



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0052688
(43) 공개일자 2017년05월12일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/198 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/198 (2013.01)
A61K 9/0056 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7010320
- (22) 출원일자(국제) 2015년09월15일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2017년04월14일
- (86) 국제출원번호 PCT/FI2015/050612
- (87) 국제공개번호 WO 2016/042205
국제공개일자 2016년03월24일
- (30) 우선권주장
20145806 2014년09월15일 핀란드(FI)

- (71) 출원인
바이오히트 오와이제이
핀란드 핀-00880 헬싱키 라이파티에 1
- (72) 발명자
코르펠라, 세미
핀란드 에프아이-00880 헬싱키 라이파티에 1 바이
오히트 오와이제이 (내)
시르자넨, 카리
핀란드 에프아이-00880 헬싱키 라이파티에 1 바이
오히트 오와이제이 (내)
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인 남앤드남

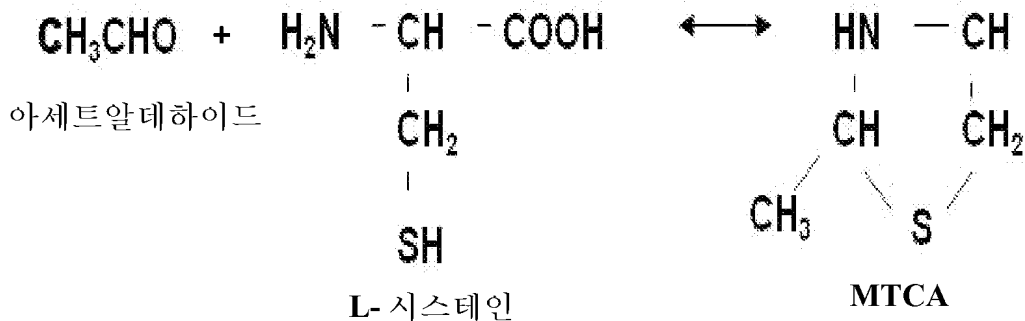
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 알코올 홍조 및 알코올-유발성 과민 반응의 치료 및 예방을 위한 제제

(57) 요약

본 발명은 알코올 홍조 및 알코올-유발성 과민 반응을 예방하거나 치료하는데 있어서의 신규한 용도를 위한 시스템인 방출형 약제학적 제제(들)에 관한 것이다. 추가로, 본 발명은 소화관에서 국소적으로 형성되는 아세트알데하이드의 히스타민-방출 영향을 없애는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 9/0065 (2013.01)

A61K 9/0095 (2013.01)

A61K 9/1652 (2013.01)

A61K 9/2018 (2013.01)

(72) 발명자

살라스푸로, 미코

핀란드 에프아이-00290 헬싱키 사빌란카투 3 비 37

수오바니에미, 오스모

핀란드 에프아이-00570 쿨로폴쿠 6

명세서

청구범위

청구항 1

소화관에서 국소적으로 형성되는 아세트알데하이드의 히스타민-방출 영향을 없앴으로써 알코올 홍조(alcohol flushing) 및 알코올-유발성 과민 반응을 예방하고 치료하는데 사용하기 위한, 시스테인-서방출형 약제학적 제제(slowly cysteine-releasing pharmaceutical preparation).

청구항 2

제 1항에 있어서, 알코올 홍조가 안면 홍조(facial redness), 피부 온도 및 심박동수 증가 및 확장기 혈압 감소에 의해 특성화되는, 알코올 홍조 및 알코올-유발성 과민 반응을 예방하고 치료하는데 사용하기 위한 제제.

청구항 3

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 알코올-유발성 과민 반응이 알레르기성 비염(고초열(hay fever)), 알레르기성 결막염, 아토피성 피부염, 호산구성 식도염(eosinophilic esophagitis), 아나필락시스(anaphylaxis), 만성 기관지염, 및 만성 폐쇄성 폐 질환(chronic obstructive pulmonary disease: COPD)으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 알코올 홍조 및 알코올-유발성 과민 반응을 예방하고 치료하는데 사용하기 위한 제제.

청구항 4

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서, 시스테인이 L-시스테인, D-시스테인, N-아세틸 시스테인 또는 시스테인의 임의의 다른 유도체 및 임의의 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 알코올 홍조 및 알코올-유발성 과민 반응을 예방하고 치료하는데 사용하기 위한 제제.

청구항 5

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 내부 구조(들)과 내부 구조(들) 주위의 정제 물질 둘 모두에서 시스테인을 포함하는, 알코올 홍조 및 알코올-유발성 과민 반응을 예방하고 치료하는데 사용하기 위한 제제.

청구항 6

제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 캡슐 형태라는 것을 특징으로 하는, 알코올 홍조 및 알코올-유발성 과민 반응을 예방하고 치료하는데 사용하기 위한 제제.

청구항 7

제 6항에 있어서, 소정 용량의 알코올의 섭취 20분 전 및 그 직후에 50 내지 200 mg의 L-시스테인을 함유하고, 음주가 계속되는 한 1-2 시간 간격으로 그러한 투약을 반복하는 1-2개의 L-시스테인 서방출형 캡슐의 투약 요법이 이용되는 것을 특징으로 하는, 알코올 홍조 및 알코올-유발성 과민 반응을 예방하고 치료하는데 사용하기 위한 제제.

청구항 8

제 6항에 있어서, 임의의 식품 또는 음료가 임의의 알코올 및/또는 아세트알데하이드를 함유하는 것으로 의심되는 부분이 있다면, 임의의 식품 또는 음료의 섭취 20분 전 또는 그 직후에 복용되는 50 내지 200 mg의 L-시스테인을 함유하는 1-2개의 L-시스테인 서방출형 캡슐의 투약 요법이 이용되는 것을 특징으로 하는, 알코올 홍조 및 알코올-유발성 과민 반응을 예방하고 치료하는데 사용하기 위한 제제.

청구항 9

제 6항에 있어서, 임의의 식품 또는 음료가 임의의 알코올 및/또는 아세트알데하이드를 함유하는 것으로 의심되는 부분이 있다면, 임의의 식품 또는 음료의 섭취 전 또는 그 직후에 서서히 방출하는 효과 없이 경구로 제공되

는 100 내지 2 g의 L-시스테인의 투약 요법이 이용되는 것을 특징으로 하는, 알코올 홍조 및 알코올-유발성 과민 반응을 예방하고 치료하는데 사용하기 위한 제제.

청구항 10

제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 로젠지(lozenge) 또는 츄잉 검(chewing gum) 또는 임의의 다른 유사한 제제의 형태이고, 단독으로 또는 시스테인-방출형 캡슐과 함께 이용되고 후자의 경우에 제 7항 내지 제 9항 중 어느 한 항의 투약 요법에 따르는 것을 특징으로 하는, 알코올 홍조 및 알코올-유발성 과민 반응을 예방하고 치료하는데 사용하기 위한 제제.

청구항 11

제 10항에 있어서, 소정 용량의 알코올 또는 임의의 알코올 및/또는 아세트알데하이드를 함유하는 것으로 의심되는 임의의 음료 또는 식품의 섭취 직전에 복용되는 2-3 mg의 L-시스테인을 함유하는 1개의 L-시스테인 서방출형 로젠지, 츄잉 검 또는 임의의 유사한 제제의 투약 요법이 이용되는 것을 특징으로 하는, 알코올 홍조 및 알코올-유발성 과민 반응을 예방하고 치료하는데 사용하기 위한 제제.

청구항 12

제 10항 또는 제 11항에 있어서, 소정 용량의 알코올 또는 임의의 알코올 및/또는 아세트알데하이드를 함유하는 것으로 의심되는 식품 또는 음료의 섭취 직전에 2-3 mg의 L-시스테인을 함유하는 또 다른 L-시스테인 서방출형 로젠지, 츄잉 검 또는 임의의 유사한 제제가 복용되는 것을 특징으로 하는, 알코올 홍조 및 알코올-유발성 과민 반응을 예방하고 치료하는데 사용하기 위한 제제.

청구항 13

알레르기성 비염(고초열), 알레르기성 결막염, 아토피성 피부염, 호산구성 식도염, 아나필락시스, 만성 기관지염, 및 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD)으로부터 선택되는, 알코올 홍조 및 알코올-유발성 과민 반응의 예방에서의 시스테인-방출형 약제학적 제제의 용도.

청구항 14

소화관에서 국소적으로 형성되는 아세트알데하이드의 히스타민-방출 영향을 막는 방법으로서, L-시스테인 서방출형 제제(들)를 삼키거나, 빨아먹거나, 씹고, 그에 따라서 L-시스테인을 아세트알데하이드와 결합시키고 이를 불활성화되게 함으로써 아세트알데하이드-결합 물질을 소화관으로 도입시키는 방법.

청구항 15

제 14항에 있어서, 음주 20분 전에 50 내지 200 mg의 L-시스테인을 함유하는 1-2개의 L-시스테인 서방출형 캡슐을 삼키고, 음주가 계속되는 한 1-2시간 간격으로 그러한 투약을 반복하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 16

제 14항에 있어서, 소정 용량의 알코올 섭취 직전에 2-3 mg의 L-시스테인을 함유하는 1개의 L-시스테인 서방출형 로젠지, 츄잉 검 또는 임의의 유사한 제제를 빨아먹거나 씹는 것을 특징으로 하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 기술 분야

[0002] 본 발명은 알코올 소비와 관련된 영향의 예방 및/치료, 더욱 특히 알코올-유발성 홍조(alcohol-induced flushing) 및 과민 반응(hypersensitivity reaction)의 예방 또는 치료를 위한 방법 및 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 알코올 홍조 반응(alcohol flush reaction) (다른 것들 중에서, 아시안 플러시(Asian flush) 증후군, 아시안 홍조, 아시안 글로우(Asian glow))는 개체에서 알코올성 음료를 소비한 후에 얼굴, 목, 어깨, 및 일부 경우에,

전신에 대한 홍반(erythema)과 관련된 홍조 또는 반점이 발생하는 병태이다. 이러한 반응은 알코올의 이화작용(catabolic metabolism)의 대사 부산물인 아세트알데하이드의 축적의 결과이며, 이는 알데하이드 탈수소효소 결핍에 의해 초래된다.

- [0004] 다수 과학적 입증은 기초로 할 때, 이러한 증후군은 음주를 한 사람들의 경구, 인두, 식도 및 위암의 위험 증가와 관련된다. 이는 또한 아마도 음주 후 부작용과 관련되기 때문에 평균 알코올 중독률보다는 낮게 관련된다.
- [0005] 알코올의 대사는 주로 간에서 이루어지며, 2(two)-단계 효소 반응을 포함한다. 첫 번째로, 알코올은 세포질 알코올 탈수소효소 (alcohol dehydrogenase: ADH) 효소에 의해 아세트알데하이드로 산화된다. 두 번째로, 아세트알데하이드는 미토콘드리아 및 세포질 알데하이드 탈수소효소 (aldehyde dehydrogenase: ALDH) 효소에 의해 아세트산으로 산화된다. 그 후에, 아세트산은 간으로부터 근육 및 지방질 조직으로 이동하며, 여기서 이는 추가로 이산화탄소 및 물로 분해된다. 따라서, 혈액 및 조직 중의 아세트알데하이드 농도는 알코올과 ALDH 효소 둘 모두의 균형에 의해 조절된다. 이는 에탄올이 몸에는 독성이지만 아세트알데하이드가 에탄올보다 훨씬 더 독성이기 때문에 중요하다. 게다가, 알코올성 음료로부터 유래된 아세트알데하이드는 국제암연구기관(International Agency for Research on Cancer)(IARC/WHO)(IARC 2012)에 의해 인간에 대하여 그룹 1 발암물질로서 분류된다.
- [0006] 대부분의 인간에서 에탄올로부터 형성된 아세트알데하이드를 제거하는 간의 기능은 매우 효율적이어서 측정가능한 수준의 아세트알데하이드가 간으로부터 혈액 순환으로 배출되지 않는다. 그러나, 이러한 경우는 다른 조직에서는 다를 수 있다. 예를 들어, 소화관에서 미생물과 점막 세포 둘 모두는 에탄올로부터 아세트알데하이드를 국소적으로 생성시킬 수 있지만, 이를 제거할 수는 없다. 따라서, 에탄올의 존재에서 상당량의 아세트알데하이드가 구강, 식도, 위 및 대장에서 축적된다[Salaspuro 2003, 2009, 2011]. 실제로, 가장 높은 수준의 에탄올-유래된 아세트알데하이드가 소화관에서 발견된다.
- [0007] 동아시아(일본, 중국, 타이완 및 한국)의 대략 36%는 안면 홍조, 피부 온도 증가, 빈맥(tachycardia), 확장기 혈압 감소 및 종종 또한 메스꺼움을 포함하여 음주에 대한 특유의 생리적 반응을 나타낸다[Kupari et al. 1983, Väkeväinen et al. 2001, Brooks et al. 2009]. 이러한 소위 알코올 홍조 반응("아시안 플러시" 또는 "아시안 글로우"로도 알려짐)은 주로 아세트알데하이드 산화를 위한 주요 효소인 미토콘드리아 알데하이드 탈수소효소 2 (ALDH2)의 유전적 결핍에서 기인된다. ALDH2-결핍 개체는 전 세계 인구의 약 8%를 나타내는 이 세상에서 5억4천만명 이상인 것으로 추정되었다.
- [0008] 동아시아인(동양인)에서, 아시안 플러시 및 과민 반응의 메카니즘, 예를 들어, 인간 천식의 기관지 수축은 알세트알데하이드의 혈액 수준 상승, 두 번째로 결핍성 ALDH2-효소에 의한 제거 감소로 나타났다. 아세트알데하이드는 인간 및 래트 비만 세포로부터 히스타민 방출을 향상시키는 것으로 나타났다[Shimoda et al. 1996, Koivisto et al. 1999]. 동일한 메카니즘이 또한 알레르기성 비염(고초열(hay fever)), 알레르기성 결막염, 아토피성 피부염, 호산구성 식도염(eosinophilic esophagitis), 아나필락시스(anaphylaxis), 만성 기관지염, 및 만성 폐쇄성 폐 질환(chronic obstructive pulmonary disease: COPD)의 발병에 연루될 수 있다[Nihlen et al. 2005, Linneberg et al. 2008]. 이러한 개념은 히스타민 수용체 길항제(H2 차단제) 및 히스타민 방출을 억제하는 약물이 알코올-관련 과민 반응을 완화시킨다는 관찰에 의해 강하게 뒷받침된다[Miller et al. 1988, Myou et al. 1995, Takao et al. 1999]. 게다가, H₁ 및 H₂ 수용체 길항제의 병행 사용은 동양인의 알코올-유발성 피부 홍조 및 수축기 저혈압을 완화시키는 것으로 나타났다[Miller et al. 1998].
- [0009] 보다 최근에, 알코올-관련된 및 유전적으로 결정되는 과민 반응은 또한 백인 인구에게도 나타났다[Linneberg et al. 2008]. 실제로, 덴마크의 일반 성인 인구의 14%가 알코올성 음료 섭취 후 코, 폐, 또는 피부로부터 과민 증상을 나타냈다. 이러한 반응은 동아시아인에게 나타나는 메카니즘과 유사한 메카니즘, 즉, 알세트알데하이드의 히스타민-방출 영향에 의해 초래되는 것으로 나타났다[Linneberg et al. 2008]. 이러한 알코올 과민 반응은 유전적으로 결정되는 신속한 에탄올 대사, 즉, 아세트알데하이드, 즉, 기능이 아직 알려지지 않은 ADH1b 및 ALDH1b1의 A 대립유전자의 생성 향상과 관련되는 것으로 밝혀졌다[Linneberg et al. 2010].
- [0010] 정상 ALDH2-효소를 지니는 대상체에서, 음주는 말초 혈액 중의 검출가능한 수준의 유리 아세트알데하이드를 생성시키지 않는다[Lindroos et al. 1980]. 그러나, 소량 또는 적당량의 알코올 후에, 상당히 높은 아세트알데하이드 수준이 타액에서 발견된다[Homann et al. 1997, Väkeväinen et al. 2000]. 이는 에탄올을 아세트알데하이드로 국소적으로 대사작용하는 상당한 ADH 활성을 지니지만[Homann et al. 1997, Dong et al. 1996] 이를 제거할 수는 없는[Salaspuro 2003, 2009] 경구 미생물 및 점막 세포에 크게 기인된다.

- [0011] 백인과는 대조적으로, 알코올 섭취 후 약간 상승된 혈액 아세트알데하이드 수준이 ALDH2-결핍 동아시아인들 중에서 입증되었고, 이는 알코올 섭취 후에 나타나는 이들의 홍조, 과민 반응 및 심혈관 반응에 대한 기준을 제공하기 위해 제시되었다[Mizoi et al. 1979, Chen et al. 2009]. 그러나, ALDH2-결핍 개체에서, 알코올의 단일 투약 후 타액 아세트알데하이드 수준은 혈액에서 10 내지 20배 더 높았고, 정상 ALDH2-효소를 지니는 개체보다 2-3배 더 높았다[Väkeväinen et al. 2000, Yokoyama et al. 2008]. 게다가, 알코올의 위내 주입 후, ALDH2-결핍 대상체는 정상 ALDH2-효소를 지니는 대상체보다 이들의 위액에서 5-6배 더 높은 아세트알데하이드 수준을 지닌다.
- [0012] G-I 관에서 및 그에 따라서 홍조 및 과민 반응의 발병에서 국소적 아세트알데하이드의 상당한 효과는 또한 다른 증거에 의해서도 뒷받침된다. 이에 따라서, ALDH2-개체에서, ADH 효소(4-메틸피라졸, 4-MO)의 강한 억제제는 타액 아세트알데하이드 수준에서 알코올-유발성 증가를 상당히 감소시키는 것으로 나타났다[Väkeväinen et al. 2001]. 이러한 사람에서 4-MP는 또한 알코올에 대한 홍조 반응을 현저히 억제하였다. 마찬가지로, 그러한 사람에게 에탄올 섭취 전에 4-MP를 사용하는 때에 심박동수 및 피부 온도의 증가 뿐만 아니라 확장기 혈압 감소가 나타나지 않았다[Väkeväinen et al. 2001].
- [0013] 상기 논의된 관찰을 기초로 할 때, 알코올 섭취 후 아세트알데하이드-매개된 홍조 및 과민 반응은 상승된 혈액 아세트알데하이드 수준에 의해 초래되지 않을 수 있다. 대조적으로, 상부 소화관에서 조직 비만 세포로부터 히스타민의 국소적 아세트알데하이드-매개된 방출은 이러한 반응을 설명하는 주요 메커니즘일 수 있다. 상식적으로, 상부 G-I-관은 히스타민 방출 비만 세포를 많이 함유하고 있다[Syrjanen 1975, Steer 1976, Walsh 2003].
- [0014] WO 2012/027603호는 아시아인 혈통의 몇몇 사람 또는 ALDH2 유전자 결핍인 사람에게서 알코올 소모에 따른 안면 홍조 영향을 감소시키기 위한 치료학적 소모가능한 조성물에 관한 것이다. 이러한 조성물은 단일 투약이며, 혈액 알코올 수준을 감소시키고 간으로부터 아세트알데하이드를 제거하도록 구성된다.
- [0015] WO 2014/011676호 및 US 2014/256760호는, 알코올 반응을 감소시키는 예를 들어 N-아세틸시스테인을 포함하고, 대상체의 알코올성 음료의 소모와 동반된 불쾌한 증상과 관련된 조성물에 관한 것이다. 그러나, 상기 두 출원들 모두에는 국소적으로 형성되는 아세트알데하이드의 히스타민-방출 영향이 언급되어 있지 않다.

발명의 내용

- [0016] 본 발명은 알코올 소비와 관련된 해로운 영향을 예방하고/거나 치료하는데(즉, 손상 감소에) 사용하기 위한 시스테인-방출형 약제학적 제제에 관한 것이다. 상기 제제는, 예를 들어, 입이나 위에서 L-시스테인 서방형 제제를 포함한다.
- [0017] 더욱 정확하게는, 본 발명에 따른 용도는 주로 청구항 제 1항의 특징부에 명시된 것을 특징으로 한다. 추가로, 본 발명에 따른 방법은 주로 청구항 제 14항을 특징으로 한다.
- [0018] 본 발명의 주요 이점은, 본원에 개시된 바와 같이, 알코올-유발성 홍조 및 과민 반응이 위에서 또는 구강에서 시스테인을 방출하는 제제를 사용함으로써 아세트알데하이드를 제거하고 불활성화시킴으로써 상당히 예방되고 치료될 수 있다.
- [0019] 다음으로, 본 발명은 하기 도면 및 구체예에 의해 기술된다.

도면의 간단한 설명

- [0020] 도 1은 L-시스테인에 대한 아세트알데하이드의 공유 결합을 도시하는 화학식을 나타낸 것이다. 결과적으로, 불활성의 안정한 생성물인 2-메틸티아졸리딘-4-카복실산 (2-methylthiazolidine-4-carboxylic acid: MTCA)이 형성된다.
- 도 2a 및 2b는 타액 중 아세트알데하이드 수준 (a) 및 곡선아래 영역 (b)에 대한 L-시스테인 서방형 아세티늄-로젠지(Acetium-Lozenge)의 영향을 나타낸 것이다(평균 ± SEM). 4명의 지원자가 3 mg의 L-시스테인 또는 플라세보(placebo)를 함유하는 하나의 아세티늄-로젠지를 복용하였다. 그 후에, 이들은 입을 5ml의 Grappa (Grappa Di Monovitigno, 아세트알데하이드 5344 μM, 알코올 35.6 vol %)로 5초 동안 행켰다. Grappa을 뱉고, 지원자는 또 다른 아세티늄-로젠지를 실험의 나머지 시간 동안 복용하였다. 그 후에, 0 내지 5, 5 내지 10 및 10 내지 15분 후에 수집된 샘플로서 전체 타액을 채취하고, 이들의 아세트알데하이드 및 에탄올 농도를 헤드스페이스 가스 크로마토그래피(head space gas chromatography)에 의해 측정하였다.

도 3a 및 3b는 에탄올(15 vol%, 0.5 g/kg)의 위내 주입 후 위액 아세트알데하이드 수준 (a) 및 곡선아래 영역 (b)에 대한 ALDH2-결핍의 영향을 나타낸 것이다(평균 ± SEM). 10 ALDH2-활성 및 10 ALDH2-음성 지원자가 연구에 참여되었다.

도 4a 및 4b는 에탄올(15 vol%, 0.5 g/kg)의 위내 주입 후 위액 아세트알데하이드 수준 (a) 및 곡선아래 영역 (b)에 대한 PPI 처리된 ALDH2-결핍 개체에서 L-시스테인 서방형 캡슐 (200 mg)의 영향을 나타낸 것이다(평균 ± SEM).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0021] 종래 기술을 기초로 할 때, 알코올-유발성 홍조 및 과민 반응은 혈액 아세트알데하이드의 상승된 수준으로 초래되어 비만 세포로부터 히스타민의 방출을 향상시키는 것으로 추정되었다. 그러나, 음주 후, 유의하게 더 높은 아세트알데하이드 수준이 혈액에서보다 타액 및 위액에서 입증되었다.
- [0022] 잘 입증되어 있는 실험 및 다른 해당 데이터를 기초로 할 때, 본 발명의 발명자들은 상부 소화관 점막에서 풍부하게 발견되는 조직 비만 세포로부터 히스타민의 아세트알데하이드-매개된 방출이 알코올-유발성 홍조 및 과민 반응 후에 가장 가능한 메카니즘이라는 결론에 도달하였다.
- [0023] 본 개시에 따르면, 본 발명은 이에 따라서 아세트알데하이드-결합 약제학적 제제에 의한 알코올 홍조 및 알코올-유발성 과민 반응의 치료 및 예방에 관한 것이다.
- [0024] 시스테인 및 그의 유도체는 본 발명의 목적에 특히 매우 적합하다. 본 발명에 따라 사용하기에 가장 적합한 아미노산은 L- 및 D-시스테인이다. 아세트알데하이드에 강하게 결합하고 유리 설피드릴 (sulphydryl: SH) 및/또는 (NH₂) 기를 포함하는 다른 적합한 아미노산 또는 다른 화합물은, 예를 들어, 하기 물질들을 포함한다:
- [0025] 시스테인,
- [0026] 시스테인 글리신,
- [0027] 트레오 또는 에리트로-β-페닐-DL-시스테인,
- [0028] β-테트라메틸렌-DL-시스테인,
- [0029] D-페니실라민,
- [0030] D,L-호모시스테인,
- [0031] N-아세틸시스테인,
- [0032] L-시스테인알-L-발린,
- [0033] β-β-테트라메틸렌-DL-시스테인, 및
- [0034] 에리트로-베타-페닐-DL-시스테인.
- [0035] 그러나, 건강상 위험성을 초래하지 않는 그러한 아세트알데하이드-결합 화합물만이 본 발명에 따른 제제에 적합하다.
- [0036] "알콜성 음료"는 에탄올-함유 음료이며, 이의 에탄올 함량은 2.8 부피% 및 84 부피% 내로 다양하다.
- [0037] "알콜성 식료품" 및 "비-알콜성 음료"는 2.8% 미만의 에탄올을 함유하는 식료품을 지칭한다. 그러한 식료품 및 음료는, 예를 들어, 발효된 주스 또는 보존 식품, 또는 소량의 알코올과 함께 보존된 식료품, 패스츄리 (pastries), 젤리, 및 리큐어(liqueur) 또는 상응하는 알코올 함유 제제로 조미된 무스(mousse)일 수 있다.
- [0038] 본 발명에 따른 제제의 용도는 소량의 알코올을 함유하는 약한 알콜성 음료 또는 식료품이 소비되는 경우에도 이룰 수 있다. 일부 식료품은 또한 이미 아세트알데하이드를 함유할 수 있다. 에탄올을 지니는 알데하이드-함유 식료품은 맥주, 사과즙, 와인, 집에서 만든 맥주, 다른 알콜성 음료 뿐만 아니라 많은 주스에서와 같이 발효와 관련하여 연관된 에탄올을 지닌다. 알콜성 음료 중에서 그라파(grappa) 및 셰리(sherry)는 특히 고농도의 아세트알데하이드를 함유한다.
- [0039] 따라서, 본 발명에 따른 바람직한 구체예에 따르면, 제제는 알코올을 먹는 것과 연관되어, 즉, 이를 먹기 직전에, 먹는 동안에, 또는 먹은 직후에, 또는 알코올을 소비하는 것과 연관되어, 즉, 소정 용량의 알코올을 소비하

기 직전에, 그 동안에, 또는 그 후에 대상체에 투여된다.

- [0040] 본원에서 "알코올을 소비하는 것과 연관되어"는 알코올 섭취의 개시 및 더 이상 알코올이 혈액에 존재하지 않는 때의 말미로부터 시작하는 기간을 지칭한다.
- [0041] **위에서 작용하는 약제학적 제제**
- [0042] "위에 대하여 국소적 영향을 미치는 지효성 제제"는 위액의 영향하에 습윤되는 경우에 위의 점막에 접촉하거나 위의 함유물 중에 부유하는 겔을 형성시키고, 이의 결과로서, 위에서 이들의 체류 시간은 연장되고, 그에 따라서 위에 대하여 약물의 국소적 영향 및 위에서의 장기간 방출을 가능하게 하는 그러한 모든 단일체(monolithic) 또는 다중-특정 정제 또는 캡슐 또는 과립을 지칭한다.
- [0043] 위에 대하여 국소적 영향을 미치는 약제학적 조성물에 필요한 특별한 특성은 가능한 길게 위에서 유지되어야 한다는 것이다. 기술적으로, 이는 두 가지 방식, 즉, 위의 점막에 접촉하는 제제를 제조하거나, 위의 내용물에 부유하는 제제를 제조함으로써 해결될 수 있다. 제제는 첨가제로서 양이온성 폴리머, 예컨대, 다양한 키토산 등급을 사용함으로써 위 점막에 고정가능하게 될 수 있다. 위에 부유하는 제제는 겔을 형성하는 폴리머(예를 들어, 알긴산)를 사용함으로써 그리고 위산의 영향으로 이산화탄소를 방출하고 이어서 겔 내부에 가스 기포를 형성하는 소듐 하이드로젠 카보네이트를 제제에 첨가함으로써 제공된다. 위에 부유하는 액체 겔은 또한 소듐 알기네이트, 알루미늄 하이드록사이드, 소듐 하이드로젠 카보네이트, 및 물로부터 제조될 수 있으며, 이에 아세트알데하이드-결합 화합물이 첨가될 수 있다. 상응하는 액체 제제는 또한 아세트알데하이드-결합 물질을 키토산의 수성 분산액에 첨가함으로써 얻어진다.
- [0044] 장시간 동안 위에 유지되는 또 다른 제제는 HBS™(수력학적 균형 시스템)으로 공지된 제제이다. 제제는 비교적 큰 정제가 그로부터 제조(직경 적어도 7 내지 10mm)되는 경우에 장시간 동안 위에 유지될 수 있으며, 이는 소화관에서 분해되지 않지만 예를 들어 이로 제조된 구멍을 통해서 유효 물질(Oros™)을 방출하는 필름으로 코팅된다. 그러나, 전제조건은 제제가 식후에 소비되게 하는 것이다.
- [0045] 위에 대하여 국소적 영향을 미치는 약제학적 조성물의 바람직한 단일 용량은 50-500 mg의 아세트알데하이드-결합 물질을 포함하며; 바람직하게는 아세트알데하이드-결합 물질의 양은 50-300 mg, 가장 바람직하게는 100-200 mg이다. 위의 조건에서 방출되는 화합물의 양은 바람직하게는 1 시간에 40 내지 80mg이다.
- [0046] 위에서 방출되는 본 발명에 따른 제제는 제제가 위의 점막에 부착되게 함으로써 또는 위의 내용물에 부유되게 하는 겔을 형성시킴으로써 가능한 한 장시간 동안, 최소 2 시간 동안, 약물을 위에 유지시키는 역할을 하는 한 가지 이상의 폴리머, 종종 두 가지의 폴리머를 지닌다. 폴리머의 또 다른 기능은 유효 물질의 방출을 지연시키는 것이다.
- [0047] 위에서 아세트알데하이드에 국소적으로 결합하는 제제는 위에서 겔을 형성시키는 정제, 또는 겔을 형성하는 분말 또는 과립의 혼합물을 포함하는 캡슐일 수 있다. 아세트알데하이드-결합 물질 외에, 제제는 위에서 겔을 형성하는 폴리머, 예컨대, 키토산, 알기네이트, 소듐 카복시-메틸셀룰로오스 등급, 카보머 또는 알루미늄 하이드록사이드를 포함한다. 위에서의 부유를 증진시키기 위해서, 제제는 또한 소듐 하이드로젠 카보네이트를 포함할 수 있다.
- [0048] 제제중의 폴리머의 양은 10 내지 50%, 바람직하게는 15 내지 40%, 가장 바람직하게는 20 내지 30%일 수 있다.
- [0049] 소듐 하이드로젠 카보네이트의 양은 폴리머 양의 10 내지 30%, 바람직하게는 20%일 수 있다.
- [0050] 위에서 아세트알데하이드에 국소적으로 결합하는 제제는 정제 또는 과립 제제일 수 있으며, 여기서 아세트알데하이드-결합 물질은 요구된 충전제와 혼합되고, 그 후에, 결합제로서 장용성 폴리머를 사용함으로써 과립화된다. 사용된 결합제는 임의의 공지된 장용성 폴리머, 바람직하게는 용액 pH 6 내지 7의 폴리머일 수 있으며, 가장 바람직하게는, 폴리머는 상품명 Eudragit L 및 Eudragit S로 공지된 임의의 메타크릴레이트 유도체이다. 제제중의 장용성 폴리머의 양은 바람직하게는 2 내지 5%, 가장 바람직하게는 3 내지 4%이다.
- [0051] 위에서 아세트알데하이드에 국소적으로 결합하는 제제는 아세트알데하이드-결합 물질 외에 또한 소듐 알기네이트, 알루미늄 하이드록사이드, 소듐 하이드로젠 카보네이트, 및 물을 포함하는 액체 제제, 즉, 혼합물일 수 있다. 전체 제제중의 물의 양은 70 내지 90%, 가장 바람직하게는, 약 75 내지 85%이다. 제제중의 소듐 알기네이트의 양은 바람직하게는 2 내지 10%, 가장 바람직하게는 약 5%이며, 알루미늄 하이드록사이드의 양은 바람직하게는 5 내지 15%, 가장 바람직하게는 약 10%이다.

[0052] 과립을 포함하는 제제의 상대적인 조성은, 예를 들어, 하기와 같을 수 있다:

아세트알데하이드-결합 물질	60	부
키토산	10 - 40	부
칼슘 하이드로젠 포스페이트	0 - 30	부

[0053]

[0054] 액제 제제의 상대적인 조성은, 예를 들어, 하기와 같을 수 있다:

아세트알데하이드-결합 물질	10	부
소듐 알기네이트	2 - 10	부
알루미늄 하이드록사이드	5 - 15	부
소듐 하이드로젠 카보네이트	1 - 2	부
물	70 - 80	부

[0055]

[0056] **입에서 알데하이드에 결합하기 위한 제제**

[0057] 본 발명의 한 가지 구체예는, 대상체의 입에 넣어지고, 입에서 알데하이드, 예컨대, 아세트알데하이드, 포름알데하이드, 아크릴 알데하이드, 프로피온알데하이드 및 부티르알데하이드에 결합하도록 의도된 하나 이상의 시스템인 화합물 (즉, 알데하이드-결합 화합물) 및 입에 존재하는 미생물의 적어도 일부를 파괴시키도록(즉, 사멸시키도록) 의도된 자일리톨, 뿐만 아니라 인간(또는 동물) 소비에 무해한 하나 이상의 비-독성 첨가제를 포함하는 활성 화합물의 조합물을 함유하는 제제를 사용하는 것이다. 추가로, 자일리톨은 에탄올로부터의 미생물성 아세트알데하이드 형성을 억제하는 것으로 나타났다[Uittamo et al. 2011].

[0058] 조성물은 알데하이드의 적어도 일부를 무해성 형태로 결합하는 시스템인 화합물(들)에 의해 작용되고, 자일리톨은 알데하이드를 발생시키는 원인이 되는 입에서의 미생물의 적어도 일부를 사멸시키거나 억제한다. 따라서, 이러한 효과는, 더 소량의 알데하이드가 생성될 것이고 상기 더 소량의 알데하이드의 효과적인 결합이 달성되므로 종래의 해결책을 이용하여 달성되는 함량에 비해 타액 중의 알데하이드 함량을 상당히 더 효율적으로 감소시키기 때문에 상승작용이 있을 것이다.

[0059] 상기 첨가제(들)를 사용하는 한 가지 목적은 활성 화합물을 로젠지로, 또는 구강용 또는 설하용 정제로 결합하는 것이다. 특히, 첨가제들 중 적어도 하나는 입의 조건에서 로젠지 또는 정제로부터의 상기 시스템인 화합물(들)의 타액으로의 지속적 방출을 야기할 수 있는 담체 또는 결합제로부터 선택된다.

[0060] 바람직한 구체예에 따르면, 조성물의 첨가제들 중 적어도 하나는 조성물의 잔여 구성성분을 함유하는 로젠지 또는 정제 상에서 코팅으로 형성된다. 바람직하게는, 그러한 코팅은 자일리톨의 적어도 일부 또는 조성물의 임의의 추가 방향족 작용제 중 적어도 일부로부터 형성된다.

[0061] 본원의 용어 "첨가제"는 담체, 충전제, 및 결합제뿐만 아니라 방향족 작용제, 착색제 및 비-기능성 첨가제를 포함한다. 이들 첨가제는 비독성이고, 바람직하게는 활성 작용제(들)의 방출이 가장 적합하게는 지속적인 방식으로 특히 입에서 발생하도록 제어한다. 이러한 제형은 입, 예를 들어, 구강 또는 입술과 검 사이에 넣어지도록 의도되거나, 빨아먹도록 의도된다.

[0062] 조성물은 유효량의 상기 언급된 시스템인 화합물(들)을 포함한다. 여기서, 유효량은 식료품, 음료 또는 담배로부터 입으로 전달되거나, 소비와 연관되어 또는 그 후에 식료품 또는 음료를 소화시키는 동안에 입 안에서 형성되는, 예를 들어, 입 안에서 미생물 활성화에 의해 형성되는 양의 알데하이드를 결합하거나 불활성화시킬 수 있는 양을 의미한다

[0063] 통상적으로, 조성물의 단일 단위 또는 제형은 1 내지 30mg, 바람직하게는 1 내지 20mg, 더욱 바람직하게는 1 내지 10mg, 가장 적합하게는 2 내지 6mg의 시스템인(들)을 포함한다. 그러나, 이들 단위 중 1-2개는 한 번에 투여될 수 있다.

[0064] 시스템인 화합물(들)의 함량은 이후 조성물의 중량의 바람직하게는 1 내지 50%, 더욱 바람직하게는 5 내지 40%,

가장 적합하게는 20 내지 30%이다. 통상적으로, 함량은 20 내지 25 w-%이다.

[0065] 조성물은 또한 유효량의 상기 언급된 자일리톨을 포함한다. 여기서 유효량은 적어도 입에서 아세트알데하이드-생성 박테리아의 측정가능한 불활성을 야기하거나 알코올로부터의 미생물성 아세트알데하이드 형성을 현저히 억제할 수 있는 양을 의미한다.

[0066] 통상적으로, 조성물의 단일 단위 또는 제형은 50-500mg, 바람직하게는 50-300mg, 더욱 바람직하게는 100-300mg, 가장 적합하게는 200-300mg의 자일리톨을 포함한다. 그러나, 상기 명시된 바와 같이, 1-2개의 단위가 한 번에 투여될 수 있다.

[0067] 자일리톨의 함량은 이후 조성물의 중량의 바람직하게는 10 내지 90%, 더욱 바람직하게는 10 내지 60%, 특히 20 내지 60%, 가장 적합하게는 40 내지 60%이다. 통상적으로, 함량은 약 50%이다.

[0068] 본 발명에 따른 로젠지는, 예를 들어, 하기 물질들을 포함할 수 있다:

L-시스테인	3 mg	(0.6%)
소르비톨	224 mg	(44.8%)
자일리톨	250 mg	(50.0%)
방향족 (향미) 제(들)	12.5 mg	(2.5%)
마그네슘 스테아레이트	10 mg	(2.0%)
실리콘 디옥사이드	0.5 mg	(0.1%)

[0069]

[0070] 본 발명에 따른 빨아먹는 정제는, 예를 들어, 하기 물질들을 포함할 수 있다:

L-시스테인	20 mg
자일리톨 (또는 등가의 당 또는 당 알코올)	750 mg
풍미제	q.s.
마그네슘 스테아레이트	10 mg

[0071]

[0072] 본 발명에 따른 설하용 정제는, 예를 들어, 하기 물질들을 포함할 수 있다:

L-시스테인	10 mg
자일리톨	250 mg
풍미제	q.s.
마그네슘 스테아레이트	5 mg

[0073]

[0074] **대장에서 작용하는 약제학적 제제**

[0075] "대장에서 국소적 영향을 미치는 지효성 제제"는 제제가 소장의 단부 또는 대장으로의 모든 경로로 이동할 때까지 지속적인 방식으로 용량을 방출하지 않을 그러한 모든 단일체 또는 다중-특정 정제 또는 캡슐 또는 과립을 지칭한다.

[0076] 대장에서 지속적인 방식으로 아세트알데하이드-결합 물질을 방출하는 본 발명에 따른 제제는 논의되는 물질이 어떠한 방출 메커니즘으로든지 방출될 수 있기 전에 마지막 소장 부분으로 또는 대장으로 아세트알데하이드-결합 물질을 전달한다.

[0077] 대장에서 아세트알데하이드에 결합하는 약제학적 조성물은 경구로 투여된다. 대장으로 경구 투여되는 약물의 방출을 유도하는데 이용가능한 여러 기술들이 있다. 대부분의 기능적 해결책은 장용성 폴리머의 사용을 기초로 한다. 위의 산성 환경에서 용해되지 않지만, 늦어도 7의 pH 값에서 용해되는 필름 코팅이 정제와 과립 둘 모두 상에서 이루어질 수 있다. 제제를 제조하는데 있어서, 대장의 미생물의 영향하에 분해되는 다당류, 또는 아조 결합에 의해 발생된 폴리머를 사용하는 것이 또한 가능하다. 상표명 Oros™에 의해 알려진 제제 형태가 또한

사용될 수 있으며, 이의 개구가 먼저 장용성 폴리머로 커버링되는 때에 이의 용액 pH는 ≈ 7 이다.

[0078] 유용한 장용성 폴리머는, 예를 들어, 상표명 Aqoat™으로 시판되는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트-석시네이트(HPMC-AS) 등급, 즉, Aqoat AS-HF™, 특히, 상표명 Aquateric™에 의해 시판되는 셀룰로오스 아세테이트프탈레이트(CAP) 등급, 및 상표명 Eudragit-S™에 의해 시판되는 등급, 예컨대, 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 코폴리머를 포함한다.

[0079] 본 발명에 따른 제제는 소장의 단부 또는 대장까지 유효 물질의 방출이 이루어지지 않도록 조절하는 하나 이상의 구성성분을 지닐 수 있다. 이러한 성분은 pH에 따라서 용해되는 폴리머(=장용성 폴리머) 또는 대장의 박테이락에 의해서 분비된 효소에 영향으로 분해되는 폴리머일 수 있다. 방출의 위치를 제어하는 폴리머는 전체 제제 둘레에 필름을 형성시킬 수 있다. 이는 또한 다중-부 제제(multiple-part preparation)에 의해서 함유된 입자(과립) 둘레에 필름을 형성시킬 수 있다. 대장의 박테리아에 의해서 분비된 효소의 영향으로 분해되는 폴리머는 또한 단일체 제제에서의 충전제, 또는 과립에서의 충전제 또는 이들 과립으로부터 제조된 다중-단위 제제에서의 충전제일 수 있다.

[0080] 본 발명에 따른 제제는 장용성 정제이며, 이의 필름 코팅은 소장의 단부 및 대장의 시작부까지 용해되지 않는다. 필름을 형성하는 폴리머의 용해 pH는 6.0 내지 7.5, 바람직하게는 6.5 내지 7.0이다. 필름을 형성하는 장용성 폴리머의 양은 정제 전체 질량의 5 내지 20%, 바람직하게는 10 내지 15%이다. 정제의 충전제는 팽윤되지 않는 약제학적 첨가제, 예컨대, 칼슘 하이드로젠 포스페이트를 포함할 수 있다.

[0081] 본 발명에 따른 제제는 또한, 아세트알데하이드-결합 물질(들)을 포함하며 장용성 필름으로 코팅되는 과립일 수 있으며, 필름-형성 폴리머의 용해 pH는 6.0 내지 7.5, 바람직하게는 6.5 내지 7.0이다. 과립 전체 질량에 대한 필름-형성 장용성 폴리머의 양은 5 내지 30%, 바람직하게는 15 내지 25%이다. 과립은 물에 거의 용해되지 않는 20 내지 40%, 바람직하게는 약 30%의 충전제, 예컨대, 칼슘 하이드로젠 포스페이트를 포함할 수 있다.

[0082] 본 발명에 따른 장용성 필름으로 코팅된 과립의 결합제는 장용성 폴리머일 수 있으며, 이의 용해 pH는 6.0 내지 7.5, 바람직하게는 6.5 내지 7.0이다. 과립중의 결합제의 양은 2 내지 5%, 바람직하게는 3 내지 4%이다.

[0083] 본 발명에 따른 제제는 또한 상술된 장용성 코팅된 과립을 포함하는 정제일 수 있으며, 그러한 정제 상에 장용성 필름이 또한 형성된다. 그러한 제제를 위해서 제조된 정제는 장용성 과립 뿐만 아니라 직접적인 압축에 적합한 충전제, 예컨대, 미결정질 셀룰로오스를 포함하며, 정제중의 그 양은 30 내지 70%, 바람직하게는 40 내지 60%이다.

[0084] 약제학적 조성물의 투약 단위는 바람직하게는 50-500 mg의 아세트알데하이드-결합 물질을 포함하며; 바람직하게는 아세트알데하이드-결합 물질의 양은 50-300 mg이고, 가장 바람직하게는 100-200 mg이다.

[0085] 대장의 조건에서 방출하는 화합물의 양은 바람직하게는 시간당 50-100 mg이다.

[0086] 장용성 과립을 포함하고 요망되는 방식으로 아세트알데하이드에 결합하는 장용성 정제의 조성물은, 예를 들어, 하기 물질들일 수 있다:

장용성 과립:	아세트알데하이드-결합 물질	100 mg
	충전제, 예를 들어, 칼슘 하이드로젠 포스페이트	30 - 50 mg
	장용성 폴리머	40 - 60 mg
장용성 정제:	장용성 과립	170 - 210 mg
	미결정질 셀룰로오스	170 - 210 mg
	윤활제 (예, 마그네슘 스테아레이트 및 톨컴)	5 - 10 mg
	장용성 폴리머	30 - 50 mg

[0087]

[0088] 아세트알데하이드의 제거에서 L-시스테인 서방출형 제제

- [0089] 본 개시로부터 입증되는 바와 같이, 준필수적 아미노산인 시스테인은 아세트알데하이드의 독성을 이에 공유 결합함으로써 제거할 수 있다. 불활성 생성물은 안정한 2-메틸티아졸리딘-4-카복실산 (2-methylthiazolidine-4-carboxylic acid: MTCA)이다.
- [0090] 본 발명을 기초로 할 때, L-시스테인 서방출형 제제는 소화관에서 국소적으로 형성되는 아세트알데하이드의 히스타민-방출 영향을 없애는데 사용될 수 있다. 이러한 개념은 하기 결과에 의해 뒷받침된다.
- [0091] 구강으로 투여되는 L-시스테인 서방출형 제제는 알코올 소비 및 흡연 동안 타액에서 유리 및 활성 아세트알데하이드를 제거하는데 성공적으로 사용되었다[Salaspuro et al. 2002, 2006, Kartal et al. 2007]. 더욱이, L-시스테인 서방출형 캡슐 (Acetium® 캡슐)은 알코올 투여 후에 위축성 위염(atrophic gastritis)에 걸린 환자의 위액에서 아세트알데하이드를 효과적으로 제거하는 것으로 나타났다[Linderborg et al. 2011, Hellstrom et al. 2014].
- [0092] 가장 최근에, 에탄올의 위내 투입 후, ALDH2-결핍 일본인 대상체를 흉조되게 하는 위액 아세트알데하이드 수준은 정상 ALDH2-효소를 지니는 대상체에 비해 5.6-배 더 높은 것으로 밝혀졌다(도 3a 및 3b). 가장 중요하게는, 위액 아세트알데하이드의 60%는 L-시스테인 서방출형 Acetium® 캡슐에 의해 제거될 수 있다(도 4a 및 4b). 이러한 효과는 2시간 동안 지속되었다.
- [0093] 이에 의해서, 본 발명의 한 가지 구체예는 알코올 흉조 및 알코올-유발성 과민 반응을 예방하고/거나 치료하는데 사용하기 위한 시스테인-방출 약제학적 제제, 예컨대, L-시스테인 서방출형 약제학적 제제이다. 이러한 맥락에서, 알코올 흉조는 통상적으로 안면 홍조, 피부 온도 및 심박동수 증가 및 확장기 혈압 감소에 의해 특성화되고, 알코올 유발성 과민 반응은 바람직하게는 알레르기성 비염(고초열), 알레르기성 결막염, 아토피성 피부염, 호산구성 식도염, 아나필락시스, 만성 기관지염, 및 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD)으로부터 선택된다.
- [0094] 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 시스테인은 바람직하게는 L-시스테인, D-시스테인, N-아세틸 시스테인 또는 시스테인의 임의의 다른 유도체 및 임의의 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- [0095] 본 발명의 한 가지 구체예에 따르면, 약제학적 제제는 내부 구조(들)과 내부 구조(들) 주위의 정제 물질 둘 모두에서 시스테인을 포함한다.
- [0096] 본 발명의 추가의 구체예에 따르면, 약제학적 제제는 캡슐 형태이다. 그러한 경우에, 소정 용량의 알코올의 섭취 20분 전 및/또는 그 직후에 50 내지 200 mg의 L-시스테인을 함유하고, 음주가 계속되는 한 1-2 시간 간격으로 그러한 투약을 반복하는 1-2개의 L-시스테인 서방출형 캡슐의 투약 요법이 바람직하게 이용된다. 그러나, 또 다른 동등하게 우수한 투약 요법은 임의의 식품 또는 음료가 임의의 알코올 및/또는 아세트알데하이드를 함유하는 것으로 의심되는 부분이 있다면, 임의의 식품 또는 음料的 섭취 20분 전 및/또는 그 직후에 복용되는 50 내지 200 mg의 L-시스테인을 함유하는 1-2개의 L-시스테인 서방출형 캡슐을 사용하는 것이다.
- [0097] 본 발명의 또 다른 추가의 구체예에 따르면, 임의의 식품 또는 음료가 임의의 알코올 및/또는 아세트알데하이드를 함유하는 것으로 의심되는 부분이 있다면, 임의의 식품 또는 음料的 섭취 전 및/또는 그 직후에 경구로 제공되는 100 mg 내지 2 g의 L-시스테인(서서히 방출하지 않으면서)의 투약 요법이 이용된다. 따라서, 이러한 한 가지 구체예에 따르면, 고용량의 시스테인은 더 낮은 용량으로 투여되는 시스테인 서방형 제제와 동일한 요망되는 효과를 야기한다.
- [0098] 시스테인 방출형 약제학적 제제는 또한 단독으로 또는 시스테인-방출형 캡슐과 함께 그리고 후자의 경우에 앞서 기술된 투약 요법 후에 사용되는 로젠지 또는 씹는 검(chewing gum) 또는 임의의 다른 유사한 제제의 형태일 수 있다.
- [0099] 한 가지 추가의 적합한 투약 요법은 소정 용량의 알코올의 투입 또는 임의의 알코올 및/또는 아세트알데하이드를 함유하는 것으로 의심되는 임의의 음료 또는 식품의 섭취 직전에 복용되는 2-6 mg, 바람직하게는 2-3 mg의 L-시스테인을 함유하는 1개의 L-시스테인 서방출형 로젠지, 씹는 검 또는 임의의 유사한 제제를 포함한다. 그러나, 소정 용량의 알코올 또는 임의의 알코올 및/또는 아세트알데하이드를 함유하는 것으로 의심되는 임의의 음료 또는 식품의 섭취 직전에 2-6 mg, 바람직하게는 2-3 mg의 L-시스테인을 함유하는 또 다른 L-시스테인 서방출형 로젠지, 씹는 검 또는 임의의 유사한 제제를 복용하는 것이 유리할 수 있다.
- [0100] 한 가지 구체예에 따르면, 본 발명에 따른 용도를 위한 제제는, 예를 들어, 상표 Acetium®하의 시중의 제제(캡슐과 로젠지 둘 모두, Biohit Oyj, Finland)를 포함한다.
- [0101] 본 출원에서 앞서 개시된 바와 같이, 소화관에서 국소적으로 형성되는 아세트알데하이드의 히스타민-방출 영향

을 없애는 방법은 본 발명에 포함된다. 그러한 방법은 L-시스테인 서방출형 제제(들)를 삼키거나, 빨아먹거나, 씹고, 그에 따라서 L-시스테인을 아세트알데하이드와 결합시키고 이를 불활성화시킬 수 있게 함으로써 소화관으로 아세트알데하이드-결합 물질을 도입함을 포함한다.

- [0102] 방법은 바람직하게는
- [0103] · 음주 20분 전에 50 내지 200 mg의 L-시스테인을 함유하는 1-2개의 L-시스테인 서방출형 캡슐을 삼키는 단계; 및
- [0104] · 음주가 계속되는 한 1-2시간 간격으로 그러한 투약을 반복하는 단계를 포함한다.
- [0105] 또 다른 구체예에서, 방법은
- [0106] · 소정 용량의 알코올의 섭취 직전에 2-3 mg의 L-시스테인을 함유하는 1개의 L-서방출형 로젠지, 츄잉 검 또는 임의의 유사한 제제를 빨아먹거나 씹는 단계; 및
- [0107] · 한 잔의 알코올성 음료 직후에 또는 임의의 알코올 및/또는 아세트알데하이드 함유 식료품 또는 음료를 먹거나 마신 후에 또 다른 L-시스테인 방출형 로젠지 또는 츄잉 검을 복용하는 단계를 포함한다.
- [0108] 그러나, 상기 설명에 주어진 구체예는 단지 예시적인 목적이고, 본원의 청구항의 범위 내에서 다양한 변화 및 변경이 가능함이 숙련된 독자에 의해 이해될 수 있다.

[0109] **참조 및 관련 간행물**

IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Personal habits and indoor combustions, volume 100E (2012).

Salaspuro MP. 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.

Salaspuro M. Acetaldehyde and gastric cancer. *J Dig Dis* 2011;12:51-9.

Kupari M, Eriksson CJ, Heikkilä J, Ylikahri R. Alcohol and the heart. Intense hemodynamic changes associating with alcohol flush in Orientals. *Acta Med Scand* 1983;213:91-98.

Väkeväinen S, Tillonen J, Salaspuro M. 4-methylpyrazole decreases salivary acetaldehyde levels in ALDH2-deficient subjects but not in subjects with normal ALDH2. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:829-34.

Brooks PJ, Enoch M-A, Goldman D, Yokoyama A. The alcohol flushing response: An unrecognized risk factor for esophageal cancer from alcohol consumption. *PLoS Medicine* 2009;6:258-63.

Shimoda T, Kohno S, Takao A et al. Investigation of the mechanism of alcohol-induced bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:74-84.

Koivisto T, Kaihovaara P, Salaspuro M. Acetaldehyde induces histamine release from purified rat peritoneal mast cells. *Life Sci* 1999;64:183-90.

Nihlen U, Greiff LJ, Nyberg P. et al. Alcohol-induced upper airway symptoms: prevalence and comorbidity. *Respir Med* 2005;99:726-9.

[0110]

Linneberg A, Berg ND, Gonzales-Quintela A et al. Prevalence of self-reported hypersensitivity symptoms following intake of alcoholic drinks. *Clin Exp Allergy* 2008;38:145-51.

Miller NS, Goodwin DW, Jones FC et al. Antihistamine blockade of alcohol-induced flushing in Orientals. *J Stud Alcohol* 1988;49:16-20.

Myou S, Fujimura M, Nishi K et al. Inhibitory effect of terfenadine, a selective H1 histamine antagonist, on alcoholic beverage-induced bronchoconstriction in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1995;8:619-23.

Takao A, Shimoda T, Matsuse H et al. Inhibitory effects of azelastine hydrochloride in alcohol-induced asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:390-4.

Linneberg A, Gonzales-Quintela A, Vidal C et al. Genetic determinants of both ethanol and acetaldehyde metabolism influence alcohol hypersensitivity and drinking behavior among Scandinavians. *Clin Exp Allergy* 2010;40:123-30.

Lindros KO, Stowell A, Pikkarainen P, Salaspuro M. Elevated blood acetaldehyde in alcoholics with accelerated ethanol elimination. *Pharmacol Biochem Behav* 1980;13 Suppl 1:119-24.

Homann N, Jousimies-Somer H, Jokelainen K, Heine R, Salaspuro M. High acetaldehyde levels in saliva after ethanol consumption: Methodological aspects and pathogenetic implications. *Carcinogenesis* 1997;18:1739-43.

Väkeväinen S, Tillonen J, Agarwal DP, Srivastava N, Salaspuro M. High salivary acetaldehyde after a moderate dose of alcohol in ALDH2-deficient subjects: Strong evidence for the local carcinogenic action of acetaldehyde. *Alcohol Clin Exp Med* 2000;24:873-77.

Dong YJ, Peng TK, Yin SJ. Expression and activities of class IV alcohol dehydrogenase and class III aldehyde dehydrogenase in human mouth. *Alcohol* 1996;13:257-62.

Mizoi Y, Iijiri I, Tatsuno Y et al. Relationship between facial flushing and blood acetaldehyde levels after alcohol intake. *Pharmacol Biochem Behav* 1979;10:303-11.

Chen Y-C, Lu R-B, Peng G-S et al. Alcohol metabolism and cardiovascular response in alcoholic patient homozygous for the ALDH2*2 variant gene allele. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23:1853-60.

[0111]

Yokoyama A, Tsutsumi E, Imazeki H et al. Salivary acetaldehyde concentration according to alcoholic beverage consumed and aldehyde dehydrogenase-2 genotype. *Alcohol Clin Exp Res* 2008;32:1607-14.

Steer HW. Mast cells of the human stomach. *J Anat* 1976;121:385-97.

Syrjänen KJ. Morphologic manifestations of tumor-host relationships in association with breast, gastric and colorectal carcinoma. M.D. (Ph.D.) Thesis, University of Helsinki, pp. 1-86, 1975. (ISBN-951-99064-3-6).

Gomes AP, Johann JE, Lovato GG, Ferreira AM. Comparative analysis of the mast cell density in normal oral mucosa, actinic cheilitis and lip squamous cell carcinoma. *Braz Dent J* 2008;19:186-9.

Sprince H, Parker CM, Smith GG, Gonzales LJ. Protective action of ascorbic acid and sulfur compounds against acetaldehyde toxicity: implications in alcoholism and smoking. *Agents Actions* 1976;5:164-73.

Salaspuro V, Hietala J, Kaihovaara P, Pihlajarinne L, Marvola M, Salaspuro M. Removal of acetaldehyde from saliva by slow-release buccal tablet of L-cysteine. *Int J Cancer* 2002;97:361-4.

Salaspuro VJ, Hietala JM, Marvola ML, Salaspuro MP. Eliminating carcinogenic acetaldehyde by cysteine from saliva during smoking. *Cancer Epid Biomark Prev* 2006;15:146-49.

Kartal A, Hietala J, Laakso I, Kaihovaara P, Salaspuro V, Säkkinen M, Salaspuro M, Marvola M. Formulating and in-vivo evaluation of L-cysteine chewing gums for binding carcinogenic acetaldehyde in saliva during smoking. *J Pharm Pharmacol* 2007;59:1353-8.

Linderborg K, Marvola T, Marvola M, Salaspuro M, Färkkilä M, Väkeväinen S. Reducing carcinogenic acetaldehyde exposure in the achlorhydric stomach with cysteine. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35:516-22.

Hellström PM, Hendolin PH, Kaihovaara P et al. L-cysteine slow-release capsule formulation in prevention of gastric carcinogenesis associated with atrophic gastritis. *Gastroenterology* 2014;146 Suppl. 1, S-315, Sa1863.

Uittamo J, Nieminen MT, Kaihovaara P, Bowyer P, Salaspuro M, Rautemaa R. Xylitol onhibits carcinogenic acetaldehyde production by *Candida* species. *Int J Cancer* 2011;129:2038-41.

[0112]

특허 문헌

[0113]

WO 2012/027603호

[0114]

WO 2014/011676호

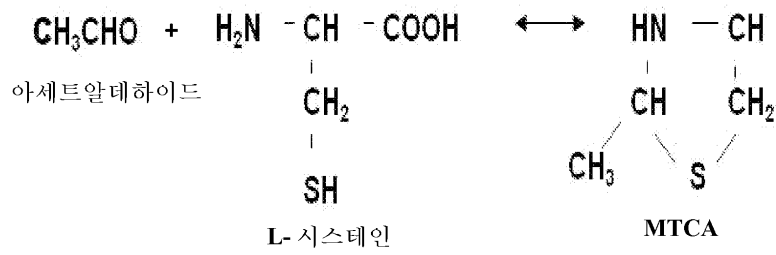
[0115]

US 2014/256760호

[0116]

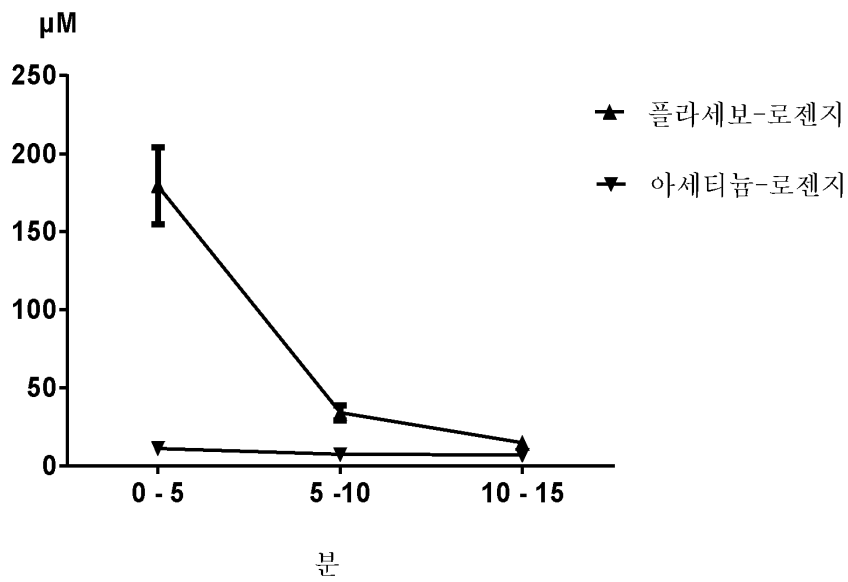
도면

도면1

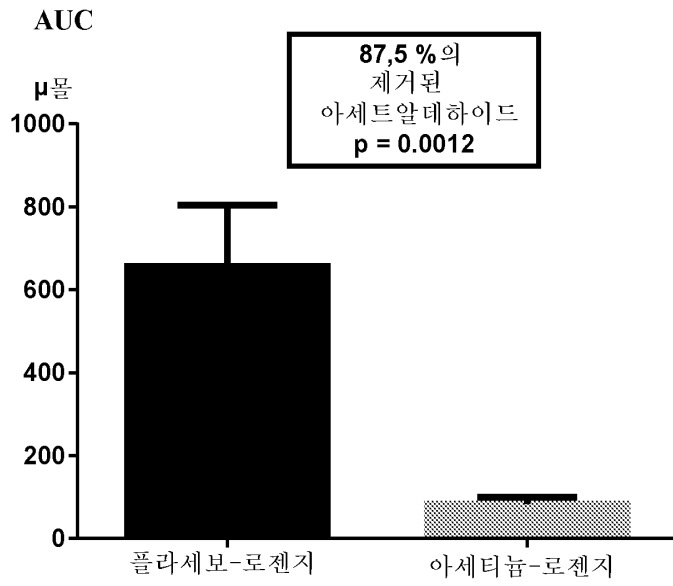


도면2a

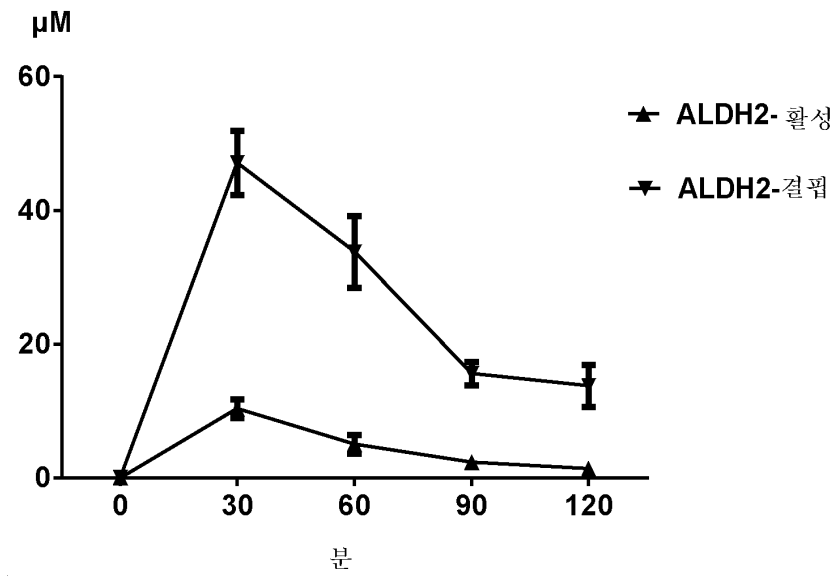
타액 아세트알데하이드 수준



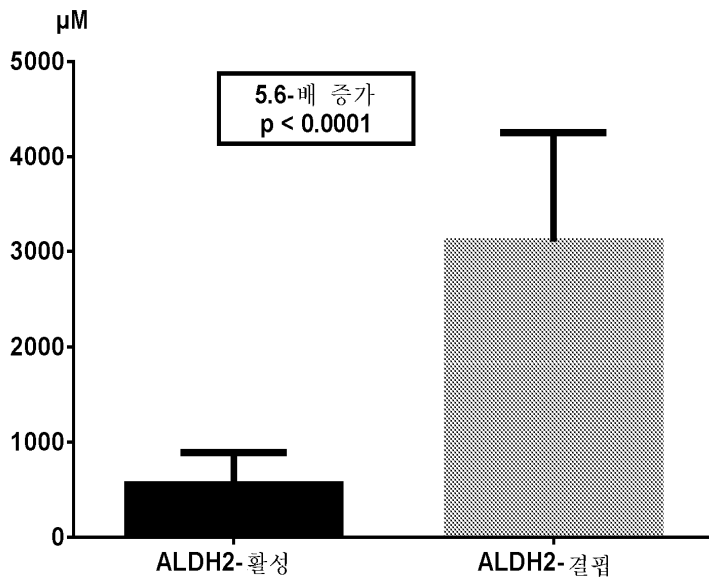
도면2b



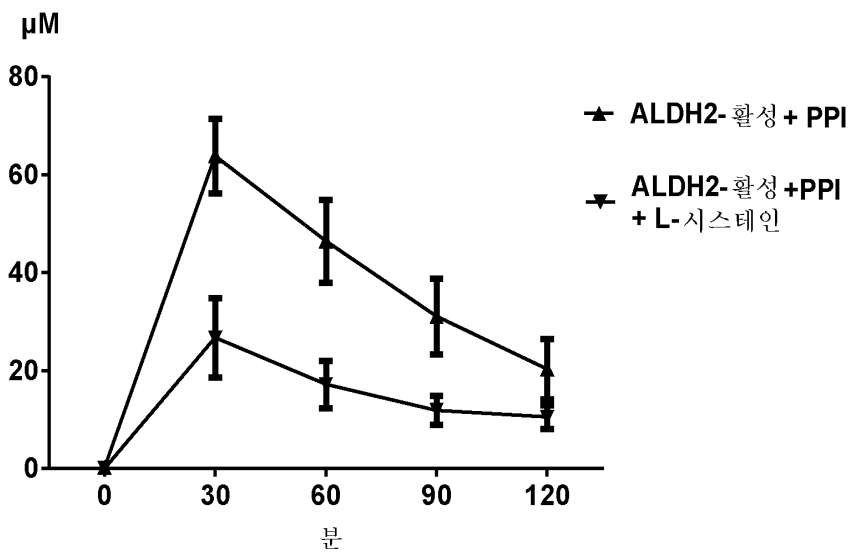
도면3a



도면3b



도면4a



도면4b

