



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202110437 A

(43)公開日：中華民國 110 (2021) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：109117085

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 05 月 22 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/415 (2006.01)

A61P1/00 (2006.01)

A61P17/00 (2006.01)

A61P37/08 (2006.01)

(30)優先權：2019/05/23

美國

62/852,000

(71)申請人：美商希諾瓦有限責任公司 (美國) XINOVA, LLC (US)

美國

(72)發明人：鄭 愛德華 K Y JUNG, EDWARD K Y (US)

(74)代理人：李世章；彭國洋

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：38 項 圖式數：0 共 34 頁

(54)名稱

用於酒精誘發之皮膚潮紅之治療及緩解的組成物及方法

(57)摘要

本申請案關於用於預防及治療包括酒精誘發之皮膚潮紅的酒精誘發之高敏感反應的醫藥組成物。

The present application relates to pharmaceutical compositions for use in the prevention and treatment of alcohol-induced hypersensitivity reactions including alcohol-induced skin flushing.



202110437

【發明摘要】

【中文發明名稱】用於酒精誘發之皮膚潮紅之治療及緩解的組成物及方法

【英文發明名稱】 COMPOSITIONS AND METHODS FOR THE TREATMENT
AND MITIGATION OF ALCOHOL-INDUCED SKIN FLUSHING

【中文】

本申請案關於用於預防及治療包括酒精誘發之皮膚潮紅的酒精誘發之高敏感反應的醫藥組成物。

【英文】

The present application relates to pharmaceutical compositions for use in the prevention and treatment of alcohol-induced hypersensitivity reactions including alcohol-induced skin flushing.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】用於酒精誘發之皮膚潮紅之治療及緩解的組成物及方法

【英文發明名稱】COMPOSITIONS AND METHODS FOR THE TREATMENT AND MITIGATION OF ALCOHOL-INDUCED SKIN FLUSHING

【技術領域】

【0001】 本揭示案關於用於酒精誘發之皮膚潮紅之治療及緩解的組成物及方法。

【先前技術】

【0002】 先前技術之不足仍然存在。本發明旨在解決此等不足及/或提供對先前技術之改進。

【發明內容】

【0003】 本申請案關於醫藥組成物，此等醫藥組成物包含治療有效量的4-甲基吡唑或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、多晶型物或溶劑化物，及醫藥學上可接受之載劑；其中醫藥組成物經配置用於經口投與；且其中醫藥組成物進一步包含至少一種用於掩蓋4-甲基吡唑之氣味的醫藥惰性塗層。在一些實施例中，至少一種醫藥惰性塗層選自由以下組成之群：羥烷基纖維素、抗黏劑、增塑劑；糖、甲基丙烯酸酯共聚物、羥烷基纖維素及水溶性聚合物。在一些實施例中，醫藥組成物經配置用於經口劑型，經口劑型選自散劑、錠劑、口含錠、口香糖、丸劑、膠囊、微膠囊、

膠囊型錠劑、口腔崩散錠、滲透性控釋經口遞送系統或其任何組合。一些實施例進一步包含n-乙醯半胱胺酸、蛇葡萄素、南非睡茄 (*Withania somifera*) / 南非醉茄 (*ashwaganda*)、L-胱胺酸、S-乙醯麩胱甘肽、鋁、鐵、鋅、鐵螯合劑(薑黃素/槲皮素/IP6)、L-抗壞血酸、L-蘇胺酸或其任何組合。在一些實施例中，鐵螯合劑包含薑黃素、槲皮素、肌醇六磷酸(IP6)或其任何組合。在一些實施例中，醫藥學上可接受之載劑為水。在一些實施例中，醫藥組成物進一步包含味覺掩蔽劑、氣味掩蔽劑或其組合。在一些實施例中，4-甲基吡唑之治療有效量為介於約10與約20 mg/kg之間的量。在一些實施例中，4-甲基吡唑之治療有效量為導致血漿濃度為約0.1 μmol/L的量。

【0004】 一些實施例關於醫藥組成物，此等醫藥組成物包含治療有效量的4-甲基吡唑，其醫藥學上可接受之鹽、水合物、多晶型物或溶劑化物，及醫藥學上可接受之載劑；其中醫藥組成物經配置用於經皮投與。在一些實施例中，醫藥組成物進一步包含n-乙醯半胱胺酸、蛇葡萄素、南非睡茄/南非醉茄、L-胱胺酸、S-乙醯麩胱甘肽、鋁、鐵、鋅、鐵螯合劑(薑黃素/槲皮素/IP6)、L-抗壞血酸、L-蘇胺酸或其任何組合。在一些實施例中，鐵螯合劑包含薑黃素、槲皮素、肌醇六磷酸或其任何組合。

【0005】 一些實施例關於治療及/或預防個體中酒精誘發之高敏感反應的方法，此等方法包括投與本文所揭示之醫藥組成物的步驟。在一些實施例中，酒精誘發之高敏感反

應選自潮紅、心率升高、心悸、低血壓、噁心、頭暈、頭痛、嘔吐、腹瀉、胃不適、共濟失調、意識混亂、蕁麻疹、全身性皮炎、過敏性鼻炎、支氣管收縮、哮喘性支氣管收縮加重、心血管衰竭、過敏性結膜炎、特應性皮炎、嗜酸性食道炎、過敏症、慢性支氣管炎及慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 及其任何組合。在一些實施例中，酒精性潮紅之特徵在於面部發紅、皮膚溫度及心率升高以及舒張壓降低。在一些實施例中，在個體飲用酒精之前投與醫藥組成物。在一些實施例中，在個體飲用酒精之前約 60 分鐘至約 15 分鐘投與醫藥組成物。在一些實施例中，在個體飲用酒精的同時或在個體飲用酒精之後投與醫藥組成物。

【0006】 一些實施例關於在個體中消除由酒精形成之乙醛的方法，此等方法包括投與如本文所述之醫藥組成物的步驟。

【0007】 一些實施例關於在個體中減少及 / 或消除由酒精在口腔、食道、胃、大腸或其組合中形成之乙醛的方法，此等方法包括投與如本文所述之醫藥組成物的步驟。

【0008】 一些實施例關於在個體中減少及 / 或消除乙醛血液含量的方法，此等方法包括投與如本文所述之醫藥組成物的步驟。

【0009】 一些實施例關於自個體中之消化道減少及 / 或消除乙醛的方法，此等方法包括投與如本文所述之醫藥組成物的步驟。

【0010】 一些實施例關於在個體中抑制個體中線粒體乙醛去氫酶 2 (A L D H 2) 的方法，此等方法包括投與如本文所述之醫藥組成物的步驟。

【0011】 一些實施例關於用於在個體中降低由飲用酒精導致個體之疾病或病症之風險的方法，此等方法包括投與如本文所述之醫藥組成物的步驟。

【0012】 在一些實施例中，疾病或病症選自上呼吸消化道癌、消化道癌或乳癌。在一些實施例中，上呼吸消化道癌包括食道癌、口咽癌、下嚥癌、喉癌、頭部或頸部癌。在一些實施例中，消化道癌包括胃癌或結腸癌。在一些實施例中，疾病或病症包括遲發性阿茲海默氏病、高血壓、心肌梗塞、帕金森氏病、肌萎縮性側索硬化及腦缺血。

【0013】 一些實施例關於在個體中阻斷乙醛之組織胺釋放作用的方法，此等方法包括投與如本文所述之醫藥組成物的步驟。

【0014】 一些實施例關於在個體中阻斷酒精誘發之乙醛生成的方法，此等方法包括投與如本文所述之醫藥組成物的步驟。在一些實施例中，個體為稱為 G l u 4 8 7 1 y s 、 A L D H 2 * 2 、 A L D H 2 * 4 8 7 1 y s 、 G l u 4 8 7 1 y s 或 r s 6 7 1 之乙醛去氫酶 2 (A L D H 2) 等位基因之雜合子或純合子。

【0015】 一些實施例進一步包括測試個體之稱為 G l u 4 8 7 1 y s 、 A L D H 2 * 2 、 A L D H 2 * 4 8 7 1 y s 、 G l u 5 0 4 1 y s 或 r s 6 7 1 之乙醛去氫酶 2 (A L D H 2) 等位基因的存在。在一些實施例中，測試個體之稱為 G l u 4 8 7 1 y s 、 A L D H 2 * 2 、

A L D H 2 * 4 8 7 1 y s 、 G l u 5 0 4 1 y s 或 r s 6 7 1 之 乙 醛 去 氫 酶 2 (A L D H 2) 等 位 基 因 的 存 在 之 步 驟 包 括 以 下 步 驟：自個體獲得呼吸樣品；量測呼吸樣品中的酒精及乙醛含量；及測定呼吸樣品中乙醛含量與酒精含量之比，其中乙醛含量與酒精含量之比為約 23.3 或更高指示稱為 G l u 4 8 7 1 y s 、 A L D H 2 * 2 、 A L D H 2 * 4 8 7 1 y s 、 G l u 5 0 4 1 y s 或 r s 6 7 1 之 乙 醛 去 氫 酶 2 (A L D H 2) 等 位 基 因 的 存 在；且若個體具有的乙醛含量與酒精含量之比為約 23.3 或更高，則向個體投與本文所揭示之醫藥組成物。在一些實施例中，藉由半導體氣相層析法量測呼吸樣品中酒精及乙醛含量。在一些實施例中，在飲用酒精之後獲得呼吸樣品。在一些實施例中，測試個體之稱為 G l u 4 8 7 1 y s 、 A L D H 2 * 2 、 A L D H 2 * 4 8 7 1 y s 、 G l u 5 0 4 1 y s 或 r s 6 7 1 之 乙 醛 去 氫 酶 2 (A L D H 2) 等 位 基 因 的 存 在；及若存在稱為 G l u 4 8 7 1 y s 、 A L D H 2 * 2 、 A L D H 2 * 4 8 7 1 y s 、 G l u 5 0 4 1 y s 或 r s 6 7 1 之 乙 醛 去 氫 酶 2 (A L D H 2) 等 位 基 因，則向個體投與本文所述之醫藥。在一些實施例中，生物樣品為拭子樣品。在一些實施例中，生物樣品為血液樣品。

【實施方式】

【0016】 本申請案關於用於預防及治療包括酒精誘發之皮膚潮紅的酒精誘發之高敏感反應的醫藥組成物。

【0017】 攝入酒精在人類中用於各種社交、娛樂及醫療目的。過量之酒精攝入對包括肝臟、大腦、骨骼肌及心肌之多種組織造成損傷，且是導致相當大的公共衛生發病率及死亡率的原因。酒精之許多此等作用是由乙醛介導的，乙醛在酒精代謝期間以兩步途徑產生，其中醇去氫酶 (alcohol dehydrogenase, ADH) 將酒精氧化為乙醛，而線粒體肝酶乙醛去氫酶 (ALDH) 將乙醛迅速代謝為乙酸。

【0018】 ADH 及 ALDH 基因顯示調節酒精氧化能力之個體差異的多態性 (Bosron 等人, Hepatology 1986, 6, 502-510)。東亞人群攜帶醇去氫酶亞型 2 (ADH2*2) 之變異等位基因，此等位基因編碼具有 R47H 胺基酸取代之 ADH 酶 (Matsuo 等人, Carcinogenesis 2006, 27(5), 1018-1023；Tamakoshi 等人, Alcohol 2003, 38, 407-410)。H47 ADH 酶是「超活性的」，其表現出比由「典型之」等位基因 (ADH2*1) 編碼之較低活性之 R47 ADH 酶高約 40 倍的 V_{max} (Bosron 等人, Hepatology 1986, 6, 502-510；Yoshida 等人, Prog.Nucleic Acid Res.Mol.Biol.1991, 40, 255-287)。ADH2*2

等位基因與乙醛之積聚相關 (Crabb 等人, Proc. Nutr. Soc. 2004, 63(1), 49-63)。

【0019】 亦在東亞人群中普遍存在的是乙醛去氫酶亞型 2 (ALDH2*2, 亦稱為 Glu487Iys、ALDH2*487Iys、Glu504Iys 或 rs671) 之變異等位基因, 此等位基因編碼具有 E487K 胺基酸取代之 ALDH 酶 (Chen 等人, Am. J. Hum. Genet. 1999, 65(3), 795-807)。與由「典型之」等位基因 (ALDH2*1) 編碼之更高活性的 E487 ALDH2 酶相比, K487 ALDH 酶表現出降低之活性, 其導致乙醛去除率降低 40% 至 90%, 使得表現變異等位基因之人展現降低或不存在之 ALDH2 活性。

【0020】 乙醛與諸如面部潮紅、心動過速、氣短、頭暈、噁心、嘔吐及頭痛之急性症狀相關, 亦與上消化道癌、乳癌、肝病、阿茲海默氏病、高血壓及心肌梗塞之增加的長期健康風險相關 (參見 Visapää 等人, Gut 2004, 53, 871-876 ; Yokoyama 等人, Jpn. J. Clin. Oncol. 2003, 33(3), 111-121 ; Ohsawa 等人, J. Hum. Genet. 2003, 48, 404-409 ; 及其中引用之參考文獻)。在飲用少量酒精時, 具有降低或不存在之 ALDH2 活性的表現 ALDH2*2 等位基因之人表現出酒精誘發之敏感性, 例如, 面部潮紅、心動過速等 (Goedde 等人, Hum. Genet. 1992, 88, 344-346 ; Xiao 等人, J. Clin. Invest. 1995, 96, 2180-2186)。因此, 降低具有降低或不存在之 ALDH2 活性之人中的乙醛含量可有助

於降低此等人在飲用酒精時所經歷之急性系統及長期健康風險。

【0021】 4 - 甲基吡唑 (亦稱為甲吡唑或 4 - M P) 抑制醇去氫酶 (A D H) ，作為兩步代謝去除途徑之一部分此酶氧化酒精，在兩步代謝去除途徑中 A D H 將酒精氧化為乙醛，乙醛去氫酶 (A L D H) 又將乙醛氧化為乙酸。

【0022】 在一些實施例中，用於本文所述之方法之化合物可調配為醫藥組成物。本發明之醫藥組成物可包含本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。此類組成物可視情況地包含至少一種可用於預防及治療包括酒精誘發之皮膚潮紅的酒精誘發之高敏感反應之額外治療劑。

【0023】 可以習知方式應用本發明之化合物以用於控制本文所述之疾病，包括但不限於包括酒精誘發之皮膚潮紅的酒精誘發之高敏感反應，及用於治療疾病或減緩作用之進展或嚴重程度。此類治療方法、其劑量及要求可由一般熟習此項技術者自可用方法及技術中選擇。例如，本發明之化合物可與醫藥學上可接受之佐劑組合，用於以醫藥學上可接受之方式及有效減輕病狀之發生率及嚴重程度的量向具有包括酒精誘發之皮膚潮紅的酒精誘發之高敏感反應或易受其影響的患者投與。

【0024】 在本文所揭示之各實施例中，化合物及方法可與需要此類治療之個體一起使用或對需要此類治療之個體使用，其亦可稱為「對其有需要」。如本文所用，片語「對

其有需要」意謂個體已確定為對特定方法或治療具有需要，且已將治療給予個體以用於彼特定目的。

【0025】 術語「患者」及「個體」是可互換的，且可理解為意謂可用本發明之化合物治療的任何活生物體。因此，術語「患者」及「個體」可包括但不限於任何非人哺乳動物、靈長類動物或人類。在一些實施例中，「患者」或「個體」為哺乳動物，諸如小鼠、大鼠、其他齧齒動物、兔子、狗、貓、豬、牛、羊、馬、靈長類動物或人類。在一些實施例中，患者或個體為成人、兒童或嬰兒。在一些實施例中，患者或個體為人類。

【0026】 如本文所用，術語「組合」及相關術語是指同時或依序投與根據本發明之治療劑。舉例而言，所述化合物可與另一治療劑以各別單位劑型或一起在單一單位劑型中同時或依序投與。因此，本發明提供包含所述化合物、另一治療劑及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑的單一單位劑型。當患者或個體同時暴露於兩種藥劑時，通常認為兩種或更多種藥劑是「組合」投與的。在許多實施例中，當患者或個體同時在特定靶組織或樣品（例如，在大腦中、血清中等）中展示出治療相關含量之藥劑時，認為兩種或更多種藥劑是「組合」投與的。

【0027】 術語「醫藥學上可接受之賦形劑」是指可與本發明之化合物一起向患者投與且不破壞其藥理學活性之無毒賦形劑。可用於此等組成物中之醫藥學上可接受之賦形劑包括但不限於離子交換劑、氧化鋁（*alumina*）、硬脂酸鋁、

卵磷脂 (lecithin)、血清蛋白質 (諸如人類血清白蛋白)、緩衝物質 (諸如磷酸鹽)、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物、水、鹽或電解質 (諸如硫酸魚精蛋白 (protamine sulfate))、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠態二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啉酮、基於纖維素之物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇及羊毛脂。可用於本發明之醫藥組成物中之醫藥學上可接受之賦形劑包括但不限於離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白質 (諸如人類血清白蛋白)、緩衝物質 (諸如磷酸鹽)、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物、水、鹽或電解質 (諸如硫酸魚精蛋白)、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠態二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啉酮、基於纖維素之基物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、羊毛脂及自乳化藥物遞送系統 (self-emulsifying drug delivery system, SEDDS)，諸如 α -生育酚、聚乙二醇 1000 琥珀酸酯或其他類似之聚合物遞送基質。

【0028】 如本文所用，術語「治療有效量」是指在組織、系統、動物、個體或人類中引發研究人員、獸醫、醫生或其他臨床醫師所尋求之生物反應或醫學反應的活性化合物或醫藥劑之量，反應包括以下中之一或多者：(1) 預防疾病；例如在可能易患疾病、病狀或病症但尚未經歷或顯示

此疾病之病理或症狀之個體中預防疾病、病狀或病症，(2) 抑制疾病；例如在正在經歷或顯示疾病、病狀或病症之病理或症狀之個體中抑制疾病、病狀或病症(亦即遏制病理及/或症狀之進一步發展)，及(3)改善疾病；例如在正在經歷或顯示疾病、病狀或病症之病理或症狀之個體中改善疾病、病狀或病症(亦即逆轉病理及/或症狀)。在一些實施例中，化合物之治療有效量表示特定化合物之每日劑量。在一些實施例中，特定化合物之每日劑量可作為單一每日劑量投與，或可分為等量或不等量之兩個或更多個劑量在一天中投與。

【0029】 本文所述之化合物可形成其酸加成鹽。應當理解，為了在醫學中使用，本文所述之化合物之鹽應當為醫藥學上可接受的。合適的醫藥學上可接受之鹽對於熟習此項技術者是顯而易見的，且包括描述於 *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19 中的彼等，諸如由無機酸(例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸或磷酸)；及有機酸(例如琥珀酸、馬來酸、乙酸、富馬酸、檸檬酸、酒石酸、苯甲酸、對甲苯磺酸、甲磺酸或羧磺酸)形成之酸加成鹽。本發明在其範圍內包括所有可能之化學計量及非化學計量形式。本文所述之化合物之醫藥學上可接受之鹽包括例如來自無毒有機酸或無機酸的化合物之習知無毒鹽或四級銨鹽。例如，此等習知無毒鹽包括自無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺磺酸、磷酸、硝酸及其類似物)衍生之鹽；及自有機酸(諸如乙酸、丙酸、琥珀酸、酒精酸、硬脂酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、

檸檬酸、抗壞血酸、棕櫚酸、馬來酸、羥基馬來酸、苯乙酸、麩胺酸、苯甲酸、水楊酸、對胺基苯磺酸、2-乙醯氧基苯甲酸、富馬酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羥乙基磺酸及其類似物)製備之鹽。在其他情況下，所述化合物可含有一種或多種酸性官能基且因此能夠與醫藥學上可接受之鹼形成醫藥學上可接受之鹽。此等鹽可同樣在投與媒劑或劑型製造過程中當場製備，或藉由獨立地使呈其遊離酸形式之純化化合物與合適的鹼(諸如醫藥學上可接受之金屬陽離子的氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽)，與氨，或與醫藥學上可接受之有機一級、二級或三級胺反應來製備。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鋰、鈉、鉀、鈣、鎂及鋁鹽，及其類似物。適用於形成鹼加成鹽之代表性有機胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪及其類似物。

【0030】 本文所述之化合物可以結晶或非結晶形式製備，且若結晶，可視情況地溶劑化，例如作為水合物。本發明在其範圍內包括化學計量溶劑化物(例如水合物)及含有不同量溶劑(例如水)之化合物。本文所述之某些化合物能夠以立體異構形式存在(例如，非對映體及對映體)，且本發明擴展到此等立體異構形式中的每一者及其混合物，包括消旋物。不同立體異構形式可藉由通常的方法彼此分離，或任何給定異構體可藉由立體特定或不對稱合成獲得。本發明亦擴展到任何互變異構形式及其混合物。

【0031】 儘管類似於或等同於本文所述之彼等物之任何方法及材料可用於實踐或測試本發明之實施例，但現描述較佳方法、裝置及材料。

【0032】 另外，本發明之化合物可用於在延長之時間段內治療或保護個體免受本文所述之病狀（包括但不限於神經退行性疾病）影響之組成物及方法中。化合物可單獨或與本發明之其他化合物一起以與此類化合物在醫藥組成物中的習知利用一致之方式用於此類組成物中。例如，本發明之化合物可與習知用於疫苗中的醫藥學上可接受之佐劑組合且以預防有效量投與以在延長之時間段內保護個體免受本文所述之疾病（包括但不限於神經退行性疾病）影響。

【0033】 本申請案關於醫藥組成物，此等醫藥組成物包含治療有效量的4-甲基吡唑或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、多晶型物或溶劑化物，及醫藥學上可接受之載劑；其中醫藥組成物經配置用於經口投與。

【0034】 在一些實施例中，醫藥組成物進一步包含至少一種用於掩蓋4-甲基吡唑之氣味之醫藥惰性塗層。在其他實施例中，可囊封本文所述之醫藥組成物。在一些實施例中，囊封介質包括但不限於膠囊、軟凝膠帽、凝膠帽、塗層或其任何組合。在一些實施例中，塗層可包括但不限於膜、蠟、清漆、釉料、聚合物塗層、糖塗層、多醣基塗層、腸溶包衣或其組合。

【0035】 在一些實施例中，至少一種醫藥惰性塗層選自由以下組成之群：羥烷基纖維素、羥丙基纖維素、抗黏劑、

增塑劑；糖、甲基丙烯酸酯共聚物、羥烷基纖維素及水溶性聚合物。抗黏劑之實例包括但不限於滑石粉 (Alphafil 500)、二氧化矽、二氧化矽水凝膠、微晶纖維素、鹼金屬硬脂酸鹽、澱粉及其組合。增塑劑之實例包括但不限於丙二醇、甘油、三羥甲基丙烷、聚乙二醇、癸二酸二丁酯、乙醯化單甘油酯、鄰苯二甲酸二乙酯、甘油三乙酸酯、三乙酸甘油酯、乙醯檸檬酸三乙酯 (aceryltriethyl citrate)、檸檬酸三乙酯及其組合。水溶性聚合物之實例包括但不限於羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、阿拉伯膠、羧甲基纖維素鈉、糊精、海藻酸、乙基纖維素樹脂、明膠、瓜爾膠 (guar gum)、液體葡萄糖、甲基纖維素、預膠凝化澱粉、海藻酸鈉、澱粉、玉米蛋白、聚乙烯吡咯啉酮 (polyvinylpyrrolidone)、乙烯基吡咯啉酮-乙酸乙烯酯共聚物、乙酸乙烯酯-巴豆酸共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸共聚物及其組合。

【0036】 在一些實施例中，醫藥組成物經配置為經口劑型，經口劑型選自散劑、錠劑、口含錠、口香糖、丸劑、膠囊、微膠囊、膠囊型錠劑、口腔崩散錠、滲透性控釋經口遞送系統或其任何組合。

【0037】 適用於經口投與之本文所述之調配物可呈膠囊、藥囊、丸劑、錠劑、口含錠(使用調味基料，通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍膠)、散劑、顆粒形式，或呈水性或非水性液體中之溶液或懸浮液形式，或呈水包油或油包水液體乳液形式，或呈酏劑或糖漿形式，或呈丸粒(使用惰性基質，

諸如明膠及甘油，或蔗糖及阿拉伯膠)形式及/或呈漱口水分形式，及其類似形式，各自含有預定量之本發明化合物作為活性成分。本文所述之化合物亦可呈推注、舐劑或糊劑形式投與。

【0038】 在用於經口投與之固體劑型(膠囊、錠劑、丸劑、糖衣藥丸、散劑、顆粒及其類似劑型)中，活性成分與一或多種醫藥學上可接受之載劑混合，諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，及/或以下任一者：填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及/或矽酸；黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；保濕劑，諸如甘油；崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；溶解阻滯劑，諸如石蠟；吸收促進劑，諸如四級銨化合物；濕潤劑，諸如鯨蠟醇、單硬脂酸甘油酯及非離子界面活性劑；吸附劑，諸如高嶺土及膨潤土；潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物；及著色劑。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，此等醫藥組成物亦可包含緩衝劑。類似類型之固體組成物亦可在使用諸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑的軟殼及硬殼明膠膠囊中用作填充劑。

【0039】 錠劑可藉由視情況與一或多種附屬成分(賦形劑)一起壓縮或模製而製得。壓縮錠劑可使用黏合劑(例如明膠或羥丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩

解劑(例如酒精酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、表面活性或分散劑製備。可在合適機器中製造模製錠劑，其中用惰性液體稀釋劑潤濕粉末狀化合物之混合物。若使用固體載劑，則製劑可呈錠劑形式，以粉末或顆粒形式置放於硬質明膠膠囊中，或呈喉錠或口含錠形式。固體載劑之量將變化，例如，自約0.01至800 mg，較佳約0.01 mg至400 mg，約或3 mg至約400 mg。當使用液體載劑時，製劑可呈例如糖漿、乳液、軟明膠膠囊、無菌注射液體(諸如安瓿或非水性液體懸浮液)之形式。在組成物呈膠囊形式之情況下，任何常規囊封為合適的，例如，在硬明膠膠囊殼中使用上述載劑。

【0040】 錠劑及諸如糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒之其他固體劑型可視情況刻痕或用包衣及殼製備，諸如腸溶包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。另外或除此之外，其可使用例如呈變化比例以提供所需釋放型態之羥丙基甲基纖維素、其他聚合物基質、脂質體及/或微球調配以便提供其中活性成分之緩慢或控制釋放。其可被調配成快速釋放，例如，凍乾。其可藉由例如經由細菌截留過濾器過濾或藉由以無菌固體組成物形式併入滅菌劑來滅菌，無菌固體組成物可在使用之前即刻溶解於無菌水或一些其他無菌可注射介質中。此等組成物亦可視情況含有乳濁劑且可具有如下組成，此組成使其視情況以延遲方式在胃腸道之特定部分中僅或優先地釋放活性成分。可使用之包埋組成物

之實例包括聚合物質及蠟。活性成分亦可呈微囊封形式，適當時具有一或多種上文所述之賦形劑。

【0041】 用於經口投與本發明之化合物之液體劑型包括醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮於、糖漿及酞劑。除了活性成分以外，液體劑型亦可含有此項技術中通常使用之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑、增溶劑及乳化劑，諸如酒精、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(尤其棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及去水山梨醇之脂肪酸酯及其混合物。

【0042】 除惰性稀釋劑以外，經口組成物亦可包括佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑、著色劑、芳香劑及防腐劑。

【0043】 除活性化合物之外，懸浮液亦可含有懸浮劑，如例如乙氧基化異硬脂醇、聚氧化乙烯山梨醇及去水山梨醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂及黃蓍膠及其混合物。

【0044】 用於治療中所需之活性成分或其活性鹽或衍生物的量不僅將隨所選擇之特定鹽變化，而且將隨投與途徑、所治療之病狀的性質及患者之年齡及狀況變化，且最終將由值班醫師或臨床醫師判斷。一般來講，熟習此項技術者理解如何將在模型系統(通常為動物模型)中獲得之活體數據外推到另一個模型系統，諸如人類。在一些情況下，此等外推可僅基於動物模型與其他模型(諸如哺乳動物，較佳

人類)相比之重量，然而，在更多情況下，此等外推不是簡單地基於重量，而是包含多種因素。代表性因素包括患者之類型、年齡、體重、性別、飲食及醫療條件、疾病之嚴重程度、投與途徑、藥理學考慮因素，諸如所用特定化合物的活性、功效、藥代動力學及毒理學概況、是否使用藥物遞送系統、是否正在治療急性或慢性疾病狀態或進行預防或是否在本發明之化合物之外及作為藥物組合之一部分投與其他活性化合物。根據上述各種因素選擇用於以本發明之化合物及/或組成物治療疾病病狀之劑量方案。因此，所採用之實際劑量方案可能變化很大，且因此可偏離較佳劑量方案，且熟習此項技術者將認識到，可測試此等典型範圍之外的劑量及劑量方案，且在適當情況下，可在本發明之方法中使用。

【0045】 所需劑量可便利地以單一劑量呈遞或以在適當時間間隔下投與之分次劑量形式，例如以每天兩次、三次、四次或四次以上子劑量形式呈遞。子劑量自身可進一步分成例如多次離散寬鬆間隔之投與。每日劑量可分為若干次投與，例如2次、3次或4次，特別是在視為適當情況下投與相對較大之量時。若適當，根據個體行為，可能需要向上或向下偏離所指示之每日劑量。

【0046】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組成物進一步包含n-乙醯半胱胺酸、蛇葡萄素、南非睡茄/南非醉茄、L-胱胺酸、S-乙醯麩胱甘肽、鋁、鐵、鋅、鐵螯合劑(薑黃素/槲皮素/IP6)、L-抗壞血酸、L-蘇胺酸或其任何組

合。在一些實施例中，鐵螯合劑包含薑黃素、槲皮素、肌醇六磷酸 (IP6) 或其任何組合。在一些實施例中，醫藥學上可接受之載劑為水。在一些實施例中，醫藥組成物進一步包含味覺掩蔽劑、氣味掩蔽劑或其組合。

【0047】 在一些實施例中，4-甲基吡唑之治療有效量為介於約 0.1 與約 200 mg/kg 之間的量。在一些實施例中，4-甲基吡唑之治療有效量為介於約 10 與約 20 mg/kg 之間的量。在其他實施例中，4-甲基吡唑之治療有效量是導致血漿濃度為約 0.01 $\mu\text{mol/L}$ 至約 10 $\mu\text{mol/L}$ 的量。在其他實施例中，4-甲基吡唑之治療有效量是導致血漿濃度為約 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 的量。

【0048】 本文之實施例亦關於醫藥組成物，此等醫藥組成物包含治療有效量的 4-甲基吡唑，其醫藥學上可接受之鹽、水合物、多晶型物或溶劑化物，及醫藥學上可接受之載劑；其中醫藥組成物經配置用於經皮投與。

【0049】 在一些實施例中，醫藥組成物可進一步包含 n-乙醯半胱胺酸、蛇葡萄素、南非睡茄/南非醉茄、L-胱胺酸、S-乙醯麩胱甘肽、鋁、鐵、鋅、鐵螯合劑 (薑黃素/槲皮素/IP6)、L-抗壞血酸、L-蘇胺酸或其任何組合。在一些實施例中，鐵螯合劑包含薑黃素、槲皮素、肌醇六磷酸或其任何組合。

【0050】 本文亦描述了治療及/或預防個體中酒精誘發之高敏感反應的方法，此等方法包括投與本文所述之醫藥組成物的步驟。在一些實施例中，酒精誘發之高敏感反應選

自潮紅、心率升高、心悸、低血壓、噁心、頭暈、頭痛、嘔吐、腹瀉、胃不適、共濟失調、意識混亂、蕁麻疹、全身性皮炎、過敏性鼻炎、支氣管收縮、哮喘性支氣管收縮加重、心血管衰竭、過敏性結膜炎、特應性皮炎、嗜酸性食道炎、過敏症、慢性支氣管炎及慢性阻塞性肺疾病(COPD)及其任何組合。在一些實施例中，酒精性潮紅之特徵在於面部發紅、皮膚溫度及心率升高以及舒張壓降低。在一些實施例中，在個體飲用酒精之前投與醫藥組成物。

【0051】 在一些實施例中，在個體飲用酒精之前約60分鐘至約15分鐘投與醫藥組成物。在一些實施例中，在個體飲用酒精的同時或在個體飲用酒精之後投與醫藥組成物。

【0052】 本文亦揭示了在個體中消除由酒精形成之乙醛的方法，此等方法包括投與本文所述之醫藥組成物的步驟。

【0053】 本文亦描述了在個體中減少及/或消除由酒精在口腔、食道、胃、大腸或其組合中形成之乙醛的方法，此等方法包括投與本文所述之醫藥組成物的步驟。研究表明乙醛在此等室中而不是在飲用後即刻之血流中含量最豐富(Salaspuro M P, Acetaldehyde, microbes and cancer of the digestive tract. Crit Rev Clin Lab Sci 2003;40:183-208; Salaspuro M. Acetaldehyde as a common denominator and cumulative carcinogen in digestive tract cancers. Scand J Gastroenterol

2009; 44: 912-25; Salaspuuro M. Acetaldehyde and gastric cancer. J Dig Dis 2011; 12: 51-9)。

【0054】 本文亦描述了在個體中減少及/或消除乙醛血液含量的方法，此等方法包括投與本文所述之醫藥組成物的步驟。

【0055】 本文亦描述了自個體中之消化道減少及/或消除乙醛的方法，此等方法包括投與本文所述之醫藥組成物的步驟。

【0056】 本文亦描述了在個體中抑制個體中線粒體乙醛去氫酶2 (ALDH2)的方法，此等方法包括投與本文所述之醫藥組成物的步驟。

【0057】 本文亦描述了用於在個體中降低由飲用酒精導致個體之疾病或病症之風險的方法，此等方法包括投與本文所述之醫藥組成物的步驟。在一些實施例中，疾病或病症選自上呼吸消化道癌、消化道癌或乳癌。在一些實施例中，上呼吸消化道癌包括食道癌、口咽癌、下嚥癌、喉癌、頭部或頸部癌。在一些實施例中，消化道癌包括胃癌或結腸癌。在一些實施例中，疾病或病症包括遲發性阿茲海默氏病、高血壓、心肌梗塞、帕金森氏病、肌萎縮性側索硬化及腦缺血。

【0058】 一些實施例關於在個體中阻斷乙醛之組織胺釋放作用的方法，此等方法包括投與本文所揭示之醫藥組成物的步驟。

【0059】 一些實施例關於在個體中阻斷酒精誘發之乙醛生成的方法，此等方法包括投與本文所揭示之醫藥組成物的步驟。

【0060】 在一些實施例中，個體為稱為 Glu4871ys、ALDH2*2、ALDH2*4871ys、Glu5041ys 或 rs671 之乙醛去氫酶2 (ALDH2) 等位基因之雜合子或純合子。

【0061】 一些實施例進一步包括測試個體之稱為 Glu4871ys、ALDH2*2、ALDH2*4871ys、Glu5041ys 或 rs671 之乙醛去氫酶2 (ALDH2) 等位基因的存在。

【0062】 在一些實施例中，測試個體之稱為 Glu4871ys、ALDH2*2、ALDH2*4871ys、Glu5041ys 或 rs671 之乙醛去氫酶2 (ALDH2) 等位基因的存在之步驟包括以下步驟：自個體獲得呼吸樣品；量測呼吸樣品中的酒精及乙醛含量；及測定呼吸樣品中乙醛含量與酒精含量之比，其中乙醛含量與酒精含量之比為約 23.3 或更高指示稱為 Glu4871ys、ALDH2*2、ALDH2*4871ys、Glu5041ys 或 rs671 之乙醛去氫酶2 (ALDH2) 等位基因的存在；且若個體具有的乙醛含量與酒精含量之比為約 23.3 或更高，則向個體投與如技術方案 1 或技術方案 12 所述之醫藥組成物。

【0063】 在一些實施例中，藉由半導體氣相層析法量測呼吸樣品中酒精及乙醛含量。

【0064】 在一些實施例中，在飲用酒精之後獲得呼吸樣品。

【0065】 在一些實施例中，測試個體之稱為 *Glu4871ys*、*ALDH2*2*、*ALDH2*4871ys*、*Glu5041ys* 或 *rs671* 之乙醛去氫酶 2 (*ALDH2*) 等位基因的存在之步驟包括以下步驟：自個體獲得生物樣品；自生物樣品中分離基因組 DNA；識別稱為 *Glu4871ys*、*ALDH2*2*、*ALDH2*4871ys*、*Glu5041ys* 或 *rs671* 之乙醛去氫酶 2 (*ALDH2*) 等位基因的存在；及若存在稱為 *Glu4871ys*、*ALDH2*2*、*ALDH2*4871ys*、*Glu5041ys* 或 *rs671* 之乙醛去氫酶 2 (*ALDH2*) 等位基因，則向個體投與如技術方案 1 或技術方案 12 所述之醫藥組成物。在一些實施例中，生物樣品為拭子樣品。在一些實施例中，生物樣品為血液樣品。

【0066】 儘管已出於清楚及理解之目的藉由說明及實例詳細描述以上發明，但是對於熟習此項技術者顯而易見的為將進行某些改變及修改。因此，不應將描述及實例解釋為限制由所附申請專利範圍所描述之本發明範圍。儘管已結合本揭示案之某些較佳變化形式相當詳細地描述了本揭示案，但可能存在其他變化形式。因此，本申請案之精神及範疇不應限於本文所述之較佳變化形式之描述。

【0067】 儘管與本文所描述之組成物、材料及方法類似或等效的組成物、材料及方法可用於本發明之實踐或測試中，但本文描述了合適的製劑、方法及材料。本文中所提及之所有揭示案以引用方式全文併入。若有衝突，則將以

本說明書(包括定義)為準。另外，以下論述之特定實施例僅為說明性的且不意欲為限制性的。

【0068】 說明書中所揭示之所有特徵，包括摘要及附圖，及所揭示之任何方法或製程中的所有步驟，可以任何組合來組合，除了至少一些此等特徵及/或步驟為互斥的組合。除非另外明確說明，否則說明書(包括摘要及附圖)中所揭示之每個特徵可由用於相同、等效或類似目的之替代特徵代替。因此，除非另外明確規定，否則所揭示之各特徵僅為相等或相似特徵之一般系列的一個實例。除本文所述之彼等修改之外，本申請案之各種修改亦將為熟習此項技術者根據以上描述顯而易知。此等修改亦意欲落入所附申請專利範圍的範圍內。

【0069】 除非另有指示，否則本說明書及申請專利範圍中所用之表示成分之數量、諸如分子量之特性、反應條件等的所有數字應理解為在所有情況下均由術語「約」修飾。如本文所用，術語「約」意謂加或減既定值之10%。例如，「約50%」意謂45%至55%的範圍。因此，除非有相反指示，否則在本說明書及隨附申請專利範圍中提出的數值參數是近似值，其可以根據本發明試圖獲得的期望性質而變化。至少，且並不試圖限制將均等論應用於申請專利範圍之範圍，各數字參數應至少根據報告之有效數位之數目及藉由應用一般捨入技術進行理解。儘管本發明之廣泛範圍之數值範圍及參數為近似值，但是盡可能精確地報告具體

實例中闡述的數值。然而，任何數值本身都包含由在各自的測試量測中所發現之標準差引起的一定誤差。

【0070】 本文中對值範圍之敘述僅意欲充當速記方法，個別地指落入範圍內的每個獨立值。除非本文另外指示，否則每個個別值併入說明書，如同其個別地在本文中敘述一樣。除非本文中另外指示或另外清楚地與本文相抵觸，否則本文所述之所有方法可以任何合適次序執行。除非另外主張，否則使用之任何及所有實例，或本文中提供之示範性語言（例如「諸如」）僅是為了更好地闡明本發明並且不對本發明之範圍構成限制。不應該將說明書中之語言理解為指示任何未主張之要素對本發明之實踐為必需的。

【0071】 本文所揭示之本發明的替代要素或實施例的分組不應被解釋為限制。各組成員可個別或以與組之其他成員或本文所發現之其他要素的任何組合提及及主張。預計出於方便及/或專利性之原因，組中的一個或多個成員可包括在組中或自組中刪除。當出現任何此種包括或刪除時，說明書視為包含經修改的組，從而滿足所附申請專利範圍中所使用之所有馬庫什（M a r k u s h）組之書面描述。

【0072】 本文中描述了本發明之某些實施例，包括為本發明人所知之實現本發明之最佳方式。當然，此等所述實施例之變體對於一般熟習此項技術者而言在閱讀了上述描述之後將變得顯而易知。本發明者期望熟練技術人員在適當時使用此等變體，且本發明者意欲以除如本文明確描述之方式以外之其他方式來實施本發明。因此，本發明包括如

由適用法律所允許的隨附申請專利範圍中所述之標的物的所有修改及等效物。此外，除非本文另外指示或上下文另外明顯相抵觸，否則本發明涵蓋其所有可能變體中上述要素之任何組合。

【0073】 本文所揭示之具體實施例可在申請專利範圍中使用「由……組成」或「基本上由……組成」語言而不是「包含」來進一步限制。當在申請專利範圍中使用時，無論是根據修正案提交抑或添加，過渡術語「由……組成」不包括申請專利範圍中未指定之任何要素、步驟或成分。過渡術語「基本上由……組成」將申請專利範圍限制在指定之材料或步驟及彼等不實質性影響基本及新穎特性之材料或步驟。如此主張之本發明之實施例在本文被固有地或明確地描述及啟用。

【0074】 最後，應當理解，本文所揭示之本發明之實施例說明本發明之原理。可採用之其他修改在本發明之範圍內。因此，藉由實例但並不限制，可根據本文之教導利用本發明之替代配置。因此，本發明不限於精確到如所示及所述的那樣。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊(請依寄存機構、日期、號碼順序註記)

無

國外寄存資訊(請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記)

無

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】 一種醫藥組成物，包含治療有效量之 4 - 甲基吡唑或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、多晶型物或溶劑化物，及醫藥學上可接受之載劑；

其中該醫藥組成物經配置用於經口投與；且其中該醫藥組成物進一步包含至少一種用於掩蓋 4 - 甲基吡唑之氣味之醫藥惰性塗層。

【請求項 2】 如請求項 1 所述之醫藥組成物，其中該至少一種醫藥惰性塗層選自由以下組成之群：羥烷基纖維素、抗黏劑、增塑劑；糖、甲基丙烯酸酯共聚物、羥烷基纖維素及水溶性聚合物。

【請求項 3】 如請求項 1 所述之醫藥組成物，其中該醫藥組成物經配置用於經口劑型，該經口劑型選自散劑、錠劑、口含錠、口香糖、丸劑、膠囊、微膠囊、膠囊型錠劑、口腔崩散錠、滲透性控釋經口遞送系統或其任何組合。

【請求項 4】 如請求項 1 所述之醫藥組成物，進一步包含 n - 乙醯半胱胺酸、蛇葡萄素、南非睡茄 (*Withania somifera*) / 南非醉茄 (*ashwaganda*)、L - 胱胺酸、S - 乙醯麩胱甘肽、鉬、鐵、鋅、鐵螯合劑 (薑黃素 / 槲皮素 / IP 6)、L - 抗壞血酸、L - 蘇胺酸或其任何組合。

【請求項 5】 如請求項 4 所述之醫藥組成物，其中該鐵螯合劑包含薑黃素、槲皮素、肌醇六磷酸 (IP 6) 或其任何組合。

【請求項 6】 如請求項 1 所述之醫藥組成物，其中該醫藥學上可接受之載劑為水。

【請求項 7】 如請求項 1 所述之醫藥組成物，進一步包含味覺掩蔽劑、氣味掩蔽劑或其組合。

【請求項 8】 如請求項 1 所述之醫藥組成物，其中 4 - 甲基吡唑之治療有效量為介於約 10 mg/kg 與約 20 mg/kg 之間的量。

【請求項 9】 如請求項 1 所述之醫藥組成物，其中 4 - 甲基吡唑之治療有效量為導致血漿濃度為約 0.1 μmol/L 的量。

【請求項 10】 一種醫藥組成物，包含治療有效量之 4 - 甲基吡唑、其醫藥學上可接受之鹽、水合物、多晶型物或溶劑化物，及醫藥學上可接受之載劑；

其中該醫藥組成物經配置用於經皮投與。

【請求項 11】 如請求項 10 所述之醫藥組成物，進一步包含 n - 乙醯半胱胺酸、蛇葡萄素、南非睡茄 / 南非醉茄、L - 胱胺酸、S - 乙醯麩胱甘肽、鋁、鐵、鋅、鐵螯合劑(薑黃素 / 槲皮素 / IP6)、L - 抗壞血酸、L - 蘇胺酸或其任何組合。

【請求項 12】 如請求項 11 所述之醫藥組成物，其中該鐵螯合劑包含薑黃素、槲皮素、肌醇六磷酸或其任何組合。

【請求項 13】 一種如請求項 1 或請求項 12 所述之醫藥組成物於製造用以治療及 / 或預防個體中酒精誘發之高敏感反應的藥物之用途，其中該藥物係投與該個體。

【請求項 14】如請求項 13 所述之用途，其中該酒精誘發之高敏感反應選自潮紅、心率升高、心悸、低血壓、噁心、頭暈、頭痛、嘔吐、腹瀉、胃不適、共濟失調、意識混亂、蕁麻疹、全身性皮炎、過敏性鼻炎、支氣管收縮、哮喘性支氣管收縮加重、心血管衰竭、過敏性結膜炎、特應性皮炎、嗜酸性食道炎、過敏症、慢性支氣管炎及慢性阻塞性肺疾病(COPD)及其任何組合。

【請求項 15】如請求項 14 所述之用途，其中酒精性潮紅之特徵在於面部發紅、皮膚溫度及心率升高以及舒張壓降低。

【請求項 16】如請求項 13 所述之用途，其中該醫藥組成物在該個體飲用酒精之前投與。

【請求項 17】如請求項 13 所述之用途，其中該醫藥組成物在該個體飲用酒精之前約 60 分鐘至約 15 分鐘投與。

【請求項 18】如請求項 13 所述之用途，其中該醫藥組成物在該個體飲用酒精的同時或在該個體飲用酒精之後投與。

【請求項 19】一種如請求項 1 或請求項 12 所述之醫藥組成物於製造用以在個體中消除由酒精形成之乙醛的藥物之用途，其中該藥物係投與該個體。

【請求項 20】一種如請求項 1 或請求項 12 所述之醫藥組成物於製造用以在個體中減少及/或消除由酒精在口腔、食道、胃、大腸或其組合中形成之乙醛的藥物之用途，其中該藥物係投與該個體。

【請求項 21】一種如請求項 1 或請求項 12 所述之醫藥組成物於製造用以在個體中減少及 / 或消除乙醛血液含量的藥物之用途，其中該藥物係投與該個體。

【請求項 22】一種如請求項 1 或請求項 12 所述之醫藥組成物於製造用以自個體中之消化道減少及 / 或消除乙醛的藥物之用途，其中該藥物係投與該個體。

【請求項 23】一種如請求項 1 或請求項 12 所述之醫藥組成物於製造用以在個體中抑制線粒體乙醛去氫酶 2 (ALDH2) 的藥物之用途，其中該藥物係投與該個體。

【請求項 24】一種如請求項 1 或請求項 12 所述之醫藥組成物於製造用以在個體中降低由飲用酒精導致個體之疾病或病症之風險的藥物之用途，其中該藥物係投與該個體。

【請求項 25】如請求項 24 所述之用途，其中該疾病或病症選自上呼吸消化道癌、消化道癌或乳癌。

【請求項 26】如請求項 24 所述之用途，其中該上呼吸消化道癌包括食道癌、口咽癌、下嚥癌、喉癌、頭部或頸部癌。

【請求項 27】如請求項 24 所述之用途，其中該消化道癌包括胃癌或結腸癌。

【請求項 28】如請求項 24 所述之用途，其中該疾病或病症包括遲發性阿茲海默氏病、高血壓、心肌梗塞、帕金森氏病、肌萎縮性側索硬化及腦缺血。

【請求項 29】一種如請求項 1 或請求項 12 所述之醫藥組

成物於製造用以在個體中阻斷乙醛之組織胺釋放作用的藥物之用途，其中該藥物係投與該個體。

【請求項30】一種如請求項1或請求項12所述之醫藥組成物於製造用以在個體中阻斷酒精誘發之乙醛生成的藥物之用途，其中該藥物係投與該個體。

【請求項31】如請求項13至30中任一項所述之用途，其中該個體為稱為 *glu4871ys*、*ALDH2*2* 或 *ALDH2*4871ys* 之乙醛去氫酶2 (*ALDH2*) 等位基因之雜合子或純合子。

【請求項32】如請求項13至30中任一項所述之用途，進一步包括測試該個體之稱為 *Glu4871ys*、*ALDH2*2*、*ALDH2*4871ys*、*Glu5041ys* 或 *rs671* 之乙醛去氫酶2 (*ALDH2*) 等位基因的存在。

【請求項33】如請求項32所述之用途，其中測試該個體之稱為 *Glu4871ys*、*ALDH2*2*、*ALDH2*4871ys*、*Glu5041ys* 或 *rs671* 之乙醛去氫酶2 (*ALDH2*) 等位基因的存在之步驟包括以下步驟：自該個體獲得一呼吸樣品；量測該呼吸樣品中的酒精及乙醛含量；及測定該呼吸樣品中乙醛含量與酒精含量之比，其中乙醛含量與酒精含量之比為約23.3或更高指示稱為 *Glu4871ys*、*ALDH2*2*、*ALDH2*4871ys*、*Glu5041ys* 或 *rs671* 之乙醛去氫酶2 (*ALDH2*) 等位基因的存在；及若該個體具有的乙醛含量與酒精含量之比為約23.3或更高，則向該個體投與如請求項1或請求項12所述之醫藥組

成物。

【請求項 34】如請求項 33 所述之用途，其中藉由半導體氣相層析法量測該呼吸樣品中酒精及乙醛含量。

【請求項 35】如請求項 33 所述之用途，其中在飲用酒精之後獲得該呼吸樣品。

【請求項 36】如請求項 32 所述之用途，其中測試該個體之稱為 Glu4871ys、ALDH2*2、ALDH2*4871ys、Glu5041ys 或 rs671 之乙醛去氫酶 2 (ALDH2) 等位基因的存在之步驟包括以下步驟：自該個體獲得一生物樣品；自該生物樣品中分離基因組 DNA；識別稱為 Glu4871ys、ALDH2*2、ALDH2*4871ys、Glu5041ys 或 rs671 之乙醛去氫酶 2 (ALDH2) 等位基因的存在；及若存在稱為 Glu4871ys、ALDH2*2、ALDH2*4871ys、Glu5041ys 或 rs671 之乙醛去氫酶 2 (ALDH2) 等位基因，則向該個體投與如請求項 1 或請求項 12 所述之醫藥組成物。

【請求項 37】如請求項 33 所述之用途，其中該生物樣品為拭子樣品。

【請求項 38】如請求項 33 所述之用途，其中該生物樣品為血液樣品。