物剂量

根据实施例 1 制备补充剂组合物，其包含 50 mg 葡糖酸亚铁铁复合物，50 mg 磷酸铁铁，50 mg 富马酸铁铁，150 mg 苹果酸，1.0 mg 叶酸和 10 mcg 维生素 B₁₂。

实施例 14-本发明的组合物剂量

根据实施例 1 制备补充剂组合物，其包含 100 mg 羧基铁，100 mg 硫酸亚铁铁，250 mg 乳酸，1.0 mg 叶酸和 10 mcg 维生素 B₁₂。

实施例 15-本发明的组合物剂量

根据实施例 1 制备补充剂组合物，其包含 150 mg 羧基铁，100 mg 富马酸亚铁铁，200 mg 柠檬酸，1.0 mg 叶酸和 10 mcg 维生素 B₁₂。

实施例 16-多糖铁复合物包被的珠：

将 7.0 kg 多糖铁复合物，7.33 kg 纤维素微晶 Aviel™PH 101 (FMC, Brussels)，0.15 kg 胶体二氧化硅，NF 和 0.53 kg 聚乙烯吡咯烷酮加入高剪切的造粒机。混合这些成分直至混合均匀。加入约 10 kg 纯化水，同时混合这些成分直至颗粒化完成。随后将湿颗粒物置于具有筛子的挤出机中。将湿颗粒物挤出置于盘中并转移到滚圆机 (spheronizer) 中并进行滚圆 (spheronized)。随后在炉中干燥湿的滚圆化丸粒，接着让它们通过筛子来除去微细的和尺寸过大的珠。

伴随混合，将 0.56 kg 增塑剂比如邻苯二甲酸二乙酯、trien 或甘油三乙酸酯缓慢地加入 7.5 kg 邻苯二甲酸醋酸纤维素水分散体 Aquacoat™ CPD (Signet Chemical Corporation, Worli, Mumbai, India) 并混合 30 分钟。随后将 10.69 kg 的纯化水加入这些成分中并再混合 10 分钟。接下来将该 Aquacoat DPD 分散体喷洒在上述利用丸粒流化 (fluidizing)

制备的滚圆化多糖铁复合物丸粒上，直至增重 10-15%。接下来在置于聚乙烯衬里容器之前，将包被的丸粒或珠干燥并冷却。

直到现在，配制营养或膳食铁补充剂是基于一个假设，即由铁缺乏的人或动物所吸收的铁将首先参与红细胞（RBC）的产生，并且只有在 RBC 达到正常水平之后，所吸收的铁才会到达体内的铁储备中。该假设导致，施用约 3 个月的传统铁化合物来提供假设有 3.0 g 血红蛋白缺乏的 RBC 所必需的铁量，并且再施用 6 个月来提供必需的铁以补充铁储备。补铁 3 个月用于 RBC 再生是基于产生 1.0 g 血红蛋白需要 150 mg 所吸收的元素铁，并且血红蛋白增加 3.0 g 是铁疗法的标准目标。

然而，现已发现在补充营养或膳食铁的最初 20 天期间，约 72% 所吸收的铁参与 RBC 的再生，约 28% 所吸收的铁参与补充体内铁储备。在补充营养和膳食铁接下来的 10 天中，即，从第 21 天到第 30 天，61% 所吸收的铁参与 RBC 的再生，39% 所吸收的铁参与补充体内铁储备。因此，在对于治疗很重要的开始的 20 天里，铁储备立即得到补充。由此，如果能够有效地增加铁的吸收率，就可以大大降低营养或膳食铁补充治疗法的持续时间。

基于通常所接受的铁吸收率，可每日施用含 50 mg 元素铁的硫酸亚铁约 9 个月以提供用于 RBC 再生的 450 mg 铁和用于补充体内铁储备的 300 mg 铁。

在本发明的优选实施方案中，需要每日施用一次含约 50 mg Ferrochel™铁、约 150 mg 琥珀酸和约 200 mg 抗坏血酸的铁补充剂组合物剂量约 60 至 90 天，以提供用于 RBC 再生的 450 mg 铁和用来补充体内铁储备的 300 mg 铁。甚至更重要的是，通过每日施用含 150 mg Ferrochel™铁、约 150 mg 琥珀酸和约 200 mg 抗坏血酸的本发明的铁补充剂组合物，将需要约 20-40 天以提供用于 RBC 再生的 450 mg 铁和用来补充体内铁储备的 300 mg 铁。

优选的本发明的营养或膳食铁补充剂组合物，其每个剂量包含约 10 mg 至约 500 mg 元素铁，约 25 mg 至约 500 mg 琥珀酸和约 25 mg 至约 500 mg 抗坏血酸。所述组合物的剂量可以一天施用一次或者一天施用多次，比如但不限于早晨施用和晚间施用。在治疗过程中可连续施用或者有变化的施用本发明的组合物来治疗人或者其它动物。“连续施用”

是指在整个治疗过程中施用单一组合物配方。“有变化的施用”是指在不同天里施用不同的组合物配方，和/或在 24 小时周期内施用不同的组合物配方。

用于本发明目的的适合施用计划或给药方案也包括施用药 21 天本发明的一种或多种组合物并且随后中断补铁约 7 天，接着再次开始补铁。这样的给药方案在本文中被称为“循环施用 (cyclical administration)”。可选择地，本发明的一种或多种组合物可施用药 20 天并中断补铁约 10 天，施用药 1 周并中断补铁约 1 周，等等。特别需要注意的是，本发明并无限制以特定天数施用一种或多种目标组合物并随后中断补铁特定天数的意图。更确切的，施用和中断补铁一定的时间对于影响小肠粘膜细胞中动态铁池 (labile pool of iron) 的降低是必要的。通过影响小肠粘膜细胞中动态铁池的降低，使小肠粘膜细胞吸收铁的潜力得以提升。在中断补铁期间内，可不进行施用，或者可以施用安慰剂、含有铁吸收促进剂、维生素和/或矿物质的不含铁组合物、一种或多种可用于治疗一种或多种铁缺乏相关疾病的组合物或它们的组合。

在本发明的优选实施方案中，提供营养或膳食铁补充剂组合物用于维持血液铁浓度。用于所述维持血液铁浓度的例证性组合物，其每个剂量包含 25 mg 铁，60 mg 琥珀酸和 100 mg 抗坏血酸。用于维持血液铁浓度的组合物可用于具有轻度铁缺乏、实施后铁疗法 (post iron therapy) 的人或其它动物，或者部分“有风险”群体，比如但不限于定期献血者。

如上所述，本发明的组合物可单独使用以促进和/或维持铁的吸收，或者与一种或多种治疗一种或多种铁缺乏相关疾病或病症的其它组合物联合使用。所述铁缺乏相关的疾病或病症包括，例如但不限于引起失血的胃肠疾病或病症比如但不限于寄生虫比如钩虫感染、定期服用非类固醇类抗炎药物、类固醇和/或阿司匹林、胃溃疡病、胃炎、结肠癌、息肉和炎性肠病，引起铁吸收降低的胃肠疾病或病症比如但不限于由于热带性口炎性腹泻、乳糜泻、自身免疫性疾病、胃切除术、胃改道手术、迷走神经切断术和需要使用质子泵抑制剂和 H₂ 拮抗剂疗法的疾病，神经性疾病或病症比如但不限于腿多动综合征、慢性疲劳、认知缺陷和神经发育缺陷，生理状况比如但不限于运动、月经、哺乳、怀孕和外科手术，传染性疾病比如但不限于 HIV/AIDS 和疟疾，慢性疾病比如但不限

于癌症、类风湿性关节炎和慢性肾衰竭以及重金属中毒比如但不限于铅、汞、镉和砷中毒

本发明的营养或膳食铁补充剂组合物也可以用于治疗目的。用于治疗性补铁的例证性组合物，其每个剂量包含 70 mg Ferrochel™铁，150 mg 琥珀酸和 200 mg 抗坏血酸。这种用于治疗的营养或膳食补充剂组合物可用于铁缺乏的人或其它动物。用于每月铁补充疗法，这样的治疗性组合物优选以每天一次，21 天日程包装来提供。在这种情况下，所吸收的铁提供每月约 1.0 g 的足够用于血红蛋白再生的铁以及用于补充铁贮备的铁。优选的是，在施用 21 天之后，中断铁补充物至少 1 周以允许在施用周内维持高吸收率，由此使其最优化。然而，对处于分娩年份的女性而言，可以在月经期间施用本发明的组合物 7 天以补充损失的铁，接着中断补铁 21 天。

在本发明的又一个优选实施方案中，提供营养或膳食铁补充剂组合物用于治疗目的。用于治疗性补铁的例证性组合物，其每个剂量包含 150 mg Ferrochel™铁，150 mg 琥珀酸和 200 mg 抗坏血酸。这种用于治疗的营养或膳食补充剂组合物可用于铁缺乏的人或其它动物。用于每月铁补充疗法，这样的治疗性组合物优选以每天三次，21 天日程包装来提供。在这种情况下，所吸收的铁可提供每月约 3.0 g 的铁用于血红蛋白再生和铁贮备补充。与本发明所有的营养或膳食补充剂组合物一样，优选在施用 21 天后中断补铁至少一周以允许在施用的多周内维持铁的吸收率为峰值。

对患有缺铁性贫血的人和和其它动物提供本发明另外优选的营养或膳食补充剂组合物。这样的营养或膳食补充剂组合物对下列情况下的人或者其它动物有益，实施肿瘤学相关疗法之前或期间、慢性肾衰竭的前透析阶段和反复献血比如外科手术之前的预先自体献血和定期/频繁的稀有血型供者。此外，这样的组合物是用于不耐受静脉铁剂的患者亚群的适合替代物。这对于注射静脉铁剂时经常不舒服的类风湿性关节炎患者尤其重要。在由于地理条件、缺少分流通路（shunt access）或者不耐性而禁忌或者不可应用静脉铁剂的情形中也是重要的。本发明适合治疗缺铁性贫血的组合物包含 150 mg Ferrochel™铁，150 mg 琥珀酸和 200 mg 抗坏血酸，在 21 天，每天最多 3 次。与本发明所有的补充剂组合物一样，优选在补铁 21 天之后中断补铁至少一周，以允许在施用期间维

持吸收率为峰值。

在本发明的又一个实施方案中，提供营养或膳食铁补充剂组合物与28天周期的避孕药联合施用。例如，市售的避孕药包含约0.15 mg左旋炔诺孕酮和约30 mcg乙炔雌二醇。服用市售避孕药开始的21天内，可以添加每个剂量包含约25 mg Ferrochel™铁，约60 mg琥珀酸和约0至100 mg抗坏血酸的本发明的营养或膳食铁补充剂组合物，而最后7天服用（安慰剂）避孕药时则不需要在服用本发明的组合物。这样的避孕药组分/铁补充剂组合物可另外包含叶酸和至少一种B类复合维生素以促进处于生育年龄女性的健康。应注意本文中使用的“叶酸”包括叶酸、叶酸盐、叶酸前体、叶酸盐前体、叶酸衍生物、叶酸盐衍生物、叶酸代谢物、叶酸盐代谢物和它们的组合。

如上简述，琥珀酸和抗坏血酸促进胃肠的铁吸收。已发现抗坏血酸只在口服施用增加胃肠的铁吸收。通过静脉内施用抗坏血酸不增加胃肠的铁吸收。然而，已发现琥珀酸在口服施用和静脉内施用都增加胃肠的铁吸收。基于该信息有理由推断，由抗坏血酸和琥珀酸提供的铁吸收促进作用是在不同的位置上和/或通过不同的作用模式产生的。因此，当在本发明的铁补充剂组合物中一起应用抗坏血酸和琥珀酸时，它们对铁吸收的促进作用可能是相加的或者甚至可能是增效的。

琥珀酸和抗坏血酸铁吸收促进剂的作用模式没有被完全理解。基于pH方面的考虑，看上去最佳的铁吸收发生在肠的邻近十二指肠的区域。已表明琥珀酸通过对肠粘膜细胞的基底外侧细胞膜施加作用来增加铁的吸收，由此增加已由小肠上皮细胞所吸收的铁的转移。

当通过消耗食物吸收的或者通过口服补充的铁到达胃时，它可以与膳食物质比如在各种谷物中发现的肌醇六磷酸（盐）类结合。铁与这种膳食物质结合抑制或降低小肠中铁的吸收。小肠的粘膜内表面（lining）含有称为“绒毛”的指状凸出物。所述绒毛由在绒毛间隙（cleft）中形成并朝向绒毛顶端的细胞排列而形成。接近绒毛顶端的肠上皮细胞是吸收铁的活跃位点。当铁与膳食物质结合时将抑制小肠中铁的吸收，因为小肠上皮细胞不能吸收结合的铁。然而，当抗坏血酸存在时，抗坏血酸竞争性的与铁结合，使铁不与肌醇六磷酸结合。在pH低时铁是可溶的。因此，由于抗坏血酸降低pH的能力，它另外的功能是保持铁的可溶性以便于在近十二指肠端的酸性环境中铁的吸收。

一旦铁被从肠腔转运到小肠的肠上皮细胞，它就形成动态铁池，随后来自动态铁池的铁穿过基底外侧膜并进入血流。动态铁池的范围调节通过小肠上皮细胞所吸收铁的量。随着动态铁池的扩张，通过小肠上皮细胞所吸收铁的和穿越基底外侧膜的铁的量随之降低。

可防止铁超载和由此引起的铁中毒的基本机制是通过非常严格的调节小肠上皮细胞在其中发挥关键作用的吸收过程来实现的。小肠上皮细胞调节铁的转运和贮存。如果在小肠上皮细胞的细胞内动态铁池中的铁没有穿过基底外侧膜进行转运的话，那么当肠上皮细胞几天后脱落时，未转运的铁将损失。这是身体排泄未吸收铁的主要机制。

只有约 5 至 25% 摄取的硫酸亚铁（最常用的补铁化合物）被吸收。传统的研究经常推断基于长时间周期的早期铁吸收数据。然而，铁的吸收随着时间并不保持恒定。不考虑所用的铁化合物，无论有促进剂与否，在开始每天补铁的 20 天后显示铁的吸收率有明显的下降。常规接受的 15 % 的平均铁吸收率看上去只有在补铁的第一天至第 20 天是准确的。在已公开的数据中，从第 21 天至第 30 天，硫酸亚铁补充剂的平均铁吸收率降至 5.1%。

根据本发明描述了一种施用营养或膳食铁补充剂组合物以最大化或最优化利用有临床益处的所施用的铁的方法。本发明的方法包括在一天或多天中每天一次或多次施用铁补充剂组合物，随后中断补铁一天或多天，然后重复实施，即，循环施用，从而实现人或其它动物中铁吸收的增加。在本发明的应用循环施用方法的一个实施方案中，补铁的天数与中断补铁的天数是相同的。补铁的天数可被称为“补铁期”，再次开始补铁期之前的中断补铁的天数可被称为“非补铁期”。在循环施用期间补铁期与非补铁期的比率优选 0.3 至 30:1。如先前所述，本发明的组合物可单独应用以促进和/或维持铁的吸收或者与一种或多种用于治疗铁缺乏相关疾病的其它组合物联合使用。由此，所述的其它组合物和/或本发明组合物的非铁组分可在本文中描述的非补铁期继续施用。

因此，本发明提供通过循环施用本发明的营养或膳食补充剂组合物使具有低于正常血液铁浓度的人或者其它动物恢复至正常的血液铁浓度。本发明的循环施用方法能够在比使用常规连续施用法所需时间的更短时间内达到血液铁浓度的目标，例如，RBC 的再生和铁贮备的充实。本发明的循环施用方法比常规连续施用法降低达到血液铁浓度目标所

需时间约 10 至约 90%，优选至少 15%。

通过利用补铁初始约 20 天的高度铁吸收，使用本发明的循环施用方法降低了达到血液铁浓度目标所需的时间。以两种方式充分利用了这一点。首先，通过施用本发明的营养或膳食补充剂组合物，在吸收明显较大量的铁的同时，最小化或消除不愉快的或有害的副作用。其次，通过本发明的循环施用方法，在非补铁期的 3 至 7 天内小肠上皮细胞脱落，从而清扫了动态铁池并由此重置了身体的铁吸收机制。循环施用的方法通过在整个治疗期间从整体上允许吸收更多的铁而增加了铁的吸收率。

对于已详细描述的本发明，本领域的技术人员应当理解可对本发明作出并不脱离其精神和范围的改进。因此，本文并无将本发明的范围限制于本文中描述的具体实施方案的意图。此外，所附权利要求的目的只在于确定本发明的范围。