

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **019832**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2014.06.30

(21) Номер заявки
200802360

(22) Дата подачи заявки
2007.05.22

(51) Int. Cl. *A61K 31/198* (2006.01)
A61K 31/131 (2006.01)
A23L 1/305 (2006.01)
A23L 1/00 (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01)
A23L 1/29 (2006.01)
A61P 39/02 (2006.01)
A61P 25/32 (2006.01)
A61P 25/34 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБ СВЯЗЫВАНИЯ АЦЕТАЛЬДЕГИДА В ЖЕЛУДКЕ

(31) 60/802,120; 20060501

(32) 2006.05.22

(33) US; FI

(43) 2010.02.26

(86) PCT/FI2007/050287

(87) WO 2007/135241 2007.11.29

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БИОХИТ ОИЙ (FI)

(72) Изобретатель:
**Суованиэми Осмо, Саласпуру Вилле,
Марвола Мартти, Саласпуру Микко
(FI)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) WO-A-0236098

SALASPURO ET AL.: "Binding of ethanol derived carcinogenic acetaldehyde in colonic contents by slow releasing L-cysteine tablet" ALCOHOLISM CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCH, vol. 26, no. 5suppl., May 2002 (2002-05), - May 2002 (2002-05) page 139A, XP009088965 SCIENTIFIC MEETING OF THE RESEARCH SOCIETY ON ALCOHOLISM AND THE 11TH CONGRESS OF THE INTERNATIONAL; SAN FRANCISCO, CALIFORNIA, USA Abstract No.: 805

SALASPURO V. ET AL.: "REMOVAL OF ACETALDEHYDE FROM SALIVA BY A SLOW-RELEASE BUCCAL TABLET OF L-CYSTEINE" INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, NEW YORK, NY, US, vol. 97, 2002, pages 361-364, XP002908015 ISSN: 0020-7136 cited in the application the whole document

SALASPURO ET AL.: "Eliminating Carcinogenic Acetaldehyde by Cysteine From Saliva During Smoking" CANCER EPIDEMIOLOGY, BIOMARKERS & PREVENTION, vol. 15, no. 1, January 2006 (2006-01), pages 146-149, XP002449219 USA cited in the application the whole document

WO-A-2006103316

US-B2-6696262

(57) Изобретение относится к применению нетоксичной композиции в форме монолита или множества частиц, содержащей связывающее ацетальдегид соединение, представляющего собой цистеин, не разлагающийся в желудке полимер и наполнитель, которые обеспечивают замедленное высвобождение указанного соединения в желудке или в желудке, кишечнике и/или толстой кишке для снижения риска развития рака желудка у пациента, имеющего по меньшей мере один биомаркер атрофического гастрита и/или ахлоргидрии или пониженной кислотности желудочного сока для связывания ацетальдегида, присутствующего в желудке или в желудке, кишечнике и/или толстой кишке. Изобретение также относится к способу диагностирования и лечения пациента, у которого обнаружен по меньшей мере один из биомаркеров атрофического гастрита, ахлоргидрии или пониженной кислотности желудочного и имеющего повышенный риск возникновения рака желудка.

B1**019832****019832****B1**

Изобретение относится к применению композиции, содержащей цистеин, для связывания ацетальдегида в желудке или в желудке, кишечнике и/или толстой кишке. Данное изобретение также относится к способам снижения риска развития вызываемого ацетальдегидом рака желудочно-кишечного тракта.

Алкоголь и курение являются факторами риска возникновения рака верхних отделов пищеварительного тракта, а их совместное применение многократно (до 150 раз) увеличивает риск развития рака верхних отделов пищеварительного тракта (Salaspuro, M. *Best Pract Res Clin. Gastroenterol* (2003) 17:679-94 и Francheschi et al. *Cancer Res* (1990) 50:6502-07).

Первым метаболитом алкоголя является ацетальдегид, который, является канцерогеном, как показали исследования, проведенные на животных и человеке (Salaspuro, M. *Crit Rev Clin Lab Sci* (2003) 40: 183 - 208). Алкоголь равномерно распределяется в жидкой фазе в организме. Поэтому после употребления алкоголя и до тех пор, пока алкоголь находится в организме, содержание алкоголя в крови, слюне, желудочном соке и содержимом кишечника является одинаковым. При этом микробы, присутствующие в пищеварительном тракте, способны окислять алкоголь до ацетальдегида. Например, даже после употребления умеренного количества этанола (0,5 г/кг) в слюне человека было обнаружено высокое содержание ацетальдегида микробного происхождения (18-143 мкМ); иными словами, ацетальдегид образуется в слюне в качестве промежуточного продукта микробного метаболизма (Homann et al, *Carcinogenesis* (1997) 18:1739-1743). При активном курении содержание ацетальдегида в слюне возрастало до 261,4±45,5 мкМ от исходного значения (Salaspuro et al. (2004) *Int J Cancer*, 2004 Sep10; 111(4):480-3).

В Азии люди, часто употребляющие алкоголь и имеющие наследственную низкоактивную модификацию фермента альдегиддегидрогеназы-2 (ALDH2), подвержены повышенной опасности развития рака полости рта, глотки и пищеварительного тракта; содержание ацетальдегида в слюне после употребления алкоголя у таких людей является повышенным (Väkeväinen et al, (2000) *Alcohol Clin Exp res* 24:873-877). Еще более распространенным является ген/аллель ADH3*1 (в настоящее время ADH1C), который обуславливает предрасположенность злоупотребляющих алкоголем людей, у которых имеется этот ген, к развитию рака верхнего отдела пищеварительного тракта вследствие повышенного локального содержания ацетальдегида. (Visarää J-P et al. *Gut*. 2004 Jun; 53(6): 871-6.)

Таким образом, в организме ацетальдегид образуется из спирта в результате метаболизма в печени и, локально, в пищеварительном тракте за счет активности микробной алкогольдегидрогеназы (Salaspuro et al, (1996) *Ann Med* 28:195-200). Средний объем слюны, выделяемой человеком, составляет 1,5 л в день. Области, подвергающиеся воздействию ацетальдегида, содержащегося в слюне, включают полость рта, глотку, пищевод и желудок. Соответственно, воздействие ацетальдегида может распространяться на весь верхний отдел пищеварительного тракта. С другой стороны, канцерогенный ацетальдегид может также вырабатываться в самом организме микробами полости рта из различных продуктов питания с высоким содержанием сахара или углеводов, особенно при ахлоргидрии. Атрофический гастрит и ахлоргидрия являются хорошо известными факторами риска возникновения рака желудочно-кишечного тракта.

В результате микробного метаболизма ацетальдегид образуется в желудке в случае, когда в желудке не содержится кислоты или кислоту удаляют с помощью лекарственных средств. В работе Väkeväinen et al. (2000) *Alimentary Pharmacology Ther* 14:1511-1518) приведено описание эксперимента, в ходе которого pH жидкости в желудке повышали с 1.3 до 6.1. Добровольцы получали этанол (0.6 г/кг в виде 15% об. раствора). Через 40 мин в желудочном соке присутствовало от 0,7 до 4,1% спирта и от 30 мкМ до 100 мкМ ацетальдегида. Содержание ацетальдегида в желудочном соке было тем выше, чем больше было содержание бактерий в желудке. В желудочном соке присутствовали, например, бактерии *Streptococcus viridans*, которые, как было показано, являются отличными продуцентами ацетальдегида. Другими эффективными продуцентами ацетальдегида в желудке в отсутствие кислоты являются, как было показано, бактерии, принадлежащие к *Neisseria*, *Rothia* и *Streptococcus salivarius* (Väkeväinen (2002) et al. *Scand J Gastroenterol* 37:648-655).

В случае пациентов с атрофическим гастритом за счет микробной активности в желудке образуются высокие концентрации ацетальдегида из этанола и сахара, что приводит к увеличению риска развития рака желудочно-кишечного тракта у пациентов с атрофическим гастритом (Väkeväinen et al, *Scand J Gastroenterol* 2002 (6): 648-655). В экспериментах Väkeväinen et al. в желудок вводили путем инфузии сахар (3 мл/кг, 10% масс. глюкозы) или этанол (0,3 г/кг; 15 мас.%). Через 60 мин после завершения инфузии сахара в желудке трех пациентов из 16 содержалось от 2,3 до 13,3 мкМ эндогенного ацетальдегида и от 2,3 до 13,3 мкМ этанола. После инфузии спирта среднее содержание ацетальдегида составляло 44,5 мкМ, что в 6,5 раз превышало значение соответствующего показателя у контрольной группы.

Недавние исследования, проведенные авторами настоящего изобретения, показали, что при ахлоргидрии спиртовое брожение в желудке может начинаться очень быстро за счет бактерий, представляющих собой обычную флору полости рта, или за счет дрожжей, содержащихся в продуктах питания, например, обычных пекарских или пивных дрожжей. Указанные микробы могут продуцировать значительные количества ацетальдегида и этанола, например, из содержащих углеводы продуктов питания, таких как рис. Это происходит, в частности, если содержащий углеводы продукт питания содержит подсластители. Например, в азиатских странах очень распространенным является употребление риса со сладкими соусами. Согласно эпидемиологическим исследованиям, употребление риса обуславливает высокий риск

развития рака желудка.

В присутствии кислоты в желудке не происходит спиртового брожения. С другой стороны, инфицирование *Helicobacter pylori* и некоторые лекарственные препараты, в частности, ингибиторы белкового насоса (Protein Pump Inhibitors, PPI), приводят к повышению pH желудка.

Почти 25% людей во всем мире страдают от атрофического гастрита. Примерно от 8 до 12% населения Финляндии (в зависимости от возраста) страдает от атрофического гастрита, а среди людей пожилого возраста этот показатель является еще более высоким. Развитие ахлоргидрии также является фактором риска для людей с эзофагеальной рефлюксной болезнью, проходящих лечение лекарственными препаратами на основе PPI. Примерно 25% людей во всем мире имеют указанное заболевание.

Еще одним фактором риска являются продукты питания, содержащие ацетальдегид. Недавние исследования, проведенные авторами настоящего изобретения, показали, что продукты питания, содержащие любые виды сахара (сахарозу, мальтозу, лактозу), в том числе напитки, могут содержать - или в них могут образовываться - значительные количества ацетальдегида, от 5 до 2000 мкМ, и этанола, от 0,1 до 0,5 промилле. Некоторые кисломолочные продукты, йогурты и соки изначально содержат ацетальдегид и этанол (PCT/FI2006/000104, включенный в настоящее описание посредством ссылки).

Также было показано, что ацетальдегид образуется в толстой кишке, поскольку присутствующие там бактерии, представляющие собой нормальную флору, способны превращать этанол в ацетальдегид (Jokelainen et al, (1996) Gut 39:100-104). В кишечнике также можно обнаружить эндогенный этанол, т. е. этанол, который образуется в кишечнике в бескислородной среде вследствие микробной активности. Когда этот этанол вступает в контакт с кислородом, например, вблизи слизистой оболочки, образуется ацетальдегид.

Из уровня техники известны фармацевтические композиции, содержащие связывающие ацетальдегид соединения, при этом действие указанных композиций основано на взаимодействии активных веществ с ацетальдегидом в крови и/или в клетках; см. например, патенты США 5202354, 4496548, 4528295, 5922346.

Ацетальдегид, который образуется в организме при употреблении алкоголя и после этого, также является причиной физиологических симптомов, называемых похмельем. Ранее предпринимались попытки облегчения симптомов, вызываемых ацетальдегидом, путем приема препаратов, содержащих аскорбиновую кислоту, тиамин, цистеин или цистеиновую кислоту и флавоноиды или флавоноидные комплексы в форме таблеток, принимаемых перорально во время, перед или после употребления алкоголя. При проглатывании активные вещества поступают в желудок и тонкую кишку, а оттуда - в систему кровообращения. (Matsuoka, патент США No. 5,202,354 и Moldovan et al, патент США No. 4,496,548).

Было предложено применение препаратов, содержащих аминокислоты, в частности, L-цистеин, метионин, таурин или аргинин, аскорбиновую кислоту, витамины А и Е, рассасываемых или разжевываемых во рту, для уменьшения негативного влияния свободных радикалов, образующихся при употреблении табачных продуктов или их воздействии. Полагают, что аминокислоты, абсорбируясь, воздействуют на различные ткани (Hersch, патент США 5922346, Hersch, международная публикация заявки на патент WO 99/00106).

В публикации WO 02/36098 (включенной в настоящее описание посредством ссылки) предложено применение соединений, содержащих свободную сульфгидрильную и/или аминогруппу для местного и длительного связывания ацетальдегида, присутствующего в слюне, желудке или толстой кишке. Указанные соединения смешивают с веществом, обеспечивающим их высвобождение в течение по меньшей мере 30 мин в полости рта, желудке или толстой кишке.

В публикации WO 2006/037848 (включенной в настоящее описание посредством ссылки) предложена композиция, содержащая одну или несколько свободных сульфгидрильных и/или аминогрупп, для удаления или уменьшения содержания альдегида в слюне во время курения.

Согласно недавним исследованиям, проведенным авторами настоящего изобретения, ацетальдегид играет значительную роль в патогенезе рака желудка, в частности, у людей с ахлоргидрией или атрофическим гастритом. Таким образом, в настоящее время существует потребность в альтернативных безопасных способах связывания ацетальдегида в желудке и нижнем отделе пищеварительного тракта.

Краткое описание изобретения

Задачей настоящего изобретения является обеспечение новых применений и способов связывания ацетальдегида в желудке, и/или кишечнике, и/или толстой кишке.

Задачей настоящего изобретения также является обеспечение новых применений и способов связывания ацетальдегида в желудке, и/или кишечнике, и/или толстой кишке у людей с повышенным риском развития рака указанных органов.

Задачей настоящего изобретения также является обеспечение новых применений и способов лечения людей, у которых диагностирован повышенный риск развития рака желудка, и/или кишечника, /или толстой кишки. В частности, задача изобретения заключается в обеспечении новых применений и способов лечения людей при наличии у них по меньшей мере одного из биомаркеров атрофического гастрита и/или ахлоргидрии или пониженной кислотности желудочного сока.

В настоящем изобретении предложено решение указанных и других задач, при этом настоящее изобретение

бритение обеспечивает ряд преимуществ по сравнению с известными способами, как указано в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения.

Таким образом, одной из задач настоящего изобретения является обеспечение композиции, которая содержит одно или несколько связывающих ацетальдегид соединений.

Согласно изобретению предложено новое применение композиции для связывания ацетальдегида, присутствующего в желудке или в желудке, кишечнике и/или толстой кишке, содержащей от 1 до 40 мас.% связывающего ацетальдегид соединения, представляющего собой цистеин, от 10 до 50 мас.% не разлагающегося в желудке полимера (полимеров) и от 20 до 70 мас.% наполнителя (наполнителей), которые обеспечивают замедленное высвобождение указанного соединения в желудке или в желудке, кишечнике и/или толстой кишке.

В частности, композиция для применения согласно настоящему изобретению охарактеризована в отличительной части п.1 формулы изобретения.

Отличительные признаки способа согласно изобретению приведены в отличительной части пп.23-35.

Настоящее изобретение обеспечивает значительные преимущества. Композиции, содержащие связывающие ацетальдегид соединения, можно применять для снижения риска развития рака желудка, кишечника и/или толстой кишки у людей с повышенным риском возникновения рака этих органов. Композиции и способы, предложенные в настоящем изобретении, в частности, подходят для лечения людей, страдающих от атрофического гастрита, ахлоргидрии и пониженной кислотности желудочного сока. В частности, способ, предложенный в настоящем изобретении, подходит для лечения людей с атрофическим гастритом, атрофическим гастритом тела желудка или атрофическим гастритом полостной области желудка, ахлоргидрией или пониженной кислотностью желудочного сока, или инфекцией, вызываемой *Helicobacter pylori*. В частности, композиции согласно изобретению можно применять для уменьшения риска возникновения рака или для лечения людей при наличии у них по меньшей мере одного из биомаркеров атрофического гастрита. Такими биомаркерами являются низкое содержание пепсиногена I (PI), низкое соотношение концентраций пепсиногена I (PI)/пепсиногена II (PII), высокое содержание гастрин-17 по сравнению с нормальной областью значений или принятыми граничными значениями. Кроме того, композиции согласно изобретению можно применять для уменьшения риска возникновения рака или для лечения людей при наличии у них по меньшей мере одного из биомаркеров ахлоргидрии или пониженной кислотности желудочного сока. Указанными биомаркерами являются высокое содержание гастрин-17, высокое содержание PI и высокое содержание PII по сравнению с нормальной областью значений. Высокое содержание НРАВ (антитела к *Helicobacter pylori*) является биомаркером атрофического гастрита, ахлоргидрии и пониженной кислотности желудочного сока, поскольку может приводить к повышению pH желудка. Содержания всех указанных биомаркеров могут быть установлены с применением коммерчески доступной тестовой системы GastroPanel®.

Кроме того, композиции, предложенные в настоящем изобретении, эффективно связывают ацетальдегид, в частности, при их употреблении до еды, во время или после еды. Указанная композиция обеспечивает высвобождение связывающего ацетальдегид соединения в желудке во время переваривания продукта питания. Однако предложенные композиции также подходят для постоянного употребления, например через каждые 8-10 ч. Композиция может содержать носитель, который не растворяется в желудке или содержит водонерастворимую пленку, обеспечивающую замедленное высвобождение активного вещества. Альтернативным образом, композиция может содержать вещества, которые образуют в желудке гель или обеспечивают прилипание композиции к слизистой оболочке желудка.

Композиции, предложенные в настоящем изобретении, могут быть защищены от преждевременного высвобождения, например, в полости рта, и высвобождаться непосредственно в желудке. Композиции могут иметь оболочку или покрытие в виде водорастворимой пленки. Указанная оболочка или покрытие эффективно препятствует возникновению потенциально неприятного вкуса связывающего ацетальдегид соединения (соединений). Альтернативным образом, композиция может находиться в форме таблетки или капсулы, предпочтительно твердой желатиновой капсулы или капсулы из ГПМЦ (гидроксипропилметилцеллюлозы).

При употреблении композиций согласно изобретению обеспечивается, главным образом, локальное связывание ацетальдегида, однако указанные композиции также могут обладать системным действием.

Кроме того, композиции согласно изобретению подходят для употребления людьми, употребляющими алкоголь в больших количествах, людьми, страдающими от похмелья, курильщиками и людьми, обладающими наследственной низкоактивной модификацией фермента альдегиддегидрогеназы-2 (ALDH2) или гена/аллеля ADH3*1 (в настоящее время ADH1C*1). Применение композиций согласно изобретению также является полезным для людей, употребляющих алкоголь в умеренных количествах или употребляющих продукты питания, содержащие небольшие количества алкоголя или ацетальдегида.

Подробное описание изобретения

Определения

Под композицией, содержащей связывающее ацетальдегид соединение (соединения), в настоящем изобретении понимают композицию, содержащую нетоксичный носитель (носители), который (которые)

не является вредным для человека (или животного). Композиция может представлять собой функциональную пищевую добавку, содержащую жидкое или твердое вещество, предназначенное для добавления к продукту питания, или же композиция может представлять собой продукт, предназначенный для уменьшения риска возникновения заболеваний. Под композицией могут также понимать фармацевтическую композицию, содержащую фармацевтически приемлемые носители. Предложенные композиции, в частности, подходят для перорального введения. Носители как таковые могут содержать те же вещества, и в зависимости от законодательства страны композиция может быть названа пищевой добавкой, продуктом для снижения риска возникновения заболеваний или фармацевтической композицией. Задача композиции заключается в уменьшении риска возникновения рака желудочно-кишечного тракта.

Композиция содержит эффективное количество связывающего ацетальдегид соединения (соединений). Под эффективным количеством понимают количество, обеспечивающее связывание или инактивирование количества ацетальдегида, присутствующего в продукте питания или образовавшегося в желудке во время переваривания продукта питания после приема пищи. Эффективное количество может также означать то количество, которое способно связывать или инактивировать количество ацетальдегида, присутствующее в желудке в результате образования ацетальдегида из спирта или присутствующее по другим причинам в желудке, кишечнике и/или толстой кишке.

Под "композицией для связывания ацетальдегида, присутствующего в желудке" в настоящем описании понимают композицию, которая содержит одно или несколько связывающих ацетальдегид соединений. Предпочтительно указанное соединение (соединения) содержит одну или несколько свободных сульфгидрильных и/или аминогрупп, более предпочтительно одну или несколько свободных сульфгидрильных и аминогрупп. Вместо сульфгидрильной группы может содержаться сульфоновая группа.

Композиция содержит нетоксичный носитель, обеспечивающий замедленное высвобождение указанного соединения (соединений) в желудке. Замедленное или пролонгированное высвобождение означает высвобождение активных веществ в течение по меньшей мере 30 мин в желудочной среде. Предпочтительно активные вещества высвобождаются в течение 0,5-8 ч, предпочтительно 2-6 ч, наиболее предпочтительно 2-4 ч.

Согласно предпочтительному варианту реализации изобретения, композиции принимают при употреблении пищи, предпочтительно во время еды, до еды или после еды. Композицию можно, например, смешать с продуктом питания, или ее можно принимать до или после еды. Предпочтительно высвобождение активного соединения (соединений) происходит, когда продукт питания находится в желудке, т.е. во время переваривания пищи. Это время обычно составляет от 2 до 4 ч.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения, дозированное количество композиции можно принимать с интервалом от 4 до 10 ч, предпочтительно через каждые 6-8 ч.

Композиция согласно изобретению может находиться в форме препарата, например, таблетки, капсулы, гранулы, порошка или таблетки или капсулы, содержащей порошок или гранулы. Указанная композиция может представлять собой монолит или множество частиц, в частности, таблетку, капсулу или гранулу.

Однократная доза препарата может представлять собой таблетку, капсулу или подходящее количество гранул, или таблетку или капсулу, содержащую гранулы или порошок.

Предпочтительно композиция находится в виде лекарственной формы, диаметр которой составляет по меньшей мере 7 мм, предпочтительно от 8 до 15 мм, более предпочтительно от 11 до 15 мм. Это способствует нахождению препарата в желудке в течение времени, достаточного для замедленного высвобождения связывающего ацетальдегид соединения (соединений).

Количество соединения (соединений), высвобождаемого в желудочной среде, предпочтительно составляет от 40 до 80 мг в час.

Назначение носителя в указанной композиции состоит в обеспечении замедленного высвобождения активного соединения (соединений) в желудочной среде.

Согласно предпочтительному варианту реализации изобретения композиция содержит носитель, который не растворяется в желудке или растворяется очень плохо. Альтернативным образом композиция может иметь покрытие из водонерастворимой пленки.

Согласно еще одному варианту реализации изобретения носитель может образовывать в желудке гель, плавающий на поверхности содержимого желудка.

Согласно следующему варианту реализации изобретения указанный препарат может представлять собой жидкость, подходящую для перорального приема (смесь) со структурой геля.

Согласно следующему варианту реализации изобретения препарат может прикрепляться к слизистой оболочке желудка.

Согласно одному из предпочтительных вариантов реализации изобретения композиция содержит носитель, который не растворяется в желудке. Указанный носитель может представлять собой полимер, в частности метакрилатный полимер, например Эудрагит (Eudragit) RS или S, или этилцеллюлозу.

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

Композиция предпочтительно содержит связывающее ацетальдегид соединения (соединения), в ко-

личестве от 1 до 40 мас.%, предпочтительно от 5 до 40 мас.%, более предпочтительно от 10 до 30 мас.%. Как правило, указанное количество составляет от 20 до 25 мас.%.

Композиция предпочтительно содержит полимеры в количестве от 10 до 50 мас.%, предпочтительно от 20 до 40 мас.%, более предпочтительно от 20 до 30 мас.%.

Композиция предпочтительно содержит наполнители в количестве от 20 до 70 мас.% предпочтительно от 40 до 60 мас.%, наиболее предпочтительно примерно 50 мас.%.
 Согласно предпочтительному варианту реализации изобретения композиция содержит матричные гранулы, не растворяющиеся в желудке. Композиция может содержать, например:

- связывающее ацетальдегид соединение (соединения) от 5 до 40 мас.% (предпочтительно 25 мас.%);
- полимер, не растворяющийся в желудке, от 10 до 50 мас.% (предпочтительно от 20 до 30 мас.%);
- инертный наполнитель от 20 до 70 мас.% (предпочтительно от 40 до 60 мас.%);
- этанол - достаточное количество.

Полимер, не растворяющийся в желудке, может представлять собой любую добавку, традиционно применяемую в фармацевтической промышленности, в частности, метакрилатный полимер, например, Eudragit RS или S или этилцеллюлозу (ЭЦ). Инертный наполнитель может представлять собой, например, дикальций гидрофосфат, микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ) или другое подходящее неразбухающее вещество. Указанные твердые вещества смешивают и увлажняют этанолом. Влажную смесь гранулируют с применением хорошо известных в фармацевтической промышленности способов и устройств.

Высушенные гранулы можно применять в том виде, как они получены, или указанные гранулы можно распределить в дозированные формы, например, в капсулы.

Согласно еще одному предпочтительному варианту реализации изобретения, композиция содержит матричные таблетки, не растворяющиеся в желудке. Композиция может содержать, например:

- соединение (соединения), связывающее ацетальдегид от 5 до 40 мас.% (предпочтительно 25 мас.%);
- полимер, не растворяющийся в желудке от 10 до 50 мас.% (предпочтительно от 20 до 30 мас.%);
- инертный наполнитель от 20 до 70 мас.% (предпочтительно от 20 до 50 мас.%).

Полимер, не растворяющийся в желудке, может представлять собой любую добавку, традиционно применяемую в фармацевтической промышленности, в частности, метакрилатный полимер, например, Eudragit RS или S, или этилцеллюлозу (ЭЦ). Инертный наполнитель может представлять собой, например, дикальций гидрофосфат, микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ) или другое подходящее неразбухающее вещество. Твердые вещества смешивают и смесь гранулируют с применением, например, этанола или раствора гидрофильного полимера. Гранулы прессуют в таблетки с помощью хорошо известных в фармацевтической промышленности способов и устройств. При этом высвобождение активного соединения (соединений) основано на диффузии водорастворимого активного соединения (соединений) через поры, сформированные в матрице таблетки.

Согласно одному из предпочтительных вариантов реализации изобретения, композиция может находиться в защищенной форме таким образом, что не происходит высвобождения соединений в полости рта. Гранулы, таблетки и капсулы могут иметь покрытие в виде водорастворимой пленки, которая эффективно покрывает связывающее ацетальдегид соединение (соединения) или маскирует его вкус.

Согласно еще одному предпочтительному варианту изобретения, композиция может содержать вещества, выбранные из группы, включающей одно или несколько связывающих ацетальдегид соединений, водорастворимый наполнитель (наполнители) и вещество (вещества), образующее пористую пленку покрытия препарата.

Композиция предпочтительно содержит связывающее ацетальдегид соединение (соединения) в количестве от 1 до 50 мас.%, предпочтительно от 5 до 40 мас.%, более предпочтительно от 20 до 50 мас.%, еще более предпочтительно от 20 до 30 мас.%. Как правило, это количество составляет примерно от 20 до 25 мас.%.
 Композиция предпочтительно содержит наполнитель (наполнители) в количестве от 10 до 80 мас.%, предпочтительно от 40 до 80 мас.%, более предпочтительно от 50 до 60 мас.%.
 Композиция предпочтительно содержит вещества, образующие пористую пленку, в частности, этилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу. Отношение количества ЭЦ к ГПМЦ может составлять от 3/2 до 7/3.

Препарат, предпочтительно в виде таблеток, имеет покрытие из пленки, не растворяющейся в желудке. Композиция может содержать, например:

- соединение (соединения), связывающее ацетальдегид от 1 до 50 мас.% (предпочтительно от 20 до 50 мас.%);
- водорастворимый наполнитель (наполнители) от 50 до 80 мас.% (предпочтительно от 30 до 60 мас.%);
- вещество (вещества), образующее пористую пленку достаточное количество.

Водорастворимый наполнитель может представлять собой, например, лактозу или другой традиционно применяемый в фармацевтической промышленности водорастворимый наполнитель. Твердые вещества смешивают и смесь прессуют в таблетки с применением хорошо известных в фармацевтической

промышленности способов и устройств. Пористую пленку можно получить из водорастворимого полимера, в частности гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) и нерастворимого в воде полимера, в частности этилцеллюлозы (ЭЦ). Отношение количеств пленкообразующих веществ, например ЭЦ и ГПМЦ, может составлять от 2 до 5 частей ЭЦ и от 1 до 2 частей ГПМЦ. В желудочной среде водорастворимый полимер растворяется, и в нерастворимом в воде полимере образуются поры. При этом выделение активного соединения (соединений) основано на диффузии водорастворимого активного соединения (соединений) через поры, образовавшиеся в пленке. Пленкообразующие вещества также эффективно маскируют вкус связывающего ацетальдегид соединения (соединений).

Поскольку ацетальдегид также образуется в толстой кишке, например, при употреблении алкогольных напитков, предпочтительно композиция находится в защищенной форме таким образом, что указанные соединения не высвобождаются до поступления в толстую кишку. Указанная защитная форма может представлять собой полимерную пленку, которая растворяется при pH среды, равном 6,5 или выше, как правило при pH от 6,0 до 7,5, предпочтительно от 6,5 до 7,0.

Пленка покрытия, которая не растворяется в кислой среде желудка, но растворяется, самое большее, при значении pH 7,5, можно нанести как на таблетку, так и на гранулы или капсулы. При получении препарата также можно применять полисахариды, которые разлагаются под воздействием микробов, содержащихся в толстой кишке, или полимеры, образованные с помощью азосвязей. Можно также применять лекарственную форму, известную под торговым названием Oros™, отверстия которой сначала покрывают энтеросолюбильным полимером, pH раствора которого составляет ≈7.

Подходящие энтеросолюбильные полимеры включают, например, различные виды фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы или ацетатсукцината гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ-АС) и т.п., в частности, выпускаемые под торговым названием Aqoat™, Aqoat AS-HF™, ацетатфталатцеллюлозы (АФЦ), выпускаемый под торговым названием Aquateric™, и производное метакриловой кислоты, сополимеры метакриловой кислоты и метилметакрилата, в частности, выпускаемые под торговым названием Eudragit-S™.

Композиция согласно изобретению содержит по меньшей мере один ингредиент, регулирующий высвобождение активного вещества таким образом, чтобы указанное высвобождение не происходило до поступления композиции в конечный отдел тонкой кишки или в толстую кишку. Такой компонент может представлять собой полимер, растворение которого зависит от pH (=энтеросолюбильный полимер), или полимер, который разлагается под действием ферментов, выделяемых бактериями толстой кишки. Полимер, обеспечивающий высвобождение соединения на определенном участке, может образовывать пленку, целиком покрывающую препарат. Он может также образовывать пленку, покрывающую частицы (гранулы) препарата, представляющего собой множество частиц. Полимер, который разлагается под действием ферментов, выделяемых бактериями в толстой кишке, может также представлять собой наполнитель в препарате в форме монолита или наполнитель в гранулах или в препарате в форме множества частиц, полученном из этих гранул. См. также WO 02/36098.

Согласно одному из вариантов реализации, препарат может представлять собой энтеросолюбильную таблетку, пленка покрытия которой не растворяется до поступления препарата в конечный отдел тонкой кишки или в начало толстой кишки. pH растворения полимера, образующего пленку, может составлять от 6,0 до 7,5, предпочтительно от 6,5 до 7,0. Содержание образующего пленку энтеросолюбильного полимера может составлять от 5 до 20%, предпочтительно от 10 до 15% относительно общей массы таблетки. Наполнитель таблетки может содержать фармацевтические добавки, которые не набухают, в частности гидрофосфат кальция.

Препарат согласно изобретению может также представлять собой гранулы, которые содержат связывающее ацетальдегид вещество (вещества) и имеют покрытие из энтеросолюбильной пленки, при этом pH растворения пленкообразующего полимера составляет от 6,0 до 7,5, предпочтительно от 6,5 до 7,0. Содержание пленкообразующего энтеросолюбильного полимера относительно общей массы гранулы может составлять от 5 до 30%, предпочтительно от 15 до 25%. Гранулы могут содержать от 20 до 40%, предпочтительно примерно 30% наполнителя, малорастворимого в воде, в частности, гидрофосфата кальция.

Связывающее вещество в составе гранул с покрытием из энтеросолюбильной пленки согласно изобретению может представлять собой энтеросолюбильный полимер, pH растворения которого составляет от 6,0 до 7,5, предпочтительно от 6,5 до 7,0. Содержание связывающего вещества в грануле составляет от 2 до 5%, предпочтительно от 3 до 4%.

Препарат согласно изобретению может также представлять собой таблетку, содержащую указанные гранулы с энтеросолюбильным покрытием, на которую также нанесена энтеросолюбильная пленка. Такая таблетка содержит не только энтеросолюбильные гранулы, но и наполнитель, подходящий для прямого прессования, в частности, микрокристаллическую целлюлозу, содержание которого в таблетке составляет от 30 до 70%, предпочтительно от 40 до 60%.

Энтеросолюбильная таблетка, содержащая энтеросолюбильные гранулы и связывающая ацетальдегид должным образом, может иметь, например, следующий состав:

Энтеросолюбильные гранулы:

Вещество, связывающее ацетальдегид	100 мг
Наполнитель, например, гидрофосфат кальция	30 – 50 мг
Энтеросолюбильные полимеры	40 – 60 мг

Энтеросолюбильная таблетка:

Энтеросолюбильные гранулы	170 – 210 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	170 – 210 мг
Смазывающие вещества (например, стеарат магния и тальк)	5 - 10 мг
Энтеросолюбильные полимеры	30 - 50 мг

Поскольку ацетальдегид также образуется в тонкой кишке, например, при употреблении алкогольных напитков или поступает туда из желудка, предпочтительно, если композиция находится в защищенной форме таким образом, что высвобождение соединений не происходит до поступления в тонкую кишку. Такая защитная форма может представлять собой полимер, в частности, Eudragit L, который растворяется при pH среды от 5 до 6.

Композиция, предложенная в настоящем изобретении, может также представлять собой препарат, содержащий фракцию, предназначенную для связывания присутствующего в желудке ацетальдегида, и дополнительно фракцию, находящуюся в защищенной форме таким образом, что высвобождение соединений не происходит до поступления препарата в толстую кишку.

Соотношение композиции, высвобождающейся в желудке, и композиции, высвобождающейся в толстой кишке, может составлять от 1:1 до 1:3, как правило, 1:2.

Композиция, предложенная в настоящем изобретении, может также представлять собой препарат, содержащий фракцию, предназначенную для связывания присутствующего в желудке ацетальдегида, и дополнительно фракцию, находящуюся в защищенной форме таким образом, что высвобождения соединений не происходит до поступления препарата в тонкую кишку и, кроме того, фракцию, находящуюся в защищенной форме таким образом, что высвобождения соединений не происходит до поступления препарата в толстую кишку. Соотношение количества композиции, высвобождающейся в желудке, и композиции, высвобождающейся в тонкой и толстой кишке, может составлять от 2:1:1 до 1:3:3, как правило, оно может составлять 2:1:1, 1:1:1, 1:1:2, 1:1:3, 1:2:2, 1:2:3, 1:1:3 или 1:3:3.

Препарат может содержать вещества, обеспечивающие связывание ацетальдегида в желудке. Препарат может быть в форме капсулы, в частности, капсулы из ГПМЦ или желатиновой капсулы, в особенности твердой желатиновой капсулы.

Согласно еще одному варианту реализации изобретения, носитель может образовывать в желудке гель, плавающий на поверхности содержимого желудка.

Согласно дополнительному варианту реализации изобретения, препарат может представлять собой жидкость, принимаемую перорально (смесь) со структурой геля.

Согласно еще одному варианту реализации изобретения, препарат может прикрепляться к слизистой оболочке желудка.

Согласно указанным вариантам реализации изобретения, носитель может быть выбран из группы, включающей различные хитозаны, альгинаты, в частности альгинат натрия, гидроксид алюминия, бикарбонат натрия, натрийкарбоксиметилцеллюлозу и бикарбонат натрия, как указано в WO 02/36098.

Композиция может представлять собой таблетку в виде монолита или множества частиц, капсулу или гранулу, которые при увлажнении желудочным соком приклеиваются к слизистой оболочке желудка или образуют гель, плавающий на поверхности содержимого желудка, в результате чего обеспечивается пролонгированное пребывание композиции в желудке и, таким образом, пролонгированное высвобождение и локальное воздействие лекарственного препарата в желудке. Препарат длительного действия, который локально воздействует на желудок, может представлять собой жидкость, принимаемую перорально (смесь) со структурой геля.

Одним из особых свойств, которым должна обладать фармацевтическая композиция, обладающая локальным воздействием на желудок, является то, что указанная композиция должна находиться в желудке в течение как можно более длительного времени. С технической точки зрения, эту проблему можно решить двумя способами: путем получения препарата, который прилипает к слизистой оболочке желудка, или путем получения препарата, который плавает на поверхности содержимого желудка. Возможность прикрепления препарата к слизистой оболочке желудка может быть обеспечена за счет применения добавок катионных полимеров, в частности, различных видов хитозана. Препараты, плавающие на поверхности содержимого желудка, получают с применением полимеров, в частности, альгиновой кислоты, образующих гель, и путем добавления к препарату бикарбоната натрия, который под воздействием кислоты желудочного сока выделяет диоксид углерода, который, в свою очередь, образует пузырьки газа внутри геля. Жидкий гель, плавающий на поверхности содержимого желудка, можно также получить из альгината натрия, гидроксида алюминия, бикарбоната натрия и воды, к которым можно добавить связывающее ацетальдегид соединение. Соответствующий жидкий препарат можно также получить пу-

тем добавления связывающего ацетальдегид вещества к водной дисперсии хитозана. Еще один препарат, обладающий длительным временем пребывания в желудке, представляет собой препарат, известный как HBS™ (hydrodynamically balanced system, гидродинамически уравновешенная система). Этот препарат может находиться в желудке в течение длительного времени в случае, если он представляет собой таблетку сравнительно большого размера (диаметром по меньшей мере от 7 до 10 мм), имеющую покрытие в виде пленки, которая не разлагается в пищеварительном тракте, и которая, тем не менее, высвобождает активное вещество (Oros™), например, через отверстие в указанной пленке покрытия. Предпочтительно употребление такого препарата до еды, во время или после еды.

При необходимости, дозированное количество препарата можно вводить через 4-10-часовые интервалы, предпочтительно через 6-8-часовые интервалы.

Количество соединения, высвобождающегося в желудочной среде, предпочтительно составляет от 40 до 80 мг в час.

Препарат согласно изобретению, обеспечивающий высвобождение активного вещества в желудке, содержит по меньшей мере один, часто два, полимера, назначение которых состоит в удержании лекарственного препарата в желудке в течение как можно более долгого времени, как минимум, в течение двух часов, при этом указанный полимер обеспечивает прикрепление препарата к слизистой оболочке желудка или образует гель, плавающий на поверхности содержимого желудка. Еще одно назначение указанных полимеров состоит в увеличении времени высвобождения активного вещества.

Препарат, обеспечивающий локальное связывание ацетальдегида в желудке, может представлять собой таблетку, образующую в желудке гель, или капсулу, содержащую образующую гель смесь порошка или гранул. Помимо веществ, связывающих ацетальдегид, препарат содержит полимеры, которые образуют в желудке гель, в частности, хитозаны, альгинаты, различные виды натрийкарбоксиметилцеллюлозы, карбомеры или гидроксид алюминия. Для обеспечения улучшенных флотационных свойств в среде желудка препарат может также содержать бикарбонат натрия.

Содержание полимеров в препарате может составлять от 10 до 50%, предпочтительно от 15 до 40%, и наиболее предпочтительно от 20 до 30%.

Содержание бикарбоната натрия может составлять от 10 до 30%, предпочтительно 20% от содержания полимеров.

Препарат, обеспечивающий локальное связывание ацетальдегида в желудке, может представлять собой таблетку или гранулу, при этом связывающее ацетальдегид вещество смешивают с необходимыми наполнителями и после этого гранулируют с применением энтеросолюбильных полимеров в качестве связующего. Применяемое связующее вещество может представлять собой любой известный энтеросолюбильный полимер, предпочтительно полимер, pH раствора которого составляет от 6 до 7; наиболее предпочтительно указанный полимер представляет собой любое из производных метакрилата, известных под торговыми названиями Eudragit L и Eudragit S. Содержание энтеросолюбильного полимера в препарате предпочтительно составляет от 2 до 5%, наиболее предпочтительно от 3 до 4%.

Препарат, обеспечивающий локальное связывание ацетальдегида в желудке, может представлять собой жидкость, т.е. смесь, содержащую помимо связывающего ацетальдегид вещества альгинат натрия, гидроксид алюминия, бикарбонат натрия и воду. Содержание воды составляет от 70 до 90% от общей массы препарата, наиболее предпочтительно примерно от 75 до 85%. Содержание альгината натрия в препарате составляет предпочтительно от 2 до 10%, наиболее предпочтительно примерно 5%, и содержание гидроксида алюминия предпочтительно составляет от 5 до 15%, наиболее предпочтительно примерно 10%.

Относительный состав препарата, содержащего гранулы, может быть, например, следующим:

Вещества, связывающие ацетальдегид	60	частей
Хитозан	10 – 40	частей
Гидрофосфат кальция	0 – 30	частей
Относительный состав жидкого препарата может быть, например, следующим:		
Вещества, связывающие ацетальдегид	10	частей
Альгинат натрия	2 – 10	частей
Гидроксид алюминия	5 – 15	частей
Бикарбонат натрия	1 – 2	частей
Вода	70 – 80	частей

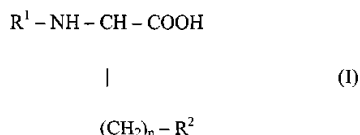
Термин "связывающее ацетальдегид соединение (соединения)" относится к соединению (соединениям), содержащему одну или несколько свободных сульфгидрильных и/или аминокрупп, предпочтительно одну или несколько сульфгидрильных и аминокрупп, наиболее предпочтительно расположенных близко друг к другу (1,2- или 1,3- аминоктиолы). Вместо сульфгидрильной группы может содержаться сульфоновая группа. Применяемый термин "соединение" может относиться к одному или нескольким соединениям. Также подходящими являются соединения, содержащие одну или несколько SH-групп и/или одну или несколько аминокрупп при соответствующей концентрации указанных соединений.

Термин "связывание ацетальдегида" предпочтительно относится к химической реакции между аце-

тальдегидом и соединением, содержащим свободную сульфгидрильную и/или аминогруппу, при этом ацетальдегид совместно со "связывающим ацетальдегид веществом" образует более крупную молекулу, а в результате реакции может образовываться вода. Вместо сульфгидрильной группы соединение может содержать сульфоновую группу. Например, в случае реакции с цистеином, ацетальдегид связывается как с сульфгидрильной, так и аминогруппой, образуя 2-метил-L-тиазолидин-4-карбоновую кислоту и воду. Ацетальдегид может связываться с аминогруппой почти любого белка, при этом образуется основание Шиффа или 2-метилимидазольный цикл.

Согласно изобретению соединения, полученные из ацетальдегида путем химического связывания, являются безопасными для организма.

Подходящие соединения для связывания ацетальдегида в организме также включают соединения формулы (I)

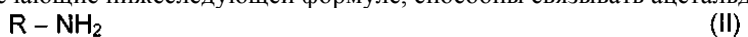


где R^1 представляет собой водород или ацильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода, R^2 представляет собой сульфгидрильную или сульфоновую группу, и n равно 1, 2, 3 или 4.

Настоящее изобретение также включает соли соединений формулы I, в частности фармацевтически приемлемые соли, в частности водорастворимые соли.

Настоящее изобретение также включает производные соединений формулы I, в частности фармацевтически приемлемые производные, в частности водорастворимые производные, способные связывать ацетальдегид аналогично цистеину.

Вещества, отвечающие нижеследующей формуле, способны связывать ацетальдегид:



где R является производным белка (например, гемоглобина, альбумина или тубулина).

При взаимодействии соединения формулы (II) с ацетальдегидом образуется основание Шиффа формулы (III)



где R является производным белка (например, гемоглобина, альбумина или тубулина).

Аминокислоты или другие соединения или их соли, которые надлежащим образом связывают ацетальдегид и содержат свободную сульфгидрильную и/или аминогруппу (вместо сульфгидрильной группы может содержаться сульфоновая группа) включают, например: L-цистеин, D-цистеин, цистин, цистеиновую кислоту, цистеинглицин, трео- или эритро-β-фенил-DL-цистеин, β-тетраметилен-DL-цистеин, метионин, серин, D-пеницилламин и его N-терминальные дипептиды, пептид или белок с терминальной цистеиновой группой, семикарбазид, глутатион, восстановленный глутатион, β-меркаптоэтиламин, D,L-гомоцистеин, D,L-гомоцистеиновую кислоту, N-ацетилцистеин, L-цистеинил-L-валин, β-β-тетраметилен-DL-цистеин, цистеинилглицин, меркаптоэтилглицин, тре-(5)-β-фенил-DL-цистеин, эритро-β-фенил-DL-цистеин, цистеин гидрохлорид, тиамингидрохлорид, натрийметабисульфит, аргинин, глицин, лицин, хлорид аммония, 1,4-дителиотреитол, меркаптаны.

Предпочтительно добавлять к композициям, предложенным в настоящем изобретении, по меньшей мере одно из веществ, выбранных из группы, включающей хром, витамин B12, витамины A, D, E, C, ниацин, биотин, тиамин, витамины B2, B5, B6, фолиевую кислоту и микроэлементы, в частности хром, марганец, селен, цинк и железо.

Однако для применения в композициях согласно настоящему изобретению подходят только те связывающие ацетальдегид соединения, которые являются нетоксичными и подходят для употребления человеком. Эти соединения не должны представлять опасности для здоровья человека при применяемых концентрациях.

Цистеин и его производные особенно хорошо подходят для цели настоящего изобретения. Наиболее подходящие аминокислоты для применения согласно изобретению включают L- и D-цистеин, соединения, которые превращаются в цистеин, или соединения, действие которых аналогично действию L- или D-цистеина, производные или соли цистеина, особенно водорастворимые производные или соли. Наиболее предпочтительными соединениями являются, помимо L-цистеина и D-цистеина, D-пеницилламин, β-меркаптоэтиламин и N-ацетилцистеин, соединение, способное превращаться в цистеин, или соль или структурный аналог указанных соединений, способный связывать ацетальдегид. Наиболее предпочтительным соединением является L-цистеин и его соль.

Кроме того, для добавления к композиции, предложенной в изобретении, в качестве связывающего ацетальдегид соединения, также подходит лецитин.

"Опасное/канцерогенное содержание ацетальдегида" в полости рта, пищеводе, желудке и тонкой и толстой кишке человека составляет от 20 до 800 мкмоль/л в слюне или содержимом кишечника, при этом содержание на уровне примерно от 20 до 50 мкМ вызывает канцерогенные мутации на клеточном уров-

не. Следовательно, содержание ацетальдегида в этих областях желательно свести к нулю.

Поддержание концентрации ацетальдегида на значительно более низком уровне, чем в отсутствие применения композиции, означает, что концентрацию ацетальдегида следует поддерживать на уровне по меньшей мере на 20%, предпочтительно более чем на 40% и наиболее предпочтительно более чем на 60% ниже указанной концентрации в отсутствие применения композиции согласно изобретению.

Указанное опасное или канцерогенное содержание ацетальдегида в полости рта, пищеводе, желудке, тонкой или толстой кишке может быть вызвано употреблением алкогольных напитков, в особенности крепких алкогольных напитков, или пищевых продуктов, содержащих алкоголь, а также курением, употреблением продуктов, содержащих ацетальдегид, в особенности у людей с атрофическим гастритом или ахлоргидрией.

"Алкогольными напитками" являются этанолсодержащие напитки, в которых содержание этанола варьируется в пределах от 0,7 об.% до 84 об.%.

"Пищевыми продуктами, содержащими алкоголь" называются пищевые продукты, содержащие по меньшей мере 0,7% этанола. Такие продукты могут представлять собой, например, сброженные соки или варенья, или пищевые продукты, изготовленные с использованием небольшого количества спирта в качестве консерванта, кондитерские изделия, желе и муссы, приправленные ликером или соответствующими продуктами, содержащими спирт.

"Ацетальдегидсодержащими продуктами питания" называются продукты питания, содержащие ацетальдегид. Ацетальдегид содержится в продуктах питания, содержащих этанол, который образуется в результате сбраживания, в частности в пиве, сидре, вине, пиве домашнего приготовления и других алкогольных напитках, а также во многих соках. В некоторых продуктах питания, в частности некоторых молочных продуктах, ацетальдегид применяют для консервирования и придания аромата, или ацетальдегид образуется в продукте в результате микробной активности. Например, сладкие соки или сахаросодержащие продукты питания в общем случае предоставляют питательную среду для микробов. Высокие концентрации ацетальдегида образуются, например, в кисломолочных продуктах, в частности йогуртах. Применяемые при производстве йогуртов микробы продуцируют ацетальдегид. Что касается алкогольных напитков, херес и калвадос содержат особенно большие количества ацетальдегида.

Применение композиций согласно изобретению может быть полезным даже в случае употребления легких алкогольных напитков или пищевых продуктов, которые содержат небольшие количества алкоголя.

Применяемый в данном описании термин "при употреблении алкогольных напитков" относится к периоду времени, который начинается с момента приема алкоголя и заканчивается, когда в крови больше не содержится алкоголя.

Применяемый в данном описании термин "при курении" относится к периоду времени, который начинается с момента начала курения и заканчивается в момент прекращения курения.

Применяемый в данном описании термин "при приеме пищи" относится к периоду времени до еды, во время и после еды.

Согласно предпочтительному варианту реализации изобретения, композицию, предложенную в настоящем изобретении, вводят людям с повышенным риском развития рака желудка. Ацетальдегид, содержащийся в указанных областях, можно локально связать путем применения композиции согласно изобретению в безопасную форму при употреблении указанных композиций во время или после еды.

Кроме того, согласно изобретению эффективность медикаментозного лечения можно улучшить, применяя принципы тераностики. Задачей тераностики (терапевтической специальной диагностики) является улучшение эффективности медикаментозного лечения путем оказания помощи лечащим врачам в установлении пациентов, которым особенно подходит рассматриваемый способ лечения. Кроме того, применение тераностики могло бы помочь в выявлении пациентов, для которых данная терапия не подходит, что позволило бы этим пациентам значительно сократить затраты на лекарственные препараты.

Согласно одному из предпочтительных вариантов реализации изобретения, композицию, предложенную в настоящем изобретении, вводят людям с атрофическим гастритом или ахлоргидрией.

В частности, композицию, предложенную в настоящем изобретении, вводят людям, у которых содержание по меньшей мере одного из биомаркеров атрофического гастрита, выбранного из группы, включающей пепсиноген I, пепсиноген II, соотношение концентраций пепсиногена I/пепсиногена II, гастрин-17 В (натощак) и гастрин-17S (после стимуляции) выходит за рамки нормальной области значений или принятые граничные значения (cut-off values). Также высокое содержание НРАВ (антитела к *Helicobacter pylori*) указывает на риск развития атрофического гастрита. Подходящим способом и набором для установления содержания биомаркеров является коммерчески доступная система GastroPanel® и соответствующее программное обеспечение (www.biohit.com/gastropanel, www.biohit.com/gastrosoft). Скрининговые исследования, направленные на установление атрофии тела желудка, слизистой оболочки всего желудка и полости желудка описаны в патенте США 6696262.

При исследовании с помощью GastroPanel® в крови измеряют содержание четырех биомаркеров: пепсиногена I и II, гастрин-17 и антитела к *Helicobacter pylori*. Исследование с помощью GastroPanel® и

программный продукт GastroSoft® для обработки результатов исследования были разработаны с целью применения в качестве инструментов первичного и последующих исследований при диагностике и лечении пациентов с диспепсией, инфекцией *Helicobacter pylori*, атрофическим гастритом и связанными с ними рисками (раком желудочно-кишечного тракта, дефицитом витамина B12 и пептической язвой). Пациентов, у которых установлены содержания пепсиногена I и II, гастрин-17 и антител к *Helicobacter pylori*, лежащие вне нормальной области значений или принятых граничных значений, у которых, таким образом, имеется атрофический гастрит или риск развития этого заболевания (см. табл. 1), лечат путем введения композиции согласно настоящему изобретению, содержащей связывающие ацетальдегид вещества.

Если исследование с помощью GastroPanel® показывает результаты в пределах нормы, диагностируется либо функциональная диспепсия, либо другое заболевание, не связанное со слизистой оболочкой желудка. Указанное исследование позволяет диагностировать инфекцию *Helicobacter pylori*, атрофический гастрит и его локализацию (тело желудка, полость или и то, и другое). Помимо установления указанных диагнозов программное обеспечение GastroSoft® также позволяет выявить риски, связанные с атрофическим гастритом тела желудка (рак желудочно-кишечного тракта и дефицит витамина B12) и риски, связанные с атрофическим гастритом полости желудка (рак желудка и пептическая язва). GastroSoft® также позволяет выявить риск возникновения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. При необходимости в отчете рекомендуется проведение дополнительных исследований, в частности, гастроскопии и исследования методом биопсии, а также определение содержания витамина B12 и гомоцистеина (см. табл. 2).

Нормальная область значений концентрации пепсиногена I составляет от 30 до 120 мкг/л, нормальная область значений концентрации пепсиногена II составляет от 3 до 10 мкг/л, нормальная область значений соотношения концентраций PGI/PGII составляет от 3 до 20, нормальная область значений концентрации гастрин-17S (после стимуляции) составляет от 5 до 30 пмоль/л, нормальная область значений концентрации гастрин-17B (натощак) составляет от 2 до 10 пмоль/л, и нормальная область значений концентрации HFAV составляет от 0 до 30 иммуноферментных единиц.

Типичные принятые граничные значения содержания биомаркеров выбирают из группы, включающей: пепсиноген I - 30 мкг/л, пепсиноген II - 3 мкг/л, соотношение концентраций PGI/PGII - 3, гастрин-17S (после стимуляции) - 5 пмоль/л, гастрин-17B (натощак) - 2 пмоль/л и HFAV - 30 иммуноферментных единиц.

Если концентрация пепсиногена I является низкой, она близка к нижнему предельному значению или находится ниже нормальной области значений, составляющей от 30 до 120 мкг/л. Термин "близка к" означает, как правило, нижнее предельное значение ± 5 . Если концентрация пепсиногена II является низкой, она близка к нижнему предельному значению или находится ниже нормальной области значений, составляющей от 3 до 10 мкг/л. Термин "близка к" означает, как правило, нижнее предельное значение ± 1 . Если соотношение концентраций PGI/PGII является низким, оно близко к нижнему предельному значению или находится ниже нормальной области значений, составляющей от 3 до 20. Термин "близко к" означает, как правило, нижнее предельное значение ± 0.5 . Если концентрация гастрин-17B (натощак) является высокой, она близка к верхнему предельному значению или находится выше нормальной области значений, составляющей от 2 до 10 пмоль/л. Термин "близка к" означает, как правило, верхнее предельное значение ± 0.5 . Если концентрация гастрин-17S (после стимуляции) является низкой, она близка к нижнему предельному значению или находится ниже нормальной области значений, составляющей от 5 до 30 пмоль/л. Термин "близка к" означает, как правило, нижнее предельное значение ± 2 . Если содержание HFAV является высоким, оно близко к верхнему пределу нормальной области значений, составляющей от 0 до 30 иммуноферментных единиц или выше. Термин "близко к" означает, как правило, верхнее предельное значение ± 3 .

Пепсиноген I и II и соотношение их концентраций выступают в качестве биомаркеров атрофического гастрита тела желудка. Пять из семи предшественников фермента пепсина образуют группу пепсиногена I, который продуцируется только основными клетками тела желудка и выделяющими слизь клетками шейки желудка. Оставшиеся два предшественника образуют группу пепсиногена II, который продуцируется железами, расположенными по всему желудку, и, в некоторой степени, также железами Бруннера в верхней части двенадцатиперстной кишки. Чем ниже концентрация пепсиногена I, обнаруженная в пробе плазмы (нормальная область значений от 30 до 120 мкг/л), и/или отношение содержания пепсиногена I к пепсиногену II (нормальное значение составляет более 3.0), тем более тяжелым является атрофический гастрит (Zagari et al. 2002, Sipponen et al. 2001, 2002, Väänänen et al. 2003, Pasechnikov et al. 2005, Nurgalieva et al. 2005, DiMario et al. 2005). Атрофия тела желудка увеличивает риск возникновения рака тела желудка (Van's et al. 2000, Uemura et al. 2001, Zagari et al. 2002) и может привести к дефициту B12 (Sipponen et al. 2003). Бессимптомный прогрессирующий дефицит витамина B12, продолжающийся в течение нескольких лет, может приводить к постоянным нарушениям центральной и периферической нервной системы, что приводит, например, к развитию слабоумия, депрессии и полиневропатий. Дефицит витамина B12 может также приводить к увеличению концентрации гомоцистеина в организме, что,

как полагают, является независимым фактором риска развития атеросклероза, инсульта и сердечных приступов.

Одним из компонентов желудочного сока является соляная кислота (HCl), секретируемая париетальными, или кислотопродуцирующими, клетками тела желудка. Известно, что способность желудка выделять HCl почти линейно связана с количеством париетальных клеток (Yao et al. 2003, Samuelson et al. 2003). Выделение кислоты зависит от функционирования H⁺/K⁺-АТФазы или протонного насоса, расположенного в каналикулярной мембране париетальной клетки. Было разработано несколько лекарственных препаратов, которые неконкурентно связывают и инактивируют АТФазу, что приводит к существенному ингибированию выделения кислоты. Омепразол (Prilosec) является активируемым кислотой пролекарством, которое образует ковалентную связь с двумя цистеинами АТФазы, что приводит к ее необратимой инактивации. Другие ингибиторы протонного насоса (PPIs), в том числе лансопризол (Prevacid), эзомепразол (Nexium), рабепразол (Aciphex) и пантопризол (Protonix), имеют аналогичные механизмы действия (Hellstrom et al. 2004, Sachs et al. 1994, Shamburek et al. 1992, Welag et al. 2003). Присутствие гастрина стимулирует выделение соляной кислоты (HCl)/кислоту желудочного сока париетальными клетками желудка. Гастрин и соляная кислота образуют известный механизм контроля обратной связи, который является неотъемлемой частью нормальной физиологии желудка (Schubert 2004; Modlin et al. 1997).

Амидированный гастрин-17, пептидный гормон, является биомаркером атрофического гастрита полости желудка. С точки зрения физиологии гастрин-17 является одним из наиболее важных фрагментов гастрина. Гастрин (пептиды, содержащие 14, 17 и 34 аминокислот) образуется в G-клетках. G-клетки обнаружены в железистом эпителии полости желудка и в слизистой двенадцатиперстной кишки. Концентрация в крови амидированного гастрина-17, вырабатываемого G-клетками в полости желудка, продолжает уменьшаться по мере того, как атрофия полости желудка прогрессирует (Zagari et al. 2002, Väänänen et al. 2003, Pasechnikov et al. 2005, Sipponen et al. 2001, 2003, Nurgalieva et al. 2005, DiMario et al. 2005). Если у пациента имеется атрофический гастрит полости желудка, вызванный инфекцией *Helicobacter pylori*, содержание гастрина-17, измеренное натощак, является низким (менее 2 пмоль/л). В этом случае количество G-клеток, выделяющих гастрин-17, в слизистой оболочке желудка уменьшается или эти клетки исчезают полностью (сильная атрофия). Содержание гастрина-17 натощак также может снижаться, если выделение кислоты в желудке является интенсивным.

Кислота желудочного сока (HCl) подавляет выделение гастрина-17 G-клетками полости желудка, что приводит к уменьшению концентрации гастрина-17 в плазме. Пациенты, у которых нет инфекции *Helicobacter pylori*, а измеренное натощак содержание гастрина-17 составляет менее 2,0 пмоль/л, могут быть подвержены риску возникновения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и связанным с ней осложнениям в виде язвы пищевода Баррета. Вероятность этого значительно возрастает, если измеренное натощак содержание гастрина-17 составляет 1,0 пмоль/л или ниже (Sipponen 2005).

При необходимости помимо определения концентрации натощак с применением GastroPanel, возможный атрофический гастрит полости желудка может быть подтвержден или исключен путем определения концентрации гастрина-17 в плазме. Таким образом, становится возможным отличить пациентов с атрофическим гастритом полости желудка от пациентов, у которых низкая концентрация гастрина-17, измеренная натощак, полностью обусловлена интенсивным выделением кислоты. Если полость желудка не атрофирована, белковое стимулирование (см. [www.biohit.fi/Service laboratory/Sampling instructions](http://www.biohit.fi/Service%20laboratory/Sampling%20instructions) или [www.biohit.com/Diagnostics/Instructions for the Collection of Blood Samples for the GastroPanel Examination](http://www.biohit.com/Diagnostics/Instructions%20for%20the%20Collection%20of%20Blood%20Samples%20for%20the%20GastroPanel%20Examination)) увеличивает продуцирование гастрина-17 G-клетками полости желудка, увеличивая, таким образом, содержание гастрина-17 в крови (выше 5,0 пмоль/л). Если стимулированная белком концентрация гастрина-17 меньше 5,0 пмоль/л, и у пациента имеется инфекция *Helicobacter pylori*, весьма вероятно наличие у пациента атрофии слизистой оболочки полости желудка и вследствие этого риска развития рака желудочно-кишечного тракта и пептической язвы.

В патенте США 6696262 предложен способ скрининга атрофического гастрита, основанный на количественном измерении концентраций пепсиногена I и гастрина-17. В патенте также предложено иммунологическое исследование, направленное на обнаружение наличия инфекции *Helicobacter pylori*.

Интерпретацию параметров GastroPanel® можно выполнить на основании предполагаемого диапазона значений в соответствии с общей информацией, представленной в табл. 1 (для получения дополнительной информации можно использовать GastroSoft®).

Таблица 1. Тенденция поведения параметров GastroPanel в различных случаях

	PGI	PGII	PGI/II	G17B	G17S	HPAB
Атрофический гастрит тела желудка	низкое		низкое	высокое		
Атрофический гастрит полости желудка				низкое	низкое	высокое
Атрофический гастрит полости /тела желудка	низкое	низкое		низкое	низкое	
Неатрофический гастрит		высокое				
Неатрофический гастрит, <i>H. pylori</i> инфекция		высокое				высокое
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (GERD)				низкое		

Таблица 2. Обобщенные данные, полученные при исследовании с помощью GastroPanel и в ходе проведения ^{13}C -мочевинного дыхательного теста или теста на выявление антигенов в кале при стратегии "test-and-treat" (диагностика и последующая терапия) для предоставления лечащему врачу. Стохастическая программа GastroSoft выдает отчет о состоянии пациента и, при проведении дополнительных исследований, графики вероятности возникновения различных состояний. Отчеты, подготовленные GastroSoft, основаны на клинических исследованиях, в ходе которых проводится сравнение результатов исследования с помощью GastroPanel с результатами гастроскопии и биопсии (www.biohit.com/gastrosoft).

Серьезные медицинские и этические проблемы, связанные со стратегией "test-and-treat", можно просто и экономично скорректировать путем замены ^{13}C -мочевинного дыхательного теста или теста на выявление антигенов в кале исследованием GastroPanel (www.biohit.com/gastropanel).

На ранней стадии	Отчет GastroSoft ^{13}C - мочевинный фиксирует	дыхательный тест или тест на выявление антигенов в кале содержит информацию:
Диагностика		
Сравнение функциональной и органической диспепсии.	ДА	НЕТ
Если исследование GastroPanel указывает, что слизистая оболочка желудка является здоровой, жалобы на диспепсию часто вызваны функциональной диспепсией или другим заболеванием, не затрагивающим слизистую оболочку желудка		
Инфекция <i>H. pylori</i> (гастрит)	ДА	НЕ ПОДТВЕРЖДЕНО (1)
Атрофический гастрит (повреждение и серьезная дисфункция слизистой оболочки желудка) и вероятность развития других состояний, воздействующих на слизистую оболочку тела или полости желудка или обе указанных слизистых оболочки (нормальная, гастрит или атрофический гастрит)	ДА	НЕТ
Риск возникновения (связанный с атрофическим гастритом):		
Рака желудочно-кишечного тракта	ДА	ДА/НЕТ (2)
Дефицита витамина B12	ДА	НЕТ
Пептической язвы	ДА	ДА/НЕТ (3)

Риск возникновения:		
Гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и язвы пищевода Баррета	ДА	НЕТ
	ДА	НЕТ
При необходимости рекомендация:		
Исследование методом гастроскопии и биопсии	ДА	НЕТ
Лечение инфекции <i>H. pylori</i>	ДА	ДА/НЕТ (4)
Определение содержания витамина В12 и гомоцистеина	ДА	НЕТ
Дополнительное обследование с целью контролирования:	ДА	НЕТ
заболеваемости атрофическим гастритом	ДА	ДА
излечения от инфекции <i>H. pylori</i>	ДА	НЕТ
излечения от атрофического гастрита		

(1) ¹³С-мочевинный дыхательный тест и тест на выявление антигенов в кале дают ошибочные негативные результаты, если у пациента имеется атрофический гастрит (риск возникновения рака желудочно-кишечного тракта, пептической язвы, дефицита витамина В12 и связанных заболеваний, в частности, слабоумия, депрессии и полиневропатии, а также атеросклероза, инсульта и сердечных приступов), MALT лимфома или кровоточащая пептическая язва или если пациент в настоящее время принимает антибиотики или PPIs.

(2) Риск возникновения рака желудочно-кишечного тракта является очень низким при отсутствии атрофического гастрита тела желудка, атрофии желудка или и того, и другого. Но в некоторых случаях инфекция *H. pylori* в отсутствие гистологически определяемого атрофического гастрита может быть связана с раком желудочно-кишечного тракта и пептической язвой.

(3) Пептическая язва и атрофия тела желудка отсутствуют (нет кислоты, нет язвы). Риск возникновения пептической язвы очень низок при отсутствии атрофии полости желудка.

(4) При мониторинге заболеваемости атрофическим гастритом, связанным с *H. Pylori*, пациенту можно предложить целенаправленное безопасное лечение в нужное время. Таким образом, можно снизить необходимость медикаментозного лечения и связанные с ним затраты и побочные эффекты. Если у пациента была диагностирована пептическая язва (язва желудка или двенадцатиперстной кишки), следует лечить инфекцию *H. pylori* (5). Ее следует также лечить, если у пациента имеется атрофический гастрит. Пациент и доктор могут также прийти к заключению о необходимости лечения, направленного на уничтожение инфекции, вследствие других причин, например, когда у близких родственников пациента был диагностирован рак желудочно-кишечного тракта.

(5) Пресс-релиз: Нобелевская премия 2005 года по физиологии или медицине, 3 октября 2005 года, совместно Барри Маршелу и Дж. Робину Уоррену за их открытие "бактерий *Helicobacter pylori* и их роли в возникновении гастритов и пептической язвы": "Беспорядочное применение антибиотиков для уничтожения *Helicobacter pylori* даже у здоровых носителей приводит к серьезным проблемам с резистентностью бактерий по отношению к этим важным лекарственным препаратам. Следовательно, лечение, направленное на устранение *Helicobacter pylori*, следует применять ограниченно для пациентов, у которых отсутствует документально подтвержденная язва желудка или двенадцатиперстной кишки." <http://nobelprize.org/meclicine/laureates/2005/press.html>.

Диагностику и лечение атрофического гастрита желудка можно проиллюстрировать с помощью нижеследующего примера.

Диагностика и лечение или тераностика (т.е. терапевтическая специальная диагностика)

При атрофическом гастрите тела желудка концентрация пепсиногена I и соотношение концентраций пепсиногена I/II уменьшаются. Кроме того, поскольку при атрофическом гастрите тело желудка не выделяет кислоту (HCl), что обусловлено механизмом контроля обратной связи, концентрация гастрин-17 (G-17) возрастает.

Если у пациента низкое содержание пепсиногена I, низкое соотношение концентраций пепсиногена I/пепсиногена II и высокое содержание гастрин-17 (в частности, G-17В натошак) по сравнению с принятым граничным значением или нормальной областью значений, у пациента диагностируют атрофический гастрит тела желудка, чаще всего вызванный инфекцией *Helicobacter pylori* и редко - аутоиммунным заболеванием, что приводит к ахлоргидрии или пониженной кислотности желудочного сока и продуцированию микробами ацетальдегида в желудке.

Лечение

Композицию, содержащую эффективное количество связывающего ацетальдегид соединения (соединений), вводят пациенту. Подходящее количество может представлять собой композицию, обычно содержащую от 100 до 200 мг L-цистеина, которую вводят при приеме пищи, предпочтительно два раза в день, до еды, во время или после еды.

Эффективность лечения можно контролировать путем последующего определения концентрации пепсиногена I, пепсиногена I/II и гастрина-17. Подходящее время для мониторинга может составлять 4 недели и 8 недель после начала лечения или определяться лечащим врачом.

Диагностику и измерения можно осуществлять с помощью коммерчески доступного тестового набора GastroPanel®.

Ахлоргидрия

Лекарственные препараты, ингибирующие выделение кислоты, широко применяют в западных странах, при этом некоторые пациенты часто принимают их на протяжении длительного периода времени или постоянно. Как было показано в ходе различных физиологических исследований и на примере небольших групп пациентов, лекарственные препараты, ингибирующие выделение кислоты, влияют на содержание гастрина в сыворотке, выделение пепсина в желудочный сок и выделение пепсиногенов в систему кровообращения (Gillen et al., 1999; Qvigstad & Waldum, 2004; Festen et al., 1984; Iwao et al., 1995; Brunner et al., 1995; Schumann & Massarat, 1991; Stoschus et al., 1998; Fraser et al., 1993; Ohsawa et al., 2002; Lazzaroni et al., 1992; Sanduleanu et al., 1999). Недавнее исследование, проведенное авторами настоящего изобретения, было направлено на изучение применения антацидов/альгинатов, влияния H2RA и PPI's на содержание гастрин-17 (G-17) и пепсиногенов в сыворотке в ежедневной клинической практике.

PPI's, H2RA's и антациды/альгинаты влияют на выделение кислоты и кислотность желудочного сока и, тем самым, могут воздействовать на нормальную физиологию желудка. Авторы настоящего изобретения исследовали воздействие этих лекарственных препаратов на содержание гастрин-17 (G-17) и пепсиногенов (PGI и PGII) в сыворотке в большой выборке из выбранных наугад взрослых жителей Северной Швеции. Выборку пациентов (n=1000, средний возраст 50.4 диапазон 20-80) исследовали методами эндоскопии и биопсии, и все пациенты заполняли опросник по применению лекарственных препаратов, ингибирующих выделение кислоты (не принимает; антациды/альгинаты; H2RA's или PPI's) на протяжении последней недели или последних трех месяцев. Всех пациентов (n=590) с нормальной, согласно биомаркерам, слизистой оболочкой желудка (нет *Helicobacter pylori*, нет гастрита, нет атрофического гастрита) исследовали с точки зрения влияния лекарственных препаратов, ингибирующих выделение кислоты, на измеренное натошак содержание G-17 и PGI и PGII (и соотношение PGI/PGII) в сыворотке.

Содержание G-17 или пепсиногенов в сыворотке не различались у людей, принимавших антациды/альгинаты или H2RA, и людей, не принимавших указанные лекарственные препараты. С другой стороны, средние и срединные измеренные натошак содержания G-17, PGI и PGII в сыворотке были значительно ($P<0.001$; непараметрический критерий) выше у людей, принимавших PPI, по сравнению с теми, кто не принимал эти препараты. Средние и срединные содержания G-17, PGI и PGII были выше примерно в два раза у людей, принимавших PPI (как у пациентов, которые принимали PPI на протяжении последней (предшествующей) недели, так и у тех, кто принимал этот препарат на протяжении последних трех месяцев) по сравнению со средними и срединными значениями у пациентов, не принимавших указанных препаратов. С другой стороны, соотношение PGI/PGII было похожим у людей, принимавших PPI, и тех, кто не принимал эти препараты, или пациентов, принимавших антациды/альгинаты или H2RA. Среди пациентов, принимавших PPI, содержания пепсиногенов в сыворотке положительно коррелируют с содержаниями G-17 в сыворотке. Полученные результаты приведены в табл. 3 и 4.

PPI's, но не антациды/альгинаты или H2RA, заметно повышают измеренные натошак содержания G-17 и пепсиногенов в сыворотке у людей, обычно принимающих указанные препараты. Увеличение содержания пепсиногенов связано с увеличением содержания G-17 у людей, принимающих PPI.

Настоящие данные, в частности, подтверждают возможность того, что механизмы действия PPI's, приводящих к увеличению содержания пепсиногенов в сыворотке, обусловлены скорее увеличением синтеза и/или выделения пепсиногенов из тела желудка, чем одним трофическим воздействием. Содержания пепсиногенов в сыворотке были примерно в два раза выше как у людей, принимавших PPI, так и в контрольной группе. Это удвоение содержания пепсиногенов в сыворотке едва ли возможно вследствие удвоения массы кислотопродуцирующих желез или клеток в желудке.

Однако продолжительное применение PPI's может вызвать гипертрофию париетальных клеток, и гипергастринемия любой этиологии может привести к гиперплазии или гипертрофии тела желудка. Некоторые более ранние исследования показали, что Z-E синдром характеризуется повышенными содержаниями как PGI, так и PGII в сыворотке (Lamers et al 1988, Biemond et al 1994), что было также продемонстрировано в настоящем исследовании на примере пациентов, принимавших PPI's.

Таблица 3. Средние и срединные концентрации гастрина-17 (натошак) и пепсиногенов в сыворотке у пациентов, принимавших лекарственные препараты, подавляющие выделение кислоты, в течение последней (предыдущей) недели или не принимавших указанные препараты.

	Без лекарств; Контрольная группа	Антацид	H2RA	PPI
	1неделя	1 неделя		1 неделя
	N=463	N=29	N=9	N=23
<hr/>				
Гастрин-17 пмоль/л				
Среднее значение \pm S.D.	5.0 \pm 11.3	3.8 \pm 3.4	3.0 \pm 3.3	24.7
\pm 66.4 ***				
Срединное значение	2.4	2.7	1.5	6.1
Пепсиноген I (PGI) мкг/л				
Среднее значение \pm				
стандартное отклонение	88.8 \pm 33.2	91.0 \pm 42.4	92.3 \pm 20.0	
216 \pm 90.3***				
Срединное значение	81.8	75.1	90.6	209
Пепсиноген II (PGII) мкг/л				
Среднее значение \pm				
стандартное отклонение	7.2 \pm 3.6	8.5 \pm 7.1	6.7 \pm 1.9	14.5
\pm 7.5***				
Срединное значение	6.4	6.6	7.5	12.3
Соотношение PGI / PGII				
Среднее значение \pm				
стандартное отклонение	13.4 \pm 4.0	12.4 \pm 3.9	14.6 \pm 4.1	
16.1 \pm 5.0**				
Срединное значение	13.3	12.5	14.6	16.0

Значительное различие ***($P<0.001$), **($P<0.01$) по сравнению с контрольной группой. Непараметрический критерий (U-критерий Манна-Уитни).

Таблица 4. Средние и срединные концентрации гастрина-17 (натошак) и пепсиногенов в сыворотке у пациентов, принимавших лекарственные препараты, подавляющие выделение кислоты, в течение последних (предыдущих) трех месяцев или не принимавшие указанные препараты.

	Без лекарств; Контрольная группа	Антацид	H2RA	PPI
	3 месяца	3 месяца	3 месяца	3 месяца
	N=419	N=62	N=16	N=29
<hr/>				
Гастрин-17 пмоль/л				
Среднее значение \pm				
стандартное отклонение	4.8 \pm 9.1	6.1 \pm 19.7	14.2 \pm 38	19.5 \pm
59.7**				
Срединное значение	2.4	2.2	2.6	4.1
Пепсиноген I (PGI) мкг/л				
Среднее значение \pm				
стандартное отклонение	90.3 \pm 35.6	84.5 \pm 34.3	82.9 \pm 22.3	182
\pm 95.9***				
Срединное значение	82.9	76.6	79.8	181
Пепсиноген II (PGII) мкг/л				
Среднее значение \pm				
стандартное отклонение	7.3 \pm 3.8	7.4 \pm 5.4	7.5 \pm 3.2	12.3
\pm 7.5***				
Срединное значение	6.5	6.2	6.9	10.5
Соотношение PGI/PGII				
Среднее значение \pm				
стандартное отклонение	13.4 \pm 4.0	13.1 \pm 4.4	12.5 \pm 4.7	15.8
\pm 4.8**				
Срединное значение	13.3	12.6	13.0	15.9

Значительное различие ***($P<0.001$), **($P<0.01$) по сравнению с контрольной группой. Непараметрический критерий (U-критерий Манна-Уитни).

Диагностика и лечение ахлоргидрии и пониженной кислотности желудочного сока

При медикаментозном лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни или инфекции *Helicobacter pylori* с применением PPI (ингибитора белкового насоса) функционирование слизистой оболочки желудка изменяется. Это приводит, главным образом, к увеличению содержания гастрина-17, в частности, концентрации G-17 В (натошак). Чем сильнее уменьшение секреции кислоты, вызванное приемом PPI, тем выше содержание G-17. Сильное увеличение концентрации G-17 указывает на развитие ахлоргидрии, которая сохраняется до тех пор, пока продолжается лечение с помощью PPI. Таким образом, концентрации PGI и PGII могут увеличиться, поскольку PPI оказывают прямое стимулирующее воздействие на клетки, выделяющие PGI и PGII или/и клетки, стимулирующие выделение кислоты телом желудка при отсутствии в желудке кислоты, для того, чтобы компенсировать указанное отсутствие кислоты.

Антациды и лекарственные препараты H2RA также применяют для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Если у пациента высокое содержание гастрина-17, высокое содержание PGI и высокое содержание PGII в результате приема PPI, антацидных или H2RA лекарственных препаратов по сравнению с нормальной областью значений, в целом характерной для людей в данном регионе, у пациента диагностируют ахлоргидрию или пониженную кислотность желудочного сока или риск возникновения этих состояний.

Ахлоргидрия и пониженная кислотность (HCl) желудочного сока благоприятны для роста числа микробов в полости рта. Микробы могут вырабатывать из сахара и углевода, содержащихся в продуктах питания, этиловый спирт и ацетальдегид.

Композицию, содержащую эффективное количество связывающего ацетальдегид соединения (соединений), вводят пациенту. Подходящее количество может представлять собой композицию, содержащую, как правило, от 100 до 200 мг L-цистеина, которую вводят при приеме пищи, предпочтительно два раза в день, до еды, во время или после еды.

Эффективность лечения можно контролировать путем последующего определения концентраций PGI, PGII и гастрина-17. Подходящее время для мониторинга может составить 4 недели и 8 недель после начала лечения.

Диагностику и измерения можно осуществлять с помощью коммерчески доступного тестового набора GastroPanel®.

Композиции согласно изобретению

Под композицией, содержащей связывающее ацетальдегид соединение (соединения), в настоящем описании понимают также композиции, предназначенные для связывания ацетальдегида (или альдегидов в целом) в полости рта. Указанные композиции могут содержать соединение (соединения), связывающее ацетальдегид, как указано в настоящем описании, при этом композиции могут быть получены согласно WO 2006/037848. Указанные композиции включают жевательные таблетки, буккальные таблетки, подъязычные таблетки, леденцы, пастилки, лепешки, жевательные резинки и гели. Указанные препараты включают препараты, которые обеспечивают высвобождение связывающих альдегид веществ в пределах менее 30 мин, предпочтительно менее 15 мин, как правило менее 10 мин. Такие препараты могут содержать связывающие ацетальдегид (или альдегид) вещества в количестве от 1 до 500 мг, предпочтительно от 1 до 300 мг, еще более предпочтительно от 1 до 250 мг, более предпочтительно от 1 до 150 мг. Согласно предпочтительному варианту реализации изобретения, препарат может содержать от 1 до 50 мг, предпочтительно от 5 до 30 мг, более предпочтительно от 5 до 10 мг, как правило, от 10 до 20 мг; кроме того, подходящим для применения является содержание от 1 до 5 мг или от 1 до 20 мг.

Под композицией, содержащей связывающее ацетальдегид соединение (соединения), в настоящем описании понимают также композиции, предназначенные для связывания ацетальдегида (или альдегидов, в целом) в полости рта, представляющие собой препараты длительного действия. Указанные препараты могут содержать соединение (соединения), связывающее ацетальдегид, как указано в настоящем описании, при этом такие композиции могут быть получены согласно WO 02/36098. Указанные композиции могут содержать, например, таблетки или другие препараты, которые можно поместить между щекой или губой и десной, или препараты, которые рассасывают или жуют в полости рта. Указанные препараты могут содержать вещества, связывающие ацетальдегид (или альдегид) в количестве от 1 до 500 мг, предпочтительно, от 50 до 300 мг, более предпочтительно от 100 до 200 мг, еще более предпочтительно от 1 до 250 мг, более предпочтительно от 1 до 150 мг. Согласно одному из предпочтительных вариантов реализации изобретения, препарат может содержать от 1 до 50 мг, предпочтительно, от 5 до 30 мг, более предпочтительно, от 5 до 10 мг, как правило, от 10 до 20 мг или от 1 до 5 мг или от 1 до 20 мг указанных соединений. При пероральном введении в течение одного часа может высвобождаться от 15 до 25 мг соединения (соединений).

Другие применения изобретения

Если с помощью вышеописанного метода при использовании, например, тестового набора GastroPanel® обнаружена инфекция *Helicobacter pylori* или риск возникновения гастроэзофагеальной рефлюкс-

ной болезни и если у пациента имеются симптомы этих заболеваний, желательно комбинировать прием РРІ или другой способ лечения, обеспечивающий уменьшение кислотности желудочного сока, с введением композиции, связывающей ацетальдегид, в виде подходящего препарата (например, капсулы, таблетки, гранулы, порошка). При применении указанных композиции и способа, ацетальдегид, продуцируемый микробами при ахлоргидрии или пониженной кислотности желудочного сока, связывается в безвредный ацетальдегидный комплекс.

С помощью композиции, содержащей соединение (соединения), связывающее ацетальдегид, можно связать или инактивировать ацетальдегид, образующийся при употреблении спирта или из спирта, продуцируемого микробами, и тем самым, уменьшить неблагоприятное воздействие, в частности, рак, риск возникновения рака и похмелье. Указанные композиции и способ являются особенно полезными для пациентов с ахлоргидрией или низкой кислотностью желудочного сока вследствие приема РРІ или других способов лечения, снижающих кислотность желудочного сока, или вследствие атрофического гастрита тела желудка.

Композиции, содержащие соединение (соединения), связывающее ацетальдегид, можно применять также в случае метаболического синдрома. У пациентов с метаболическим синдромом, как правило, имеется лишний вес, высокое содержание триглицеридов, высокое кровяное давление, низкое содержание (полезного) холестерина ЛПВП и высокое содержание глюкозы в крови. Поскольку применение хрома в качестве пищевой добавки может оказаться полезным для пациентов с высоким содержанием сахара в крови, высоким содержанием холестерина и ожирением, было показано, что одной из причин метаболического синдрома может быть дефицит хрома. Хром необходим для метаболизма углеводов и белков. Хром оказывает воздействие на содержание сахара в крови и уменьшает желание потреблять сладкое. Поэтому желательно добавлять хром к композициям, предложенным в настоящем изобретении. Это может способствовать лечению метаболического синдрома и уменьшению желания потреблять сладкое, что помогает контролировать массу тела и соблюдать диету.

Половина пациентов с атрофическим гастритом желудка могут иметь исключительно низкое содержание витамина В12 и в то же время по меньшей мере половина из них имеет повышенное содержание гомоцистеина в сыворотке. Дефицит витамина В12 является серьезным фактором риска развития нейродегенеративных заболеваний, в частности, слабоумия, депрессии и полиневропатий. Дефицит витамина В12 является одной из распространенных причин развития гипергомоцистеинемии, независимого фактора риска возникновения артериосклероза, инсульта и сердечных приступов. Из-за атрофии тела желудка и недостатка питания еще 15% людей в возрасте свыше 50 лет страдают от предотвратимого дефицита витамина В12. При раннем обнаружении атрофии тела желудка путем обычного скрининга биомаркеров, например, с применением скрининга GastroPanel® и лечении можно предотвратить нетрудоспособность, вызванную неврологическими заболеваниями (например, слабоумие, депрессию и полиневропатии), и сосудистые заболевания (например, инсульт и сердечные приступы). Старение населения увеличивает потребность в скрининге биомаркеров, например, путем исследования и скрининга с помощью GastroPanel®, и диагностики атрофического гастрита и связанных с ним рисков и заболеваний (см. табл. 2).

Поэтому к композициям, предложенным в настоящем изобретении, желательно добавлять витамин В12. С помощью композиций, предложенных в настоящем изобретении, можно помимо связывания ацетальдегида предотвратить возникновение заболеваний, развивающихся вследствие атрофического гастрита тела и характеризующихся дефицитом витамина В12, в частности слабоумия, депрессии и полиневропатий, артериосклероза, сердечных приступов и инсульта.

К композициям, предложенным в настоящем изобретении, в том числе различным препаратам для лечения желудочно-кишечного тракта и полости рта, можно добавлять, помимо хрома, витамин В12, а также другие витамины, в частности витамины А, D, Е и С, ниацин, биотин, тиамин, В2, В5, В6 и фолиевую кислоту и микроэлементы, в частности хром, марганец, селен, цинк и железо. Соединения двухвалентного железа являются особенно предпочтительными, поскольку атрофический гастрит часто связан с железодефицитной анемией.

Примеры

Пример 1. Гельобразующая композиция для пролонгированного связывания ацетальдегида в желудке.

Препарат локального продолжительного действия, который связывает ацетальдегид в желудке, можно получить и применять для уменьшения риска возникновения рака, вызванного ацетальдегидом, как показано ниже. Относительный состав препарата, который локально связывает ацетальдегид в желудке, может включать нижеследующие вещества, например:

Цистеин	60	частей
Хитозан	10 – 40	частей
Кальций гидрофосфат	0 – 30	частей

Порошковую смесь смешивают в обычных смесителях (в частности, в блендере), которые применяют в фармацевтической промышленности. После этого порошковую смесь гранулируют с применением

ем 2,5% уксусной кислоты в качестве жидкости для гранулирования. Жидкость для гранулирования можно добавить в этот же смеситель. Влажную порошковую массу продавливают через сито или перфорированную пластину (диаметр отверстия которой составляет 2 мм). Образовавшиеся гранулы высушивают и просеивают. Извлекают ситовую фракцию 1,2-1,7 мм, которую заключают в твердые желатиновые капсулы, так что доза цистеина составляет 100 мг. В желудке желудочный сок увлажняет гранулы цистеина/хитозана с образованием гидрогеля. Гель выделяет цистеин пролонгированным способом и реагирует с ацетальдегидом. Хитозан в качестве гелеобразующего компонента можно заменить другими хорошо известными гелеобразующими фармацевтическими добавками (например, альгиновой кислотой).

Пример 2. Не разлагающаяся матричная таблетка для связывания ацетальдегида в желудке.

Относительный состав может быть следующим:

Цистеин	25 частей
Eudragit RS	20-30 частей
Микрокристаллическая целлюлоза	20-50 частей

Из порошковой смеси можно спрессовать таблетки, содержащие 100-200 мг цистеина, с помощью оборудования, обычно применяемого в фармацевтической промышленности. Таблетка представляет собой монолитную матричную таблетку, которая не распадается в желудке. Активное соединение будет выделяться и растворяться в желудочном соке пролонгированным способом, что приведет к продолжительному связыванию ацетальдегида. Eudragit RS в качестве водонерастворимого связующего вещества можно заменить аналогичными фармацевтическими добавками (например, этилцеллюлозой).

Пример 3. Таблетки с пленочным покрытием для связывания ацетальдегида в желудке.

Фармацевтические композиции, обеспечивающие высвобождение связывающего ацетальдегид соединения (соединений) в желудке в течение длительного времени, также можно получить на основе таблеток с покрытием в виде пористой пленки. Состав ядра таблетки может быть следующим:

Цистеин	(20-50 частей)	30 частей
Лактоза		50-80 частей
Стеарат магния		1-2 частей
Тальк		1-2 частей

Таблетки прессуют из порошковой смеси и покрывают пленкой, используя методы, обычно применяемые в фармацевтической промышленности. Состав раствора для покрытия таблеток может быть, например, следующим:

Этилцеллюлоза	2-5 частей
Гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ)	1-2 частей
Этанол	95 частей

В желудочно-кишечном тракте этилцеллюлоза не растворяется, но ГПМЦ растворяется, образуя в пленке поры, что позволяет цистеину высвободиться из таблетки в течение длительного времени.

Пример 4. Неразлагающиеся гранулы, обеспечивающие замедленное высвобождение связывающих ацетальдегид веществ в желудке.

Относительный состав может быть, например, следующим:

Цистеин	25 частей
Eudragit RS или этилцеллюлоза	20-30 частей
Микрокристаллическая целлюлоза	40-60 частей
Этанол	достаточное количество

Порошкообразные вещества смешивают и увлажняют этанолом в оборудовании, обычно применяемом в фармацевтической промышленности. Увлажненную смесь гранулируют и высушивают хорошо известными способами. При необходимости, образовавшиеся матричные гранулы можно покрыть пленкой гидроксипропилметилцеллюлозы с низким молекулярным весом для маскирования вкуса цистеина. Достаточные количества гранул, содержащих однократную дозу (100-200 мг) цистеина, можно заключить в желатиновые капсулы или спрессовать с микрокристаллической целлюлозой, например, в таблетки.

Пример 5. Комбинационный продукт для связывания ацетальдегида в желудке, кишечнике и толстой кишке.

На практике достаточно часто является важным обеспечить одновременное связывание ацетальдегида в желудке, кишечнике и толстой кишке. Если пациент страдает от ахлоргидрии или пониженной кислотности желудочного сока, весьма вероятно, что в желудке такого пациента присутствует ацетальдегид. В то же самое время, очень вероятно, что ацетальдегид можно также найти в кишечнике. Если человек потребляет спиртные напитки, очевидно, что ацетальдегид можно также найти в толстой кишке. По этим причинам желательнее разработать отдельный состав, который может обеспечивать высвобождение связывающего ацетальдегид соединения (соединений) и связывание ацетальдегида на протяжении всего желудочно-кишечного тракта. С этой целью три различных подсостава включены в один и тот же фармацевтический продукт.

Фракция 1 желудке	Идентичная примеру 4	Высвобождение в
Фракция 2	Согласно примеру 4 плюс пленочное покрытие, растворяющееся при pH 5-6	Высвобождение в кишечнике
Фракция 3	Согласно примеру 4 плюс пленочное покрытие, растворяющееся при pH 6.5-7.5	Высвобождение в толстой кишке

Соотношение количеств фракций 1, 2 и 3 могут составлять 2:1:1, 1:1:1, 1:1:2, 1:2:2, 1:2:3 или 1:1:3. Фракцию 1 можно получить, как описано в примере 4. Фракции 2 и 3 можно получить путем нанесения пленочного покрытия с помощью хорошо известных способов получения пленочных покрытий. Пленкообразующий полимер для фракции 2 может представлять собой, например, Eudragit L, а для фракции 3 например Eudragit S. Наиболее подходящий конечный продукт может представлять собой твердую желатиновую капсулу или капсулу из ГПМЦ. Общее количество цистеина в комбинированном продукте может составлять от 200 до 500 мг.

Пример 6. Композиция, содержащая соединение (соединения), связывающее ацетальдегид, была получена, как описано в предыдущих примерах.

L-цистеин	25 % масс.
Метакрилатный полимер (Eudragit RS)	25 % масс.
Микрокристаллическая целлюлоза	50 % масс.

Твердые вещества тщательно перемешивали в подходящем устройстве. Небольшими порциями при постоянном перемешивании добавляли этанол до получения порошкообразной смеси с достаточной влажностью. Влажную порошкообразную смесь гранулировали любым традиционно применяемым в фармацевтической промышленности способом. Полученные гранулы высушивали.

Эксперимент по растворению выполняли с применением "искусственного желудка". 25 мл сока и йогурта, загрязненного бактериями полости рта, добавляли в 100 мл бутылки, которые инкубировали один день при комнатной температуре. Препарат, содержащий 250 мг L-цистеина, добавляли в бутылки, и бутылки медленно встряхивали при 37°C.

Было обнаружено, что в пределах 2 ч суммарное количество ацетальдегида, образовавшегося из указанного субстрата, было связано в безопасную форму.

Литература

Biemond J., Kreuning J., Jansen J.B., Lamers C.B. Serum pepsinogens in patients with gastric diseases or after gastric surgery. *Scand J. Gastroenterol*, 1994;29:238-42.

Brunner G., Hell M., Hengels K.J., Hennig U., Fuchs W. Influence of lasoprazole on intragastric 25-hour pH, meal-stimulated gastric acid secretion, and concentrations of gastrointestinal hormones and enzymes in serum and gastric juice in healthy volunteers. *Digestion* 1995;56:137-144.

DiMario F., Franze A., Cavallaro L.G. Non-Invasive Diagnosis for Gastric Diseases. *One Global Medicine s.r.l.* 2004; 1-48, www.biohit.com/Literature/Diagnostics; 2004 Books DiMario F., Cavallaro L.G., Liatopoulou A., ym. Accuracy of "serological gastric biopsy" in a cohort dyspeptic patients, Poster presentation at the DDW 2005, May 15-18, in Chicago, IL, USA.

Festen H.P., Thijs L.C., Lamers C.B., Jansen J.M., Pals G., Frants R.R., Defize J., Meuwissen S.G. Effect of oral omeprazole on serum gastrin and serum pepsinogen I levels. *Gastroenterology* 1984; 87:1030-1034.

Fraser A.G., Lam W.M., Luk Y.W., Sercombe J., Sawyerr A.M., Hudson M., Samloff I.M., Pounder R.E. Effect of ranitidine bismuth citrate on postprandial plasma gastrin and pepsinogens. *Gut* 1993;34:338-342.

Färkkilä M., Miten dyspepsiaa tulisi hoitaa, *Duodecim* 2004; 120: 2537-42.

Gatta L., Perna F., Ricci C., ym. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on ¹³C urea breath test and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am J. Gastroenterol* 2004;99:823-829.

Gillen D., Wirz A.A., Ardill J.E., McColl K.E. Rebound hypersecretion after omeprazole and its relation to on-treatment acid suppression and *Helicobacter pylori* status. *Gastroenterology* 1999; 117:513-4.

Graham K.S., Graham D.Y. Contemporary Diagnosis and Management of H. pylori-Associated Gastrointestinal Diseases, Published by Handbooks in Health Care Co, Newtown, Pennsylvania, USA, 2002.

Graham D.Y., Opekun A.R., Hammoud F., Yamaoka Y., Reddy R., Osato M.S., El-Zimaity H.M. Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors. *Am J. Gastroenterol*. 2003; 98:1005-9.

Hellstrom P.M., Vitols S.: The choice of proton pump inhibitor: does it matter, *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 94:105, 2004.

Iwao T., Toyonaga A., Kuboyama S., Tanikawa K. Effects of omeprazole and lansoprazole on fasting and postprandial serum gastrin and serum pepsinogen A and C *Hepatogastroenterology* 1995;42:677-682.

Jauhonen P. Kajaanin dyspepsiatutkimuksesta henkilökohtainen tiedonanto 2005 Järvinen L. Tapausselostus: GastroPanel - uusi ase dyspepsian turvallisen hoidon kehittämiseen, *Yksityislääkäri* 2005; 2: 94-98

- Kokkola A., Rautelin H., Puolakkainen P., ym. Positive result in serology indicates active *Helicobacter pylori*-infection in patients with atrophic gastritis. *J. Clin Microbiol* 1998; 36 (6):1808-10148.
- Kokkola A., Rautelin H., Puolakkainen P. ym. Diagnosis of *Helicobacter pylori*-infection in Patients with Atrophic Gastritis: Comparison of Histology, ¹³C Urea Breath Test, and serology. *Scand J Gastroenterol* 2000; 25:138-141.
- Lamers C.B., Rotter J.I., Fansen J.B., Samloff I.M. Serum pepsinogen I in familial multiple endocrine neoplasia type I. *Dig Dis Sci* 1988;33:1274-6.
- Lazzaroni M., Sangaletti O., Bianchi Porro G. Gastric acid secretion and plasma gastrin during short-term treatment with omeprazole and ranitidine in duodenal ulcer patients *Hepatogastroenterology*, 1992; 39: 366-370.
- Ohsawa T., Hirata W., Higuchi S. Effects of three H₂-receptor antagonists (cimetidine, famotidine, ranitidine) on serum gastrin level. *Int J Clin Pharmacol Res* 2002;22:29-35.
- Sandeleanu S., Strindsberg M., Jonkers D., Hameeteman W., Biemond I., Lundqvist G., Lamers C., Stockbrugger R.W. Serum gastrin and chromogranin A during medium- and long-term acid suppressive therapy: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 1999, 13:145-153.
- Schumann K.M., Massarrat S. Changes in total pepsin activity and pepsinogen I in human sera under stimulation and inhibition of gastric acid secretion. *Hepatogastroenterology* 1991;38 Suppl 1:33-36.
- Stoschus B., Hamscher G., Ikonomou S., Partoulas G., Eberle C., Sauerbruch T., Feurle G.E. Effect of omeprazole treatment on plasma concentrations of the gastric peptides, xenin, gastrin and somatostatin, and of pepsinogen. *J Pept Res* 1998;52:27-33.
- Manes G., Menchise A., deNucci C. Empirical prescribing for dyspepsia: a randomised controlled trial of test and treat versus omeprazole treatment. *BMJ* 2003;326:1118-1123.
- Modlin I.M., Kidd M., Marks I.N., Tang L.H. The pivotal role of John S. Eddins in the discovery of gastrin. *World J Surg* 1997;21:226-234.
- Nurgalieva Z., El-Zimaity H., Graham D., ym. Gastric atrophy in North America: Histology vs. Non-invasive testing, Poster presentation at the DDW 2005, May 15-18, in Chicago, IL, USA.
- Pasechnikov V.D., Chukov S.Z., Kotelevets S.M., ym. Invasive and non-invasive diagnosis of *Helicobacter pylori*-associated atrophic gastritis: A comparative study, *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 297-301.
- Qvigstad G., Waldum H.. Rebound hypersecretion after inhibition of gastric acid secretion. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004;94:202-8.
- Puustinen R. Helsingin kaupungin terveystieteiden lääkäreiden käytettävissä olevia, "Käypä hoito"-suositusten pikavalikoilta saatavia "gastroenterologisia tutkimuksia", henkilökohtainen tiedonanto 2005.
- Rugge M., Correa P., Dixon M.F. ym. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1-12 Sachs G, Prinz C, Loo D, etc: Gastric acid secretion: activation and inhibition. *Yale J Biol Med* 67:81-95, 1994.
- Salaspuro M. Ovatko "testaa ja hoida"-strategian haitat hyötyä suuremmat, *Duodecim* 2005;8:852-853.
- Salaspuro M. Dyspepsian kaksipuolaisen seulontamenetelmän markkinointi on ennenaikaista, *Duodecim* 2005; 121:1191-3
- Samuelson LC, Hinkle KL: Insights into the regulation of gastric acid secretion through analysis of genetically engineered mice. *Annu Rev Physiol* 65:383-400, 2003.
- Schubert M L. Gastric secretion. *Curr Opin Gastroenterol* 2004;20:519-25 Shamburek RD, Schubert ML: Control of gastric acid secretion. Histamine H₂-receptor antagonists and H⁺K⁺-ATPase inhibitors. *Gastroenterology Clinics of North America*. 21:527-550, 1992.
- Sipponen P. Härkönen M., Alanko A. Atrofisen gastritiin toteaminen verinäytteestä. *Suomen Lääkärilehti* 2001; 38: 3833-3839.
- Sipponen P., Ranta P., Helske T., ym. Serum Levels of Amidated Gastrin-17 and Pepsinogen I in Atrophic Gastritis: An Observation Case-Control Study, *Scand J Gastroenterol* 2002 (7): 785.
- Sipponen P., Laxen F., Huotari K., ym. Prevalence of Low Vitamin B12 and High Homocysteine in Serum in an Elderly Male Population: Association with Atrophic Gastritis and *Helicobacter pylori* infection, *Scand J Gastroenterol* 2003; 12: 1209.
- Sipponen P., Vauhkonen M., Helske T., ym. Patients with Barrett's esophagus show low circulating levels of gastrin-17, *World Gastroenterol* 2005, in press.
- Talley N.J., Vakil N., Delaney G., ym. Management issues in dyspepsia: current consensus and controversies. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39 (10): 913-918.
- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, ym. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer, *N Eng J Med* 2001; 345:784-789.
- Varis K., Sipponen P., Laxen F. ym. the Helsinki Gastritis Study Group, Implications of serum pepsinogen I in early endoscopic diagnosis of gastric cancer and dysplasia, *Scand J Gastroenterol* 2000; 9: 950-956.
- Väänänen H., Vauhkonen M, Helske T., ym. Non-Endoscopic Diagnosis of Atrophic Gastritis with a Blood Test. Correlation between Gastric Histology and Serum Levels of Gastrin-17 and Pepsinogen I. A Multicenter Study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15:885-891.
- Waldum H.L., Brenna E., Sandvik A.K. Long-term safety of proton pump inhibitors: risks of gastric neoplasia and infections. *Expert Opin Drug Saf* 2002; 1:29-38.

- Welage L.S.: Pharmacologic properties of proton pump inhibitors. *Pharmacotherapy* 23:74S-80S, 2003.
- Whiting J.L., Sigurdsson A., Rowlands D.C., ym. The long term results of endoscopic surveillance of pre-malignant lesions. *Gut* 2002;50:378-81.
- Wyeth Uutiset lääkäreille. Kaksiportainen menetelmä seuloo dyspepsiaa sairastavast. Wyeth 2005;4.
- Zagari R.M., Nicolini G., Casanova S., ym. Diagnosis of atrophic gastritis in the general population based upon a combination of three non invasive tests, *Gut* 2002; 51 (suppl 11): A39.
- Yao X., Forte J.G.: Cell biology of acid secretion by the parietal cell. *Annu Rev Physiol* 65:103-131, 2003.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение нетоксичной композиции в форме монолита или множества частиц для снижения риска развития рака желудка у пациента, имеющего по меньшей мере один биомаркер атрофического гастрита и/или ахлоргидрии или пониженной кислотности желудочного сока, для связывания ацетальдегида, присутствующего в желудке или в желудке, кишечнике и/или толстой кишке, причем указанная композиция содержит от 1 до 40 мас.% связывающего ацетальдегид соединения, представляющего собой цистеин, от 10 до 50 мас.% не разлагающегося в желудке полимера (полимеров), которые обеспечивают замедленное высвобождение указанного соединения в желудке или в желудке, кишечнике и/или толстой кишке, и от 20 до 70 мас.% наполнителя (наполнителей).
2. Применение по п.1, отличающееся тем, что композиция содержит нетоксичный носитель, не разлагающийся в желудке и образующий в желудке гель, который находится на поверхности содержимого желудка или прикрепляется к слизистой оболочке желудка.
3. Применение по п.1, отличающееся тем, что не разлагающийся в желудке полимер представляет собой метакрилатный полимер, такой как Эудрагит (Eudragit) L, S или RS, этилцеллюлозу или комбинацию указанного метакрилатного полимера и этилцеллюлозы.
4. Применение по п.3, отличающееся тем, что не разлагающийся в желудке полимер образует матрицу, обеспечивающую пролонгированную диффузию указанного связывающего ацетальдегид соединения в желудок.
5. Применение по п.3, отличающееся тем, что указанная композиция находится в форме матричной таблетки или матричных гранул.
6. Применение по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что указанная композиция имеет покрытие в виде водорастворимой пленки, в частности пленки на основе гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ), или указанная композиция может содержаться в твердой желатиновой капсуле или капсуле из ГПМЦ, таблетке или другой лекарственной форме.
7. Применение по п.1, отличающееся тем, что указанная композиция содержит вещества, выбранные из группы, включающей связывающее ацетальдегид соединение, водорастворимый наполнитель (наполнители), по меньшей мере два пленкообразующих вещества, обеспечивающих формирование пленки покрытия на композиции.
8. Применение по п.7, отличающееся тем, что содержание связывающего ацетальдегид соединения составляет от 1 до 40 мас.%, а содержание водорастворимого наполнителя (наполнителей) составляет от 50 до 70 мас.%.
9. Применение по п.7 или 8, отличающееся тем, что первое из пленкообразующих веществ является не растворимым в воде и образует сплошную пленку, а второе пленкообразующее вещество является водорастворимым и формирует в указанной пленке поры, обеспечивающие пролонгированную диффузию связывающего ацетальдегид соединения в желудок.
10. Применение по п.6, отличающееся тем, что водорастворимое вещество пленки представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), а нерастворимое в воде вещество пленки представляет собой этилцеллюлозу и/или Эудрагит (Eudragit) RS.
11. Применение по любому из пп.1-10, отличающееся тем, что композиция содержит фракцию, связывающую ацетальдегид, присутствующий в желудке, и дополнительно содержит фракцию, которая находится в защищенной форме, предотвращающей высвобождение цистеина до поступления в толстую кишку.
12. Применение по п.11, отличающееся тем, что соотношение содержания фракций, высвобождающихся в желудке, и фракций, высвобождающихся в толстой кишке, составляет от 1:1 до 1:3.
13. Применение по любому из пп.1-12, отличающееся тем, что композиция находится в защищенной форме, предотвращающей высвобождение цистеина до поступления в кишечник.
14. Применение по любому из пп.1-13, отличающееся тем, что указанная композиция содержит фракцию, связывающую ацетальдегид, присутствующий в желудке, и дополнительно содержит фракцию, которая находится в защищенной форме, предотвращающей высвобождение цистеина до поступления в кишечник, а также фракцию, которая находится в защищенной форме, предотвращающей высвобождение цистеина до поступления в толстую кишку.
15. Применение по п.14, отличающееся тем, что соотношение содержания фракций, высвобождающихся в желудке, фракций, высвобождающихся в кишечнике, и фракций, высвобождающихся в толстой

кишке, выбрано из группы, включающей соотношения 2:1:1, 1:1:1, 1:1:2, 1:2:2, 1:2:3 и 1:1:3.

16. Применение по любому из пп.11-15, отличающееся тем, что указанные фракции находятся в форме таблетки или капсулы, предпочтительно твердой желатиновой капсулы или капсулы из ГПМЦ.

17. Применение по любому из пп.1-16, отличающееся тем, что указанная композиция содержит от 1 до 500 мг, предпочтительно от 10 до 300 мг, более предпочтительно от 100 до 200 мг связывающего ацетальдегид соединения на однократную дозу.

18. Применение по любому из пп.1-17, отличающееся тем, что применяется композиция в форме таблетки, капсулы, гранул или порошка или в виде комбинации указанных форм.

19. Применение по п.18, отличающееся тем, что указанная композиция находится в форме таблетки или капсулы, диаметр которой составляет примерно 7 мм, предпочтительно от 8 до 15 мм.

20. Применение по любому из пп.1-19, отличающееся тем, что указанная композиция содержит связывающее ацетальдегид соединение, выбранное из группы, включающей L-цистеин и D-цистеин.

21. Применение по любому из пп.1-20, отличающееся тем, что высвобождение указанного соединения в желудке происходит в течение по меньшей мере 30 мин.

22. Применение по любому из пп.1-21, отличающееся тем, что высвобождение указанного соединения в желудке происходит в течение от 0,5 до 8 ч, предпочтительно от 2 до 6 ч.

23. Способ снижения риска развития вызываемого ацетальдегидом рака желудочно-кишечного тракта, согласно которому ацетальдегид, присутствующий в желудочно-кишечном тракте, локально связывают в безопасную форму путем введения композиции, определенной в любом из пп.1-22, пациенту, у которого диагностирована инфекция, вызываемая *Helicobacter pylori*, или риск возникновения гастроэзофагеального рефлюкса, в случае которых способ включает комбинированное лечение с PPI (ингибиторами белкового насоса) или другим лечением, направленным на понижение кислотности желудочного сока, или пациенту, имеющему одно или несколько состояний, выбранных из группы, включающей похмелье, ахлоргидрию или пониженную кислотность желудочного сока, атрофический гастрит тела желудка, рак или риск возникновения рака и метаболический синдром.

24. Способ снижения риска развития вызываемого ацетальдегидом рака желудочно-кишечного тракта, согласно которому композицию, определенную в любом из пп.1-22, содержащую связывающее ацетальдегид соединение, вводят пациенту с атрофическим гастритом, ахлоргидрией или пониженной кислотностью желудочного сока.

25. Способ по п.24, отличающийся тем, что композицию, содержащую связывающее ацетальдегид соединение, вводят пациенту, при этом биомаркер атрофического гастрита и/или ахлоргидрии или пониженной кислотности желудочного сока выбирают из группы, включающей пепсиноген I, пепсиноген II, соотношение концентраций пепсиногена I/пепсиногена II, гастрин-17B (натошак), гастрин-17S (после стимуляции) и НРАВ (антитело к *Helicobacter pylori*), при этом содержания указанных биомаркеров находятся вне диапазона, ограниченного принятыми граничными значениями (cut-off values) указанных содержаний, или вне нормальной области значений указанных содержаний.

26. Способ по п.24 или 25, отличающийся тем, что композицию, содержащую связывающее ацетальдегид соединение, вводят пациенту, при этом указанный биомаркер атрофического гастрита тела желудка выбирают из группы, включающей пониженное содержание пепсиногена I, низкое соотношение концентраций пепсиногена I/II, повышенное содержание гастрин-17B и повышенное содержание НРАВ (антитела к *Helicobacter pylori*) по сравнению с принятыми граничными значениями или нормальной областью значений указанных показателей.

27. Способ по п.24 или 25, отличающийся тем, что композицию, содержащую связывающее ацетальдегид соединение, вводят пациенту, при этом указанный биомаркер ахлоргидрии или пониженной кислотности желудочного сока выбирают из группы, включающей повышенное содержание пепсиногена I, повышенное содержание пепсиногена II, повышенное содержание гастрин-17B и повышенное содержание НРАВ (антитела к *Helicobacter pylori*) по сравнению с принятыми граничными значениями или нормальной областью значений указанных показателей.

28. Способ по любому из пп.24 или 27, отличающийся тем, что указанная нормальная область значений для содержания пепсиногена I составляет от 30 до 120 мкг/л, для содержания пепсиногена II - от 3 до 10 мкг/л, для соотношения пепсиногена I (PGI)/пепсиногена II (PGM) - от 3 до 20, для содержания гастрин-17S (после стимулирования) - от 5 до 30 пмоль/л, для содержания гастрин-17B (натошак) - от 2 до 10 пмоль/л и для содержания НРАВ - от 0 до 30 иммуноферментных единиц.

29. Способ по любому из пп.24-28, отличающийся тем, что типичные принятые граничные значения для биомаркеров выбирают из группы, включающей пепсиноген I - 30 мкг/л, пепсиноген II - 3 мкг/л, соотношение PGI/PGII - 3, гастрин-17S (после стимуляции) - 5 пмоль/л, гастрин-17B (натошак) - 2 пмоль/л и НРАВ - 30 иммуноферментных единиц.

30. Способ диагностирования и лечения пациента, у которого обнаружен по меньшей мере один из биомаркеров атрофического гастрита и имеющего повышенный риск возникновения рака желудка, включающий

получение пробы сыворотки пациента,

количественное определение содержания пепсиногена I, пепсиногена II и гастрин-17B (натошак) в

указанной пробе сыворотки и сравнение полученного значения с принятыми граничными значениями или нормальной областью значений,

при этом концентрация пепсиногена I в указанной пробе сыворотки, близкая к нижнему предельному значению или ниже нормальной области значений или принятого граничного значения, соотношение PGI/PGII, близкое к нижнему предельному значению или ниже нормальной области значений или принятого граничного значения, и концентрация гастрин-17B (натошак), близкая к верхнему предельному значению или выше нормальной области значений или принятого граничного значения, указывает на атрофический гастрит тела желудка, приводящий к ахлоргидрии гастриту или пониженной кислотности желудочного сока и к образованию ацетальдегида в желудке,

введение указанному пациенту нетоксичной композиции в форме монолита или множества частиц, связывающей ацетальдегид, присутствующий в желудке или в желудке, кишечнике и/или толстой кишке, причем указанная композиция содержит от 1 до 40 мас.% связывающего ацетальдегид соединения, представляющего собой цистеин, от 10 до 50 мас.% не разлагающегося в желудке полимера (полимеров), которые обеспечивают замедленное высвобождение указанного соединения в желудке или в желудке, кишечнике и/или толстой кишке, и от 20 до 70 мас.% наполнителя (наполнителей), при приеме пищи или непрерывно в течение достаточного времени,

возможный мониторинг эффективности лечения путем определения указанных показателей по прошествии достаточного времени.

31. Способ диагностирования и лечения пациента, у которого обнаружен по меньшей мере один из биомаркеров ахлоргидрии или пониженной кислотности желудочного сока, обусловленный приемом лекарственных препаратов, подавляющих выработку кислоты, и имеющего повышенный риск возникновения рака желудка, включающий

получение пробы сыворотки пациента,

количественное определение содержания пепсиногена I, пепсиногена II и гастрин-17B в указанной пробе сыворотки и сравнение полученного значения с нормальной областью значений или принятыми граничными значениями,

при этом концентрация пепсиногена I в указанной пробе сыворотки, близкая к верхнему предельному значению или выше нормальной области значений или принятого граничного значения, содержание PGII, близкое к верхнему предельному значению или выше нормальной области значений или принятого граничного значения, и концентрация гастрин-17B, близкая к верхнему предельному значению или выше нормальной области значений или принятого граничного значения, указывает на ахлоргидрию или пониженную кислотность желудочного сока, приводящую к образованию ацетальдегида в желудке,

введение пациенту нетоксичной композиции в форме монолита или множества частиц, связывающей ацетальдегид, присутствующий в желудке или в желудке, кишечнике и/или толстой кишке, причем указанная композиция содержит от 1 до 40 мас.% связывающего ацетальдегид соединения, представляющего собой цистеин, от 10 до 50 мас.% не разлагающегося в желудке полимера (полимеров), которые обеспечивают замедленное высвобождение указанного соединения в желудке или в желудке, кишечнике и/или толстой кишке, и от 20 до 70 мас.% наполнителя (наполнителей), при приеме пищи или непрерывно в течение достаточного времени,

возможный мониторинг эффективности лечения путем определения указанных показателей по прошествии достаточного времени.

32. Способ по п.30 или 31, отличающийся тем, что включает проведение анализа на наличие антигенов к *Helicobacter pylori*.

33. Способ по любому из пп.23-32, отличающийся тем, что указанная композиция представляет собой нетоксичную композицию, которая связывает ацетальдегид, присутствующий в желудке, и включает связывающее ацетальдегид соединение, представляющее собой цистеин, в смеси с нетоксичным носителем, обеспечивающим замедленное высвобождение указанного соединения в желудке.

34. Способ по любому из пп.23-33, отличающийся тем, что вводят композицию, определенную в любом из пп.1-22.

35. Способ по любому из пп.23-34, отличающийся тем, что указанную композицию вводят пациенту до, во время или после приема пищи.

