

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 030968

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2018.10.31

(21) Номер заявки

201070326

(22) Дата подачи заявки

2008.09.12

(51) Int. Cl. A61K 31/198 (2006.01)

A24B 15/30 (2006.01)

A24D 3/14 (2006.01)

A61P 25/32 (2006.01)

A61P 25/34 (2006.01)

### (54) ПРЕПАРАТ И КОМПОНЕНТ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫЕ ДЛЯ ДОБАВЛЕНИЯ В ТАБАЧНЫЙ ПРОДУКТ

(31) 20070705

(32) 2007.09.14

(33) FI

(43) 2010.10.29

(86) PCT/FI2008/050507

(87) WO 2009/034232 2009.03.19

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

БИОХИТ ОИЙ (FI)

(72) Изобретатель:

Суваниэми Осмо, Саласпуро Микко,  
Саласпуро Вилле, Марвала Мартти  
(FI)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(56) EP-A1-1304048

Martin G.J. et al. The effect of cysteine in modifying the action of ethanol given chronically in rats. Life Sciences 1966, vol. 5(24), pages 2357-62, from the last chapter of page 2360 to page 2361

EP-A2-1256283

RU-C2-2201247

CN-A-1593395

CN-A-1311022

WO-A1-2006037848

WO-A1-0236098

Baker D.A. et al. Neuroadaptations in cystine-glutamate exchange underlie cocaine relapse. Nature Neuroscience 2003, vol. 6, pages 743-749, the whole document

Sprince H. et al. Protective action of ascorbic acid and sulphur compounds against aldehyde toxicity: implications in alcoholism and smoking. Agents and Actions 1975, vol. 5/2, pages 164-173, the whole document

US-A-4532947

Kalivas P.W. et al. Glutamate transmission in addiction. Neuropharmacology 2008, (in press), published online 16.7.2008, doi:10.1016/j.neuropharm. 2008.07.11

(57) Настоящее изобретение относится к применению соединения, связывающего ацетальдегид, содержащего одну или более свободных аминогрупп и сульфидильных или сульфоновых групп, в количестве от 1 до 20 мг одновременно с употреблением табачного продукта и/или алкоголя для снижения табачной и/или алкогольной зависимостей, причем указанное соединение выбрано из группы, включающей L-цистеин, D-цистеин, N-ацетилцистеин или соль любого из указанных соединений, препарата для снижения табачной и/или алкогольной зависимостей, содержащему указанное соединение, а также способу снижения табачной или алкогольной зависимостей с использованием указанного соединения.

B1

030968

030968  
B1

Курение оказывает вредное влияние на здоровье. Оно в исключительно зависимой степени увеличивает риск развития рака разнообразных локализаций, таких как рак лёгких, рак ротовой полости, рак носоглотки, рак гортани, рак желудка. Курение вызывает заболевание коронарных сосудов сердца и хроническую обструктивную лёгочную болезнь. Курение при беременности вызывает увеличение частоты смертности плода и в неонатальном возрасте, преждевременные роды и малую массу новорожденных. Дети, родители которых курят, более часто страдают бронхитом и пневмонией и имеют более высокий риск заболеть раком позднее в течение своей жизни.

Несмотря на хорошую осведомлённость о разнообразных угрозах для здоровья, курильщики считают, что им очень трудно избавиться от курения. В мире имеется около 1,3 миллиарда курильщиков. Даже после попыток оставить курение при помощи никотинзамещающей терапии, только около 20% бывших курильщиков успешно воздержались от употребления табака в течение 12 месяцев (Rose, 2006, Nicotine and nonnicotine factors in cigarette addiction. Nicotine Tob. Res.3, 383-390 и Willemse et al., 2003, Ned. Tijdschr. Geneesk.). Было установлено, что курение вызывает в мире миллионов смертей в год, в основном из-за рака лёгких, хронического обструктивного заболевания лёгких и сердечно-сосудистых заболеваний (Ezzati and Lopez, 2003, The Lancet 362: 847-852).

Известно, что употребление алкоголя также может привести к раку. Согласно Salaspuro (Salaspuro, M. Best Pract Res Clin. Gastroenterol (2003) 17:679-94) и Francheschi et al. (Cancer Res (1990) 50:6502-07), курение и алкоголь совместно увеличивают риски развития раков верхней части пищеварительного тракта в 150 раз. Было установлено, что у около 2 миллионов человек развиваются раки верхней части пищеварительного тракта, в основном связываемые с курением и употреблением алкоголя.

Создание способа, композиции или программы, которые могли бы побудить курильщиков прекратить курение и лиц, употребляющих большое количество алкоголя, воздержаться от применения алкоголя, имели бы огромные последствия для здоровья нации.

Было показано, что ацетальдегид вызывает рак у животных, а также представляет собой местный канцероген при нахождении в слюне человека и в верхней части пищеварительного тракта.

Salaspuro et al., 2004 (Salaspuro V, Salaspuro M. Synergistic effect of alcohol drinking and smoking on in vivo acetaldehyde concentration in saliva. Int J Pak. 2004 September 10; 111 (4): 480-3) доказали, что среднее содержание ацетальдегида в слюне курильщиков *in vivo*, даже без курения, после употребления этанола, примерно в два раза выше, чем у некурильщиков в течение всего периода наблюдения 160 мин (фиг. 1). Площадь под кривой, описывающей во времени концентрацию ацетальдегида в слюне, у курильщиков была значительно выше, чем у некурящих,  $114,8 \pm 11,5$  мкМ·ч по сравнению со значением  $54,2 \pm 8,7$  мкМ·ч ( $p = 0,002$ ) соответственно.

Во время выкуривания сигареты концентрация ацетальдегида в слюне *in vivo* увеличивается в десять раз по сравнению с употреблением только этанола. Содержание ацетальдегида в слюне резко увеличивается в начале курения, но затем быстро уменьшается при окончании курения (фиг. 2). Площадь под кривой, описывающей во времени концентрацию ацетальдегида в слюне у курильщиков была в семь раз больше, чем у некурящих, причём разница является значимой,  $369,5 \pm 12,2$  мкМ·ч, соответственно по сравнению со значением  $54,2 \pm 8,7$  мкМ·ч ( $p = 0,001$ ). При активном курении концентрация ацетальдегида в слюне возрастала от фонового значения до значения  $261,4 \pm 45,5$  мкМ. Концентрация ацетальдегида в слюне резко возрастала в начале курения, но также быстро уменьшалась в конце курения (фиг. 3).

Первым продуктом метаболизма алкоголя является ацетальдегид. Алкоголь равномерно распределяется в жидкой фазе организма. Следовательно, в то время как субъект принимает алкоголь, и пока алкоголь находится в организме, количество алкоголя в крови, слюне, желудочном соке и содержимом кишечника остаётся одинаковым. Микрофлора пищеварительного тракта способны окислять спирт в ацетальдегид в пищеварительном тракте.

Ацетальдегид образуется в организме из алкоголя в результате метаболических процессов в печени, а также локально, в пищеварительном тракте с помощью микробов (Salaspuro et al. (1996) Ann Med 28:195-200). С другой стороны, канцерогенный ацетальдегид может образовываться эндогенно посредством микробов во рту из различных пищевых продуктов с высоким содержанием сахара или углеводов, в особенности в случае недостатка кислоты в желудке. Атрофический гастрит и недостаток кислоты в желудке (ахлоргидрия) являются хорошо известными факторами риска, способствующими возникновению рака желудка.

По причине микробного метаболизма ацетальдегид образуется в случае недостатка кислоты в желудке или при недостатке кислоты, вызванном вследствие приёма лекарственных средств (Vakevainen et al., 2000, Alimentary Pharmacology Ther 14:1511-1518). У пациентов, страдающих атрофическим гастритом, микробы обуславливают высокое содержание ацетальдегида, полученного из этанола и сахара в желудке, что приводит к увеличению риска развития раков желудка (Vakevainen et al., Scand J Gastroenterol 2002 (6):648-655).

При нормальной кислотности ферментация алкоголя в желудке не происходит. С другой стороны инфекция *Helicobacter pylori* и некоторые лекарственные средства, такие как ингибитор протонного насоса (PPI) увеличивают значение pH желудка.

В заявке на патент WO 02/36098 описывается препарат, медленно растворяющийся во рту, желудке или толстом кишечнике, высвобождающий в течение длительного периода времени вещество, связывающее ацетальдегид и, тем самым, уменьшающее риск возникновения раков полости рта и пищеварительного тракта.

В заявке на патент WO 2006/037848 раскрыты препараты, которые держат во рту или закрепляют на сигарете, или композиции, абсорбированные внутрь сигареты или каким-либо иным образом закрепленные на сигарете, в частности, на её поверхности, которую держат во рту, и в частности, применяемые в течение всего времени, требуемого для потребления табачного продукта. В этом случае вещество, связывающее ацетальдегид, высвобождается в слону из препарата, который находится во рту или из табачного продукта во время применения табачного продукта.

Применение композиций и препаратов, описанных в вышеуказанных патентах позволяет уменьшить воздействие на субъекта канцерогенного ацетальдегида.

В соответствии с настоящим изобретением неожиданно, было обнаружено, что те же или аналогичные лекарственные средства, которые высвобождали соединение, связывающее ацетальдегид во рту или пищеварительном тракте, могут быть также использованы для отвыкания от приема табака и алкоголя. Согласно исследованиям, относящимся к настоящему изобретению, было обнаружено, что испытуемые более не испытывали тягу к табаку, трубке или сигарам, если ацетальдегид, поступающий в рот при курении и/или употреблении алкоголя связывался. Не испытывая больше удовольствия, испытуемые постепенно переставали потреблять сигареты и алкоголь. Согласно настоящему изобретению предложен препарат и/или компонент, такой как фильтр, присоединяемый к табачному продукту, который можно применять для отвыкания от табака и/или алкоголя. Препарат или компонент, присоединенный к табачному продукту, удаляет значительную часть ацетальдегида, присутствующего в дыме табачного продукта или связывает ацетальдегид, поступающий в слону или пищеварительный тракт при курении или употреблении алкоголя.

Согласно настоящему изобретению также предложен способ, посредством которого субъект может отказаться от курения и/или употребления алкоголя.

Способ также предпочтительно включает программу, обеспечивающую успешное отвыкание от табака и/или алкоголя.

Более конкретно, применение согласно изобретению характеризуется признаками, указанными в отличительной части п.1 формулы изобретения, а соединение, связывающее ацетальдегид, и способ характеризуется признаками, указанными в отличительной части пп.18 и 19 формулы изобретения.

#### **Краткое описание чертежей**

На фиг. 1 показано количество ацетальдегида в слоне *in vivo* после приёма этанола у курильщиков (без одновременного курения) и у некурящих.

На фиг. 2 показано количество ацетальдегида в слоне *in vivo* после приёма этанола у курильщиков (при одновременном курении) и у некурящих. Различия между концентрациями ацетальдегида являются значимыми во всех временных точках от 40 до 160 мин (р менее 0,05).

На фиг. 3 показано количество ацетальдегида в слоне у курильщиков после выкуивания одной сигареты (без одновременного приёма алкоголя).

На фиг. 4 показано количество ацетальдегида в слоне у курильщиков (SEM, стандартное отклонение от среднего) через 5 мин курения с плацебо и сосательными таблетками, содержащими 1,25 мг, 2,5 мг, 5 мг или 10 мг L-цистеина.

На фиг. 5 показано фильтрующее влияние фильтра, увлажнённого водным раствором цистеина, на концентрацию канцерогенного альдегида, то есть ацетальдегида, содержащегося в сигаретном дыме, в слоне при курении. Применение цистеинового фильтра уменьшает концентрацию ацетальдегида, измеренную в слоне при курении, до значения значительно ниже предела международно признанного канцерогенным.

На фиг. 6А-С показаны табачный продукт и компонент (держатель для сигареты), который может быть присоединен сверху указанного табачного продукта, (фиг. 6А), а также представлены компонент и табачный продукт в поперечном сечении в виде сбоку, в случае когда компонент не присоединен (фиг. 6В) или присоединён (фиг. 6С) к табачному продукту.

На фиг. 7 показано поперечное сечение компонента (держателя), с видом сзади (фиг. 7А) и сбоку (фиг. 7В). На фиг. 7С показан вид держателя сзади.

На фиг. 8 показан вид сбоку табачного продукта, к которому компонент, такой как держатель или фильтр, которые могут быть присоединены к табачному продукту, присоединили между дополнительными приспособлениями.

На фиг. 9 показана упаковочная пластина, в которой упакованы компоненты, присоединяемые к табачному продукту.

На фиг. 10 показана способность ацетилцистеина связывать ацетальдегид по сравнению с плацебо у испытуемых, которые употребляли алкоголь.

#### **Подробное описание изобретения**

Согласно настоящему изобретению предложено применение соединения, связывающего ацетальдегид

гид, содержащего одну или более свободных аминогрупп и сульфогидрильных или сульфоновых групп, в количестве от 1 до 20 мг одновременно с употреблением табачного продукта и/или алкоголя для снижения табачной и/или алкогольной зависимостей, причем указанное соединение выбрано из группы, включающей L-цистеин, D-цистеин, N-ацетилцистеин или соль любого из указанных соединений.

Кроме того, согласно настоящему изобретению предложен препарат для снижения табачной и/или алкогольной зависимостей, предназначенный для применения одновременно с употреблением табачного продукта и/или алкоголя с удерживанием во рту и/или желудке нуждающегося в этом субъекта, содержащий соединение, связывающее ацетальдегид, в количестве от 1 до 20 мг, выбранное из группы, включающей L-цистеин, D-цистеин, N-ацетилцистеин или соль любого из указанных соединений, в количестве, достаточном для высвобождения указанного соединения в течение времени употребления табака и/или алкоголя и/или до тех пор пока алкоголь присутствует в крови; и другие фармацевтические приемлемые наполнители.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложено применение соединений, связывающих ацетальдегид, для изготовления препарата или части или компонента, которые присоединяют к табачному продукту и которые способны связывать ацетальдегид, для снижения табачной и/или алкогольной зависимостей, причем указанное соединение выбрано из группы, включающей L-цистеин, D-цистеин, N-ацетилцистеин или соль любого из указанных соединений.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения способ снижения табачной или алкогольной зависимости, согласно которому:

а) субъекта, зависимого от табака или алкоголя, обеспечивают препаратом, содержащим соединение, способное связывать ацетальдегид, в количестве от 1 до 20 мг для одновременного применения с употреблением табачного продукта и/или алкоголя, и/или

б) субъекта, зависимого от табака или алкоголя, обеспечивают табачным продуктом, причем к указанному табачному продукту присоединена часть или компонент, содержащие соединение, способное связывать ацетальдегид во время курения и/или распития алкоголя, и

с) субъекту разрешают курить и/или распивать алкоголь, при этом соединение, связывающее ацетальдегид, связывает ацетальдегид, образуемый за счет табачного продукта или алкоголя, тем самым предотвращая образование вещества под названием гарман, и

д) этапы (а), (б), или оба одновременно повторяют, а также (с) в количестве такого числа раз, при котором снижение табачной и/или алкогольной зависимости у субъекта приводит к отказу от курения или употребления алкоголя,

причем указанное соединение выбрано из группы, включающей L-цистеин, D-цистеин, N-ацетилцистеин, или соль любого из указанных соединений.

Согласно одному предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения этапы а) и б), или оба одновременно, следует повторять при курении или употреблении алкоголя в количестве по меньшей мере 5, предпочтительно по меньшей мере 10, более предпочтительно 15-50 числа раз или в целом от 20 до 100 раз, обычно от 10 до 20 раз. Предпочтительно повторять этапы последовательно без перерыва в лечении или программе с употреблением табачных продуктов или алкоголя как обычно.

Согласно предпочтительному варианту реализации изобретения, один из этапов лечения или программа включает установление факта уменьшения зависимости от курения и/или алкоголя, либо прекращения употребления табака и/или алкоголя. Это может быть выполнено непосредственно после прохождения программы. Если отказ от потребления не имел места, субъекту рекомендуют повторить программу. В случае видимого отказа от потребления, при котором субъект более не имеет тяги к табаку и/или алкоголю, через регулярные интервалы проводят проверки, сначала с интервалом от 2 до 7 суток, затем, например, через 2 недели, и затем через один месяц. Указанный отказ может считаться успешным, если субъект смог воздержаться от регулярного курения и/или регулярного и большого потребления (превышающего умеренное потребление) алкоголя в течение следующей половины года или предпочтительно года.

Кроме того, предпочтительно повторять эпизоды курения и/или употребления алкоголя совместно с применением препарата для отказа или части или компонента, добавляемых к табачному продукту, образом во всем остальном схожим тому, при котором субъект обычно курит или употребляет алкоголь. Подавление тяги к алкоголю в нормальных случаях употребления алкоголя посредством опиатных антагонистов раскрыто в патенте США 4882335.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации изобретения способ также включает этап, на котором субъекта осведомляют о рисках для здоровья и зависимости, вызываемой ацетальдегидом, содержащемся в табаке и/или алкоголе, для того, чтобы начиная лечение, субъект был предупреждён о вреде табака и/или алкоголя.

Уменьшение табачной и алкогольной зависимостей, раскрытое в настоящем изобретении, может быть следствием того факта, что при связывании ацетальдегида в форме безвредной для организма, из неё не образуется продуктов способных вызвать зависимость. Согласно Talhout et al., продукты, такие как гарман (harmane) и сальсолинол (salsolinol), которые образуются в качестве продуктов конденсации ацетальдегида и биогенных аминов, могут являться соединениями, вызывающими зависимость от аце-

тальдегида. Гарман образуется при курении, и уровни гармана в крови у курильщиков в 2 - 10 раз выше уровня гармана у некурящих. Легко проходя через гематоэнцефалический барьер и имея достаточный потенциал для ингибиования моноаминоксидазы, гарман может понижать активность моноаминоксидазы (MAO), наблюдавшуюся в головном мозге курильщиков. Гарман и сальсолинол ингибируют моноаминоксидазу (MAO). Talhout et al. заключили, что ацетальдегид возможно увеличивает потенциал табачных продуктов, вызывая привыкание, так как ацетальдегид и биогенные амины образуются в дыму сигареты и/или *in vivo*. Talhout et al. 2007 обнаружили, что ацетальдегид вызывает зависимость у грызунов. Эта зависимость связана с зависимостью, вызываемой никотином.

McBride et al. (2002), в свою очередь предположили, что сальсолинол увеличивает тягу к алкоголю, и посредством этого, алкогольную зависимость. Naoi et al., NeuroToxicology 25 (2003) 193-204 и Haber et al., 1996, Alcohol Clin. Exp. Res. 20(1):87-2092 также обсуждали эффекты сальсолинола.

Ацетальдегид может проникать через гематоэнцефалический барьер и, с другой стороны, он также может образоваться в головном мозге. Однако эти исследования являются противоречивыми, так как при усваивании спирта в крови человека в нормальном состоянии не содержится измеримых количеств ацетальдегида. В свою очередь, исследования головного мозга проводились на испытуемых животных и применялись очень высокие концентрации ацетальдегида.

Ацетальдегид из табака, растворённый в слюне, или образовавшийся в слюне из алкоголя в качестве продукта переработки микробов может конденсироваться с аминокислотой триптамином и образовывать гарман, обладающий функцией нейротрансмиттера. Гарман, продукт конденсации ацетальдегида и триптамина, может также образоваться при недостаточной кислотности в желудке вследствие применения лекарственных средств, ингибирующих секрецию кислоты, а также в результате действия фермента ADH (АДГ, алкогольдегидрогеназы), содержащегося в *Helicobacter*, всякий раз когда субъект или употребляет алкоголь, или когда алкоголь попадает в слюну или желудочный сок с кровотоком. Например, триптамин находится в молочных продуктах (например, сброженном сыре) и соевых продуктах. Гарман, образующийся во рту или желудке, может абсорбироваться через слизистую оболочку непосредственно в кровоток и далее поступает в головной мозг, не подвергаясь по пути детоксикации в печени. Гарман, поступающий в головной мозг, может вызывать симптомы дисфории (напоминающей похмелье), или он также может увеличить зависимость от алкоголя (Callaway et al., 1996, Life Sciences 58(21):1817-1821).

Связывание ацетальдегида слюны или предотвращение его попадания в слюну значительно уменьшает образование гармана и любого другого вредного нейротрансмиттера и их попадание в головной мозг. Препараты и средства согласно изобретению, и их применение также уменьшают симптомы похмелья.

Применение продуктов, средств и способов для отвыкания от табака и/или алкоголя согласно изобретению может сочетаться с ранее известными способами, применявшимися для отвыкания от табака. Продукты для отвыкания от табака, такие как никотиновая жевательная резинка, обычно содержащие никотин, можно применять в то время, когда субъект способен воздерживаться от курения. Такие продукты включают, например, продукты Nicorette®, такие как жевательные резинки, таблетки, пластыри или продукты, описанные, например, в патентах США 5488962 и 5845647. Если субъект не способен воздерживаться от употребления табачных продуктов и вновь начинает курение, он может применять препараты, содержащие соединения, связывающие альдегид согласно настоящему изобретению, или части или компоненты, присоединяемые к табачному продукту и содержащие соединения, способные связывать ацетальдегид.

Способ согласно изобретению для отвыкания от табака и/или алкоголя таким образом включает этап(ы), при которых субъект отвыкает от зависимости, вызываемой ацетальдегидом посредством способа согласно настоящему изобретению; и включает стадию(и), отличающуюся(ися) тем, что субъект отвыкает от никотина посредством средств для отвыкания от табака, содержащих никотин. Продукты и средства согласно настоящему изобретению применяют в период времени, когда субъект неспособен воздерживаться от курения, а никотинсодержащие препараты, когда субъект способен воздерживаться от курения.

"Табачный продукт" относится к любому табачному продукту, такому как сигарета, сигара или трубка. Табачный продукт может включать в себя обычно используемый фильтр или продукт может быть без фильтра. Однако предпочтительно, чтобы фильтр не препятствовал дыму проходить через компонент (держатель, фильтр, связывающий ацетальдегид), содержащий материал, связывающий ацетальдегид.

"Курение" относится к применению табачного продукта, такого как, сигарета, сигара или другой табачный продукт.

"Часть или компонент, которые могут быть присоединены к табачному продукту" также могут быть названы держателем или фильтром. В этом случае указанный признак относится к фильтру, связывающему ацетальдегид, для его отличия от традиционных фильтров, применяемых в табачных продуктах.

Признак "при курении" согласно настоящему описанию изобретения относится к периоду времени, от начала курения до окончания курения. В частности, здесь, признак "при курении" относится к периоду времени, когда ацетальдегид попадает в рот курильщика.

Признак "при употреблении алкогольных напитков" согласно настоящему относится к периоду времени, начинающемуся от начала употребления алкоголя и заканчивающегося к моменту времени, когда алкоголь полностью выводится из крови.

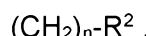
#### Связывание ацетальдегида

"Связывание ацетальдегида" относится к химической реакции между ацетальдегидом и соединением со свободной аминогруппой и/или сульфидрильной или сульфоновой группой, при которой ацетальдегид совместно с "веществом, связывающим ацетальдегид" образует большую по размеру молекулу, и при которой может образовываться вода. "Вещество, связывающее ацетальдегид" предпочтительно относится к соединению, содержащему одну или более свободных аминогрупп и сульфидрильных групп или сульфоновых групп. "Соединение" может относиться к одному или более соединениям.

Например, при реакции с цистеином, ацетальдегид сам связывается как по сульфидрильной, так и по аминогруппе, образуя 2-метил-L-тиазолидин-4-карбоновую кислоту и воду. Ацетальдегид сам может связываться с аминогруппой почти любого белка, посредством чего образуется основание Шиффа или 2-метилимидазольное кольцо.

Цистеин, его соли и производные особенно пригодны для применения согласно настоящему изобретению. Наиболее пригодные аминокислоты для применения согласно изобретению включают L- и D-цистеин, ацетилцистеин, N-пеницилламин или производные цистеина, функционирующие так же как L- или D-цистеин и их соли. Наиболее пригодными соединениями являются L-цистеин и его соли.

Пригодные соединения, связывающие ацетальдегид в организме также включают соединения формулы (I)



в которых  $R^1$  представляет собой водород или ацильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода;

$R^2$  представляет собой сульфидрильную или сульфоновую группу; п равно 1, 2, 3 или 4.

Аминокислоты или другие соединения, которые эффективно связывают ацетальдегид и содержат свободную сульфидрильную (SH) и/или аминогруппу ( $NH_2$ ) включают: L-цистеин, D-цистеин, цистеиновую кислоту, цистин, цистеинглицин, трео- или эритро- $\beta$ -фенил-DL-цистеин,  $\beta$ -тетраметилен-DL-цистеин, метионин, серин, D-пеницилламин и его N-терминальные дипептиды, семикарбазид, глутатион, восстановленный глутатион,  $\alpha$ -меркаптоэтиламин DL-гомоцистеин, DL-гомоцистеиновую кислоту, N-ацетилцистеин, L-цистеинил-L-валин,  $\beta$ - $\beta$ -тетраметилен-DL-цистеин, цистеинилглицин, меркаптоэтилглицин, цистеина гидрохлорид, тиамина гидрохлорид, метабисульфит натрия, аргинин, глицин, лейцин, хлорид аммония, 1,4-дигидро-4-оксипиран-2-он, меркаптан или соль любого из этих соединений.

Эффекты некоторых связывающих ацетальдегид или связывающих другие альдегиды веществ могут быть усилены посредством витаминов, таких как L-аскорбиновая кислота.

Приемлемыми соединениями, применимыми в рамках изобретения являются соли соединений, связывающих ацетальдегид (в частности, фармацевтически приемлемые соли).

Согласно настоящему изобретению любое соединение, связывающее альдегид в дозировках не представляющих опасности для здоровья, пригодно для препаратов.

Соединения, связывающие альдегид, раскрытие которых в настоящем изобретении, также могут быть использованы для связывания альдегидов отличных от ацетальдегида.

Также преимущество имеют те соединения, вкус и запах которых не является неприятным или слишком сильным. Неприятный вкус эффективного соединения можно замаскировать посредством подходящих подсластителей или ароматизаторов; однако соединение с мягким и/или приятным вкусом можно применять без добавок, что приведёт к упрощению производства. Другим способом уменьшения значения вкуса продукта является применение количеств настолько малых, насколько это возможно.

Табак употребляют посредством курения, жевания, или в кальяне, или вдыханием через нос. Согласно нашим исследованиям, курение, в частности, вызывает образование во рту ацетальдегид. Курение в контексте настоящего изобретения обычно относится к курению сигареты или сигар, или, альтернативно, трубки.

"Вредная/канцерогенная концентрация ацетальдегида" во рту человека, пищеводе, желудке и толстой кишке составляет от 50 до 100 мкМ/л слюны. Даже более низкие концентрации ацетальдегида совместно с триптамином вызывают образование гармана. Вредная для здоровья, канцерогенная или гарманобразующая концентрация ацетальдегида во рту человека может быть достигнута, например, при курении и/или употреблении алкоголя, и даже после употребления алкоголя, поскольку алкоголь находится в крови, слюне или желудочном соке.

Задачей настоящего изобретения является поддержание концентрации ацетальдегида во рту на уровне существенно ниже, чем в отсутствие применения препаратов, согласно настоящему изобретению. Концентрация ацетальдегида в слюне предпочтительно поддерживается на уровне по меньшей мере на

60%, и более предпочтительно по меньшей мере на 80% ниже, чем в отсутствие применения композиции. Наиболее предпочтительно удалять практически весь ацетальдегид, так чтобы исключить возможность образования гармана, вызывающего привыкание. При курении, весь ацетальдегид в слюне может быть удален с помощью вышеуказанных препаратов. При употреблении алкоголя, содержание ацетальдегида, образующегося в слюне можно предпочтительно сократить по меньшей мере на около 70%. Применение препаратов, медленно высвобождающих цистеин в желудке, может предпочтительно уменьшить содержание ацетальдегида по меньшей мере на около 70%, предпочтительно по меньшей мере на около 80% и более предпочтительно по меньшей мере на около 90%.

Следует отметить, что средства, описанные в настоящем изобретении, можно применять сами по себе или совместно; например, держатель, способный связывать 5 ацетальдегид, может быть одновременно использован с препаратом, сохраняющим во рту.

"Препарат для местного применения во рту" относится ко всем препаратам, которые сосут или жуют во рту или которые могут быть размещены между щеками, губами или языком и деснами (gingiva), и при этом высвобождение вещества направлено на местный эффект во рту. Препарат предпочтительно также оказывает воздействие на глотку, пищевод или желудок. Препарат может высвобождать вещество, связывающее ацетальдегид за короткое время, например, за 5-15 мин, или за длительное время, такое как более половины часа.

Кроме того, к препаратам для местного применения относятся капсулы, таблетки или другие препараты, содержащие соединения, связывающие ацетальдегид, высвобождающиеся в желудке (или далее в кишечнике, таком как толстый кишечник). Например, соединение может находиться внутри капсул в форме гранул. Эти препараты направлены на удаление ацетальдегида, попадающего в желудок, вместе со слюной или образующегося в желудке с недостаточной кислотностью или в желудке, инфицированном микробами *Helicobacter* из алкоголя. То же самое справедливо для применения лекарственного средства, предотвращающих секрецию кислоты, наряду с алкоголем. Приемлемые препараты описаны, например, в опубликованных заявках на патенты WO 02/36098 и PCT/FI 2007/050287, а также PCT/FI 2007/050288.

Признак "композиция" в настоящем описании изобретения относится к композиции, содержащей эффективное(ые) вещество(а), возможно смешанное совместно с подходящим носителем. Композиция может быть в виде препарата для местного применения, пригодного для применения во рту, желудке (или далее в пищеварительном тракте, таком как толстый кишечник).

"Композиция" относится к нетоксичной композиции, пригодной для применения человеком, которая может применяться, например, в качестве добавки к пищевым продуктам. Композиция также относится к фармацевтически приемлемой композиции, содержащей фармацевтически приемлемые носители. Эффективными соединениями также называются соли этих соединений; в частности соли, пригодные для употребления человеком или фармацевтически приемлемые соли. Композиции согласно настоящему изобретению являются особенно пригодными для перорального применения.

Препарат для местного применения согласно настоящему изобретению может быть выбран среди жевательных или сосательных таблеток, таблеток для трансбукального введения, таблеток для сублингвального введения, конфет, пастилок, жевательных резинок, гелей, лекарственных таблеток или капсул и лекарственных гранул.

В дополнение к тому, что называется эффективным(и) веществом(ами), связывающими ацетальдегид, препарат предпочтительно содержит по меньшей мере один носитель, который не затрудняет, но облегчает высвобождение эффективного вещества. В случае препарата, медленно высвобождающего эффективное вещество, предпочтительно, чтобы носитель корректировал высвобождение эффективного вещества. Кроме того, предпочтительно чтобы препарат имел форму, позволяющую легче держать его во рту, либо при курении, либо при употреблении алкоголя. Однако, препарат может быть любой формы, такой как круглая или эллиптическая, продольной, по форме капсулы, выпуклой или кольцеобразной. Также предпочтительно, чтобы препарат имел относительно маленькие размеры, с тем, чтобы его применение не осложняло или изменяло процесс курения или применение алкоголя.

Препарат может быть помещен во рту при курении или при употреблении алкоголя, или он может быть присоединен приемлемым образом к табачному продукту. Препарат может быть присоединен к табачному продукту при курении, или он может быть отсоединен от табачного продукта и размещен во рту, в момент начала курения.

Идеальным временем действия препарата, применяемого при курении является то же время, которое затрачивается на курение (около 5 мин). Время действия препарата, применяемого при употреблении алкоголя, и медленно высвобождающего соединение, связывающее ацетальдегид либо во рту, либо в желудке, составляет от 2 до 4 ч.

В случае с веществом имеющим неприятный вкус, предпочтительно, чтобы количество эффективного вещества поддерживалось настолько малым, насколько это возможно, поскольку в данном случае не будет надобности маскировать вкус соединения полностью или в меньшей степени. Субъекту, применяющему композицию, нет необходимости потреблять очень высокие концентрации соединения. Препарат также становится более дешевым.

Препарат, согласно настоящему изобретению, предпочтительно содержит от 1 до 300 мг, более

предпочтительно от 1 до 250 мг, более предпочтительно от 1 до 200 мг, даже более предпочтительно от 1 до 150 мг, наиболее предпочтительно от 1 до 100 мг вещества, связывающего ацетальдегид. Более высокие количества являются особенно благоприятными, если целью является связать ацетальдегид во рту или желудке в течение длительного периода времени, или если целью является связать ацетальдегид, образованный и из табака, и из алкоголя. Более высокие количества эффективного соединения могут применяться в желудке, в частности, если вкус соединений, связывающих ацетальдегид, не создаёт проблем. В этом случае лекарственная форма композиции предпочтительно содержит от 50 до 500 мг вещества, связывающего ацетальдегид, количество вещества, связывающего ацетальдегид, более предпочтительно содержит от 50 до 300 мг, и наиболее предпочтительно от 100 до 200 мг. Препараты, высвобождающие цистеин в желудке, могут типично содержать от 200 до 500 мг вещества, связывающего ацетальдегид на одну капсулу.

Согласно предпочтительному варианту реализации изобретения, препарат согласно изобретению, применяемый во рту, в частности, содержит от 1 до 50 мг, более предпочтительно от 5 до 30 мг, даже более предпочтительно от 5 до 10 мг, или даже от 1 до 5 мг, типично от 10 до 20 мг или от 1 до 20 мг, и в некоторых вариантах реализации от 15 до 20 мг веществ(а), связывающих(его) ацетальдегид. Количество веществ может быть предпочтительно больше, если препарат присоединен к табачному продукту при курении, по сравнению со случаем размещения препарата во рту в начале курения.

Кроме вышеуказанных препаратов, в объём притязаний настоящего изобретения также включаются другие препараты и композиции, применяющиеся с табачными продуктами и способные высвобождать вещества, связывающие ацетальдегид в слюне при курении. Например, в описании патента WO 2006/037848 раскрываются композиции, которые помещают во рту, и которые высвобождают соединение, связывающие ацетальдегид, во время применения табачного продукта. Композиция, содержащая эффективное(ые) вещество(а), также может быть концентрирована, например, и/или высушена, и/или импрегнирована в табачный продукт, фильтр или держатель, как описано в вышеупомянутой опубликованной заявке на патент.

Импрегнированный фильтр можно также содержать отдельно от табачного продукта и его можно, например, присоединять к табачному продукту или помещать в держатель табачного продукта, как описано в заявке на патент WO 2006/037848.

Количество вещества, связывающего ацетальдегид, в этих применениях может предпочтительно быть выше, чем в препарате, сохраняемом во рту. Количество веществ, связывающих ацетальдегид, может превышать 5 мг, предпочтительно превышать 10 мг, более предпочтительно превышать 20 мг, наиболее предпочтительно превышать 30 мг, даже более предпочтительно превышать 50 мг на один табачный продукт или фильтр, или держатель. Предпочтительными являются меньшие количества, если композиция была концентрирована и/или высушена, и/или импрегнирована на поверхности фильтра, табачного продукта или только держателя.

Дополнительно к эффективному(ым) веществу(ам) композиция может включать:

1. Фармацевтически приемлемые разбавители (наполнители, модифицирующие агенты).
2. Подсластители, такие как сахара и сахарсодержащие спирты.
3. Ароматизаторы и
4. Добавки для скольжения/лубриканты.

Сахара могут включать, например, сахарозу, фруктозу или глюкозу или их смеси. Сахарсодержащие спирты могут включать маннит, сорбит, малтит, лактит, изомалтит или ксилит или их смеси. Ни одна из добавок предпочтительно не реагирует с другими ингредиентами препарата. Не являясь слишком сладким, предпочтительным подсластителем является маннит, и его содержание в препарате может быть достаточно большим; как следствие в этом случае он также функционирует в качестве разбавителя.

Ароматизаторы могут представлять собой, например, мяту колосковую, мяту перечную, ментол, цитрусовые фрукты, эвкалипт или семена аниса, или их смеси.

Препарат может также содержать другие ингредиенты, такие как вещества, предотвращающие плохой запах изо рта, вещества, функцией которых является освежение дыхания и/или предотвращение кариеса зубов, или препарат может содержать витамины. Препарат может также содержать вещества, увеличивающие слюноотделение. Однако, эти добавки не должны предотвращать быстрое высвобождение вещества, связывающего ацетальдегид в слюне. Как было ранее приведено в настоящем описании, препарат должен высвобождать вещество, связанное с ацетальдегидом настолько эффективно, чтобы основное количество ацетальдегида в слюне связывалось до того как ацетальдегид повлияет на клетки мембранны слизистой оболочки во рту.

Согласно одному предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения, препарат (такой как одна таблетка) может главным образом содержать или состоять из следующего:

Вещества, связывающего ацетальдегид - от 1 до 50 мг

Разбавителя(ей)/подсластителя(ей) - от 50 до 750 мг,

Ароматизатора(ов) - q.s. (quantum sufficiat, достаточное количество)

Лубриканта(ов) - (от 0,5 до 3 мас.%) от 5 до 25 мг

Препарат может представлять собой сосательную таблетку, содержащую

Вещества, связывающие ацетальдегид - от 1 до 50 мг

Сахара или сахарсодержащие спирты, такие как маннит - от 50 до 750 мг

Ароматизаторы - q.s.

Стеарат магния - от 5 до 25 мг

Композицию готовят перемешиванием порошкообразной массы и прессованием её в сосательную таблетку любым из хорошо известных способов.

Если количество соединений, связывающих ацетальдегид, увеличивается, количество разбавителя(ей)/подсластителя(ей) и ароматизаторов может также увеличиваться, так как вкус вещества, связывающего ацетальдегид должен быть замаскирован. Согласно другому предпочтительному способу согласно настоящему изобретению, препарат может главным образом содержать следующее или состоять из следующего:

Вещества, связывающие ацетальдегид - от 1 до 50 мг,

Резиновой основы, содержащей подсластители или другие вещества - от 500 до 1500 мг,

Ароматизатора - q.s. (quantum sufficiat, достаточное количество)

Лубриканта - (от 0,5 до 3 мас.%) от 5 до 30 мг

Резиновая основа, которая может представлять собой жевательную резинку с лекарственным средством (Mojgania, Y. et al., Drug Delivery Systems & Sciences, vol. 4, № 1, 2004), содержит натуральные или синтетические эластомеры, пластификаторы, воски и липиды. Резиновые основы естественного происхождения, включая сырой каучук и обработанный натуральный каучук, разрешены FDA (Управлением по контролю за продуктами и медикаментами США). Однако, современные резиновые основы являются в основном синтетическими и включают стирол бутадиеновый каучук, полиэтилен и поливинилцетат. Содержание резиновой основы в жевательной резинке составляет от 15 до 40%. Оставшаяся часть состоит из лекарственного средства, сахара, подсластителей, пластификаторов, ароматизаторов и красителей. Большинство систем доставки лекарственных средств на основе жевательной резинки изготавливают традиционными способами. Однако резинки из непосредственно прессуемых порошков являются современными альтернативами жевательных резинок с лекарственными средствами. Pharmagum представляет собой новую прессуемую резиновую систему. Она представляет собой смесь полиола(ов) и/или сахаров с резиновой основой. Состав, содержащий резины Pharmagum, может быть запрессован в резиновую таблетку с применением традиционных прессов для таблеток. Способ изготовления является быстрым и недорогим. Количество резиновой основы в препарате, включая подсластители, может составлять от 50 до 500 мг, предпочтительно от 500 до 1500 мг.

Pharmagum S содержит резиновую основу и сорбит, Pharmagum M содержит резиновую основу, маннит и изомальт.

Препарат может представлять собой жевательную резинку, содержащую:

Вещества, связывающие ацетальдегид - от 1 до 50 мг

Pharmagum S - от 500 до 1500 мг

Ароматизаторы - q.s.

Стеарата магния (от 0,5 до 3 мас.%) - от 5 до 30 мг

Композицию получают смешиванием порошкообразной массы и прессованием её в жевательные таблетки.

Препарат может представлять собой таблетку для трансбукального введения, содержащую:

Вещества, связывающие ацетальдегид - от 1 до 50 мг

Неионизированные макромолекулы - от 5 до 25 мг

Ионизированные макромолекулы - от 2 до 10 мг

Ароматизатор(ы) - q.s.

Лубриканты - от 0,5 до 3 мас.%

Неионизированные макромолекулы включают, например, метилцеллюлозу (МС), гидроксипропилцеллюлозу (НРС) и гидроксипропилметилцеллюлозу (НРМС) и полиэтиленгликоль (PEG). Ионизированные полимеры включают, например, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, (NaCMC), альгиновую кислоту, натриевую соль альгиновой кислоты, хитозан, поликарбофил (Noveon<sup>TM</sup>) и карбомер (Capro-pol<sup>TM</sup>).

Препарат может также представлять собой таблетку для сублингвального введения, по существу содержащую или состоящую из следующего:

Вещества, связывающие ацетальдегид - от 1 до 50 мг

Разбавителя(ей)/подсластителя(ей) q.s. - от 50 до 500 мг

Ароматизатор(ов) - q.s.

Лубрикантов - от 0,5 до 3 мас.%

Разбавители включают, например, лактозу, фосфаты кальция, крахмал, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксиметилцеллюлозу. Подсластителем может являться, например, маннит или ксилит.

Согласно предпочтительному варианту реализации изобретения препараты согласно изобретению поставляются в наборе, содержащем:

некоторое количество сигар или сигарет, и

некоторое количество препаратов, содержащих вещества, связывающие ацетальдегид, в количестве необходимом для связывания ацетальдегида из слюны при курении до уровня ацетальдегида, близкого к таковому до курения.

Препарат предпочтительно способен к связыванию ацетальдегида из слюны во время выкуривания по меньшей мере одной, возможно 1, 2 или 3 сигарет или сигар.

Набор средств может включать упаковку табака или коробку, предназначенную для сигар или сигарет, в комбинации с другой коробкой или упаковкой, предназначенной для препаратов. Сигары или сигареты и препарат могут находиться в одной и той же или в разных упаковках или коробках. Две упаковки или коробки могут быть разъединены или объединены. Набор средств предпочтительно содержит в основном то же или большее количество препаратов, чем сигар и сигарет. Количество сигар или сигарет в упаковке предпочтительно составляет по меньшей мере 10, обычно по меньшей мере 20, в некоторых случаях по меньшей мере 30, обычно от 20 до 40 или от 20 до 50 сигар или сигарет.

Количество сигар или сигарет в упаковке составляет предпочтительно по меньшей мере 10, обычно по меньшей мере 20, в некоторых случаях по меньшей мере 30, обычно от 20 до 40 или от 20 до 50 сигар или сигарет.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации изобретения препарат может быть присоединен к табачному продукту, такому как сигара, сигарета, держатель или трубка. Препарат может находиться в любой подходящей форме, такой как жевательная или сосательная таблетка, таблетка для трансбукирального введения, таблетка для сублингвального введения, конфета, пастилка, таблетка, содержащая лекарственное средство, жевательная резинка, капсула, гранулы или гель. Препарат также может иметь любую приемлемую форму, такую как круглая, эллиптическая, выпуклая, игольчатая, цилиндрическая, в форме капсулы, кольцеобразная или прямоугольная форма.

Согласно еще одному предпочтительному варианту реализации изобретения препарат может быть присоединен к сигаре, сигарете, держателю или трубке, таким образом, чтобы его потом можно было отсоединить. Субъект, начиная курить, может отсоединить препарат от табачного продукта рукой, зубами или каким-либо другим способом и жевать, сосать или держать препарат во рту, например, под языком или между щекой и десной (gingiva), так, чтобы препарат оставался в контакте со слюной.

#### Введение вещества, связывающего ацетальдегид

Содержание ацетальдегида, образовавшегося в слюне вследствие курения, может быть уменьшено при курении посредством препарата, предпочтительно одного или двух препаратов одновременно, помещаемых во рту, под языком или за щекой, или между щекой и деснами, например, высвобождающих с подходящей и предпочтительно постоянной скоростью цистеин или другое вещество, связывающее ацетальдегид, по существу обладающее таким же действием, как цистеин, непрерывно, и преимущественно до истечения времени потребления указанного табачного продукта. Перед употреблением следующего табачного продукта в рот помещают новый препарат, связывающий ацетальдегид. Согласно предпочтительному варианту реализации изобретения препарат также обладает способностью уменьшать содержание ацетальдегида в слюне при выкуривании одной сигары, сигареты или трубки до уровня ацетальдегида в слюне до начала курения.

Применение вещества, связывающего ацетальдегид повторяют каждый раз перед употреблением нового табачного продукта. Предпочтительно помещать препарат в рот до начала курения новой сигары, сигареты или трубки.

Препарат согласно одному предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения способен высвобождать вещество, связывающее ацетальдегид, в слону в условиях ротовой полости, в течение менее 30 мин, и предпочтительно в течение менее 15 мин с момента контакта препарата со слюной. Соответственно, вещества, связывающие ацетальдегид, высвобождаются в течение от 0 до 5 мин, более предпочтительно в течение от 0 до 10 мин, наиболее предпочтительно в течение от 0 до 15 мин с момента контакта препарата со слюной. Высвобождение веществ, связывающих ацетальдегид, обычно, предпочтительно происходит в течение времени, требуемого для выкуривания одной сигары или сигареты, то есть, в течение времени фактического курения и нескольких минут после.

#### Препарат, длительное время действующий во рту

При курении или употреблении алкоголя могут применяться композиции, медленно высвобождающие вещество, связывающее ацетальдегид во рту, и описанное в заявке на патент WO 02/36098. "Пролонгированное высвобождение эффективного вещества" означает, что вещество высвобождается в течение по меньшей мере 30 мин, предпочтительно в течение по меньшей мере 120 мин, наиболее предпочтительно в течение более чем четырех часов. Применения композиции согласно изобретению, можно достигать времён высвобождения эффективного вещества от 4 до 8 ч. Соединение предпочтительно высвобождается в условиях ротовой полости, со скоростью от 15 до 25 мг/ч. 1 или 2 препарата согласно изобретению в одно и то же время могут быть помещены во рту, и могут быть заменены новыми препаратами в интервале от 4 до 10 ч, наиболее предпочтительно в интервале от 6 до 8 ч.

#### Препарат, действующий в желудке

"Препарат длительного воздействия с местным эффектом в желудке" относится к полностью моно-

литным или многоэлементным таблеткам или капсулам, или гранулам, как таковым, которые после смачивания желудочным соком, прилипают к слизистой оболочке желудка или образуют гель, свободно перемещающийся внутри желудка, или имеющие форму или размер, способствующие продлению времени их пребывания в желудке, тем самым, обеспечивая пролонгированное высвобождение и местное воздействие лекарственного средства в желудке. Например, препарат длительного действия, оказывающий местное воздействие в желудке, также может представлять собой жидкий препарат (микстуру), применяемый перорально, физическая структура которого представляет собой гель. Препараты с местным и пролонгированным воздействием в желудке описаны, например, в WO 02/36098.

Препарат, действующий в желудке, предпочтительно содержит нетоксичный носитель, который способствует пролонгированному высвобождению эффективного вещества в желудок. Пролонгированное высвобождение относится к высвобождению эффективных веществ в желудке в течение по меньшей мере 30 мин. Эффективные вещества предпочтительно высвобождаются в течение от 0,5 до 8 ч, как правило от 2 до 6 ч, обычно от 2 до 4 ч.

Согласно предпочтительным вариантам реализации изобретения, дозировка препарата может быть обновлена в 4-10-часовые интервалы, предпочтительно в 6 - 8-часовые интервалы.

Композиция, действующая в желудке, может быть в форме препарата, то есть в виде таблеток, капсул, гранул, порошка, или в виде таблеток или капсул, содержащих гранулы или порошок. Композиция может представлять собой монолитный или многоэлементный препарат, такой как таблетка или капсула, или гранула.

Разовая доза препарата может представлять собой таблетку или капсулу, или определенное количество гранул, или таблетку или капсулу, содержащие гранулы или порошок.

Предпочтительно, чтобы форма препарата имела диаметр по меньшей мере 7 мм, предпочтительно от 8 до 15 мм, и более предпочтительно от 11 до 15 мм. Указанная форма способствует сохранению препарата в желудке в течение времени, достаточного для обеспечения медленного высвобождения эффективных веществ.

Количество веществ, высвобождающихся из препарата в желудок, составляет предпочтительно от 40 до 80 г/ч.

Назначением носителя в препарате является обеспечение пролонгированного высвобождения эффективного вещества при внутренних условиях в желудке.

Согласно предпочтительному варианту реализации изобретения композиция содержит носитель, нерастворимый или плохо растворимый при внутренних условиях в желудке. Альтернативно, композиция может быть покрыта плёнкой нерастворимой в воде.

Согласно другому варианту реализации изобретения носитель может образовывать в желудке гель, свободно перемещающийся внутри желудка.

Согласно третьему варианту реализации изобретения композиция может находиться в форме жидкого препарата, принимаемого перорально (пероральная микстура), физической формой которого является гель.

Согласно четвёртому варианту реализации изобретения препарат может приклеиваться к слизистой оболочке желудка.

Согласно предпочтительному варианту реализации изобретения композиция содержит носитель нерастворимый внутри желудка. Носитель может представлять собой, например, полимер, такой как метакриловый полимер, например, Eudragit RS или S, или этилцеллюлозу.

Композиция может содержать вещества, выбранные из группы, включающей одно или более связывающих ацетальдегид соединений, нерастворимый в желудке полимер и наполнитель.

Композиция предпочтительно содержит от 1 до 40 мас.%, предпочтительно от 5 до 40 мас.%, более предпочтительно от 10 до 30 мас.% соединений, связывающих ацетальдегид. Обычно, количество составляет от 20 до 25 мас.%.

Композиция предпочтительно содержит от 10 до 50 мас.%, предпочтительно от 20 до 40 мас.% и более предпочтительно от 20 до 30 мас.% полимеров.

Композиция предпочтительно содержит 20 до 70 мас.%, более предпочтительно 40 до 60 мас.%, даже более предпочтительно около 50 мас.% наполнителей.

Согласно предпочтительному варианту реализации изобретения, композиция содержит: матричные гранулы, нерастворимые в желудке. Композиция может содержать, например

Веществ, связывающих ацетальдегид - от 5 до 40 мас.% (предпочтительно 25 мас.%)

Нерастворимого в желудке полимера - от 10 до 50 мас.% (предпочтительно от 20 до 30 мас.%)

Инертного наполнителя - от 20 до 70 мас.% (предпочтительно от 40 до 60 мас.%)

Этанола - q.s.

Полимер нерастворимый в желудке может представлять собой любую добавку, обычно применяемую в фармацевтической промышленности, такую как метакриловый полимер, например, Eudragit RS или S, или этилцеллюлозу (EC). Инертные наполнители могут представлять собой, например, гидрофосфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу (МСС), или другое соответствующее ненабухающее вещество. Твёрдые вещества перемешиваются и увлажняются этанолом. Увлажнённую смесь гранули-

рут способами и с применением оборудования обычно применяемым в фармацевтической промышленности. Высущенные гранулы можно применять как таковые или их можно разделять на дозы, например, в виде капсул.

Согласно предпочтительному варианту реализации изобретения, композиция включает матричные таблетки нерастворимые в желудке. Композиция может содержать, например:

Веществ, связывающих ацетальдегид - от 5 до 40 мас.% (предпочтительно 25 мас.%)

Нерастворимого в желудке полимера - от 10 до 50 мас.% (предпочтительно 20 до 30 мас.%)

Инертного наполнителя - от 20 до 70 мас.% (предпочтительно от 20 до 50 мас.%)

Полимер нерастворимый в желудке может представлять собой любую добавку, обычно, применяемую в фармацевтической промышленности, такую как метакриловый полимер, например, Eudragit RS или S, или этилцеллюзу (EC). Инертный наполнитель может представлять собой, например, гидрофосфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу (MCC), или другое соответствующее ненабухающее вещество. Твёрдые вещества могут быть перемешаны, а смесь гранулирована с применением, например, этанола или раствора гидрофильного полимера. Гранулы прессуют в таблетки способами и оборудованием, хорошо известным в фармацевтической промышленности. В этом случае высвобождение эффективных веществ основывается на диффузии водорастворимых эффективных веществ через поры, образованные в матрице таблетки.

Согласно предпочтительному варианту реализации изобретения композиция может быть защищена так, чтобы эффективные вещества не высвобождались во рту. Гранулы, таблетки и капсулы могут быть покрыты водорастворимой плёнкой, которая дополнительно эффективно маскирует вкус соединений, связывающих ацетальдегид.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации изобретения композиция содержит вещества, выбранные из группы, включающей одно или более соединений, связывающих ацетальдегид, водорастворимый наполнитель(и) и вещество(а), образующее(ие) пористую плёнку для покрытия препарата.

Композиция предпочтительно содержит от 1 до 50 мас.%, предпочтительно от 5 до 40 мас.%, более предпочтительно от 20 до 50 мас.% и более предпочтительно от 20 до 30 мас.% веществ(а), связывающих(его) ацетальдегид. Обычно количество веществ(а) составляет от около 20 до 25 мас.%.

Композиция предпочтительно содержит 10 до 80 мас.%, предпочтительно 40 до 80 мас.% и более предпочтительно 50 до 60 мас.% наполнителя(ей).

Композиция предпочтительно содержит вещества, такие как этилцеллюзу (EC) и гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), которые образуют пористую плёнку. Отношение EC к HPMC может составлять 3/2-7/3.

Препарат, предпочтительно в виде таблетки, покрывают плёнкой нерастворимой в желудке. Композиция может содержать, например:

Веществ, связывающих ацетальдегид - от 1 до 50 мас.% (предпочтительно от 20 до 50 мас.%)

Водорастворимого(ых) наполнителя(ей) - от 50 до 80 мас.% (предпочтительно от 30 до 60 мас.%)

Веществ, образующих пористую плёнку - q.s.

Водорастворимый наполнитель может представлять собой, например, лактозу или какой-либо другой водорастворимый наполнитель, обычно применяемый в фармацевтической промышленности. Твёрдые вещества смешивают и смесь прессуют в таблетки посредством способов и оборудования, обычно применяемых в фармацевтической промышленности. Пористая плёнка может быть изготовлена из водорастворимого полимера, такого как гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC) и из полимера нерастворимого в воде, такого как этилцеллюзу (EC). Относительные доли плёнкообразующих веществ, таких как EC и HPMC, могут составлять от 2 до 5 долей EC и от 1 до 2 долей HPMC. При внутренних условиях желудка, водорастворимый полимер растворяется, и в полимере нерастворимом в воде образуются поры. Высвобождение эффективных веществ в этом случае основывается на диффузии водорастворимого эффективного вещества через поры, образовавшиеся в плёнке. Плёнкообразующие вещества также эффективно маскируют или скрывают вкус соединений, связывающих ацетальдегид.

Согласно предпочтительному варианту реализации изобретения препарат может быть покрыт плёнкой HPMC, или он может находиться внутри твёрдой желатиновой или HPMC капсулы или какого-либо другого препарата.

Препарат может содержать вещества, предназначенные для препарата, связывающего ацетальдегид в желудке. При необходимости, препарат может быть в форме капсулы, такой как HPMC или желатиновой капсулы, в частности капсулы из твёрдого желатина.

Поскольку ацетальдегид также образуется в толстом кишечнике, например, в связи с употреблением алкоголя, в частности, предпочтительно защитить композицию так, чтобы эффективные вещества или их часть не высвобождались до попадания в толстый кишечник. Подходящие для этой цели препараты описаны, например, в WO 02/36098.

Подходящими энтеральными полимерами в этих препаратах являются, например, различные виды фталатов гидроксипропилметилцеллюлозы, различные виды сукцинатов гидроксипропилметилцеллюлозы или различные виды ацетатсукцинатов гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC-AS) и т.п., которые

имеются в продаже под торговым названием Aqoat<sup>TM</sup>, в частности Aqoat AS-HF<sup>TM</sup>, вид ацетатфталата целлюлозы (CAP), имеющийся в продаже под торговым названием Aquateric<sup>TM</sup>, и метилпроизводные акриловой кислоты, сополимеры метилметакрилата и метакриловой кислоты, различные виды которых продаются, в частности, под торговым названием Eudragit-S<sup>TM</sup>.

Подходящие препараты описаны, например, в заявках на патенты PCT/FI 2007/050287 и PCT/FI 2007/050288.

Компонент, присоединённый к табачному продукту

Согласно настоящему изобретению соединения, способные связывать ацетальдегид, абсорбируют в виде водного раствора в материал или каким-либо другим образом присоединяют к материалу, который упакован в компонент, предназначенный для присоединения к табачному продукту. Если компонент плотно присоединен к всасывающему концу табачного продукта, дым сигареты проходит через компонент, и материал внутри компонента, содержащий соединения, способные связывать ацетальдегид, связывают ацетальдегид из дыма сигареты так, чтобы содержание ацетальдегида не могло увеличиться до вредного уровня во рту и в слюне. Поскольку соединения, способные связывать ацетальдегид, связывают ацетальдегид в водной фазе, материал, содержащий соединения, связывающие ацетальдегид при начале курения должен быть увлажнён достаточно, чтобы могла происходить реакция связывания.

Задача предпочтительного варианта реализации согласно настоящему изобретению состоит в обеспечении решения, в частности, благодаря которому способность компонента, присоединяемого к табачному продукту, связывать вредный ацетальдегид, сохранялась во время хранения продукта.

Согласно предпочтительному варианту реализации изобретения соединения, способные связывать ацетальдегид, абсорбируют в виде водного раствора в пористый материал, при этом задача состоит в поддержании достаточно высокого количества воды в материале до применения фильтра, содержащего материал. Достаточно высокое количество воды в настоящем описании соответствует количеству при котором соединения, связывающие ацетальдегид в материале остаются активными, то есть способными связывать ацетальдегид до уровня безвредного для здоровья.

Согласно предпочтительному варианту реализации изобретения влага в материале, содержащемся в компоненте, присоединяемом к табачному продукту сохраняется посредством гидроизолирующих прокладок. Компонент, присоединяемый к табачному продукту, частично или полностью защищен посредством гидроизолирующих прокладок.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации изобретения, материал фильтра, содержащий соединения, связывающие альдегид, упаковывают в контейнер, который может быть добавлен внутрь компонента, присоединяемого к табачному продукту. Контейнер может быть частично или полностью защищен посредством гидроизолирующих прокладок.

Посредством фильтра, способного связывать альдегиды, согласно изобретению могут связываться по меньшей мере 60%, типично по меньшей мере 80%, предпочтительно по меньшей мере 85%, более предпочтительно по меньшей мере 90% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 95% альдегидов, содержащихся в дыму сигареты, сигары, трубки или другого табачного продукта.

Применение фильтра, связывающего ацетальдегид, является простым. Компонент, содержащий фильтрующий материал, присоединяют к табачному продукту таким же образом, как и мундштуки или держатели сигарет, имеющиеся на рынке. Согласно предпочтительному варианту реализации изобретения, компонент полностью или частично защищен посредством гидроизолирующих прокладок. Гидроизолирующие прокладки удаляют с концов компонентов или компонент удаляют из упаковки, которая является гидроизолирующей прокладкой. Непосредственно после этого фильтр готов к применению. В вариантах реализации, в которых фильтрующий материал, содержащийся в компоненте, содержит достаточное количество соединений, связывающих ацетальдегид, компонент может быть применен в течение более чем одного периода применения (времени курения) табачного продукта.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации изобретения контейнер, содержащий фильтрующий материал, связывающий ацетальдегид, перед применением добавляют к компоненту, такому как мундштук или держатель. Контейнер предпочтительно частично или полностью защищают гидроизолирующими прокладками. Перед применением гидроизолирующие прокладки удаляют и контейнер вставляют в компонент, присоединяемый к табачному продукту.

Решения согласно настоящему изобретению далее рассматриваются посредством фиг. 6-9.

На фиг. 6 показан компонент 1 согласно настоящему изобретению, присоединяемый к табачному продукту, и табачный продукт 2. На фиг. 6A и 6B, компонент 1 и табачный продукт 2 разделены, на фиг. 6C они присоединены друг к другу. На фиг. 6A показан вид сверху компонента 1 и табачного продукта 2; на фиг. 6B и 6C показан вид сбоку в поперечном сечении. Компонент 1, предназначенный для присоединения к табачному продукту, включает практический пологий пространство цилиндрической формы 13, открытое с обоих концов, причём компонент может быть плотно присоединен к концу всасывания 12 табачного продукта 2. Будучи установленным в табачный продукт, оба конца компонента 1 должны быть открыты для того, чтобы дым при курении направлялся через компонент. Компонент 1 может быть также называться держателем сигареты или фильтром. Табачный продукт, показанный на фиг. 2, также содержит

традиционный фильтр 14.

Пространство 13 внутри компонента 1, предназначенного для присоединения к табачному продукту, содержит пористый материал 3, внутрь которого абсорбирован водный раствор, содержащий по меньшей мере одно соединение, связывающее ацетальдегид, или на котором нанесено по меньшей мере одно соединение, связывающее ацетальдегид каким-либо другим способом. Материал, содержащий соединения, связывающие ацетальдегид, может быть также назван фильтрующим материалом. В конце компонента 1, присоединяемого к всасываемому концу 12 табачного продукта, имеется пустое пространство 15, свободное от материала 3. При установке компонента 1 в табачный продукт 2, всасываемый конец 12 табачного продукта помещают внутри пустого пространства 15 у конца компонента 1 так, чтобы край 16 участка присоединения накрывал конец 12 табачного продукта.

После изготовления фильтрующей части компонента материал 3 должен быть увлажнён. Материал предпочтительно увлажняют 20-500 мкл, более предпочтительно 50-250 мкл воды, или если соединения, связывающие ацетальдегид, находятся в водном растворе, водным раствором, содержащим вещество, связывающее ацетальдегид. Количество водного раствора, требующееся для увлажнения материала, естественно, зависит от длины компонента (держателя) и количества материала. Содержание воды в материале 3 компонента 1 может поддерживаться практически неизменным посредством гидроизолирующей(их) прокладки(ок) 4, 5, открываемой(ых) или удаляемой(ых) перед началом курения.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации изобретения, фильтрующий материал увлажняют перед применением. В этом случае, однако, следует убедиться, что соединения, связывающие ацетальдегид в фильтрующем материале, способны сохранять свою реакционноспособность с ацетальдегидом даже в сухом состоянии. Согласно предпочтительному варианту реализации изобретения, соединения, связывающие ацетальдегид, нанесены на фильтрующий материал в виде водного раствора, и содержание влаги в фильтрующем материале поддерживается практически неизменным до применения табачного продукта и присоединяемого к нему компонента, содержащего фильтрующий материал.

На фиг. 7 показаны гидроизолирующие прокладки 4, 5, используемые для решения задач согласно настоящему изобретению. Прокладку изготавливают из практически воздухонепроницаемого материала, такого как алюминиевая фольга. Гидроизолирующие прокладки 4, 5 покрывают оба конца компонента 1.

Согласно одному предпочтительному варианту реализации, показанному на фиг. 8, компонент 1 может быть снабжен приспособлениями 8, 9, содержащими выступ 10, 11, пронизывающий гидроизолирующие прокладки 4, 5, когда приспособления установлены. Приспособления могут быть установлены на всасывающем конце 12 табачного продукта 2 так, чтобы компонент 1 оставался между приспособлениями 8, 9, которые могут быть герметично присоединены друг к другу. После того как гидроизолирующие прокладки 4, 5 были пронизаны выступами 10, 11; дым может проходить через табачный продукт 2 и компонент 1.

На фиг. 9 показана упаковочная основа 16 согласно предпочтительному варианту реализации изобретения для упаковки компонентов 1. Компонент 1 упакован в полости 6 упаковочной основы 16, изготовленной из формуемого материала, такого как пластик, причем полость предпочтительно имеет форму, соответствующую форме компонента 1. Полость 6 можно покрыть гидроизолирующей прокладкой 17, при этом компонент 1 остается в воздухонепроницаемом пространстве полости 6. Компонент 1 может быть извлечен из полости 6 таким образом, при котором гидроизолирующая прокладка 17 разрывается, или гидроизолирующая прокладка 17 может быть оторвана от компонента. Упаковочная основа 16 может содержать несколько компонентов 1 в соответствующих полостях 6.

Пористый материал 3, внутрь которого абсорбировано или нанесено каким-либо иным способом соединение, связывающее ацетальдегид, упаковывают внутри компонента 1 так, чтобы как можно большая его поверхность находилась в контакте с дымом. На фиг. 7 показан один вид упаковки согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения. Согласно указанному варианту реализации материал 7 намотан в виде рулона и упакован внутрь компонента 1. В этом случае дым проходит между разделёнными на определённое расстояние слоями 18 материала 7, и соединение, связывающее ацетальдегид, в материале вступает в контакт с ацетальдегидом в дыме. Согласно другому предпочтительному варианту реализации изобретения внутри компонента 1 в качестве массы для набивки используют целлюлозу в виде ваты.

Обычно, компонент, присоединяемый к табачному продукту, имеет продолговатую форму держателя/мундштука сигареты.

Внутри компонента 1, предпочтительно находится контейнер 19, внутри которого упаковывают пористый материал 3 и соединения, связывающие ацетальдегид. Контейнер предпочтительно состоит из материала подобного пластику. Контейнер предпочтительно имеет форму и размер, подходящий для размещения внутри компонента 1. Внешние размеры контейнера могут составлять, например, 6-10 мм×30-40 мм, обычно 8 мм×35 мм.

Согласно предпочтительному варианту реализации изобретения, контейнер 19 упакован и отдельно, частично или полностью защищен посредством гидроизолирующих прокладок. Контейнер может быть вставлен в компонент 1, такой как сигаретный держатель или мундштук, присоединяемые к табачному

продукту, до начала курения.

Пористый материал может содержать, например, целлюлозу. Целлюлоза может представлять собой, например, целлюлозную вату или фильтровальную бумагу или другой материал, который ведёт себя аналогичным образом. Количество материала на один сигаретный держатель или на контейнер внутри него может составлять 50-200 мг, предпочтительно 70-150 мг, обычно 90-120 мг. Количество пористого материала зависит от размера мундштука или держателя, или контейнера внутри держателя или мундштука, а также от того, какое количество соединений, связывающих ацетальдегид, необходимо присоединить к материалу.

Количество водного раствора, применяемого в одном сигаретном держателе или контейнере внутри него, предпочтительно составляет 20-400 мкл, обычно 50-250 мкл. Количество воды должно быть достаточным для поддержания активности соединения, связывающего ацетальдегид.

Компонент, такой как сигаретный держатель или находящийся внутри него контейнер, предназначенный для присоединения к табачному продукту, предпочтительно содержит соединение, связывающее ацетальдегид, в количестве достаточном для связывания ацетальдегида, содержащегося в дыме, по меньшей мере одного табачного продукта. Это количество составляет предпочтительно 0,5-100 мг, обычно 10-50 мг. Большее количество предпочтительно, в частности, если компонент, такой как сигаретный держатель или контейнер применяют более чем один раз.

Следует отметить, что соединения, связывающие ацетальдегид могут также связывать другие альдегиды, находящиеся в дыму сигареты, и препараты, фильтры и держатели согласно изобретению также пригодны для связывания альдегидов иных, чем ацетальдегид.

Признак "альдегиды" относится к  $C_1-C_7$  альдегидам, содержащим линейные, разветвлённые или циклические углеводородные цепи. Кроме альдегидной группы, они могут также содержать другую реакционноспособную группу, а также двойные или тройные связи между атомами. Низкомолекулярные альдегиды включают формальдегид ( $C_1$ ), ацетальдегид ( $C_2$ ) и акролеин ( $C_3$ ), а также кротоновый альдегид ( $C_4$ ), причём последние два содержат двойную связь. Из них особенно важное значение имеет ацетальдегид. Альдегиды, описанные в настоящем описании, относятся к альдегидам, присутствующим в дыме табачных продуктов.

Водный раствор, содержащий соединения, связывающие ацетальдегид, также относится к водным буферным растворам с отрегулированной кислотностью и/или к растворам с добавками солей. Связывание ацетальдегида и его фильтрация из дыма сигареты может быть улучшена, например, применением буферных растворов или регулировкой содержания кислоты в слабощелочную или слабокислую сторону посредством добавления к водному раствору небольших количеств солей.

Хотя далее речь будет идти, в частности, об ацетальдегиде, всё нижеизложенное относится также к другим альдегидам, присутствующим в сигаретном дыме.

Согласно изобретению, соединения, полученные из альдегидов посредством химического связывания, в частности из ацетальдегида, являются безвредными для организма.

#### Примеры

##### Пример 1.

Приготовили сосательную таблетку, содержащую

Цистеина - 20 мг

Маннита (или эквивалентного сахара или сахарсодержащего спирта) - 750 мг

Ароматизатора - q.s.

Стеарата магния - 10 мг

Композицию готовили смешением порошкообразных масс и прессованием их в сосательные таблетки.

##### Пример 2.

Сосательные таблетки приготовлены как в примере 1, с содержанием цистеина 1,25 мг, 2,5 мг, 5 мг и 10 мг.

##### Пример 3.

Приготовили жевательную резинку, содержащую

Цистеина - 20 мг

Pharmagum S, M или C - 1000 мг

Ароматизатора - q.s.

Стеарата магния - 20 мг

Композицию готовили смешением порошкообразной массы и прессованием её в жевательные резинки. Приготовили другую композицию, содержащую 500 мг Pharmagum S или M и 20 мг стеарата магния.

##### Пример 4.

Приготовили таблетку для трансбукиального введения, содержащую

Цистеина - 20 мг

Метоцеля - 25 мг

Карбопола - 7 мг

Ароматизатора - q.s.

Стеарата магния - 2 мг

Композиция была приготовлена смешением порошкообразной массы и прессованием её в таблетки для трансбукирального введения.

Пример 5.

Приготовили таблетку для сублингвального введения, содержащую

Цистеина - 10 мг

Маннита - 250 мг

Ароматизатора - q.s.

Стеарата магния - 5 мг

Композиция была приготовлена смешением порошкообразной массы и прессованием в таблетку для сублингвального введения.

Пример 6.

Препарат, приготовленный согласно примеру 1, испытывали на двух субъектах. Содержание ацетальдегида в слюне испытуемых измеряли до курения и затем после 5 мин курения, то есть, через 0 мин, 5 мин, 10 мин и 15 мин после начала курения испытуемыми. Каждый испытуемый выкуривал одну сигарету и, в то же время изо рта отбирали пробу слюны, в то время как они сосали таблетки плацебо. Курение продолжалось в течение 5 мин. В другом тесте испытуемые повторяли указанный эксперимент с таблетками, содержащими 20 мг цистеина.

До начала курения содержание ацетальдегида в слюне у каждого испытуемого было очень низким. Во втором тесте содержание ацетальдегида уменьшалось до неопределяемого уровня уже в течение первых 5 мин.

Пример 7.

Пять курильщиков (возраст  $29 \pm 2,8$  лет) участвовали в испытании, в котором выкуривали три сигареты (с периодами очистки между курениями). Во время выкуривания каждой сигареты (в течение 5 мин), добровольцы сосали таблетки, выбирающиеся вслепую, из набора, включающего плацебо, 1,25 мг, 2,5 мг, 5 мг, 10 мг или 20 мг L-цистеина. Ацетальдегид в образцах слюны определяли посредством газовой хроматографии через 0, 5, 10, 20 мин после начала курения.

Таблетки, содержащие L-цистеин (5 мг, 10 и 20 мг) удаляли из слюны весь ацетальдегид, получаемый из табака (см. фиг. 4). Среднее содержание ацетальдегида в слюне сразу после начала курения составило в плацебо и таблетках, содержащих 5 мг, 10 мг и 20 мг L-цистеина  $191,2 \pm 48,5$  мкМ, 0 мкМ, 0 мкМ соответственно.

Исследование показало, что даже 5 мг L-цистеина, поступающего из таблетки, полностью инактивировало канцерогенный ацетальдегид в слюне при курении. Таблетка с 1,25 мг L-цистеина уменьшила количество ацетальдегида приблизительно на две трети по сравнению с плацебо.

Пример 8.

Приготовили сосательные таблетки, жевательную резинку, таблетки для трансбукирального введения, и таблетки для сублингвального введения, содержащие 5 мг L-цистеина.

Пример 9.

Увлажнённый фильтрующий материал с цистеином, применявшийся при испытаниях

Табак

Marlboro Red, Amer Tupakka North State Plain, BAT

Полностью удаляли фильтр Marlboro Red, при некоторых испытаниях в сигарете оставляли 2-3 мм часть оригинального фильтра.

Держатель сигареты

В тестах применяли готовые, имеющиеся в продаже держатели сигарет/мундштуки Denicotea, [www.denicotea.de](http://www.denicotea.de). В держателях сигарет/мундштуках, применяли пластиковые "контейнеры" цилиндрической формы, в которых был упакован фильтрующий материал. Первоначальное содержимое (предназначенное для удаления никотина) удаляли из контейнера и заменяли материалом, применяемым в исследованиях. Внешние размеры контейнера составляли: диаметр 8 мм и длина 35 мм.

Фильтрующий материал

Целлюлозная вата (приблизительно 100 мг), фильтровальная бумага (Whatman).

Фильтры, имеющиеся в продаже: Smart (импортё: Altadia Finland Oy) и Ventti (Philip Morris Finland Oy).

Цистеин

Цистеин растворяли в дистиллированной воде в концентрации 30-180 мг L-цистеина/1 мл.

производитель: Fluka, 30089.

Условия испытаний

Фильтрующий материал, который был предварительно упакован в пластиковых цилиндрах, увлажняли водно-цистеиновым раствором (50-250 мкл), и полученный таким образом фильтрующий контейнер помещали в держатель для сигареты Denicotea. После этого испытуемые выкуривали сигареты с мунд-

штуками. При курении у участников испытаний отбирали образцы слюны и посредством газовой хроматографии анализировали содержание ацетальдегида в слюне, газовый хроматограф Perkin-Elmer, HS40 с системой ввода равновесной паровой фазы.

#### Результаты

Аналогичные результаты были получены для обоих сортов табака.

Фильтрующий материал, предварительно увлажнённый водно-цистеиновым раствором удалял из слюны почти весь ацетальдегид (95%), фиг. 5.

Содержание ацетальдегида, измеренное в слюне, с применением цистеинового фильтра уменьшилось до значения, значительно меньшего 100 мкМ - международно установленного предельного значения ацетальдегида с точки зрения его канцерогенного воздействия.

Фильтрующая способность зависела от количества цистеина. На фиг. 5 показано влияние увлажнённого цистеинового фильтра на содержание ацетальдегида в слюне при курении.

#### Результаты оказываются, что

Фильтрующий материал сам по себе не отфильтровывает ацетальдегид. Фильтр, увлажнённый водой, не отфильтровывает ацетальдегид.

Фильтр и цистеин в сухом состоянии не отфильтровывают ацетальдегид.

Результаты могут быть обобщены на различные сорта табака, при наличии или отсутствии фильтра.

Фильтры, имеющиеся в продаже, не связывают воду; поэтому они непригодны в качестве фильтрующего материала.

Нежелательно применять цистеиновый фильтр совместно с оригинальным фильтром сигареты. В этом случае дым не протекает свободно и легко через оба фильтра. Если материал цистеина достаточно пористый, можно сохранить небольшую часть оригинального фильтра.

#### Пример 10.

Испытуемые употребляли алкоголь в количествах 0,8 г на килограмм массы тела. Сразу после под верхнюю губу помещали таблетку для трансбукального введения, содержащую 100 мг N-ацетилцистеина, медленно высвобождающую ацетилцистеин. Уровни ацетальдегида в слюне измеряли с интервалами 20 мин в течение 320 мин. Результаты показаны на фиг. 10. Согласно полученным данным содержание ацетальдегида у принимавших таблетки с ацетилцистеином, были ниже, чем у принимавших плацебо.

#### Пример 11.

Испытуемым разрешали выкурить сигарету или сигару при одновременном использовании жевательной резинки, содержащей по меньшей мере 0, 5 и 10 мг цистеина. Курение повторяли с цистеиновой жевательной резинкой во рту 5, 10, 15, 20 5 и 30 раз. Каждый раз перед выкуриванием новой сигареты испытуемые сообщали о своих ощущениях относительно тяги к табаку. Во время испытания испытуемые не выкуривали сигареты или сигары без препаратов, связывающих ацетальдегид. Они сообщали о своей тяге к курению с интервалами 2 недели в течение года. При возобновлении курения, испытуемым рекомендовали применение цистеиновой жевательной резинки, каждый раз при курении.

#### Пример 12.

Повторяли условия испытаний согласно п.11 с одновременным применением держателя, связывающего ацетальдегид, и препарата на основе цистеина во рту. Испытуемые сообщали о своей тяге к курению, как в предыдущем примере.

#### Пример 13.

Не поддающаяся разложению в желудке матричная таблетка для связывания ацетальдегида.

Соответствующая композиция содержит

Композиция - 25 частей

Eudragit RS - от 20 до 30 частей

Микрокристаллическая целлюлоза - от 20 до 50 частей

Таблетки, содержащие от 100 до 200 мг цистеина, прессовали из порошкообразной массы посредством оборудования традиционно применяемого в фармацевтической промышленности. Таблетка представляла собой монолитную матричную таблетку, неразлагающуюся в желудке. Эффективное вещество постепенно высвобождается и растворяется в желудочном соке, что приводит к пролонгированному эффекту связывания ацетальдегида. Являясь связующим веществом нерастворимым в воде, Eudragit RS может быть заменён фармацевтическими добавками (такими как этилцеллюлоза), действующими аналогичным образом.

#### Пример 14.

Таблетка, покрытая плёнкой для связывания ацетальдегида в желудке. Фармацевтические составы с пролонгированным высвобождением соединений, связывающих ацетальдегид в желудке могут быть также изготовлены в виде таблеток, покрытых пористой плёнкой. Основными компонентами композиции являются:

Цистеин (от 20 до 50 частей) 30 частей

Лактоза от 50 до 80 частей

Стеарат магния от 1 до 2 частей

Тальк от 1 до 2 частей

Порошкообразную смесь прессуют в таблетки, покрываемые плёнкой, согласно технологиям, обычно применяемым в фармацевтической промышленности, например с помощью:

Этилцеллюлозы - от 2 до 5 частей

Гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) - от 1 до 2 частей

Этанола - 95 частей

Этилцеллюлоза, в отличие от HPMC, не растворяется в желудочно-кишечном тракте, что приводит к образованию пор в плёнке и способствует пролонгированному высвобождению цистеина из таблетки.

Пример 15.

Гранулы с пролонгированным высвобождением соединений, связывающих ацетальдегид в желудке, не поддающиеся разложению.

Соответствующая композиция включает, например:

Цистеин - 25 частей

Eudragit RS или этилцеллюлозу - от 20 до 30 частей.

Микрокристаллическую целлюлозу - от 40 до 60 частей

Этанол - q.s.

Порошкообразные вещества смешивали и увлажняли этианолом с помощью оборудования, обычно применяемого в фармацевтической промышленности. Увлажнённую смесь гранулировали и сушили любыми известными способами. При необходимости скрыть вкус цистеина, образовавшиеся матричные гранулы могут быть покрыты плёнкой гидроксипропилцеллюлозы низкой молекулярной массы. Достаточное количество гранул, содержащих одну дозу цистеина (от 100 до 200 мг) можно расфасовать в желатиновые капсулы или, например, запрессовать в таблетки с микрокристаллической целлюлозой.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединения, связывающего ацетальдегид, выбранного из группы, включающей L-цистеин, D-цистеин, N-ацетилцистеин или соль любого из указанных соединений, в количестве от 1 до 20 мг одновременно с употреблением табачного продукта и/или алкоголя для снижения табачной и/или алкогольной зависимостей.

2. Препарат для снижения табачной и/или алкогольной зависимостей, предназначенный для применения одновременно с употреблением табачного продукта и/или алкоголя с удерживанием во рту и/или желудке нуждающегося в этом субъекта, содержащий соединение, связывающее ацетальдегид, выбранное из группы, включающей L-цистеин, D-цистеин, N-ацетилцистеин или соль любого из указанных соединений, в количестве от 1 до 20 мг, достаточном для высвобождения указанного соединения в течение времени употребления табака и/или алкоголя и/или до тех пор, пока алкоголь присутствует в крови; и другие фармацевтические приемлемые наполнители.

3. Препарат по п.2, отличающийся тем, что указанный препарат предназначен для удерживания во рту и высвобождает соединение, связывающее ацетальдегид, в течение времени употребления по меньшей мере одного табачного продукта.

4. Препарат по п.2, отличающийся тем, что указанный препарат предназначен для удерживания во рту и высвобождает соединение, связывающее ацетальдегид, в течение по меньшей мере 5 мин.

5. Препарат по любому из пп.2 или 3, отличающийся тем, что указанный препарат предназначен для удерживания во рту и высвобождает соединение, связывающее ацетальдегид, в течение по меньшей мере получаса.

6. Препарат по п.3, отличающийся тем, что указанный препарат предназначен для удерживания в желудке и высвобождает соединение, связывающее ацетальдегид, в течение по меньшей мере получаса.

7. Способ снижения табачной и/или алкогольной зависимостей, согласно которому:

а) субъекта, зависимого от табака или алкоголя, обеспечивают препаратом, содержащим соединение, способное связывать ацетальдегид, выбранное из группы, включающей L-цистеин, D-цистеин, N-ацетилцистеин или соль любого из указанных соединений, в количестве от 1 до 20 мг для одновременного применения с употреблением табачного продукта и/или алкоголя, и/или

б) субъекта, зависимого от табака или алкоголя, обеспечивают табачным продуктом, причем к указанному табачному продукту присоединена часть или компонент, содержащие указанное соединение, способное связывать ацетальдегид во время курения и/или распития алкоголя, и

с) субъекту разрешают курить и/или распивать алкоголь, и

д) этапы (а), (б), (с) или все одновременно повторяют в количестве такого числа раз, при котором снижение табачной и/или алкогольной зависимостей у субъекта приводит к отказу от курения или употребления алкоголя.

8. Способ по п.7, отличающийся тем, что указанный табачный продукт представляет собой сигарету, сигару или трубку.

9. Способ по любому из пп.7 или 8, отличающийся тем, что указанный способ дополнительно включает этап информирования указанного субъекта о канцерогенной опасности и другом вреде для здо-

ровья, вызываемом ацетальдегидом, образующимся вследствие употребления табака или алкоголя во рту или в любом другом месте пищеварительной системы.

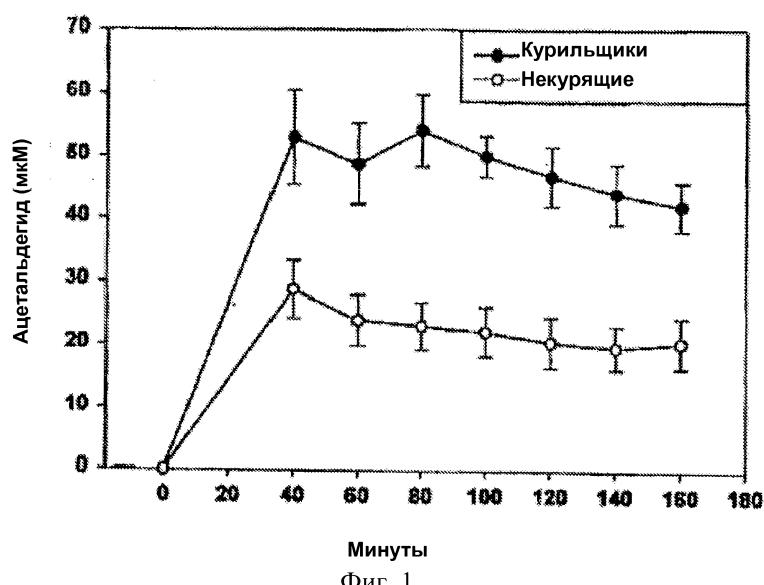
10. Способ по любому из пп.7-9, отличающийся тем, что субъекта обеспечивают препаратом с интервалами от 2 до 4 ч.

11. Способ по любому из пп.7-10, отличающийся тем, что субъект имеет желудок с недостаточной кислотностью, инфицирован *Helicobacter* или субъект применяет лекарства, снижающие секрецию кислоты желудочного сока.

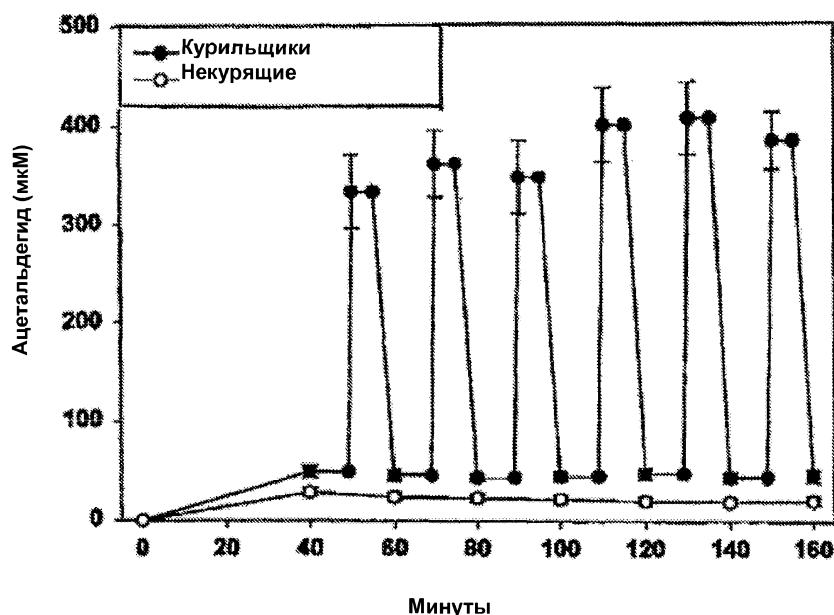
12. Способ по любому из пп.7-11, отличающийся тем, что указанный способ дополнительно включает этап(ы) применения соединений, связывающих ацетальдегид, для отказа субъекта от табака, или этап(ы) применения никотинзамещающих продуктов для отказа субъекта от табака.

13. Способ по любому из пп.7-12, отличающийся тем, что препарат, содержащий соединение, связывающее ацетальдегид, и компоненты, которые присоединяют к табачному продукту и которые содержат соединение, способное связывать ацетальдегид во время курения, применяют в течение периода, когда субъект не способен воздерживаться от курения, а никотинзамещающие продукты применяют в течение периода, когда субъект способен воздерживаться от курения.

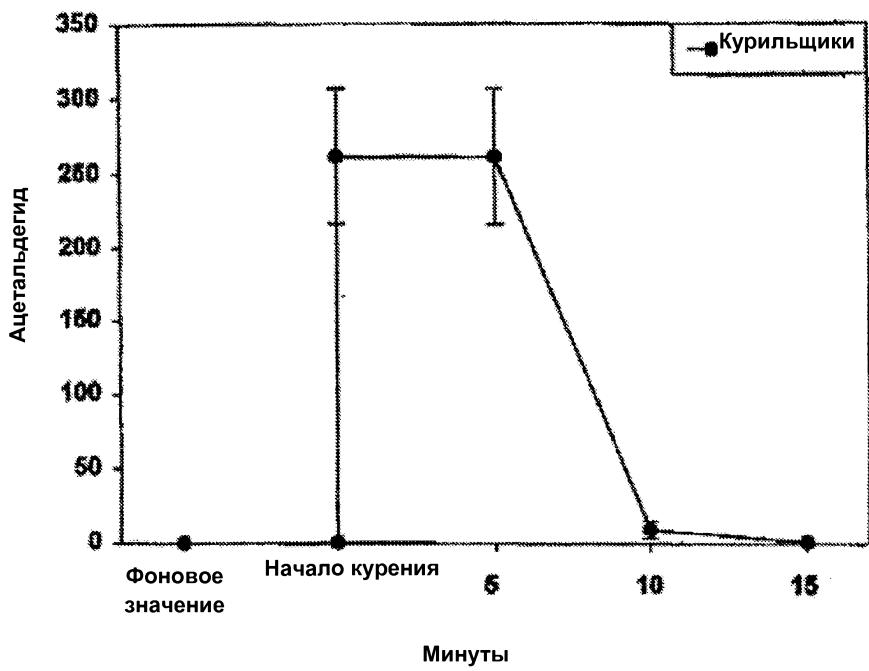
14. Применение соединений, связывающих ацетальдегид, выбранных из группы, включающей L-цистеин, D-цистеин, N-ацетилцистеин или соль любого из указанных соединений, для изготовления препарата или части или компонента, которые присоединяют к табачному продукту и которые способны связывать ацетальдегид, для снижения табачной и/или алкогольной зависимостей.



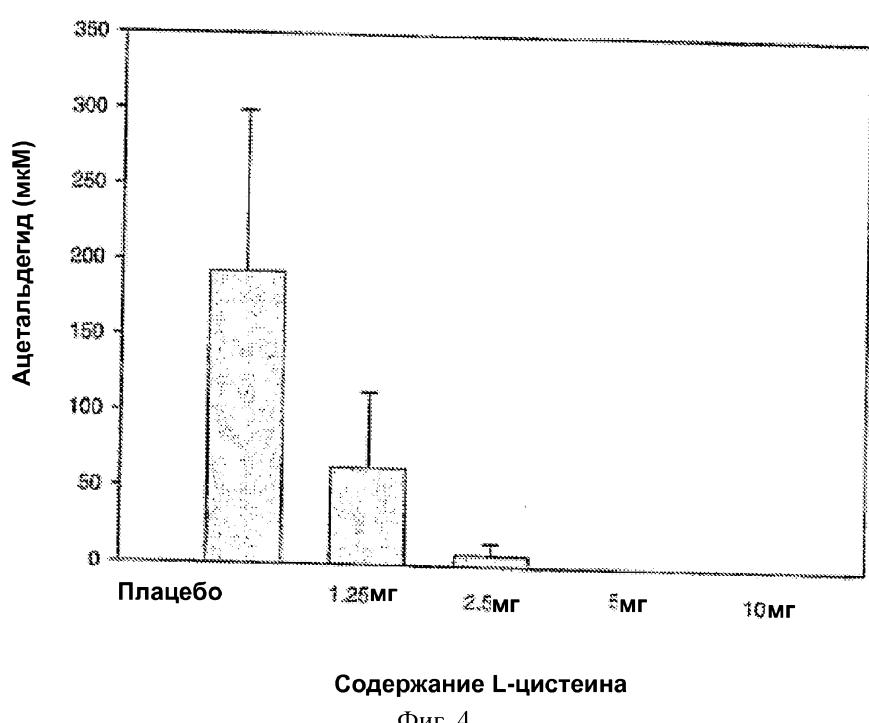
Фиг. 1



Фиг. 2

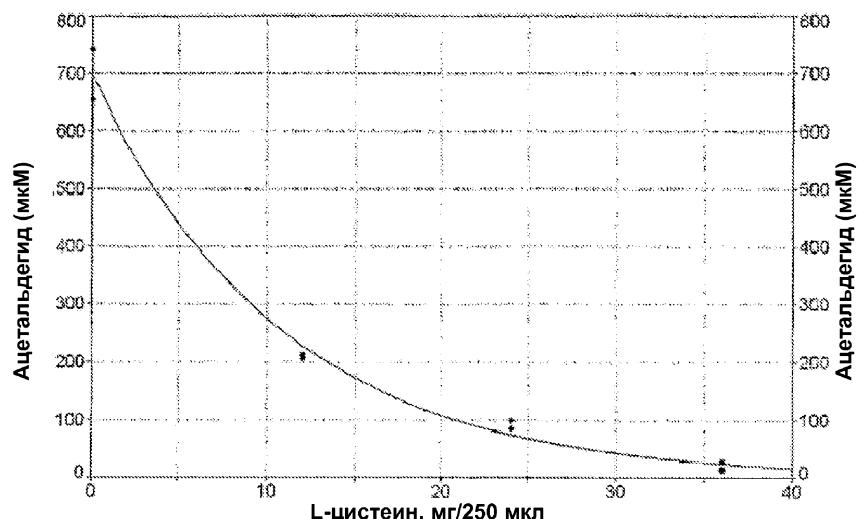


Фиг. 3

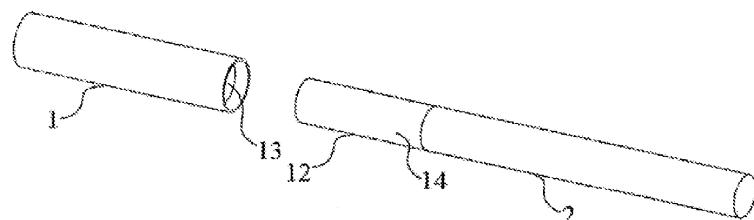


Содержание L-цистеина

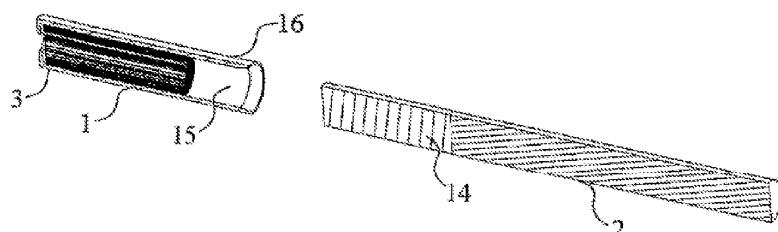
Фиг. 4



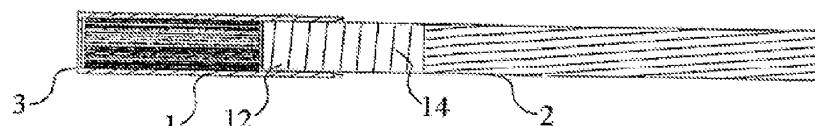
Фиг. 5



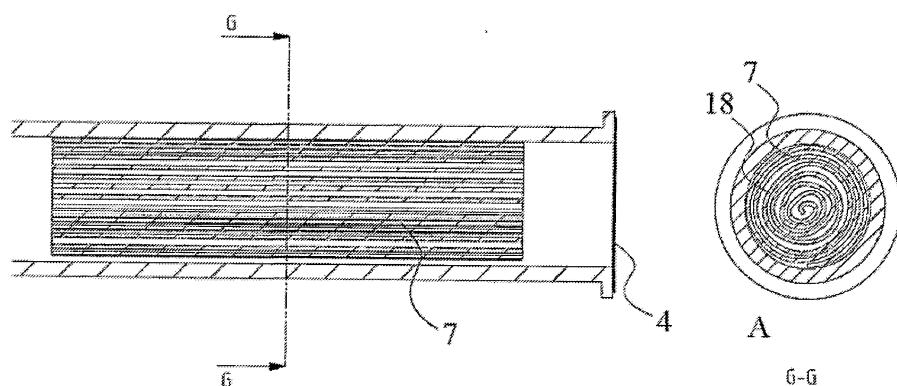
Фиг. 6А



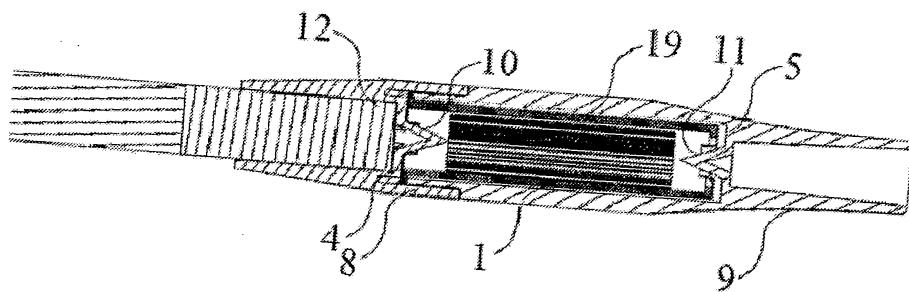
Фиг. 6В



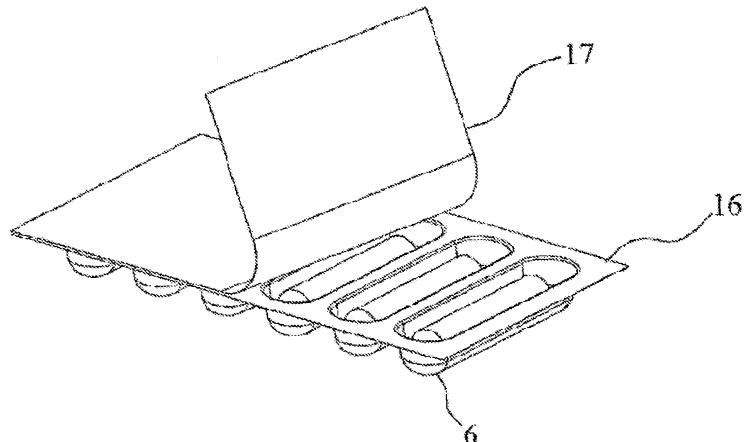
Фиг. 6С



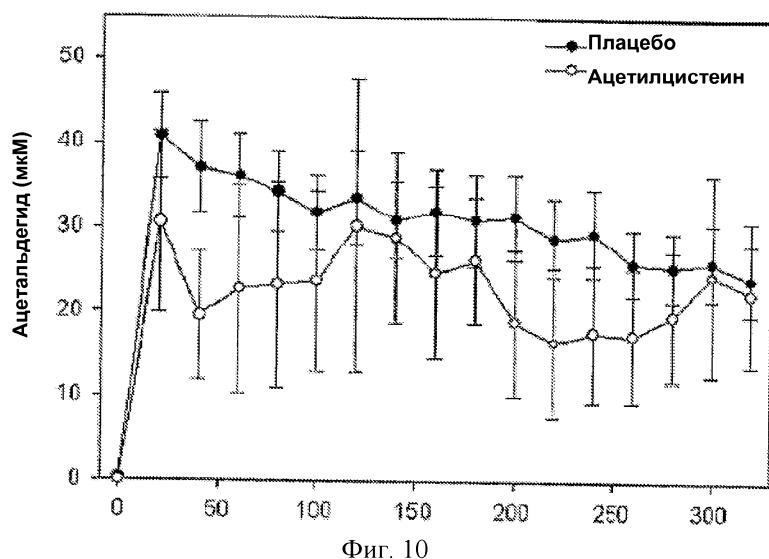
Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10

