



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111031813 A

(43)申请公布日 2020.04.17

(21)申请号 201880045110.6

(74)专利代理机构 北京三友知识产权代理有限

(22)申请日 2018.07.26

公司 11127

(30)优先权数据

102017000085412 2017.07.26 IT

代理人 张培源 庞东成

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.01.06

(51)Int.Cl.

A23L 33/15(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2018/055586 2018.07.26

A61K 33/26(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/021232 EN 2019.01.31

A61P 9/00(2006.01)

A61K 45/06(2006.01)

A61K 31/122(2006.01)

A61K 33/06(2006.01)

(71)申请人 法尔曼特拉公司

地址 意大利比萨

权利要求书2页 说明书15页 附图6页

(72)发明人 A·拉考尔特 G·塔伦蒂诺

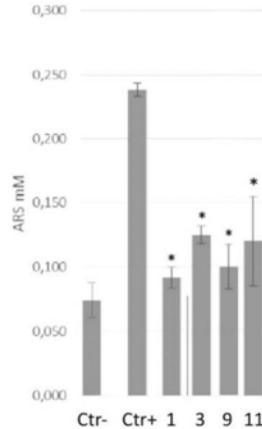
E·布里利

(54)发明名称

用于预防和治疗心血管器官病症的组合物

(57)摘要

本发明涉及一种组合物，其包含有效量的混合物，或作为另选由该有效量的混合物组成，所述混合物包含至少(a)一种亲脂性维生素或其类似物或衍生物，(b)一种镁盐，和(c)一种铁(III)的氧化物、络合物或盐，所述组合物应用于治疗心血管紊乱和病症的预防性或治疗性方法。



Ctr-阴性对照，Ctr+阳性对照；1_TRI0组合物[sucrosomial焦磷酸铁(SRM)
(Sucrosomiale®, Sucrosomial®)，维生素K2甲基萘醌-7 (MK-7)和碳酸镁(MC)；
3_仅sucrosomial焦磷酸铁(SRM) (Sucrosomiale®, Sucrosomial®)；
9_仅维生素K2甲基萘醌-7 (MK-7)；11_仅碳酸镁(MC)

1. 一种组合物, 其包含:

-有效量的混合物, 所述混合物包含以下组分, 或作为另选, 由以下组分组成:

(a) K族维生素或其类似物和衍生物,

(b) 无机镁盐, 和

(c) 铁(III)的氧化物、络合物或盐;

-药物或食品级赋形剂、添加剂和/或辅料,

其应用于治疗受试者的血管钙化的预防性或治疗性方法, 其中, 所述应用包括将所述组合物施用给所述受试者。

2. 如权利要求1所述应用的组合物, 其中, 所述(c)铁(III)的氧化物、络合物或盐是(c)与蔗糖脂肪酸酯或蔗糖酯、卵磷脂和任选的糊化或预糊化的淀粉联合配制的铁(III)的氧化物、络合物或盐(sucrosomial铁(Sucrosomiale®, Sucrosomial®))。

3. 如前述权利要求中至少一项所述应用的组合物, 其中, 所述(a)K族维生素是维生素K₂; 优选为甲基萘醌-7亚型的维生素K₂。

4. 如前述权利要求中至少一项所述应用的组合物, 其中, 所述(b)无机镁盐选自氧化镁、碳酸镁和氯化镁及其混合物中的一种, 优选为碳酸镁。

5. 如前述权利要求中至少一项所述应用的组合物, 其中, 所述(c)铁(III)盐是焦磷酸铁。

6. 如权利要求1至4中任一项所述应用的组合物, 其中, 所述(c)铁(III)盐是与蔗糖脂肪酸酯E473或蔗糖酯E473、卵磷脂E322和任选的预糊化的淀粉联合配制的焦磷酸铁(sucrosomial铁(Sucrosomiale®, Sucrosomial®))。

7. 如权利要求2至6中至少一项所述应用的组合物, 其中, 所述组合物应用于治疗与血管钙化相关的紊乱和病症的预防性或治疗性方法。

8. 如权利要求7所述应用的组合物, 其中, 与血管钙化相关的紊乱或病症选自主动脉瓣狭窄、高血压、充血性心力衰竭、心脏肥大和心脏缺血。

9. 如前述权利要求中至少一项所述的组合物, 其中, 所述组合物应用于患有慢性肾脏疾病、糖尿病、主动脉瓣狭窄和/或动脉粥样硬化的受试者, 优选应用于患有慢性肾脏疾病的受试者。

10. 如前述权利要求中任一项所述应用的组合物, 其中, 所述施用经口服途径进行。

11. 一种组合物, 其包含:

-有效量的混合物, 所述混合物包含以下组分, 或作为另选, 由以下组分组成:

(a) K族维生素,

(b) 无机镁盐, 和

(c) 与蔗糖脂肪酸酯或蔗糖酯、卵磷脂和任选的糊化或预糊化的淀粉联合配制的铁(III)的氧化物、络合物或盐(sucrosomial铁(Sucrosomiale®, Sucrosomial®));

-药物或食品级赋形剂、添加剂和/或辅料。

12. 如权利要求11所述的组合物, 其中, 所述(a)K族维生素是维生素K₂; 优选为甲基萘醌-7亚型的维生素K₂。

13. 如权利要求11或12所述的组合物, 其中, 所述(b)无机镁盐选自氧化镁、碳酸镁和氯化镁及其混合物中的一种, 优选为碳酸镁。

14. 如权利要求11至13中任一项所述的组合物,其中,所述(c)铁(III)盐是与蔗糖脂肪酸酯E473或蔗糖酯E473、卵磷脂E322和任选的预糊化的淀粉联合配制的焦磷酸铁(sucrosomial铁(Sucrosomiale®, Sucrosomial®))。

15. 如权利要求11至14中任一项所述的组合物,其中,所述混合物包含以下组分,或作为另选,由以下组分组成:

(a) 维生素K₂;

(b) 碳酸镁;

(c) 与蔗糖脂肪酸酯或蔗糖酯E473、卵磷脂E322和任选的糊化或预糊化的淀粉联合配制的焦磷酸铁(sucrosomial铁(Sucrosomiale®, Sucrosomial®))。

用于预防和治疗心血管器官病症的组合物

[0001] 本发明涉及用于治疗和/或预防心血管器官 (apparatus) 的病症、疾病或紊乱 (特别是与血管钙化相关的病症、疾病或紊乱) 的方法的组合物。

[0002] “血管钙化” (VC) 是血管骨化 (VC) , 即钙盐 (例如磷酸钙) 在血管水平上沉积, 通常是继发于矿化改变, 后果是将血管转化为与骨组织相似的组织。VC 可经保护性和骨诱导性方式影响涉及不同蛋白质的血管壁内膜 (动脉粥样硬化) 和中膜 (中层钙化硬化) 。

[0003] 血管钙化是独立病症的活跃过程, 但与心血管死亡的高风险密切相关。从临床观点来看, 血管钙化造成内皮壁硬化, 导致动脉顺应性下降, 因此导致左心室肥大发生和冠状动脉灌注减少。这类病症通常见于老年人, 但也存在于某些类型的病症中, 例如糖尿病、主动脉瓣狭窄、动脉粥样硬化和慢性肾脏疾病。

[0004] 最新的科学证据表明, 钙盐过量沉积后会产生血管钙化, 这主要是由于基质谷氨酰胺蛋白 (MGP) 表达下降所致。

[0005] MGP蛋白是属于G1a K₂依赖性蛋白族的一种小分子蛋白, 由于与钙离子的亲和力强, 其主要作用是防止血管钙化, 并有助于骨骼组织的组织化。在骨骼组织、软骨组织和心脏组织等不同组织中观察到并证实了MGP的合成。此外, 还已经在可能在血管水平上形成的动脉粥样硬化斑块的水平上观察到了其表达。在参与代谢血管钙的不同蛋白质中, MGP起支配作用。尽管其作用尚未完全阐明, 但已显示MGP是一种动脉钙化的强大抑制剂。实际上, 受Keutel综合征 (一种遗传性MGP失调) 影响的受试者会受到骨外钙化过多的影响。该蛋白对血管健康的重要性通过以下事实证明: 迄今为止, 尚未公开抑制血管钙化的有效替代机制。MGP蛋白是依赖于维生素K₂的蛋白, 即活化 (特别是羧化) 需要转译后修饰, 其中羧化反应的辅助因子已显示为维生素K₂。活化后, MGP蛋白可以防止钙在不同器官和组织 (包括血管平滑肌组织) 水平的沉积和结晶。

[0006] 在患有慢性肾病的患者中, 预防或延缓血管钙化尤其重要, 在这些患者中, 动脉钙化发生率 (%) 最高, 这是患者生存的危险因素。

[0007] 尽管血管钙化是心血管疾病的主要危险因素, 但尚未找到有效的治疗方法。这就需要能够使用可以刺激MGP活性的组合物或营养复合物, 特别是对于长期施用而言, 从而预防或延迟患有慢性肾病的患者的动脉钙化。

[0008] 本发明的一个目的是提供一种用于治疗和/或预防血管钙化的方法中的组合物, 该组合物对于患有如糖尿病、动脉粥样硬化和慢性肾病等病症的患者有效, 基本上无副作用, 并且在长期治疗过程中容易耐受。

[0009] 有鉴于此需求, 本发明提供了如所附权利要求那样应用的组合物。

[0010] 本发明的目的是一种组合物 (药物组合物、食品补充剂或医疗装置用组合物, 简称为本发明的组合物), 其包含:

[0011] -有效量的混合物, 其包含: (a) K族维生素、(b) 无机镁盐和 (c) 铁 (III) 的氧化物、络合物或盐, 或作为另选, 由上述组分 (a) 、(b) 和 (c) 组成; 和

[0012] -药物或食品级赋形剂、添加剂和/或辅料。

[0013] 本发明的目的是一种组合物 (本发明的药物组合物), 其包含以下组分, 或作为另

选,由以下组分组成:

[0014] -有效量的混合物,其包含: (a) K族维生素、(b) 一种无机镁盐和(c) 一种铁(III)的氧化物、络合物或盐,或作为另选,由上述组分(a)、(b)和(c)组成,所述混合物应用于治疗人类受试者的血管钙化和与血管钙化相关的紊乱、疾病和病症的预防性或治疗性方法中,其中所述应用包括对所述受试者施用所述组合物;和

[0015] -药物或食品级赋形剂、添加剂和/或辅料。

[0016] 在本发明的上下文中,术语“组合物”旨在包括药物组合物、食品补充剂用组合物、食品用组合物或医疗装置用组合物。

[0017] 本发明的优选实施方式将从下面的详细描述中变得显而易见,并在所附权利要求中给出。

[0018] 经过大量的实验,本发明人设计了一种由以下物质组成的营养复合物:

[0019] -铁(Fe(III))的盐、络合物或氧化物,优选为焦磷酸铁,还更优选为得自Pharmanutra S.p.A的sucrosomial铁的形式(Sucrosomiale®, Sucrosomial®, 名为PHARMANUTRA S.P.A和ALESCO S.R.L的注册商标);

[0020] -镁盐,优选为氯化镁或碳酸镁,和K族维生素,如维生素K₂(MK-7,维生素K₂亚型甲基萘醌-7)。

[0021] 这些要素协同作用,诱导MGP活化,同时防止血管平滑肌组织水平的钙沉淀和结晶。

[0022] 图1示出了用于测试本发明的组合物在减缓由高水平的无机磷酸盐(Pi)诱发的血管钙化的进展中的功效的体外实验模型。

[0023] 图2显示了MgCl₂对Pi诱发的细胞基质中钙沉积的保护作用。

[0024] 图3显示了用MgCl₂处理后通过定性方法(通过茜素红染色对钙沉积物进行染色)获得的细胞培养物图像,证实了MgCl₂对Pi诱发的血管平滑肌细胞(VSMC)中的钙化的保护作用。

[0025] 图4显示了焦磷酸铁Fe₄(P₂O₇)₃对Pi诱发的细胞外钙沉积的保护作用。

[0026] 图5显示了用焦磷酸铁处理后通过定性方法获得的细胞培养物图像(通过茜素红染色对钙沉积物进行染色)。

[0027] 图6、7和8显示了MgCl₂和焦磷酸铁组合对Pi诱发的细胞外沉积的影响(钙化的第七天)。

[0028] 图9显示了MK-7对VSMC中无机磷酸盐诱发的钙化的保护作用。

[0029] 图10显示了相对于组合物中的单一组分的效果而言,sucrosomial铁/MK-7/MgCO₃(Sucrosomiale®, Sucrosomial®)的组合对VSMC培养物中无机磷酸盐诱发的钙化的作用。

[0030] 在本发明的范围内,“钙”是指在生理水平上产生的至少一种钙盐,例如磷酸钙。

[0031] 在本发明的范围内,病症或紊乱的“治疗方法”是指旨在恢复受试者健康状态、维持现有健康状态和/或防止所述健康状态恶化的疗法。

[0032] 在本发明的范围内,病症或紊乱的“预防”是指旨在预防受试者的这种病症或紊乱(以及但不仅限于病症症状或既往紊乱的并发症或作用)发作的疗法。

[0033] 本发明的组合物可用于人类受试者或兽医用途,例如但不限于宠物如狗、猫或其他哺乳动物。本发明的组合物优先用于人类。

[0034] 除非另有说明,否则在本发明的范围内,组分在混合物中的百分比和量意指该组分相对于混合物总重量的重量。

[0035] 在本发明的范围内,维生素K是指作为2-甲基-1,4-萘醌衍生物的一系列化合物。

[0036] 维生素K族分为以下三类:

[0037] -植物来源的维生素K₁或叶绿醌(2-甲基-3-叶绿基-1,4-萘醌),其是在饮食中最常见的形式;

[0038] -维生素K₂或细菌来源的甲基萘醌类化合物,其由通常在人的肠道菌群中发现的共生细菌如属于埃希氏菌属(*genus Escherichia*)的那些(如大肠杆菌(*E.coli*))合成;各种甲萘醌类化合物的区别在于侧链中存在的类异戊二烯单元的数目;

[0039] -维生素K₃或甲萘二酮,其是脂溶性的,是合成来源的,是水溶性亚硫酸氢盐衍生物。

[0040] 在一个优选的实施方式中,本发明的组合物包含维生素K₂族的K族维生素,包括其9个亚型、衍生物或类似物。

[0041] 作为动物体内的主要储存形式,维生素K₂具有几种亚型,其差异在于类异戊二烯链长。这些维生素K₂的同系物称为甲基萘醌(MK),其特征在于其侧链中的类异戊二烯残基的数目。甲基萘醌缩写为MK-n,其中M代表甲基萘醌,K代表维生素K,n代表类异戊二烯侧链残基的数目。例如,甲基萘醌-4(缩写为MK-4)在其侧链中具有四个异戊二烯残基。甲基萘醌-4(因其四个异戊二烯残基也被称为四烯甲萘醌)是动物产物中最常见的维生素K₂类型,因为MK-4通常是在某些动物组织(动脉壁、胰腺和睾丸)中由维生素K₁通过将叶绿尾基替换为含有四个异戊二烯单元的不饱和的香叶酰香叶酰尾基而合成,从而产生甲基萘醌-4。维生素K₂的这一同系物可能具有不同于维生素K₁的酶功能。

[0042] 甲基萘醌-7(MK-7)与MK-4的不同之处在于其不是由人体组织产生的。MK-7可以通过大肠杆菌在结肠中由叶绿醌(K₁)转化而来。但是,由细菌合成的甲基萘醌(MK-7)似乎对维生素K总体状况的贡献最小。MK-4和MK-7均在美国获得批准用于骨骼健康的饮食补充剂。

[0043] 在一个特别优选的实施方式中,本发明的组合物包含维生素K₂,即,MK-7同系物。

[0044] 除了K族维生素如维生素K₂之外,本发明的组合物还包含适于人类受试者服用或适于兽医应用的至少一种无机镁盐。

[0045] 作为非限制性实例,所述盐可以是氧化镁、碳酸镁、氯化镁或其混合物。

[0046] 优选地,在本发明的组合物中,无机镁盐是氧化镁、碳酸镁和氯化镁中的一种,优选为氧化镁或碳酸镁。

[0047] 在一个替代性实施方式中,本发明的组合物包含盐或有机镁络合物,例如双甘氨酸镁、柠檬酸镁、吡酮酸镁或其混合物。所述有机镁盐可以代替无机镁盐而存在于本发明的组合物中,或作为另选,可以与无机镁盐一起存在于本发明的组合物中。

[0048] 在一个替代性实施方式中,本发明的组合物包含sucrosomial镁(Sucrosomiale®, Sucrosomial®),其由氧化镁或无机镁盐、卵磷脂、蔗糖酯(sucrester)、任选的水稻淀粉(任选地预糊化)和磷酸三钙组成。所述sucrosomial镁(Sucrosomiale®, Sucrosomial®)可以代替无机镁盐或有机镁盐而存在于本发明的组合物中,或作为另选,可以与无机镁盐或有机镁盐一起存在于本发明的组合物中。

[0049] 除了K族维生素和无机镁盐之外,本发明的组合物还包含适于人类受试者服用或适于兽医应用的至少一种铁(Fe(III))的氧化物、络合物或盐。

[0050] 作为非限制性实例,所述盐可以是有机或无机的,例如氯化物、硫酸盐、焦磷酸盐、柠檬酸盐、双甘氨酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、抗坏血酸盐、聚麦芽糖及其混合物。

[0051] 在本发明的范围内,“络合物”是指由一个或多个铁原子和围绕该络合物而至少部分地不形成离子键或共价键的一个或多个原子、离子或分子(结合子或配体)形成的配位复合物。

[0052] 优选地,本发明的组合物包含至少一种铁(III)盐,更优选地,所述盐是焦磷酸铁(III)($Fe_4(P_2O_7)_3$)。

[0053] 在一个优选的实施方式中,在本发明的组合物中,铁(III)的盐、氧化物或络合物为“sucrosomial”(Sucrosomiale®, Sucrosomial®)的形式;即由蔗糖酯和卵磷脂形成的络合物的形式,其促进对受试者的传输和吸收。

[0054] 在本发明的上下文中,术语“sucrosomial铁”(Sucrosomiale®, Sucrosomial®)表示上述铁矿物质的制剂,例如铁(III)的盐、氧化物或络合物,其中所述铁矿物质通过以下公开的制备方法进行加工和配制。优选地,当通过上述公开的制备方法将铁(III)盐如焦磷酸铁(III)加工和与其他物质一起配制时,获得了sucrosomial铁(Sucrosomiale®, Sucrosomial®)。

[0055] 换句话说,在本发明的组合物中,将铁(III)的盐、氧化物或配合物与蔗糖脂肪酸酯或蔗糖酯(E473)、卵磷脂以及任选的糊化或预糊化的淀粉联合配制。

[0056] 在本发明的上下文中,术语“与蔗糖酯、卵磷脂联合配制的铁(III)”和“与蔗糖酯、卵磷脂联合的铁(III)”具有相同的含义。

[0057] 作为非限制性实例,当铁的盐、氧化物或络合物在本发明的组合物中处于“sucrosomial”(Sucrosomiale®, Sucrosomial®)形式时,可以根据WO 2014/009806A1中公开的方法之一来制备,此处将WO 2014/009806A1并入作为参考。具体而言,WO 2014/009806 A1的第7页第1行至第8页第20行中公开了用于制备固体形式的“sucrosomial铁”的第一制备方法,在此并入本申请中作为参考,并且在第8页第22行至第10页第21行公开了用于制备固体形式的“sucrosomial铁”的第二制备方法,在此并入本申请中作为参考。最后,在WO 2014/009806 A1的第12页第21行至第14页第3行公开了用于制备液态“sucrosomial铁”的方法,在此并入本申请中作为参考。

[0058] 在一个优选实施方式中,本发明的组合物包含:

[0059] -组合物,其包含以下组分,或作为另选,由以下组分组成:

[0060] (a) K族维生素,优选为维生素K₂;

[0061] (b) 无机镁盐,优选为碳酸镁;和

[0062] (c) 处于sucrosomial(Sucrosomiale®, Sucrosomial®)形式的铁(III)的盐、氧化物或络合物(如本发明所定义),即与蔗糖脂肪酸酯或蔗糖酯、卵磷脂和任选的糊化或预糊化的植物来源淀粉联合配制的铁(III)的盐、氧化物或络合物;和

[0063] -药学或食品级赋形剂、添加剂和/或辅料。

[0064] 前述组合物用于治疗血管钙化以及与其相关的紊乱、疾病和病症的预防或治疗方法中。

[0065] 已经发现, sucrosomial (Sucrosomiale®, Sucrosomial®) 形式的铁(铁III)的盐或氧化物或络合物更适口, 并且也容易被特别敏感的受试者(如孕妇)吸收。

[0066] 所述sucrosomial铁(III) (Sucrosomiale®, Sucrosomial®)包含与所述铁(III)的盐、氧化物或络合物联合的如下所述的卵磷脂。

[0067] 卵磷脂是食品添加剂-E322(指令20.2.95的95/2/CE, 发布于18.3.95官方公报的第L61期)。卵磷脂由于其化学/物理性质, 主要起乳化作用, 并且还富含天然抗氧化物质, 还辅助地起抗氧化剂作用。2008年8月27日第2008/84/CE号指令(在欧共体官方公报第L253期上发布)设定了认为卵磷脂必须适合人类食用的纯度要求(E322): 不溶于丙酮(卵磷脂的实质活性部分): 最小60%; 湿度: 最大2%; 酸度: 最大35; 过氧化物数: 最大10; 不溶于甲苯(实质上); 杂质: 最大0.3%。

[0068] 从化学观点来看, 卵磷脂是二磷酸、胆碱、脂肪酸、甘油、糖脂(glycolip)、甘油三酯和磷脂质的混合物。磷脂质是主要成分; 其源自甘油三酯的结构, 其中脂肪酸由磷酸基团取代, 该磷酸基团给分子带来负载荷, 从而带极性; 该分子具有磷脂的通用名称。较复杂的有机分子(通常为丝氨酸、胆碱、乙醇胺、肌醇)或单个氢原子通过酯键连接至磷酸基团, 从而产生以下磷脂质, 分别称为磷脂酰丝氨酸、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇或磷脂酸。该术语最严格来说, 磷脂酰胆碱通常被表示为卵磷脂。磷脂质的特征是水溶的极性头, 该极性头很好地溶解在水中, 而两个饱和脂肪酸构成了非水溶性且亲脂的两个非极性尾基。这种分子称为两亲性分子, 在水和脂肪的存在下, 它们会分布在脂肪和水分子之间, 从而使其乳化。卵磷脂是一种天然的乳化剂。

[0069] 本发明的组合物不包含水解卵磷脂或由酶水解的卵磷脂。

[0070] 所使用的卵磷脂是非水解的粉末卵磷脂, 并且可以选自向日葵或玉米或大豆卵磷脂。所使用的卵磷脂是水含量为1.5%至4.5%、优选2%至4%、还更优选2.5%至3.5%的粉末形式的卵磷脂。有利地, 所使用的卵磷脂是向日葵粉末卵磷脂。

[0071] 在一个实施方式中, 向日葵卵磷脂包含重量为20%至60%、优选30%至50%、例如约45%的葡萄糖, 例如但不限于德国Lecico GmbH公司的产品Lecico Sun™ CG450或Alesco S.r.l的Lecifis Sun™ CG 45M007501。

[0072] 在本发明的上下文中可用的向日葵卵磷脂可以具有以下重量组成(化学-物理分析): 40%至50%的向日葵卵磷脂、40%至50% (例如约42%) 的碳水化合物、6%至10%的蛋白质、3%至8%的灰分、2%至5%的水分, 和0.5%至1.5%的另一流动剂。

[0073] 卵磷脂在本发明的固体组合物中存在的量(重量计)为0.1%至1.5%, 优选为0.4%至1.0%, 更优选为0.50%至0.8%。

[0074] 有利地, 铁(III)盐是焦磷酸铁, 卵磷脂是向日葵和/或玉米卵磷脂。

[0075] 除了上述公开的卵磷脂之外, 所述sucrosomial铁(III) (Sucrosomiale®, Sucrosomial®)还包含与所述铁(III)的盐、氧化物或络合物联合的如下所述的蔗糖酯。

[0076] 本发明的固体或液体组合物还包含与以上公开的卵磷脂联合的蔗糖基酯或蔗糖酯。

[0077] 蔗糖酯是通过脂肪酸的酯化或通过脂肪酸的甲酯与碳水化合物(通常是蔗糖和其他多糖)的酯交换而获得的, 因此, 其也被称为脂肪酸蔗糖酯(或称为蔗糖脂肪酸酯或碳水

脂肪酸酯；简称蔗糖基酯）。这些化合物的物理化学性质取决于酯化脂肪酸的数量和类型。代码E473表示蔗糖酯是欧洲法规允许的食品添加剂，并且符合1996年2月27日的意大利部级条例D.M.209。其本质上是乳化剂，并且为了得到水相与脂肪酸相的最大稳定性而添加。

[0078] 蔗糖基酯是蔗糖酯(E473)，并与HLB值为约14至18、有利地HLB值为约15或16的非离子表面活性剂一起用于本发明的组合物中，并用作乳化剂。

[0079] 在一个实施方式中，蔗糖酯E473包含70%的单酯，其通过将蔗糖与植物来源的脂肪酸(硬脂酸和棕榈酸)酯化而获得。

[0080] 在本发明的上下文中可用的蔗糖酯可具有以下重量组成：总酯含量为至少90%；游离脂肪酸含量(如油酸)不超过3%；游离蔗糖含量不超过2%；水分不超过4%；酸度值不超过5。

[0081] 蔗糖基酯(蔗糖脂肪酸酯)或蔗糖酯在固体组合物中的存在量(重量计)为10%至20%，优选为12.5%至18.5%，还更优选16%至18.0%。

[0082] 本发明的口服用固体或液体组合物不含双甘油脂肪酸酯。

[0083] 除了K族维生素和无机镁盐之外，本发明的固体或液体组合物优选以上文指出的重量含量包含：铁(III)的盐、络合物或氧化物，卵磷脂E322(未水解且未酶促水解)和蔗糖基酯或蔗糖酯E473(即sucrosomial铁(Sucrosomiale®，Sucrosomial®))。

[0084] 在一个优选实施方式中，本发明的组合物包含有效量的混合物，该混合物包含以下组分，或作为另选，由以下组分组成：

[0085] (a) K族维生素，优选为维生素K₂；

[0086] (b) 无机镁盐，优选为碳酸镁；和

[0087] (c) 以上文指出的量(重量计)与卵磷脂E322(未水解且未酶促水解)、优选为向日葵卵磷脂和蔗糖脂肪酸酯E473或蔗糖酯E473(焦磷酸铁的sucrosomial铁(Sucrosomiale®，Sucrosomial®))联合配制的焦磷酸铁(III)。

[0088] 除上述蔗糖酯和上述卵磷脂之外，所述sucrosomial铁(III)(Sucrosomiale®，Sucrosomial®)还可以包含与铁(III)的盐、络合物或氧化物联合的糊化或预糊化的植物来源淀粉，如下所述。

[0089] 在一个优选的实施方式中，本发明的固体或液体组合物可进一步包含糊化或预糊化的植物来源淀粉。

[0090] 植物来源淀粉选自水稻或玉米淀粉。有利地，淀粉是水稻淀粉。有利地，水稻淀粉是天然的糊化或预糊化的水稻淀粉。

[0091] 可用于本发明的组合物中的预糊化水稻淀粉可具有以下化学/物理特征：水分不超过7%；蛋白质含量不超过1%；灰分不超过1%；pH(10%溶液)为5.5至7.5，密度为0.40g/cm³至0.48g/cm³；最低淀粉含量为97%，脂肪酸含量不超过0.1%。糊化的或预糊化的植物来源淀粉在固体组合物中的存在量(重量计)占sucrosomial铁(Sucrosomiale®，Sucrosomial®)(即铁的络合物、氧化物或盐+卵磷脂+蔗糖酯E 473)总重量的15%至40%，优选20%至35%，更优选25%至30%。

[0092] 作为非限制性实例，可以根据WO 2014/009806A1中公开的方法之一制备包含植物来源淀粉的所述组合物，该方法在此通过引用并入(参见前面引用的段落)。

[0093] 作为非限制性实例,第一方法能够制备固体组合物,其包含铁(III)盐、卵磷脂和糊化或预糊化的植物来源淀粉,或作为另选,由铁(III)盐、卵磷脂和糊化或预糊化的植物来源淀粉组成。

[0094] 本发明的所述第一方法包括一系列加工步骤,或作为另选由一系列加工步骤构成,通过所述加工步骤,可使所述卵磷脂和/或所述植物淀粉覆盖、包裹或包封铁盐。

[0095] 将焦磷酸铁(III)盐与所述卵磷脂和/或所述植物淀粉接触放置。固体粉末或颗粒状态的盐的水含量小于3重量%。

[0096] 含有铁(III)阳离子的铁盐的用量为50重量%至90重量%,优选60重量%至80重量%,还更优选70重量%至75重量%。

[0097] 有利地,该盐是铁(III)盐。有利地,铁盐(III)是具有上述特征的焦磷酸铁。

[0098] 所使用的卵磷脂具有上述特征。

[0099] 各种组分的加工时间为1至60分钟,优选为10至50分钟,还更优选为20至40分钟。

[0100] 所使用的卵磷脂可以选自向日葵或玉米或大豆卵磷脂。所使用的卵磷脂是粉末形式的卵磷脂,其水含量为1.5%至4.5%、优选2%至4%、还更优选2.5%至3.5%。有利地,所使用的卵磷脂是向日葵粉末卵磷脂。

[0101] 在制备本发明的口服用固体组合物的所述第一方法中,不使用水解卵磷脂,也不使用以酶促方式水解的卵磷脂。

[0102] 卵磷脂在本发明的固体组合物中的存在量(重量计)为0.1%至1.5%,优选为0.4%至1.0%,还更优选为0.50%至0.8%。

[0103] 与所述铁盐接触的卵磷脂均匀地分布在所述盐上。

[0104] 糊化或预糊化的植物来源淀粉选自水稻淀粉或玉米淀粉。有利地,淀粉是水稻淀粉。有利地,水稻淀粉是糊化的或预糊化的天然水稻淀粉。植物来源淀粉具有以上公开的特征。

[0105] 淀粉在本发明的固体组合物中的存在量(重量计)为15%至40%,优选为20%至35%,还更优选为25%至30%。

[0106] 糊化或预糊化淀粉形式的淀粉具有流体性和可流动性更高的优点,并且能够精确地计量而不产生误差或重量变化。此外,其更均匀和均质地分布。最后,预糊化淀粉改善了盐的生物利用度,并因此改善了所述盐中所含阳离子的生物利用度,因为所获得的化合物在15℃至30℃(1大气压)、优选20℃至25℃、还优选18℃和23℃的温度下溶解得更好。

[0107] 在所述第一制备方法结束时,获得本发明的固体组合物,其以上述量(重量计)包含铁(III)盐、卵磷脂(未水解且未酶促水解)和预糊化的植物来源淀粉,或作为另选,以上述量(重量计)由铁(III)盐、卵磷脂(未水解且未酶促水解)和预糊化的植物来源淀粉组成。

[0108] 特别地,由所述第一制备方法获得本发明的固体组合物,其以上述量(重量计)包含焦磷酸铁(III)盐、向日葵卵磷脂(未水解且未酶促水解)和预糊化的水稻淀粉,或作为另选,以上述量(重量计)由焦磷酸铁(III)盐、向日葵卵磷脂(未水解且未酶促水解)和预糊化的水稻淀粉组成。

[0109] 申请人发现,为了进一步提高盐的生物利用度并因此进一步提高所述盐中所含阳离子的生物利用度,可以在制备本发明的固体组合物的过程中尽可能多地减少所使用的卵磷脂的量(重量计)。

[0110] 此外,申请人发现,为了进一步提高盐的生物利用度并因此提高所述盐中所含阳离子的生物利用度,与减少卵磷脂的重量相关联,优选使用按一定量(重量计)的蔗糖基酯或蔗糖酯。

[0111] 本发明的组合物可以不受限制地通过用于制备固体形式的组合物的第二方法制备。

[0112] 本发明的第二方法涉及制备固体组合物,所述固体组合物包含铁盐、蔗糖基酯或蔗糖酯、卵磷脂和糊化或预糊化的淀粉,或作为另选,由铁盐、蔗糖基酯或蔗糖酯、卵磷脂和糊化或预糊化的淀粉组成。

[0113] 所述本发明的第二方法包括被设计为在铁周围产生涂层或包囊以提高阳离子的稳定性和生物利用度的技术,或作为另选,由这种技术构成。

[0114] 实际上,所述第二方法提供了包含铁盐、蔗糖基酯或蔗糖酯、卵磷脂和糊化或预糊化的淀粉的团聚物或颗粒的形成。所有这些组分均具有上面指出的功能。

[0115] 蔗糖基酯或蔗糖酯和卵磷脂具有增加盐的消费,从而增加所述盐中所含铁阳离子的消费的功能。将卵磷脂和淀粉混合会形成“嵌合”团聚物,该团聚物能够在胃酸中保护和屏蔽所述盐中所含的铁阳离子。

[0116] 包含铁(III)阳离子的铁盐的用量(重量计)为30%至70%,优选为40%至60%,还更优选为50%至55%。

[0117] 所使用的铁盐具有上述特征。有利地,该盐是铁(III)盐。有利地,铁(III)盐是焦磷酸铁。

[0118] 加工时间为1至60分钟,优选为10至50分钟,还更优选为20至40分钟。

[0119] 蔗糖基酯或蔗糖酯的存在量(重量计)为10%至30%,优选为15%至25%,再更优选为16%至20%。

[0120] 所使用的卵磷脂是玉米或向日葵或大豆卵磷脂。所使用的卵磷脂是粉末形式的卵磷脂,其水含量为1.5%至4.5%,优选为2%至4%,还更优选为2.5%至3.5%。有利地,所使用的卵磷脂是向日葵粉末卵磷脂。所使用的卵磷脂具有上述特征。

[0121] 卵磷脂的存在量(重量计)为0.1%至1.5%,优选为0.4%至1.0%,还更优选为0.5%至0.8%。

[0122] 当卵磷脂与所述颗粒或粉末接触时,卵磷脂分布在颗粒或粉末的外表面上。

[0123] 随后,使用选自水稻淀粉或玉米淀粉的糊化或预糊化的植物来源淀粉。有利地,淀粉是水稻淀粉。有利地,水稻淀粉是天然糊化或预糊化的水稻淀粉。所使用的淀粉具有上述特征。

[0124] 淀粉在本发明的固体组合物中的存在量(重量计)为15%至40%,优选为20%至35%,还更优选为25%至30%。

[0125] 糊化或预糊化的淀粉用本领域技术人员已知的设备和技术制备。

[0126] 在一个实施方式中,卵磷脂的用量(重量计)为本发明的最终固体组合物重量的0.48%至0.62%,而蔗糖基酯或蔗糖酯的用量(重量计)为16.5%至18.5%。这些组合能够使所述盐中所含阳离子的生物利用度提高。

[0127] 在所述第二种制备方法结束时,获得本发明的固体组合物,其以上述量(重量计)包含铁(III)盐、蔗糖基酯或蔗糖酯、卵磷脂(未水解且未酶促水解)和预糊化的植物来源淀

粉,或作为另选,以上述量(重量计)由铁(III)盐、蔗糖基酯或蔗糖酯、卵磷脂(未水解且未酶促水解)和预糊化的植物来源淀粉组成。

[0128] 特别地,通过所述第二制备方法获得本发明的固体组合物,其以上述量(重量计)包含焦磷酸铁(III)盐、蔗糖基酯或蔗糖酯E473、向日葵卵磷脂(未水解且未酶促水解)和预糊化的水稻淀粉,或作为另选,以上述量(重量计)由焦磷酸铁(III)盐、蔗糖基酯或蔗糖酯E473、向日葵卵磷脂(未水解且未酶促水解)和预糊化的水稻淀粉组成。

[0129] 本发明的固体组合物的粒度(定义为以可用的设备和技术测量的平均粒度)为8至16微米,优选为10至14微米,还更优选为11至13微米。本发明的固体组合物的铁(III)含量为60mg/g至140mg/g,优选为80mg/g至120mg/g,还更优选为90mg/g至110mg/g。

[0130] 本发明的液体组合物包含水、铁盐、卵磷脂、蔗糖基酯或蔗糖脂和瓜尔胶,或作为另选,由水、铁盐、卵磷脂、蔗糖基酯或蔗糖脂和瓜尔胶组成。所有这些组分均具有上面指定的特征。

[0131] 本发明的液体组合物不包含水解卵磷脂或酶水解的卵磷脂。

[0132] 本发明的液体组合物不含二甘油脂肪酸酯。

[0133] 本发明的液体组合物的粘度(在标准条件下并且通过已知设备和技术测量)为1.01g/ml至1.12g/ml,优选为1.02g/ml至1.10g/ml,还更优选为1.03g/ml至1.08g/ml。

[0134] 本发明的液体组合物包含具有上述特征的铁盐。铁盐是铁III盐(铁盐(III))。有利地,铁(III)盐是焦磷酸铁。

[0135] 本发明的液体组合物中铁盐的含量(重量计)为液体组合物重量的1%至10%,优选为2%至8%,还更优选为4%至6%。

[0136] 本发明的液体组合物还包含具有上述特征的蔗糖基酯或蔗糖酯。

[0137] 在本发明的所述液体组合物中,蔗糖基酯或蔗糖酯E473的存在量(重量计)为液体组合物重量的0.10%至5%,优选为0.5%至4%,还更优选1%至3%。

[0138] 本发明的液体组合物还包含具有上述特征的卵磷脂。

[0139] 所用的E322卵磷脂可以选自向日葵或玉米或大豆卵磷脂。有利地,所使用的卵磷脂是向日葵卵磷脂。

[0140] 在一个实施方式中,向日葵卵磷脂中的葡萄糖含量(重量计)为20%至60%,优选为30%至50%,例如45%,如在德国公司Lecico GmbH的产品Lecico SunTM CG 450中或Alesco S.r.l的Lecifis SunTM CG 45M007501中那样。

[0141] 在本发明的上下文中可用的向日葵卵磷脂可以具有以下重量组成(重量计,化学-物理分析):40%至50%向日葵卵磷脂、40%至50%碳水化合物(例如42%碳水化合物)、6%至10%蛋白质、3%至8%灰分、2%至5%水分和0.5%至1.5%的另一流动剂。

[0142] 卵磷脂在所述液体组合物中的存在量(重量计)为液体组合物重量的0.1%至4%,优选为0.5%至3.5%,还更优选为1.5%至2.5%。

[0143] 本发明的液体组合物还包含瓜尔胶。

[0144] 瓜尔胶在本发明的所述液体组合物中的存在量(重量计)为液体组合物重量的0.1%至5%,优选为0.2%至4%,还更优选0.4%至2%。

[0145] 在一个实施方式中,瓜尔胶选自市售的瓜尔胶,其粘度(cPs,2小时)为3000至4500,优选为3500至4000;无淀粉;不溶于酸的物质的含量为5%至9%,优选为6%至8%,例

如R.U.A.含量为2.5%至4%，优选为3%至3.5%；且粒度为100至300，优选为150至250，例如200。

[0146] 在一个实施方式中，本发明的液态铁组合物由水制备。水的存在量（重量计）为90%、92%或94%。将水在15°C至45°C（压力1大气压）、优选20°C至35°C、更优选25°C至30°C的温度下继续搅拌。

[0147] 随后，添加蔗糖基酯或蔗糖酯、卵磷脂、瓜尔胶和铁(III)盐（具有以上公开的特征）至以下指定的量。蔗糖基酯或蔗糖酯的存在量（重量计）为液体组合物重量的0.10%至5%，优选为0.5%至4%，还更优选为1%至3%。

[0148] 水和蔗糖基酯或蔗糖酯在15°C至45°C（压力1大气压）、优选20°C至35°C、更优选25°C至30°C的温度下产生澄清的溶液/悬浮液。

[0149] 加工时间为1至60分钟，优选为10至50分钟，还更优选为20至40分钟。

[0150] 卵磷脂（具有上述特征）的用量（重量计）为液体组合物重量的0.1%至4%，优选为0.5%至3.5%，还更优选为1.5%至2.5%。

[0151] 水、蔗糖基酯或蔗糖酯和卵磷脂在15°C至45°C（压力1大气压）、优选20°C至35°C、更优选25°C至30°C的温度下产生澄清的溶液/悬浮液。

[0152] 瓜尔胶（具有上述特征）的用量（重量计）为液体组合物重量的0.1%至5%，优选0.2%至4%，还更优选为0.4%至2%。

[0153] 水、蔗糖基酯或蔗糖酯、卵磷脂和瓜尔胶在15°C至45°C（压力1大气压）、优选20°C至35°C、更优选25°C至30°C的温度下产生澄清的溶液/悬浮液。

[0154] 所述铁盐（具有上述特征）的量（重量计）为液体组合物重量的1%至10%，优选为2%至8%，还更优选为4%至6%。

[0155] 在加工结束时，获得乳白色溶液或均匀悬浮液。操作温度为15°C至45°C（压力1大气压），优选为20°C至35°C，还更优选为25°C至30°C。加工时间为1至60分钟，优选20至50分钟，还更优选30至40分钟。

[0156] 随后，将液体组合物进行热处理，例如巴氏灭菌。实际上，将温度在20°C至25°C的液体组合物加热至约110°C的温度，然后冷却至约25°C至30°C的温度。热处理阶段持续1至3分钟。

[0157] 在制备所述液体组合物的所述方法结束时，获得本发明的液体组合物，其以上述量（重量计）包含水、铁(III)盐、蔗糖基酯或蔗糖酯、卵磷脂（未水解且未酶促水解）和瓜尔胶，或作为另选，以上述量（重量计）由水、铁(III)盐、蔗糖基酯或蔗糖酯、卵磷脂（未水解且未酶促水解）和瓜尔胶组成。

[0158] 特别地，由所述制备方法获得包含sucrosomial铁(Sucrosomiale®, Sucrosomial®)的液体组合物，其以上述量（重量计）包含水、焦磷酸铁(III)盐、蔗糖基酯或蔗糖酯E473、向日葵卵磷脂（未水解和未酶促水解）和瓜尔胶，或作为另选，以上述量（重量计）由水、焦磷酸铁(III)盐、蔗糖基酯或蔗糖酯E473、向日葵卵磷脂（未水解和未酶促水解）和瓜尔胶组成。

[0159] 通过所述第一和第二方法获得的本发明的口服用固体组合物是固态原料（颗粒或团聚物或粉末），其随后与可药用的添加剂和赋形剂混合以产生口服用药物形式，如药丸、片剂、胶囊或药袋。

[0160] 将本发明的口服用液体组合物与药学上可接受的香味剂、赋形剂和添加剂混合以

得到口服用液体糖浆或悬浮液。

[0161] 在一个实施方式中,除了K族维生素和无机镁盐之外,本发明的固体或液体组合物还以上述量(重量计)包含至少一种铁(III)盐或氧化物或络合物、卵磷脂E322(未水解和未酶促水解)、蔗糖基酯或蔗糖酯E473和植物来源淀粉(sucrosomial铁(Sucrosomiale®, Sucrosomial®))。

[0162] 在一个实施方式中,除了K族维生素和无机镁盐之外,本发明的固体或液体组合物还以上述量(重量计)包含至少一种焦磷酸铁(III)盐或氧化物、向日葵卵磷脂(未水解和未酶促水解)、蔗糖基酯或蔗糖酯E473和预糊化的水稻淀粉(sucrosomial铁(Sucrosomiale®, Sucrosomial®))。

[0163] 在一个优选实施方式中,本发明的组合物包含有效量的混合物,所述混合物包含以下组分,或作为另选,所述混合物由以下组分组成:

[0164] (a) K族维生素,优选为维生素K₂;

[0165] (b) 无机镁盐,优选为碳酸镁;和

[0166] (c) 以上文指出的量(重量计)与卵磷脂E322(未水解且未酶促水解)优选向日葵卵磷脂、蔗糖脂肪酸酯E473或蔗糖酯E473和糊化或预糊化的植物来源淀粉联合配制的铁(III)盐、氧化物或络合物,优选为焦磷酸铁(III)(sucrosomial铁(Sucrosomiale®, Sucrosomial®))。

[0167] 在一个优选实施方式中,本发明的组合物包含有效量的混合物,其包含以下组分,或作为另选,由以下组分组成:

[0168] (a) 维生素K₂,优选为亚型甲基萘醌-7(MK7)

[0169] (b) 碳酸镁,和

[0170] (c) 与向日葵卵磷脂E322、蔗糖脂肪酸酯E473或蔗糖酯E473和预糊化的植物来源淀粉联合配制的焦磷酸铁(III)(sucrosomial铁(Sucrosomiale®, Sucrosomial®))。

[0171] 在一个优选实施方式中,本发明的组合物以下述量(重量计)包含混合物的三种组分(a)、(b)和(c):

[0172] (a) 维生素K₂亚型甲基萘醌-7(MK7),其量(重量计)为组合物总重量的30mcg(微克)至200mcg,优选为50mcg至150mcg,更优选为80mcg至120mcg;

[0173] (b) 碳酸镁,其量(重量计)为组合物总重量的30mg至200mg,优选为50mg至150mg,更优选为80mg至120mg;和

[0174] (c) 与向日葵卵磷脂E322、蔗糖脂肪酸酯E473或蔗糖酯E473和预糊化的植物来源淀粉联合配制的焦磷酸铁(III)(sucrosomial铁(Sucrosomiale®, Sucrosomial®)),其量(重量计)为组合物总重量的1mg至60mg,优选为10mg至50mg,更优选为20mg至40mg。

[0175] 优选地,三种组分(a)、(b)和(c)的前述量应理解为作为日剂量施用给受试者的三种组分的量(重量计)。

[0176] 应当理解,本发明的治疗包括活性成分(a)至(c)以及存在时的其他成分的施用可以同时进行例如在单一制剂中施用,或以快速序列例如由受试者以任何顺序服用的两种以上制剂,以两个不同的组合物在时间上接近的序列(例如1至10分钟)进行。

[0177] 在一个优选的实施方式中,将组合物(本发明的组合物)例如以丸剂或片剂的形式口服施用给受试者,其也可以是包含以上公开的组合物的包衣片剂、胶囊、溶液、悬浮液、糖浆、食品或本领域技术人员已知的任何其他形式。

[0178] 除了上述指定的活性成分外,本发明的组合物或本发明所述应用的组合物还包含

至少一种惰性成分,例如本领域技术人员通常使用和已知的至少一种赋形剂。

[0179] “惰性成分”是指辅助生产药物、饮食或营养制剂形式的任何物质或物质组合,其可见于最终的产品中而不是活性成分,但是可以改变产品的稳定性、释放性或其他特征。

[0180] 如药物、营养制剂或食品工业中的制剂领域的技术人员已知的,这类成分的非限制性实例是赋形剂,例如稀释剂、吸收剂、润滑剂、着色剂、表面活性剂、抗氧化剂、甜味剂、粘合剂、崩解剂、抗团聚剂和酸化剂等。

[0181] 在一个优选的实施方式中,除上述公开的组分外,本发明的组合物或本发明所述应用的组合物还包含或可以包含天然或合成来源的至少一种其他活性成分。所述活性成分的非限制性实例是维生素,例如维生素B₁。

[0182] 在本发明的一个实施方式中,如上所述的组合物用于治疗与血管钙化相关的紊乱或病症的方法,所述紊乱或病症是主动脉瓣狭窄、高血压、充血性心力衰竭、心脏肥大和心脏缺血中的至少一种。

[0183] 在本发明的一个实施方式中,如上所述的组合物用于患有慢性肾脏疾病、糖尿病、主动脉瓣狭窄和/或动脉粥样硬化的受试者,优先用于患有慢性肾脏疾病的受试者。

[0184] 在本发明中,“慢性肾脏疾病”或慢性肾病(CKD)被定义为严重的医学病症,其特征在于肾脏功能随时间推移逐渐丧失。慢性肾病也被定义为存在肾脏损害,其通过特定的实验室、仪器、解剖或病理学发现或肾脏功能降低持续至少3个月,而不管基本病理如何(美国肾脏基金会的国家指南,2017)。CKD的两个主要原因是糖尿病和高血压,其贡献了三分之二的病例。

[0185] 本发明的另一目的是治疗血管钙化以及与血管钙化相关的紊乱或病症的方法,其包括将本发明的组合物施用于有需要的受试者。与血管钙化相关的所述紊乱或病症是主动脉瓣狭窄、高血压、充血性心力衰竭、心脏肥大和心脏缺血中的至少一种。

[0186] 如上定义的本发明的组合物可以是药物组合物、食品或食品补充剂,或医疗装置用组合物。

[0187] 本发明的一个目的是药物组合物、食品补充剂或医疗装置用组合物,其包括含有有效量的混合物的组合物(本发明的组合物)或作为另选由其组成,所述混合物包含以下组分,或作为另选至少由以下组分组成:(a)一种K族维生素,(b)一种无机镁盐和(c)一种铁(III)的氧化物、络合物或盐。

[0188] 在本发明的上下文中使用了术语“医疗装置”,其含义根据1997年2月24日的意大利法令第46条,即表示制造商打算用于人类以诊断、预防、监测、治疗或减轻疾病的目的而单独或组合使用的物质或其他产品,其不会通过药理或免疫学手段或新陈代谢手段在预期的人体中或在其上发挥其主要作用,但可以通过这些手段辅助其功能。

[0189] 如上所定义的sucrosomial铁(Sucrosomiale®, Sucrosomial®)可以是固体或液体,优先为固体形式。

[0190] 如上定义的本发明的组合物可以是固体、液体或半固体,优先为固体形式。

[0191] 本发明的药物组合物、食品补充剂或医疗装置用组合物可以是固体、液体或半固体,例如悬浮液或凝胶,并且可以是食品、药品或营养品制剂领域的技术人员已知的任何形式,例如作为非限制性实例,其形式为胶囊、片剂或至少部分可溶于口腔或水溶性的粉末、颗粒、药丸或微粒,其任选地包含在药袋或胶囊(微型片剂)、液体或半固体制剂、凝胶剂、悬

浮剂、溶液,两相液体系统和等效形式中。

[0192] 优选地,本发明的药物组合物、食品补充剂或医疗装置用组合物为固体形式。

[0193] 本发明的药物组合物、食品补充剂或医疗装置用组合物优选包含以下组分:

[0194] (a) 维生素K₂;

[0195] (b) 氧化镁;

[0196] (c) 焦磷酸铁;以及任选的:

[0197] (d) 蔗糖酯E473;

[0198] (e) 卵磷脂。

[0199] 作为非限制性实例,本发明的组合物可包含:

[0200] 维生素K₂:30至180微克(mcg)。

[0201] 镁:50mg至450mg;例如100mg至400mg。

[0202] 铁:10mg至105mg;例如10mg至30mg。

[0203] 本发明的目的还在于本发明的组合物(如上所定义)在需要这种非治疗性处理的受试者中用于血管钙化及其相关的紊乱和病症的非治疗性处理的非治疗性应用。

[0204] 优选地,与所述血管钙化相关的所述紊乱和病症是主动脉瓣狭窄、高血压、充血性心力衰竭、心脏肥大和心脏缺血中的至少一种。

[0205] 优选地,本发明组合物的所述非治疗性应用适用于患有慢性肾脏疾病、糖尿病、主动脉瓣狭窄和/或动脉粥样硬化的受试者,优选用于患有慢性肾脏疾病的受试者。

[0206] 本发明的实施方式如下所述(RPn):

[0207] RP1.一种组合物,其包含以下组分,或作为另选,由以下组分组成:

[0208] -有效量的混合物,所述混合物至少包含:(a)一种K族维生素或其类似物和衍生物、(b)一种无机镁盐和(c)一种铁(III)的氧化物、络合物或盐;和

[0209] -药物或食品级赋形剂、添加剂和/或辅料,

[0210] 其应用于受试者的血管钙化和与其相关的紊乱和病症的预防性或治疗性治疗,其中,所述应用包括将所述组合物施用给所述受试者。

[0211] RP2.如RP1所述应用的组合物,其中,所述族的至少一种维生素是维生素K₂。

[0212] RP3.如前述RP中至少一项所述应用的组合物,其中,所述无机镁盐是氧化镁、碳酸镁和氯化镁及其混合物中的一种,优选为氧化镁。

[0213] RP4.如前述RP中至少一项所述应用的组合物,其中,所述铁盐是焦磷酸铁。

[0214] RP5.如RP4所述应用的组合物,其中,焦磷酸铁与蔗糖脂肪酸酯即蔗糖酯(E473)、卵磷脂和任选的预糊化的淀粉联合。

[0215] RP6.如前述RP中至少一项所述应用的组合物,其中,所述施用经口服途径进行。

[0216] RP7.如前述RP中至少一项所述应用的组合物,其中,与血管钙化相关的紊乱或病症是主动脉瓣狭窄、高血压、充血性心力衰竭、心脏肥大和心脏缺血中的至少一种。

[0217] RP8.如前述RP中至少一项所述的组合物,其应用于患有慢性肾脏疾病、糖尿病、主动脉瓣狭窄和/或动脉粥样硬化的受试者,优选用于患有慢性肾脏疾病的受试者。

[0218] RP9.一种药物组合物、食品补充剂或医疗装置,其包括:

[0219] -含有有效量的混合物、或作为另选由其组成的组合物,所述混合物包含(a)一种K族维生素、(b)一种无机镁盐和(c)一种铁(III)的氧化物、络合物或盐,和

- [0220] -药物或食品级赋形剂、添加剂和/或辅料。
- [0221] RP10. 如RP9所述的药物组合物、食品补充剂或医疗装置,其包含以下组分:
 - [0222] (a) 维生素K₂;
 - [0223] (b) 氧化镁;
 - [0224] (c) 焦磷酸铁;以及任选的:
 - [0225] (d) 蔗糖酯E473;
 - [0226] (e) 卵磷脂。

[0227] 以下实验部分提供了本发明的实际实施方式的实例,而不限制本发明的范围。

[0228] 实验部分

[0229] (I) 在体外进行各种实验以测试本发明的组合物(包含MgCl₂、Fe₄(P₂O₇)₃和MK-7)减缓由高水平磷酸钠(Pi)诱导的血管钙化的进展的功效。实验模型由从大鼠主动脉中移出的血管平滑肌细胞(VSMC)(原代细胞)组成,并用5mM Na₃PO₄(Pi)刺激7天以诱导其钙化。

[0230] 钙化模型需要在培养细胞的融合度超过80%的时间点添加5mM Pi和MgCl₂、Fe₄(P₂O₇)₃和MK-7处理剂:此时间点定义为第0天。在第7天,通过定性组织学方法(茜素红染色法对钙沉积物染色)和定量方法,通过分光光度法技术测量细胞内钙的量,来分析处理剂对细胞外钙沉积的影响(图1)。每种类型的实验重复至少3次,在每次实验中,每种条件测试至少3次。

[0231] 开始时,通过分析各自的剂量反应曲线,研究了各个化合物,特别是MgCl₂和Fe₄(P₂O₇)₃对钙化的影响。两种处理剂都是强大的钙化抑制剂,具有剂量依赖性的保护作用(图2、3、4、5)。

[0232] 此后,进行实验来研究MgCl₂+Fe₄(P₂O₇)₃共同给药的潜在钙化抑制作用,其组合了能够部分抑制细胞外钙沉积的浓度和几乎完全保护细胞免受由5mM PI诱导的钙化发展的浓度。结果表明,与Fe₄(P₂O₇)₃的单一抑制作用相比,Fe₄(P₂O₇)₃与MgCl₂的结合产生了可阻碍VSMC钙化的协同作用(图6、7、8)。

[0233] 随后,采用与先前用于MgCl₂和Fe₄(P₂O₇)₃相同的实验方法对MK-7进行研究:尽管遇到了各种实验问题,包括在乙醇(推荐的溶剂)中的溶解度和载体的细胞毒性,但是,与在相同溶剂中含有5mM Pi的组合物相比,记录到在乙酸乙酯中的钙化抑制作用为15%至30%,在乙醇中的钙化抑制作用为20%(图9)。

[0234] (II) 类似于对体外(I)研究所述的那样,测试了本发明的包含sucrosomial焦磷酸铁(SRM)(Sucrosomiale®, Sucrosomial®)、维生素K2甲基萘醌-7(MK-7)和碳酸镁(MC)的组合物(在表1和图10中称为TRIO的组合物)减缓在血管细胞培养物中由高水平磷酸钠(Pi)诱导的血管钙化的发展的功效,并与TRIO组合物的单一成分做比较。

[0235] 特别地,为了进行功效测试,将人类主动脉细胞培养物用无机磷酸盐(Pi, 2mM)(一种已知的钙化剂)处理7天,以诱导细胞矿质化,并对产物进行浓度测试0.03%(受检化合物/溶液体积的克数的%),然后用受检化合物/组合物进行处理。在实验处理结束时,通过比色测定法对钙含量进行定量,即通过茜素红染色(ARS)对钙沉积物进行染色。

[0236] 实验设计说明:未经处理的细胞培养物(阴性对照CTR-),仅用钙化剂(Pi)处理的细胞培养物(阳性对照CTR+)以及其中用钙化剂(Pi)实验地诱导钙化事件并随后用以下受检组合物/化合物(浓度为0.03%)处理的细胞培养物:例如TRIO组合物,仅sucrosomial焦

磷酸铁 (SRM) (Sucrosomiale®, Sucrosomial®), 仅维生素K2甲基萘醌-7 (MK-7) 和仅碳酸镁 (MC)。

[0237] 茜素红染色S (ARS) 是一种蒽醌染色溶液, 被广泛用于评估细胞培养物中的钙沉积。茜素红染色 (ARS) 具有多种用途, 因为该染料可以轻松地从细胞的有色单层中提取出, 并且可以迅速计量。ARS定量分析为细胞基质中钙的部分定量提供了灵敏的工具。通过提取低pH值钙化矿物质, 用氢氧化氨中和以及405nm比色法检测来评估矿质化作用。

[0238] 在本研究中, 对经过上述不同处理的细胞进行固定以便于ARS, 并通过市售的比色试剂盒对矿物质的沉积进行了定量。为此, 绘制了已知和递增ARS浓度的校准曲线。

[0239] 结果在表1和图10中列出作为与不同实验处理剂中钙含量成正比的ARS量(平均值±标准偏差), 以及与对照相比的平均百分比变化。对从不同实验组获得的数据进行统计分析, 并与T检验进行比较。图10中的与阳性对照相比的显著值($p<0.05$)用星号(*)标记。

处理剂	ARS mM 平均值	标准偏差	%VAR, 相对于CTR-	%VAR, 相对于CTR+
[0240]	CTR-	0.074	0.013	-68.9%
	CTR+ (Pi 2 mM)	0.238	0.005	221.1%
	1_TRIO 组合物	0.091	0.008	23.1%
	3_SRM	0.125	0.007	68.1%
	9_MK7	0.100	0.018	34.7%
	11_MC	0.120	0.035	61.7%
				-49.6%

[0241] 表1

[0242] 如表1和图10的结果所示, 与在相同混合物浓度(0.03%)下测试的混合物中的单一成分相比, 包含sucrosomial焦磷酸铁 (SRM) (Sucrosomiale®, Sucrosomial®)、维生素K2甲基萘醌-7 (MK-7) 和碳酸镁 (MC) 的TRIO组合物在减少血管细胞培养物中由磷酸钠 (Pi) 诱导的血管钙化方面更为有效(-61.6%), 证明其是明显抑制所述的诱导矿质化过程的组合物。此外, 表1和图10的数据显示了该组合物的单一成分对抗血管钙化的协同作用, 相同浓度的Trio组合物比每种单一成分更为有效。

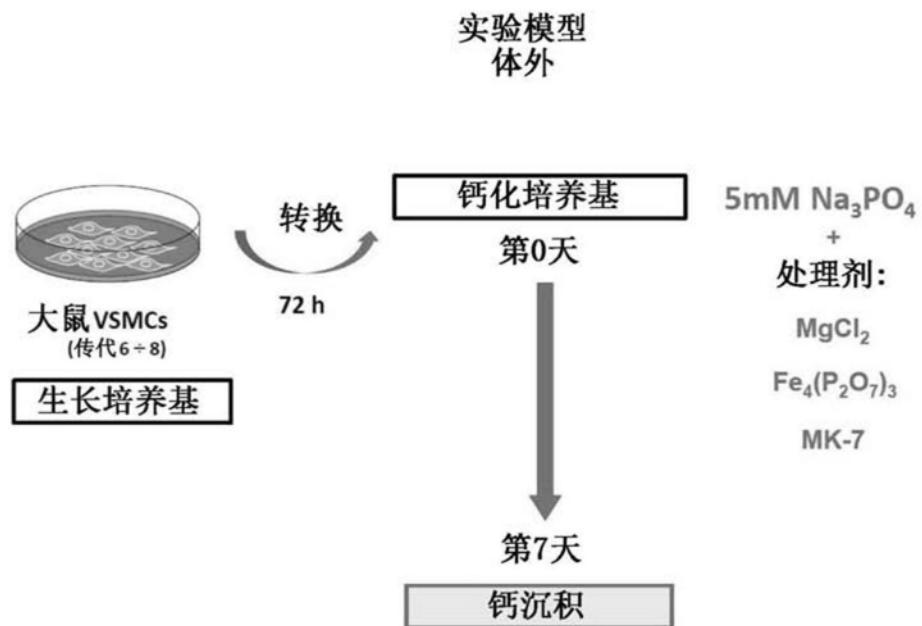


图1

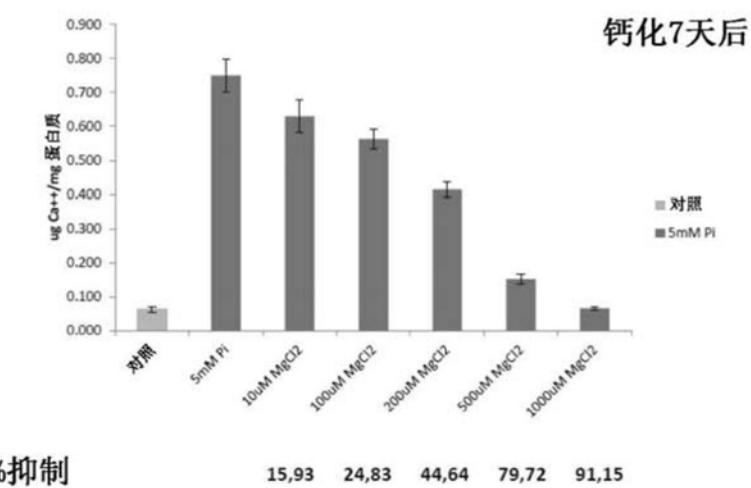
MgCl₂对Pi诱导的细胞外钙沉积的保护作用

图2

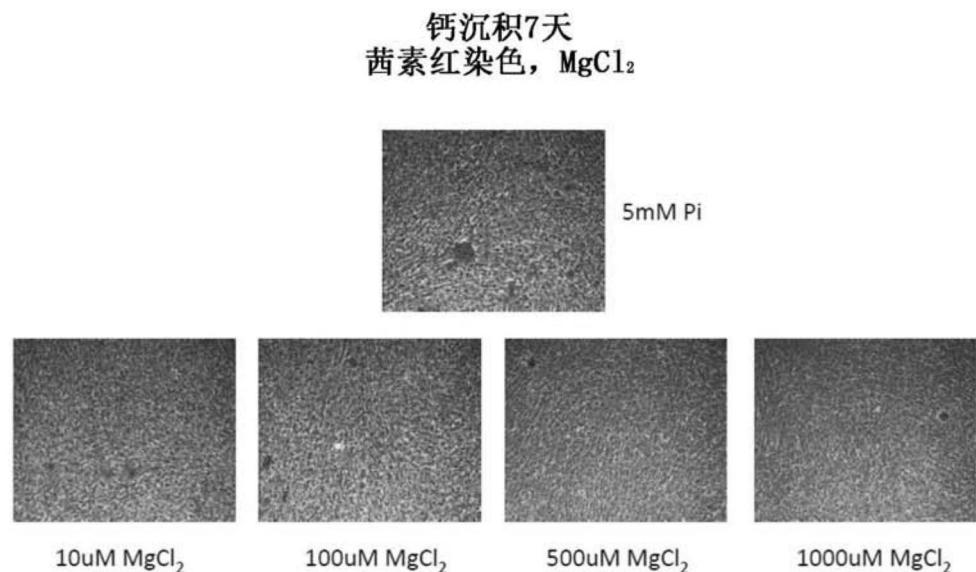


图3

Fe₄(P₂O₇)₃对Pi诱导的细胞外钙沉积的保护作用

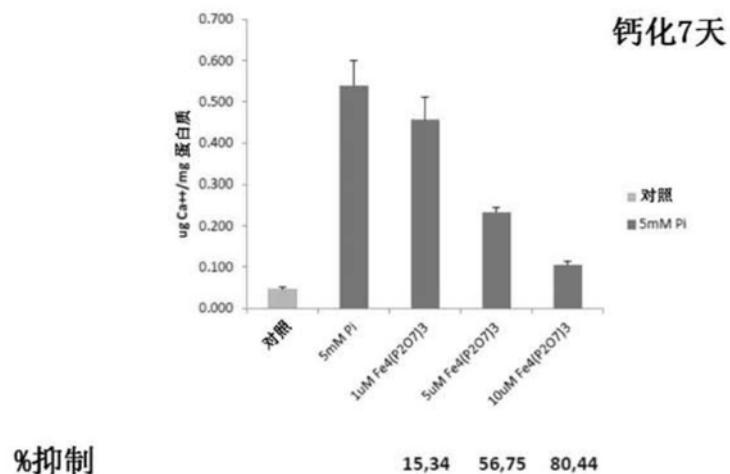


图4

钙沉积7天
茜素红染色, $\text{Fe}_4(\text{P}_2\text{O}_7)_3$

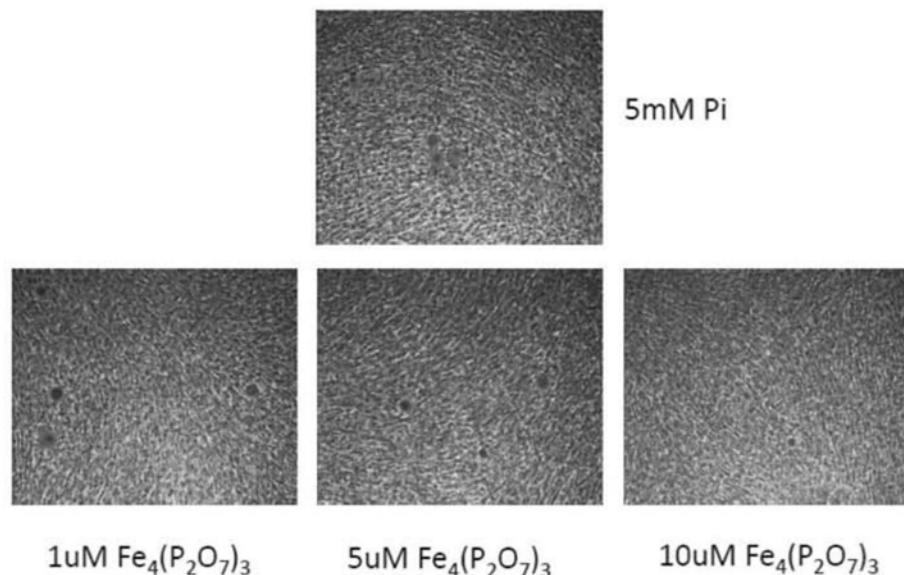


图5

$\text{MgCl}_2 + \text{Fe}_4(\text{P}_2\text{O}_7)_3$ 组合对Pi诱导的细胞外钙沉积的作用

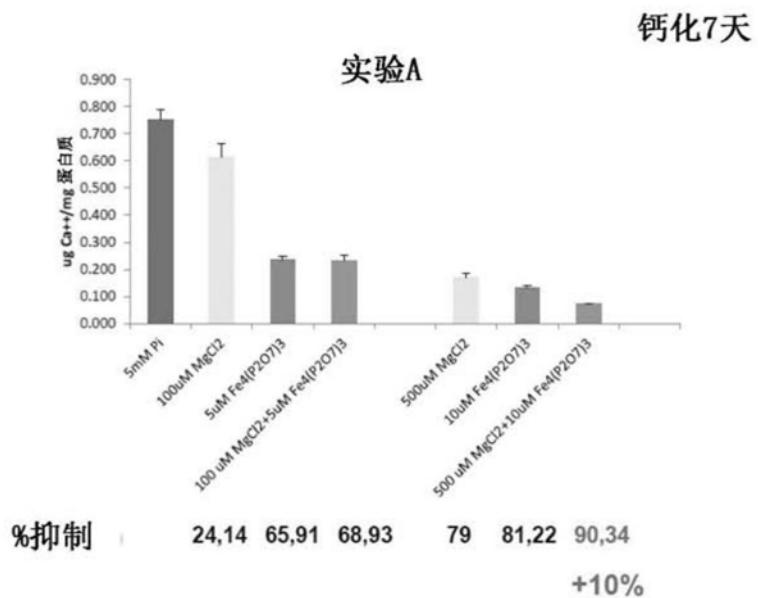


图6

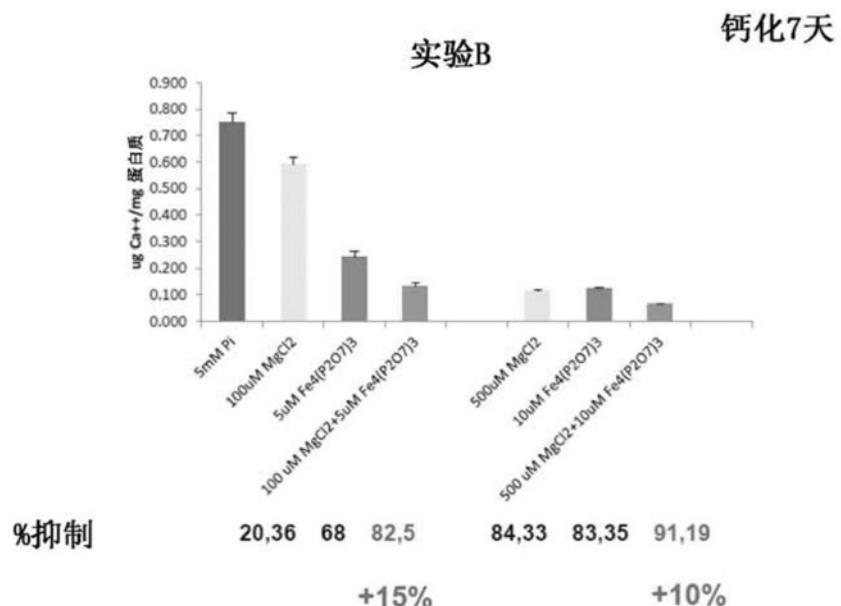
MgCl₂ + Fe₄(P₂O₇)₃组合对Pi诱导的细胞外钙沉积的作用

图7

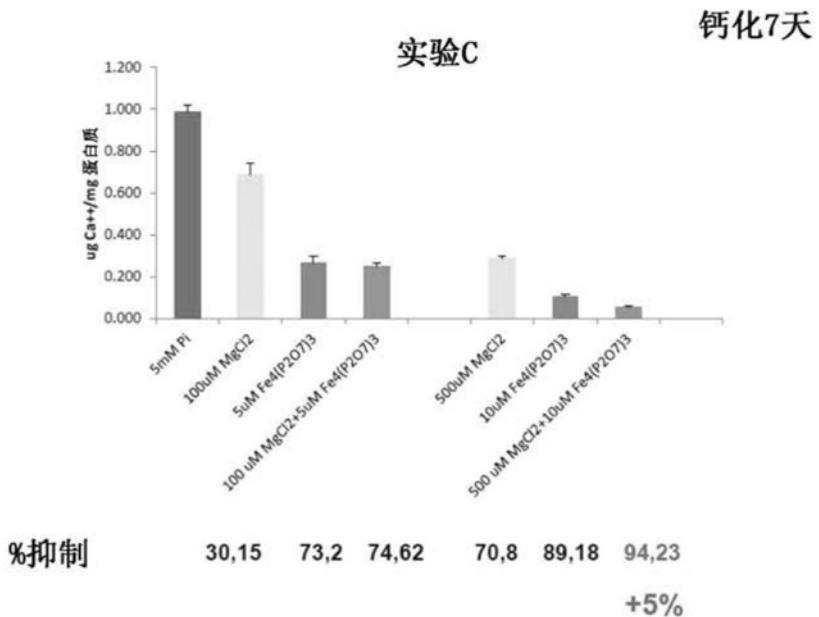
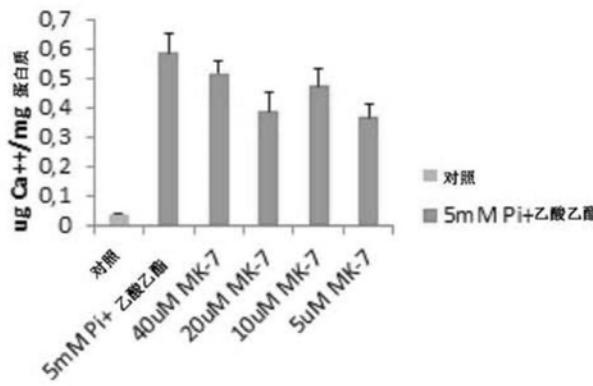
MgCl₂ + Fe₄(P₂O₇)₃组合对Pi诱导的细胞外钙沉积的作用

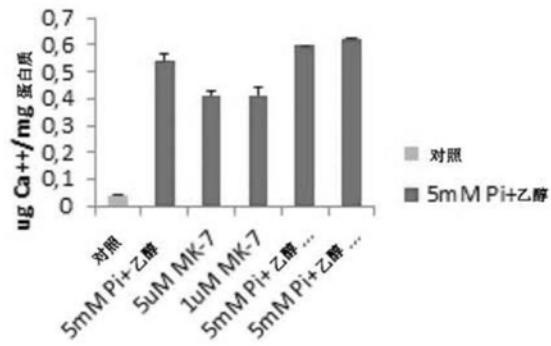
图8

用MK-7测试
(在乙酸乙酯中和在乙醇中)

钙化7天

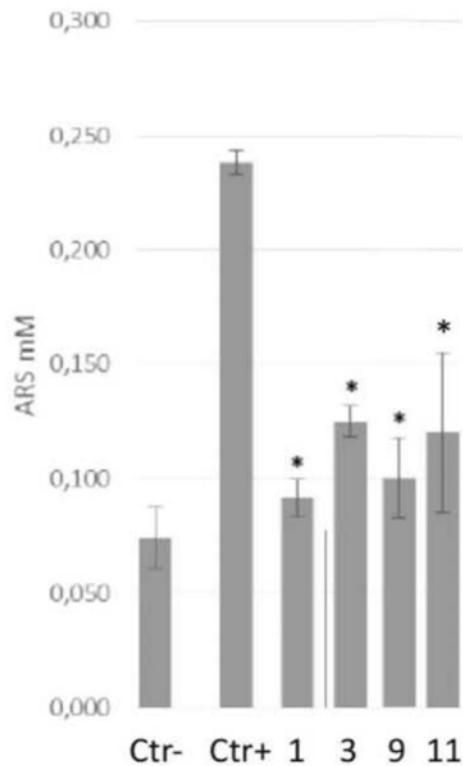


- 乙酸乙酯: MK-7 40uM, 20uM, 10uM, 5uM
- MK-7 20 uM和5 uM有约35%的抑制
- MK-7 40 uM和10 uM有约15%的抑制
- 无计量反应效果



- 乙醇: MK-7 5uM, 1uM
- 额外测试: 10 uL/5 mL和20 uL/5 mL
- MK-7 5 uM和1 uM有约20%的抑制
- 在每次培养基改变时新鲜配制的储备液和稀释液

图9



Ctr-阴性对照, Ctr+阳性对照; 1_TRI0组合物[sucrosomial焦磷酸铁(SRM) (Sucrosomiale®, Sucrosomial®), 维生素K2甲基萘醌-7 (MK-7) 和碳酸镁(MC)];
3_仅sucrosomial焦磷酸铁(SRM) (Sucrosomiale®, Sucrosomial®);
9_仅维生素K2甲基萘醌-7 (MK-7); 11_仅碳酸镁(MC)

图10