

[19] Patents Registry
The Hong Kong Special Administrative Region
香港特別行政區
專利註冊處

[11] 1156552 B
CN 102099042 B

[12]

STANDARD PATENT SPECIFICATION
標準專利說明書

[21] Application No. 申請編號
11111059.2

[51] Int.C1.⁸ A61K A61P

[22] Date of filing 提交日期
17.10.2011

[54] MONO (IRON HYDROXYPYRONE) AND COMBINATION (IRON HYDROXYPYRONE AND GI INFLAMMATION INHIBITING AGENTS) COMPOSITIONS FOR ANAEMIA
OR H. PYLORI INFECTIONS 用於貧血或幽門螺杆菌感染的單獨 (經基吡喃酮鐵) 和組合 (經基吡喃酮鐵和胃腸道炎症抑制劑) 組合物

[30] Priority 優先權
15.05.2008 GB 0808835.3

[43] Date of publication of application 申請發表日期
15.06.2012

[45] Publication of the grant of the patent 批予專利的發表日期
23.01.2015

CN Application No. & Date 中國專利申請編號及日期
CN 200980125291.4 14.05.2009

CN Publication No. & Date 中國專利申請發表編號及日期
CN 102099042 15.06.2011

Date of Grant in Designated Patent Office 指定專利當局批予專利日期
13.08.2014

[73] Proprietor 專利所有人
IRON THERAPEUTICS HOLDINGS AG
Sihleggstrasse 23 8832 Wollerau
SWITZERLAND
阿文斯若皮帝克斯控股股份公司
瑞士

[72] Inventor 發明人
Michael Arthur STOCKHAM 邁克爾·亞瑟·施托克哈姆

[74] Agent and / or address for service 代理人及/或送達地址
Lung Tin International Patent & Trademark Agent Ltd
Offices C & D, 8/F., Centre Mark II
305-313 Queen's Road Central
Hong Kong
隆天國際專利商標代理有限公司
香港皇后大道中 305-313 號
永業中心 8 樓 C 及 D 室



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102099042 B

(45) 授权公告日 2014.08.13

(21) 申请号 200980125291.4

A61K 33/00 (2006.01)

(22) 申请日 2009.05.14

A61K 31/4439 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 1/00 (2006.01)

0808835.3 2008.05.15 GB

A61P 7/06 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2010.12.30

WO 9816218 A1, 1998.04.23,

WO 9816218 A1, 1998.04.23,

(86) PCT国际申请的申请数据

审查员 李林

PCT/GB2009/001231 2009.05.14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/138761 EN 2009.11.19

(73) 专利权人 阿文斯若皮帝克斯控股股份公司

地址 瑞士沃勒劳

(72) 发明人 迈克尔·亚瑟·施托克哈姆

(74) 专利代理机构 隆天国际知识产权代理有限公司

公司 72003

代理人 吴小瑛 李玉秀

(51) Int. Cl.

A61K 33/26 (2006.01)

权利要求书2页 说明书10页

(54) 发明名称

用于贫血或幽门螺杆菌感染的单独(羟基吡喃酮铁)和组合(羟基吡喃酮铁和胃肠道炎症抑制剂)组合物

(57) 摘要

本发明提供了用于提高患者血流中的铁水平和/或治疗和/或预防诸如缺铁性贫血的贫血症的组合物或试剂盒,其包含能够治疗和/或预防胃肠道炎症性疾病的一种或多种化合物和羟基吡喃酮铁。本发明还提供了用于施用于受试者的包含羟基吡喃酮铁的组合物,其中所述受试者患有胃酸缺乏症或者具有患胃酸缺乏症的风险,其中所述受试者的胃 pH 等于或大于约 4,或者其中所述受试者患有胃肠道炎症性疾病。

1. 组合物在制备用于预防和 / 或治疗缺铁性贫血症的药物中的应用, 其中, 所述患者患有胃酸缺乏症或具有患胃酸缺乏症风险, 并且, 其中所述组合物包含与羟基吡喃酮的三价铁络合物, 或者亚铁盐或正铁盐和羟基吡喃酮的混合物, 并且其中羟基吡喃酮包括 3- 羟基 -4- 吡喃酮或其中与环碳原子相连的一个或多个氢原子被 1-6 个碳原子的脂肪烃基团取代的 3- 羟基 -4- 吡喃酮。

2. 组合物在制备用于预防和 / 或治疗缺铁性贫血症的药物中的应用, 其中, 所述患者的胃 pH 等于或大于 4, 并且, 其中所述组合物包含与羟基吡喃酮的三价铁络合物, 或者亚铁盐或正铁盐和羟基吡喃酮的混合物, 并且其中羟基吡喃酮包括 3- 羟基 -4- 吡喃酮或其中与环碳原子相连的一个或多个氢原子被 1-6 个碳原子的脂肪烃基团取代的 3- 羟基 -4- 吡喃酮。

3. 根据权利要求 2 所述的应用, 其中, 胃 pH 大于 5 或 6。

4. 根据权利要求 3 所述的应用, 其中, 胃 pH 是 6.5 或以上。

5. 组合物在制备用于预防和 / 或治疗缺铁性贫血症的药物中的应用, 其中, 所述患者患有胃肠道炎症性疾病, 并且所述患者的胃 pH 等于或大于 4, 并且, 其中所述组合物包含与羟基吡喃酮的三价铁络合物, 或者亚铁盐或正铁盐和羟基吡喃酮的混合物, 并且其中羟基吡喃酮包括 3- 羟基 -4- 吡喃酮或其中与环碳原子相连的一个或多个氢原子被 1-6 个碳原子的脂肪烃基团取代的 3- 羟基 -4- 吡喃酮。

6. 根据权利要求 5 所述的应用, 其中, 胃 pH 大于 5 或 6。

7. 根据权利要求 6 所述的应用, 其中, 胃 pH 是 6.5 或以上。

8. 根据权利要求 2 或 5 所述的应用, 其中所述患者患有胃酸缺乏症或具有患胃酸缺乏症的风险。

9. 根据权利要求 1、2 或 5 所述的应用, 其中已经、将要或者正在向所述患者施用降酸方案或能够治疗和 / 或预防胃肠道炎症性疾病的一种或多种化合物。

10. 根据权利要求 1、2 或 5 所述的应用, 其中所述组合物还包含能够治疗和 / 或预防胃肠道炎症性疾病的一种或多种化合物或降酸方案。

11. 根据权利要求 9 或 10 所述的应用, 其中所述胃肠道炎症性疾病需要降低胃酸的治疗方案。

12. 根据权利要求 1 或 8 所述的应用, 其中所述胃酸缺乏症与胃肠道炎症性疾病相关。

13. 根据权利要求 1 或 8 所述的应用, 其中所述胃酸缺乏症与萎缩性胃炎或胃肠道感染有关。

14. 根据权利要求 13 所述的应用, 其中, 所述胃肠道感染是由幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 引起的。

15. 根据权利要求 1、2 或 5 所述的应用, 其中, 所述羟基吡喃酮铁包括三麦芽酚正铁或羧酸亚铁 (II) 或羧酸正铁 (III) 和麦芽酚。

16. 根据权利要求 1、2 或 5 所述的应用, 其中所述羟基吡喃酮铁与能够治疗和 / 或预防胃肠道炎症性疾病的一种或多种化合物或降酸方案同时、在其之前或在其之后施用。

17. 根据权利要求 16 所述的应用, 其中, 所述羟基吡喃酮铁与所述一种或多种化合物或降酸方案同时施用或在其之后施用。

18. 根据权利要求 1、2 或 5 所述的应用, 其中所述组合物通过口服给药施用。

19. 根据权利要求 1、2 或 5 所述的应用,其中所述组合物用于铁的吸收。
20. 根据权利要求 1、2 或 5 所述的应用,其中所述羟基吡喃酮是麦芽酚或乙基麦芽酚。
21. 根据权利要求 1、2 或 5 所述的应用,其中所述患者已经、将要或者正在施用降酸剂,所述降酸剂选自质子泵抑制剂、 H_2 受体激动剂或能够中和酸的物质或其组合。

用于贫血或幽门螺杆菌感染的单独（羟基吡喃酮铁）和组合（羟基吡喃酮铁和胃肠道炎症抑制剂）组合物

[0001] 本发明涉及包含铁离子的治疗组合物及其医药应用。

[0002] 向机体内供应充足的铁是人和动物两者组织生长和维持良好健康的必要条件。此外,在某些侵袭性失血或者体内铁分布不均的病理条件中,身体可能处于储铁量低和与之相伴的慢性贫血的状态。这种状态可见于胃肠道炎症性疾病,如胃溃疡和消化性溃疡、返流性食管炎、溃疡性结肠炎和克罗恩病 (Crohn' s disease)。

[0003] 贫血也可由导致严重失血的手术引起,并可能与胃肠道感染(如由幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 引起的胃肠道感染)有关。

[0004] 胃酸缺乏和胃酸过少分别是指胃中不产生胃酸或胃中产生的胃酸低的状态。胃酸缺乏可能是由多种原因引起的,包括:恶性贫血,自身免疫性胃炎,其他自身免疫性疾病,如自身免疫性甲状腺疾病,引起严重的慢性胃炎的任何原因(幽门螺杆菌是可导致胃内壁细胞(制造盐酸的细胞)受到破坏而引起胃酸缺乏的最常见的物质),粘脂质累积病 IV 型(一种常染色体隐性溶酶体贮积病),降低胃酸产生或运输的抗酸剂或药物的应用,或萎缩性胃炎。

[0005] 本说明书中对明显的现有出版物的罗列或讨论不一定认为该出版物是现有技术的一部分或是公知常识。

[0006] WO 96/41627 描述了包括羧酸(例如柠檬酸)的羟基吡喃酮的三价铁络合物。该组合物可用于缺铁性贫血的治疗。

[0007] WO 98/16218 中公开了某些金属离子络合物用于治疗幽门螺杆菌引起的胃肠道感染的应用。所述络合物包括三价态的铁络合物。然而,患者并没有接受降酸方案(acid reducing regimen)的治疗。

[0008] WO 01/89534 描述了利用钴盐选择性地治疗由幽门螺杆菌引起的胃肠道感染。

[0009] WO 02/24196 公开了包含亚铁盐和羟基吡喃酮的混合物的固态形式的组合物(例如各种粉末),其可用于提高患者血流中的铁水平或可用于治疗和/或预防胃肠道感染。

[0010] WO 2005/048912 描述了利用含有内过氧化物桥的化合物治疗与幽门螺杆菌相关的病症的方法和组合物。

[0011] WO3/097627 公开了形成羟基吡喃酮铁的方法。

[0012] US 2007/0161600 描述了利用铁-碳水化合物络合物治疗与铁相关的病症。

[0013] 已知胃酸分泌有助于铁吸收,并且当铁是亚铁态时,所述吸收更易受到影响。还已知抗酸剂可通过形成不溶性络合物而削弱铁吸收(Martindale, page 1347, 32nd Edition, 1999)。研究表明,服用降酸药物由于降低了铁吸收而可引起缺铁(Aymard et al, Med. Toxicol. Adverse Drug Exp. 1988, vol. 3, pp 430-448)。因此,本领域技术人员将不会预期到,在降酸剂存在下铁可在胃中得到吸收(www.numarkpharmacists.com/hn/Drug/Famotidin-e.html)。

[0014] 胃部环境不利于铁吸收而为解决贫血需要吸收铁的医学状况有许多。例如,在胃炎和高 pH 值(如大于 6.5)的情况下,铁吸收可能太低而不能有效治疗贫血。此外,病症例

如螺杆菌感染的治疗方案通常包括降酸剂的使用。可以认为（至少部分认为）本发明涉及以下意料不到的发现：降酸方案（例如如溃疡、胃炎和酸返流的治疗需要）可与某些羟基吡喃酮铁相容，并且尽管使用了降酸方案仍可以有效地从羟基吡喃酮铁吸收铁。

[0015] 本发明的目的是缓解现有贫血治疗中的一些问题。

[0016] 本发明第一方面提供了用于提高患者血流中的铁水平的组合物，其包含能够治疗和 / 或预防胃肠道炎症性疾病的一种或多种化合物；和羟基吡喃酮铁。

[0017] 另一个方面提供了用于预防和 / 或治疗贫血症（例如缺铁性贫血）的组合物，其包含能够治疗和 / 或防止胃肠道炎症性疾病的一种或多种化合物；和羟基吡喃酮铁。

[0018] 再一方面提供了用于提高患者血流中的铁水平的组合物或试剂盒，其包含能够治疗和 / 或预防胃肠道炎症性疾病的一种或多种化合物；和羟基吡喃酮铁，优选地，其中所述羟基吡喃酮铁包含亚铁态的铁。

[0019] 再一方面提供了用于提高患者血流中的铁水平的组合物和试剂盒，其包含能够治疗和 / 或预防胃肠道炎症性疾病的一种或多种化合物和羟基吡喃酮铁，优选条件是当铁是三价态铁时，所述化合物不是钴盐。优选地，所述组合物不包含抗生素。

[0020] 另一方面提供了包含羟基吡喃酮铁的组合物，该组合物用于施用于患有胃酸缺乏症或具有患胃酸缺乏症风险的受试者。

[0021] 本发明一方面提供了包含羟基吡喃酮铁的组合物，该组合物用于施用于受试者，其中所述受试者的胃 pH 等于或大于约 4，例如大于 5 或 6，例如约 6.5 或以上。

[0022] 本发明另一方面提供了包含羟基吡喃酮铁的组合物，该组合物用于施用于受试者，其中所述受试者患有或正遭受胃肠道炎症性疾病，并且优选所述受试者的胃 pH 等于或大于约 4，例如大于 5 或 6，例如约 6.5 或以上。

[0023] 在本发明的一个实施方式中，所述胃肠道炎症性疾病需要本文定义的降低胃酸的治疗方案。但是，在一个实施方式中，所述炎症性疾病可以不需要本文所定义的降低胃酸的治疗方案。

[0024] 上述各方面中的所述羟基吡喃酮铁、所述炎症性疾病和胃 pH 及其组合优选如本文所定义。

[0025] 在本发明的一个实施方式中，所述羟基吡喃酮铁单独给药，例如在无其它药理学活性化合物存在下，例如在无能够治疗和 / 或预防胃肠道炎症性疾病的一种或多种化合物存在下单独给药。

[0026] 在本发明的一个实施方式中，所述组合物和 / 或羟基吡喃酮铁用于铁吸收，优选用于在口服给药之后，例如在进入受试者的血液和 / 或身体中之后的铁吸收。

[0027] 所述胃肠道炎症性疾病（优选需要降低胃酸的治疗方案）的实例包括胃溃疡或消化性溃疡、返流性食管炎、溃疡性结肠炎、克罗恩病、胃炎、卓 - 艾综合征 (Zollinger-Ellison syndrome) 或酸返流。

[0028] 在本发明的所有方面或所有实施方式中，所述能够治疗和 / 或预防胃肠道炎症性疾病（优选需要降低胃酸的治疗方案的疾病）的一种或多种化合物优选包括降酸方案。所述降酸方案是本领域技术人员熟知的。例如，所述降酸方案可包括能够治疗和 / 或预防胃肠道炎症性疾病的一种或多种化合物，其中所述胃肠道炎症性疾病例如是胃溃疡或消化性溃疡、返流性食管炎、溃疡性结肠炎、克罗恩病、胃炎、卓 - 艾综合征或酸返流。

[0029] 在本发明的所有方面或所有实施方式中,所述消化性溃疡优选是胃溃疡,所述贫血优选是缺铁性贫血。所述贫血优选与本文定义的胃肠道炎症性疾病相关。

[0030] 在本发明的一个实施方式中,所述贫血是由手术后的失血引起的和/或与胃肠感染相关,例如与由幽门螺杆菌引起的胃肠感染相关。

[0031] 本发明的所述组合物和/或试剂盒优选用于施用于人。

[0032] 本文所使用的术语“受试者”优选是指哺乳动物,例如人。术语“哺乳动物”还包括牲畜动物,例如马、牛、羊和猪,和宠物如狗、猫和仓鼠。

[0033] 在本发明的一个实施方式中,已经向,将要向或者正在向所述受试者施用本文所定义的降酸方案或能够治疗和/或预防胃肠道炎症性疾病的一种或多种化合物。

[0034] 在本发明的一个实施方式中,所述能够治疗和/或预防胃肠道炎症性疾病的一种或多种化合物包括降酸方案。令人惊奇地,发现本发明的羟基吡喃酮铁可以与用于治疗由过量胃酸产生的胃肠病症的降酸治疗组合施用。所述羟基吡喃酮铁还可施用于通常具有高的胃 pH,例如等于或大于约 4,例如大于 5 或 6,例如约 6.5 或以上,例如大于 4-8、4.5-7、5-6.5 或 5.5-6.0 的患者,并被有效吸收。所述高胃 pH 可以是,例如,胃酸缺乏、施用本文所定义的降酸方案或者本文所定义的胃肠道炎症性疾病及其组合的结果。施用所述羟基吡喃酮铁可以是为了铁吸收(例如口服给药后),和/或可为了保持受试者体内的铁水平,即提供或保持正常的、健康的或营养的铁水平。

[0035] 根据本发明,羟基吡喃酮铁可以与能够治疗和/或预防胃肠道炎症性疾病的一种或多种化合物或降酸方案同时,在其之前或在其之后施用。在一个实施方式中,羟基吡喃酮铁与一种或多种化合物或降酸方案同时施用或在其之后施用。例如,羟基吡喃酮铁可以在施用所述化合物 1 分钟至 2 小时后施用,更优选在施用所述化合物 10 分钟至 1 小时后施用,最优选在施用所述化合物约 30 分钟后施用。

[0036] 在本发明的一个实施方式中,本发明所有方面或实施方式中定义的组合物用于施用于患有或遭受胃肠道炎症性疾病(优选需要降低胃酸的治疗方案)的人或动物。例如,所述人或动物可能患有胃溃疡或消化性溃疡、返流性食管炎、溃疡性结肠炎、克罗恩病、胃炎、卓-艾综合征、酸返流和/或消化性溃疡,并且需要此治疗。

[0037] 在本发明的优选实施方式中,如本文所定义,所述组合物用于施用于患有胃肠道感染的人或动物。

[0038] 尽管所述胃肠道感染可以是任何感染,但优选所述胃肠道感染是由幽门螺杆菌引起的。

[0039] 所述一种或多种化合物或降酸方案与所述羟基吡喃酮铁的合适摩尔比是 100 : 1 至 1 : 100,优选 50 : 1 至 1 : 50,更优选 10 : 1 至 1 : 10,例如 5 : 1 至 1 : 5,例如 2 : 1 至 1 : 2。优选所述一种或多种化合物与羟基吡喃酮铁的比例以重量计为 10 : 1 至 1 : 10。

[0040] 所述降酸方案可以以正常的剂量范围施用于人患者,用于治疗性或预防性治疗。在本发明的一个实施方式中,可以采用所述组合物用于维持治疗或用于预防胃肠道炎症性疾病,其中,所述疾病状态如本文任一实施方式中的定义。因此,所述组合物可包含剂量比所确定的疾病的初期治疗剂量低的所述化合物和羟基吡喃酮铁。

[0041] 在本发明的一个实施方式中,所述组合物包含维持剂量的能够治疗和/或预防胃

肠道炎症性疾病的一种或多种化合物或降酸方案,和营养剂量(铁)的羟基吡喃铁。例如,所述化合物的日剂量可以少于400mg,例如少于300mg、200mg或100mg。通常所述化合物(如奥美拉唑、泮托拉唑或雷尼替丁)的日维持剂量可以为每天5mg-140mg,如10mg-100mg,优选20mg-50mg,一次或多次给药。

[0042] 所述羟基吡喃酮铁的合适的营养剂量(优选日营养剂量)的例子包括每天少于40mg(铁)或60mg(铁),如5mg-20mg(铁),例如约15mg(铁)。通常可以按所述剂量服用1-4周。

[0043] 在本发明的再一个实施方式中,如本文所定义,所述能够治疗和/或预防胃肠道炎症性疾病的一种或多种化合物包括一种或多种降酸剂。所述降酸剂可直接(即通过中和酸)或间接(即通过,例如抑制引起过量酸分泌的受体或通过治疗基础的疾病状态)降低酸水平。

[0044] 所谓“三联疗法”的方法中用于治疗肠胃疾病的包含金属盐、抗生素和质子泵抑制剂的组合物是已知的。抗生素和质子泵抑制剂适合用在本文所定义的本发明的组合物中。合适的抗生素包括,例如阿莫西林、甲硝哒唑、克拉霉素及其混合物。合适的质子泵抑制剂包括,例如兰索拉唑、奥美拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑。 H_2 受体拮抗剂,例如雷尼替丁、法莫替丁、尼扎替丁、西咪替丁,也可以用在本发明中。奥美拉唑可以为奥美拉唑镁或奥美拉唑钠的形式。雷尼替丁可以为柠檬酸铋雷尼替丁或盐酸雷尼替丁的形式。

[0045] 在本发明的任一方面或实施方式中,所述能够治疗和/或预防胃肠道炎症性疾病的一种或多种化合物或降酸剂可以选自质子泵抑制剂、 H_2 受体拮抗剂或能够中和酸的物质,例如本文定义的碱剂或其组合或本文定义的钴化合物。术语“能够中和酸的物质”意在包括药学上可接受的碱。所述碱的合适例子包括常用于治疗酸返流的碳酸氢盐、氢氧化物、氧化物或碳酸盐。优选地,碳酸氢盐、氢氧化物、氧化物或碳酸盐与药学上可接受的阳离子组合,所述药学上可接受的阳离子为,例如碱金属(如钠或钾)或碱土金属(如镁、钙)或过渡金属(如钴)或金属(如铝)。

[0046] 在本发明的一个实施方式中,本文定义的所述降酸剂选自奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷尼替丁、法莫替丁、尼扎替丁、西咪替丁、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钙、氢氧化铝、碳酸镁、碳酸钴或其组合。

[0047] 在本发明的任一方面或实施方式中,所述组合物可进一步包含抗生素,例如阿莫西林、甲硝哒唑、克拉霉素及其混合物。

[0048] 在本发明的实施方式或方面中,所述能够治疗和/或预防胃肠道炎症性疾病的一种或多种化合物优选包含钴化合物或由钴化合物组成。

[0049] 所述钴化合物可包括钴盐。钴盐的合适实例在WO 01/89534中有定义,其教导通过引用并入本文。所述钴盐优选钴(II)盐,原因是熟知与三价钴盐(III)不同,二价钴盐(II)易于得到,并且对三价钴盐(III)的长期安全性存在担忧。

[0050] 所述钴盐必须能够在胃肠道感染部位提供钴离子(水合形式)。优选钴盐,如钴(II),包含与钴离子结合不太强的阴离子。优选所述阴离子是强酸阴离子(即, pK_a 小于约3、4、5或6,例如小于2)和/或是单价的。

[0051] 合适的阴离子包括盐酸根(chloride)、葡糖酸根、硝酸根、硫酸根、磷酸根、碳酸根、氢氧根、醋酸根及其混合物(包括含有两个或更多个阴离子的盐)。其中,更优选盐酸

根、碳酸根、葡糖酸根、氢氧根和醋酸根。

[0052] 所述钴盐优选含有非复合形式的钴离子（即，例如当所述盐在水溶液中时形成 $\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6^{2+}$ 离子）或为络合物的形式，例如所述钴离子在所述络合物中的结合相对弱从而使所述络合物至少部分被解离以提供适合被感染部位的幽门螺杆菌摄取的钴离子形式。

[0053] 或者，所述钴化合物可包括钴络合物。适合形成钴络合物的配体实例定义于 W0 98/16218 中，其教导通过引用并入本文。优选的钴络合物 (cobaltcomplex) 包括，例如与抗坏血根、天冬氨酸根、柠檬酸根、葡糖酸根、组氨酸根、苹果酸根、麦芽酚、谷氨酸根、谷酰胺根、琥珀酸根、葡糖酸根或酒石酸根或其组合复合的钴（优选 (II) 或 (III) 价态）。

[0054] 在本发明的一个实施方式中，本文所定义的所述钴化合物 (cobaltcompound) 包括葡糖酸钴 (II) 或氯化钴 (II)（优选水合形式，即葡糖酸钴 (II) 的二水合物或氯化钴 (II) 的六水合物）或其组合。

[0055] 在本发明的一个实施方式中，选择钴化合物的量使其选择性地用于治疗由幽门螺杆菌引起的胃肠感染，即，钴化合物以低于对于肠道中的其它微生物（尤其是有益细菌）的 MIC 的量存在。

[0056] 所述钴化合物，例如葡糖酸钴 (II) 或氯化钴 (II) 的日剂量优选小于 200mg（钴），例如小于 100mg（钴），例如 2mg-50mg（钴），例如 5mg-20mg（钴）。

[0057] 在一个实施方式中，例如，本发明的治疗肠胃病症所需的化合物（例如钴，如钴盐）的量为每天 1mg-50mg，更优选每天 1mg-30mg，如每天 5mg 或 20mg（优选钴）。合适的剂量形式包括 10mg（优选钴）化合物，并且此剂量通常一天施用两次，持续数周（例如 1-4 周）以治疗感染。本领域技术人员应该理解，其它剂量方案也可以等同地应用于本发明。例如，所述钴化合物可以为 W001/89534 中描述的缓释形式。

[0058] 本文所用的术语“羟基吡喃酮铁”旨在涵盖包含羟基吡喃酮和铁的组合物。所述术语包括，例如铁与羟基吡喃酮的络合物（如三麦芽酚正铁 (ferric trimaltol)），和包含铁化合物（例如铁盐或铁络合物）和基本为非复合形式的羟基吡喃酮（如小于 10%，5%，2%，或 1% 的羟基吡喃酮被复合）的混合物，例如葡糖酸亚铁或葡糖酸正铁和麦芽酚亚铁或麦芽酚正铁（优选固体状态）。

[0059] 合适地，羟基吡喃酮铁可包含亚铁 (Fe^{2+}) 或三价铁 (Fe^{3+}) 氧化态铁。或者，羟基吡喃酮铁可包含亚铁 (Fe^{2+}) 和三价铁 (Fe^{3+}) 氧化态的铁混合物。

[0060] 在本发明的一个实施方式中，羟基吡喃酮铁包含三价态的铁。在另一个实施方式中，羟基吡喃酮铁包含亚态铁，特别是羟基吡喃酮铁是固体形式（如粉末或片剂）的情况下。

[0061] 所述羟基吡喃酮优选 3-羟基-4-吡喃酮。合适的吡喃酮包括 3-羟基-4-吡喃酮本身或其中与环碳原子相连的一个或多个氢原子被 1-6 个碳原子的脂肪烃基团取代的 3-羟基-4-吡喃酮，或 5-羟基吡喃酮（例如曲酸）。最优选的吡喃酮是麦芽酚（3-羟基-2-甲基-4-吡喃酮）和乙基麦芽酚。或者，所述羟基吡喃酮可以是可在体内转化为另一种羟基吡喃酮的天然产物（如袂康酸或异麦芽酚）。

[0062] 某些羟基吡喃酮，如麦芽酚，可以商购。对于其他的羟基吡喃酮，在许多情况下，方便的起始物质由 3-羟基-4-吡喃酮构成，可由 2,6-二羧基-3-羟基-4-吡喃酮（袂康酸）的脱羧容易地获得所述 3-羟基-4-吡喃酮。例如，3-羟基-4-吡喃酮可与醛反应以在

2-位插入 1-羟基烷基基团,然后该基团被还原生成 2-烷基-3-羟基-4-吡喃酮。公布的美国申请序号 310141(1960 系列)中描述了通过上述路线制备 2-乙基-3-羟基-4-吡喃酮等。Spielman, Freifelder, J. Am. Chem. Soc. Vol 69 Page 2908(1947) 中描述了其它制备方法。

[0063] 本领域的技术人员能够理解,这些不是获得上述化合物的唯一路线,还可以使用其它多种不同的方案。

[0064] 在本发明的一个实施方式中,所述羟基吡喃酮铁是与羟基吡喃酮的三价铁络合物。优选所述三价铁络合物是铁与羟基吡喃酮的 1 : 3 摩尔络合物。

[0065] 优选地,所述羟基吡喃酮铁是麦芽酚正铁,乙基麦芽酚正铁或其混合物。特别优选所述麦芽酚正铁是三麦芽酚正铁。所述三麦芽酚正铁可以按照本领域已知的任何方法制备。优选地,三麦芽酚正铁可以按照 WO 03/097627 中的描述进行制备,该申请的教导通过引用并入本文。

[0066] 在本发明的另一个实施方式中,所述羟基吡喃酮铁是固体、液体或于液体中悬浮液的形式,并且包括本文定义的亚铁盐或三价铁盐和羟基吡喃酮的混合物。所述固体混合物也可以是干的(例如基本不含液体(如水),即该混合物包含少于 10wt. %, 5wt. % 或 2wt. %, 如少于 1wt. % 的液体)。亚铁盐和羟基吡喃酮的固体混合物在基本干燥的条件下储存适中长度的时期是稳定的。然而,在水中溶解时,所述组合物经历一些或全部亚铁被氧化成三价铁的反应。

[0067] 所述亚铁盐或正铁盐可以是与任何药学上可接受的阴离子的亚铁(II)盐或正铁(III)盐。优选地,所述亚铁(II)盐是碳酸亚铁(II)或羧酸亚铁(II)。

[0068] 所述亚铁盐或正铁盐优选羧酸亚铁(II)或羧酸正铁(III)。所述羧酸亚铁(II)可以选自,例如葡糖酸亚铁(II)、琥珀酸亚铁(II)或富马酸亚铁(II)及其混合物。所述羧酸正铁(III)优选选自柠檬酸正铁(III)、柠檬酸正铁(III)铵或酒石酸正铁(III)及其混合物。

[0069] 在本发明的任何方面或实施方式中,所述化合物(或降酸方案)优选包括钴化合物,例如葡糖酸钴(II)或氯化钴(II),优选例如剂量少于 100mg(钴)的日剂量,所述羟基吡喃酮铁包括羧酸的亚铁盐或正铁盐和羟基吡喃酮(如麦芽酚或乙基麦芽酚)的固态形式的混合物,优选每日剂量(按照铁含量)为,例如 15mg-50mg(铁)。在本发明的任一实施方式中,所述化合物的日剂量优选是维持剂量,所述羟基吡喃酮铁の日剂量优选是营养剂量(即,其例如通过代替任何铁“泄漏”能够维持体内存储的铁水平)。

[0070] 本发明用于提高患者血流中的铁水平和/或治疗和/或预防贫血的组合物或试剂盒可包含上述任一化合物或羟基吡喃酮铁或其组合。

[0071] 特别地,所述试剂盒可包含所述能够治疗和/或预防胃肠道炎症性疾病的一种或多种化合物或降酸剂,例如能够治疗胃炎、酸返流和/或消化性溃疡的一种或多种化合物和羟基吡喃酮铁,其中所述化合物和羟基吡喃酮铁是单独包装的,并任选提供用于两个单独部分的给药说明书。当所述化合物和羟基吡喃酮铁之间具有储存不相容性时,这可能是合适的。

[0072] 在一个实施方式中,所述组合物包括能够治疗和/或预防胃肠道炎症性疾病的一种或多种化合物或降酸剂的共制剂(例如,在相同的固体或液体中),例如本文定义的能够

治疗胃炎、酸返流和 / 或消化性溃疡的一种或多种化合物和本文所定义的羟基吡喃酮铁的共制剂。当所述化合物和羟基吡喃酮铁之间没有储存不相容性时,这可以是合适的。

[0073] 在本发明的优选组合物或试剂盒中,所述羟基吡喃酮铁包括羧酸亚铁例如葡萄糖酸亚铁和麦芽酚亚铁或乙基麦芽酚亚铁的固体或干燥(即基本不含液体(如水),即液体占少于 10wt. %、5wt. % 或 2wt. %,如少于 1wt. %) 混合物,而所述能够治疗和 / 或预防胃肠道炎症性疾病的一种或多种化合物或降酸剂包括钴化合物,如葡萄糖酸钴(优选钴(II)和水合葡萄糖酸钴)。亚铁盐对麦芽酚或乙基麦芽酚的摩尔比优选是约 1 : 3。

[0074] 在本发明的另一种优选的组合物或试剂盒中,所述羟基吡喃酮铁包括三麦芽酚正铁,而所述能够治疗和 / 或预防胃肠道炎症性疾病的一种或多种化合物或降酸剂例如能够治疗胃炎、酸返流和 / 或消化性溃疡的一种或多种化合物包括碳酸氢钾。碳酸氢钾可以以固体或液体(如水溶液)状态存在。

[0075] 便利地,本发明的组合物是包含粉末化的羟基吡喃酮铁和所述一种或多种化合物的混合物的粉末形式(该术语包括精细粉末和颗粒)。所述羟基吡喃酮铁可以是晶体形式、无定形形式或其它固体形式,但优选结晶体形式。亚铁盐或正铁盐可含有结晶水,即其可以是水合物的形式。

[0076] 在再一个方面,本发明的组合物用于医药,另一个方面本发明提供了包含本发明的组合物和药学上可接受的稀释剂或载体的药物组合物。

[0077] 本发明还提供了形成本发明的组合物的方法,该方法包括将能够用于治疗 and / 或预防胃肠道炎症性疾病的一种或多种化合物或降酸剂与羟基吡喃酮铁(均如本文定义)混合。所述混合可以以固态或液态进行。例如,两种成分都可以是优选湿度和水分含量小于 10wt. %, 5wt. %, 2wt. %, 或 1wt. % 的基本干燥的固体(如粉末或片剂)形式。

[0078] 在本发明的上述方面和实施方式中,本发明的药物组合物或试剂盒可适合口服给药。适合口服给药的形式包括粉末、片剂和胶囊(如明胶胶囊)以及溶液和于水溶液或非水溶液中的混悬剂、油包水液体乳液或水包油液体乳液。

[0079] 所述药学上可接受的合适稀释剂和载体包括,例如润滑油(如硬脂酸镁)、稳定剂和助悬剂(如甲基纤维素和聚维酮)和其它制片剂以及剂量填充剂(dose bulking agents)(如乳糖)和助流剂(如 Aerosil 2000™)。特别有用的稀释剂和载体是润湿剂或表面活性剂,优选非离子或离子表面活性剂。非离子表面活性剂的合适实例包括聚氧乙烯 10 油醇醚(polyoxyl 10 oleyl ether)和聚山梨糖醇酯。离子表面活性剂的合适实例是十二烷基硫酸钠。

[0080] 或者,所述药物组合物可作为液体或液体形式的悬浮液,作为在口服或肠胃外给药前复溶的粉末而提供,或其可配制为栓剂使用。液体载体优选是灭菌和无热原的,例如盐水和水。液体制剂特别适合用于口服和肠胃外给药。

[0081] 本发明的药物组合物可包含本发明的多于一个的羟基吡喃酮铁或能够治疗和 / 或预防胃肠道炎症性疾病的一种或多种化合物或降酸剂,还可以包含其他活性化合物。通常可能的添加剂包括,例如本领域技术人员所知的调味剂和着色剂以及本文列出的物质。

[0082] 本发明的药物组合物可以制备成单位剂型,即,包含一个单位剂量或多单位剂量或亚单位剂量的独立部分的形式。优选地,本发明的组合物经配制以提供快速释放铁以用于体内最佳吸收。

[0083] 同时,在每种特定情况下所给的组合物剂量将取决于包括组合物的特定成分在内的多种因素,可以通过这样的指导方式规定:使用日剂量(所述化合物的含铁量)通常将人(或动物)体内存在的铁量维持在满意水平,所述日剂量为约 1mg-150mg,如 10mg-120mg(优选铁)。但是,在某些情况下施用低于或高于上述水平的日剂量也是合适的。每日一次、每日两次或每日三次(取决于贫血症的严重性)施用含有 15mg-50mg 铁的组合物适合治疗例如贫血症。

[0084] 合适地,本发明的组合物含有 0.1wt% -20wt% 的铁,如 0.1wt% -10wt% 的铁,例如优选 2wt% -10wt% 的铁。

[0085] 本发明的一个实施方式提供了用于施用于患有胃酸缺乏症或具有患胃酸缺乏症风险的受试者的组合物,其包含羟基吡喃酮铁;和任选能够治疗和/或预防胃肠道炎症性疾病的一种或多种化合物,所述胃肠道炎症性疾病优选需要降低胃酸的治疗方案。

[0086] 所述组合物优选用于提高患者血液中的铁水平和/或用于预防和/或治疗诸如上述缺铁性贫血的贫血症。

[0087] 所述胃酸缺乏症可能是由上述或本领域技术人员已知的任何原因造成的,所述原因为例如,恶性贫血,自身免疫性胃炎,其他自身免疫性疾病,如自身免疫性甲状腺疾病,引起严重的慢性胃炎的任何原因(幽门螺杆菌是可导致胃内壁细胞(制造盐酸的细胞)受到破坏而引起胃酸缺乏的最常见的物质),粘脂质累积病 IV 型(一种常染色体隐性溶酶体贮积病),降低胃酸产生或运输的抗酸剂或药物的应用,或萎缩性胃炎。

[0088] 在本发明的一个实施方式中,胃酸缺乏与胃肠道炎症性疾病相关或由其造成,所述胃肠道炎症性疾病为例如,胃溃疡或消化性溃疡,返流性食管炎,溃疡性结肠炎,克罗恩病,胃炎,卓-埃综合征,酸返流和/或消化性溃疡。

[0089] 在本发明的一个实施方式中,胃酸缺乏与萎缩性胃炎或胃肠道感染(例如由幽门螺杆菌引起的)相关或由其造成。

[0090] 用于施用于患有胃酸缺乏症或具有患胃酸缺乏症风险的受试者的组合物可以如本文各个方面或实施方式的定义,特别地,所述化合物和羟基吡喃酮铁可以为以上任一实施方式所定义。

[0091] 在本发明的一个实施方式中,尽管刺激(如五肽胃泌素最大刺激)和/或可检测到高胃泌素水平和/或小于 6.9m/摩尔/小时(如小于 5.0m/摩尔/小时)的最大酸产量,但受试者仍可具有可检测的抗 H^+/K^+ ATP 酶质子泵抗体和/或可保持高的胃 pH 值(如大于 4.0、5.0、6.0 或 6.5)。

[0092] 在本发明的任一方面或实施方式中,铁吸收的环境(例如胃环境或胃肠道)的 pH 例如胃 pH 优选等于或大于约 4,例如大于 5 或 6,例如约 6.5 或以上用于铁吸收,例如从 4 至 8,4.5 至 7,5 至 6.5。因此,在任一方面或实施方案中的一种或多种化合物或降酸方案还可以定义为在铁吸收前或用于铁吸收时,适合将吸收铁的环境(例如胃环境或胃肠道)的 pH(例如胃 pH)提高至或能够将铁吸收的环境(例如胃环境或胃肠道)的 pH(例如胃 pH)提高至大于约 4,例如大于 5 或 6,例如约 6.5 或以上(例如 4-8,4.5-7,5-6.5 或 5.5-6.0,5-8,优选 6-7)。

[0093] 通过以下非限制性实施例例示本发明,但其并不限制本发明的范围。在所述实施例和整个说明书中,除非特别描述,否则所有百分比、整数和比例都是以重量计的。

实施例

[0094] 实施例 1

[0095] 患者 1

[0096] 所述患者已经服用了含有碳酸氢钠的 Gaviscon™ 作为降酸剂以减少酸返流。该患者患有需要手术的胆囊破裂,并且由于失血而极度贫血。该患者继续服用 Gaviscon™,但还服用硫酸亚铁片以用于贫血。所述患者出现胃不耐受和严重性头痛的严重副作用,并且硫酸亚铁没有纠正其贫血。开始利用麦芽酚和葡糖酸亚铁对所述患者进行治疗,同时继续服用 Gaviscon™,一个月后其贫血得到改善(血红蛋白从 8.8g% 上升到 11.8g%)。剂量为 45mg/ 天时,所述患者的铁的耐受性良好。

[0097] 实施例 2

[0098] 患者 2

[0099] 此患者长期服用洛赛克™(奥美拉唑,一种抑制胃酸分泌的质子泵抑制剂)。该患者曾进行过髌关节置换手术,手术时大量失血导致缺铁性贫血。直至在每日服用麦芽酚和葡糖酸亚铁(15mg)一段时间后,所述患者的贫血才得以纠正(Hb > 11.0g%)。由于该患者的血红蛋白水平一直处在正常值左侧,当患者感到疲倦时,继续服用麦芽酚和葡糖酸亚铁作为“增强剂(boost)”。

[0100] 实施例 3

[0101] 下面是本发明的药物组合物的实例,其适合配制成明胶胶囊。

[0102] 成分	含量(毫克)
[0103] 葡糖酸亚铁	240
[0104] 麦芽酚	200
[0105] 葡糖酸钴	100
[0106] 载体(乳糖)	填补胶囊的余量

[0107] 实施例 4

[0108] 方法

[0109] 利用 0.5M 碳酸氢钠溶液(降酸方案)对十三个正常女性志愿者进行治疗,从而将其胃 pH 调整至 > 6.5。利用海德伯格(Heidelberg)胶囊口服施用所述麦芽酚铁制剂,并测定吸收至血液和整个身体中的剂量百分数。

[0110] 结果

[0111] 从 10mg 剂量的麦芽酚铁制剂吸收的铁是 10.72%。对于 20mg 剂量的麦芽酚铁制剂,铁的吸收是 8.00%。

[0112] 这是正常志愿者在正常的胃 pH 下对标准铁制剂(例如硫酸亚铁)的预期吸收水平。

[0113] 研究结论

[0114] 在所述 13 名女性受试者参与的研究中,所述麦芽酚铁制剂和碳酸氢钠(降酸方案)同时给药,且所述胃 pH 超过 6.5。令人惊讶的是,在该较高的 pH 时吸收没有收到抑制。存在的麦芽酚使所述制剂适合用于与缺铁性贫血相关的具有胃炎和较高 pH 值的特定医学病症。

[0115] 讨论

[0116] 这项工作表明,本发明的羟基吡喃酮铁可以在高 pH(大于 6.5) 时很好地被吸收。因此,令人惊讶地,羟基吡喃酮铁可以在高 pH 值环境中,例如用于治疗螺杆菌感染的降酸方案存在下递送铁。由于高 pH(例如降酸方案存在下引起的高 pH) 不改变铁的溶解性或生物利用度(一直认为高 pH 可改变铁的溶解性或生物利用度),因此使用含有羟基吡喃酮(例如麦芽酚)的铁制剂具有预料不到的优点。其它工作还表明,低剂量钴对螺杆菌感染的治疗具有有益活性。根据这些结果,钴与含麦芽酚的铁产物的共制剂对于治疗螺杆菌感染引起的贫血症是尤其有用的。