

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 20070705 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **20070705**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
A61K 31/198 (2006.01)
A24B 15/30 (2006.01)
A24D 3/14 (2006.01)
A61P 25/32 (2006.01)
A61P 25/34 (2006.01)

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **14.09.2007**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **14.09.2007**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **02.06.2009**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **14.06.2019**

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Biohit Oyj, Laippatie 1, 00880 Helsinki, SUOMI - FINLAND, (FI)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Suovaniemi, Osmo, Helsinki, SUOMI - FINLAND, (FI)
2 • Salaspuro, Mikko, HELSINKI, SUOMI - FINLAND, (FI)
3 • Salaspuro, Ville, HUS, SUOMI - FINLAND, (FI)
4 • Marvola, Martti, Helsinki, SUOMI - FINLAND, (FI)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Seppo Laine Oy, PL 339, 00181 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Asetaldehydin sitominen suussa ja mahalaukussa
Bindning av acetaldehyd i munnen och i magsäcken

(57) Tiivistelmä - Sammandrag - Abstract

Esillä oleva keksintö koskee asetaldehydiä sitomaan kykenevää ainetta sisältävän valmisteen ja tupakkatuotteeseen liitettävän filterin käyttöä tupakka- ja/tai alkoholiriippuvuuden vähentämisessä.

Föreliggande uppfinning avser ett preparat innehållande ett ämne kapabelt att binda acetaldehyd och användningen av ett filter, vilket kan anslutas till en tobaksprodukt, för att minska tobaks-och/eller alkoholberoende.

Asetaldehydin sitominen suussa ja mahalaukussa

5 Tupakointi aikaansaa monia terveydelle haitallisia vaikutuksia. Se lisää erittäin merkittävästi erilaisten syöpien, kuten esim. keuhko-, suu-, nielu-, kurkunpää-, ruokatorvi- ja mahalaukkusyöpien riskiä. Tupakointi aiheuttaa sepelvaltimotautia ja keuhkohtaumaa. Raskauden aikainen tupakointi aiheuttaa lisääntyntä sikiö- ja vastasyntyneiden kuolleisuutta, liian aikaisin käynnistynyttä synnytystä ja alhaista syntymäpainoa vastasyntyneillä. Lapsilla, joiden vanhemmat tupakoivat, on enemmän keuhkoputkentulehduksia ja
10 keuhkokuumetta ja suurentunut riski sairastua syöpään myöhemmin elämässään.

Huolimatta monista vakavista ja hyvin tiedossa olevista terveyshaitoista, tupakoitsijoiden on erittäin vaikeata lopettaa tupakointia. Maailmassa on noin 1,3 biljoonaa tupakoitsijaa. Vaikka he pyrkisivät lopettamaan tupakoinnin nikotiinin korvausterapian avulla, 12
15 kuukauden ajanjakson aikana vain 20 % onnistuu vieroittautumaan tupakasta (Rose, 2006, Nicotine and nonnicotine factors in cigarette addiction. Nicotine Tob. Res. 3, 383-390 ja Willemsen ym., 2003, Ned. Tijdschr. Geneeskd.) Tupakoinnin on arvioitu aiheuttavan 5 miljoonaa kuolemaa maailmassa vuodessa pääasiassa keuhkosyövän, kroonisen keuhkohtaumataudin ja sydän- ja verisuonitautien takia (Ezzati ja Lopez, 2003, The
20 Lancet 362: 847-852).

Myös alkoholin tiedetään aiheuttavan syöpää. Salaspuron (Salaspuro, M. Best Pract Res Clin. Gastroenterol (2003) 17:679 – 94) ja Francheschi ym. (Cancer Res (1990) 50:6502 – 07) mukaan tupakointi ja alkoholi yhdessä moninkertaistavat riskin sairastua
25 yläruoansulatuskanavan syöpiin 150 kertaiseksi. Onkin arvioitu, että noin 2 miljoonaa ihmistä vuodessa sairastuu yläruoansulatuskanavan syöpiin, jotka pääasiassa johtuvat tupakoinnista ja alkoholin juonnista.

Jos löydettäisiin menetelmä, koostumus tai ohjelma, jonka avulla tupakoitsijat pystyisivät
30 lopettamaan tupakoinnin ja alkoholin suurkäyttäjät alkoholin käytön, tällä olisi valtava kansanterveydellinen merkitys.

Asetaldehydin on todettu aiheuttavan eläimillä syöpää ja olevan myös paikallinen karsinogeeni esiintyessään ihmisen syljessä ja ruoansulatuskanavassa.

35

Salaspuro ym. 2004 ((Salaspuro V, Salaspuro M. Synergistic effect of alcohol drinking and smoking on *in vivo* acetaldehyde concentration in saliva. Int J Cancer. 2004 Syysk. 10; 111 (4): 480 - 3) ovat osoittaneet, että keskimääräinen syljen asetalehydin pitoisuus *in vivo*

tupakoijissa, jopa ilman tupakointia, on noin kaksi kertaa suurempi kuin tupakoimattomissa etanolin nauttimisen jälkeen kautta koko 160 minuutin seurantajakson aikana (kuvio 1). Alue käyrän, joka kuvaa tupakoitsijoiden syljen asetaldehydiä, alla oli merkitsevästi suurempi kuin tupakoimattomissa, $114,8 \pm 11,5 \mu\text{M} \times \text{h}$ verrattuna vastaavasti arvoon $54,2 \pm 8,7 \mu\text{M} \times \text{h}$, ($p = 0,002$).

Savukkeeseen polttamisen ajanjaksona syljen asetaldehydi *in vivo* kasvoi kymmenkertaiseksi tasoilta, jotka olivat peräisin yksinomaan etanolin nauttimisesta. Syljen asetaldehydi lisääntyi välittömästi, kun tupakointi aloitettiin, mutta väheni myös nopeasti tupakoinnin lopettamisen jälkeen (kuvio 2). Alue käyrän, joka esittää asetaldehydiä tupakoijissa, alla oli seitsemän kertaa suurempi kuin tupakoimattomissa, ja ero oli erittäin merkitsevä, $369,5 \pm 12,2 \mu\text{M} \times \text{h}$ vastaavasti verrattuna arvoon $54,2 \pm 8,7 \mu\text{M} \times \text{h}$ ($p = 0,001$). Aktiivisen tupakoinnin aikana syljen asetaldehydi nousi perustasolta arvoon $261,4 \pm 45,5 \mu\text{M}$. Syljen asetaldehydi kasvoi välittömästi, kun tupakointi aloitettiin, mutta laski myös nopeasti tupakoinnin lopettamisen jälkeen (kuvio 3).

Alkoholin ensimmäinen metaboliatuote on asetaldehydi. Alkoholi on tasaisesti jakautuneena elimistön nestefaasissa. Näin ollen, niin kauan kuin henkilö nauttii alkoholia ja niin kauan kuin alkoholia on elimistössä, alkoholin määrä veressä, syljessä, mahanesteessä ja suolen sisällössä on sama. Ruoansulatuskanavan mikrobit kykenevät hapettamaan alkoholin ruoansulatuskanavassa asetaldehydiksi.

Asetaldehydiä muodostuu elimistössä alkoholista maksa-aineenvaihdunnan tuloksena ja paikallisesti ruoansulatuskanavassa mikrobien toimesta (Salaspuro et al, (1996) Ann Med 28:195 – 200). Toisaalta karsinogeenista asetaldehydiä voi muodostua endogeenisesti suun mikrobien toimesta eri ruoka-aineista, joissa on korkea sokeri- tai hiilihydraattipitoisuus, erityisesti hapottomassa mahassa. Atrofisen gastriitti ja hapoton maha (achlorhydria) ovat hyvin tunnettuja mahasyövän riskitekijöitä.

Mikrobiaineenvaihdunnan ansiosta asetaldehydiä muodostuu mahassa tapauksessa, jossa maha on hapoton tai tehty sellaiseksi lääkkeiden avulla (Väkeväinen et al. ,2000, Alimentary Pharmacology Ther 14:1511 – 1518). Atrofista gastriittia sairastavilla potilailla mikrobit tuottavat korkeita asetaldehydipitoisuuksia etanolista ja sokerista mahassa, mikä johtaa lisääntyneeseen riskiin sairastua mahasyöpiin (Väkeväinen et al, Scand J Gastroenterol 2002 (6): 648 – 655).

Happamassa mahassa alkoholifermentaatiota ei tapahdu. Toisaalta *Helicobacter pylori* –infektio ja tietyt lääkkeet, kuten proteiini-pumppu-inhibiittori (PPI) nostavat mahan pH:ta.

Patentihakemuksessa WO 02/36098 on kuvattu suussa, mahalaukussa tai paksusuolella hitaasti liukeneva valmiste, joka vapauttaa pitkän ajan kuluessa asetaldehydiä sitovaa ainetta ja vähentää tätä kautta riskiä sairastua suun ja ruoansulatuskanavan syöpiin.

- 5 Patentihakemuksessa WO 2006/037848 on kuvattu suussa pidettäviä tai tupakkaan kiinnitettäviä valmisteita tai tupakkaan, etenkin sen suussa pidettävään pintaan, imeytettäviä tai muulla tavalla kiinnitettäviä koostumuksia, joita käytetään se aika, joka kuluu tupakkatuotteen käyttämiseen. Tällöin asetaldehydiä sitovaa ainetta vapautuu sylkeen suussa pidettävästä valmisteesta tai tupakkatuotteesta tupakkatuotteen käytön ajan.

10

Edellä mainittujen patenttijulkaisujen koostumusten ja valmisteiden avulla on mahdollista vähentää henkilöiden altistumista karsinogeeniselle asetaldehydille.

- 15 Esillä olevassa keksinnössä on yllättäen havaittu, että samoja tai vastaavia valmisteita, jotka vapauttavat asetaldehydiä sitovaa yhdistettä suussa tai ruoansulatuskanavassa voidaan käyttää myös tupakasta ja alkoholista vieroittamiseen. Esillä olevaan keksintöön liittyvissä kokeissa havaittiin, että koehenkilöille ei enää maistunut tupakka, piippu eikä sikari, kun suuhun tupakoinnin ja/tai alkoholin nauttimisen aikana tuleva asetaldehydi sidottiin pois. Nautinnon tunteen jäädessä pois, koehenkilöt vähitellen luopuvat tupakan ja
- 20 alkoholin käytöstä.

- Esillä oleva keksintö tarjoaa käyttöön valmisteiden ja/tai tupakkatuotteeseen liitettävän osan, kuten filterin, joita voidaan käyttää tupakasta ja/tai alkoholista vieroittamiseen. Valmiste tai tupakkatuotteeseen liitettävä osa poistaa olennaisen osan tupakkatuotteen savussa
- 25 olevasta asetaldehydistä tai sitoo asetaldehydin, joka joutuu tupakoinnin tai alkoholin juomisen yhteydessä sylkeen tai ruoansulatuskanavaan.

- Esillä oleva keksintö tarjoaa käyttöön myös menetelmän, jonka avulla henkilö voi vieroittautua tupakasta ja/tai alkoholista.

30

Menetelmä käsittää edullisesti myös ohjelman, jonka avulla vieroittautuminen tupakasta ja/tai alkoholista onnistuu.

- Täsmällisemmin sanottuna keksinnön mukaiselle käytölle on tunnusomaista se, mikä on esitetty patenttivaatimuksen 1 tunnusmerkkiosassa ja menetelmälle on tunnusomaista se,
- 35 mikä on esitetty patenttivaatimuksen 19 tunnusmerkkiosassa.

Kuvio 1 esittää *in vivo* syljen asetaldehydin etanolin nauttimisen jälkeen tupakoijissa (ilman samanaikaista tupakointia) ja tupakoimattomissa.

5 Kuvio 2 esittää *in vivo* syljen asetaldehydin etanolin nauttimisen jälkeen tupakoijissa (samanaikaisen tupakoinnin kanssa) ja tupakoimattomissa. Erot asetaldehydipitoisuuksien välillä ovat merkitseviä kaikissa aikapisteissä välillä 40 - 160 min ($p \leq 0,05$).

10 Kuvio 3 osoittaa syljen asetaldehydin tupakoijissa yhden savukkeen tupakoinnin jälkeen (ilman samanaikaista alkoholin juomista).

Kuvio 4 esittää syljen asetaldehydin 5 min tupakoinnin jälkeen lumelääkkeen kanssa, ja 1,25 mg:n, 2,5 mg:n, 5 mg:n tai 10 mg:n kysteiinitablettien kanssa.

15 Kuvio 5 esittää vesi-kysteiini-liuoksella kostutetun filterin suodattavaa vaikutusta tupakansavussa esiintyvän karsinogeenisen aldehydin, asetaldehydin pitoisuuteen. Kysteiini-filterin käyttö laskee tupakoinnin aikana syljestä mitatun asetaldehydin pitoisuuden merkittävästi alle sen karsinogeenisuudelle kansainvälisesti määritellyn raja-arvon.

20 Kuvio 6 A-C esittää tupakkatuotetta ja siihen liitettävissä olevaa kappaletta (holkkia) päältäpäin (kuvio 6A) ja poikkileikkauksena sivulta katsottuna siten, että kappale on erillään tupakkatuotteesta (kuvio 6B) tai liitettynä tupakkatuotteeseen (kuvio 6C)

25 Kuvio 7 esittää poikkileikkauksena kappaletta (holkkia) holkin päästä päin katsottuna (kuvio 3A) ja sivulta päin katsottuna (kuvio 3B). Kuvio 3C esittää holkkia holkin päästä päin katsottuna.

Kuvio 8 esittää sivukuvana tupakkatuotetta, johon on lisäosien väliin kiinnitettyä tupakkatuotteeseen liitettävissä oleva kappale, kuten holkki tai filteri.

30

Kuvio 9 esittää pakkauslevyä, jossa tupakkatuotteeseen liitettävissä olevat kappaleet on pakattu.

35 Kuvio 10 esittää asctyylidikysteiinin kykyä sitoa asetaldehydiä verrattuna lumelääkkeeseen koehenkilöillä, jotka olivat nauttineet alkoholia.

Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

Esillä olevan keksintö tarjoaa käyttöön valmisteita ja välineitä, joita voidaan käyttää tupakka- ja/tai alkoholiriippuvuuden vähentämisessä.

5

Tupakka- tai alkoholiriippuvuutta tai molempia näistä, voidaan vähentää seuraavien vaiheiden kautta:

- 10 (a) annetaan henkilölle, joka on riippuvainen tupakoinnista ja/tai alkoholista, nautittavaksi asetaldehydiä sitomaan kykenevää yhdistettä sisältävä koostumus käytettäväksi yhtäaikaisesti tupakkatuotteesta ja/tai alkoholista nauttimisen kanssa tai yhteydessä ja/tai,
- 15 (b) annetaan henkilölle, joka on riippuvainen tupakasta sellainen tupakkatuote, johon liittyy kappale, kuten filteri, liitettäväksi tupakkatuotteeseen, joka kappale sisältää yhdistettä, joka kykenee sitomaan asetaldehydiä tupakoinnin aikana, ja
- 20 (c) annetaan henkilön tupakoida ja/tai juoda alkoholia, jolloin asetaldehydiä sitova yhdiste sitoo tupakkatuotteesta tai alkoholista tai molemmista syntyvän asetaldehydin ja estää näin harmaani-nimisen aineen muodostumisen, ja
- 25 (d) toistetaan vaiheet (a) tai (b) tai molemmat yhtäaikaisesti ja vaihe (c) niin monta kertaa, että henkilön tupakointi ja/tai alkoholiriippuvuuden väheneminen johtaa tupakoinnin tai alkoholin nauttimisen lopettamiseen.

30 Esillä olevan keksinnön edullisen suoritusmuodon mukaisesti vaiheita (a) tai (b) tai molempia yhtäaikaisesti tulee toistaa tupakoinnin tai alkoholin nauttimisen yhteydessä vähintään 5, edullisesti vähintään 10, vielä edullisemmin 15 - 50 kertaa tai jopa 20 - 100 kertaa, tyypillisesti 10 - 20 kertaa. Edullista on, että vaiheet toistetaan peräkkäin ilman että hoito tai ohjelma keskeytetään sillä että tupakkatuotetta tai alkoholia käytetään normaalisti.

35 Keksinnön edullisen suoritusmuodon mukaisesti hoidon tai ohjelman yhtenä vaiheena on tupakointi ja/tai alkoholiriippuvuuden vähenemisen tai loppumisen toteaminen. Tämä voidaan tehdä heti ohjelman läpikäynnin jälkeen. Jos vieroitusta ei ole tapahtunut, henkilö ohjataan toistamaan ohjelma. Jos vieroitus näyttää tapahtuneen eli henkilön ei tee enää mieli tupakkaa ja/tai alkoholia, tilanne tarkistetaan säännöllisin väliajoin, ensin 2-7 päivän,

sitten esimerkiksi 2 viikon ja sen jälkeen kuukauden välein. Vieroittumisen voidaan katsoa onnistuneen, jos henkilö on pystynyt pidättäytymään säännöllisesti tapahtuvasta tupakoinnista ja/tai säännöllisestä ja runsaasta alkoholin (kohtuukäytön ylittävästä) käytöstä seuraavan puolen vuoden tai edullisesti vuoden ajan.

5

On lisäksi edullista, että tupakointi- ja/tai alkoholitoiminto yhdessä vieroittavan valmisteeseen tai tupakkatuotteeseen lisättävän osan tai kappaleen kanssa toistetaan muuten samalla tavalla kuin henkilö normaalisti polttaa tai käyttää alkoholia. Alkoholihalun sammuttamista normaalijuomistilanteissa opiaattiantagonistien avulla on kuvattu patentissa US 4, 882,335.

10

Keksinnön erään toisen edullisen suoritusmuodon mukaisesti menetelmä käsittää lisäksi vaiheen, jossa henkilölle kerrotaan tupakan ja/tai alkoholin sisältämän asetaldehydinin aikaansaamista terveydellisistä haitoista ja riippuvuudesta, niin että hän on menetelmän aloittaessaan tietoinen tupakan ja/tai alkoholin aiheuttamista haitoista.

15

Esillä olevassa keksinnössä kuvattu tupakka- ja alkoholiriippuvuuden väheneminen saattaa johtua siitä, että sidottaessa asetaldehydi elimistölle haitattomaan muotoon, siitä ei pääse muodostumaan riippuvuutta aiheuttavia tuotteita. Talhoutin ym. mukaan asetaldehydistä ja biogeenisistä amiineista kondensaatiotuotteina syntyvät tuotteet, harmaani ja salsosinol, voivat olla asetaldehydiriippuvuutta aiheuttavia aineita. Harmaania muodostuu tupakoi-
taessa ja veren harmaani-tasot ovat tupakoitsijoilla 2-10 kertaa korkeammat kuin
tupakoimattomilla. Koska harmaani ylittää helposti veri-aivoesteen ja sillä on riittävästi
monoamiinioksidaasia inhiboivaa potentiaalia, se voi vaikuttaa tupakoitsijoiden aivoissa
havaittuun alhaisempaan monoamiinioksidaasi (MAO)-aktiivisuuteen. Harmaani ja
salsosinol inhiboivat monoamiinioksidaasia (MAO). Talhout ym ovat päätelleet, että
asetaldehydi voi lisätä tupakkatuotteiden addiktiota aiheuttavaa potentiaalia asetaldehydinin
ja biogeenisten amiinien muodostuessa tupakan savussa ja/tai *in vivo*. Talhout ym. 2007
ovat todenneet asetaldehydinin aiheuttavan jyrksijöillä riippuvuutta. Tämä riippuvuus toimii
yhdessä nikotiinin aikaansaaman riippuvuuden kanssa.

30

McBride ym. (2002) ovat puolestaan ehdottaneet, että salsosinol voimistaisi halua nauttia alkoholia ja tätä kautta alkoholiriippuvuutta. Salsosinolin vaikutuksista ovat keskustelleet myös Naoi ym., *NeuroToxicology* 25 (2003) 193-204 ja Haber ym. 1996, *Alcohol Clin. Exp. Res.* 20(1):87-92.

35

Asetaldehydi saattaa läpäistä veri-aivoesteen ja toisaalta sitä voi myös muodostua aivoissa. Tutkimukset ovat kuitenkin kiistanalaisia, sillä normaalilla ihmisellä ei ole alkoholin

palaessa mitattavia määriä asetaldehydiä veressään. Aivotutkimukset puolestaan on tehty koe-eläimillä ja niissä on käytetty hyvin korkeita asetaldehydipitoisuuksia.

5 Tupakasta sylkeen liukeneva tai sylkeen alkoholista mikrobien palamistuotteena muodostuva asetaldehydi voi kondensoitua aminohappo tryptamiinin kanssa ja muodostaa hermovälittäjäaineena toimivaa harmaania. Asetaldehydin ja tryptamiinin kondensaatiotuotetta harmaania voi muodostua myös hapottomassa mahassa, haponeritystä estävien lääkkeiden käytön yhteydessä sekä Helicobakteerien sisältämän ADH-entsyymien toiminnan tuloksena aina kun henkilö joko nauttii alkoholia tai kun
10 alkoholia kulkeutuu verenkierron välityksellä sylkeen tai mahanesteeseen. Tryptamiiniä esiintyy esimerkiksi maito- (esim. käyneet juustot) ja soijatuotteissa. Suussa tai mahalaukussa syntyvä harmaani voi imeytyä limakalvojen läpi suoraan verenkiertoon ja kulkeutua edelleen aivoihin ilman että se välillä joutuisi maksan detoksikaatio-
mekanismien kohteeksi. Aivoihin joutuva harmaani voi aiheuttaa dysforisia (krapulaa)
15 muistuttavia oireita tai se saattaa myös tehostaa alkoholiriippuvuutta (Callaway ym. 1996, Life Sciences 58(21):1817-1821).

Asetaldehydin sitominen pois syljestä tai sen sylkeen joutumisen estäminen vähentää merkittävästi harmaaniin ja muiden mahdollisten väriin hermovälittäjäaineiden
20 muodostumista ja aivoihin joutumista. Tällä mekanismilla saattaa olla paitsi tupakka-/alkoholiriippuvuutta vähentävä myös krapulaoireita vähentävä vaikutus.

”Tupakkatuotteella” tarkoitetaan mitä tahansa tupakkatuotetta, kuten savuketta, sikaria tai piippua. Tupakkatuotteessa voi olla valmiiksi tavanomaisesti käytetty filteri tai tuote voi
25 olla ilman filteriä. Edullista kuitenkin on, että filteri ei estä savun kulkeutumista asetaldehydiä sitovaa materiaalia sisältävän kappaleen (holkin, asetaldehydiä sitovan filterin) läpi.

”Tupakoinnilla” tarkoitetaan tupakkatuotteen, kuten savukkeen, sikarin tai muun
30 tupakkatuotteen käyttöä.

”Tupakkatuotteeseen liitettävissä olevaa kappaletta tai osaa” voidaan kutsua myös holkiiksi tai filteriksi. Tällöin tarkoitetaan asetaldehydejä sitovaa filteriä erotuksena tavanomaisista
35 filtereistä, joita tupakkatuotteissa käytetään.

”Tupakoinnin yhteydessä” tarkoittaa tässä sitä ajanjaksoa, joka alkaa tupakoinnin aloittamisesta ja päättyy siihen, kun tupakointi lopetetaan. Erityisesti ”tupakoinnin yhteydessä” tarkoittaa tässä ajanjaksoa, jolloin tupakoitsijan suuhun joutuu asetaldehydiä.

”Alkoholijuomien nauttimisen yhteydessä” tarkoittaa tässä sitä ajanjaksoa, joka alkaa alkoholin nauttimisen aloittamisesta ja päättyy siihen, kun alkoholia ei enää ole veressä.

5

Asetaldehydin sitominen

”Asetaldehydin sitominen” tarkoittaa kemiallista reaktiota asetaldehydin ja vapaan aminoryhmän ja/tai sulfhydryyli- tai sulfoniryhmän omaavan yhdisteen välillä, jossa reaktiossa asetaldehydi muodostaa yhdessä ”asetaldehydiä sitovan aineen” kanssa suuremman molekyylin ja jossa reaktiossa voi muodostua vettä. ”Asetaldehydiä sitovalla aineella” tarkoitetaan edullisesti yhdistettä, jossa on yksi tai useampi vapaa aminoryhmä ja sulfhydryyliryhmä tai sulfoniryhmä. ”Yhdisteellä” voidaan tarkoittaa yhtä tai useampia yhdisteitä.

15

Esimerkiksi kysteiniin kanssa reagoidessaan asetaldehydi sitoutuu sekä sulfhydryyli- että aminoryhmään ja muodostaa 2-metyyli-L-tiatsolidiini-4-karboksyylihappoa ja vettä. Asetaldehydi voi sitoutua melkein minkä tahansa valkuaisaineen aminoryhmään, jolloin muodostuu Schiffin emästä tai 2-metyyli-imidatsolirengas.

20

Kysteini, sen suolat ja johdannaiset ovat erityisen sopivia keksinnön mukaiseen tarkoitukseen. Sopivimpia aminohappoja keksinnön mukaisessa käytössä ovat L- ja D-kysteini, asetylkysteini, N-penisillamiini tai kysteiniin johdannaiset, jotka toimivat samalla tavalla kuin L- tai D-kysteini ja näiden suolat. Sopivimmin yhdiste on L-kysteini ja tämän suolat.

25

Sopivia yhdisteitä asetaldehydin sitomiseen elimistössä ovat myös kaavan (I) mukaiset yhdisteet:



30

jossa

R^1 on vety tai asyyliryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia;

35 R^2 on sulfhydryyli- tai sulfoniryhmä;

n on 1,2,3 tai 4.

Sopivasti asetaldehydiä sitovia vapaan sulfhydryyli (SH)- ja/tai amino (NH₂) -ryhmän sisältäviä aminohappoja tai muita yhdisteitä ovat

- L-kysteini,
- D-kysteini,
- 5 kysteinihappo,
- kysteiniglysiini,
- treo- tai erytro-β-fenyyl-DL-kysteini,
- β-tetrametyleeni-DL-kysteini,
- metioniini,
- 10 D-penisillamiini ja sen N-terminaaliset dipeptidit,
- semikarbatsidi,
- pelkistynyt glutationi,
- β -merkptoetyyliamini,
- D,L-homokysteini,
- 15 N-asetyylikysteini,
- L-kysteinyyli-L-valiini,
- β-β-tetrametyleeni-DL-kysteini,
- kysteinyyli-glysiini,
- merkptoetyyliglysiini,
- 20 tiamiinihydrokloridi,
- natriummetabisulfiitti,
- merkptaanit.

- Joidenkin asetaldehydiä sitovien tai muiden aldehydiä sitovien aineiden vaikutuksia voidaan parantaa vitamiineilla, kuten L-askorbiinihapolla.

Sopivia yhdisteitä käytettäväksi keksinnössä ovat myös asetaldehydiä sitovien yhdisteiden suolat (etenkin farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat)

- 30 Esillä olevan keksinnön mukaisiin valmisteisiin soveltuvat sellaiset asetaldehydiä sitovat yhdisteet, joista ei ole käytetyissä annosmäärissä terveydellistä haittaa.

Esillä olevassa keksinnössä esitettyjä asetaldehydejä sitovia yhdisteitä voidaan käyttää myös muiden aldehydien kuin asetaldehydinin sitomiseen.

35

On myös edullista, jos yhdisteillä ei ole epämiellyttävää tai erittäin voimakasta makua tai hajua. On mahdollista naamioida tehokkaan yhdisteen epämiellyttävä maku käyttämällä sopivia makeutusaineita tai aromiaineita, mutta käyttämällä yhdisteitä, joilla on mieto ja/tai

miellyttävä maku, on mahdollista pitää koostumus yksinkertaisena, ja sen tuottaminen on helpompaa. Toinen tapa yhdisteen maun merkittävyyden vähentämiseksi on käyttää niitä niin pieninä määrinä kuin mahdollista.

- 5 **Tupakkaa voidaan käyttää tupakoimalla, pureskelemalla tai kastamalla tai nuuskaamalla.** Tutkimustemme mukaisesti erityisesti tupakointi näyttää aiheuttavan asetaldehydinin muodostumista suussa. Tupakointi esillä olevan keksinnön yhteydessä tarkoittaa tyypillisesti savukkeiden tai sikarien polttoa tai vaihtoehtoisesti piipun polttoa.
- 10 **"Asetaldehydinin haitallinen/karsinogeeninen pitoisuus" ihmisen suussa, ruokatorvessa, mahassa ja paksusuolella on 50-100µMol/l sylkeä.** Jo tätä alhaisempi asetaldehydinkonsentraatio johtaa yhdessä tryptamiinin kanssa harmaanin muodostumiseen. Haitallinen, karsinogeeninen tai harmaania muodostava asetaldehydipitoisuus ihmisen suussa voidaan saada esimerkiksi tupakoinnin ja/tai alkoholin nauttimisen yhteydessä ja vielä alkoholin nauttimisen jälkeenkin niin kauan kuin alkoholia on veressä, syljessä tai mahanesteessä.

- Esillä olevassa keksinnössä pyritään pitämään asetaldehydi suussa tasolla, joka on oleellisesti pienempi kuin ilman esillä olevan keksinnön mukaisten valmisteiden käyttöä. Edullisesti syljen asetaldehydipitoisuus pidetään tasolla, joka on vähintään 60 %, ja
- 20 edullisemmin vähintään 80 % pienempi kuin koostumusta käyttämättä. Edullisinta on poistaa asetaldehydi olennaisesti kokonaan, niin että siitä ei ehdi muodostua riippuvuutta aiheuttavaa harmaania. Tupakoinnin yhteydessä syljen asetaldehydi voidaan poistaa edellä mainituilla valmisteilla kokonaan. Alkoholin käytön yhteydessä sylkeen muodostuvaa asetaldehydiä voidaan vähentää edullisesti ainakin n. 70%:lla. Mahalaukussa hitaasti
- 25 kysteiiniä vapauttavilla valmisteilla asetaldehydiä voidaan vähentää edullisesti ainakin noin 70%:lla edullisesti ainakin noin 80%:lla, vielä edullisemmin ainakin noin 90 %:lla .

- On huomattava, että esillä olevassa selityksessä kuvattuja tuotteita voidaan käyttää joko yksinään tai yhdessä, siis esimerkiksi asetaldehydiä sitomaan kykenevää holkkia ja suussa
- 30 pidettävää valmistetta yhtä aikaa.

- "Paikallinen valmiste, joka laitetaan suuhun"** viittaa kaikkiin valmisteisiin, joita imetään tai pureskellaan suussa tai jotka voidaan laittaa posken, huulen tai kielen ja ikenen (gingiva) väliin, ja jossa aineen vapautumisen tarkoitetaan olevan paikallinen vaikutus suussa.
- 35 Edullisesti valmisteella on vaikutusta myös nielussa, ruokatorvessa tai mahassa. Valmiste voi vapauttaa asetaldehydiä sitovaa ainetta lyhyessä ajassa, esimerkiksi 5 – 15 minuutin aikana tai pitkän ajan, esimerkiksi yli puolen tunnin ajan.

Lisäksi paikallisella valmisteella tarkoitetaan kapseleita, tabletteja tai muita valmisteita, jotka sisältävät mahalaukussa (tai myöhemmin suolistossa, kuten paksusuolella) vapautuvaa asetaldehydiä sitovaa yhdistettä. Yhdiste voi olla kapseleiden sisällä esimerkiksi rakeina. Nämä valmisteet on tarkoitettu poistamaan syljen mukana

5 mahalaukuun kulkeutuva tai hapottomassa tai Helicobakteerin infektoimassa mahassa mikrobien toimesta alkoholista syntyvä asetaldehydi. Sama koskee myös hapon eritystä estävien lääkkeiden käyttöä yhdessä alkoholin kanssa. Sopivia valmisteita on kuvattu esimerkiksi patenttihakemusjulkaisuissa WO 02/36098 ja PCT/FI2007/050287 ja PCT/FI2007/050288.

10

Termi "koostumus" tarkoittaa tässä koostumusta, joka käsittää tehokkaan aineen (aineet) mahdollisesti sekoitettuna yhdessä sopivan kantajan kanssa. Koostumus voi olla paikallisen valmisteen muodossa, joka sopii suussa, mahalaukussa (tai myöhemmin ruoansulatuskanavassa, kuten paksusuolella) käytettäväksi.

15

"Koostumuksella" tarkoitetaan myrkytöntä, elintarvikekäyttöön soveltuvaa koostumusta, jota voidaan käyttää esimerkiksi elintarvikkeen lisäaineena. koostumuksella tarkoitetaan myös farmaseuttisesti hyväksyttävissä olevaa koostumusta, joka sisältää farmaseuttisesti hyväksyttävissä olevia kantajia. Vaikuttavilla yhdisteillä tarkoitetaan myös näiden

20 yhdisteiden suoloja, etenkin elintarvikekäyttöön soveltuvia tai farmaseuttisesti hyväksyttävissä olevia suoloja. Keksinnön mukaisia koostumukset soveltuvat etenkin suun kautta nautittaviksi.

25

Keksinnön mukainen paikallinen valmiste voidaan valita pureskeltavien tai imeskeltävien tablettien, bukkaalitablettien, kielenalaisten tablettien, makeisten, pastillien, purukumien, paukkupurukumien, geelien, lääketablettien, lääkekapseleiden ja lääkerakeiden joukosta.

30

Asetaldehydiä sitovan, niin kutsutun vaikuttavan aineen (aineiden) lisäksi valmiste käsittää edullisesti vähintään yhtä kantaja-ainetta, joka ei estä vaan helpottaa tehokkaan aineen vapautumista. Jos kyseessä on hitaasti vaikuttavaa ainetta vapauttava valmiste, on edullista, että kantaja-aine säätelee vaikuttavan aineen vapautumista. Lisäksi on edullista, että valmisteella on muoto, joka helpottaa sen pitämistä suussa joko tupakoitaessa tai alkoholin nauttimisen yhteydessä. Valmiste voi muuten olla minkä tahansa muotoinen, kuten pyöreä tai soikea, pitkittäinen, kapselin muotoinen, kupera tai renkaan muotoinen.

35

Edullista on myös, jos valmiste on kohtalaisen pienikokoinen, niin että sen käyttö ei haittaa tai muuta tupakointitoimintaa tai alkoholinkäyttöä.

Valmiste voidaan laittaa suuhun tupakoinnin tai alkoholinkäytön aikana tai se voidaan kiinnittää sopivalla tavalla tupakkatuotteeseen. Valmistetta voidaan pitää kiinnitettynä tupakkatuotteeseen tupakoinnin aikana tai se voidaan irrottaa tupakkatuotteesta ja laittaa suuhun, kun tupakointi aloitetaan.

5

Tupakoinnin yhteydessä käytettävän valmisteiden ideaali toiminta-aika on sama kuin tupakointiin kuuluva aika (n. 5 min.). Alkoholien nauttimisen yhteydessä käytettävän joko suussa tai mahalaukussa asetalehydiä sitovaa yhdistettä hitaasti vapauttavan valmisteiden toiminta-aika on edullisesti 2-4 tuntia.

10

On edullista, jos tehokkaan aineen määrä voidaan pitää niin pienenä kuin mahdollista, koska silloin ei tarvita lainkaan tai tarvitaan vain vähän yhdisteen maun naamioimista, mikäli aineen maku on epämiellyttävä. Koostumusta käyttävän henkilön ei tarvitse nauttia liian suuria yhdisteen pitoisuuksia. Valmiste on myös edullisempi.

15

Esillä olevan keksinnön mukainen valmiste käsittää edullisesti 1 - 300 mg asetalehydiä sitovaa ainetta, edullisemmin määrä on 1 - 250 mg, vielä edullisemmin 1 - 200 mg, vieläkin edullisemmin 1 - 150 mg, edullisimmin 1 - 100 mg. Suuremmat määrät ovat erityisesti edullisia, kun kohteena on sitoa asetalehydiä pitkän ajan kuluessa suussa tai mahalaukussa tai jos tarkoituksena on sitoa sekä tupakasta että alkoholista muodostuvaa asetalehydiä. Suurempia vaikuttavan aineen määriä voidaan käyttää etenkin mahalaukussa, jossa asetalehydiä sitovien yhdisteiden mausta johtuvia ongelmia ei ole. Tällöin koostumuksen annosyksikkö sisältää edullisesti 50 - 500 mg asetalehydiä sitovaa ainetta, edullisemmin asetalehydiä sitovaa ainetta on 50-300 mg ja edullisimmin 100-200mg.

20

25

Mahalaukussa kysteiiniä vapauttavat valmisteet voivat tyypillisesti sisältää asetalehydiä sitovaa ainetta, 200 - 500mg/kapseli.

Keksinnön edullisen suoritusmuodon mukaisesti esillä olevan keksinnön mukainen etenkin suussa käytettävä valmiste käsittää 1 - 50 mg, edullisemmin 5 - 30 mg, enemmän ja enemmän edullisesti 5 - 10 mg, tai jopa 1 - 5 mg, tyypillisesti 10 - 20 mg, tai 1 - 20 mg, joissakin suoritusmuodoissa 15 - 20 mg asetalehydiä sitovaa ainetta tai aineita. Aineiden määrä voi edullisesti olla suurempi, jos valmistetta pidetään kiinnitettynä tupakkatuotteeseen tupakoinnin aikana verrattuna siihen, kun valmiste laitetaan suuhun, kun tupakointi aloitetaan.

30

35

Esillä olevan keksinnön piirissä ovat edellä kuvattujen valmisteiden lisäksi myös muut valmisteet ja koostumukset, joita käytetään tupakkatuotteiden kanssa, jotka kykenevät vapauttamaan asetalehydiä sitovia aineita sylkeen tupakoinnin aikana. Esimerkiksi

patenttijulkaisussa WO 2006/037848 on kuvattu suussa pidettäviä tupakkatuotteen käytön aikana asetaldehydiä sitovaa yhdistettä vapauttavia koostumuksia. Koostumus, joka käsittää tehokasta ainetta (aineita), voidaan myös esimerkiksi väkevöittää ja/tai kuivata ja/tai kyllästä tupakkatuotteeseen, suodattimeen tai pidikkeeseen kuten on kuvattu edellä mainitussa patenttihakemusjulkaisussa.

Kyllästetty suodatin voi olla myös erillään tupakkatuotteesta ja voidaan esimerkiksi kiinnittää tupakkatuotteeseen tai sijoittaa tupakkatuotteen pidikkeeseen kuten on kuvattu patenttihakemuksessa WO 2006/037848.

Asetaldehydiä sitovien aineiden määrä voi näissä sovelluksissa olla edullisesti suurempi kuin suussa pidettävässä valmisteessa. Asetaldehydiä sitovien aineiden määrä voi olla suurempi kuin 5 mg, edullisesti enemmän kuin 10 mg, edullisemmin enemmän kuin 20 mg, edullisimmin enemmän kuin 30 mg, vielä edullisemmin enemmän kuin 50 mg yhtä tupakkatuotetta tai suodatinta tai pidikettä kohti. Pienemmät määrät ovat edullisia, jos koostumus on väkevöitetty ja/tai kuivattu ja/tai kyllästetty vain suodattimen, tupakkatuotteen tai pidikkeen pinnalle.

Vaikuttavan aineen (aineiden) lisäksi koostumus voi käsittää:

1. farmaseuttisesti hyväksyttäviä laimennusaineita (täyteaineita, jatkoaineita), 2. makeutusaineita, kuten sokereita ja sokerialkoholeja, 3. aromiaineita ja 4. liukuaineita/liukasteita. Sokerit voivat käsittää esimerkiksi sakkaroosia, fruktoosia tai glukoosia tai näiden yhdistelmää. Sokerialkoholit voivat käsittää mannitolia, sorbitolia, maltitolia, laktitolia, isomaltia tai ksylitolia tai näiden yhdistelmää. Edullisesti yksikään lisäaineista ei reagoi muiden valmisteessa olevien aineosien kanssa. Edullinen makeutusaine on mannitoli, koska se ei ole erittäin makea ja sen määrä valmisteessa voi olla melko suuri, ja niinpä se toimii samaan aikaan laimennusaineena.

Aromiaineet voivat käsittää esimerkiksi viherminttua, piparminttua, mentolia, sitrushedelmää, eukalyptusta tai anikseniementä tai näiden yhdistelmää.

Valmiste voi käsittää myös muita aineosia, kuten aineita oraalisesta pahanhajaisuudesta, aineita, jotka toimivat hengityksen raikastimina ja/tai aineina hammaskariksen estämiseksi, tai valmiste voi käsittää vitamiineja. Valmiste voi käsittää myös aineita syljen erittymisen lisäämiseksi. Näiden lisäaineosien ei kuitenkaan pitäisi estää asetaldehydiä sitovan aineen nopeaa vapautumista sylkeen. Kuten tässä aikaisemmin on kuvattu, valmisteen pitäisi vapauttaa asetaldehydiä sitovaa ainetta niin tehokkaasti, että oleellinen

määrä asetaldehydiä sitoutuu sylkeen, ennen kuin asetaldehydi vaikuttaa suussa olevan limakalvon soluihin.

- 5 Esillä olevan keksinnön erään edullisen suoritusmuodon mukaisesti valmiste (esimerkiksi yksi tabletti) voi käsittää tai koostua oleellisesti seuraavista:

Asetaldehydiä sitovaa ainetta (aineita)	1 – 50 mg
Laimennusainetta (-aineita)/Makeutusainetta (-aineita)	50 – 750 mg
Aromiainetta (-aineita)	q.s.
Liukuainetta (-aineita) (0,5 – 3 paino-%)	5 – 25 mg

Valmiste voi olla imeskelytabletti, joka käsittää:

Asetaldehydiä sitovia aineita	1 – 50 mg
Sokeria tai sokerialkoholia, kuten mannitolia	50 – 750 mg
Aromiainetta	q.s.
Magnesiumstearaattia	5 – 25 mg

10

Koostumus valmistetaan sekoittamalla jauhemainen massa ja puristamalla se imeskelytableteiksi hyvin tunnetuilla menetelmillä.

- 15 Jos asetaldehydiä sitovien aineiden määrää suurennetaan, laimennusaineen (-aineiden)/makeutusaineen (-aineiden) ja aromiaineiden määrää voidaan myös suurentaa, koska asetaldehydiä sitovien aineiden maku pitää naamioida.

Esillä olevan keksinnön toisen edullisen menetelmän mukaisesti valmiste voi käsittää tai koostua oleellisesti seuraavista:

20

Asetaldehydiä sitovia aineita	1 – 50 mg
Kumiperusaine, joka käsittää makeutus- tai muita aineita	500 – 1500 mg
Aromiainetta	q.s.
Liukuainetta (0,5 – 3 paino-%)	5 – 30 mg

- 25 Kumiperusaine, joka voi käsittää lääkepurukumeja (Morjaria, Y. et al., Drug Delivery Systems & Sciences, vol. 4, no 1, 2004.), joka käsittää luonnollisia tai synteettisiä elastomeerejä, pehmittimiä, vahoja ja lipidejä. Luonnolliset kumiperusaineet, joihin kuuluvat luonnonkautsu ja savustettu luonnonkumi, ovat FDA:n sallimia. Nykyaikaiset kumiperusaineet ovat kuitenkin enimmäkseen synteettisiä ja niihin kuuluvat

- styreenibutadieenikumi, polyetyleni ja polyvinyyliasetaatti. Kumiperusaine muodostaa 15 - 40 % purukumista. Jäljellä oleva koostuu lääkkeestä, sokerista, makeutusaineista, pehmittimistä, aromiaineista ja väriaineista. Suurin osa purukumipohjaisista lääkkeen annostelujärjestelmistä valmistetaan käyttämällä tavanomaisia menetelmiä. Suoraan puristettavat jauhemaiset kumit ovat kuitenkin nykyaikaisia vaihtoehtoja
- 5 lääkepurukumeille. Pharmagum on yhteen puristettava uusi kumijärjestelmä. Se on polyoli(e)n ja/tai sokerien seos kumiperusaineen kanssa. Formulaatio, joka sisältää Pharmagum-kumeja voidaan puristaa yhteen kumitabletiksi käyttämällä tavanomaisia tablettipuristimia. Valmistusmenetelmä on nopea ja halpa. Kumiperusaineen määrä, joka
- 10 käsittää makeutusaineita, voi olla valmisteessa 50 – 500 mg, edullisesti 500 – 1500 mg.

Pharmagum S sisältää kumiperusainetta ja sorbitolia, Pharmagum M sisältää kumiperusainetta, mannitolia ja isomaltia.

- 15 Valmiste voi olla purukumi, joka käsittää:

Asetaldehydiä sitovia aineita	1 - 50 mg
Pharmagum S:ää	500 - 1500 mg
Aromiainetta	q.s.
Magnesiumstearaattia (0,5 –3 paino-%)	5 – 30 mg

Koostumus valmistetaan sekoittamalla jauhemassa ja puristamalla se purutableteiksi.

- 20 Valmiste voi olla bukkalitabletti, joka käsittää:

Asetaldehydiä sitovia aineita	1 -50 mg
Ionisoimattomia makromolekyylejä	5 – 25 mg
Ionisoivia makromolekyylejä	2 – 10 mg
Aromiainetta (-aineita)	q.s.
Liukuaineita	0,5 - 3 paino-%

- 25 Ionisoimattomiin makromolekyyleihin kuuluvat esimerkiksi metyyliiselluloosa (MC), hydroksipropyliiselluloosa (HPC) ja hydroksipropyylimetyyliiselluloosa (HPMC) ja polyetyleeniglykoli (PEG). Ionisoiviin polymeereihin kuuluvat esimerkiksi natrium karboksimeetyyliiselluloosa (NaCMC), algiinihappo, natriumalginaatti, kitosaani, polykarbofili (Noveon™) ja karbomeeri (Carbopol™).

Valmiste voi olla myös kielenalainen tabletti, joka käsittää tai koostuu oleellisesti seuraavista:

Asetaldehydiä sitovia aineita	1 - 50 mg
Laimennusainetta (-aineita)/Makeutusainetta (-aineita) q.s.	50 – 500 mg
Aromiainetta (-aineita)	q.s.
Liukuaineita	0,5 – 3 paino-%

- 5 Laimennusaineisiin kuuluvat esimerkiksi laktoosi, kalsiumfosfaatit, tärkkelys, karboksi-metyyliselluloosa, hydroksimetyyliselluloosa. Makeutusaine voi olla esimerkiksi mannitoli tai ksylitoli.

- 10 Keksinnön yhden edullisen suoritusmuodon mukaisesti saadaan aikaan keksinnön mukaiset valmisteet välinesarjassa, joka käsittää:

- lukuisia sikareita tai savukkeita, ja
 - lukuisia valmisteita, jotka käsittävät asetraldehydiä sitovaa ainetta tai aineita määrässä, joka kykenee sitomaan asetraldehydiä syljistä tupakoinnin aikana oleellisesti tasolle, jolla
- 15 asetraldehydi oli ennen tupakointia.

Edullisesti valmiste kykenee sitomaan asetraldehydiä syljistä ainakin yhden, mahdollisesti 1, 2 tai 3 savukkeen tai sikarin polttamisen aikana.

- 20 Välinesarja voi käsittää sikareita tai savukkeita varten olevan tupakkapakkauksen tai laatikon kytkettynä valmisteita varten olevaan toiseen laatikkoon tai pakkaukseen. Sikarit tai savukkeet ja valmiste voivat olla samassa tai erillisessä pakkauksessa tai laatikossa. Kaksi pakkausta tai laatikko voivat olla erillisiä tai yhdistettyjä. Edullisesti välinesarja käsittää oleellisesti saman tai suuremman määrän valmisteita kuin sikareita ja savukkeita.
- 25 Sikareiden tai savukkeiden määrä pakkauksessa on edullisesti vähintään 10, tyypillisesti vähintään 20, joissain tapauksissa vähintään 30, tyypillisesti 20 – 40 tai 20 – 50 sikaria tai savuketta.

- 30 Keksinnön toisen edullisen suoritusmuodon mukaisesti valmiste voidaan kiinnittää tupakkatuotteeseen, kuten sikariin, savukkeeseen, pidikkeeseen tai piippuun. Valmiste voi olla missä tahansa sopivassa muodossa, kuten puru- tai imeskelytablettina, bukkaalitablettina, kielenalaisena tablettina, makeisena, pastillina, lääketablettina, purukumina, kapselina, rakeina tai geelinä. Valmiste voi olla minkä tahansa sopivan

muotoinen, kuten pyöreä, soikea, kupera, naulamainen, sylinterimäinen, kapselimainen, rengasmaisen tai suorakulmainen.

5 Keksinnön yhden edelleen edullisen suoritusmuodon mukaisesti valmiste voidaan kiinnittää sikariin, savukkeeseen, pidikkeeseen tai piippuun irrotettavalla tavalla. Tupakan polttamisen aloittava henkilö voi irrottaa valmisteen tupakkatuotteesta käsin, hampailla tai jollakin muulla tavalla, ja pureskella, imeskellä tai pitää valmistetta suussa, esimerkiksi kielen alla tai posken ja ikenen välillä, siten että pidetään valmiste kosketuksissa syljen kanssa.

10

Asetaldehydiä sitovien koostumusten antaminen

15 Tupakoinnin seurauksena sylkeen muodostuneen asetaldehydin pitoisuutta voidaan vähentää siten, että tupakoinnin yhteydessä valmiste, edullisesti yksi tai kaksi valmistetta samaan aikaan, laitetaan suuhun, kielen alle tai poskeen, tai posken ja ikenen väliin esimerkiksi, joka sopivalla ja edullisesti vakionopeudella vapauttaa kysteiiniä tai muuta asetaldehydiä sitovaa ainetta, jolla on oleellisesti sama vaikutus kuin kysteiinillä jatkuvasti ja edullisesti, kunnes yksi tupakkatuote on käytetty. Kun aloitetaan seuraava tupakkatuote, uusi asetldehydiä sitova valmiste laitetaan suuhun. Keksinnön edullisen suoritusmuodon 20 mukaisesti valmiste kykenee myös pienentämään syljen asetaldehydipitoisuutta yhden sikarin, savukkeen tai piipun polttamisen aikana tasolle, jolla asetaldehydi oli ennen tupakointia.

25 Asetaldehydiä sitovan valmisteen käyttö toistetaan niin monta kertaa kuin uusi tupakkatuote aloitetaan. On edullista, jos valmiste laitetaan suuhun jo ennen uuden sikarin, savukkeen tai piipun aloittamista.

30 Esillä olevan keksinnön edullisen suoritusmuodon mukainen valmiste kykenee vapauttamaan asetaldehydiä sitovaa ainetta sylkeen suussa vallitsevissa olosuhteissa alle 30 minuutin sisällä ja edullisesti alle 15 minuutin sisällä ajankohdasta, kun valmiste saatetaan kosketuksiin syljen kanssa. Niinpä asetaldehydiä sitovia aineita vapautuu 0 – 5 minuutin sisällä, edullisemmin 0 – 10 minuutin sisällä, edullisimmin 0 – 15 minuutin sisällä ajankohdasta, kun valmiste saatetaan kosketuksiin syljen kanssa. Asetaldehydiä 35 sitovien aineiden vapautuminen kestää edullisesti oleellisesti yhden sikarin tai savukkeen polttamisen ajan, so. todellisen tupakoinnin ajan ja muutaman minuutin pidempään.

Suussa pitkän ajan kuluessa vaikuttava valmiste

Tupakoinnin tai alkoholin juomisen aikana voidaan käyttää suussa hitaasti asetaldehydiä vapauttavaa ainetta vapauttavia koostumuksia, joita on kuvattu patenttihakemuksessa WO02/36098. ”Vaikuttavan aineen pitkitetty vapautuminen” tarkoittaa sitä, että ainetta vapautuu vähintään 30 minuutin, edullisesti vähintään 120 minuutin, edullisimmin yli 5 neljän tunnin ajan. Keksinnön mukaisilla koostumuksilla päästään jopa 4 – 8 tunnin mittaisiin vaikuttavan aineen vapautumisaikoihin. Edullisesti yhdistettävä vapautuu suun olosuhteissa 15 - 25 mg tunnissa. Keksinnön mukaisia valmisteita voidaan asettaa suuhun 1-2 kerralla ja ne voidaan vaihtaa uusiin 4 - 10 tunnin välein, edullisimmillaan 6 - 8 tunnin välein.

10

Mahassa vaikuttava valmiste

”Mahassa paikallisesti vaikuttava pitkävaikutteinen valmiste” tarkoittaa kaikkia monoliittisia tai lukuisista pienistä osia (rakeita) sisältäviä tabletteja tai kapseleita tai 15 rakeita sellaisenaan, jotka mahanesteen vaikutuksesta kostuessaan tarttuvat mahan limakalvoon tai muodostavat mahan sisällössä kelluvan geelin, tai ovat sen muotoisia tai kokoisia, että niiden mahassa viipymisaika pitkittyy ja mahdollistaa näin lääkeaineen pitkitetyn vapautumisen ja paikallisen vaikutuksen mahassa. Mahassa paikallisesti vaikuttava pitkävaikutteinen valmiste voi olla myös esimerkiksi suun kautta nautittava 20 nestemäinen valmiste (mikstuura), joka fysikaaliselta rakenteeltaan on geeli. Mahassa paikallisesti ja pitkäaikaisesti vaikuttavia valmisteita on kuvattu esimerkiksi patenttijulkaisussa WO 02/36098.

Mahassa vaikuttava valmiste käsittää edullisesti myrkyttömän kantajan, joka vaikuttaa 25 siihen, että vaikuttava aine vapautuu pitkitetysti mahassa. Pitkitetyllä vapautumisella tarkoitetaan vaikuttavien aineiden vapautumista mahan olosuhteissa vähintään 30 minuutin ajan. Edullisesti vaikuttavat aineet vapautuvat 0,5 – 8 tunnin ajan, tyypillisesti 2 – 6 tunnin, tavallisesti 2 – 4 tunnin ajan.

Keksinnön eräiden edullisten suoritusmuotojen mukaisesti valmisteen annostelu voidaan 30 uusia 4 – 10 tunnin välein, edullisesti 6 – 8 tunnin välein.

Mahassa toimiva koostumus voi olla valmisteen muodossa, joka on tabletti, kapseli, rae, jauhe tai tabletti tai kapseli, joka sisältää rakeita tai jauhetta. Koostumus voi olla monoliittisen tai moniosaisen valmisteen muodossa, kuten tabletti tai kapseli tai rae.

Yksittäinen annos valmistetta voi olla tabletti tai kapseli tai sopiva määrä rakeita tai tabletti 35 tai kapseli, joka sisältää rakeita tai jauhetta.

On edullista, jos valmiste on muodossa, jonka halkaisija on vähintään 7 mm, edullisesti 8 - 15 mm, edullisemmin 11 - 15 mm. Tämä helpottaa valmisteen pysymistä mahassa riittävän ajan vaikuttavien aineiden hitaan vapautumisen varmistamiseksi.

Edullisesti mahassa valmisteesta vapautuvien aineiden määrä on 40-80 mg tunnissa.

- 5 Kantajan tehtävänä valmisteessa on aikaansaada vaikuttavan aineen pitkittynyt vapautuminen mahan olosuhteissa.

Keksinnön yhden edullisen suoritusmuodon mukaisesti koostumus käsittää kantajan, joka ei liukene tai liukenee huonosti mahan olosuhteissa. Vaihtoehtoisesti koostumus voi olla päällystetty veteen liukenemattomalla kalvolla.

- 10 Keksinnön erään toisen suoritusmuodon mukaisesti kantaja voi muodostaa mahassa geelin, joka kelluu mahan sisällössä.

Keksinnön erään kolmannen suoritusmuodon mukaisesti koostumus voi olla nestemäisen valmisteen muodossa, joka valmiste otetaan suun kautta (oraalinen mikstuura), jonka fysikaalinen muoto on geeli.

- 15 Keksinnön erään neljännen suoritusmuodon mukaisesti valmiste voi tarttua mahan limakalvoon.

Keksinnön erään edullisen suoritusmuodon mukaisesti koostumus käsittää kantajan, joka ei liukene mahan olosuhteissa. Kantaja voi olla esimerkiksi polymeeri, kuten metakrylaattipolymeeri, esimerkiksi Eudragit RS tai S, tai etyyliiselluloosa.

- 20 Koostumus voi käsittää aineita, jotka on valittu joukosta, joka käsittää yhden tai useamman asetaldehydiä sitovan yhdisteen, polymeerin, joka ei liukene mahassa ja täyteainetta.

Koostumus käsittää edullisesti asetaldehydiä sitovaa yhdistettä (tai yhdisteitä) 1 - 40 p-%, edullisesti 5 - 40 p-%, edullisemmin 10 - 30 p-%. Tyypillisesti määrä on 20 - 25 p-%.

- 25 Koostumus käsittää edullisesti polymeerejä 10-50 p-% edullisesti 20 - 40 p-%, edullisemmin 20 - 30 p-%.

Koostumus käsittää edullisesti täyteaineita 20-70 p-%, edullisemmin 40 - 60 p-%, vielä edullisemmin noin 50 p-%

Keksinnön erään edullisen suoritusmuodon mukaisesti koostumus käsittää:

matriisirakeita, jotka eivät liukene mahassa. Koostumus voi käsittää esimerkiksi:

- | | |
|---|--|
| 30 Asetaldehydiä sitovaa tai sitovia yhdisteitä | 5 - 40 p-% (edullisesti 25 p-%) |
| Polymeeriä, joka ei liukene mahassa | 10 - 50 p-% (edullisesti 20 - 30 p-%) |
| Inertiä täyteainetta | 20 - 70 p-% (edullisesti 40 - 60 p-%) |
| Etanolia | q.s. |

Polymeeri, joka ei liukene mahassa voi olla mikä tahansa lääketieteellisyydessä yleisesti käytetty lisäaine (additiivi), kuten metakrylaattipolymeeri, esimerkiksi Eudragit RS tai S, tai etyyliiselluloosa (EC). Inertti täyteaine voi olla esimerkiksi dikalsiumvetyfosfaatti, mikrokiteinen selluloosa (MCC), tai muu vastaa ei-turpoava aine. Kiinteät aineet sekoitetaan ja kostutetaan etanolilla. Kosteaa seosta rakeistetaan käyttäen lääketieteellisyydessä yleisesti käytettyjä menetelmiä ja laitteita. Kuivattuja rakeita voidaan käyttää sellaisenaan tai ne voidaan jakaa annoksiksi, esimerkiksi kapselisiin.

Keksinnön erään edullisen suoritusmuodon mukaisesti koostumus käsittää matriisitabletteja, jotka eivät liukene mahassa. Koostumus voi käsittää esimerkiksi:

10 Asetaldehydiä sitovaa yhdistettä (tai yhdisteitä) 5 - 40 p-% (edullisesti 25 p-%)

Polymeeri, joka ei liukene mahassa 10 - 50 p-% (edullisesti 20 - 30 p-%)

Inertti täyteaine 20 - 70 p-% (edullisesti 20 - 50 p-%)

Polymeeri, joka ei liukene mahassa voi olla mikä tahansa lääketieteellisyydessä yleisesti käytetty lisäaine (additiivi), kuten metakrylaattipolymeeri, esimerkiksi Eudragit RS tai S, tai etyyliiselluloosa (EC). Inertti täyteaine voi olla esimerkiksi dikalsiumvetyfosfaatti, mikrokiteinen selluloosa (MCC), tai muu vastaava ei-turpoava aine. Kiinteät aineet voidaan sekoittaa ja seos rakeistaa käyttäen esimerkiksi etanolia tai hydrofiilista polymeeriliuosta. Rakeet puristetaan tableteiksi lääketieteellisyydessä hyvin tunnetuilla menetelmillä ja laitteilla. Vaikuttavien aineiden vapautuminen perustuu nyt vesiliukoisten vaikuttavien aineiden diffuusioon tablettimatriisiin muodostuneita huokosista.

Keksinnön erään edullisen suoritusmuodon mukaisesti koostumus voidaan suojata siten, että vaikuttavat aineet eivät vapaudu suussa. Rakeet, tabletit ja kapselit voidaan päällystää vesiliukoisella kalvolla, joka myös tehokkaasti peittää tai kätkee asetaldehydiä sitovien yhdisteiden maun.

25 Keksinnön vielä erään edullisen suoritusmuodon mukaisesti koostumus käsittää aineita, jotka valitaan joukosta, joka käsittää: yhden tai useamman asetaldehydiä sitovan yhdisteen, vesiliukoisen täyteaineen tai aineita ja huokoisen kalvon muodostavaa tai muodostavia aineita valmisteen päällystämiseksi.

30 Koostumus sisältää edullisesti asetaldehydiä sitovaa ainetta tai aineita 1 - 50 p-%, edullisesti 5 - 40 p-%, edullisemmin 20 - 50 p-%, vielä edullisemmin 20 - 30 p-%. Tyypillisesti määrä on noin 20 - 25 p-%.

Koostumus käsittää edullisesti täyteainetta tai -aineita 10-80 p-% edullisesti 40 - 80 p-%, edullisemmin 50 - 60 p-%.

Koostumus käsittää edullisesti houkoisen kalvon muodostavia aineita, kuten etyyliiselluloosaa ja hydroksipropyylimetyyliiselluloosaa. EC:n suhteellinen määrä HPMC:hen voi olla 3/2 - 7/3.

5 Valmiste, edullisesti tabletti, on päällystetty kalvolla, joka ei liukene vatsassa. Koostumus voi käsittää esimerkiksi:

Asetaldehydiä sitovaa yhdistettä tai yhdisteitä 1 - 50 p-% (edullisesti 20 - 50 p-%)

Vesiliukoista täyteainetta/aineita 50 - 80 p-% (edullisesti 30 - 60 p-%)

Huokoista kalvoa muodostavaa ainetta/aineita q.s.

10 Vesiliukoinen täyteaine voi olla esimerkiksi laktoosi tai joku muu lääketeollisuudessa yleisesti käytetty vesiliukoinen täyteaine. Kiinteät aineet sekoitetaan ja seos puristetaan tableteiksi lääketeollisuudessa yleisesti käytettyjen menetelmien ja laitteiden avulla. Huokoinen kalvo voidaan valmistaa vesiliukoisesta polymeeristä, kuten hydroksipropyylimetyyliiselluloosa (HPMC) ja veteen liukenemattomasta polymeeristä, kuten
15 etyyliiselluloosa (EC). Kalvon muodostavien aineiden suhteelliset osuudet, esimerkiksi EC ja HPMC, voivat olla 2-5 osaa EC ja 1-2 osaa HPMC. Mahan olosuhteissa vesiliukoinen polymeeri liukenee ja veteen liukenemattomaan polymeeriin muodostuu huokosia. Vaikuttavien aineiden vapautuminen perustuu nyt vesiliukoisten vaikuttavien aineiden
20 diffuusioon kalvoon muodostuneiden huokosten kautta. Kalvon muodostavat aineet myös naamioivat tai kätkevät tehokkaasti asetaldehydiä sitovien yhdisteiden maun.

Keksinnön erään edullisen suoritusmuodon mukaisesti valmiste voi olla HPMC-kalvolla päällystetty tai kovagelatiini- tai HPMC-kapselin tai muun valmisteen sisällä.

The preparation may comprise the substances intended for a preparation for binding acetaldehyde in the stomach. Optionally the preparation may be in the form of a capsule,
25 such as HPMC capsule or gelatine, particularly hard gelatine.

Koska asetaldehydiä muodostuu myös esimerkiksi paksussa suolessa etenkin alkoholin juomisen yhteydessä, on eduksi, jos koostumus on siten suojattu, että vaikuttavat aineet tai osa niistä vapautuu vasta paksussa suolessa. Sopivia valmisteita on kuvattu esimerkiksi patenttijulkaisussa WO 02/36098.

30 Käyttökelpoisia enteropolymeereja näissä valmisteissa ovat esimerkiksi hydroksipropyylimetyyliiselluloosaftalaatti-laadut, hydroksipropyylimetyyliiselluloosa-sasukkinaatti-laadut tai hydroksipropyylimetyyliiselluloosa-asetatisukkinaatti (HPMC-AS)-laadut tai vastaavat, joita myydään kauppanimellä Aqoat™, erityisesti Aqoat AS-HF™, selluloosa-asetatiftalaatti (CAP)- laatu, jota myydään kauppanimellä
35 Aquateric™, ja metyylihappojohdannainen, metakryylihappometyylimetakrylaattikopolymeerit, laadut, joita myydään erityisesti kauppanimellä Eudragit-S™ edullisesti.

Sopivia valmisteita on kuvattu esimerkiksi patenttihakemuksessa PCT/FI2007/050287 ja PCT/FI2007/050288.

Tupakkatuotteeseen liitettävä kappale

5

Keksinnön mukaisesti yhdisteitä, jotka kykenevät sitomaan asetaldehydejä, imeytetään vesiliuoksena tai muulla tavalla kiinnitetään materiaaliin, joka pakataan tupakkatuotteeseen liitettäväksi tarkoitettuun kappaleeseen. Kun kappale liitetään tiiviisti tupakkatuotteen imupäähän, tupakan savu kulkee kappaleen läpi ja kappaleen sisällä oleva materiaali, joka sisältää asetaldehydejä sitomaan kykeneviä yhdisteitä, sitoo asetaldehydejä tupakan savusta siten, että asetaldehydien pitoisuus ei pääse nousemaan suussa ja syljessä haitallisen korkeaksi. Koska asetaldehydejä sitomaan kykenevät yhdisteet sitovat asetaldehydejä vesifaasissa, materiaalin, joka sisältää asetaldehydejä sitovia yhdisteitä, pitää olla tupakoinnin alkaessa riittävän kosteata, jotta sitomisreaktio tapahtuisi.

15

Esillä olevan keksinnön yhden edullisen suoritusmuodon tarkoituksena on tarjota etenkin sellainen ratkaisu, jonka ansiosta tupakkatuotteeseen liitettävän kappaleen kyky sitoa haitallisia asetaldehydejä säilyy tuotteen säilytyksen aikana.

20

Keksinnön edullisen suoritusmuodon mukaisesti asetaldehydejä sitomaan kykenevät yhdisteet imeytetään huokoiseen materiaaliin vesiliuoksena ja materiaalin vesipitoisuus pyritään säilyttämään riittävän korkeana siihen asti, kunnes filteri materiaaleineen otetaan käyttöön. Riittävän korkealla vesipitoisuudella tarkoitetaan tässä sitä, että materiaalissa olevat asetaldehydejä sitovat yhdisteet säilyvät toimintakykyisinä eli kykenevät sitomaan asetaldehydit terveydelle haitattomaan muotoon.

25

Keksinnön edullisen suoritusmuodon mukaisesti kosteus tupakkatuotteeseen liitettävän kappaleen sisältämässä materiaalissa säilytetään kosteussulkujen avulla. Kosteussulkujen avulla suojataan tupakkatuotteeseen liitettävä kappale osittain tai kokonaan.

30

Keksinnön toisen edullisen suoritusmuodon mukaisesti asetaldehydejä sitovia yhdisteitä sisältävä filterimateriaali pakataan säiliöön, joka on lisättävissä tupakkatuotteeseen liitettävän kappaleen sisään. Säiliö voidaan suojata osittain tai kokonaan kosteussulkujen avulla.

35

Keksinnön mukaisen aldehydejä sitomaan kykenevän filterin avulla tupakan, sikarin, piipun tai muun tupakkatuotteen savun sisältämistä aldehydeistä pystytään sitomaan

vähintään 60 %, tyypillisesti vähintään 80 %, edullisesti vähintään 85 %, edullisemmin vähintään 90 % ja edullisimmin vähintään 95%.

5 Asetaldehydejä sitovan filterin käyttö on yksinkertaista. Tupakkatuotteeseen liitetään suodattavaa materiaalia sisältävä kappale samalla tavalla kuin markkinoilla olevat imukkeet tai holkit. Keksinnön edullisen suoritusmuodon mukaisesti kappale on suojattu osittain tai kokonaan kosteussulkujen avulla. Kappaleen päistä poistetaan kosteussulut tai kappale poistetaan kosteussulkuna toimivasta pakkauksestaan. Filteri on heti toimintavalmis. Sovellusmuodoissa, joissa kappaleen sisältämä suodattava materiaali 10 sisältää riittävän määrän asetaldehydejä sitovia yhdisteitä, kappaletta voidaan käyttää useamman kuin yhden tupakkatuotteen käytön (tupakointikerran) aikana.

Keksinnön toisen edullisen suoritusmuodon mukaisesti kappaleeseen, kuten imuke tai holkki lisätään ennen käyttöä säiliö, joka sisältää asetaldehydejä sitovaa filterimateriaalia. 15 Säiliö on edullisesti suojattu osittain tai kokonaan kosteussulkujen avulla. Ennen käyttöä kosteussulut poistetaan ja säiliö viedään tupakkatuotteeseen liitettävän kappaleen sisälle.

Keksinnön mukaisia ratkaisuja tarkastellaan nyt kuvioiden 6 – 9 avulla.

Kuvio 6 esittää yhtä keksinnön mukaista tupakkatuotteeseen liitettävää kappaletta 1 ja 20 tupakkatuotetta 2. Kuvioissa 6A ja 6B kappale 1 ja tupakkatuote 2 ovat erillään, kuviossa 6C liitettynä toisiinsa. Kuviossa 6A kappale 1 ja tupakkatuote 2 on esitetty päältäpäin, kuvioissa 6B ja 6C poikkileikkauksena sivulta päin katsottuna. Tupakkatuotteeseen liitettäväksi tarkoitettu kappale 1 käsittää sylinterimäisen, molemmista päistään auki olevan ja sisältä olennaisesti onton tilan 13, joka kappale on sovitettavissa tiiviisti 25 tupakkatuotteen 2 imupäähän 12. Ollessaan sovitettuna tupakkatuotteeseen, kappaleen 1 molempien päiden pitää olla auki, niin että savu kulkeutuu kappaleen läpi tupakoinnin aikana. Kappaletta 1 voidaan kutsua myös holkiksi tai filteriksi. Kuviossa 2 esitetty tupakkatuote sisältää myös tavanomaisen filterin 14.

Tupakkatuotteeseen liitettäväksi tarkoitettun kappaleen 1 sisällä oleva tila 13 sisältää 30 huokoista materiaalia 3, johon on imeytetty vähintään yhtä asetaldehydiä sitovaa yhdistettä sisältävää vesiliuosta tai johon on muulla tavalla kiinnitetty vähintään yhtä aldehydiä sitovaa yhdistettä. Asetaldehydejä sitovia yhdisteitä sisältävää materiaalia voidaan kutsua tässä myös filterimateriaaliksi. Kappaleen 1 siinä päässä, joka on sovitettavissa tupakkatuotteen imupäähän 12 on tyhjä, materiaalista 3 vapaaksi jätetty tila 15.

35 Sovitettaessa kappale 1 tupakkatuotteeseen 2 tupakkatuotteen imupää 12 menee kappaleen 1 päässä olevan tyhjän tilan 15 sisälle siten, että sovitusalueen reuna 16 peittää tupakkatuotteen pään 12.

Materiaalin 3 pitää kappaleen suodattavan osan valmistuksen jälkeen olla kosteaa.

Materiaali on edullista kostuttaa 20 – 500 µl:lla, edullisemmin 50 – 250 µl:lla vettä tai jos asetaldehydejä sitovat yhdisteet sisältyvät vesiliuokseen, asetaldehydejä sitovaa ainetta sisältävää vesiliuosta. Vesiliuoksen määrä, joka tarvitaan materiaalin kostuttamiseen, riippuu luonnollisesti kappaleen (holkin) pituudesta ja materiaalin määrästä. Kappaleessa 1 olevan materiaalin 3 vesipitoisuus on säilytettävissä olennaisesti muuttumattomana kosteussulun tai sulkujen 4,5 avulla, jotka sulut ovat avattavissa tai poistettavissa ennen tupakoinnin aloittamista.

Keksinnön erään toisen sovellusmuodon mukaisesti filtterimateriaali kostutetaan ennen käyttöä. Tällöin kuitenkin on varmistuttava siitä, että filtterimateriaalissa olevat asetaldehydiä sitovat yhdisteet kykenevät säilyttämään reaktiokykynsä asetaldehydien kanssa kuivuessaankin. Keksinnön edullisen suoritusmuodon mukaisesti asetaldehydejä sitovat yhdisteet kiinnitetään filtterimateriaaliin vesiliuoksessa ja filtterimateriaalin kosteus säilytetään olennaisesti muuttumattomana siihen asti kunnes tupakkatuote ja siihen liitettävä filtterimateriaalia sisältävä kappale otetaan käyttöön.

Kuviossa 7 esitetään yhden keksinnön mukaisen ratkaisun mukainen kosteussulku 4, 5. Se on valmistettu olennaisesti ilmatiiviistä materiaalista, kuten alumiinifoliosta. Kosteussulku 4, 5 peittää kappaleen 1 kummankin pään.

Kuviossa 8 esitetyn keksinnön yhden edullisen suoritusmuodon mukaisesti kappale 1 voidaan varustaa lisäosilla 8, 9, jotka sisältävät ulokkeen 10, 11, joka puhkaisee kosteussulun 4, 5 kun lisäosat ovat paikoillaan. Lisäosat voivat olla sijoitettavissa tupakkatuotteen 2 imupäähän 12 siten, että kappale 1 jää tiiviisti toisiinsa liitettävissä olevien lisäosien 8 ja 9 väliin. Kun kosteussulut 4, 5 on puhkaistu auki ulokkeiden 10, 11 avulla, savu pääsee kulkemaan tupakkatuotteen 2 ja kappaleen 1 läpi.

Kuviossa 9 on esitetty keksinnön yhden edullisen suoritusmuodon mukainen pakkauslevy 16 kappaleiden 1 pakkaamiseksi. Kappale 1 pakataan muotoiltavasta materiaalista, kuten muovista tehdyn pakkauslevyn 16 syvennykseen 6, joka on muodoltaan edullisesti sellainen, että se myötäilee kappaleen 1 muotoa. Syvennys 6 voidaan peittää kosteussululla 17, jolloin kappale 1 jää syvennykseen 6 ilmatiiviiseen tilaan. Kappale 1 voidaan painaa ulos syvennyksestä 6 siten että kosteussulku 17 repeää tai kosteussulku 17 voidaan vetää pois kappaleen päältä. Samassa pakkauslevyssä 16 voi olla pakattuna useita kappaleita 1 omiin syvennyksiinsä 6.

Huokoinen materiaali 3, johon asetaldehydiä sitova yhdiste imeytetään tai muulla tavalla kiinnitetään, pakataan kappaleen 1 sisälle siten, että mahdollisimman suuri pinta pääsee kosketuksiin savun kanssa. Kuviossa 7 on esitetty keksinnön yhden edullisen suoritusmuodon mukainen pakkaustapa. Suoritusmuodon mukaisesti materiaali 7 pakataan

rullan muotoon käärittynä kappaleen 1 sisälle. Tällöin savu pääsee kulkeutumaan materiaalin 7 toisistaan vähän erillään olevien kerrosten 18 välistä ja materiaalissa oleva asetaldehydejä sitova yhdiste pääsee kontaktiin savussa olevien asetaldehydien kanssa. Keksinnön toisen edullisen suoritusmuodon mukaisesti selluloosa voidaan pakata

5 vanumaisena massana kappaleen 1 sisälle.

Tyypillisesti tupakkatuotteeseen liitettävissä oleva kappale on muodoltaan pitkänomainen, holkin/imukkeen muotoinen.

Kappaleen 1 sisällä on edullisesti säiliö 19, jonka sisälle huokoinen materiaali 3 ja asetaldehydiä sitovat yhdisteet pakataan. Säiliö on edullisesti muovin tapaista materiaalia.

10 Säiliö on muodoltaan ja kooltaan edullisesti sellainen, että se sopii kappaleen 1 sisälle. Säiliön ulkomitat voivat olla esimerkiksi 6-10 mm x 30-40 mm, tyypillisesti 8 mm x 35 mm.

Keksinnön erään edullisen suoritusmuodon mukaisesti säiliö 19 pakataan ja suojataan erikseen osittain tai kokonaan kosteussulkujen avulla. Säiliö voidaan liittää

15 tupakkatuotteeseen liitettävään kappaleen 1, kuten holkin tai imukkeen sisään ennen tupakoinnin aloittamista.

Huokoisena materiaalina voidaan käyttää esimerkiksi selluloosaa. Selluloosa voi olla esimerkiksi selluloosavanua tai suodatinpaperia tai jotain vastaavalla tavalla käyttäytyvää materiaalia. Materiaalin määrä voi olla yhtä holkkia tai sen sisällä olevaa säiliötä kohti 50-

20 200 mg, edullisesti 70 – 150 mg, tyypillisesti 90 – 120 mg. Huokoisen materiaalin määrä riippuu imukkeen tai holkin tai niiden sisällä olevan säiliön koosta ja myös siitä, kuinka suuri määrä asetaldehydiä sitovia yhdisteitä materiaaliin halutaan kiinnittää.

Vesiliuosta yhtä holkkia tai sen sisällä olevaa säiliötä kohti käytetään edullisesti 20 – 400 µl, tyypillisesti 50 – 250 µl. Vettä pitää olla sellainen määrä, että asetaldehydejä sitovat

25 yhdisteet ovat toimintakykyisiä.

Tupakkatuotteeseen liitettäväksi tarkoitettu kappale, kuten holkki, tai sen sisällä oleva säiliö sisältää asetaldehydiä sitovaa yhdistettä edullisesti sellaisen määrän, joka riittää vähintään yhden tupakkatuotteen savun sisältämien asetaldehydien sitomiseen. Edullisesti tämä määrä on 0,5 mg – 100 mg, tyypillisesti 10 – 50 mg. Suurempi määrä on edullinen etenkin silloin, kun kappaletta, esimerkiksi holkkia tai säiliötä käytetään useamman kuin yhden kerran.

30

On huomattava, että asetaldehydiä sitovat yhdisteet voivat sitoa myös muita tupakan savussa esiintyviä aldehydejä ja keksinnön mukaiset valmisteet, filterit ja holkit soveltuvat myös muiden aldehydien kuin asetaldehydinin sitomiseen.

”Aldehydit” tarkoittavat $C_1 - C_7$ aldehydejä, jotka voivat olla rakenteeltaan suoria, haarautuneita tai rengasmaisia hiilivetyketjuja. Ne voivat sisältää aldehydiryhmän lisäksi myös muita reaktiivisia ryhmiä sekä kaksois- tai kolmoissidoksia atomien välillä.

- 5 Pienimolekyylisiä aldehydejä ovat formaldehydi (C_1), asetaldehydi (C_2) ja kaksoissidoksen sisältävät akroleiini (C_3), ja krotonaldehydi (C_4). Näistä etenkin asetaldehydi on tärkeä. Aldehydeillä tarkoitetaan tässä niitä aldehydejä, joita esiintyy tupakkatuotteiden savussa.

- 10 Asetaldehydiä sitovaa yhdistettä sisältävällä vesiliuoksella tarkoitetaan myös sellaisia vesiliuoksia, jotka on puskuroitu, joiden happamuutta on säädetty ja/tai joihin on lisätty suoloja. Asetaldehydien sitomista ja niiden suodatusta tupakansavusta voidaan edistää esimerkiksi puskuroimalla tai säätämällä happamuutta hieman emäksiseen tai happamaan suuntaan lisäämällä vesiliuoksiin pieniä määriä suoloja.

- 15 Vaikka seuraavassa viittaammekin erityisesti asetaldehydiin, viittauksella tarkoitetaan myös muita tupakan savussa esiintyviä aldehydejä.

Keksinnön mukaisesti aldehydeistä, etenkin asetaldehydistä kemiallisesti sitomalla saadut yhdisteet ovat elimistössä haitattomia.

20

Esimerkit

Esimerkki 1

- 25 Valmistettiin imeskelytabletti, joka käsittää:

Kysteiiniä	20 mg
Mannitolia (tai ekvivalenttia sokeria tai sokerialkoholia)	750 mg
Aromiainetta	q.s.
Magnesiumstearaattia	10 mg

Koostumus valmistettiin sekoittamalla jauhemainen massa ja puristamalla se imeskelytableteiksi.

- 30 **Esimerkki 2**

Imeskelytabletit valmistettiin, kuten esimerkissä 1, mutta ne käsittävät 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg ja 10 mg kysteiiniä.

Esimerkki 3

Valmistettiin purukumi, joka käsitti:

Kysteiiniä	20 mg
Pharmagum S:ää, M:ää tai C:tä	1000 mg
Aromiainetta	q.s.
Magnesiumstearaattia	20 mg

- 5 Koostumus valmistettiin sekoittamalla jauhemainen massa ja puristamalla se purukumeiksi. Valmistettiin toinen koostumus, joka käsitti 500 mg Pharmagum S:ää tai M:ää ja 20 mg magnesiumstearaattia.

Esimerkki 4

10

Valmistettiin bukkalitabletti, joka käsittää:

Kysteiiniä	20 mg
Methoceliä	25 mg
Karbopolia	7 mg
Aromiainetta	q.s.
Magnesiumstearaattia	2 mg

Koostumus valmistettiin sekoittamalla jauhemainen massa ja puristamalla se bukkalitableteiksi.

15

Esimerkki 5

Valmistettiin kielenalainen tabletti, joka käsittää:

Kysteiiniä	10 mg
Mannitolia	250 mg
Aromiainetta	q.s.
Magnesiumstearaattia	5 mg

- 20 Koostumus valmistettiin sekoittamalla jauhemainen massa ja puristamalla se kielenalaisiksi tableteiksi.

Esimerkki 6

Esimerkissä 1 valmistetun valmisteen testasi kaksi henkilöä. Koehenkilöiden syljen asetaldehydipitoisuus mitattiin ennen tupakointia ja sitten kun 5 minuutin jälkeen tupakoinnin aikana, se on 0 min, 5 min, 10 min ja 15 min sen jälkeen, kun koehenkilöt olivat aloittaneet tupakoinnin. Kummatkin koehenkilöt polttivat yhden savukkeen ja samaan aikaan kerättiin sylkeä heidän suustaan ja imeskelivät lumelääketablettia. Tupakointi kesti 5 min. Toisessa kokeessa koehenkilöt toistivat tutkimuksen imeskelemällä tablettia, joka sisälsi 20 mg kysteiniä.

Ennen tupakointia syljen asetaldehydipitoisuus oli hyvin pieni kummassakin koehenkilössä. Toisessa kokeessa asetaldehydipitoisuus oli laskenut ei-mitattavissa olevalle tasolle jo ensimmäisen 5 minuutin jälkeen.

Esimerkki 7

Viisi tupakoijaa (ikä $29 \pm 2,8$) osallistui tähän tutkimukseen, jossa poltettiin kolme savuketta (puhdistamisjaksot välissä). Kunkin savukkeen polttamisen aikana (5 minuutin ajassa) vapaaehtoiset imeskelivät sokkona tabletteja, jotka sisälsivät lumelääkettä, 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg tai 20 mg L-kysteiniä. Asetaldehydi analysoitiin sylkinäytteistä kaasukromatografisesti 0, 5, 10, 20 minuutin kohdalla tupakoinnin aloittamisesta.

L-kysteinitabletit (5 mg, 10 ja 20 mg) hävittivät täydellisesti tupakasta peräisin olevan asetaldehydin syljestä (katso kuvio 4). Keskimääräiset syljen asetaldehydipitoisuudet välittömästi tupakoinnin jälkeen olivat $191,2 \pm 48,5 \mu\text{M}$, $0 \mu\text{M}$, $0 \mu\text{M}$, $0 \mu\text{M}$ vastaavasti lumelääkkeen, 5 mg, 10 mg ja 20 mg L-kysteinitablettien kanssa.

Tutkimus osoitti, että jo 5 mg L-kysteiniä annettuna sulavalla tabletilla inaktivoi täydellisesti karsinogeenisen asetaldehydin syljestä tupakoinnin aikana. 1,25 mg:n L-kysteinitabletti alensi asetaldehydin määrän noin kolmannekseen verrattuna lumelääkkeeseen.

30

Esimerkki 8

Valmistetaan imeskelytabletteja, purukumia, bukkalitabletti ja kielenalaisia tabletteja, jotka käsittävät 5 mg L-kysteiniä.

35

Esimerkki 9

Kostutettu kysteiniinifilteri

Kokeissa käytetyt materiaalit

Tupakka:

Marlboro Punainen, Amer Tupakka

5 North State Plain, BAT

Punaisen Marlboron oma filteri poistettiin kokonaan tai jossain kokeissa tupakkaan jätettiin 2-3 mm pituinen alkuperäinen filteri.

10 Holkki:

Kokeissa käytettiin Denicotea:n valmiita kaupallisia holkkeja/imukkeita, www.denicotea.de. Holkeissa/imukkeissa käytettiin muovisia sylinterinmuotoisia ”säiliöitä”, joihin suodattava aine pakattiin. Säiliöiden alkuperäinen (nikotiinin poistoon tarkoitettu) sisältö poistettiin ja korvattiin tutkimuksessa käytetyllä materiaalilla. Säiliön ulkomitat olivat: halkaisija 8 mm ja pituus 35 mm.

15

Filfterimateriaali:

Selluloosavanu (n. 100 mg), filfteripaperi (Whattman),

Kaupalliset filterit: Smart (maahantuoja Altadia Finland Oy) ja Ventti (Philip Morris

20 Finland Oy),

Kysteiini

Kysteiini liuotettiin tislattuun veteen, 30 -180 mg L-Cysteine / 1 ml. Valmistaja Fluka, 30089.

25

Koejärjestelyt:

Muovisiin sylintereihin pakattu filfterimateriaali kostutettiin vesi-kysteiini-liuoksella (50 – 250 µl), ja näin valmistettu filfterisäiliö asetettiin Denicotea holkkiin. Tämän jälkeen koehenkilöt polttivat imukkeisiin asetetut savukkeet. Kokeisiin osallistujilta kerättiin sylkinäytteet tupakoinnin aikana ja syljessä oleva asetaldehydi analysoitiin kaasukromatografisesti, Perkin-Elmer, HS40, headspace Gas Chromatograph.

30

Tulokset:

Molemmilla tupakkamerkeillä saavutettiin samanlaiset tulokset:

35

- Vesi-kysteiini-liuoksella kostutettu filfterimateriaali poisti lähes kaiken asetaldehydinin syljestä (95%) (kuvio 5).

- Kysteiinifiltterin käytön yhteydessä syljestä mitattavat asetaldehydi-pitoisuudet laskivat merkittävästi alle asetaldehydin karsinogeenisuudelle asetetun kansainvälisen raja-arvon 100 μM .

- 5 - Suodatuskyky oli kysteiinin määrästä riippuvainen, Kuviossa 5 on esitetty kostutetun kysteiini-filtterin vaikutus syljen asetaldehydi-pitoisuuteen tupakoinnin aikana.

Tuloksista voitiin päätellä, että:

- Pelkkä filttierimateriaali ei suodata asetaldehydiä.
- 10 - Vedellä kostutettu filttteri ei suodata asetaldehydiä.
- Filttteri ja kiinteässä muodossa oleva kysteiini ei suodata asetaldehydiä.
 - Tulokset ovat yleistettävissä eri tupakkamerkeille, filttterin kanssa tai ilman filttteriä.
 - Kaupalliset filttterit eivät sido vettä eivätkä siten sovellu filttterimateriaaliksi.
 - Kysteiini-filttteriä ei ole edullista käyttää yhdessä tupakan alkuperäisen filttterin kanssa.
- 15 Tällöin savu ei virtaa normaalin kevyesti kahden filttterin läpi. Pieni osa alkuperäistä filttteriä on mahdollista säilyttää, jos kysteiinifilttterin oma materiaali on riittävän huokoista.

Esimerkki 10

Koehenkilöt nauttivat alkoholia 0,8 g/kg kehon painoa kohti. Tämän jälkeen koehenkilöt kiinnittivät N-asetyylikysteiniä 100 mg sisältävän hitaasti asetyylikysteiniä vapauttavan bukkaalitabletin ylähuulensa alle. Syljen asetaldehyditasot mitattiin 20 minuutin välein 320 minuuttiin asti. Tulokset on nähtävissä kuvassa 10. Asetyylikysteiniitablettia käyttäneillä asetaldehydipitoisuus oli kaiken aikaa alhaisempi, kuin lumelääkettä käyttäneillä.

Esimerkki 11

10

Koehenkilöiden annetaan tupakoida tai polttaa sikaria ja pitää samalla suussaan vähintään 0 ja 5 ja 10 mg kysteiniä sisältäviä purukumeja. Tupakointi toistetaan kysteiniipurukumi suussa 5, 10, 15, 20 ja 30 kertaa. Henkilöt raportoivat tupakan mielitekoa koskevista havainnoistaan joka kerta aloittaessaan uutta savuketta. Henkilöt eivät polta kokeen aikana savukkeita tai sikaria ilman asetaldehydiä sitovaa valmistetta. Henkilöt raportoivat 2 viikon välein vuoden ajan tupakointitottumuksistaan. Mikäli he ovat aloittaneet tupakoinnin uudelleen, heidät ohjataan aloittamaan kysteiniipurukumin käyttö joka kerta tupakoidessaan.

Esimerkki 12

Esimerkin 11 mukainen koejärjestely toistetaan siten, että käytetään yhtä aikaa asetaldehydiä sitovaa holkkia ja kysteiniivalmistetta suussa. Henkilöt raportoivat tupakointitottumuksistaan kuten edellisessä esimerkissä.

25

Esimerkki 13

Ei-hajoava matriisitabletti asetialdehydin sitomiseksi mahassa.

Suhteellinen koostumus käsittää:

	Koostumus	25 osaa
30	Eudragit RS	20-30 osaa
	Mikrokiteistä selluloosaa	20-50 osaa

Jauheseoksesta puristetaan tabletteja, jotka sisältävät 100 – 200 mg kysteiniä tavanomaisesti lääketeollisuudessa käytetyillä laitteilla. Tabletti on monoliittinen matriisitabletti, joka ei hajoa mahassa. Vaikuttava aine vapautuu ja liukenee mahanesteessä pitkittyneellä tavalla, mikä johtaa pitkittyneeseen asetaldehydinin sitomisvaikutukseen. Eudragit RS veteen liukenemattomana sitovana aineena voidaan korvata vastaavalla tavalla toimivilla farmaseuttisilla lisäaineilla (additiiveilla) (esimerkiksi etyyliiselluloosa).

35

Example 13.

Kalvolla päällystetty tabletti asetaldehydin sitomiseksi mahassa.

- 5 Farmaseuttiset formulaatit, jotka vapauttavat asetaldehydiä sitovia yhdisteitä pitkittyneellä tavalla mahassa voidaan valmistaa myös tabletteina, jotka on päällystetty huokoisella kalvolla. Koostumuksen ydin sisältää:

	Kysteiiniä	(20-50 osaa)	30 osaa
	Laktoosi		50-80 osaa
	Magnesiumstearaatti		1-2 osaa
10	Talkki		1-2 osaa

Jauheseoksesta puristetaan tabletteja ja päällystetään kalvolla käyttäen lääketeollisuudessa yleisesti käytettyjä tekniikoita, esimerkiksi:

	Etyyliselluloosa		2-5 osaa
15	Hydroksipropyylimetyyliselluloosa (HPMC)		1-2 osaa
	Etanoli		95 osaa

Maha-suolistokanavassa etyyliiselluloosa ei liukene, mutta HPMC liukenee muodostaen huokosia kalvoon ja päästäen kysteiinin vapautumaan tablettista pitkittyneesti.

20 Esimerkki 14

Ei-hajoavat rakeet asetaldehydiä sitovien yhdisteiden pitkittyneeksi vapautumiseksi mahassa

Suhteellinen koostumus sisältää esimerkiksi:

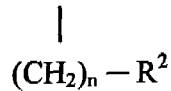
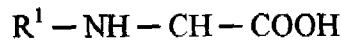
	Kysteiiniä		25 osaa
25	Eudragit RS tai etyyliiselluloosaa		20-30 osaa
	Mikrokiteistä selluloosaa		40-60 osaa
	Etanolia		q.s.

- 30 Jauhemaiset aineet sekoitetaan ja kostutetaan etanolilla lääketeollisuudessa yleisesti käytetyillä laitteilla. Kostutettu seos rakeistetaan ja kuivataan tunnetuilla menetelmillä. Jos tarpeen, muodostuneet matriisirakeet voidaan päällystää alhaisen molekyylipainon omaavalla hydroksipropyylimetyyliselluloosakalvolla kysteiinin maun peittämiseksi. Riittävä määrä rakeita, joka sisältää yhden kysteiiniannoksen (100-200 mg), voidaan jakaa gelatiinikapseleihin tai puristaa mikrokiteisen selluloosan kanssa esimerkiksi tableteiksi.

Patenttivaatimukset

- 5 1. Asetaldehydiä sitovien yhdisteiden käyttö koostumuksen tai tupakkatuotteeseen liitettävän asetaldehydiä sitomaan kykenevän osan tai kappaleen valmistamiseksi tupakka ja/tai alkoholiriippuvuuden vähentämiseksi.
- 10 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen käyttö alkoholinkäytön aiheuttamien krapulaoireiden vähentämiseen.
- 15 3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen käyttö, jossa
- (a) annetaan henkilölle, joka on riippuvainen tupakoinnista tai alkoholista, nautittavaksi asetaldehydiä sitomaan kykenevää yhdistettä sisältävä koostumus käytettäväksi yhtäaikaisesti tupakkatuotteesta ja/tai alkoholista nauttimisen kanssa ja/tai
- 20 (b) annetaan henkilölle, joka on riippuvainen tupakasta tai alkoholista sellainen tupakkatuote, johon liittyy osa tai kappale, joka sisältää yhdistettä, joka kykenee sitomaan asetaldehydiä tupakoinnin ja/tai alkoholin nauttimisen aikana tai yhteydessä, ja
- (c) annetaan henkilön tupakoida ja/tai juoda alkoholia, jolloin asetaldehydiä sitova yhdiste sitoo tupakkatuotteesta tai alkoholista syntyvän asetaldehydin ja estää näin harmaani-nimisen yhdisteen muodostumisen, ja
- 25 (d) toistetaan vaiheet (a) tai (b) tai molemmat yhtäaikaisesti ja (c) niin monta kertaa, että henkilön tupakointi ja/tai alkoholiriippuvuuden väheneminen johtaa tupakoinnin tai alkoholin nauttimisen lopettamiseen.
- 30 4. Jonkin patenttivaatimuksen 1 –3 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että tupakkatuotteella tarkoitetaan savuketta, sikaria tai piippua.
- 35 5. Jonkin patenttivaatimuksen 1 –4 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että käyttö käsittää vaiheen, jossa henkilölle kerrotaan tupakan tai alkoholin suuhun tai muualle ruoansulatuselimistöön tuottaman asetaldehydin aiheuttamasta karsinogeenisyydestä ja muista terveyshaitoista.

6. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että suussa pidettävä koostumus vapauttaa asetaldehydiä sitovaa yhdistettä ainakin yhden tupakkatuotteen nauttimisen ajan.
- 5 7. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että suussa pidettävä koostumus vapauttaa asetaldehydiä sitovaa yhdistettä vähintään 5 minuutin ajan.
8. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että suussa pidettävä koostumus sisältää 1 – 20 mg asetaldehydejä sitovaa yhdistettä.
9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että suussa pidettävä
10 koostumus vapauttaa asetaldehydiä sitovaa yhdistettä vähintään puoli tuntia.
10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että suussa pidettävä koostumus sisältää asetaldehydiä sitovaa yhdistettä vähintään 50 mg.
11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että henkilölle annetaan nautittavaksi alkoholin käytön yhteydessä tai niin kauan kuin alkoholia on veressä
15 mahassa vähintään 30 minuutin ajan asetaldehydiä sitovaa yhdistettä vapauttava valmiste.
12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että henkilölle annetaan valmiste 2-4 tunnin välein
13. Patenttivaatimuksen 11 tai 12 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että
20 henkilöllä on hapoton maha, Helicobakteeri-infektio tai henkilö käyttää mahahapon erityistä vähentäviä lääkeaineita.
14. Patenttivaatimuksen 3 mukainen tupakkatuotteeseen liitettävä osa tai kappale, t u n n e t t u siitä, että asetaldehydejä sitova yhdiste käsittää yhden tai useamman vapaan sulfhydryyli- ja aminoryhmän tai sulfoniryhmän.
- 25 15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen tupakkatuotteeseen liitettävä osa tai kappale, t u n n e t t u siitä, että osa tai kappale sisältää asetaldehydejä sitovaa yhdistettä 0,5 – 100 mg.
16. Jonkin patenttivaatimuksen 14 tai 15 mukainen osa tai kappale, t u n n e t t u siitä, että aldehydejä sitova yhdiste käsittää yhtä tai useampaa kaavan (I)



(I)

5

mukaista yhdistettä, jossa kaavassa

R^1 on vety tai asyyliryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia,

R^2 on sulfhydryyli- tai sulfoniryhmä ja

n on 1, 2, 3 tai 4,

10

tai näiden yhdisteiden suolaa.

15

17. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen osa, t u n n e t t u siitä, että asetaldehdejä sitova yhdiste valitaan ryhmästä: L-kysteini, D-kysteini, kysteinihappo, kysteiniglysiini, kystiini, treo- tai erytro- β -fenyyl-DL-kysteini, β -tetrametyleeni-DL-kysteini, metioniini, seriini, D-penisillamiini tai sen N-terminaalinen dipeptidi, semikarbatsidi, glutationi, pelkistynyt glutationi, β -merkptoetyleeniamiini, DL-homokysteini, DL-homokysteinihappo, N-asetyylikysteini, L-kysteinyyli-L-valiini, β - β -tetrametyleeni-DL-kysteini, kysteinyyli-glysiini, merkptoetyyliglysiini, kysteinihydrokloridi, tiamiinihydrokloridi, natriummetabisulfiitti, arginiini, glysiini, lysyiini, ammoniumkloridi, 1,4 ditiotreitoli, merkptaani, tai on jonkin näistä yhdisteistä suola.

20

18. L- tai D-kysteini, asetylkysteini, N-penisillamiini tai kysteiinin johdannaiset, jotka toimivat samalla tavalla kuin L- tai D-kysteini, tai näiden yhdisteiden suolat.

25

19. Menetelmä alkoholinkäytön aiheuttamien krapulaoireiden ja/tai tupakka ja/tai alkoholiriippuvuuden vähentämiseksi, jonka menetelmän mukaan

30

(a) annetaan henkilölle, joka on riippuvainen tupakoinnista tai alkoholista, nautittavaksi asetaldehdyä sitomaan kykenevää yhdistettä sisältävä koostumus käytettäväksi yhtäaikaaisesti tupakkatuotteesta ja/tai alkoholista nauttimisen kanssa ja/tai,

35

(b) annetaan henkilölle, joka on riippuvainen tupakasta tai alkoholista sellainen tupakkatuote, johon liittyy osa tai kappale, joka sisältää yhdistettä, joka kykenee sitomaan asetaldehdyä tupakoinnin ja/tai alkoholin nauttimisen aikana, ja

(c) annetaan henkilön tupakoida ja/tai juoda alkoholia, jolloin asetaldehdyä sitova yhdiste sitoo tupakkatuotteesta tai alkoholista syntyvän asetaldehydin ja estää näin harmaani-nimisen aineen muodostumisen, ja

- toistetaan vaiheet (a) tai (b) tai molemmat yhtäaikaisesti ja (c) niin monta kertaa, että henkilön tupakointi ja/tai alkoholiriippuvuuden väheneminen johtaa tupakoinnin tai alkoholin nauttimisen lopettamiseen.

5

20. Asetaldehydiä sitovien yhdisteiden käyttö tupakka ja/tai alkoholiriippuvuuden vähentämiseksi ja/tai alkoholinkäytön aiheuttamien krapulaoireiden vähentämiseksi.

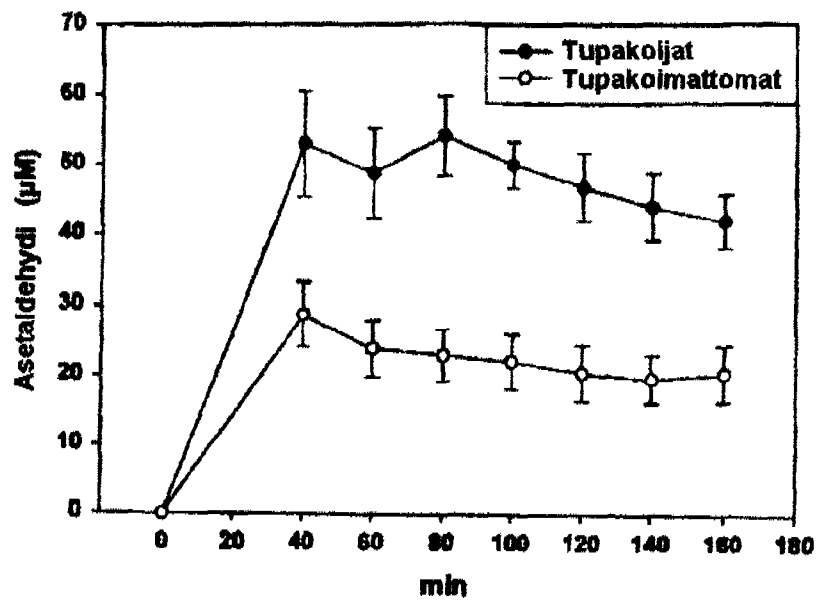


Fig. 1

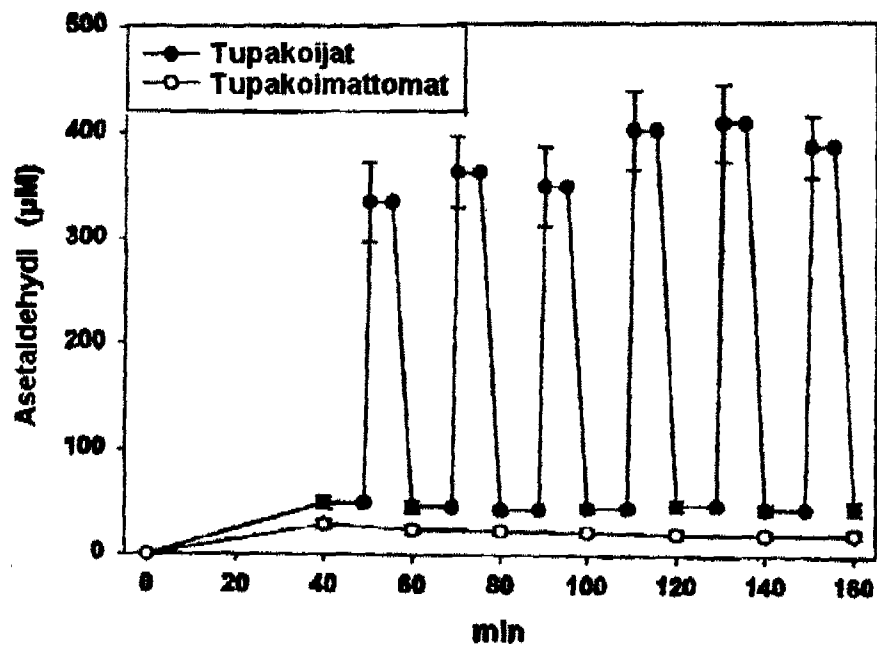


Fig. 2

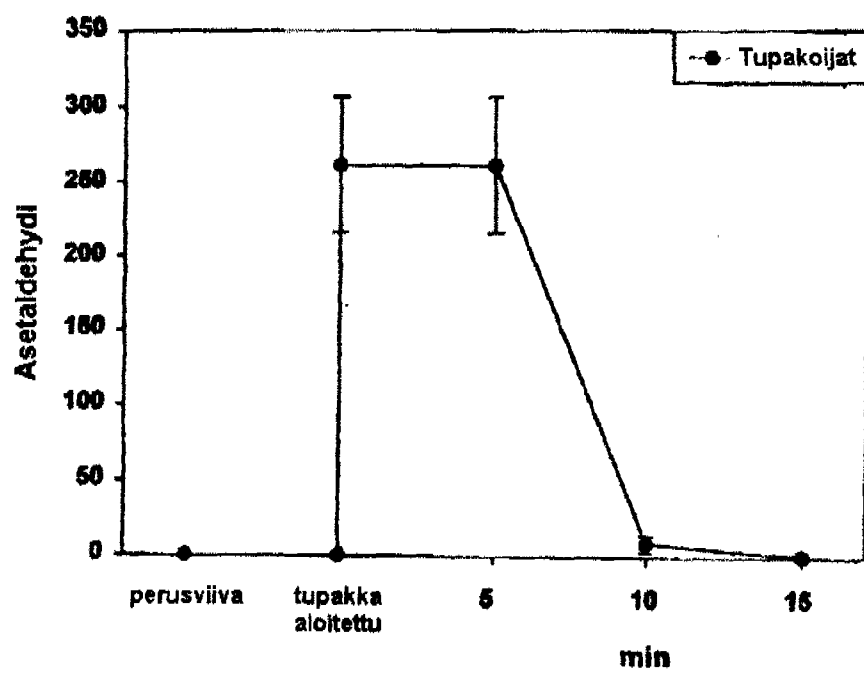


Fig. 3

Syljen asetaldehydi (SEM) tupakoinnin jälkeen lumelääkettä tai Hysteiniä sisältävän imeskelytabletin kanssa

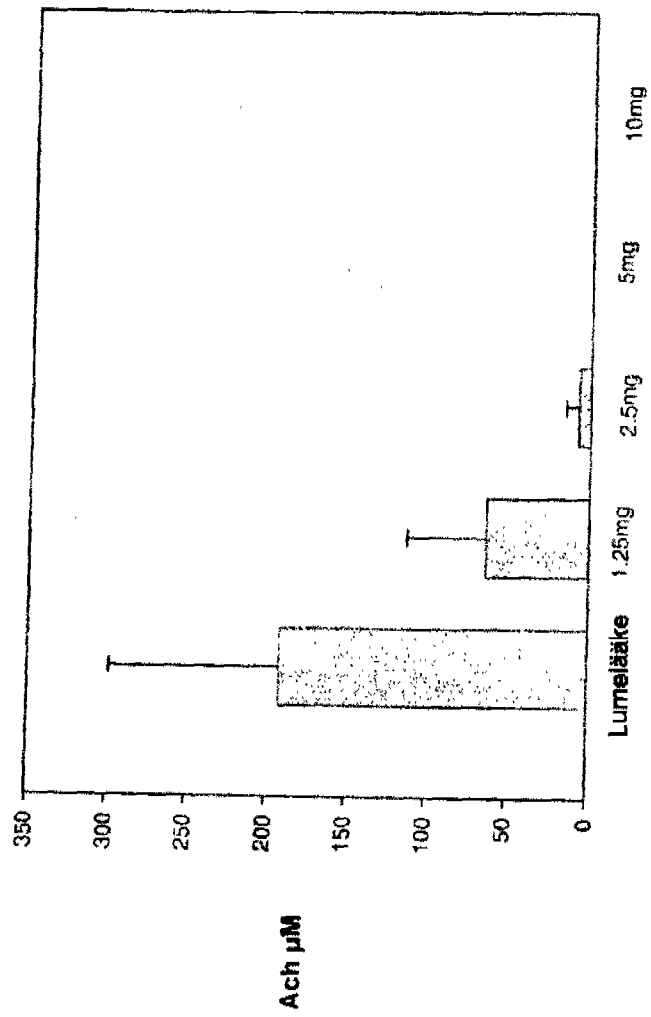


Fig. 4

Hysteiniipitoisuus

KOSTUTETUN KYSTEIINI-FILTTERIN VAIKUTUS
SYLJEN ASETALDEHYDI-PITOISUUTEEN TUPAKOINNIN AIKANA

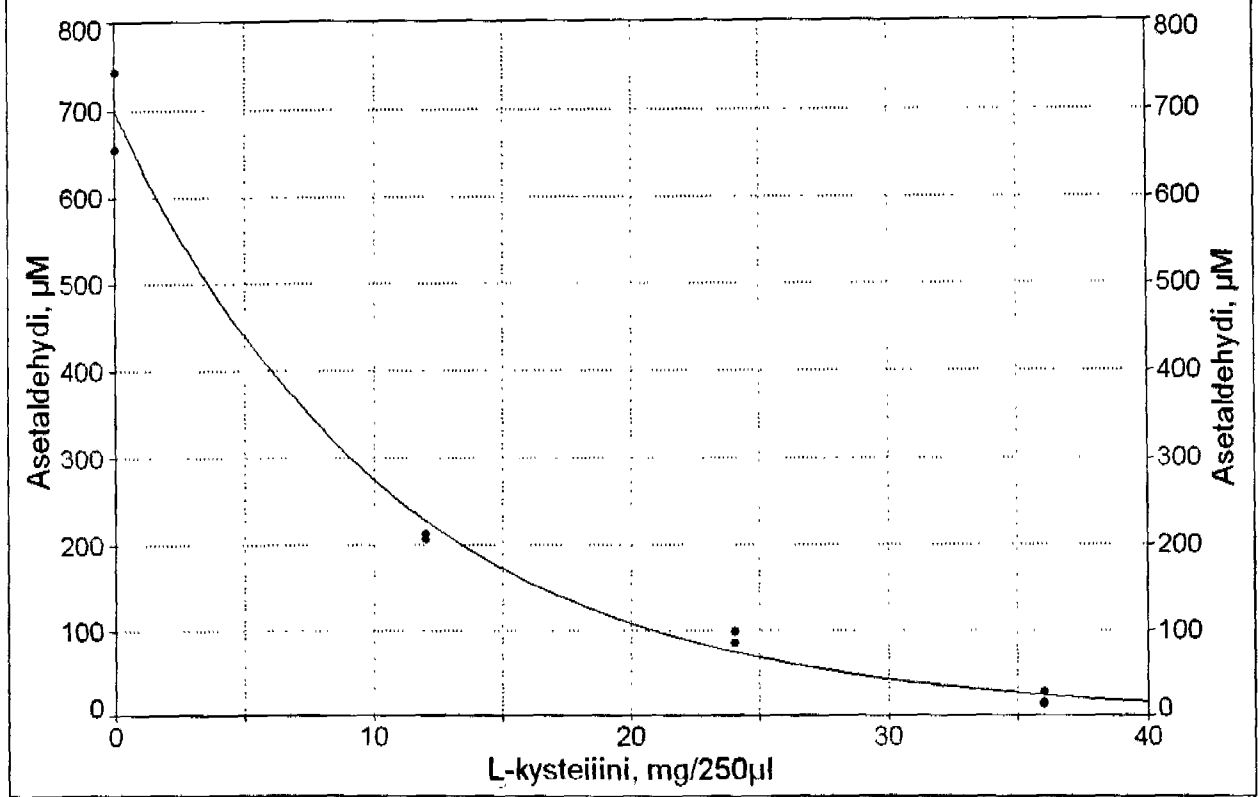


Fig. 5

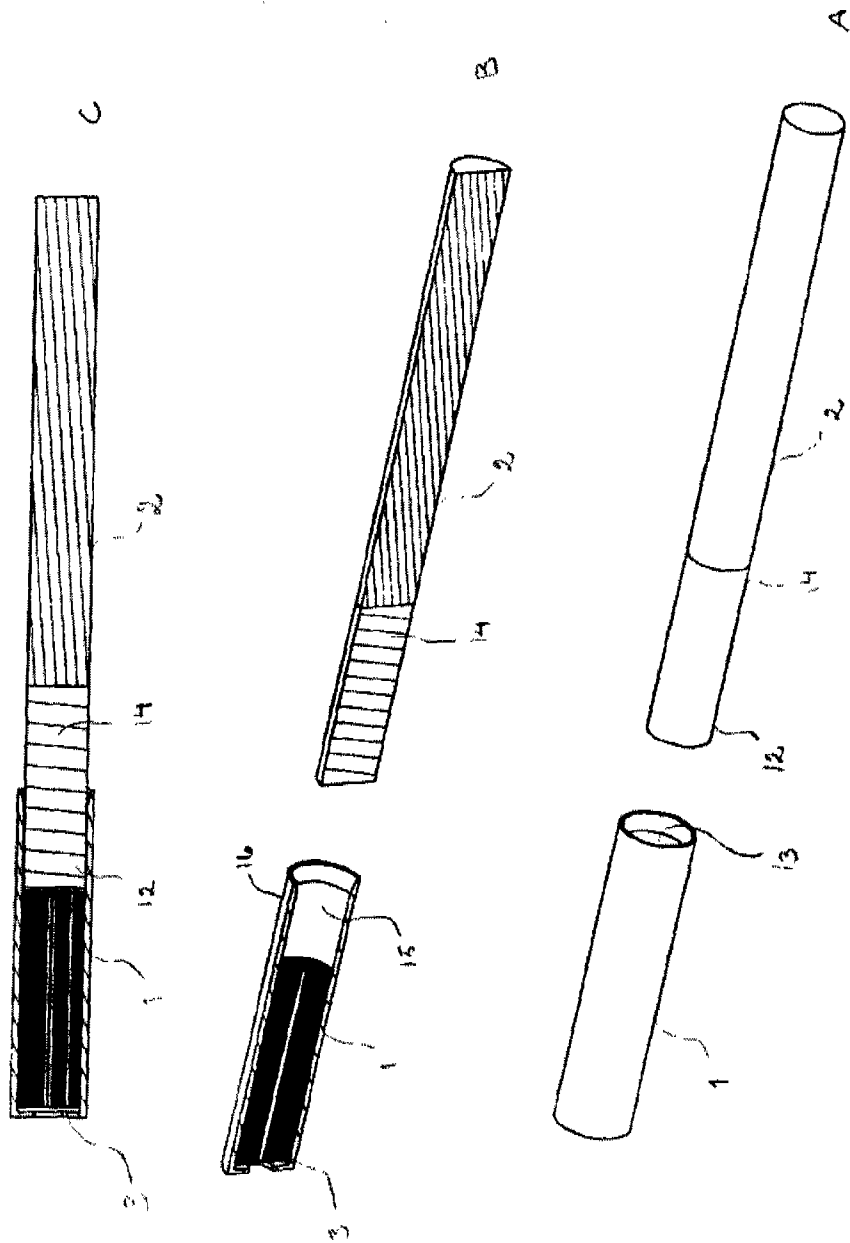
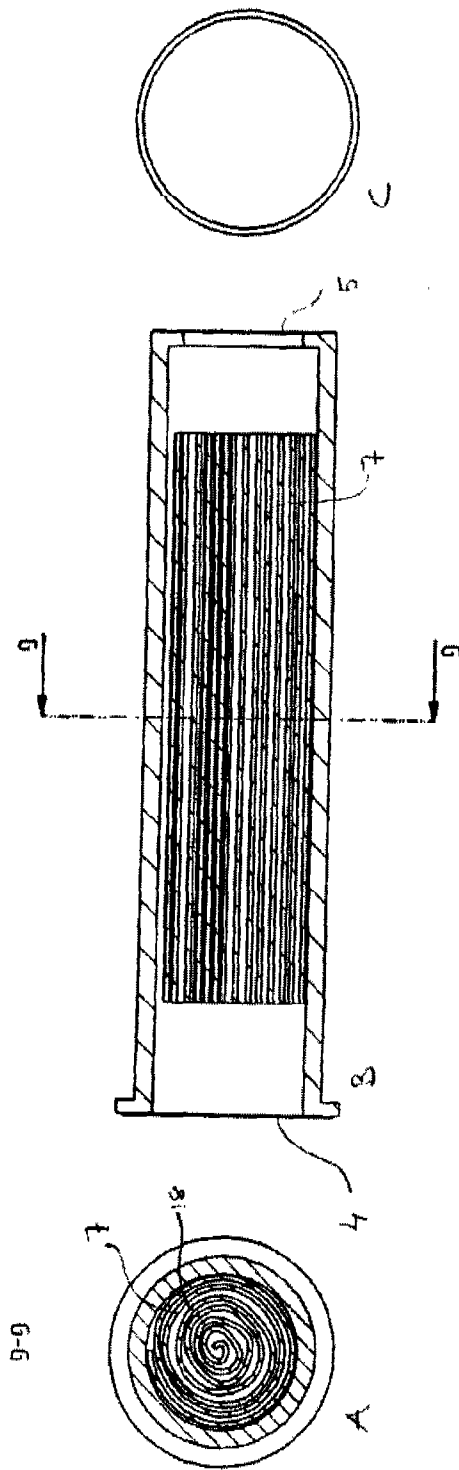


Fig. 6



Fig. 7



9-9

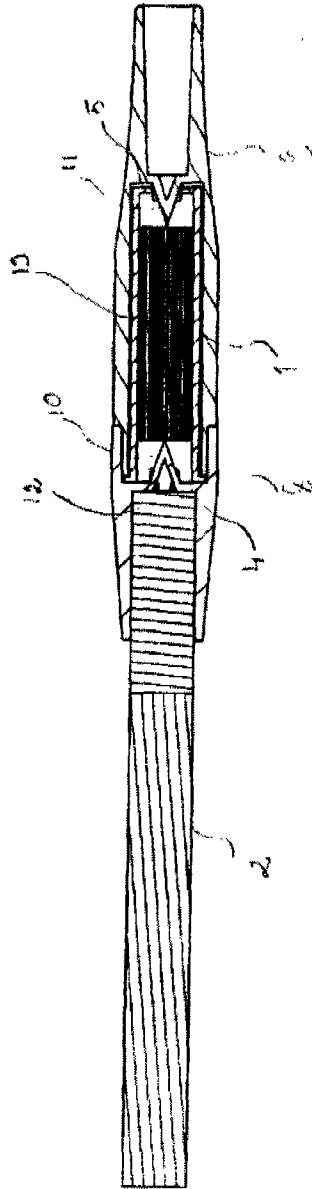


Fig. 8

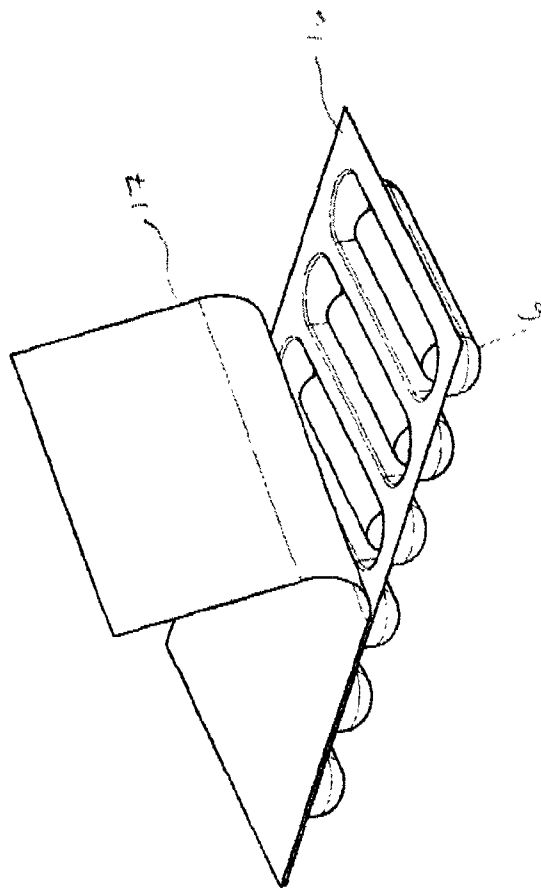


Fig. 9

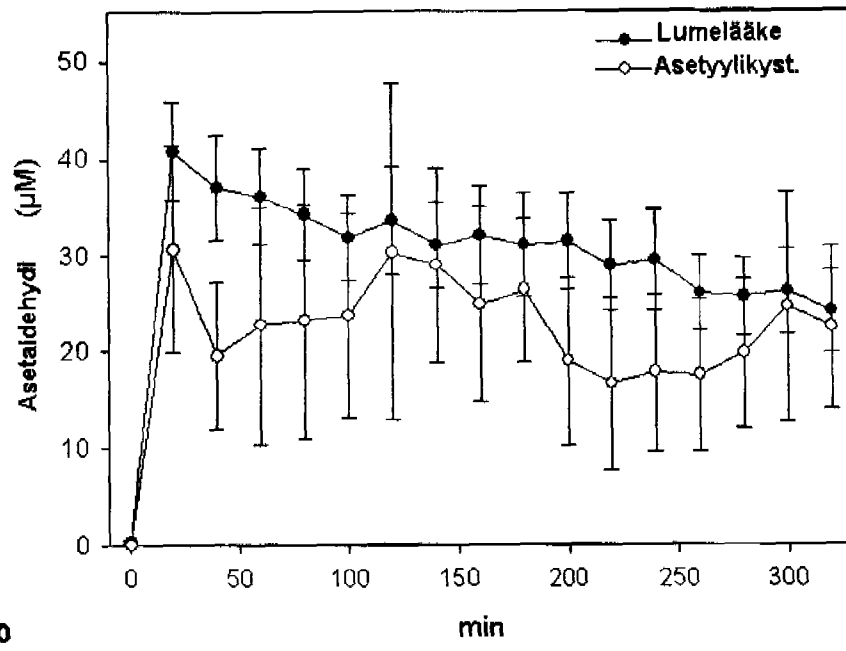


Fig. 10

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

Patentti- ja innovaatiolinja
 PL 1160
 00101 Helsinki

TUTKIMUSRAPORTTI

PATENTTIHAKEMUS NRO	LUOKITUS	
20070705	Int.Cl. A61K 31/198 (2006.01) A24B 15/30 (2006.01) A24D 3/14 (2006.01) A61P 25/32 (2006.01) A61P 25/34 (2006.01)	ECLA A61K 31/198 A24B 15/30 A24D 3/14
TUTKITUT PATENTTILUOKAT (luokitusjärjestelmät ja luokkatiedot)		
IPC8: A24B, A24D, A61K, A61P		
TUTKIMUKSESSA KÄYTETYT TIETOKANNAT		
EPO-Internal, WPI, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, CAPLUS		

VIITEJULKAISUT

Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot ja tiedot sen olennaisista kohdista	Koskee vaatimuksia
X	EP 1304048 A1 (PERA IVO) 23. huhtikuuta 2003 (23.04.2003) kappaleet [0001], [0052], [0085], [0110], [0113], patenttivaatimukset 1-3, 7	1, 2, 4-6, 13-15 3, 7-12
Y		
X	EP 1256283 A2 (ROTHLIN URSULA MARIAH) 13. marraskuuta 2002 (13.11.2002), kappaleet [0007], [0012], [0018], esimerkit 3 ja 5, patenttivaatimukset 1, 4, 5	1, 2, 14, 15
X	RU 2201247 C2 (GUN JURIJ ALEKSANDROVICH et al.) 27. maaliskuuta 2003 (27.03.2003), tiivistelmä	1, 2, 14, 15
X	CN 1311022 A (CHEN SHENGLI) 05. syyskuuta 2001 (05.09.2001), tiivistelmä	1, 2, 14
Y, D	WO 2006037848 A1 (BIOHIT OYJ et al.) 13. huhtikuuta 2006 (13.04.2006), koko julkaisu, erityisesti esimerkit	3, 7-12

Jatkuu seuraavalla sivulla

*) X Julkaisu, jonka perusteella keksintö ei ole uusi tai ei eroa olennaisesti ennestään tunnetusta tekniikasta
 Y Julkaisu, jonka perusteella keksintö ei eroa olennaisesti ennestään tunnetusta tekniikasta, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu yhdessä.
 A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu.

O Tullut julkiseksi esitelmän välityksellä, hyväksikäyttämällä tai muutoin muun kuin kirjoituksen avulla.
 P Julkaistu ennen hakemuksen tekemispäivää mutta ei ennen aikaisinta etuoikeuspäivää.
 T Julkaistu hakemuksen tekemispäivän tai etuoikeuspäivän jälkeen ja valaisee keksinnön periaatetta tai teoreettista taustaa.
 E Aikaisempi suomalainen tai Suomea koskeva patentti- tai hyödyllisyysmallihakemus, joka on tullut julkiseksi hakemuksen tekemispäivänä (etuoikeuspäivänä) tai sen jälkeen.
 D Julkaisu, joka on mainittu hakemuksessa
 L Julkaisu, joka kyseenalaistaa etuoikeuden, osoittaa toisen julkaisun julkaisupäivämäärän tai johon viitataan jostakin muusta syystä.

& Samaan patenttiperheeseen kuuluva julkaisu.

Lisätietoja liitteessä

Päiväys **Tutkijainsinööri**
 19.08.2008 **Ritva Aalto**
Puhelinnumero +358 9 6939 500

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

Patentti- ja innovaatiolinja

PL 1160

00101 Helsinki

TUTKIMUSRAPORTTI**PATENTTIHAKEMUS NRO**

20070705

VIITEJULKAISUT, JATKOA		
Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot ja tiedot sen olennaisista kohdista	Koskee vaatimuksia
A	WO 02091866 A1 (THIONE INTERNATIONAL INC) 21. marraskuuta 2002 (21.11.2002)	
A	US 6415798 B1 (HERSH THEODORE et al.) 09. heinäkuuta 2002 (09.07.2002)	
A	US 5060672 A (IRIMI SANDOR et al.) 29. lokakuuta 1991 (29.10.1991)	
A	US 4532947 A (CASELEY JANE R) 06. elokuuta 1985 (06.08.1985)	

PATENTTIHAKEMUS NRO

20070705



Patenttivaatimukset nro 2-15 osittain

eivät ole olleet tutkimuksen kohteena, koska ne eivät ole hyväksyttävissä PatL 1 §:n nojalla.

Tarkempi perustelu:

Patenttivaatimukseen 2-15 sisältyvä menetelmä annostella lääkettä hoidon tarpeessa olevalle henkilölle ei ole Suomessa patentoitavissa. Myöskään patenttivaatimukseen 4 sisältyvä hoitovaihe, jossa henkilölle kerrotaan tupakan tai alkoholin terveyshaitoista, ei ole teollisesti käyttökelpoinen keksintö.