



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102755374 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 31

(21) 申请号	201210218784. 6	<i>A61P 9/12</i> (2006. 01)
(22) 申请日	2007. 02. 13	<i>A61P 13/12</i> (2006. 01)
(30) 优先权数据		<i>A61P 19/08</i> (2006. 01)
	2006-041158 2006. 02. 17 JP	<i>A61P 25/28</i> (2006. 01)
	60/774374 2006. 02. 17 US	<i>A61P 33/06</i> (2006. 01)
(62) 分案原申请数据		<i>A61K 127/00</i> (2006. 01)
	200780013329. X 2007. 02. 13	<i>A61K 135/00</i> (2006. 01)
(71) 申请人	翠绿药品有限公司	
地址	英属维尔京群岛	
(72) 发明人	松田秀秋 岩城正宏 川濑笃史	
(74) 专利代理机构	中国专利代理(香港)有限公司	
	司 72001	
代理人	刘辛 刘健	
(51) Int. Cl.		
	<i>A61K 36/48</i> (2006. 01)	
	<i>A61K 45/00</i> (2006. 01)	
	<i>A61P 1/02</i> (2006. 01)	
	<i>A61P 1/04</i> (2006. 01)	
	<i>A61P 3/02</i> (2006. 01)	
	<i>A61P 3/06</i> (2006. 01)	
	<i>A61P 9/10</i> (2006. 01)	

权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图 5 页

(54) 发明名称

钙吸收促进剂

(57) 摘要

本发明提供了含有阿拉伯树胶的用于钙吸收的促进剂,其每天使用并且同时摄取食用纤维。

1. 包含阿拉伯树胶的组合物,其用于预防或治疗与钙缺乏有关的疾病,所述疾病选自:骨软化症、慢性肾衰竭、心血管疾病、高胆固醇血症、溃疡性结肠炎、牙龈炎或牙斑、疟疾、学习性障碍。
2. 如权利要求 1 的组合物,其中所述心血管疾病包括动脉粥样硬化、冠状动脉病、缺血性心脏病、高脂血症和高血压。
3. 如权利要求 1 的组合物,其中所述学习性障碍包括阿尔茨海默氏病或老年痴呆。
4. 如权利要求 1 的组合物,其特征在于所述组合物还包含钙剂。
5. 包含阿拉伯树胶和钙剂的组合物,其用于减少骨中的 Ca、Zn、Mg 和 P 的矿物质的降低。

钙吸收促进剂

[0001] 本申请是 2007 年 2 月 13 日提交的题为“钙吸收促进剂”的国家申请号为 200780013329.X (PCT/JP2007/052906) 的发明专利申请的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明涉及一种用于促进钙吸收的药物。

背景技术

[0003] 生物体内的钙含量通过胃肠道吸收和排泄以及肾小管重吸收和排泄的平衡保持稳定。因而,钙缺乏为慢性肾衰竭的一个症状。另外,由于不易于得到含有大量钙的各种食物,并且吸收效率在很多情况下不足,经常出现钙缺乏。钙缺乏是脆骨症的原因,并且可导致骨质疏松症和骨软化症,因此希望确定一种用于提高小肠钙吸收和 / 或钙的骨骼吸收效率的方法。

[0004] 由于保持血钙平衡对良好的心脏功能是不可缺少的,钙缺乏还与心血管病症有关,例如动脉粥样硬化症、冠状动脉病、缺血性心脏病、高脂血症和高血压。还已经发现钙降低胆固醇含量。

[0005] 其它可以得益于改善的钙吸收的病症是疟疾、溃疡性结肠炎、牙龈炎或牙斑,以及学习障碍例如阿尔茨海默氏病或老年痴呆。

[0006] GA 是从或阿拉伯胶树(豆科)或其它阿拉伯胶种(豆科)的茎和 / 或枝中获得的胶状渗出物。GA 的主要组分是阿拉伯酸(79-81%),其以 Ca、Mg 和 / 或 K 盐的形式存在。GA 的酸解作用得到 L-阿拉伯糖、D-半乳糖、L-鼠李糖和 D-葡萄糖醛酸。此外,痕量的水解酶和氧化酶与少量矿物质和蛋白质一起存在于 GA 中。

[0007] 从古埃及时代开始,GA 已经用作治疗牙周病和牙槽脓溢(治疗牙龈出血、除去牙龈溃疡或者促进牙齿生长)、肺病和肝病的民间药物。

[0008] GA 目前用作具有风味的乳化剂,用于保持果汁和冰淇淋配料的均匀性,用作保持糖果形状的食品添加剂,以及用于压制片剂的医药稳定剂,或者在液体制剂中防止组分的歧化作用。

[0009] GA 为食用纤维,其难以通过消化酶消化,并且通常已知防止钙从胃肠道吸收。日本公开特许公报 H09-67257(1997) 公开了由于几丁质具有较大的分子量,通过降低其分子量产生对矿物质吸收到几丁质的促进作用的努力,以防止例如钙、镁等矿物质的吸收。还建议了通过向食用纤维中加入乳糖和糖醇以改善钙的吸收的方法(日本公开特许公报 2002-142721)。

[0010] 对于 GA,公开了从小肠吸收水和钠离子的促进作用,然而没有记录从小肠吸收钙或骨质吸收的促进作用。

发明内容

[0011] 由于能够通过控制胃肠道的葡萄糖吸收速率而防止餐后血糖的快速增加,并且避

免与肠内有害物质排泄有关的便秘,食用纤维被认为是最重要的营养素之一。

[0012] 本发明提供一种钙吸收促进剂,其可任选与食用纤维一起每日服用,以避免钙缺乏。本发明人已经出乎意料地发现了 GA 对胃肠道钙吸收的促进作用。

[0013] 根据本发明的第一方面,提供了含有阿拉伯树胶的钙吸收促进剂。

[0014] 根据本发明的第二方面,提供了含有钙剂和如上所定义的促进剂的富钙食品。

[0015] 根据本发明的第三方面,提供了如上定义的促进剂在制备富钙食品中的应用。

[0016] 根据本发明的第四方面,提供了含有阿拉伯树胶和钙剂的组合物,在治疗中作为同时、单独或连续使用的组合制剂。

[0017] 根据本发明的第五方面,提供了阿拉伯树胶在制备用于治疗或预防与钙缺乏有关的疾病的药物中的应用。

[0018] 根据本发明的第六方面,提供了如上所定义的促进剂在制备用于治疗或预防慢性肾衰竭或与慢性肾衰竭有关的疾病的药物中的应用。

[0019] 根据本发明的第七方面,提供了如上所定义的促进剂在制备用于治疗或预防心血管疾病,包括动脉粥样硬化、冠状动脉病、缺血性心脏病、高脂血症和高血压中一种或多种的药物中的应用。

[0020] 根据本发明的第八方面,提供了如上所定义的促进剂在制备用于在高胆固醇血症主体中治疗或降低胆固醇的药物中的应用。

[0021] 根据本发明的第九方面,提供了如上所定义的促进剂在制备用于治疗或预防疟疾的药物中的应用。

[0022] 根据本发明的第十方面,提供了如上所定义的促进剂在制备用于治疗或预防溃疡性结肠炎的药物中的应用。

[0023] 根据本发明的第十一方面,提供了如上所定义的促进剂在制备用于治疗或预防牙龈炎或牙斑的药物中的应用。

[0024] 根据本发明的第十二方面,提供了如上所定义的促进剂在制备用于治疗或预防学习性障碍例如阿尔茨海默氏病或老年痴呆的药物中的应用。

[0025] 钙缺乏是脆骨症的原因并且可能导致骨质疏松症和骨软化症。本发明能够改善小肠的钙吸收和 / 或钙的骨骼吸收效率,并且预防上述疾病,同时摄取作为重要营养素之一的食用纤维。因此,本发明还为用于制备用于治疗或预防骨质疏松症和 / 或骨软化症的药物的阿拉伯树胶。该药物还可含有钙补充剂 / 药剂。

[0026] 附图简述

[0027] 图 1 表示在回收的灌注液中剩余的钙含量比例。含有钙 (1mg/mL) 或钙和 GA (7.5%) 的灌注液流过灌注管,并且在开始灌注后 10、20、30、40、50 和 60 分钟间隔各回收 500 微升样品。

[0028] 图 2 表示 3 天钙的总尿排泄。含有钙、GA 或 GA+ 钙的水给予到大鼠,并且结果分别用 +Ca、+GA 和 +[Ca+GA] 表示。

[0029] 图 3 表示给予钙和 / 或 GA 对大鼠体重增加的影响。“对照”和“没有钙”分别表示给予普通饮食和缺钙饮食的组的体重。

[0030] 图 4 表示给予钙和 / 或 GA 对大鼠股骨硬度的影响。“对照”和“没有钙”与如上所述相同。

[0031] 图 5 表示给予钙和 / 或 GA 对大鼠股骨中 Ca、Zn、Mg 和 P 含量的影响。“对照”和“没有钙”与如上所述相同。

[0032] 图 6 表示给予钙和 / 或 GA 对大鼠血液中 ALP 的影响。“对照”和“没有钙”与如上所述相同。

具体实施方式

[0033] 作为本发明水溶性树胶,可以以原样形式使用得自阿拉伯胶种(豆科)例如阿拉伯胶树(Acacia Senegal)和塞伊尔相思树(Acacia seyal)的干和 / 或枝的胶状渗出液。从易于利用和易于配制的观点来看,优选所述树胶的干粉和 / 或所述树胶的萃取物。

[0034] 优选的萃取溶剂是水。水性提取物可原样使用,或者在浓缩、稀释和 / 或纯化后使用。

[0035] 干粉和 / 或萃取物可通过柱色谱的方式纯化。

[0036] 本发明促进剂可通过将其与含钙食物混合使用,含钙食物例如奶制品如奶、酸奶、乳酪等等,并且在缺钙或者不含钙食品的情况下通过加入钙剂使用。在这种情况下使用的钙剂包括但不限于:食品添加剂,包括钙盐,例如碳酸钙、乳酸钙、葡萄糖酸钙、乙酸钙、柠檬酸钙、磷酸钙、氯化钙和氢氧化钙;和天然产物,例如壳粉、珊瑚粉、蛋壳、奶、牛骨粉。

[0037] 为了弥补缺钙,本发明促进剂可通过将其与各种食品和饮料混合使用(富钙食品),以及通过将其与如上所述钙剂混合使用。富钙食品包括并且不限于:碳酸饮料、果汁、发酵饮料、乳制饮料例如奶;冷冻甜食例如冰淇淋、牛奶冰淇淋;乳制品例如酸奶、乳酪;午餐肉例如火腿、香肠;鱼糕产品;面包烤饼、配制盘菜(prepared dish)、焦糖布丁(cream caramel)、汤等等。

[0038] 如果必要的话,可以向所述饮料制品中加入适量的甜味剂例如糖、蜂蜜、甘油和甜味素,调味品例如蒜和姜,香料例如果味剂,抗氧化剂例如乙二胺二钠盐和硫代硫酸钠,氨基酸例如亮氨酸、蛋氨酸、赖氨酸和牛磺酸,以及维生素例如维生素 A、维生素 B、维生素 C、维生素 D、维生素 E 和烟酰胺。

[0039] 天然果汁例如橘子汁、葡萄柚汁和蔬菜汁(羽衣甘蓝、新叶或大麦)和 / 或药材萃取液也可以加入到所述用于口服的饮料制品中,药材例如人参和鹿茸(Young Deer Horn)。

[0040] 本发明促进剂同样可用于人类以外的动物,并且可用作宠物食品例如狗食或猫食,并可用作动物饲料。

[0041] 如上所述,本发明促进剂可以单独口服或者与其它食品或者饮品一起口服。服用剂量取决于每种食品或饮品的配方以及服用制剂的人的性别、年龄和体重,并且通常为 1-100 克 / 天,优选 10-50 克 / 天,并且更优选 10-20 克 / 天。在溶解或者悬浮在冷水、热水或醇中以后,药剂可通过各种制剂服用。

实施例

[0042] GA 对肠道吸收钙的作用根据以下方法测定。

[0043] 在每次测定中,纯化 GA 得自 SANKYO 食品工业公司(SANKYO Foods Industry Corp.)并且使用左旋乳酸钙(Sigma),后者已知具有高溶解度(9600 毫克 / 100 克水)并且对食物的味道没有影响。研究钙内腔吸收的试验(试验实施例 3)中,重量为 200-250 克并

且尤其是约 120 克的雄性威斯塔大鼠用作实验动物。

[0044] 测试实施例 1- 使用灌注方法研究小肠的吸收效率（原位）

[0045] 1. 方法

[0046] 打开用戊巴比妥（50 毫克 / 毫升 / 千克, i. p.）麻醉的大鼠腹腔, 并且将硅胶管插入到十二指肠和阑尾中。含有钙（1 毫克 / 毫升）或钙和 GA（7.5%）的灌注溶液流过肠道, 随着时间的过去记录灌注溶液, 并且测定钙含量。

[0047] 2. 结果

[0048] 结果如图 1 所示。表明 GA 增加了小肠的钙吸收效率。

[0049] 测试实施例 2- 对尿排泄的影响

[0050] 血液中的钙浓度通常通过生物动态平衡保持稳定并且难以用作钙吸收指数。因此作为代替, 测定钙的尿排泄。

[0051] 1. 方法

[0052] 将大鼠放置于代谢笼中并且给予含钙（Ca）、阿拉伯树胶（GA）或者 Ca 和 GA（Ca+GA）的 40ml 水三天。此外, 给予它们缺钙饮食, 以消除普通饮食中含有的钙的影响。收回尿后, 测量尿的钙浓度和尿量。

[0053] 2. 结果

[0054] 结果如图 2 所示。使用代谢笼回收尿 3 天并且测定钙的尿排泄。在 Ca- 和 GA- 处理的组中, 钙的尿排泄没有增加, 然而在（Ca+GA）处理的组中的尿排泄显著增加。因此, 同样表明体内的 GA 摄取增加了钙吸收效率。

[0055] 测试实施例 3- 对钙的骨吸收的影响

[0056] 其次, 使用喂食缺钙饮食的大鼠研究了 GA 对钙吸收的促进作用是否作用于骨吸收, 并预防骨中钙含量降低。

[0057] 1. 方法

[0058] 钙（Ca 处理的组）或钙和 GA（[Ca+GA] 处理的组）以 1 毫克（Ca）/ 天的量口服给予到大鼠 30 天, 并且观察股骨硬度改变和矿物质（Ca、Mg、P、Zn）含量或血液中 ALP 变化。给予大鼠缺钙饮食, 以消除普通饮食中含有的钙的影响。

[0059] 2. 结果

[0060] 结果如图 3-6 所示。

[0061] [Ca+GA] 处理的组表明, 给药 30 天后的体重与开始时体重相比的体重增加（图 3）。开始给予 30 天后测量股骨硬度, 表明与 Ca 处理的组或者对照组相比较, [Ca+GA] 处理组的骨骼存在硬度增加的趋势。

[0062] 此外, 测量了各种矿物质, 即 Ca、Zn、Mg 和 P 在骨中的含量, 并且 [Ca+GA] 处理的组的骨中 Ca、Mg 和 P 含量的降低显著减少。碱性磷酸酶（ALP）为加速钙的骨吸收的一种酶, 并且已知当骨中钙含量降低时在血液中促进钙的骨吸收, 并且这些试验中在 Ca 处理的组中还观察到 ALP 的上升。然而与 Ca 处理的组相比较, GA 的共同给予表明降低 ALP 上升的趋势。

[0063] 这些试验结果表明, Ca 和 GA 的共同给予改善了小肠的钙吸收效率, 并且长期给予减轻了骨中钙含量的降低。因此, 提出了 GA 用于骨吸收促进剂的新应用。

[0064] 饮料剂的制备

[0065] GA(10 克)在搅拌下分散在温水(40℃,30 毫升)中。将混合物冷却至 25℃后,在搅拌下加入维生素 B1(10 毫克)、维生素 B6(10 毫克)、咖啡因(50 毫克)、糖(5 克)、蜂蜜(5 克)、柠檬酸(400 毫克)、柠檬酸钠(50 毫克)和苯甲酸钠(35 毫克)。所得混合物的 pH 值通过加入乳酸和 / 或 0.1N 氢氧化钠调节至 6.0。然后所得溶液的总体积通过加入水调节到 5 毫升。

[0066] 该实施例中使用的 GA 如下纯化:从苏丹阿拉伯胶树中获得的 GA 粉碎并且溶于水中。然后将所得溶液过滤并将滤液喷雾干燥以得到所述 GA。

[0067] 工业实用性

[0068] 本发明提供的钙吸收促进剂可用于富钙食品领域,例如与各种饮食混合以及将钙吸收促进剂本身与钙剂混合。

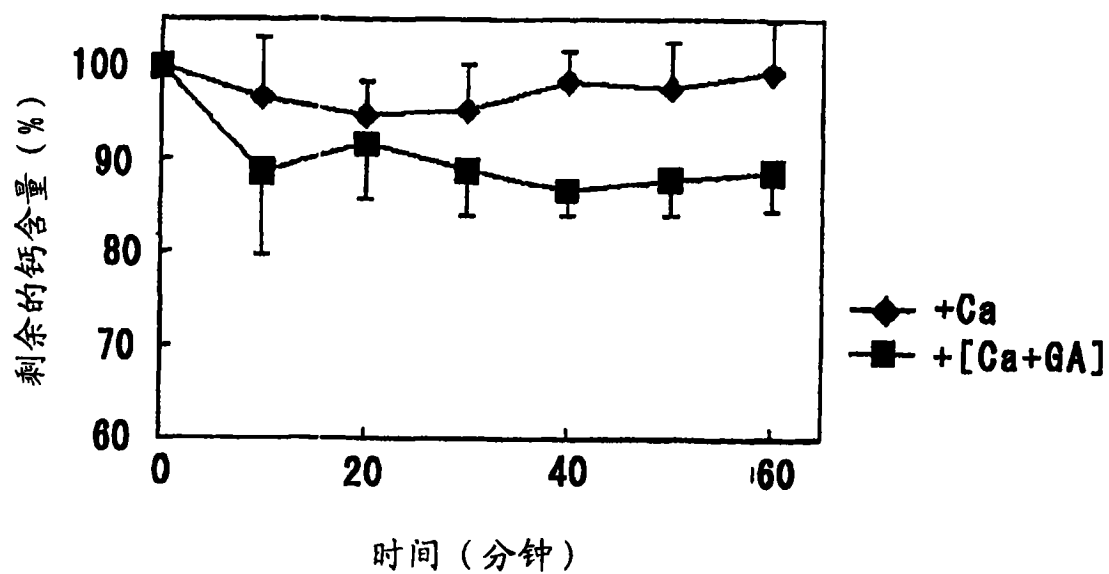


图 1

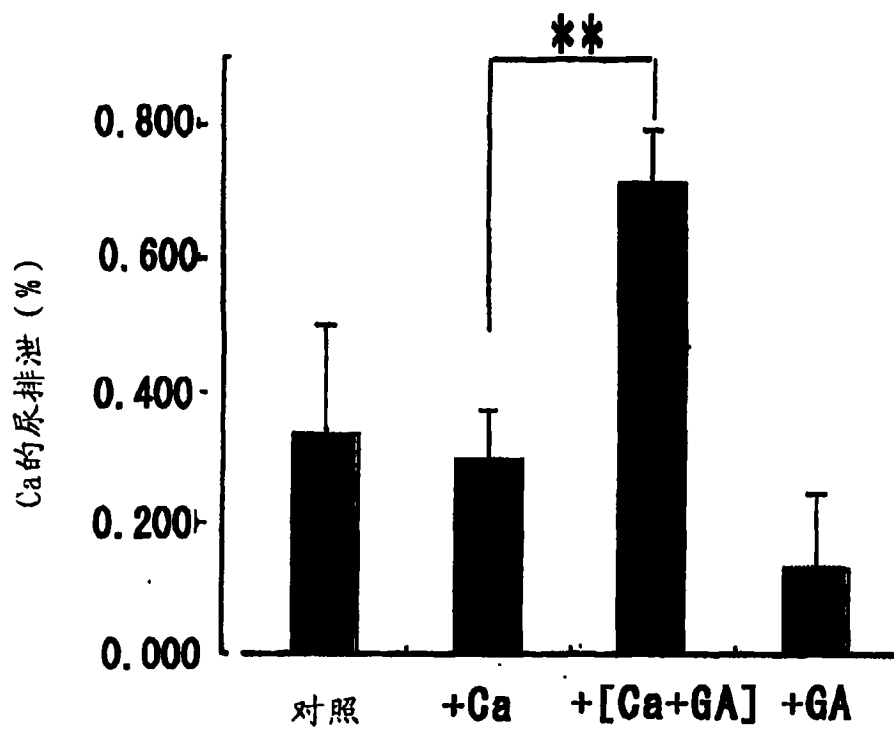


图 2

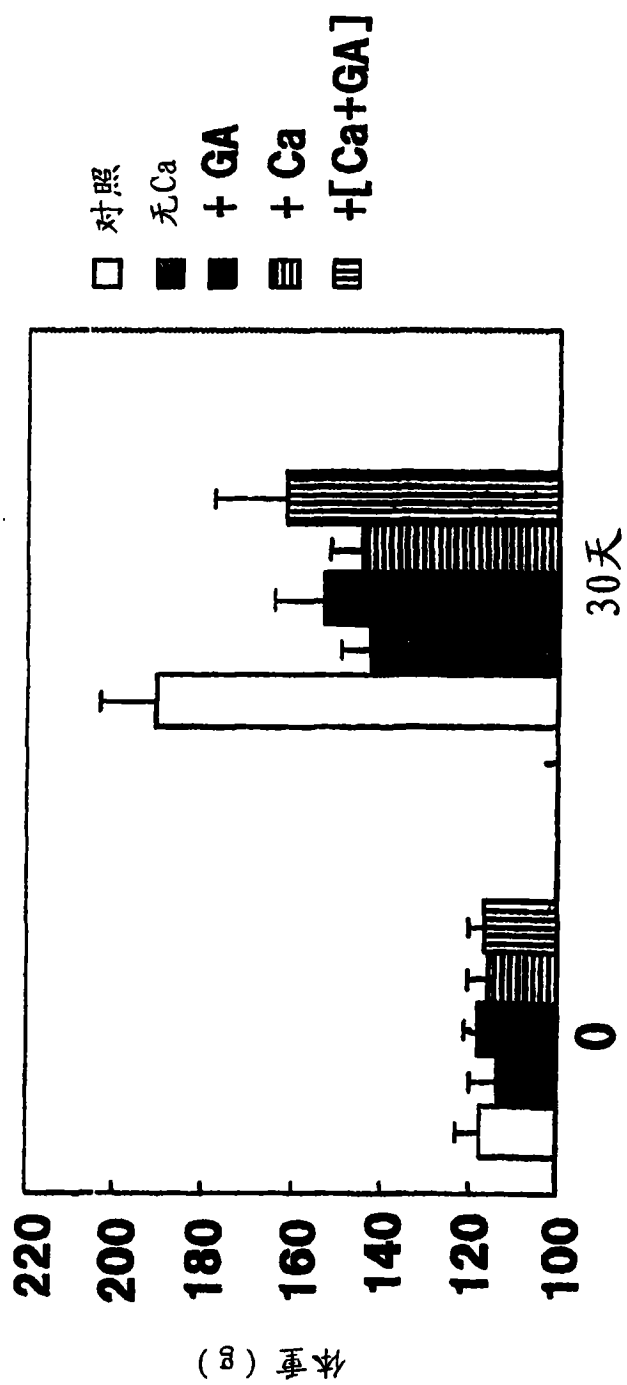


图 3

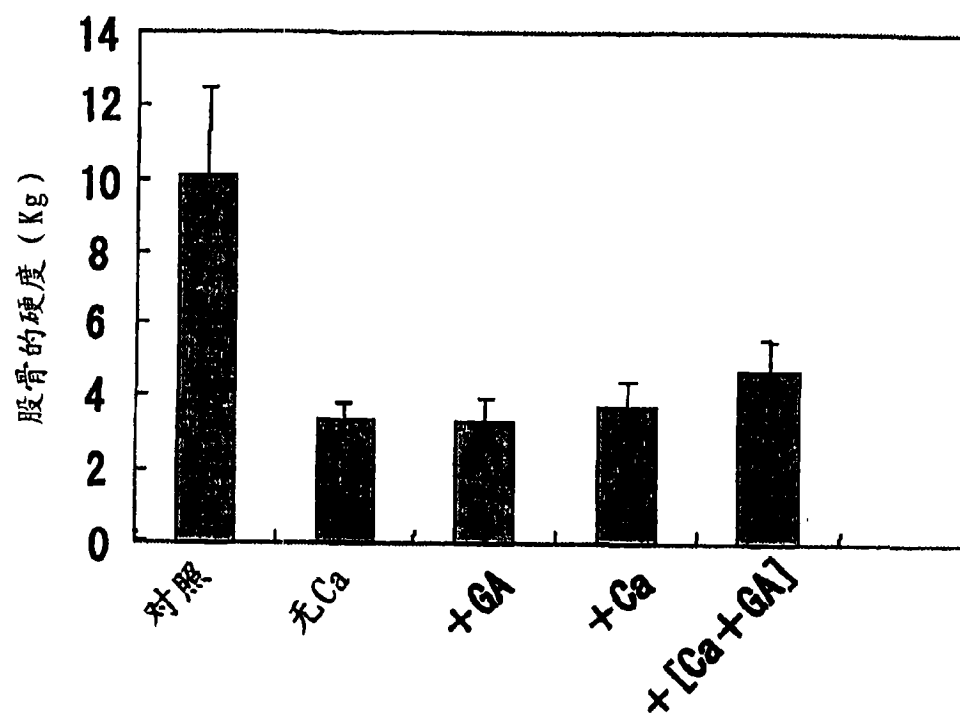


图 4

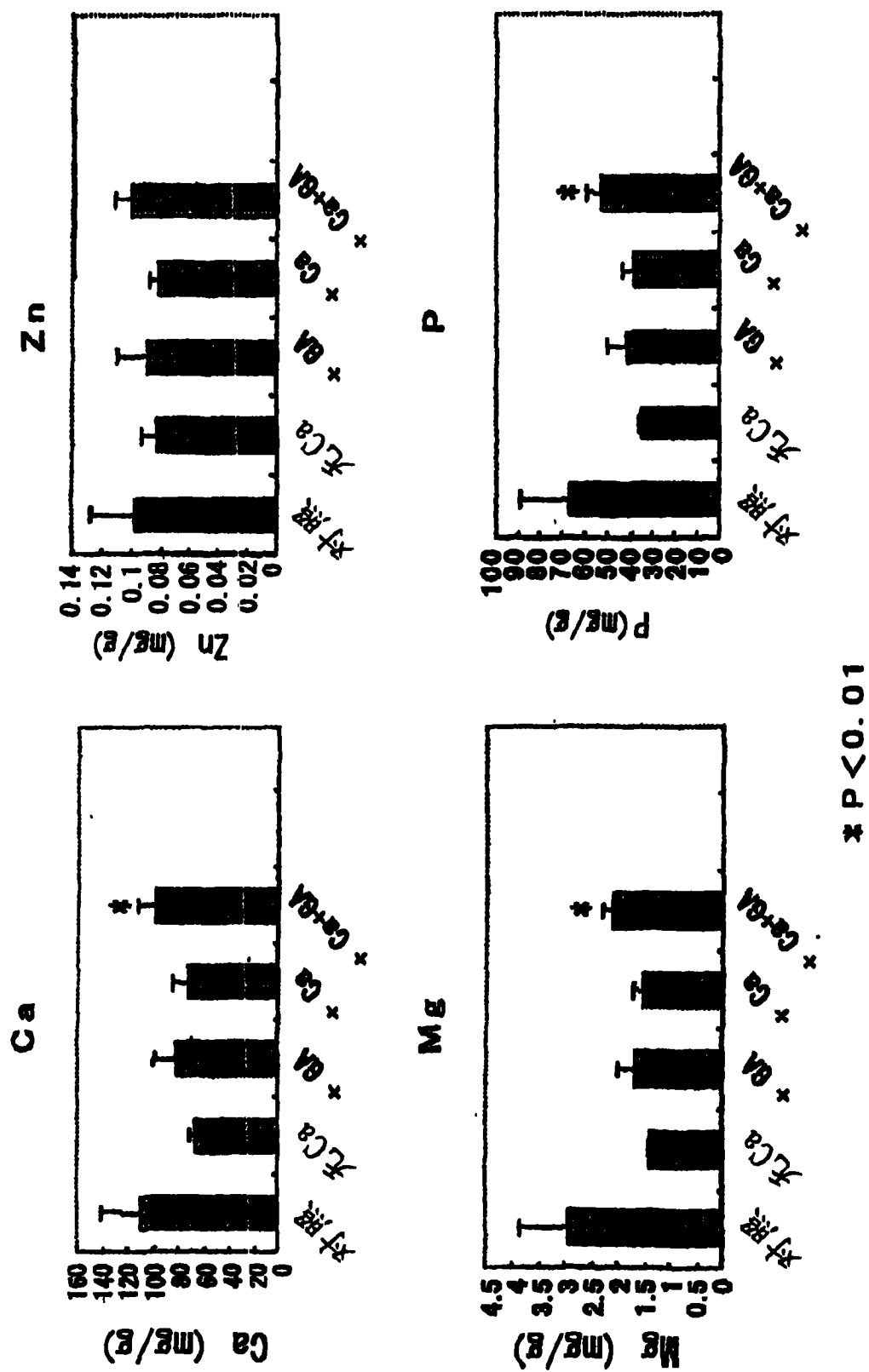


图 5

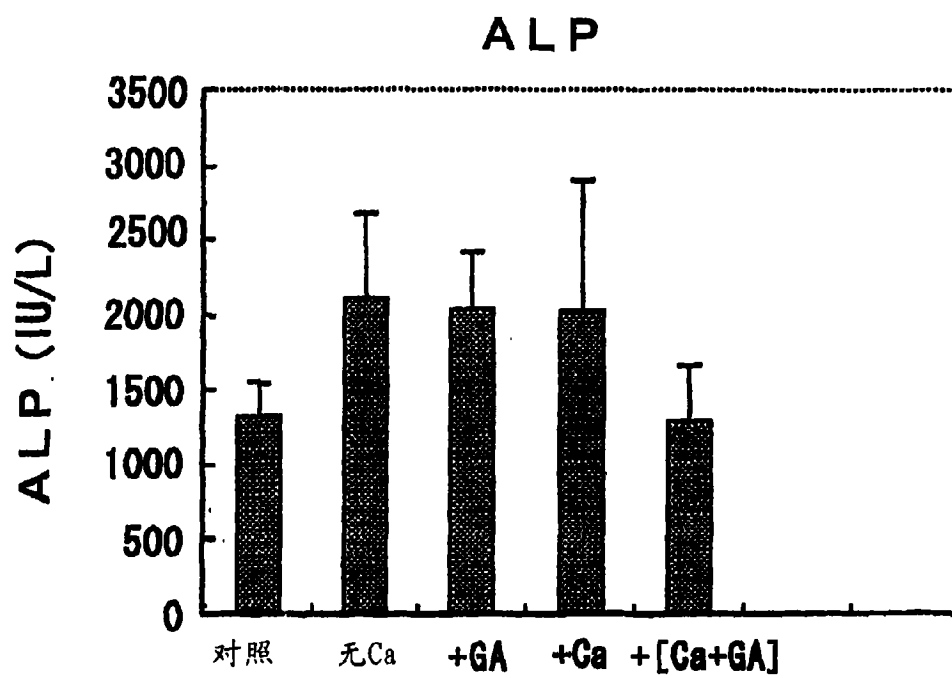


图 6