

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090069** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.04.10

(22) Дата подачи заявки
2018.07.26

(51) Int. Cl. *A23L 33/15* (2016.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/122 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61K 33/26 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПАТОЛОГИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

(31) **102017000085412**

(32) **2017.07.26**

(33) **IT**

(86) **PCT/IB2018/055586**

(87) **WO 2019/021232 2019.01.31**

(71) Заявитель:

ФАРМАНУТРА С.П.А. (IT)

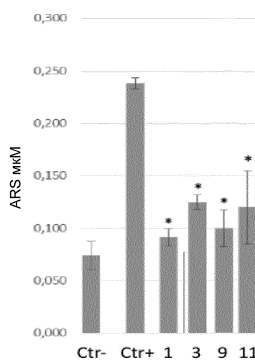
(72) Изобретатель:

**Лакорте Андреа, Тарантино
Джермано, Брилли Элиза (IT)**

(74) Представитель:

Фелицына С.Б. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к композиции, содержащей или, в альтернативном варианте, состоящей из эффективного количества смеси, включающей по меньшей мере (a) один липофильный витамин или его аналоги и производные, (b) одну соль магния и (c) один оксид, комплекс или соль железа (III) для использования в профилактическом или лечебном способе для лечения сердечно-сосудистых нарушений и патологий.



Ctr- - отрицательный контроль; Ctr+ - положительный контроль; 1 - композиция TRIO [сукросомальный пирофосфат железа (SRM) (Sucrosomiale®, Sucrosomial®), витамин K2 менахинон-7 (МК-7) и магния карбонат (MC)]; 3 - только сукросомальный пирофосфат железа (SRM) (Sucrosomiale®, Sucrosomial®); 9 - только витамин K2 менахинон-7 (МК-7); 11 - только магния карбонат (MC)

A1

202090069

202090069

A1

КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПАТОЛОГИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Данное изобретение относится к композиции для применения в способе лечения и/или профилактики патологий, заболеваний или расстройств сердечно-сосудистой системы, в частности патологий, заболеваний и расстройств, связанных с кальцификацией сосудов.

«Кальцификация сосудов» (КС) - это оссификация сосудов (ОС), то есть отложение солей кальция (например, фосфата кальция) на уровне сосудов, которое обычно является следствием изменения минерализации с последующим превращением сосудов в ткани, подобные костной. КС может влиять на внутреннюю оболочку сосудистой стенки (атеросклероз) и на среднюю оболочку (медиальный кальцифицирующий склероз), вовлекая различные белки как с защитной, так и с остеоиндуктивной функцией.

Кальцификация сосудов является активным процессом отдельной патологии, но она тесно связана с высоким риском сердечно-сосудистой смертности. С клинической точки зрения кальцификация сосудов приводит к увеличению жесткости эндотелиальной стенки, вызывая снижение податливости артерий и, как следствие, развитие гипертрофии левого желудочка и снижение коронарной перфузии. Этот тип патологии часто встречается у пожилых людей, но также и при определенных типах таких заболеваний, как диабет, стеноз аорты, атеросклероз и хроническая болезнь почек.

Последние научные данные показали, что кальцификация сосудов возникает вследствие чрезмерного осаждения солей кальция, которое в основном связано со снижением экспрессии матриксного Gla-белка (MGP).

Белок MGP представляет собой небольшой белок, который входит в семейство Gla K₂-зависимых белков, и его основная роль заключается в предотвращении кальцификации сосудов благодаря его высокой аффинности к ионам кальция и участию в организации костной ткани. Синтез MGP наблюдался и был подтвержден в различных тканях, таких как костная ткань, хрящевая и сердечная ткани. Кроме того, его экспрессия наблюдается также на уровне атеросклеротических бляшек, которые могут формироваться на сосудистом уровне. Среди различных белков, участвующих в метаболизме сосудистого кальция, MGP играет доминирующую роль. Хотя его действие еще не полностью выяснено, было показано, что MGP является мощным ингибитором кальцификации артерий. Действительно, субъекты, страдающие синдромом Кейтеля, наследственным нарушением MGP, подвержены обширной внекостной кальцификации. Важность этого

белка для здоровья сосудов демонстрируется тем фактом, что до сегодняшнего дня не было обнаружено альтернативных эффективных механизмов ингибирования кальцификации сосудов. Белок MGP представляет собой белок, зависящий от витамина K₂, то есть для его активации необходима посттрансляционная модификация, в частности карбоксилирование, и было показано, что кофактором реакции карбоксилирования является витамин K₂. После активации белок MGP может предотвращать отложение и кристаллизацию кальция на уровне различных органов и тканей, включая ткань гладких мышц сосудов.

Профилактика или замедление кальцификации сосудов особенно важны у пациентов с хронической болезнью почек, у которых отмечается наибольшая процентная частота развития кальцификации артерий, являющейся фактором риска для выживания пациентов.

Хотя кальцификация сосудов является основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, эффективного лечения пока найдено не было. Это приводит к необходимости использования композиции или питательного комплекса, которые могут стимулировать активность MGP, в частности, для длительного применения, с целью профилактики или замедления кальцификации артерий у пациентов с хронической болезнью почек.

Одной из задач настоящего изобретения является получение композиции для применения в способе лечения и/или профилактики кальцификации сосудов, которая была бы эффективной, по существу не вызывающей побочных эффектов и легко переносимой при длительном лечении пациентами с такими патологиями, как диабет, атеросклероз и хроническая болезнь почек.

В ответ на указанную потребность настоящее изобретение предлагает композицию для применения в соответствии с прилагаемой формулой изобретения.

Объектом настоящего изобретения является композиция (фармацевтическая композиция, пищевая добавка или композиция для медицинского устройства, короче говоря, композиция по изобретению), содержащая:

- эффективное количество смеси, включающей или, в альтернативном варианте, состоящей из (a) витамина группы K, (b) неорганической соли магния и (c) оксида, комплекса или соли железа (III); и

- вспомогательные вещества, добавки и сопутствующие компоненты фармацевтического или пищевого качества.

Объектом настоящего изобретения является композиция (композиция по изобретению), содержащая или, в альтернативном варианте, состоящая из:

- эффективного количества смеси, включающей или, в альтернативном варианте, состоящей по меньшей мере из (а) одного витамина группы К, (б) одной неорганической соли магния и (с) одного оксида, комплекса или соли железа (III), для использования в профилактическом или терапевтическом способе для лечения кальцификации сосудов и нарушений, заболеваний и патологий, связанных с кальцификацией сосудов у человека, где указанное использование включает введение композиции указанному субъекту; и

- вспомогательных веществ, добавок и сопутствующих компонентов фармацевтического или пищевого качества.

В контексте настоящего изобретения термин «композиция (композиции)» включает фармацевтическую композицию, композицию для пищевой добавки, композицию для пищевого продукта или композицию для медицинского устройства.

Предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения будут понятны из следующего далее подробного описания и указаны в прилагаемой формуле изобретения.

После обширных экспериментов авторы настоящего изобретения разработали питательный комплекс, состоящий из следующих веществ:

- соли, комплекса или оксида железа (Fe(III)), предпочтительно пирофосфата железа, еще более предпочтительно в форме сукросомального железа (Sucrosomiale®; Sucrosomial®; зарегистрированные товарные знаки на имя PHARMANUTRA S.P.A. и ALESCO S.R.L.) от Pharmanutra S.p.A;

- соли магния, предпочтительно хлорида магния или карбоната магния, и витамина группы К, такого как витамин K₂ (МК-7, витамин K₂, подтип менахинон-7).

Эти элементы действуют синергически, вызывая активацию MGP и одновременно предотвращая осаждение и кристаллизацию кальция на уровне ткани гладких мышц сосудов.

Фиг. 1 иллюстрирует экспериментальную модель *in vitro* для исследования эффективности композиции по настоящему изобретению в замедлении прогрессирования кальцификации сосудов, индуцированной высокими уровнями неорганического фосфата (Pi).

Фиг. 2 демонстрирует защитное влияние MgCl₂ на отложение кальция в клеточном матриксе, индуцированное Pi.

Фиг. 3 показывает изображения культур клеток, полученные качественным методом (окрашивание отложений кальция с помощью ализаринового красного) после обработки MgCl₂, которые демонстрируют защитный эффект MgCl₂ против кальцификации, индуцированной Pi в клетках гладких мышц сосудов (VSMC).

Фиг. 4 показывает защитное действие пирофосфата железа $\text{Fe}_4(\text{P}_2\text{O}_7)_3$ на внеклеточные отложения кальция, индуцированные P_i .

Фиг. 5 показывает изображения культуры клеток, полученные качественным методом (окрашивание отложений кальция с помощью ализаринового красного) после обработки пирофосфатом железа.

Фиг. 6, 7 и 8 показывают влияние комбинации MgCl_2 и пирофосфата железа на внеклеточные отложения, индуцированные P_i (на седьмой день кальцификации).

Фиг. 9 показывает защитный эффект МК-7 против кальцификации, индуцированной неорганическим фосфатом в VSMC.

Фиг. 10 показывает влияние комбинации сукросомального железа/ МК-7/ MgCO_3 (Sucrosomial®; Sucrosomial®) против кальцификации, индуцированной неорганическим фосфатом в культурах VSMC, по сравнению с эффектом отдельных компонентов композиции.

В рамках настоящего изобретения «кальций» означает по меньшей мере одну соль кальция, продуцируемую на физиологическом уровне, такую как фосфат кальция.

В рамках настоящего изобретения «способ лечения» патологии или расстройства означает терапию, направленную на восстановление состояния здоровья субъекта, поддержание существующего состояния здоровья и/или предотвращение ухудшения состояния здоровья.

В рамках настоящего изобретения «профилактика» патологии или расстройства означает терапию, направленную на предотвращение возникновения такой патологии или расстройства у субъекта, включая осложнение или эффект патологического состояния или ранее существовавшего расстройства, но не ограничиваясь этим.

Композиция согласно настоящему изобретению может быть предназначена для применения у людей или в ветеринарии, например у домашних животных, таких как собаки, кошки или другие млекопитающие, но не ограничиваясь этим. Композиция по настоящему изобретению предпочтительно предназначена для применения у людей.

Если не указано иное, в настоящем изобретении проценты и количества компонентов в смеси предназначены для обозначения массы этого компонента по отношению к общей массе смеси.

В рамках настоящего изобретения витамин К означает ряд соединений, которые являются производными 2-метил-1,4-нафтохинона.

Семейство витаминов К подразделяется на следующие три группы:

- витамин K_1 или филлохинон (2-метил-3-фитил-1,4-нафтохинон) растительного происхождения, который является формой, наиболее распространенной в рационе

питания;

- витамин K₂, или менахиноны бактериального происхождения, синтезируется симбиотическими бактериями, обычно содержащимися в кишечной флоре человека, такими как бактерии рода *Escherichia* (например, *E. coli*); менахиноны различаются по количеству изопреноидных единиц, находящихся в боковой цепи;

- витамин K₃ или менадион, являющийся жирорастворимым, имеющий синтетическое происхождение, и его водорастворимое бисульфитное производное.

В одном предпочтительном варианте осуществления композиция по настоящему изобретению содержит витамин К-группы из витамина группы K₂, в его 9 подтипах, его производные или аналоги.

Витамин K₂, основная форма хранения у животных, имеет несколько подтипов, которые отличаются длиной изопреноидной цепи. Эти гомологи витамина K₂ называются менахинонами (МК) и характеризуются количеством изопреноидных остатков в их боковых цепях. Менахиноны обозначаются аббревиатурой МК-*n*, где М обозначает менахиноны, К обозначает витамин К, а *n* обозначает количество остатков изопреноидных боковых цепей. Например, менахинон-4 (сокращенно МК-4) имеет четыре остатка изопрена в своей боковой цепи. Менахинон-4 (также известный как менатетренон из четырех изопреновых остатков) является наиболее распространенным типом витамина K₂ в продуктах животного происхождения, поскольку МК-4 обычно синтезируется из витамина K₁ в определенных тканях животных (стенках артерий, поджелудочной железе и яйцках) путем замены фитильного хвоста ненасыщенным геранилгеранильным хвостом, содержащим четыре изопреновых звена, в результате чего образуется менахинон-4. Этот гомолог витамина K₂ может иметь ферментативные функции, отличающиеся от функций витамина K₁.

Менахинон-7 (МК-7) отличается от МК-4 тем, что он не вырабатывается тканями человека. МК-7 может быть преобразован из филлохинона (K₁) в толстой кишке бактериями *Escherichia coli*. Тем не менее, менахиноны, синтезируемые бактериями (МК-7), по-видимому, вносят минимальный вклад в общий статус по витамину К. МК-4 и МК-7 одобрены в США для использования в диетических добавках для здоровья костей.

В одном особо предпочтительном варианте осуществления композиция по настоящему изобретению содержит витамин K₂, гомолог МК7.

Композиция по настоящему изобретению содержит, в дополнение к витамину К-группы, такому как витамин K₂, по меньшей мере одну неорганическую соль магния, которая пригодна для приема людьми или для ветеринарного применения.

В качестве неограничивающего примера указанная соль может представлять собой

оксид магния, карбонат магния, хлорид магния или их смеси.

Предпочтительно в композиции согласно настоящему изобретению неорганическая соль магния представляет собой одно из оксида магния, карбоната магния и хлорида магния, предпочтительно оксида магния или карбоната магния.

В альтернативном варианте осуществления композиция по изобретению содержит соль или органический комплекс магния, такой как бисглицинат магния, цитрат магния, пидолат магния или их смеси. Указанная органическая магниевая соль может присутствовать в композиции по изобретению вместо неорганической магниевой соли или, в альтернативном варианте, в дополнение к неорганической магниевой соли.

В альтернативном варианте осуществления композиция по изобретению содержит сукросомальный® магний (Sucrosomiale®; Sucrosomial®), который состоит из оксида магния или неорганической соли магния, лецитина, сахарозфира, необязательно рисового крахмала, необязательно прежелатинизированного, и трикальций фосфата. Указанный сукросомальный® магний (Sucrosomiale®; Sucrosomial®) может присутствовать в композиции по изобретению вместо неорганической соли магния или органической соли магния или, в альтернативном варианте, в дополнение к неорганической соли магния или к органической соли магния.

Композиция согласно настоящему изобретению содержит, помимо витамина К-группы и неорганической соли магния, по меньшей мере один оксид, комплекс или соль железа (Fe(III)), которые подходят для приема людьми или для ветеринарного использования.

В качестве неограничивающего примера указанная соль может быть органической или неорганической, такой как хлорид, сульфат, пирофосфат, цитрат, бисглицинат, фумарат, глюконат, аскорбат, полимальтоза и их смеси.

В рамках настоящего изобретения «комплекс» означает координационный комплекс, образованный одним или несколькими атомами железа и одним или несколькими атомами, ионами или молекулами, которые окружают комплекс по меньшей мере частично, без образования ионной или ковалентной связи (связующие агенты или лиганды).

Предпочтительно композиция по изобретению содержит по меньшей мере одну соль железа (III), более предпочтительно указанная соль представляет собой пирофосфат железа (III) ($\text{Fe}_4(\text{P}_2\text{O}_7)_3$).

В одном предпочтительном варианте осуществления в композиции по изобретению соль, оксид или комплекс (железа (III)) находится в форме «сукросомального® железа» (Sucrosomiale®; Sucrosomial®), то есть в форме комплекса, образованного сахарозфирами

и лецитином, который облегчает передачу и поглощение субъектом.

Термин «сукросомальное® железо» (Sucrosomiale®; Sucrosomial®) в контексте настоящего изобретения обозначает состав указанного выше железного минерала, такой как соль, оксид или комплекс железа (III), где указанный железный минерал обработан и представлен в композиции посредством способов получения, описанных ниже. Предпочтительно сукросомальное® железо (Sucrosomiale®; Sucrosomial®) получают, когда соль железа (III), такая как, например, пирофосфат железа (III), обрабатывается и вводится в композицию вместе с другими веществами с использованием способов получения, описанных выше.

Другими словами, в композиции согласно изобретению соль, оксид или комплекс железа (III) смешивают с жирнокислотными сложными эфирами сахарозы или сахарозэфирами (E473), лецитином и, необязательно, желатинизированным или прежелатинизированным крахмалом.

В контексте настоящего изобретения термины «железо (III), смешанное с сахарозэфирами, лецитином» и «железо (III) в ассоциации с сахарозэфирами, лецитином», имеют одинаковое значение.

В качестве неограничивающего примера, когда соль, оксид или комплекс железа находятся в «сукросомальной» форме (Sucrosomiale®; Sucrosomial®) в композиции по настоящему изобретению, она может быть приготовлена в соответствии с одним из способов, раскрытых в WO 2014/009806 A1, который включен в настоящее описание посредством ссылки. В частности, первый способ получения «сукросомального железа» в твердой форме раскрыт в WO 2014/009806 A1 со стр. 7, строка 1 до стр. 8, строка 20, включенном в настоящее описание посредством ссылки, второй способ получения «сукросомального железа» в твердой форме раскрыт на стр. 8, строка 22 по стр. 10, строка 21, включенном в настоящее описание посредством ссылки. Наконец, способ получения «сукросомального железа» в жидкой форме раскрыт в WO 2014/009806 A1 со страницы 12, строка 21 до страницы 14, строка 3, включенном в настоящее описание посредством ссылки.

В одном предпочтительном варианте осуществления композиция по настоящему изобретению включает:

- смесь, содержащая или, в альтернативном варианте, состоящая из:

- (a) витамина группы К, предпочтительно витамина К₂;
- (b) неорганической соли магния, предпочтительно карбоната магния; и
- (c) соли, оксида или комплекса железа (III) в форме сукросомального железа (Sucrosomiale®; Sucrosomial®) (как определено в настоящем изобретении), то есть соли,

оксида или комплекса железа (III), смешанных с сахарозными сложными эфирами жирных кислот или сахарозэфирами, лецитином и, необязательно, желатинизированным или прежелатинизированным крахмалом растительного происхождения; и

- вспомогательные вещества, добавки и сопутствующие компоненты фармацевтического или пищевого качества.

Вышеуказанная композиция предназначена для использования в профилактическом или лечебном способе для лечения кальцификации сосудов и нарушений, заболеваний и патологий, связанных с ней.

Было обнаружено, что соль или оксид, или комплекс железа (железа (III)) в сукросомальной форме (Sucrosomiale®; Sucrosomial®) являются более приятными на вкус и легко усваиваются особенно чувствительными субъектами, такими как беременные женщины.

Указанное сукросомальное железо (III) (Sucrosomiale®; Sucrosomial®) содержит, в комбинации с указанной солью, оксидом или комплексом железа (III), лецитин, как описано ниже.

Лецитин - это пищевая добавка E322 (директива 95/2/CE от 20.2.95, опубликованная в выпуске L61 от 18.3.95 Official Journal). Лецитин, благодаря своим химическим/физическим свойствам, в первую очередь выполняет эмульгирующую функцию и, будучи богатым природными антиоксидантными веществами, также выполняет вторичную антиоксидантную функцию. Директива 2008/84/CE от 27 августа 2008 года (опубликована в выпуске L253 «Official Journal of the European Community») устанавливает требования к чистоте для лецитина, которые необходимы для пригодности для потребления человеком (E322): нерастворим в ацетоне (практически активная часть лецитина): мин. 60%; влажность макс. 2%; кислотное число макс. 35; перекисное число макс. 10; нерастворим в толуоле (практически); примеси – макс. 0,3%.

С химической точки зрения лецитин представляет собой смесь дифосфорной кислоты, холина, жирных кислот, глицерина, гликолипидов, триглицеридов и фосфолипидов. Фосфолипиды являются основными компонентами; они берут начало в структуре триглицеридов, где жирная кислота заменена фосфатной группой, которая создает отрицательную нагрузку на молекулу и, следовательно, полярность; эта молекула имеет общее название фосфатид. Более сложная органическая молекула, обычно серин, холин, этаноламин, инозит или один атом водорода, связана с фосфатной группой сложноэфирной связью, что приводит к образованию фосфолипида, известного, соответственно, как фосфатидилсерин, фосфатидилхолин, фосфатидилэтанолламин, фосфатидилинозитол или фосфатидиновая кислота. Фосфатидилхолин часто обозначается

как лецитин в самом строгом смысле этого слова. Фосфолипиды характеризуются водорастворимой полярной головкой, которая хорошо растворяется в воде, тогда как две насыщенные жирные кислоты составляют два неполярных хвоста, которые нерастворимы в воде, но являются липофильными. Молекулы этого типа называются амфипатическими молекулами, и в присутствии воды и жира они распределяются между молекулами жира и воды, эмульгируя их. Лецитин является натуральным эмульгатором.

Композиция по настоящему изобретению не содержит гидролизированный лецитин, или лецитин, гидролизированный ферментами.

Используемый лецитин представляет собой негидролизированный порошок лецитина и может быть выбран из лецитина подсолнечника, кукурузы или сои. Используемый лецитин представляет собой лецитин в форме порошка, имеющий содержание воды от 1,5 до 4,5%, предпочтительно от 2 до 4%, еще более предпочтительно от 2,5 до 3,5%. Предпочтительно используемый лецитин представляет собой порошковый лецитин подсолнечника.

В одном варианте осуществления лецитин подсолнечника содержит количество глюкозы по массе, составляющее от 20 до 60%, предпочтительно от 30 до 50%, например около 45%, как в продукте Lecico Sun™ CG 450 компании Lecico GmbH - Германия или Lecifis Sun™ CG 45M007501 от Alesco Srl, но не ограничиваясь этим.

Лецитин подсолнечника, пригодный для использования в контексте настоящего изобретения, может иметь следующий массовый состав (по данным физико-химического анализа): лецитин подсолнечника от 40 до 50%, углеводы от 40 до 50% (например, приблизительно 42%), белки от 6 до 10%, минеральный остаток от 3 до 8%, влажность от 2 до 5%, и другой препятствующий слеживанию агент от 0,5 до 1,5%.

Лецитин присутствует в твердой композиции по настоящему изобретению в количестве по массе, составляющем от 0,1 до 1,5%, предпочтительно от 0,4 до 1,0%, еще более предпочтительно от 0,50 до 0,8%.

Предпочтительно соль железа (III) представляет собой пирогенфосфат железа, а лецитин представляет собой лецитин подсолнечника и/или кукурузы.

Указанное сукросомальное железо (III) (Sucrosomiale®; Sucrosomial®) включает в комбинации с указанной солью, оксидом или комплексом железа (III), в дополнение к указанному выше лецитину, сахарозфир, раскрытый ниже.

Твердая или жидкая композиция по настоящему изобретению дополнительно содержит, в комбинации с лецитином, раскрытым выше, сложный эфир сахарозы или сахарозфир.

Сахарозфир получают путем этерификации жирных кислот или

переэтерификации метиловых сложных эфиров жирных кислот с углеводами, обычно с сахарозой и другими полисахаридами, по этой причине они также известны как жирнокислотные эфиры сахарозы (альтернативно известны как сложные эфиры сахарозы и жирных кислот или сложные эфиры углеводов и жирных кислот (вкратце, сложные эфиры сахарозы)). Физико-химические свойства этих соединений зависят от количества и типа этерифицированных жирных кислот. Код E473 указывает на то, что сахарозэфиры являются пищевыми добавками, разрешенными Европейским законодательством и подпадающими под Итальянский министерский указ D.M. 209 от 27 февраля 1996 года. Они по существу являются эмульгаторами и добавляются для придания большей стабилизации водной фазы с фазой жирных кислот.

Сложные эфиры сахарозы представляют собой сахарозэфиры (E473) и используются в композиции по настоящему изобретению с неионными поверхностно-активными веществами, имеющими значение ГЛБ примерно 14-18, предпочтительно со значением ГЛБ примерно 15 или 16, и используются в качестве эмульгаторов.

В одном варианте осуществления сахарозэфир E473 содержит 70% моноэфиров, полученных путем этерификации сахарозы с жирными кислотами растительного происхождения (стеариновой и пальмитиновой кислотой).

Сахарозэфир, пригодный для использования в контексте настоящего изобретения, может иметь следующий массовый состав: общее содержание сложных эфиров по меньшей мере 90%, содержание свободных жирных кислот (таких, как олеиновая кислота) не более 3%, содержание свободной сахарозы не более 2%, влажность не выше 4%, кислотное число не более 5.

Сложные эфиры сахарозы (сахарозные жирнокислотные сложные эфиры) или сахарозэфиры присутствуют в твердой композиции в количестве по массе от 10 до 20%, предпочтительно от 12,5 до 18,5%, еще более предпочтительно от 16 до 18,0%.

Твердая или жидкая композиция для перорального применения по настоящему изобретению не содержит сложного эфира диглицерина и жирной кислоты.

Твердая или жидкая композиция по настоящему изобретению, помимо витамина К-группы и неорганической соли магния, предпочтительно содержит соли, комплексы или оксиды железа (III), лецитин E322 (не гидролизованный, и не гидролизованный ферментами) и сложные эфиры сахарозы или сахарозэфиры E473 в количестве по массе, как указано выше (то есть сукросомальное железо (Sucrosomiale®; Sucrosomial®)).

В одном предпочтительном варианте осуществления композиция по настоящему изобретению содержит эффективное количество смеси, которая включает или, в альтернативном варианте, состоит из:

(a) витамина К-группы, предпочтительно витамина К₂;

(b) неорганической соли магния, предпочтительно карбоната магния; и

(c) пирофосфата железа (III), в комбинации с лецитином E322 (не гидролизованным, и не гидролизованным ферментативно), предпочтительно из подсолнечника, и сахарозными жирнокислотными сложными эфирами E473 или сахарозэфирами E473 (сукросомального железа (Sucrosomiale®; Sucrosomial®) из железа пирофосфата) в количестве по массе, как указано выше.

Указанное сукросомальное железо (III) (Sucrosomiale®; Sucrosomial®) может включать, в комбинации с солью, комплексом или оксидом железа (III), в дополнение к указанным сахарозэфирам и указанному лецитину, также желатинизированный или прежелатинизированный крахмал растительного происхождения, как описано ниже.

В одном предпочтительном варианте осуществления твердая или жидкая композиция по настоящему изобретению может дополнительно включать желатинизированный или прежелатинизированный крахмал растительного происхождения.

Крахмал растительного происхождения выбран из рисового или кукурузного крахмала. Предпочтительно крахмал представляет собой рисовый крахмал. Предпочтительно рисовый крахмал представляет собой нативный желатинизированный или прежелатинизированный рисовый крахмал.

Прежелатинизированный рисовый крахмал, который можно использовать в композиции по настоящему изобретению, может иметь следующие химические/физические характеристики: влажность не выше 7%, содержание белков не более 1%, минеральный остаток не более 1%, pH (10% раствор) от 5,5 до 7,5, плотность 0,40-0,48 г/см³; минимальное содержание крахмала 97% и содержание жирных кислот не более 0,1%. Желатинизированный или прежелатинизированный крахмал растительного происхождения присутствует в твердой композиции в массовом количестве, составляющем от 15 до 40%, предпочтительно от 20 до 35%, еще более предпочтительно от 25 до 30% от общей массы сукросомального железа (Sucrosomiale®; Sucrosomial®) (то есть комплекса, оксида или соли железа + лецитина + сахарозэфира E 473).

В качестве неограничивающего примера указанная композиция, содержащая крахмал растительного происхождения, может быть приготовлена в соответствии с одним из способов, раскрытых в WO 2014/009806 A1, который включен в настоящий документ посредством ссылки (см. параграфы, цитированные ранее).

Первый способ, в качестве неограничивающего примера, позволяет получить твердую композицию, включающую или, в альтернативном варианте, состоящую из соли

железа (III), лецитина и желатинизированного или прежелатинизированного крахмала растительного происхождения.

Указанный первый способ по настоящему изобретению включает или, в альтернативном варианте, состоит из ряда стадий обработки, на которых соль железа покрывают, или погружают, или инкапсулируют с указанным лецитином и/или указанным растительным крахмалом.

Пирофосфатную соль железа (III) вводят в контакт с указанным лецитином и/или указанным растительным крахмалом. Соль в твердом порошке или гранулах имеет содержание воды менее 3 масс. %.

Соль железа, содержащую катион железа (III), используют в массовом количестве от 50 до 90%, предпочтительно от 60 до 80%, еще более предпочтительно от 70 до 75%.

Предпочтительно соль представляет собой соль железа (III). Предпочтительно соль железа (III) представляет собой пирофосфат железа, имеющий вышеуказанные признаки.

Используемый лецитин имеет вышеуказанные характеристики.

Время обработки для различных компонентов составляет от 1 до 60 минут, предпочтительно от 10 до 50 минут, еще более предпочтительно от 20 до 40 минут.

Используемый лецитин может быть выбран из лецитина подсолнечника, кукурузы или сои. Используемый лецитин представляет собой лецитин в форме порошка, имеющий содержание воды от 1,5 до 4,5%, предпочтительно от 2 до 4%, еще более предпочтительно от 2,5 до 3,5%. Предпочтительно используемый лецитин представляет собой порошковый лецитин из подсолнечника.

В указанном первом способе приготовления твердой композиции для перорального применения по настоящему изобретению не используется ни гидролизированный лецитин, ни лецитин, гидролизированный ферментативным способом.

Лецитин присутствует в твердой композиции по настоящему изобретению в количестве по массе, составляющем от 0,1 до 1,5%, предпочтительно от 0,4 до 1,0%, еще более предпочтительно от 0,50 до 0,8%.

Лецитин, введенный в контакт с указанной солью железа, равномерно распределяется по указанной соли.

Желатинизированный или прежелатинизированный крахмал растительного происхождения выбирают из рисового крахмала или кукурузного крахмала. Предпочтительно крахмал представляет собой рисовый крахмал. Предпочтительно рисовый крахмал представляет собой желатинизированный или прежелатинизированный нативный рисовый крахмал. Крахмал растительного происхождения имеет характеристики, раскрытые выше.

Крахмал присутствует в твердой композиции по настоящему изобретению в массовом количестве от 15 до 40%, предпочтительно от 20 до 35%, еще более предпочтительно от 25 до 30%.

Преимущество крахмала в форме желатинизированного или прежелатинизированного крахмала заключается в том, что он более жидкий и текучий, и его можно точно дозировать без ошибок или вариаций массы. Кроме того, он распределяется более равномерно и однородно. Наконец, прежелатинизированный крахмал улучшает биодоступность соли и, соответственно, биодоступность катиона, содержащегося в указанной соли, поскольку полученное соединение лучше растворяется при температурах от 15 до 30°C (при давлении 1 атмосфера), предпочтительно от 20 до 25°C, еще более предпочтительно от 18 до 23°C.

В конце указанного первого способа приготовления получают твердую композицию по настоящему изобретению, которая содержит или, в альтернативном варианте, состоит из солей железа (III), лецитина (не гидролизованного, и не гидролизованного ферментативно) и прежелатинизированного крахмала растительного происхождения, в количествах, указанных выше.

В частности, в указанном первом способе получения готовят твердую композицию по настоящему изобретению, которая содержит или, в альтернативном варианте, состоит из пирофосфатных солей железа (III), лецитина подсолнечника (не гидролизованного, и не гидролизованного ферментативно) и прежелатинизированного рисового крахмала, в количествах по массе, указанных выше.

Заявитель обнаружил, что для дополнительного улучшения биодоступности соли и, таким образом, биодоступности катиона, содержащегося в указанной соли, количество по массе лецитина, которое следует использовать в способе получения твердой композиции по настоящему изобретению, может быть снижено насколько это возможно.

Кроме того, заявитель обнаружил, что для дополнительного улучшения биодоступности соли и, таким образом, биодоступности катиона, содержащегося в указанной соли, в комбинации со сниженным количеством по массе лецитина, предпочтительно использовать количество по массе сложных эфиров сахарозы или сахарозэфиров.

Композиция по настоящему изобретению может быть приготовлена без ограничений согласно второму способу получения композиции в твердой форме.

Второй способ по настоящему изобретению относится к получению твердой композиции, содержащей или, в альтернативном варианте, состоящей из соли железа, сложных эфиров сахарозы или сахарозэфиров, лецитина и желатинизированного или

прежелатинизированного крахмала.

Указанный второй способ по настоящему изобретению включает или, в альтернативном варианте, состоит из технологии, предназначенной для создания вокруг железа покрытия или инкапсулирующего слоя, улучшающего стабильность и биодоступность катиона.

На практике указанный второй способ обеспечивает образование агломератов или гранул, включающих соль железа, сложные эфиры сахарозы или сахарозефиры, лецитин и желатинизированный или прежелатинизированный крахмал. Все эти компоненты имеют характеристики, указанные выше.

Сложные эфиры сахарозы или сахарозефиры и лецитин имеют функцию увеличения поглощения соли и, следовательно, катиона железа, содержащегося в указанной соли. Смешивание лецитина и крахмала приводит к образованию «химерных» агломератов, которые способны защищать и экранировать катион железа, содержащийся в указанной соли, от желудочной кислоты.

Соль железа, содержащую катион железа (III), используют в количестве по массе от 30 до 70%, предпочтительно от 40 до 60%, еще более предпочтительно от 50 до 55%.

Используемая соль железа имеет вышеуказанные характеристики. Предпочтительно соль представляет собой соль железа (III). Предпочтительно соль железа (III) представляет собой пиррофосфат железа.

Время обработки составляет от 1 до 60 минут, предпочтительно от 10 до 50 минут, еще более предпочтительно от 20 до 40 минут.

Сложные эфиры сахарозы или сахарозефиры присутствуют в массовом количестве от 10 до 30%, предпочтительно от 15 до 25%, еще более предпочтительно от 16 до 20%.

Используемый лецитин представляет собой кукурузный или подсолнечный, или соевый лецитин. Используемый лецитин представляет собой лецитин в форме порошка, имеющий содержание воды от 1,5 до 4,5%, предпочтительно от 2 до 4%, еще более предпочтительно от 2,5 до 3,5%. Предпочтительно используемый лецитин представляет собой порошковый лецитин подсолнечника. Используемый лецитин имеет вышеуказанные характеристики.

Лецитин присутствует в количестве по массе, составляющем от 0,1 до 1,5%, предпочтительно от 0,4 до 1,0%, еще более предпочтительно от 0,5 до 0,8%.

Когда лецитин приводят в контакт с указанной гранулой или порошком, лецитин распределяется по внешней поверхности гранул или порошка.

Затем используют желатинизированный или прежелатинизированный крахмал растительного происхождения, который выбирают из рисового крахмала или кукурузного

крахмала. Предпочтительно крахмал представляет собой рисовый крахмал. Предпочтительно рисовый крахмал представляет собой нативный желатинизированный или прежелатинизированный рисовый крахмал. Используемый крахмал имеет вышеуказанные характеристики.

Крахмал присутствует в твердой композиции по настоящему изобретению в количестве по массе от 15 до 40%, предпочтительно от 20 до 35%, еще более предпочтительно от 25 до 30%.

Желатинизированный или прежелатинизированный крахмал получают с помощью аппаратов и технологий, известных специалисту в данной области техники.

В одном варианте осуществления лецитин используют в количестве по массе, составляющем от 0,48 до 0,62%, в то время как сложные эфиры сахарозы или сахарозэфиры используют в количестве по массе, составляющем от 16,5 до 18,5% от массы готовой твердой композиции настоящего изобретения. Эти комбинации позволяют увеличить биодоступность катиона, содержащегося в указанной соли.

В конце указанного второго способа получения получают твердую композицию по настоящему изобретению, которая включает или, в альтернативном варианте, состоит из солей железа (III), сложных эфиров сахарозы или сахарозэфиров, лецитина (не гидролизованного, и не гидролизованного ферментативно) и прежелатинизированного крахмала растительного происхождения в количествах, указанных выше.

В частности, указанным вторым способом приготовления получают твердую композицию по настоящему изобретению, которая содержит или, в альтернативном варианте, состоит из пирогосфатных солей железа (III), сложных эфиров сахарозы или сахарозэфиров E473, лецитина подсолнечника (не гидролизованного, и не гидролизованного ферментативно), и прежелатинизированного рисового крахмала в количествах, указанных выше.

Твердая композиция по настоящему изобретению имеет размер гранул (определяемый как средний размер гранул, измеренный с помощью доступных устройств и технологий), составляющий от 8 до 16 микрон, предпочтительно от 10 до 14 микрон, еще более предпочтительно от 11 до 13 микрон. Твердая композиция по настоящему изобретению имеет содержание железа (III) от 60 до 140 мг/г, предпочтительно от 80 до 120 мг/г, еще более предпочтительно от 90 до 110 мг/г.

Жидкая композиция по настоящему изобретению содержит или, в альтернативном варианте, состоит из воды, солей железа, лецитина, сложных эфиров сахарозы или сахарозэфиров и гуаровой камеди. Все эти компоненты имеют характеристики, указанные выше.

Жидкая композиция по настоящему изобретению не содержит гидролизованный лецитин, или лецитин, гидролизованный ферментами.

Жидкая композиция по настоящему изобретению не содержит сложного эфира диглицерина и жирной кислоты.

Жидкая композиция по настоящему изобретению имеет вязкость (измеренную в стандартных условиях и с помощью известных устройств и методик) от 1,01 до 1,12 г/мл, предпочтительно от 1,02 до 1,10 г/мл, еще более предпочтительно от 1,03 до 1,08 г/мл.

Жидкая композиция по настоящему изобретению содержит соли железа, имеющие характеристики, описанные выше. Соли железа представляют собой соли железа III (соль железа (III)). Предпочтительно соль железа (III) представляет собой пиррофосфат железа.

Жидкая композиция по настоящему изобретению содержит соль железа в количестве по массе от 1 до 10%, предпочтительно от 2 до 8%, еще более предпочтительно от 4 до 6% от массы жидкой композиции.

Жидкая композиция по настоящему изобретению дополнительно содержит сложные эфиры сахарозы или сахарозэфиры, имеющие характеристики, раскрытые выше.

Сложные эфиры сахарозы или сахарозэфиры E473 присутствуют в указанной жидкой композиции по настоящему изобретению в количестве по массе от 0,10 до 5%, предпочтительно от 0,5 до 4%, еще более предпочтительно от 1 до 3% от массы жидкой композиции.

Жидкая композиция по настоящему изобретению дополнительно содержит лецитин, имеющий характеристики, указанные выше.

Используемый лецитин E322 может быть выбран из лецитина подсолнечника, кукурузы или сои. Предпочтительно используемый лецитин представляет собой лецитин подсолнечника.

В одном варианте осуществления лецитин подсолнечника содержит количество по массе глюкозы, составляющее от 20 до 60%, предпочтительно от 30 до 50%, например 45%, как в продукте Lecico Sun™ CG 450 компании Lecico GmbH - Германия или Lecifis Sun™ CG 45M007501 от Alesco Srl.

Лецитин подсолнечника, пригодный для использования в контексте настоящего изобретения, может иметь следующий массовый состав (по данным физико-химического анализа): лецитин подсолнечника от 40 до 50%, углеводы от 40 до 50% (например, 42% углеводов), белки от 6 до 10%, минеральный остаток от 3 до 8%, влажность от 2 до 5% и другой препятствующий слеживанию агент от 0,5 до 1,5%.

Лецитин присутствует в указанной жидкой композиции в количестве по массе, составляющем от 0,1 до 4%, предпочтительно от 0,5 до 3,5%, еще более предпочтительно

от 1,5 до 2,5% от массы жидкой композиции.

Жидкая композиция по настоящему изобретению дополнительно содержит гуаровую камедь.

Гуаровая камедь присутствует в указанной жидкой композиции по настоящему изобретению в количестве по массе, составляющем от 0,1 до 5%, предпочтительно от 0,2 до 4%, еще более предпочтительно от 0,4 до 2% от массы жидкой композиции.

В одном варианте осуществления гуаровая камедь выбрана из коммерческих камедей, и имеет вязкость (сП, 2 часа), составляющую от 3000 до 4500, предпочтительно от 3500 до 4000; без крахмала; с содержанием веществ, нерастворимых в кислоте, от 5 до 9, предпочтительно от 6 до 8, например 7; с R.U.A. от 2,5 до 4%, предпочтительно от 3 до 3,5%, и с размером гранул от 100 до 300, предпочтительно от 150 до 250, например 200.

В одном варианте осуществления жидкую композицию из железа согласно настоящему изобретению получают из воды. Вода присутствует в количестве по массе 90%, или 92%, или 94%. Воду продолжают перемешивать при температуре от 15 до 45°C (давление 1 атмосфера), предпочтительно от 20 до 35°C, еще более предпочтительно от 25 до 30°C.

Впоследствии сложные эфиры сахарозы или сахарозэфиры, лецитин, гуаровую камедь и соли железа (III) (имеющие характеристики, раскрытые выше) добавляют в количествах, указанных ниже. Сложные эфиры сахарозы или сахарозэфиры присутствуют в массовом количестве от 0,10 до 5%, предпочтительно от 0,5 до 4%, еще более предпочтительно от 1 до 3% от массы жидкой композиции.

Вода и сложные эфиры сахарозы или сахарозэфиры дают прозрачный раствор/суспензию при температуре, составляющей от 15 до 45°C (давление 1 атмосфера), предпочтительно от 20 до 35°C, еще более предпочтительно от 25 до 30°C.

Время обработки составляет от 1 до 60 минут, предпочтительно от 10 до 50 минут, еще более предпочтительно от 20 до 40 минут.

Лецитин (имеющий характеристики, раскрытые выше) используют в количестве по массе, составляющем от 0,1 до 4%, предпочтительно от 0,5 до 3,5%, еще более предпочтительно от 1,5 до 2,5% от массы жидкой композиции.

Вода, сложные эфиры сахарозы или сахарозэфиры и лецитин дают прозрачный раствор/суспензию при температуре от 15 до 45°C (давление 1 атмосфера), предпочтительно от 20 до 35°C, еще более предпочтительно от 25 до 30°C.

Гуаровую камедь (имеющую признаки, раскрытые выше) используют в количестве от 0,1 до 5 масс.%, предпочтительно от 0,2 до 4 масс.%, еще более предпочтительно от 0,4 до 2 масс.% от массы жидкой композиции.

Вода, сложные эфиры сахарозы или сахарозэфиры, лецитин и гуаровая смола дают прозрачный раствор/суспензию при температуре, составляющей от 15 до 45°C (давление 1 атмосфера), предпочтительно от 20 до 35°C, еще более предпочтительно от 25 до 30°C.

Указанная соль железа (имеющая характеристики, раскрытые выше) содержится в массовом количестве от 1 до 10%, предпочтительно от 2 до 8%, еще более предпочтительно от 4 до 6% от массы жидкой композиции.

В конце обработки получают опалесцирующий раствор или гомогенную суспензию. Рабочая температура составляет от 15 до 45°C (давление 1 атмосфера), предпочтительно от 20 до 35°C, еще более предпочтительно от 25 до 30°C. Время обработки составляет от 1 до 60 минут, предпочтительно от 20 до 50 минут, еще более предпочтительно от 30 до 40 минут.

Затем жидкую композицию подвергают термической обработке, например пастеризации. На практике жидкую композицию, которая находится при температуре от 20 до 25°C, нагревают до температуры приблизительно 110°C и затем охлаждают до температуры приблизительно 25-30°C. Фаза термообработки длится от 1 до 3 минут.

В конце указанного способа получения указанной жидкой композиции получают жидкую композицию по настоящему изобретению, которая содержит или, в альтернативном варианте, состоит из воды, солей железа (III), сложных эфиров сахарозы или сахарозэфиров, лецитина (не гидролизованного, и не гидролизованного ферментативно), и гуаровой камеди в количествах, указанных выше.

В частности, в указанном способе получения получают жидкую композицию, включающую сукросомальное железо (Sucrosomiale®; Sucrosomial®), которая содержит или, в альтернативном варианте, состоит из воды, пирофосфатных солей железа (III), сложных эфиров сахарозы или сахарозэфиров E473, лецитина подсолнечника (не гидролизованного, и не гидролизованного ферментативно) и гуаровой камеди в количествах, указанных выше.

Твердые композиции для перорального применения по настоящему изобретению, полученные указанным первым и вторым способом, представляют собой исходные материалы в твердом состоянии (гранулы или агломераты, или порошки), которые затем смешивают с фармацевтически приемлемыми добавками и вспомогательными веществами для получения фармацевтических форм для перорального применения, таких как пилюли, таблетки, капсулы, саше.

Жидкую композицию для перорального применения по настоящему изобретению смешивают с фармацевтически приемлемыми ароматизаторами, наполнителями и добавками, чтобы получить жидкий сироп или суспензию для перорального применения.

В одном варианте осуществления твердая или жидкая композиция по настоящему изобретению содержит, помимо витамина К-группы и неорганической соли магния, по меньшей мере одну соль или оксид, или комплекс железа (III), лецитин E322 (не гидролизованный, и не гидролизованный ферментативно), сложные эфиры сахарозы или сахарозэфиры E473 и крахмал растительного происхождения (сукросомальное железо (Sucrosomiale®; Sucrosomial®)) в количествах, указанных выше.

В одном варианте осуществления твердая или жидкая композиция по настоящему изобретению содержит, помимо витамина К-группы и неорганической соли магния, по меньшей мере одну пиродифосфатную соль или оксид железа (III), лецитин подсолнечника (не гидролизованный, и не гидролизованный ферментативно), сложные эфиры сахарозы или сахарозэфиры E473 и прежелатинизированный рисовый крахмал (сукросомальное железо (Sucrosomiale®; Sucrosomial®)) в количествах по массе, указанных выше.

В одном предпочтительном варианте осуществления композиция по настоящему изобретению содержит эффективное количество смеси, которая включает или, в альтернативном варианте, состоит из:

- (a) витамина К-группы, предпочтительно витамина K₂;
- (b) неорганической соли магния, предпочтительно карбоната магния; и
- (c) соли, оксида или комплекса железа (III), предпочтительно пиродифосфата железа (III), в комбинации с лецитином E322 (не гидролизованным, и не гидролизованным ферментативно), предпочтительно из подсолнечника, сложными эфирами сахарозы и жирной кислоты E473 или сахарозэфирами E473 и желатинизированным или прежелатинизированным крахмалом растительного происхождения (сукросомальное железо (Sucrosomiale®; Sucrosomial®)), в количестве по массе, как указано выше.

В одном предпочтительном варианте осуществления композиция по настоящему изобретению включает эффективное количество смеси, которая содержит или, в альтернативном варианте, состоит из:

- (a) витамина K₂, предпочтительно подтипа менахинона-7 (МК7);
- (b) карбоната магния; и
- (c) пиродифосфата железа (III), в комбинации с лецитином подсолнечника E322, сложными эфирами сахарозы и жирных кислот E473 или сахарозэфирами E473, и прежелатинизированным крахмалом растительного происхождения (сукросомального железа (Sucrosomiale®; Sucrosomial®)).

В одном предпочтительном варианте осуществления композиция по настоящему изобретению содержит три компонента (a), (b), (c) смеси в следующих количествах по массе:

(a) витамин K₂ подтипа менахинона-7 (МК7) в количестве по массе, находящемся в диапазоне от 30 мкг до 200 мкг по отношению к общей массе композиции, предпочтительно от 50 мкг до 150 мкг, более предпочтительно от 80 мкг до 120 мкг;

(b) карбонат магния в количестве по массе в диапазоне от 30 мг до 200 мг по отношению к общей массе композиции, предпочтительно от 50 мг до 150 мг, более предпочтительно от 80 мг до 120 мг; и

(c) пиррофосфат железа (III), в комбинации с лецитином подсолнечника E322, сложными эфирами сахарозы и жирных кислот E473 или сахарозэфирами E473, и прежелатинизированным крахмалом растительного происхождения (сукросомальное железо (Sucrosomiale®; Sucrosomial®)) в количестве по массе сукросомального железа (Sucrosomiale®; Sucrosomial®) от 1 мг до 60 мг по отношению к общей массе композиции, предпочтительно от 10 мг до 50 мг, более предпочтительно от 20 мг до 40 мг.

Предпочтительно вышеуказанные количества трех компонентов (a), (b) и (c) следует понимать, как количество по массе трех компонентов, которые применяют у субъекта в виде суточной дозы.

Понятно, что лечение согласно изобретению, включающее указанное применение активных ингредиентов (a)-(c) и, если они присутствуют, других ингредиентов, может быть осуществлено одновременно, например, в одной композиции или в быстрой последовательности, например с помощью двух или более композиций, принимаемых субъектом в любом порядке, в тесной последовательности во времени (например, в течение 1-10 минут) в двух различных композициях.

В одном предпочтительном варианте осуществления композицию (композицию по изобретению) применяют у субъекта перорально, например в форме пилюли или таблетки, которая также может быть покрыта оболочкой, капсулы, раствора, суспензии, сиропа, пищевых продуктов, содержащих раскрытую выше композицию, или в любой другой форме, известной специалисту в данной области техники.

Композиция или композиция для применения в соответствии с настоящим изобретением содержит, в дополнение к указанным выше активным ингредиентам, по меньшей мере один инертный ингредиент, такой как по меньшей мере одно вспомогательное вещество из тех, которые обычно используются и известны специалисту в данной области техники.

«Инертный ингредиент» означает любое вещество или комбинацию веществ, второстепенных для производства фармацевтической, диетической или нутрицевтической формы, который содержится в готовом продукте и не является активным ингредиентом, хотя он может изменять стабильность, высвобождение, или другие его характеристики.

Неограничивающими примерами таких ингредиентов, как известно специалисту в области составов в фармацевтической, нутрицевтической или пищевой промышленности, являются такие вспомогательные вещества, как разбавители, абсорбенты, смазки, красители, сурфактанты, антиоксиданты, подсластители, связующие агенты, дезинтегранты, антиагломеранты, подкислители, и тому подобное.

В одном предпочтительном варианте осуществления композиция или композиция для применения согласно настоящему изобретению содержит или может содержать, в дополнение к раскрытым выше компонентам, по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент природного или синтетического происхождения. Неограничивающими примерами указанных активных ингредиентов являются витамины, такие как витамин В₁.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения указанная выше композиция предназначена для применения в способе лечения расстройства или патологии, связанной с кальцификацией сосудов, которая представляет собой по меньшей мере одно из аортального стеноза, гипертонии, застойной сердечной недостаточности, гипертрофии сердца и ишемии сердца.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения указанная выше композиция предназначена для применения у субъекта с хронической болезнью почек, диабетом, стенозом аорты и/или атеросклерозом, предпочтительно у субъекта с хронической болезнью почек.

В настоящем изобретении «хроническое заболевание почек» или хроническая болезнь почек (ХБП) определяется как серьезное заболевание, характеризующееся прогрессирующей потерей функции почек с течением времени. Хроническая болезнь почек также определяется как наличие поражения почек, выявленное с помощью специфических лабораторных, инструментальных или анатомических, или патологических признаков, или снижение функции почек, которое продолжалось не менее 3 месяцев, независимо от основной патологии (национальные рекомендации Фонда почек, США, 2017). Двумя основными причинами ХБП являются диабет с высоким кровяным давлением, которые являются причиной двух третей случаев.

Объектом настоящего изобретения является, кроме того, способ лечения кальцификации сосудов и расстройства или патологии, связанной с кальцификацией сосудов, включающий применение композиции по изобретению у субъекта, нуждающегося в этом. Указанное расстройство или патология, связанная с кальцификацией сосудов, представляет собой по меньшей мере одно из стеноза аорты, гипертонии, застойной сердечной недостаточности, гипертрофии сердца и ишемии

сердца.

Композиция по настоящему изобретению, как определено выше, может представлять собой фармацевтическую композицию, пищевой продукт или пищевую добавку, или композицию для медицинского устройства.

Объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, пищевая добавка или композиция для медицинского устройства, включающая или, в альтернативном варианте, состоящая из композиции (композиции по изобретению), содержащей эффективное количество смеси, которая содержит или, в альтернативном варианте, состоит по меньшей мере из (а) одного витамина группы К, (b) одной неорганической соли магния и (с) одного оксида, комплекса или соли железа (III).

В контексте настоящего изобретения термин «медицинское устройство» используется в значении согласно итальянскому законодательному декрету №46 от 24 февраля 1997 года, то есть указывает на вещество или другой продукт, независимо от того, используется ли он по отдельности или в комбинации, предназначенный производителем для использования людьми для диагностики, профилактики, мониторинга, лечения или облегчения заболевания, и который не оказывает своего основного действия в организме человека или на организм человека, для которого он предназначен, фармакологическими или иммунологическими или метаболическими средствами, но функционированию которого могут способствовать такие средства.

Сукросомальное железо (Sucrosomiale®; Sucrosomial®), как определено выше, может быть твердым или жидким, предпочтительно оно находится в твердой форме.

Композиция по настоящему изобретению, как определено выше, может быть твердой или жидкой, или полутвердой, предпочтительно она находится в твердой форме.

Фармацевтическая композиция, пищевая добавка или композиция для медицинского устройства по настоящему изобретению может быть твердой, жидкой или полутвердой, например суспензией или гелем, и может быть в любой форме, известной специалисту в области пищевых продуктов, фармацевтических или нутрицевтических составов, такой как, в качестве неограничивающего примера, в форме капсулы, таблетки или порошка, которые по меньшей мере частично растворимы во рту или растворимы в воде, гранул, агломератов или микрочастиц, необязательно содержащихся в саше или в капсуле (мини-таблетке), жидкого или полутвердого препарата, геля, суспензии, раствора, двухфазной жидкой системы и эквивалентных формах.

Предпочтительно фармацевтическая композиция, пищевая добавка или композиция для медицинского устройства по настоящему изобретению находится в твердой форме.

Фармацевтическая композиция, пищевая добавка или композиция для

медицинского устройства согласно настоящему изобретению предпочтительно содержит следующие компоненты:

- (a) витамин K₂;
- (b) оксид магния;
- (c) пирофосфат железа; и, необязательно:
- (d) сахарозиферы E473;
- (e) лецитин.

В качестве неограничивающего примера композиция согласно настоящему изобретению может содержать:

- Витамин K₂: 30-180 микрограмм (мкг);
- Магний: от 50 мг до 450 мг; например от 100 мг до 400 мг;
- Железо: от 10 мг до 105 мг; например от 10 мг до 30 мг.

Задачей настоящего изобретения является также нетерапевтическое применение композиции по настоящему изобретению (как она определена выше) для нетерапевтического лечения кальцификации сосудов и связанных с ней расстройств и патологий у субъекта, нуждающегося в таком нетерапевтическом лечении.

Предпочтительно указанные расстройства и патологии, связанные с указанной кальцификацией сосудов, представляют собой по меньшей мере одно из аортального стеноза, гипертензии, застойной сердечной недостаточности, гипертрофии сердца и ишемии сердца.

Предпочтительно указанное нетерапевтическое применение композиции по настоящему изобретению показано для субъекта с хронической болезнью почек, диабетом, стенозом аорты и/или атеросклерозом, предпочтительно у субъекта с хронической болезнью почек.

Варианты осуществления настоящего изобретения изложены ниже (RPn).

RP1. Композиция, содержащая или, в альтернативном варианте, состоящая из:

- эффективного количества смеси, включающей по меньшей мере (a) один витамин K-группы или его аналоги и их производные, (b) одну неорганическую соль магния и (c) один оксид, комплекс или соль железа (III);

- фармацевтических или пищевых вспомогательных веществ, добавок и/или сопутствующих компонентов для использования при профилактическом или терапевтическом лечении кальцификации сосудов и связанных с ней расстройств и патологий у субъекта, где указанное использование включает введение композиции указанному субъекту.

RP2. Композиция для применения по RP1, в которой по меньшей мере один

витамин из группы представляет собой витамин K₂.

RP3. Композиция для применения согласно по меньшей мере одному из предыдущих RP, в которой неорганическая соль магния представляет собой одно из оксида магния, карбоната магния и хлорида магния или их смесей, предпочтительно оксид магния.

RP4. Композиция для применения согласно по меньшей мере одному из предыдущих RP, в которой соль железа представляет собой пирофосфат железа.

RP5. Композиция для применения согласно RP4, в которой пирофосфат железа связан с эфирами сахарозы и жирных кислот, то есть сахарозэфирами (E473), лецитином и, необязательно, прежелатинизированным крахмалом.

RP6. Композиция для применения согласно по меньшей мере одному из предыдущих RP, где указанное применение осуществляют пероральным путем.

RP7. Композиция для применения согласно по меньшей мере одному из предыдущих RP, где расстройство или патология, связанная с кальцификацией сосудов, представляет собой по меньшей мере одно из аортального стеноза, гипертонии, застойной сердечной недостаточности, гипертрофии сердца и ишемии сердца.

RP8. Композиция по меньшей мере по одному из предыдущих RP для применения у субъекта с хронической болезнью почек, диабетом, стенозом аорты и/или атеросклерозом, предпочтительно у субъекта с хронической болезнью почек.

RP9. Фармацевтическая композиция, пищевая добавка или медицинское устройство, включающее:

- композицию, содержащую или, в альтернативном варианте, состоящую из эффективного количества смеси, которая включает по меньшей мере (a) один витамин группы K, (b) одну неорганическую соль магния и (c) один оксид, комплекс или соль железа (III), и

- вспомогательные вещества, добавки и сопутствующие компоненты фармацевтического или пищевого качества.

RP10. Фармацевтическая композиция, пищевая добавка или медицинское устройство согласно RP9, включающие следующее:

- (a) - витамин K₂;
- (b) - оксид магния;
- (c) - пирофосфат железа; и, необязательно:
- (d) сахарозэфиры E473;
- (e) лецитин.

Следующая экспериментальная часть приводит примеры практических вариантов

осуществления изобретения, не ограничивая его объем.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

(I) Были проведены различные эксперименты *in vitro* для проверки эффективности композиции по настоящему изобретению (содержащей MgCl_2 , $\text{Fe}_4(\text{P}_2\text{O}_7)_3$ и МК-7) в отношении замедления прогрессирования кальцификации сосудов, вызванной высокими уровнями фосфата натрия (Pi). Экспериментальная модель состоит из клеток гладких мышц сосудов (VSMC), выделенных из аорты крыс (первичные клетки) и стимулированных в течение 7 дней 5 мМ Na_3PO_4 (Pi) для индукции их кальцификации.

Модель кальцификации включает добавление обработки Pi 5 мМ и MgCl_2 , $\text{Fe}_4(\text{P}_2\text{O}_7)_3$ и МК-7 в момент времени, когда слияние клеток культуры превышает 80%: этот момент времени определяют как день 0. На день 7 влияние обработки на внеклеточное осаждение кальция анализировали как качественным гистологическим методом (окрашивание отложений кальция с применением ализаринового красного), так и количественным методом, измеряя количество внутриклеточного кальция спектрофотометрическим методом (Фиг. 1). Каждый тип эксперимента повторяли по меньшей мере 3 раза, и каждое условие тестировали по меньшей мере три раза в каждом отдельном эксперименте.

Первоначально влияние отдельных соединений, в частности MgCl_2 и $\text{Fe}_4(\text{P}_2\text{O}_7)_3$, на кальцификацию изучали путем анализа соответствующих кривых доза-эффект. Обе процедуры обеспечивали мощное ингибирование кальцификации с дозозависимым защитным эффектом (Фиг. 2, 3, 4, 5).

После этого были проведены эксперименты по изучению потенциального ингибирующего кальцификацию эффекта совместного введения $\text{MgCl}_2 + \text{Fe}_4(\text{P}_2\text{O}_7)_3$, с объединением концентраций, которые способны частично ингибировать отложение внеклеточного кальция, и концентраций, которые почти полностью защищали клетки от прогрессирования кальцификации, вызванной 5 мМ неорганическим фосфатом. Результаты показывают, что объединение $\text{Fe}_4(\text{P}_2\text{O}_7)_3$ с MgCl_2 обеспечивает синергетический эффект, который замедляет кальцификацию VSMC по сравнению с ингибирующим эффектом одного лишь $\text{Fe}_4(\text{P}_2\text{O}_7)_3$ (Фиг. 6, 7, 8).

Затем с использованием того же экспериментального подхода, который ранее использовали для MgCl_2 и $\text{Fe}_4(\text{P}_2\text{O}_7)_3$, изучали МК-7: хотя возникали различные экспериментальные проблемы, включая растворимость в этаноле (рекомендуемый растворитель) и клеточную токсичность носителя, ингибирование кальцификации было зарегистрировано в диапазоне от 15 до 30% в этилацетате и 20% в этаноле по сравнению с композициями, содержащими 5 мМ Pi в том же растворителе (фиг. 9).

(II) Аналогично тому, что было установлено в исследовании *in vitro* (I), оценивали эффективность композиции по настоящему изобретению, содержащей пирофосфат сукросомального железа (SRM) (Sucrosomiale®; Sucrosomial®), витамин K₂, менахинон-7 (МК-7) и карбонат магния (MC) (композицию, обозначенную как TRIO в Таблице 1 и на Фиг. 10) в замедлении прогрессирования кальцификации сосудов, индуцированной высоким уровнем фосфата натрия (Pi) в культуре сосудистых клеток, и сравнивали с эффективностью отдельных компонентов композиции TRIO.

В частности, для проведения исследования эффективности культуры аортальных клеток человека обрабатывали в течение 7 дней неорганическим фосфатом (Pi, 2 mM), известным кальцифицирующим агентом, для индукции минерализации клеток, и тестируемыми продуктами в концентрации 0,03% (% г исследуемого соединения/объем раствора), а затем обрабатывали исследуемыми композициями соединений. В конце экспериментальной обработки содержание кальция количественно определяли колориметрическим анализом, то есть окрашиванием отложений кальция с применением ализаринового красного (ARS).

Дизайн эксперимента: необработанные клеточные культуры (отрицательный контроль CTR-), клеточные культуры (положительный контроль CTR+), обработанные только кальцифицирующим агентом (Pi), и клеточные культуры, в которых кальцификация была индуцирована экспериментально кальцифицирующим агентом (Pi), а затем обработанные исследуемыми композициями/соединениями (концентрация 0,03%), такими как композиция TRIO, только пирофосфатом сукросомального железа (SRM) (Sucrosomiale®; Sucrosomial®), только витамином K₂, менахиноном-7 (МК-7) и только карбонатом магния (MC).

Краситель ализариновый красный S (ARS) представляет собой красящий раствор на основе антрахинонов, который широко используется для оценки отложений кальция в клеточных культурах. Окрашивание ализариновым красным (ARS) является универсальным, потому что краситель может быть легко извлечен из окрашенного одиночного слоя клеток и может быть быстро подвергнут количественной оценке. Количественный анализ ARS обеспечивает чувствительный инструмент для частичного количественного определения кальция в клеточном матриксе. Минерализацию оценивают путем извлечения кальцифицированного минерала при низком pH, нейтрализации гидроксидом аммиака и колориметрического определения при 405 нм.

В настоящем исследовании клетки, подвергнутые различным вышеупомянутым обработкам, фиксировали для ARS, и отложение минерального вещества определяли количественно с помощью коммерческого колориметрического набора. Для этой цели

строили калибровочную кривую с известными и повышающимися концентрациями ARS.

Результаты представлены в Таблице 1 и на Фиг. 10 как количество ARS, которое прямо пропорционально содержанию кальция в различных экспериментальных обработках (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение), и как среднее значение % отклонения от контроля. Данные, полученные из разных экспериментальных групп, анализировали статистически и сравнивали с использованием Т-теста. Достоверные значения на Фиг. 10 по сравнению с положительным контролем ($p < 0,05$) отмечены звездочкой (*).

Таблица 1

Обработка	ARS мМ, среднее значение	Стандартное отклонение	% вариации против CTR-	% вариации против CTR+
CTR-	0,074	0,013		-68,9%
CTR+ (Pi 2 мМ)	0,238	0,005	221,1%	
композиция 1 TRIO	0,091	0,008	23,1%	-61,6%
3 SRM	0,125	0,007	68,1%	-47,6%
9 MK7	0,100	0,018	34,7%	58,0%
11 MC	0,120	0,035	61,7%	-49,6%

Как показывают результаты Таблицы 1 и Фиг. 10, композиция TRIO, содержащая пирофосфат сукросомального железа (SRM) (Sucrosomiale®; Sucrosomial®), витамин K₂, менахинон-7 (МК-7) и карбонат магния (MC), является более эффективной (-61,6%) в снижении кальцификации сосудов, вызванной фосфатом натрия (Pi) в культуре сосудистых клеток, по сравнению с отдельными компонентами смеси, которые были испытаны при той же концентрации смеси (0,03%), обеспечивая композицию, которая значительно ингибирует указанный индуцированный процесс минерализации. Кроме того, данные Таблицы 1 и Фиг. 10 показывают синергетический эффект отдельных компонентов композиции в отношении кальцификации сосудов, причем композиция Trio является более эффективной, чем такая же концентрация каждого из отдельных компонентов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, включающая:

- эффективное количество смеси, содержащей или, в альтернативном варианте, состоящей из:

(а) витамина группы К или его аналогов и производных,

(б) неорганической соли магния, и

(с) оксида, комплекса или соли железа (III),

- вспомогательные вещества, добавки и сопутствующие компоненты фармацевтического или пищевого качества, для использования в профилактическом или терапевтическом способе лечения кальцификации сосудов у субъекта, где указанное использование включает введение композиции указанному субъекту.

2. Композиция для использования по п.1, в которой указанный (с) оксид, комплекс или соль железа (III) представляет собой (с) оксид, комплекс или соль железа (III) в комбинации со сложными эфирами сахарозы и жирных кислот или сахарозэфирами, лецитином и, необязательно, желатинизированным или прежелатинизированным крахмалом (сукросомальное железо (Sucrosomiale®; Sucrosomial®)).

3. Композиция для использования по любому из предыдущих пунктов, в которой указанный (а) витамин К-группы представляет собой витамин К₂; предпочтительно витамин К₂ подтипа менахинона-7 (МК7).

4. Композиция для использования по любому из предыдущих пунктов, в которой указанная (б) неорганическая соль магния выбрана из оксида магния, карбоната магния и хлорида магния и их смесей, предпочтительно карбоната магния.

5. Композиция для использования по любому из предыдущих пунктов, где указанная (с) соль железа (III) представляет собой пирофосфат железа.

6. Композиция для использования по любому из п.п. 1-4, где указанная (с) соль железа (III) представляет собой пирофосфат железа в комбинации со сложными эфирами сахарозы и жирной кислоты Е473 или сахарозэфирами Е473, лецитином Е322 и, необязательно, прежелатинизированным крахмалом (сукросомальное железо (Sucrosomiale®; Sucrosomial®)).

7. Композиция для использования по любому из п.п. 2-6, предназначенная для использования в профилактическом или терапевтическом способе лечения расстройств и патологий, связанных с кальцификацией сосудов.

8. Композиция для использования по п. 7, где расстройство или патология, связанная с кальцификацией сосудов, выбрана из аортального стеноза, гипертензии, застойной сердечной недостаточности, гипертрофии сердца и ишемии сердца.

9. Композиция для использования по любому из предыдущих пунктов, предназначенная для использования у субъекта с хронической болезнью почек, диабетом, стенозом аорты и/или атеросклерозом, предпочтительно у субъекта с хронической болезнью почек.

10. Композиция для использования по любому из предыдущих пунктов, где указанное введение представляет собой пероральное введение.

11. Композиция, включающая:

- эффективное количество смеси, содержащей или, в альтернативном варианте, состоящей из:

(а) витамина К-группы,

(б) неорганической соли магния, и

(с) оксида, комплекса или соли железа (III) в комбинации со сложными эфирами сахарозы и жирных кислот или сахарозэфирами, лецитином, и необязательно, желатинизированным или прежелатинизированным крахмалом (сукросомального железа (Sucrosomiale®; Sucrosomial®)); и

- вспомогательные вещества, добавки и/или сопутствующие компоненты фармацевтического или пищевого качества.

12. Композиция по п. 11, в которой указанный (а) витамин К-группы представляет собой витамин К₂, предпочтительно витамин К₂ подтипа менахинона 7 (МК7).

13. Композиция по п.п. 11 или 12, в которой указанная (б) неорганическая соль магния выбрана из оксида магния, карбоната магния и хлорида магния и их смесей, предпочтительно карбоната магния.

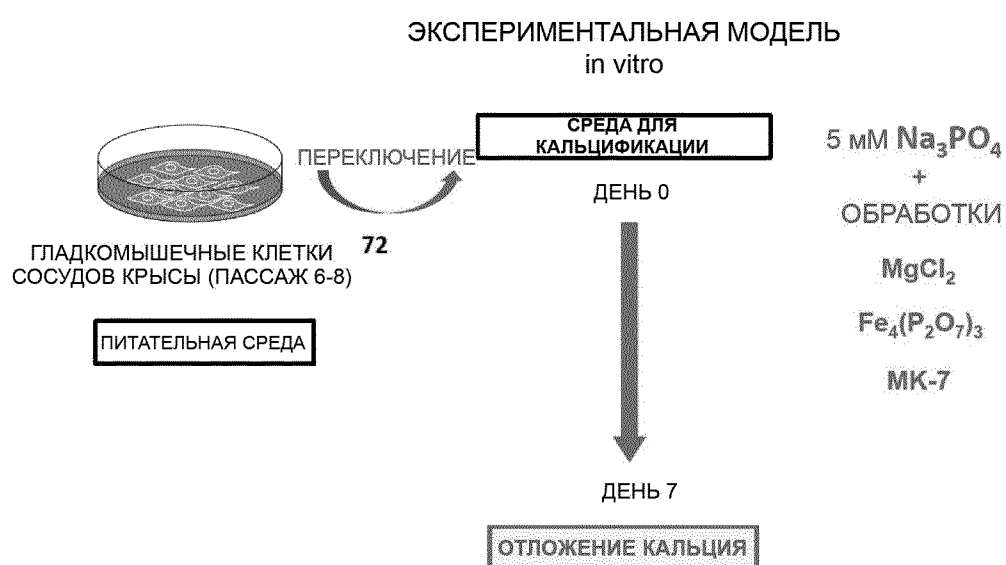
14. Композиция по любому из п.п. 11-13, в которой указанная (с) соль железа (III) представляет собой пиррофосфат железа в комбинации со сложными эфирами сахарозы и жирных кислот Е473 или сахарозэфирами Е473, лецитином Е322, и, необязательно, прежелатинизированным крахмалом (сукросомальное железо (Sucrosomiale®; Sucrosomial®)).

15. Композиция по любому из п.п. 11-14, содержащая или, в альтернативном варианте, состоящая из:

(а) - витамина К₂;

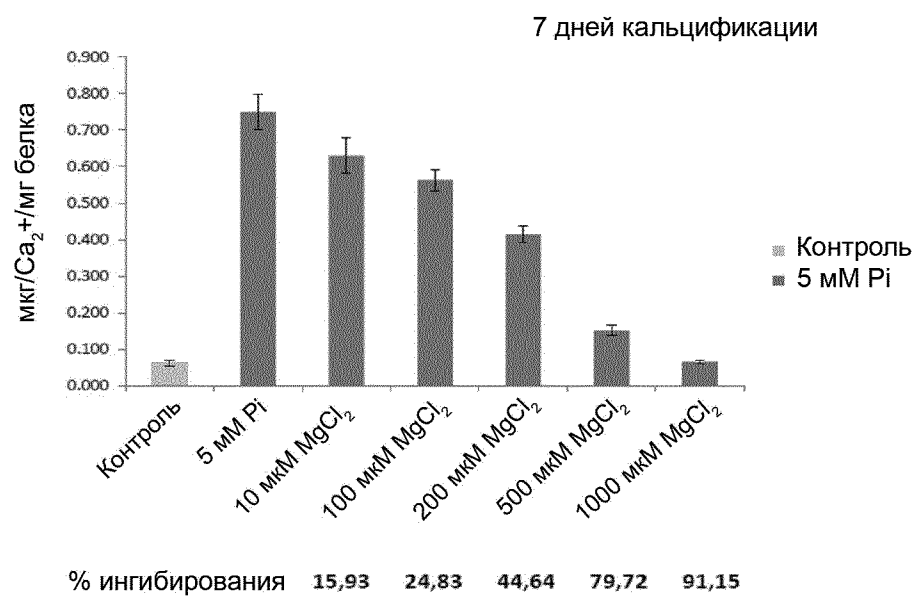
(б) - карбоната магния;

(с) - пиррофосфата железа в комбинации со сложными эфирами сахарозы и жирных кислот или сахарозэфирами Е473, лецитином Е322, и, необязательно, желатинизированным или прежелатинизированным крахмалом (сукросомального железа (Sucrosomiale®; Sucrosomial®)).



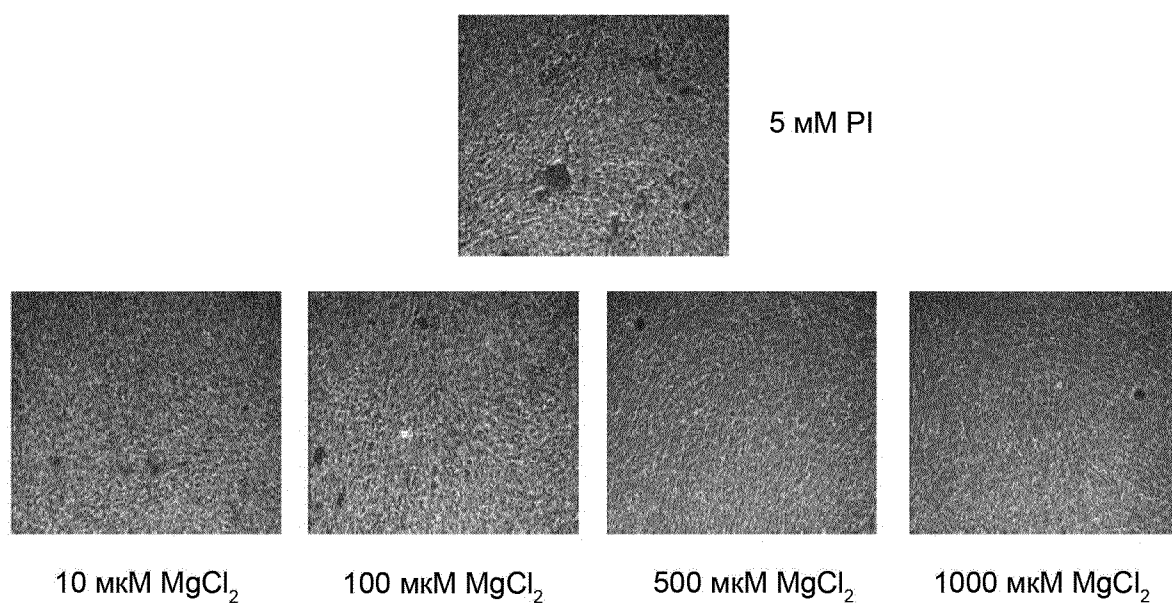
Фиг. 1

ЗАЩИТНОЕ ВЛИЯНИЕ $MgCl_2$ НА ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНОЕ
ОТЛОЖЕНИЕ КАЛЬЦИЯ, ИНДУЦИРОВАННОЕ НЕОРГАНИЧЕСКИМ
ФОСФОРОМ



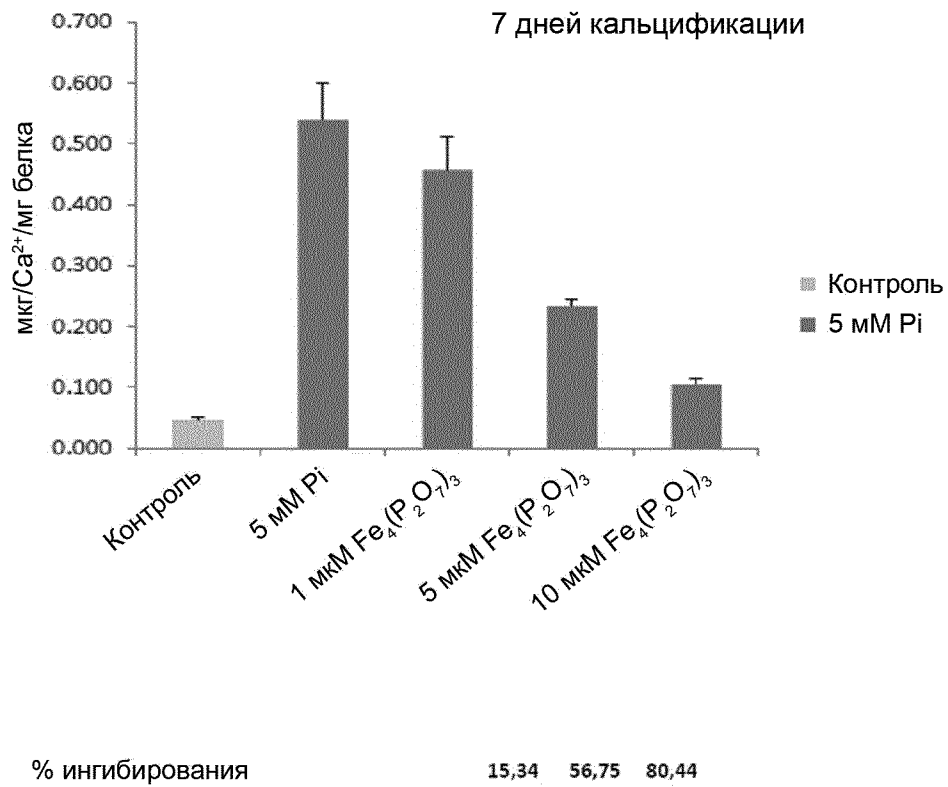
Фиг. 2

ОТЛОЖЕНИЕ КАЛЬЦИЯ В ТЕЧЕНИЕ 7 ДНЕЙ
ОКРАШИВАНИЕ АЛИЗАРИНОВЫМ КРАСНЫМ, MgCl_2



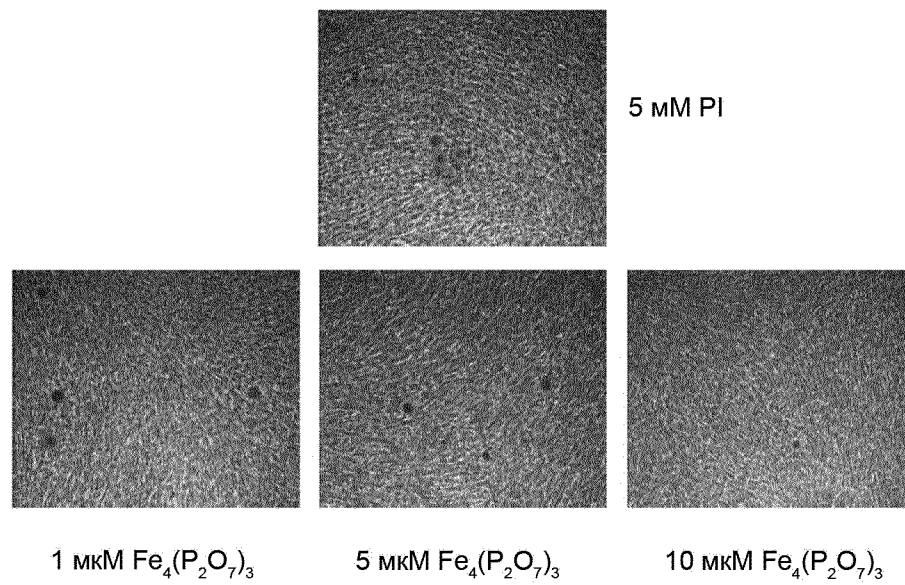
Фиг. 3

ЗАЩИТНОЕ ВЛИЯНИЕ $\text{Fe}_4(\text{P}_2\text{O}_7)_3$
НА ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНОЕ ОТЛОЖЕНИЕ КАЛЬЦИЯ,
ИНДУЦИРОВАННОЕ НЕОРГАНИЧЕСКИМ ФОСФОРОМ



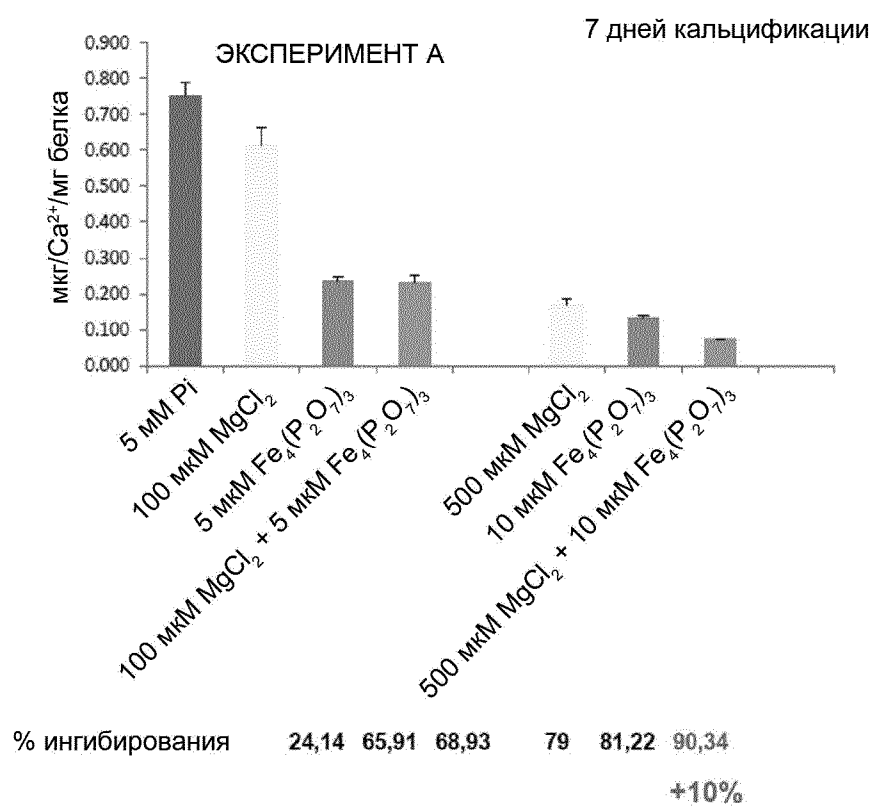
Фиг. 4

ОТЛОЖЕНИЕ КАЛЬЦИЯ В ТЕЧЕНИЕ 7 ДНЕЙ, ОКРАШИВАНИЕ
АЛИЗАРИНОВЫМ КРАСНЫМ, $\text{Fe}_4(\text{P}_2\text{O}_7)_3$



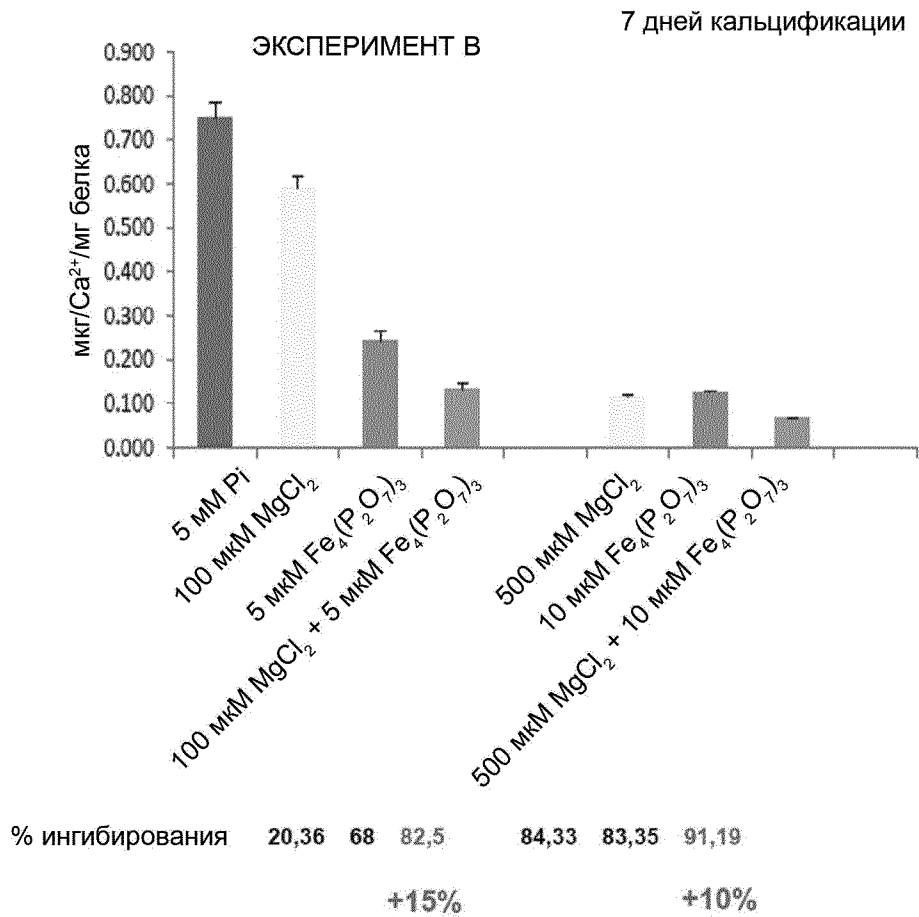
Фиг. 5

ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ MgCl_2 и $\text{Fe}_4(\text{P}_2\text{O}_7)_3$ НА
ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНОЕ ОТЛОЖЕНИЕ КАЛЬЦИЯ,
ИНДУЦИРОВАННОЕ P_i



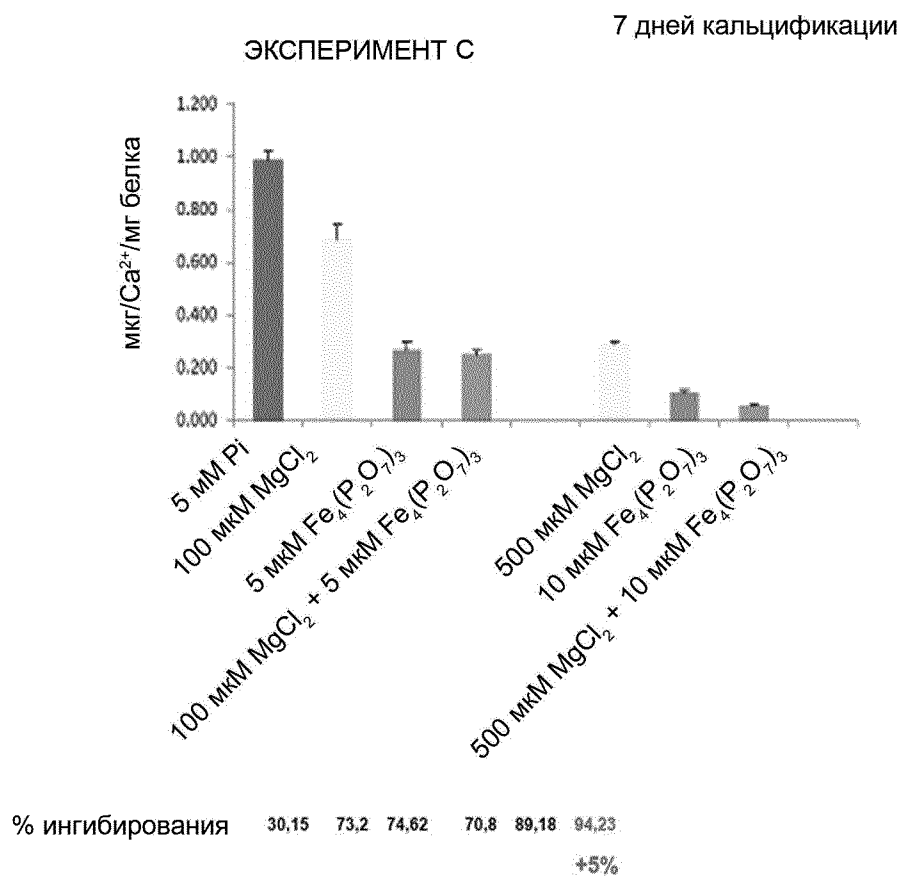
Фиг. 6

ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ MgCl_2 и $\text{Fe}_4(\text{P}_2\text{O}_7)_3$ НА
ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНОЕ ОТЛОЖЕНИЕ КАЛЬЦИЯ,
ИНДУЦИРОВАННОЕ P_i



Фиг. 7

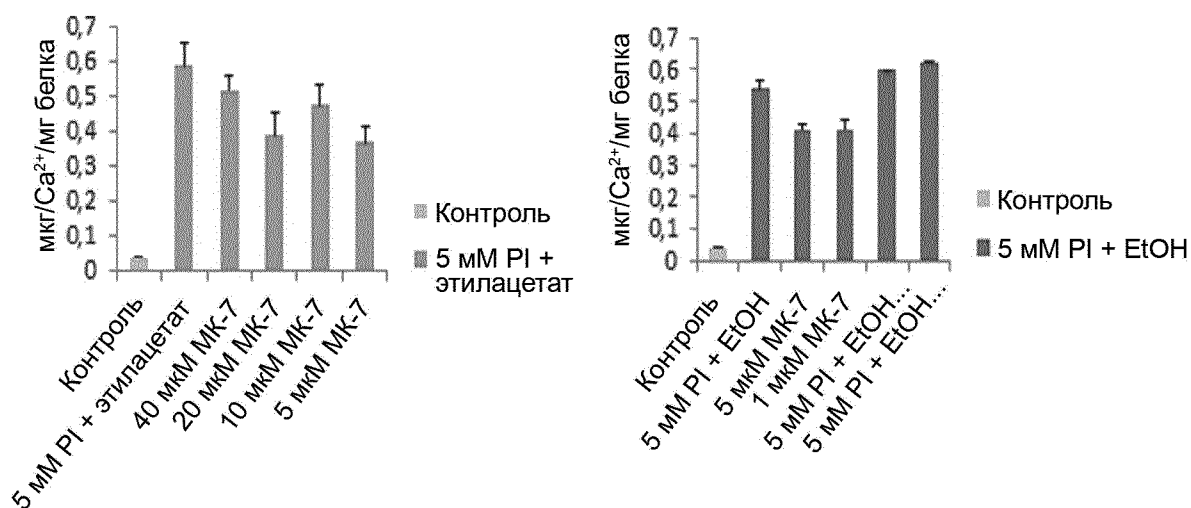
ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ MgCl_2 и $\text{Fe}_4(\text{P}_2\text{O}_7)_3$ НА
ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНОЕ ОТЛОЖЕНИЕ КАЛЬЦИЯ,
ИНДУЦИРОВАННОЕ P_i



Фиг. 8

ИССЛЕДОВАНИЕ С МК-7
(В ЭТИЛАЦЕТАТЕ И В ЭТАНОЛЕ)

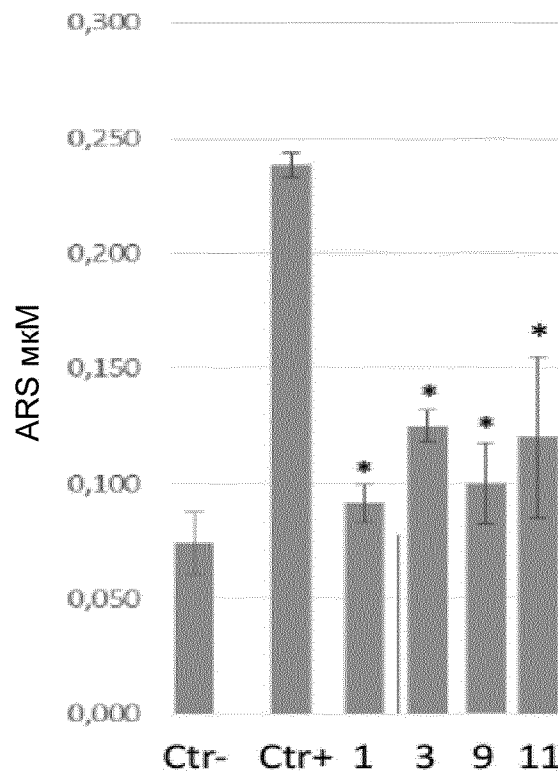
7 дней кальцификации



- **Этилацетат:** МК-7 40 мкМ, 20 мкМ, 10 мкМ, 5 мкМ;
- примерно 35% ингибирование с МК-7 20 мкМ и 5 мкМ;
- примерно 15% ингибирование с МК-7 40 мкМ и 10 мкМ;
- нет дозозависимого эффекта

- **EtOH:** МК-7 – 5 мкМ, 1 мкМ;
- Дополнительные испытания с 10 мкл/5 мл и 20 мкл/5 мл;
- примерно 20% ингибирование с МК-7 5 мкМ и 1 мкМ;
- исходный раствор и разведения готовили свежими при каждой замене среды

Фиг. 9



Фиг. 10: Ctr- - отрицательный контроль; Ctr+ - положительный контроль; 1 - композиция TRIO [сукросомальный пирофосфат железа (SRM) (Sucrosomiale®; Sucrosomial®), витамин K2 менахинон-7 (МК-7) и магния карбонат (MC)]; 3 - только сукросомальный пирофосфат железа (SRM) (Sucrosomiale®; Sucrosomial®); 9 – только витамин K2 менахинон-7 (МК-7); 11 – только магния карбонат (MC)