

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/10

A61K 9/16 A61K 9/22

A61K 9/46 A61K 9/48



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00815270.5

[43] 公开日 2003 年 1 月 15 日

[11] 公开号 CN 1391464A

[22] 申请日 2000.8.28 [21] 申请号 00815270.5

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任
公司

[30] 优先权

代理人 王维玉 丁业平

[32] 1999.9.30 [33] US [31] 09/409,059

[86] 国际申请 PCT/US00/23527 2000.8.28

[87] 国际公布 WO01/24772 英 2001.4.12

[85] 进入国家阶段日期 2002.4.30

[71] 申请人 药物技术公司

地址 美国特拉华

[72] 发明人 R·索尔·莱文森

马克·S·赫梅林 米切尔·I·基施纳

权利要求书 15 页 说明书 30 页

[54] 发明名称 绝经妇女用制剂

[57] 摘要

本发明涉及新的组合物，其为绝经前和绝经妇女提供增强了的营养支持和/或减轻与绝经有关的症状，以及预防效果，和它们的应用方法。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种给绝经前和绝经妇女用药的组合物，该组合物含有：
5 含量为约 10mg—约 1,000mg 的必需脂肪酸化合物，选自亚油酸
化合物、亚麻酸化合物、二十二碳六烯酸化合物、 ω -3 脂肪酸化合物、 ω -2 脂肪酸化合物，它们的衍生物和其结合；
含量为约 400mg—约 2500mg 的钙化合物或其衍生物；
10 含量为约 0.4mg—约 5.0mg 的叶酸化合物或其衍生物；和
其中所述必需脂肪酸化合物与所述钙化合物或其衍生物的重量比
大约为 1:0.4—250。
2. 权利要求 1 的组合物，其中所述的钙化合物选自碳酸钙、柠檬酸钙和它们的结合。
15 3. 权利要求 1 的组合物，其中所述的钙化合物选自骨粉、牡蛎壳和它们的结合。
4. 权利要求 1 的组合物，其中所述的钙化合物是碳酸钙。
20 5. 权利要求 4 的组合物，其中所述的碳酸钙是以约 1,000mg—约
1,400mg 的量存在于该组合物中。
6. 权利要求 1 的组合物，其中所述的必需脂肪酸化合物是以约
10mg—约 100mg 的量存在于该组合物中。
25 7. 权利要求 1 的组合物，其中所述的必需脂肪酸化合物以约 20mg
—约 60mg 的量存在于该组合物中。
30 8. 权利要求 1 的组合物，其中所述必需脂肪酸化合物与所述钙
化合物或其衍生物的重量比是约 1:1—20。

9. 权利要求 1 的组合物，其中所述必需脂肪酸化合物与所述钙化合物或其衍生物的重量比是约 1:5—15。

5 10. 权利要求 1 的组合物，其中该组合物还可含有维生素类化合物或其衍生物。

10 11. 权利要求 10 的组合物，其中所述的维生素类化合物选自维生素 A 化合物、复合维生素 B 化合物、维生素 C 化合物、维生素 D 化合物、维生素 E 化合物，它们的衍生物和其结合。

12. 权利要求 11 的组合物，其中该维生素 C 化合物是以约 25mg—约 500mg 的量存在于该组合物中。

15 13. 权利要求 11 的组合物，其中该维生素 E 化合物是以约 10mg—约 500mg 的量存在于该组合物中。

14. 权利要求 1 的组合物，其中该组合物还可含有矿物质化合物或其衍生物。

20 15. 权利要求 14 的组合物，其中该矿物质化合物选自铜、锌、硒、镁、钼、生物黄酮类、锰、铬、碘、铁和它们的结合。

16. 权利要求 1 的组合物，其中该组合物还含有非营养活性物质。

25 17. 权利要求 16 的组合物，其中所述非营养活性物质选自激素、甾族化合物、纤维、雌激素、孕激素、镇静-催眠剂、巴比妥类、苯并二氮杂草类、抗抑郁剂、安定药、镇静剂、骨质疏松治疗剂、草药、草药衍生物、植物-化学衍生物、抗血小板剂、氨基二膦酸盐和它们的结合。

18. 权利要求 16 的组合物，其中所述非营养活性物质是激素，
和其中该激素是以约 0.15mg—约 11.25mg 的量存在于该组合物中。

5 19. 权利要求 16 的组合物，其中所述非营养活性物质选自醋酸
甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、可乐定、醋酸炔诺酮、乙炔雌二醇、结合
型雌激素、天然雌激素、合成雌激素、雌二醇、孕酮、氯米芬、柠檬
酸氯米芬、反克罗米芬、柠檬酸反克罗米芬、葱氯米芬、柠檬酸葱氯
米芬芬、降钙素、乙酰水杨酸、阿仑特罗、羟乙二磷酸盐、帛米酸盐、
10 氯甲二磷酸盐、替鲁膦酸盐、瑞西膦酸盐、伊拜膦酸盐和它们的结合。

20. 权利要求 16 的组合物，其中非营养活性物质是骨质疏松症
治疗剂，和其中骨质疏松症治疗剂是以约 2.5mg—约 60mg 的量存在
于该组合物中。

15

21. 权利要求 1 的组合物，其中该组合物附加地含有氨基酸化合
物或其衍生物。

20 22. 权利要求 21 的组合物，其中所述的氨基酸化合物选自亮氨
酸、异亮氨酸、缬氨酸和它们的结合。

25 23. 权利要求 1 的组合物，其中该组合物特别适合满足绝经妇女
的营养需求。

25 24. 权利要求 1 的组合物，其中该组合物特别适合治疗与绝经有
关的病症。

30 25. 权利要求 1 的组合物，其中所述的组合物特别适合使所述的
妇女最大限度地维持神经正常状态。

26. 权利要求 1 的组合物，其中该组合物是口服剂型。

27. 权利要求 26 的组合物，其中该口服剂型选自即时释放、延长释放、脉冲释放、可变释放、延迟释放、控释，和其结合。

5

28. 权利要求 26 的组合物，其中该口服剂型选自可咀嚼片、速溶片、泡腾片、硬明胶胶囊、软明胶胶囊、重构颗粒、微粒剂、混悬剂、酏剂、囊形片、加强食品、布丁、酸乳酪、明胶、谷类、食品包衣，和它们的结合。

10

29. 权利要求 1 的组合物，其中该组合物配制为单剂量单位。

30. 权利要求 1 的组合物，其中该组合物被配制为多剂量单位。

15

31. 权利要求 30 的组合物，其中所述的多剂量单位含有不均匀剂量的钙化合物或其衍生物。

32. 权利要求 1 的组合物，其中该组合物被配制为在 24 小时的时间内施用一次。

20

33. 权利要求 1 的组合物，其中该组合物被配制为在 24 小时的时间内至少施用二次。

25

34. 权利要求 1 的组合物，其中该组合物提供了说明使用时期的标记。

35. 权利要求 34 的组合物，其中所述的使用时期是在绝经之前、期间或之后。

30

36. 权利要求 34 的组合物，其中所述时期是从绝经启动时开始。

37. 权利要求 34 的组合物，其中所述时期是在绝经启动时开始，并且持续于整个绝经期间。

5 38. 权利要求 34 的组合物，其中所述时期是当该妇女至少为 40 岁时开始。

10 39. 权利要求 34 的组合物，其中所述时期是当该妇女是 40—50 岁时开始。

10

40. 一种给绝经妇女用药的组合物，其包括：

含量为约 10mg—约 1,000mg 的第一脂肪酸化合物，选自亚油酸化合物、它们的衍生物和其结合；

15

含量为约 10mg—约 1,000mg 的第二脂肪酸化合物，选自亚麻酸化合物、它们的衍生物和其结合；

含量为约 10mg—约 1,000mg 的第三脂肪酸化合物，选自二十二碳六烯酸化合物、 ω -3 脂肪酸、 ω -2 脂肪酸、它们的衍生物和其结合；

含量为约 400mg—约 2500mg 的钙化合物或其衍生物；

含量为约 0.4mg—约 5.0mg 的叶酸化合物或其衍生物；

20

含量为约 25mg—约 500mg 的维生素 C 化合物或其衍生物；

含量为约 10mg—约 500mg 的维生素 E 化合物或其衍生物；

其中所述的第一和第二脂肪酸化合物的含量之和与所述第三脂肪酸化合物的含量的重量比是约 1:0.5—1.5；和

25

所述的第一、第二和第三脂肪酸化合物的含量之和与所述钙化合物或其衍生物的重量比是约 1:0.4—50。

41. 权利要求 40 的组合物，其中该组合物还含有非营养活性物质。

30

42. 权利要求的组合物 41，其中所述非营养活性物质选自激素、

甾族化合物、纤维、雌激素、孕激素、镇静-催眠剂、巴比妥类、苯并二氮杂草类、抗抑郁剂、安定药、镇静剂、骨质疏松治疗剂、草药、草药衍生物、植物-化学衍生物、抗血小板剂，和它们的结合。

5 43. 权利要求 41 的组合物，其中所述非营养活性物质是激素，
和其中该激素是以约 0.15mg—约 11.25mg 的量存在于该组合物中。

10 44. 权利要求 41 的组合物，其中所述非营养活性物质选自醋酸
甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、可乐定、醋酸炔诺酮、乙炔雌二醇、结合
型雌激素、天然雌激素、合成雌激素、雌二醇、孕酮、氯米芬、柠檬
酸氯米芬、反克罗米芬、柠檬酸反克罗米芬、葱氯米芬、柠檬酸葱氯
米芬芬、降钙素、乙酰水杨酸、阿仑特罗、羟乙二磷酸盐、帛米酸盐、
氯甲二磷酸盐、替鲁膦酸盐、瑞西膦酸盐、伊拜膦酸盐和它们的结合。

15 45. 权利要求 41 的组合物，其中非营养活性物质是骨质疏松症
治疗剂，和其中骨质疏松症治疗剂是以约 2.5mg—约 60mg 的量存在
于该组合物中。

20 46. 权利要求 40 的组合物，其中该组合物附加地含有氨基酸化
合物或其衍生物。

47. 权利要求 46 的组合物，其中所述的氨基酸化合物选自亮氨
酸、异亮氨酸、缬氨酸和它们的结合。

25 48. 权利要求 40 的组合物，其中该组合物特别适合满足绝经妇
女的营养需求。

49. 一种给绝经妇女用药的组合物，其中含有：

30 含量为约 10mg—约 1,000mg 的第一脂肪酸化合物，选自亚油酸
化合物、它们的衍生物和其结合；

含量为约 10mg—约 1,000mg 的第二脂肪酸化合物，选自亚麻酸化合物、它们的衍生物和其结合；

含量为约 10mg—约 1,000mg 的第三脂肪酸化合物，选自二十二碳六烯酸化合物、 ω -3 脂肪酸、 ω -2 脂肪酸、它们的衍生物和其结合；

5 含量为约 400mg—约 2500mg 的钙化合物或其衍生物；

含量为约 0.4mg—约 5.0mg 的叶酸化合物或其衍生物；

含量为约 25mg—约 500mg 的维生素 C 化合物或其衍生物；

含量为约 10mg—约 500mg 的维生素 E 化合物或其衍生物；

含量为约 2,500IU—约 6,500IU 的维生素 A 化合物或其衍生物；

10 其中所述的第一和第二脂肪酸化合物的含量之和与所述的第三脂肪酸化合物的含量的重量比是约 1:0.5—1.5；和

所述的第一、第二和第三脂肪酸化合物的含量之和与所述的钙化合物或其衍生物的重量比是约 1:0.4—50。

15 50. 一种给绝经妇女用药的组合物，其中含有：

含量为约 10mg—约 1,000mg 的第一脂肪酸化合物，选自亚油酸化合物、它们的衍生物和其结合；

含量为约 10mg—约 1,000mg 的第二脂肪酸化合物，选自亚麻酸化合物、它们的衍生物和其结合；

20 含量为约 10mg—约 1,000mg 的第三脂肪酸化合物，选自二十二碳六烯酸化合物、 ω -3 脂肪酸、 ω -2 脂肪酸、它们的衍生物和其结合；

含量为约 400mg—约 2500mg 的钙化合物或其衍生物；

含量为约 0.4mg—约 5.0mg 的叶酸化合物或其衍生物；

含量为约 25mg—约 500mg 的维生素 C 化合物或其衍生物；

25 含量为约 10mg—约 500mg 的维生素 E 化合物或其衍生物；

含量为约 10mg—约 50mg 的维生素 B6 化合物或其衍生物；

含量为约 25mcg—约 75mcg 的维生素 B12 化合物或其衍生物；

含量为约 200 IU—约 625 IU 的维生素 D 化合物或其衍生物；

30 其中所述的第一和第二脂肪酸化合物的含量之和与所述的第三脂肪酸化合物的含量的重量比是约 1:0.5—1.5；和

所述的第一、第二和第三脂肪酸化合物的含量之和与所述的钙化合物或其衍生物的重量比是约 1:0.4—50。

51. 一种给绝经妇女用药的组合物，其中含有：

5 治疗绝经症状的生物活性物质；
含量为约 400mg—约 2500mg 的钙化合物或其衍生物；
含量为约 0.4mg—约 5.0mg 的叶酸化合物或其衍生物。

10 52. 权利要求 51 的组合物，其中所述的生物活性物质选自激素、甾族化合物、纤维、雌激素、孕激素、镇静-催眠剂、巴比妥类、苯并二氮杂草类、抗抑郁剂、安定药、镇静剂、骨质疏松治疗剂、抗血小板剂和它们的结合。

15 53. 权利要求 51 的组合物，其中所述非营养活性物质选自醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、可乐定、醋酸炔诺酮、乙炔雌二醇、结合型雌激素、天然雌激素、合成雌激素、雌二醇、孕酮、氯米芬、柠檬酸氯米芬、反克罗米芬、柠檬酸反克罗米芬、葱氯米芬、柠檬酸葱氯米芬芬、降钙素、乙酰水杨酸、氨基二膦酸盐、草药、草药衍生物、植物—化学衍生物、阿仑特罗、羟乙二磷酸盐、帛米酸盐、氯甲二磷
20 酸盐、替鲁膦酸盐、瑞西膦酸盐、伊拜膦酸盐和它们的结合。

54. 一种给药方案，其中包括：

25 第一剂型，含有在预定时期施用给绝经妇女的第一生物活性物质；
第二剂型，含有与所述的第一剂型同时施用给绝经妇女的第二生物活性物质；
其中所述的第一生物活性物质和所述的第二生物活性物质是不相容物质。

30 55. 权利要求 54 的给药方案，其中所述的第一剂型是软明胶胶囊，并且所述的第二剂型是片剂。

56. 权利要求 54 的给药方案，其中所述的第一生物活性物质或所述的第二生物活性物质可有效治疗绝经相关症状。

5 57. 权利要求 54 的给药方案，其中所述的第一和第二生物活性物质独立地选自：亚油酸化合物、亚麻酸化合物、二十二碳六烯酸化合物、 ω -2 脂肪酸化合物、 ω -3 脂肪酸化合物、维生素 A 化合物、复合维生素 B 化合物、维生素 C 化合物、维生素 D 化合物、维生素 E 化合物、激素、甾族化合物、纤维、雌激素、孕激素、镇静-催眠剂、10 巴比妥类、苯并二氮杂草类、抗抑郁剂、安定药、镇静剂、骨质疏松治疗剂、抗血小板，它们的衍生物和其结合。

. 58. 权利要求 54 的给药方案，其中所述的第一生物活性物质选 15 自疏水性化合物、烯属化合物、pH 敏感性化合物、需要无水环境的物质、酸性药物、泡腾片、明胶胶囊、季铵化合物和它们的结合；和其中所述的第二生物活性物质选自亲水性化合物、非烯属化合物、非 pH 敏感性化合物、需要非无水环境的物质、碱性药物、高含水量药物或剂型、醛、阴离子物质和它们的结合。

20 59. 权利要求 54 的给药方案，其中所述的第一生物活性物质是抗坏血酸、柠檬酸、叶酸、活性炭、明胶胶囊、胶质胶囊、konicin chloride、氯化乙基吡啶鎓，和其中所述的第二生物活性物质是氢氧化铝、碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钙、硝酸戊酯、甲醛、戊醛、皂、乙基吡啶鎓、硬脂酸钠和它们的结合。

25 60. 权利要求 54 的给药方案，其中所述的预定时期选自清晨、下午、傍晚、一昼夜、白天、夜晚、午夜、上午和下午。

30 61. 权利要求 54 的给药方案，其中所述的第一和第二剂型一起提供在凸泡包装中。

62. 权利要求 54 的给药方案，进一步包括有第三剂型，该剂型在预定时间之前或之后给绝经妇女用药。

5 63. 权利要求 62 的给药方案，其中所述预定时间前后的时间选自清晨、下午、傍晚、一昼夜、白天、夜晚、午夜、上午和下午。

64. 权利要求 54 的给药方案，其中第一剂型是含有必需脂肪酸化合物的软明胶胶囊，和第二剂型是主要含有碳酸钙的片剂。

10 65. 一种给绝经妇女提供营养补充的方法，其包括：

从绝经前发作时开始的阶段内给妇女施用必需脂肪酸化合物，所述的必需脂肪酸化合物选自：亚油酸化合物、亚麻酸化合物、二十二碳六烯酸化合物、 ω -3 脂肪酸化合物、 ω -2 脂肪酸化合物，它们的衍生物和其结合；

从绝经前发作时开始的阶段内给妇女施用约 400mg—约 2500mg 的钙化合物或其衍生物；

从绝经前发作时开始的阶段内给妇女施用 0.4mg—约 5.0mg 的叶酸化合物或其衍生物；和

20 其中所述必需脂肪酸化合物与所述钙化合物或其衍生物的重量比是约 1:0.4—250。

25 66. 权利要求 65 的方法，其中该方法还包括将维生素类化合物或其衍生物与所述的第一、第二和第三脂肪酸化合物一起提供给该妇女。

67. 权利要求 66 的方法，其中所述的维生素类化合物选自维生素 A 化合物、复合维生素 B 化合物、维生素 C 化合物、维生素 D 化合物、维生素 E 化合物，它们的衍生物和其结合。

68. 权利要求 67 的方法, 其中所述的维生素 C 化合物是以约 25mg
—约 500mg 的量存在于该组合物中。

5 69. 权利要求 67 的方法, 其中所述的维生素 E 化合物是以约 10mg
—约 400mg 的量存在于该组合物中。

70. 权利要求 65 的方法, 其中该方法进一步包括将矿物质化合
物或其衍生物与所述的第一、第二和第三脂肪酸化合物一起提供给该
妇女。

10

71. 权利要求 70 的方法, 其中所述的矿物质化合物选自铜、锌、
硒、镁、钼、生物黄酮类、锰、铬、碘、铁和它们的结合。

15

72. 权利要求 65 的方法, 其中该方法进一步包括给该妇女提供
非营养活性物质。

20

73. 权利要求 72 的方法, 其中所述的非营养活性物质选自激素、
甾族化合物、纤维、雌激素、孕激素、镇静-催眠剂、巴比妥类、苯并
二氮杂草类、抗抑郁剂、安定药、镇静剂、氨基二磷酸盐、草药、草
药衍生物、植物-化学衍生物、骨质疏松治疗剂、抗血小板剂和它们的
结合。

25

74. 权利要求 73 的方法, 其中所述的非营养活性物质选自醋酸
甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、可乐定、醋酸炔诺酮、乙炔雌二醇、结合
型雌激素、天然雌激素、合成雌激素、雌二醇、孕酮、氯米芬、柠檬
酸氯米芬、反克罗米芬、柠檬酸反克罗米芬、葱氯米芬、柠檬酸葱氯
米芬、乙酰水杨酸、降钙素、阿仑特罗、羟乙二磷酸盐、帛米酸盐、
氯甲二磷酸盐、替鲁膦酸盐、瑞西膦酸盐、伊拜膦酸盐和它们的结合。

30

75. 权利要求 65 的方法, 其中该方法特别适合满足绝经妇女的

营养需求。

76. 权利要求 65 的方法，其中该方法特别适合治疗与绝经有关的病症。

5

77. 权利要求 65 的方法，其中所述的方法特别适合使该妇女最大限度地维持神经系统正常状态。

10 78. 权利要求 65 的组合物，其中所述的第一、第二和第三脂肪酸分别是以口服剂型提供。

79. 权利要求 65 的组合物，其中该口服剂型选自：即时释放、延长释放、脉冲释放、延迟释放、控释和其结合。

15 80. 权利要求 65 的组合物，其中该口服剂型选自可咀嚼片、速溶片、泡腾片、硬明胶胶囊、软明胶胶囊、重构颗粒、微粒剂、混悬剂、酏剂、囊形片、加强食品、布丁、酸乳酪、明胶、谷类和它们的结合。

20 81. 权利要求 65 的组合物，其中所述的第一、第二和第三脂肪酸各自在 24 小时的时间内施用一次。

82. 权利要求 65 的组合物，其中所述的第一、第二和第三脂肪酸各自在 24 小时的时间内至少施用二次。

25

83. 权利要求 65 的方法，其中所述的第一、第二和第三脂肪酸各自在 24 小时内以不均等剂量施用。

30 84. 权利要求 65 的方法，其中所述的钙化合物或其衍生物在 24 小时的时间内施用一次。

85. 权利要求 65 的组合物，其中所述的钙化合物或其衍生物在 24 小时的时间内至少施用二次。

5 86. 权利要求 65 的方法，其中所述的钙化合物或其衍生物在 24 小时内以不均等剂量施用。

87. 权利要求 65 的方法，其中该方法抑制骨质损失。

10 88. 权利要求 65 的方法，其中该方法可预防绝经妇女体内必需脂肪酸的缺乏。

89. 权利要求 65 的方法，其中该方法进一步包括提供指示所述第一、第二和第三脂肪酸化合物给药时间阶段的标记。

15 90. 权利要求 65 的方法，其中该方法进一步包括治疗性疗法或治疗方案。

20 91. 权利要求 65 的方法，其中所述的治疗性疗法或治疗方案用于治疗与绝经有关的症状。

92. 权利要求 65 的方法，进一步包括利用下列给药方式给绝经妇女施用非营养活性物质，所述的给药方式选自口服、注射、经皮、可吸入、经颊、阴道、泌尿道和肛门。

25 93. 权利要求 65 的方法，其中所述的非营养活性物质是以凸泡包装提供。

30 94. 一种在减轻与绝经有关症状的同时给绝经妇女提供营养补充的方法，其中包括：

将脂肪酸化合物施用给处于绝经发作开始阶段内的妇女，该脂肪酸化合物选自亚油酸化合物、亚麻酸化合物、二十二碳六烯酸化合物、 ω -3 脂肪酸、 ω -2 脂肪酸，它们的衍生物和其结合；
5 给该妇女施用约 400mg—2500mg 的钙化合物或其衍生物；和
给该妇女施用非营养活性物质。

95. 权利要求 94 的方法，其进一步包括施用叶酸。

10 96. 一种在减轻与绝经有关症状的同时给绝经妇女提供营养补充的方法，其中包括：

将第一脂肪酸化合物施用给处于绝经发作开始阶段内的妇女，所述的第一脂肪酸化合物选自亚油酸化合物，它们的衍生物和其结合；

将第二脂肪酸化合物施用给处于绝经发作开始阶段内的妇女，所述的第二脂肪酸化合物选自亚麻酸化合物，它们的衍生物和其结合；

15 将第三脂肪酸化合物施用给处于绝经发作开始阶段内的妇女，该第三脂肪酸化合物选自二十二碳六烯酸化合物、 ω -3 脂肪酸、 ω -2 脂肪酸，它们的衍生物和其结合，和所述的第三脂肪酸化合物与所述的第一和第二脂肪酸化合物一起提供给该妇女；

给该妇女施用约 400mg—2500mg 的钙化合物或其衍生物；

20 给该妇女施用非营养活性物质；

其中所述的第一和第二脂肪酸化合物的含量之和与所述的第三脂肪酸化合物的含量的重量比约 1:0.5—1.5；和

所述的第一、第二和第三脂肪酸化合物的含量之和与该钙化合物或其衍生物的含量的重量比约 1:0.4—50。

25

30 97. 权利要求 96 的方法，其中所述的非营养活性物质选自激素、甾族化合物、纤维、雌激素、孕激素、镇静-催眠剂、巴比妥类、苯并二氮杂草类、抗抑郁剂、安定药、镇静剂、抗风湿剂、草药、草药衍生物、氨基二膦酸盐、植物-化学衍生物、骨质疏松治疗剂、抗血小板剂和它们的结合。

98. 权利要求 96 的方法，其中所述的非营养活性物质选自醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、可乐定、醋酸炔诺酮、乙炔雌二醇、结合型雌激素、天然雌激素、合成雌激素、雌二醇、孕酮、氯米芬、柠檬酸氯米芬、反克罗米芬、柠檬酸反克罗米芬、葱氯米芬、柠檬酸葱氯米芬、乙酰水杨酸、降钙素、阿仑特罗、羟乙二磷酸盐、帛米酸盐、氯甲二磷酸盐、替鲁膦酸盐、瑞西膦酸盐、伊拜膦酸盐和它们的结合。

99. 一种延缓绝经发作的方法，其包括：

在绝经前给该妇女施用必需脂肪酸，所述的脂肪酸选自亚油酸化合物、亚麻酸化合物、二十二碳六烯酸化合物、 ω -3 脂肪酸化合物、 ω -2 脂肪酸化合物，它们的衍生物和其结合；

其中所述的必需脂肪酸是以足以延缓绝经发作的量使用。

100. 一种减小早发绝经可能性的方法，其包括：

在绝经之前给该妇女施用必需脂肪酸，所述的脂肪酸选自亚油酸化合物、亚麻酸化合物、二十二碳六烯酸化合物、 ω -3 脂肪酸化合物、 ω -2 脂肪酸化合物，它们的衍生物和其结合；

其中所述的必需脂肪酸是以足够降低早发绝经的危险性的量施用。

101. 一种给绝经前妇女或绝经妇女提供营养补充的方法，其中包括：

给该绝经前妇女或绝经妇女施用治疗绝经症状的生物活性物质；

给该绝经前妇女或绝经妇女施用约 400mg—约 25000mg 量的钙化合物或其衍生物；和

给该绝经前妇女或绝经妇女施用约 0.4mg—约 5.0mg 量的叶酸化合物或其衍生物。

绝经妇女用制剂

5 发明背景

发明领域

本发明涉及绝经前妇女和绝经妇女使用的、目的在于提供营养支持和/或减轻绝经症状的新组合物，以及使用该组合物的方法。

10 有关现有技术

绝经期，妇女生命期中由生育期向无生育力期的过渡期，其特征主要是月经的停止。然而，绝经期来临要比简单失去生殖能力更加有预兆，因为它与多种急性和慢性病症有关。绝经综合征包括许多由雌性机体内激素失衡和营养缺乏导致的不同且常常是非常痛苦的症状。

15

热潮红和血管收缩不稳定性继发的出汗影响着 75% 的妇女。常见的是疲劳、失眠、易激动和神经过敏的心理学和情绪症状。因复发性热潮红失调导致的睡眠缺乏可以导致疲劳和易激怒性。还可能出现头晕、感觉异常以及心悸和心动过速的心脏症状；心脏病的发生率增高。
20 其他常见症状包括恶心、便秘、腹泻、关节痛和肌痛。The Merck Manual, 1793 (16th Ed.1992)。

25

绝经期的特征还在于骨质疏松症，或骨密度的损失，导致骨折和脊柱脱位增多。骨损失从 35 岁左右开始。在绝经期间这种损失加快，其一般出现在 45 岁至 55 岁左右。骨质在绝经期后每年平均损失 1-2%。原发位置是脊椎，其出现前方萎缩导致佝偻和背痛；原发位置还有髋部和手腕。The Merck Manual 1793 (16th Ed. 1992)。骨质疏松症在数十年来有所发展并且涉及峰骨质，也涉及骨损失的程度。

30

雌激素替代疗法已用于减轻绝经症状。The Merck Manual 1793

(16th Ed. 1992)。然而，雌激素疗法并不是没有其局限性。在一些情况下，雌激素疗法的副作用可以相当严重。这些副作用包括某些癌症的高危性，如乳腺癌。雌激素还牵涉某些子宫内膜癌。虽然用孕激素治疗业已显示出可以对抗上述副作用，但用雌激素-孕激素方案治疗的绝经后妇女常常出现不期望的子宫出血。此外，单独激素疗法不足以满足妇女在其生命的整个期间内多变且增高的营养需求。足够的营养摄取也是必要的。

适当的营养摄取对于绝经妇女逐渐变得至关重要。譬如，足够的钙摄取可以预防骨质疏松症。而且，某些维生素和矿物质能够提高钙的吸收和利用。然而，虽然维生素和矿物质补剂向妇女提供钙是所属领域公知的，但常规补剂无法满足绝经妇女的其他营养需求。具体地说，常规补剂缺少某些脂肪酸，其尤其适用于治疗绝经期妇女中常出现的疲劳或倦怠的症状。脂肪酸是支持生命活动所必需的，因为机体是由甘油三酯产生大多数能量，甘油三酯是一个分子的甘油与三个分子的脂肪酸。特别是亚油酸和亚麻酸两种脂肪酸，其对于机体机能是不可缺少。在营养补剂中包含上述两种脂肪酸特别重要，因为他们不是由机体产生的，而是必须由食物供给。然而，常规营养补剂难以含有上述两种脂肪酸。

20

脂肪酸以多种形式和多种目的使用业已公开。Horrobin 等公开了子宫内膜异位的预防或治疗方法，其中以有效量的一种或两种 γ -亚麻酸和/或二高- γ -亚麻酸施用给妇女。具体来说，所述的脂肪酸可以以酸本身的形式或作为酯、酰胺、盐或任何其他能够在体内转化为该酸的官能衍生物形式给药，并且可以来源于天然或合成来源。

25

Maxson 等在 U. S. 专利 No. 4,900,734 中公开了含有雌二醇和孕酮的口服给药的药物组合物。具体而言，该药物组合物含有雌二醇，其溶于含微粉化孕酮的混悬液的油载体内。而且，该油载体含有大量的多元不饱和脂肪酸的甘油酯。具体而言，据描述亚油酸和亚麻酸是特

30

别有效的多元不饱和脂肪酸。这些甾族化合物的结合给药据称在绝经妇女的治疗中是有效的激素替代疗法。

5 Cohen 在 U. S. 专利 No. 4,945,103 中公开了治疗患有绝经期综合征(PMS)的妇女的方法，该方法包括给予足够剂量的褪黑激素以减轻与 PMS 有关的症状。具体而言，Cohen 公开了孕激素可以和褪黑激素结合。此外，褪黑激素可以经口服、经非肠道或以植入物的形式给药。Cohen 具体公开了 PMS 可能与在维生素 B 复合物，尤其是维生素 B1(pyroxidine)或必需脂肪酸，尤其是亚麻酸方面的营养缺乏有关。

10

Horrobin 在 U. S. 专利 No. 5,380,757 中公开一种外阴营养不良改变和/或阴道干燥的治疗方法，其药物含有 γ -亚麻酸(GIA)和/或二高- γ -亚麻酸 (DGIA)，并任选地含有 n-6 或 n-3 系列的其他必需脂肪酸。Horrobin 报告了饮食中缺乏亚油酸可以造成皮肤的萎缩和过度角化。

15

20 Miyamoto 等在 U. S. 专利 No. 5,461,170 中公开了含有支链饱和脂肪酸和/或肉豆蔻酸基团的甘油酯制剂，其用于液体油和/或固体化妆品中。具体而言，Miyamoto 等描述了具有混合酸基、通过在脂肪酶的存在下用多元醇和支链脂肪酸的偏酯与直链脂肪酸或其低级醇酯反应制备的多元醇脂肪酸酯。所得的甘油酯混合物含有大量的具有支链的饱和脂肪酸基和支链的脂肪酸基的甘油二酯。该参考文献没有具体描述亚油酸或亚麻酸和/或绝经期。

25 Sultenfuss 在 U. S. 专利 No. 5,514,382 中公开了妇女用的日用维生素和矿物质补剂，其中含有维生素 A、 β -胡萝卜素、烟酸、核黄素、泛酸、吡哆辛、维生素 B12、生物素、对氨基苯甲酸、肌醇、胆碱、钙、铬、铜、碘、铁、镁、锰、钼、硒、锌，和生物黄酮类。对于年龄在 40 岁左右的妇女来说，铁是可有可无的。

30

Shylankevich 在 U. S. 专利 No. 5,569,459 中公开了含有多种维生

素、矿物质和草药提取物的组合物，其能够用来缓解绝经期综合征、绝经障碍，和促进雌激素生成。具体而言，本发明涉及含有天然异黄酮类的大豆植物雌激素的药物组合物和食物补剂。

5 《Vitamins For Women》公开了针对 40 岁左右妇女的钙/维生素/矿物质补充程序。具体而言，“40 左右”用的配方公开了含有一种组合物，其中含有日用和夜用配方的成分，它“确保更好的实用性和吸收性”。*Physicians's Desk Reference for Nonprescription Drugs, (9th Ed., 1988)* 718。

10

然而，以往公开的制剂在许多原因上不充分。特别是，现有制剂无一含有特别能够满足绝经前和绝经妇女的需求量的关键成分，例如必需脂肪酸或钙。此外，现有制剂没有公开多种成分彼此之间的比例的重要性。因此，需要配制具体为满足绝经妇女要求的制剂。此外，15 需要特别适合绝经前和绝经妇女要求的给药方案。

15

发明概述

本发明的组合物通过提供所述的制剂和给药方案克服了当前所使用的营养补剂的缺陷，其特别适合于绝经前、绝经期间和绝经后的妇女。本发明的组合物以严格比例和含量含有多种成分(如脂肪酸)的新20 的组合形式，其中任选地结合了多种维生素和矿物质。

20

本发明的一种实施方式是施用给绝经妇女的组合物，其中含有：25 含量为约 10mg—1,000mg 的必需脂肪酸化合物，选自：亚油酸化合物、亚麻酸化合物、二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid)化合物、ω—3 脂肪酸化合物、ω-2 脂肪酸化合物，它们的衍生物和其结合；

含量约 400mg—约 2500mg 的钙化合物或其衍生物；

含量为约 0.4mg—约 5.0mg 的叶酸化合物或其衍生物；和

30

其中在单或多剂量单位中必需脂肪酸化合物与钙化合物或其衍生

物的重量比是约 1:0.4—250。

本发明的另一实施方式是一种施用给绝经妇女的组合物，其含有：

含量为约 10mg—约 1,000mg 的第一脂肪酸化合物，选自亚油酸
5 化合物，它们的衍生物和其结合；

含量为约 10mg—约 1,000mg 的第二脂肪酸化合物，选自亚麻酸
化合物，它们的衍生物和其结合；

含量为约 10mg—约 1,000mg 的第三脂肪酸化合物，选自二十二
碳六烯酸化合物， ω -3 脂肪酸， ω -2 脂肪酸，它们的衍生物和其结合；

10 含量为约 400mg—约 2500mg 的钙化合物或其衍生物；

含量为约 0.4mg—约 5.0mg 的叶酸化合物或其衍生物；

其中所述的第一和第二脂肪酸化合物的含量之和与第三脂肪酸化
合物的含量的重量比是约 1: 0.5—1.5；和

其中所述的第一、第二和第三脂肪酸化合物的含量之和与所述的
15 钙化合物或其衍生物的含量的重量比是约 1: 0.4—50。

本发明的另一实施方式是一种给予绝经妇女的组合物，其含有：

含量为约 10mg—约 1,000mg 的第一脂肪酸化合物，选自亚油酸
化合物，它们的衍生物和其结合；

含量为约 10mg—约 1,000mg 的第二脂肪酸化合物，选自亚麻酸
化合物，它们的衍生物和其结合；

含量为约 10mg—约 1,000mg 的第三脂肪酸化合物，选自二十二
碳六烯酸化合物， ω -3 脂肪酸， ω -2 脂肪酸，它们的衍生物和其结合；

含量为约 400mg—约 2500mg 的钙化合物或其衍生物；

25 含量为约 0.4mg—约 5.0mg 的叶酸化合物或其衍生物；

含量为约 25mg—约 500mg 维生素 C 化合物或其衍生物；

含量为约 10mg—约 500mg 的维生素 E 化合物或其衍生物；

其中所述的第一和第二脂肪酸化合物的含量之和与所述的第三脂
肪酸化合物的含量的重量比是约 1:0.5—1.5；和

30 其中所述的第一、第二和第三脂肪酸化合物的含量之和与所述的

钙化合物或其衍生物的含量的重量比是约 1:0.4—50。

本发明的另一实施方式是一种给予绝经妇女的组合物，其含有：

5 含量为约 10mg—约 1,000mg 的第一脂肪酸化合物选自亚油酸化
合物，它们的衍生物和其结合；

含量为约 10mg—约 1,000mg 的第二脂肪酸化合物，选自亚麻酸
化合物，它们的衍生物和其结合；

10 含量为约 10mg—约 1,000mg 的第三脂肪酸化合物，选自二十二
碳六烯酸化合物， ω -3 脂肪酸， ω -2 脂肪酸，它们的衍生物和其结合；

含量为约 400mg—约 2500mg 的钙化合物或其衍生物；

含量为约 0.4mg—约 5.0mg 的叶酸化合物或其衍生物；

含量为约 25mg—约 500mg 的维生素 C 化合物或其衍生物；

含量为约 10mg—约 500mg 的维生素 E 化合物或其衍生物；

含量为约 2,500IU—约 6,500IU 的维生素 A 化合物或其衍生物；

15 其中所述的第一和第二脂肪酸化合物的含量之和与所述的第三脂
肪酸化合物的含量的重量比是约 1:0.5—1.5；和

其中所述的第一、第二和第三脂肪酸化合物的含量之和与所述的
钙化合物或其衍生物的含量的重量比是约 1: 0.4—50。

20 本发明的另一实施方式是一种给予绝经妇女的组合物，其含有：

含量为约 10mg—约 1,000mg 的第一脂肪酸化合物，选自亚油酸化
合物，它们的衍生物和其结合；

含量为约 10mg—约 1,000mg 的第二脂肪酸化合物，选自亚麻酸
化合物，它们的衍生物和其结合；

25 含量为约 10mg—约 1,000mg 的第三脂肪酸化合物，选自二十二
碳六烯酸化合物， ω -3 脂肪酸， ω -2 脂肪酸，它们的衍生物和其结合；

含量为约 400mg—约 2500mg 的钙化合物或其衍生物；

含量为约 0.4mg—约 5.0mg 的叶酸化合物或其衍生物；

含量为约 25mg—约 500mg 的维生素 C 化合物或其酯衍生物；

30 含量为约 10mg—约 500mg 的维生素 E 化合物或其衍生物；

含量为约 10mg—约 50mg 的维生素 B6 化合物或其衍生物;

含量为约 25 mcg—约 75 mcg 的维生素 B12 化合物或其衍生物;

含量为约 200IU—约 625IU 的维生素 D 化合物或其衍生物;

其中所述的第一和第二脂肪酸化合物的含量之和与所述的第三脂

5 脂肪酸化合物的含量的重量比是约 1: 0.5—1.5; 和

其中所述的第一、第二和第三脂肪酸化合物的含量之和与所述的钙化合物或其衍生物的含量的重量比是约 1: 0.4—50。

本发明的又一实施方式是一种给予绝经妇女的组合物，其含有:

10 治疗绝经症状的生物活性物质;

含量为约 400mg—约 2500mg 的钙化合物或其衍生物;

含量为约 0.4mg—约 5.0mg 的叶酸化合物或其衍生物。

本发明的另一实施方式是一种给药方案，其包括:

15 第一剂型，含有在预定时间内施用给绝经妇女的第一生物活性物质;

第二剂型，含有与所述的第一剂型同时施用给绝经妇女的第二生物活性物质;

其中所述的第一生物活性物质和所述的第二生物活性物质是不相
20 容物质。

本发明的另一实施方式是一种给绝经妇女提供营养补充的方法，
其包括:

从绝经发作开始的阶段内给妇女施用必需脂肪酸化合物，所述的
25 必需脂肪酸化合物选自亚油酸化合物、亚麻酸化合物、二十二碳六烯
酸化合物、 ω -3 脂肪酸化合物、 ω -2 脂肪酸化合物，它们的衍生物和
其结合;

从绝经发作开始的阶段内给妇女施用约 400mg—约 2500mg 的钙
化合物或其衍生物;

30 从绝经发作开始的阶段内给妇女施用约 0.4mg—约 5.0mg 的叶酸

化合物或其衍生物；和

其中必需脂肪酸化合物与钙化合物或其衍生物的重量比是约 1:0.4—250。

5 本发明的另一实施方式是一种向绝经妇女提供营养补充的方法，其包括：

将第一脂肪酸化合物施用给处于绝经发作开始阶段内的妇女，所述的第一脂肪酸化合物选自亚油酸化合物，它们的衍生物和其结合；

10 将第二脂肪酸化合物施用给处于绝经发作开始阶段内的妇女，所述的第二脂肪酸化合物选自亚麻酸化合物，它们的衍生物和其结合；

将第三脂肪酸化合物施用给处于绝经发作开始阶段内的妇女，该第三脂肪酸化合物选自二十二碳六烯酸化合物、 ω -3 脂肪酸、 ω -2 脂肪酸、它们的衍生物和其结合，并且所述的第三脂肪酸化合物与所述的第一和第二脂肪酸化合物一起提供给该妇女；

15 将约 400mg—约 2500mg 的钙化合物或其衍生物施用给该妇女；

其中所述的第一和第二脂肪酸化合物的含量之和与所述的第三脂肪酸化合物的含量的重量比是约 1: 0.5—1.5；和

其中所述的第一、第二和第三脂肪酸化合物的含量之和与该钙化合物或其衍生物的含量的重量比是约 1:0.4—50。

20

本发明的另一实施方式是一种减轻与绝经有关的症状并同时给绝经妇女提供营养补充的方法，其包括：

将第一脂肪酸化合物施用给处于绝经发作开始阶段内的妇女，所述的第一脂肪酸化合物选自亚油酸化合物，它们的衍生物和其结合；

25

将第二脂肪酸化合物施用给处于绝经发作开始阶段内的妇女，该第二脂肪酸化合物选自亚麻酸化合物，它们的衍生物和其结合；

将第三脂肪酸化合物施用给处于绝经发作开始阶段内的妇女，该第三脂肪酸化合物选自二十二碳六烯酸化合物、 ω -3 脂肪酸、 ω -2 脂肪酸、它们的衍生物和其结合，并且所述的第三脂肪酸化合物与所述的第一和第二脂肪酸化合物一起提供给妇女；

30

将约 400mg—2500mg 的钙化合物或其衍生物施用给该妇女；

给该妇女施用治疗剂；

所述的第一和第二脂肪酸化合物的含量之和与所述的第三脂肪酸化合物的含量的重量比是约 1:0.5—1.5；和

5 所述的第一、第二和第三脂肪酸化合物的含量之和与该钙化合物或其衍生物的含量的重量比是约 1: 0.4 to 50。

本发明的另一实施方式是一种延迟绝经期开始的方法，其包括：
在绝经期之前给妇女施用必需脂肪酸，所述的脂肪酸选自亚油酸化合物，
10 亚麻酸化合物，二十二碳六烯酸化合物， ω -3 脂肪酸化合物， ω -2 脂肪酸化合物，它们的衍生物和其结合；其中该必需脂肪酸是以足
够延迟绝经期启动的量给药。

15 另一实施方式是在减轻与绝经期有关症状的同时给绝经妇女提供营养补充的方法，其包括：

将脂肪酸化合物施用给处于绝经发作开始阶段内的妇女，所述的脂肪酸化合物选自亚油酸化合物、亚麻酸化合物、二十二碳六烯酸化合物、 ω -3 脂肪酸、 ω -2 脂肪酸，它们的衍生物和其结合；

将约 400mg—2500mg 的钙化合物或其衍生物施用给该妇女；

20 并且将非营养活性物质施用给该妇女。

另一实施方式是减缓早发绝经的可能性的方法，其包括：在绝经期之前给妇女施用必需脂肪酸，该脂肪酸选自亚油酸化合物，亚麻酸化合物，二十二碳六烯酸化合物， ω -3 脂肪酸化合物， ω -2 脂肪酸化合物，它们的衍生物和其结合；其中所述的必需脂肪酸是以足够降低早发绝经的危险性的量给药。

30 另一实施方式是一种给绝经前妇女或绝经妇女提供营养补充的方法，其包括：给绝经前妇女或绝经妇女施用治疗绝经症状的生物活性物质；给该绝经前妇女或绝经妇女施用约 400mg—约 2500mg 量的钙

化合物或其衍生物;和给该绝经前妇女或绝经妇女施用约 0.4mg—约 5.0mg 量的叶酸化合物或其衍生物。

发明详述

5 本文中, "绝经妇女"是指任何经历卵巢衰竭的妇女。卵巢衰竭可以通过对低雌激素水平(雌二醇)或升高的促性腺激素水平(促卵泡激素)的血液试验测定。当绝经发生时, 它始终持续存在于该妇女的生活中。术语"绝经"还包括绝经期后或绝经后其。术语"绝经"还包括自然绝经和人为绝经。

10 "绝经前妇女"是指任何处于绝经开始之前 5 年阶段内的妇女。

"营养储备"是指维生素、矿物质和其他可以被绝经妇女利用的营养素的水平。

15 "营养状况"是指存在或不存在任何营养缺乏, 或换言之, 生理性营养要求得到满足从而达到避免这种营养缺乏的程度。

20 "最佳神经发育"是指可以经过自然过程而不采用非天然物质或方法(如药物、手术等)达到神经发育的最高程度。

25 "生物活性物质"是指任何一种或多种物质, 包括药物、活性治疗物、代谢物、药剂、维生素, 或矿物质; 任何用于治疗、预防、诊断、治愈或减轻疾病或病症的物质; 任何可以影响解剖学构造或生理机能的物质; 或任何改变外部作用对动物的影响效果的物质; 或它们的代谢物, 在本文中, "生物活性物质"包括术语"活性物质", "治疗物", "试剂", "活性剂", "药物", "药疗", "药品", "药", 和其他类似术语。

30 "非营养活性剂"是指任何一种或多种物质, 包括药物、活性治疗

物、代谢物或药剂；或任何其他用于治疗、预防、诊断、治愈或减轻疾病或病症的物质；任何影响解剖学构造或生理机能的物质；或任何改变外部作用对动物的影响效果的物质；或它们的代谢物；并且在本文中，它不是维生素、矿物质，或任何其他营养性化合物或组合物。

5

"特殊生理需求"是指一类人群，如绝经妇女、绝经前妇女、绝经后妇女等对一定水平的某些营养素不同于其他群体的独特要求。

"生物可接受"是指对于人体消耗来说是安全的。

10

"存储不相容性物质"是指由于以有害方式相互作用而无法共同配制在单剂量单位中或储藏在一起直接接触的物质，以及由于剂量的总和导致该单剂量单位过大以致难以吞咽而无法共同配制在单剂量单位中的物质。该术语也指可以直接接触储藏的物质，但其中的一种物质优选制剂成对另一种物质是不适宜或不相容的剂型。存储不相容性还指两种或更多种物质中至少一种物质是处方物质，且至少一种物质是非处方物质。

15
20

"存储不相容性"是指定义如上的存储不相容性物质之间存在的状况。

25

本发明的目的组合物提供多种特有的新的和意外的有益效果。第一，该制剂保证给处于绝经期内的妇女提供足够的能量。第二，该制剂使绝经妇女维持足够的脂肪酸储备以供其将来的使用。第三，该脂肪酸使绝经妇女最大限度地维持神经的正常状态。第四，当在绝经之前合理给药时，本发明组合物使妇女有备于其机体发生的递增生理要求和应激。此外，本发明组合物给处于绝经的早期阶段(称作绝经前)的妇女提供营养补充。最后，本发明组合物有助于减小绝经相关性失调以及由此类失调导致的症状的危险性。

30

本发明的目的部分是基于发现了，当含有一定量和比例的某些脂肪酸的组合物在妇女绝经之前、期间或之后施用时，该妇女应获得最佳的营养补充。特别是，当事实上经历绝经症状时，或恰好在一般认为是绝经期之前，补充一个时期的含有下述制剂的绝经妇女饮食将能够使该妇女具有具备足够的必需脂肪酸用于当前和未来的使用。脂肪酸补充也可以进一步含有维生素和矿物质，从而给绝经妇女带来附加的保健益处。除了有益于人体以外，本发明也可有益于非人类哺乳动物。本发明的组合物可以以动物饲料、丸剂形式或适于此类哺乳动物的其他适宜剂型给予该哺乳动物。

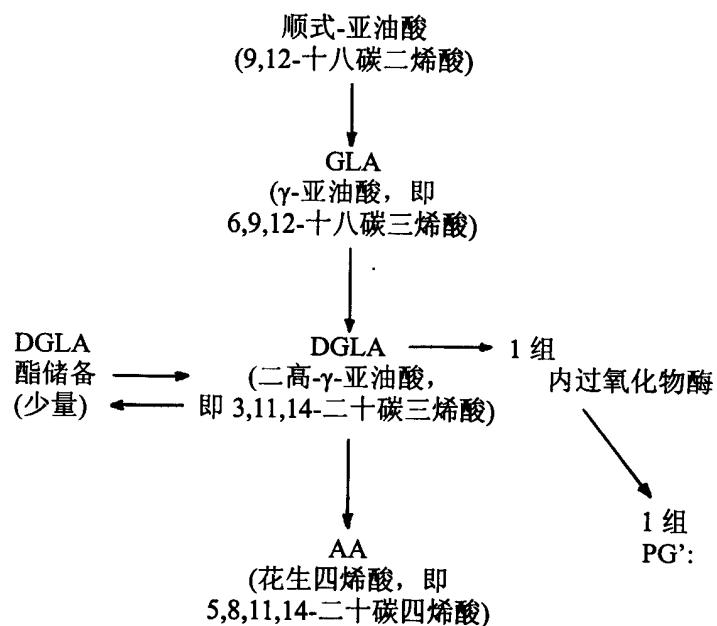
10

15

不受任何理论的限制，本发明组合物在一种或多种自然生物途径中促进或发挥关键作用。譬如，花生四烯酸级联可以在支持和维持绝经妇女健康中起重要作用。具体而言，在花生四烯酸级联中，亚油酸首先转化为 γ -亚麻酸，并且随后进一步转化为其他的代谢物，如二高- γ 亚麻酸和花生四烯酸，其分别是1和2类前列腺素的前体，如下所示：

20

25



30

本发明组合物可以含有必需脂肪酸化合物。该脂肪酸化合物可以

是亚油酸化合物，其衍生物或亚油酸和/或亚油酸衍生物的任何结合。
脂肪酸化合物可以是亚麻酸化合物，其衍生物和/或亚麻酸和/或亚油
酸衍生物的结合。脂肪酸化合物也可以是二十二碳六烯酸化合物， ω -
3 脂肪酸化合物， ω -2 脂肪酸化合物，其衍生物或其结合。该脂肪酸
5 也可以是上述脂肪酸的任意结合。

优选地，该脂肪酸化合物是以约 10mg—约 1,000mg 的量存在于
组合物中。更优选地，该脂肪酸化合物独立于其他脂肪酸化合物以约
15mg—约 200mg 的量存在于组合物中。甚至更加优选，该脂肪酸化
10 合物独立于其他脂肪酸化合物以约 20mg—约 100mg 的量存在于组合
物中。特别优选地，该脂肪酸化合物独立于其他脂肪酸化合物以约 25mg
—约 50mg 的量存在于组合物中。

三种脂肪酸化合物彼此可以以严格比例存在于本发明组合物中。
15 优选地，所述的第一和第二脂肪酸化合物的含量之和与所述的第三脂
肪酸化合物的含量的重量比是约 1:0.5—1.5。更优选，所述的第一和
第二脂肪酸化合物的含量之和与所述的第三脂肪酸化合物的含量的重
量比是约 1: 0.7—1.3。甚至更优选，所述的第一和第二脂肪酸化合物
20 的含量之和与所述的第三脂肪酸化合物的含量的重量比是约 1: 0.9—
1.2。特别优选地，所述的第一和第二脂肪酸化合物的含量之和与所述
的第三脂肪酸化合物的含量的重量比是约 1: 0.9—1.1。

本发明的组合物可以掺合任何可以与必需脂肪酸反应形成生物化
学活性化合物的化合物。优选，所述的化合物是满足营养要求的化合
25 物，例如但不限于：神经鞘磷脂，髓磷脂，其衍生物和其结合。

用于本发明中的脂肪酸化合物衍生物的具体种类包括，但不限于，
亚油酸的磷脂酯，亚油酸的醚，亚油酸的甾族衍生物，亚麻酸的
磷脂酯，亚麻酸的醚，亚麻酸的甾族衍生物和它们的结合。

用于本发明中的脂肪酸化合物的非限定实例包括但不限于，亚油酸的磷脂酰胆碱酯，亚油酸的磷脂酰醚，亚油酸的 sopolsterol 酯，亚麻酸的磷脂酰胆碱酯，亚麻酸的磷脂酰醚，亚麻酸的 sopolsterol 酯和它们的结合。

5

本发明的组合物含有钙化合物，其衍生物或者钙化合物和其衍生物的任何结合。优选，该钙是以约 400mg—约 2500mg 的量存在于该组合物中。更优选，所述的钙是以约 600mg—约 1,800mg 的量存在于组合物中。甚至更优选，所述的钙是以约 800mg—约 1600mg 的量存在于组合物中。特别优选的，所述的钙是以约 1,000mg—约 1,400mg 的量存在于组合物中。

10

总的脂肪酸与总的钙含量的比例在本发明中是一个关键特征。

15

当存在三种脂肪酸化合物时，优选以第一，第二和第三脂肪酸化合物的含量之和与所述的钙化合物或其衍生物的含量的重量比是约 1:0.4—50 存在。更优选，第一，第二和第三脂肪酸化合物的含量之和与所述的钙化合物或其衍生物的含量的重量比是约 1:4—20。甚至更优选，第一，第二和第三脂肪酸化合物的含量之和与所述的钙化合物或其衍生物的含量的重量比是约 1:7—15。特别优选的，第一，第二和第三脂肪酸化合物的含量之和与所述的钙化合物或其衍生物的含量的重量比是约 1:10—14。

20

25

30

本发明的脂肪酸可以使用其本身或使用其生物可接受和生理等效衍生物，例如详述如下。提及任何脂肪酸时(包括在权利要求书中提及时)，应考虑包括所述脂肪酸的衍生物形式。等效物是通过进入到机体内的生物合成途径中、由其与所述酸本身或其天然甘油酯的效果相当的证据来验证。因此，有效衍生物的间接鉴定是通过其具有脂肪酸本身在体内的有价值效果，例如，使 γ -亚麻酸向二高- γ -亚麻酸的转化并且继续向花生四烯酸的转化，这些可以通过其在血液、身体脂肪或其

他组织中浓度的气相色谱分析、经过标准技术直接测定，这是本发明所属领域普通技术人员熟知的。

本发明中所用的亚油酸的衍生物包括，但不限于，亚油酸的盐，
5 亚油酸的碱盐，亚油酸的酯和它们的结合。本发明中所用的亚麻酸的衍生物包括，但不限于，亚麻酸的盐，亚麻酸的碱盐，亚麻酸的酯和它们的结合。所述的盐和碱加成盐在此是指那些常用的可药用有机或无机盐。非限定实例的亚麻酸包括 γ -亚油酸和二高- γ -亚麻酸。

10 本发明的脂肪酸可以来自任何来源，包括但不限于，天然或合成油、脂肪、蜡或它们的结合。此外，所述的脂肪酸在本文中可以衍生自，但不限于非氢化油、部分氢化油、完全氢化油或它们的结合。脂肪酸的非限定实例来源包括种子油、鱼或海产油、芸苔(canola)油、植物油、红花油、向日葵油、水田芥籽油、芥菜籽油、橄榄油、芝麻油、
15 大豆油、玉米油、花生油、棉籽油、米糠油、babassu nut 油、棕榈油、low erucic rapeseed oil、棕榈仁油、白羽扇豆油、椰油、亚麻子油、月见草油、西蒙得木油、牛油、黄油、鸡脂肪、猪脂、牛乳脂、shea 奶油或其结合。具体非限定实例鱼或海产油源包括牡蛎油、金枪鱼油、鲭鱼油、鲑鱼油、鲱鱼、鱈鱼、青鱼、鳟鱼、沙丁鱼油或它们的结合。
20 优选地，该脂肪酸的来源是鱼或海产油、大豆油或亚麻子油。

钙化合物包括，但不限于任何公知的钙补剂，例如碳酸钙、硫酸钙、氧化钙、氢氧化钙、钙磷灰石、柠檬酸-苹果酸钙、骨粉、牡蛎壳、葡萄糖酸钙、乳酸钙、磷酸钙、乙酰丙酸钙等。钙化合物的衍生物，在本文中，包括但不限于钙的盐、钙的碱盐、钙的酯，和它们的结合。所述的盐和碱盐在此是指那些常用的药用可接受的有机或无机盐。本发明的钙可以来自任何来源，不限于此。

叶酸也可以含在本发明的组合物中。优选地，叶酸以约 0.4mg—
30 约 5.0mg 的量存在。更优选，叶酸以约 0.6mg—约 1.3mg 的量存在。

甚至更优选，叶酸以约 0.8mg—约 1.2mg 的量存在。首选，叶酸以约 0.9mg—约 1.1mg 的量存在。

本发明组合物可以任选地含有附加维生素和生物可接受矿物质。
5 含在本发明组合物中的非限定实例维生素和生物可接受矿物质和其衍生物包括维生素 A、B 维生素、维生素 C、维生素 D、维生素 E、维生素 K、铁、钙、镁、钾、铜、铬、锌、钼、碘、硼、硒、锰、生物黄酮类、其衍生物或其结合。这些维生素和矿物质可以来自任何来源或来源的结合，没有局限性。非限定实例维生素 B 包括但不限于，
10 维生素 B 1、烟酰胺、吡哆辛、核黄素、维生素 B12、生物素、泛酸或它们的结合。其他营养活性化合物也可以存在，包括但不限于纤维、碳水化合物、脂肪、蛋白质、氨基酸、其衍生物和其结合。

当维生素 C 存在于本发明的组合物中时，它优选以约 10mg—约 15 600mg 的量存在，更优选，维生素 C 以约 25mg—约 500mg 的量存在。甚至更优选，维生素 C 是以即时释放形式、以约 25mg—约 50mg 的量存在。首选，维生素 C 是以控释形式、以约 250mg—约 500mg 的量存在。

20 当维生素 E 存在于本发明的组合物中时，它优选以约 5mg—约 500mg 的量存在。更优选，维生素 E 以约 10mg—约 400mg 的量存在。甚至更优选，维生素 E 是以控释形式、以约 250mg—约 400mg 的量存在。首选，维生素 E 以即时释放形式、以约 10mg—约 50mg 的量存在。
25

维生素 B6 也可以存在于本发明的组合物中。维生素 B6 优选以约 5mg—约 200mg 的量存在。更优选，维生素 B6 以约 10mg—约 50mg 的量存在。甚至更优选，维生素 B6 以 15mg—约 40mg 的量存在。首选，维生素 B6 是以控释形式、以 20mg—约 30mg 的量存在。

30

5

维生素 B12 也可以掺混在本发明组合物中。优选地，维生素 B12 是以约 25mcg—75mcg 的量存在。更优选，维生素 B12 是以约 35mcg—约 65mcg 的量存在。甚至更优选，维生素 B12 是以约 40mcg—约 60mcg 的量存在。首选，维生素 B12 是以约 45mcg—约 55mcg 的量存在。

10

维生素 D 也可以掺混在本发明组合物中。优选地，维生素 D 是以约 200IU—约 625IU 的量存在。更优选，维生素 D 是以约 300IU—约 500IU 的量存在。甚至更优选，维生素 D 是以约 350IU—约 450IU 的量存在。首选，维生素 D 是以约 375IU—约 425IU 的量存在。

15

维生素 A 也可以掺混在本发明的组合物中。优选地，维生素 A 是以约 2,500IU—约 6,500IU 的量存在于组合物中。更优选，维生素 A 是以约 4,000IU—约 6,000IU 的量存在于组合物中。甚至更优选，维生

15

素 A 是以约 4,500 IU—约 5,500 IU 的量存在于组合物中。首选，维生素 A 是以约 4,750IU—约 5,250 IU 的量存在于组合物中。

20

镁，当存在时，优选以约 25mg—约 400mg 的量存在于本发明的组合物中。更优选，镁以即时释放形式、以约 25mg—约 100mg 的量存在于本发明的组合物。甚至更优选，镁是以控释形式、以约 100mg—约 400mg 的量存在于本发明的组合物中。可以掺混在本发明组合物中的镁化合物包括但不限于，硬脂酸镁、碳酸镁、氧化镁、氢氧化镁和硫酸镁。

25

本发明的组合物也可以含有一种或多种生物活性物质或治疗物，包括但不限于，激素、甾族化合物、纤维、雌激素、孕激素、镇静-催眠剂、巴比妥类、苯并二氮杂草类、抗抑郁剂、安定药、镇静剂、骨质疏松治疗剂(osteoporotic)、抗血小板剂、氨基二膦酸盐、草药、草药衍生物、植物衍生物、植物-化学衍生物和它们的结合。

30

如果非营养活性物质是激素，该激素是以约 0.15mg—约 11.25mg 的剂量施用。如果非营养活性物质是骨质疏松治疗剂，该骨质疏松治疗剂是以约 2.5mg—约 60mg 的剂量施用。

5 非限定治疗物实例包括：甲羟孕酮醋酸酯、醋酸甲地孕酮、可乐定、醋酸炔诺酮、乙炔雌二醇、结合型雌激素、天然雌激素、合成雌激素、雌二醇、孕酮、氯米芬、柠檬酸氯米芬、反克罗米芬、柠檬酸反克罗米芬、葱氯米芬、柠檬酸葱氯米芬芬、乙酰水杨酸、降钙素、阿仑特罗、羟乙二磷酸盐、帛米酸盐、氯甲二磷酸盐、替鲁膦酸盐
10 (tiludronate)、瑞西膦酸盐(residronate)、伊拜膦酸盐(ibandronate)和其结合。

非限定实例草药和草药衍生物包括：龙芽草、苜蓿、芦荟、苋紫、当归、茴香、小檗属植物、罗勒、月桂果、蜜蜂花粉、桦树、拳参、
15 黑果莓、黑升麻属、黑胡桃、洋飞廉、蓝升麻、蓝马鞭草(blue vervain)、穿心佩兰、琉璃苣、布枯、泻鼠李、美洲地笋、牛蒡、辣椒、番椒、
20 页蒿(caraway)、波希鼠李、樟脑草、芹菜、百金花、春黄菊、小槲树、繁缕、菊苣、金鸡纳皮、丁香、款冬、聚合草、玉米穗(corn silk)、茅草、cramp bark、couver's root、cyani、矢车菊、达米阿那、蒲公英、
25 猫爪(devils claw)、dong quai、松果菊属、土木香、麻黄、桉树、月见草、小米草、false unicorn、茴香、葫芦巴、玄参、亚麻子、大蒜、龙胆、姜、人参、北美黄连(golden seal)、gotu kola、树胶籽、山楂、婢酒花、夏至草、辣根、马尾、hoshouwu、八仙花属、海索草、冰岛苔、爱尔兰苔、西蒙得木、杜松、巨藻、美缬草、香茅属、甘草、半边莲、
30 毒参茄、金盏花、墨角兰、蜀葵、槲寄生、毛蕊花、芥末、没药、荨麻，燕麦草、小蘖、番木瓜、荷兰芹、西番莲、桃子、甜味草属、欧薄荷、玉黍螺、车前草、互生叶马利筋根、美洲商陆、花椒、欧车前、苦木、queen of the meadow、红荷兰翘摇、复盆子、redmond clay、大黄、蔷薇果、迷迭香、芸香、红花、藏红花、鼠尾草、金丝桃属、洋菝葜、黃樟、沙巴棕、美黃芩、远志、番泻叶、shepherd's purse、红

榆、留兰香、甘松香、李果藤、假鸟柏属、草莓、taheebo、百里香、熊果叶、缬草、紫罗兰、水田芥、白栎树皮、白松树皮、野生樱桃、野生莴苣、野生山药、柳树、冬青、美洲金缕梅、马先蒿属、苦艾、洋蓍草、酸模、皱籽木、丝兰和其结合。在此所用的草药衍生物是指草药提取物，以及由植物和植物组成部分，如叶、花和根等衍生的物质。优选的草药或草药衍生物是黑升麻(black cohosh)、甘草、false unicorn、西伯利亚人参、洋菝葜、李果藤、洋飞廉和它们的结合。

本发明的组合物中可以掺混多种添加剂。本发明的选择性添加剂包括，但不限于淀粉、糖、脂肪、抗氧化剂、氨基酸、蛋白质、核酸、电解质、其衍生物或其结合。

本发明的非限定实例氨基酸包括：组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸、缬氨酸、丙氨酸、精氨酸、天门冬酰胺、天门冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷酰胺、甘氨酸、脯氨酸、丝氨酸、酪氨酸、其衍生物，和其结合。优选地，氨基酸是亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸，其衍生物或其结合。

本发明的组合物、方法和给药方案有利于存储不相容性物质的同时给药，特别是为满足绝经前和绝经妇女的要求的存储不相容性物质。存储不相容性物质可以是任何由于以有害方式相互作用而无法共同配制在单剂量单位中或储藏在一起直接接触的物质，以及由于剂量量的总和导致该单剂量单位过大，以致难以吞咽而无法共同配制在单剂量单位中的物质。储备不相容性物质还包括那些可以直接接触储藏的物质，但其中的一种物质优选地配制为一种其他物质不适宜或不相容的剂型。存储不相容性物质可以包括任何存储不相容性物质，没有限制。

譬如，存储不相容性物质可以是疏水性化合物和亲水性化合物、烯属化合物和非烯属化合物、pH 敏感性化合物和非 pH 敏感性化合物、

需要无水环境的物质和需要有水环境的物质、酸性药物和碱性药物、泡腾片和高含水量药物或剂型、明胶胶囊和醛、季铵化合物和阴离子物质或上述物质的任意组合。

5 存储不相容性物质还包括由于剂量量的总和导致该单剂量单位过大以致难以吞咽而无法共同配制在单剂量单位中的物质。本发明的组合物、方法和给药方案通过将大剂量分为多个足以舒适吞咽的小剂量解决了这个问题，同时使所有物质和制剂一起保持在一个包装中。

10 非限定实例存储不相容性物质包括，但不限于抗坏血酸和氢氧化铝，抗坏血酸和碳酸氢钠，柠檬酸和碳酸钠，叶酸和碳酸钙，活性炭和硝酸戊酯，明胶胶囊和甲醛，胶质胶囊和戊醛(gluteraldehyde)，konicin chloride 和皂，氯化乙基吡啶鎓(ethylpyridinium chloride)和硬脂酸钠， ω -脂肪酸和它们的结合。

15 也可以在本发明的营养组合物的剂型结合所属领域普通技术人员熟知的释放形式。这些包括，但不限于即时释放、延长释放、脉冲释放、可变释放、控释、定时释放、持续释放、延迟释放、长效和其结合。利用普通技术人员熟知的方法和常用技术完全可以获得即时释放、延长释放、脉冲释放、可变释放、控释、定时释放、持续释放、延迟释放、长效和其结合的能力。这些获得释放特征的具体技术和方法并不构成本发明的创造性方面，这些方法全部是所属领域普通技术人员熟知的。在本文中，“控释形式”是指任何具有至少一种被配制达到控释成分的形式。本文中，“即时释放形式”是指其全部成分被配制为即时释放的任何形式。
20
25

任何所属领域普通技术人员熟知的生物可接受剂型，和其结合都在本发明的考虑之中。所述剂型的实例包括，但不限于可咀嚼片、速溶片、泡腾片、重构粉剂、酏剂、液体剂、溶液剂、混悬剂、乳液、片剂、多层片剂、双层片剂、胶囊、软明胶胶囊、硬明胶胶囊、囊形
30

片、锭剂、可咀嚼锭剂、珠剂、粉剂、颗粒剂、粒剂、微粒剂、可分散颗粒、扁囊剂、灌洗剂、栓剂、霜剂、局部试剂、吸入剂、气雾吸入剂、贴剂、粒子吸入剂、植入剂、长效植入剂、可摄取剂、可注射剂、输注剂、保健棒、糖膏剂、动物饲料、谷类食品、酸乳酪、谷类包衣、食品、营养食品、功能食品和它们的结合。上述剂型的制备是所属领域普通技术人员熟知的。

下列方法表示，但不限于制备本发明范围内的制剂的可接受制备方法。例如，动物饲料可以通过所属领域普通技术人员熟知的方法制备。动物饲料可以通过混合制剂和结合成分，形成可塑性料块来制成。该料块随后在高压下挤出形成小管(或"通心粉样")结构，将其切割成丸状并干燥。

速溶片例如可以通过，但不限于将制剂与试剂(如糖和纤维素衍生物)混合来制成，所述的试剂可以促进所得片剂在口服给药后的溶解或崩解，常常在 30 秒内。

谷类包衣可以，例如但不限于，通过使谷类制剂在其业已形成小丸、薄片或其他几何形状后经过精确喷雾涂层装置以沉积为活性成分的薄膜制成，在形成基底的表面上添加赋形剂。由此处理的单元随后干燥形成谷类包衣。

譬如，保健棒可以，但不限于通过将制剂和赋形剂(例如粘合剂、填充剂、矫味剂、着色剂等)混合为可塑性物料硬块来制备。该料块随后延展或模制形成 "糖棒"形，其随后干燥或使其固化成为终产物。

软凝胶或软明胶胶囊可以，例如但不限于，通过将制剂分散在适当赋形剂(常使用植物油)中成为高粘度混合物来制备。该混合物随后用明胶基薄膜通过软凝胶工业中已知的技术和机械装置包封。由此形成的工业单元干燥至恒定重量。

可咀嚼片剂，例如但不限于，可以通过将制剂与可以形成较柔软的、有味道的可咀嚼而不是吞咽的片剂剂型的赋形剂混合来制成。可以采用常规制片机械和方法，也就是直接压缩和制粒，即，或压缩之前冲击。那些参与药物固体剂型生产中的个人对于所采用的技术方法和机械非常精通，因为可咀嚼剂型是药学工业中非常常规的剂型。
5

薄膜包衣片剂，例如但不限于，可以通过利用一定的技术将片剂包衣来制成，所述技术例如是旋转锅包衣法或空气混悬法使连续薄膜层沉积在片剂上。所述方法常常可以改进片剂的美学表现，而且也可以改善片剂的吞咽，或掩盖不愉快的气味和味道。或者改进难看无包衣片剂的一般特性。
10

压缩片剂，例如但不限于，可以通过将制剂与增加粘合特性至崩解特性的赋形剂混合。利用该工业技术人员熟知的方法和剂型，该混合物或者被直接压缩，或者制粒随后压缩。所得的压缩片剂剂量单位进而按照市场要求包装，即单位剂量、卷、大容量瓶、凸泡包装等。
15

本发明涉及配制成通过任何途径施用的营养组合物，包括但不限于口服、经颊、舌下、直肠、非肠道、局部、吸入、可注射和经皮。营养组合物的物理化学特性、其制剂和给药途径对于吸收来说都很重要。吸收是指营养组合物从施用位置向系统循环的移动过程。多数经口服施用的营养组合物是片剂或胶囊的形式，主要是出于方便、经济、稳定性和患者可接受性。它们必须崩解并溶解，随后可以吸收。利用所属领域普通技术人员的熟知方法和技术，可以完成上述任何给药途径或剂型的本发明应用。
20
25

本发明涉及生物可接受载体，其可以由许多物质制备。不限于此，此类物质包括稀释剂、粘合剂和胶粘剂、润滑剂、增塑剂、崩解剂、着色剂、增量物质、矫味剂、甜味剂和各种混合的物质，如缓冲剂和
30

吸附剂，以便制备特定的药物组合物。

粘合剂可以选自选自多种物质，例如，羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素或其他适当的纤维素衍生物，聚乙烯吡咯烷酮，丙烯酸和甲基丙烯酸共聚物，药学釉料，树胶，奶衍生物如乳清，淀粉和衍生物，以及其他所属领域技术人员熟知的常规粘合剂。非限定溶剂的实例是水、乙醇、异丙醇、二氯甲烷或它们的混合物和其结合。非限定增量物质的实例包括糖、乳糖、明胶、淀粉和二氧化硅。

溶解改进系统中所采用的增塑剂适宜预先溶解在有机溶剂中并且以溶液形式加入。优选的增塑剂可以选自邻苯二甲酸二乙酯、癸二酸二乙酯、柠檬酸三乙酯、克酮酸、丙二醇、邻苯二甲酸丁酯、癸二酸二丁酯、蓖麻油和它们的混合物，没有特别限制。显然，增塑剂可以是疏水性或亲水性。可以使用非水溶性疏水物质，例如邻苯二甲酸二乙酯、癸二酸二乙酯和蓖麻油来延迟水溶性维生素如维生素 B6 和维生素 C 的释放。相反地，当使用了非水溶性维生素时，可以使用亲水性增塑剂，可协助溶解包封薄膜，在表面造成通道，有助于营养组合物的释放。

本发明的组合物可以分成部分给药，即分级剂量，在 24 小时内使用一次或多次；在 24 小时内给药一次，在 24 小时内给药二次，或 24 小时内给药两次以上。分级、两次或其他多次给药可以在 24 小时内同时或不同时进行。剂量可以彼此不同，或者在不同的给药时间各成分不同。譬如，但不限于，钙在晨剂量中可以不同于晚间剂量中的钙含量。

本发明的组合物适用于人体和其他哺乳动物。剂量可按照体重调整，并且因此可以单位体重为基础计算。譬如，如果配方说明对于 55kg 的个体来说是约 10—1000mg，则该范围对于 35kg 个体来说是约 6.3-63 mg(例如范围下限= $(35 \text{ kg}/55 \text{ kg}) * 10\text{mg} = 6.3 \text{ mg}$)。十进制量可以是围

施用的开始是在妇女达到 40 岁之前 1 年。首选，施用的开始是在妇女达到 40 岁之前 5 年。

5 本发明包括一种给绝经妇女提供营养补充的方法。该方法包括给处于临界期内的妇女施用本发明组合物。给药的临界期是从绝经之前开始并且持续到妇女生命的绝经后期。

10 本发明的方法可以预防或至少减轻绝经妇女中的脂肪酸缺乏。本发明方法也可以用来预防或治疗与绝经有关的症状。而且，本发明方法可以抑制绝经妇女常经历的骨质损失。本发明方法可以延迟绝经的启动和/或减小早发绝经的可能性。

15 本发明可以单独使用或与治疗性疗法或方案结合，但不限于此。治疗性疗法或方案可以用来治疗与绝经有关或可以完全与绝经无关的症状。譬如，但不限于，本发明方法可以作为激素或雌激素疗法的组成部分，或与饮食疗法结合使用。

20 上文只是举例说明本发明的原理。而且，由于许多改进和变化很容易为所属领域技术人员想到，不希望将本发明局限在所述的具体细节和操作，并且因此所有适当的改进和等同方案也属于本发明的范围内。

25 下列实施例举例说明本发明的优选实施方式，并且不构成对本发明的限定。所有百分比是基于最终给药体系或制成的制剂的重量计，除非另外指出，所有总数等于 100%(重量)。

实施例

实施例 1

下列配方用来制备给绝经前和绝经妇女施用的组合物：

绕最接近总数。以上面的方式，本发明组合物可以适合于任何个体，包括任何哺乳动物，而不论其大小。

本发明的组合物适合满足绝经妇女的特殊生理需求。譬如，所述的制剂可以集中在一般没有或足够达到营养或饮食补充的绝经妇女的特殊营养要求，例如必需脂肪酸，但不限于此。当存在铁和钙时，它们以使该绝经妇女的营养效果最佳化，同时使可能伴随大剂量的不良副作用最小化的量提供的。所述的制剂可以进一步在特殊要求、遗传素质和各个妇女已确定缺乏症的基础上，在一般性或各案基础上确定，以满足更高的特异性。而且，所述的组合物可以具体适合于治疗与绝经有关的病症，或使绝经妇女最大限度地维持神经的正常状态。所述的组合物还适合在绝经妇女中抑制骨质损失和预防必需脂肪酸的缺乏。此外，本发明组合物可以用作规定疗法的一个组成部分。

本发明的组合物可以提供为凸泡包装或其他此类药物包装，但不限于此。而且，本发明的组合物可以进一步包括或伴随有标记，使妇女可以鉴别出该组合物是用于绝经妇女的产物。该标记可以进一步另外包括一个在上述特定时期内使用该组合物的说明。譬如，但不限于，该标记可以是时间标记，其指出该组合物给药当天的具体或一般时间；或者该标记可以是一个日标记，其指出该组合物给药星期的哪天。

本发明的组合物可以在绝经之前和期间使用。组合物的使用可以开始于绝经的发作。本发明的组合物优选在开始阶段施用，不迟于与绝经有关的第一症状出现时，并且在该妇女生活中持续进行。更优选，所述的组合物是从绝经之前或任何绝经症状之前的阶段内开始施用。短语“绝经之前”和“任何绝经症状之前”在本文中包括从普遍被认为会开始绝经的年龄之前约1个月或5年开始施用组合物。

优选地，施用组合物的开始是当该妇女年龄为35岁至50岁时。更优选，给药的开始是在妇女达到40岁之前1个月。甚至更优选，

组分	剂量	单位
维生素 A(β胡萝卜素)	5,000	I.U.
维生素 D	400	I.U.
维生素 E	400	I.U.
维生素 C	100	mg.
维生素 B1	20	mg.
维生素 B2	20	mg.
维生素 B6	25	mg.
维生素 B12	50	mcg.
维生素 B3	100	mg.
叶酸	1.0	mg.
碳酸钙	1,200	mg.
铜	2	mg.
锌	15	mg.
硒	65	mcg.
DHA/亚麻酸/亚油酸	50/25/25	mg.

5

可以预料，当施用上述组合物时，与采用常规营养方案的一般性正常绝经妇女相比，一般性正常的绝经妇女可以降低营养缺乏的发生率并且减轻绝经相关症状或疾病。

实施例 2

下列组合物按照下面的方案施用给绝经前妇女和绝经妇女：

方案	组分	剂量
第一晨服片剂(橙色):	碳酸钙	350mg
	复合 B	55mg
第二晨服片剂(白色):	碳酸钙	350mg
	维生素 A	3,000IU
	维生素 C	100IU
	维生素 D	400IU
	硒	65mcg
	锌	15mg
	铜	2mg
	夜服片剂	350mg
	复合 B	110mg
	维生素 A	2,000IU
	叶酸	1mg
	夜服胶囊	400IU
	维生素 E	50mg
	DHA	25mg
	亚麻酸	25mg
	亚油酸	150mg

5

可以预料，按照上述方案，与采用常规营养方案的一般性正常绝经妇女相比，一般性正常的绝经妇女可以降低营养缺乏的发生率并且减轻绝经相关症状或疾病。

实施例 3

上述实施例 1 和 2 的软明胶补剂可以通过下述方法制备：首先将矿物油与大豆油在第一容器中合并并且混合形成均匀油混合物，将油混合物加热至 45 °C，随后加入丙二醇。在第二容器中预热至 70 °C，加入黄色蜂蜡和大豆油并且混合直至形成均匀蜡混合物。使该蜡混合

10

物冷却至 35°C，随后加入到油混合物中。向这种合并的油和蜡混合物中加入叶酸、维生素 B6、铁、镁和钙，并混合在一起形成均匀的生物活性混合物。使该混合物冷却至 30°C，形成粘性生物活性核芯组合物，此后将该组合物包封在软明胶壳内。

5

软明胶壳是通过在适当容器中加热纯水，随后加入明胶。混合该水明胶混合物直至该明胶完全溶解，此后加入甘油、防腐剂、一种或多种矫味剂和一种或多种着色剂。充分混合该明胶混合物并冷却。此后向壳内填装上述核芯组合物，并且按照所属领域技术人员熟知和常用的软明胶技术成形。
10

实施例 4

下列组合物用来按照下面的方案施用给绝经前妇女和绝经妇女：

方案	组分	剂量
第一晨服片剂(橙色):	碳酸钙	350mg
	复合 B	55mg
第二晨服片剂(白色):	碳酸钙	350mg
	维生素 A	3,000IU
	维生素 C	100IU
	维生素 D	400IU
	硒	65mcg
	锌	15mg
	铜	2mg
夜服片剂	碳酸钙	350mg
	复合 B	110mg
	维生素 A	2,000IU
	叶酸	1mg
夜服胶囊	维生素 E	400IU
	DHA	50mg
	亚麻酸	25mg
	亚油酸	25mg
	碳酸钙	150mg
夜服片剂	阿仑特罗	10mg

可以预料，按照上述方案，与采用常规营养方案的一般性正常绝经妇女相比，该一般性正常的绝经妇女可以降低营养缺乏的发生率并且减轻绝经相关症状或疾病。

5

实施例 5

下列组合物用来按照下面的方案施用给绝经前妇女和绝经妇女：

方案	组分	剂量
第一晨服片剂(橙色)：	碳酸钙	350mg
	复合 B	55mg
第二晨服片剂(白色)：	碳酸钙	350mg
	维生素 A	3,000IU
	维生素 C	100IU
	维生素 D	400IU
	硒	65mcg
	锌	15mg
	铜	2mg
夜服片剂	碳酸钙	350mg
	复合 B	110mg
	维生素 A	2,000IU
	叶酸	1mg
夜服胶囊	维生素 E	400IU
	DHA	50mg
	亚麻酸	25mg
	亚油酸	25mg
	碳酸钙	150mg
夜服片剂	PREMPRO™ 结合型雌激素 孕酮	2.5mg 2.5mg

可以预料，按照上述方案，与采用常规营养方案的一般性正常绝经妇女相比，该一般性正常的绝经妇女可以降低营养缺乏的发生率并且减轻绝经相关症状或疾病。

5

因此描述了本发明，显而易见的是其可以以多种方式改变。这些变化不脱离本发明的实质和范围，并且所有改进属于所附权利要求书的范围内。