



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0016382  
(43) 공개일자 2015년02월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 31/198* (2006.01) *A61K 31/195* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7036794
- (22) 출원일자(국제) 2013년05월28일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2014년12월29일
- (86) 국제출원번호 PCT/FI2013/050582
- (87) 국제공개번호 WO 2013/178880  
국제공개일자 2013년12월05일
- (30) 우선권주장  
20125570 2012년05월28일 핀란드(FI)
- (71) 출원인  
바이오히트 오와이제이  
핀란드 핀-00880 헬싱키 라이파티에 1
- (72) 발명자  
수오바니미, 오스모  
핀란드 에프아이-00570 헬싱키 쿠로풀쿠 6
- (74) 대리인  
특허법인 남앤드남

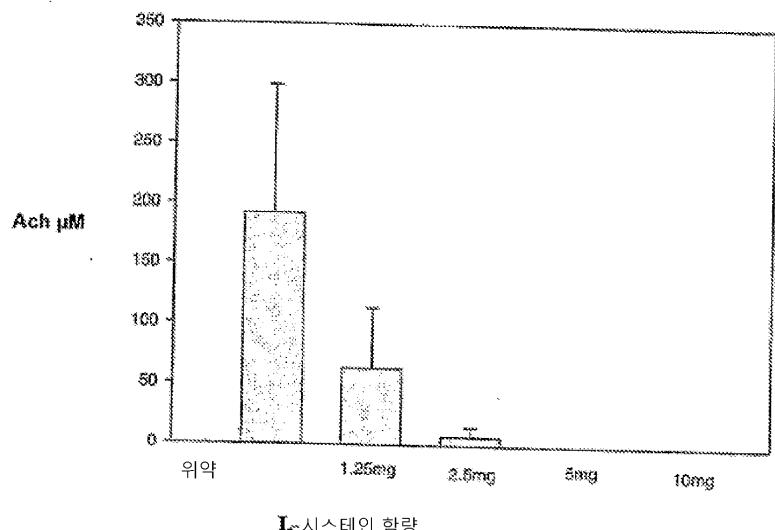
전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 두통을 예방하기 위한 조성물

### (57) 요약

본 발명은 하나 이상의 추가의 활성제와 조합된 L-시스테인, D-시스테인 및 N-아세틸 시스테인의 군으로부터의 하나 이상의 시스테인 화합물을 함유하는 경구 투여용 비독성 고형 약제학적 조성물로서, 추가의 활성제 중 하나 이상이 시스틴, 글루타티온 및 메티오닌으로부터 선택되고, 상기 조성물이 추가로 하나 이상의 약제학적 첨가제를 함유하는 경구 투여용 비독성 고형 약제학적 조성물에 관한 것이다. 추가로, 본 발명은 심각한 두통, 특히, 편두통 및/또는 군발 두통의 유발을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

### 대 표 도 - 도1



L-시스테인 함량

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

활성제로서 L-시스테인, D-시스테인 및 N-아세틸 시스테인의 군으로부터의 하나 이상의 시스테인 화합물을 함유하는, 심각한 두통의 유발을 감소시키거나, 그러한 두통을 예방하기 위한 경구 투여용 비독성 고형 약제학적 조성물로서, 시스테인 화합물이 하나 이상의 추가 활성제와 조합되고, 그러한 추가 활성제 중 하나 이상이 시스틴, 글루타티온 및 메티오닌의 군으로부터 선택되고, 상기 조성물이 입의 조건에서 5 분 이상 동안 타액 내로 또는 위의 조건에서 15분 이상 동안 위 내로 활성제의 조절된 방출을 제공하는 하나 이상의 비독성 고형 담체를 포함한 하나 이상의 약제학적 첨가제를 추가로 함유함을 특징으로 하는 비독성 고형 약제학적 조성물.

### 청구항 2

제 1항에 있어서, 편두통 또는 군발 두통(cluster headaches), 특히, 군발 두통의 유발을 감소시키거나 그를 예방하기 위한 비독성 고형 약제학적 조성물.

### 청구항 3

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 분말, 정제, 로젠지(lozenge), 캡슐 또는 츄잉 검의 형태임을 특징으로 하는 비독성 고형 약제학적 조성물.

### 청구항 4

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서, 활성제가 L-시스테인 및 시스틴, 글루타티온 및 메티오닌 중 하나 이상, 바람직하게는, L-시스테인 및 후자 중 하나로부터 선택되고, 후자가 가장 적합하게는 글루타티온임을 특징으로 하는 비독성 고형 약제학적 조성물.

### 청구항 5

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서, 활성제가 하나 이상의 시스테인 화합물 및 글루타티온, 바람직하게는, 하나의 시스테인 화합물 및 글루타티온으로부터 선택되고, 전자가 가장 적합하게는 L-시스테인임을 특징으로 하는 비독성 고형 약제학적 조성물.

### 청구항 6

제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서, 과량의 히스타민을 분해시키기 위한 활성제로서 디아민 옥시다제(diamine oxidase)를 추가로 함유함을 특징으로 하는 비독성 고형 약제학적 조성물.

### 청구항 7

제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서, 활성제가 L-시스테인, D-시스테인, N-아세틸 시스테인, 시스틴, 글루타티온 및 메티오닌으로부터 선택된 아미노산으로 이루어짐을 특징으로 하는 비독성 고형 약제학적 조성물.

### 청구항 8

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서, 타우린 화합물 또는 일반적인 수용성 비타민, 예컨대, 비타민 C, B2 또는 B5, 또는 이들의 염으로부터 선택된 비타민 또는 유사한 영양 보충제, 바람직하게는 비타민 C 또는 타우린의 염, 예컨대, 마그네슘 또는 칼슘 염으로부터 선택된 영양 보충제, 더욱 바람직하게는 마그네슘 타우리네이트로부터 선택된 영양 보충제를 추가로 포함하고, 보충제가 가장 적합하게는 마그네슘 N-아세틸 타우리네이트임을 특징으로 하는 비독성 고형 약제학적 조성물.

### 청구항 9

제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 있어서, 단위 용량당 2 내지 50 mg, 바람직하게는, 단위 용량당 2 내지 20 mg, 가장 적합하게는 단위 용량당 4 내지 10 mg인 활성제, 특히 시스테인 화합물 및 추가의 활성제의 전체 양을 함유함을 특징으로 하는 비독성 고형 약제학적 조성물.

**청구항 10**

제 1항 내지 제 9항 중 어느 한 항에 있어서, 입에서 또는 위에서의 활성제의 조절된 방출을 위해서 또는 소비 전의 식품 또는 음료에의 방출을 위해서 제형화됨을 특징으로 하는 비독성 고형 약제학적 조성물.

**청구항 11**

제 10항에 있어서, 입에서의 활성제의 방출을 위한 제형 중의 시스테인 화합물의 양이 단위 용량당 2 내지 10 mg, 바람직하게는 약 5 mg이고, 그러한 제형 중의 시스틴 또는 글루타티온 또는 메티오닌 또는 이들의 조합물의 양이 단위 용량당 2 내지 10 mg, 바람직하게는 약 5 mg이고, 위에서의 활성제의 방출을 위한 제형 중의 시스테인의 양이 단위 용량당 10 내지 50 mg, 바람직하게는 약 20 mg이고, 그러한 제형 중의 시스틴 또는 글루타티온 또는 메티오닌 또는 이들의 조합물의 양이 단위 용량당 10 내지 50 mg, 바람직하게는 약 20 mg임을 특징으로 하는 비독성 고형 약제학적 조성물.

**청구항 12**

제 1항 내지 제 11항 중 어느 한 항에 있어서, 첨가제로서, 희석제, 예컨대, 충전제 또는 증량제, 감미제, 예컨대, 당 또는 당 알코올, 향료, 윤활제, 겸 베이스, 비-이온화된 폴리머 또는 이온화 폴리머, 또는 이들 중 둘 이상의 조합물을 포함함을 특징으로 하는 비독성 고형 약제학적 조성물.

**청구항 13**

제 12항에 있어서, 겸 베이스가 천연 또는 합성 엘라스토머, 연화제, 왁스 또는 지질로부터 선택되고, 천연 겸 베이스가 바람직하게는 생고무(crude rubber) 및 훈연된 천연 고무(smoked natural rubber)로부터 선택되고, 합성 겸 베이스가 바람직하게는 스티렌-부타디엔 고무, 폴리에틸렌 및 폴리비닐 아세테이트로부터 선택됨을 특징으로 하는 비독성 고형 약제학적 조성물.

**청구항 14**

제 12항에 있어서, 비-이온화된 폴리머가 메틸셀룰로오스(MC), 하이드록시프로필 셀룰로오스(HPC) 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC), 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG)로부터 선택됨을 특징으로 하는 비독성 고형 약제학적 조성물.

**청구항 15**

제 12항에 있어서, 이온화 폴리머가 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스(NaCMC), 알gin산, 소듐 알기네이트, 키토산, 폴리카르보파일(polycarbofile (Noveon<sup>TM</sup>)) 및 카르보머(carbomer (Capropol<sup>TM</sup>))으로부터 선택됨을 특징으로 하는 비독성 고형 약제학적 조성물.

**청구항 16**

제 12항에 있어서, 희석제가 락토오스, 칼슘 포스페이트, 전분, 카르복시메틸 셀룰로오스, 하이드록시메틸 셀룰로오스로부터 선택됨을 특징으로 하는 비독성 고형 약제학적 조성물.

**청구항 17**

제 1항 내지 제 16항 중 어느 한 항에 있어서, 츄잉 겸으로 제형화되고, 겸 베이스가 츄잉 겸의 15 내지 40%를 구성하고, 나머지 부분이 약물 작용제(medicating agent), 당, 감미제, 연화제, 향료 및 착색제로부터 선택된 제제를 포함함을 특징으로 하는 비독성 고형 약제학적 조성물.

**청구항 18**

제 1항 내지 제 16항 중 어느 한 항에 있어서, 40 내지 80 w-% 함량의 비-이온화된 거대 분자와 20 내지 60 w-% 함량의 이온화 폴리머를 함유하는 구강 정제로 제형화됨을 특징으로 하는 비독성 고형 약제학적 조성물.

**청구항 19**

제 1항 내지 제 16항 중 어느 한 항에 있어서, 90 내지 98 w-% 함량의 희석제를 함유하는 설하 정제로 제형화됨

을 특징으로 하는 비독성 고형 약제학적 조성물.

#### 청구항 20

제 1항 내지 제 16항 중 어느 한 항에 있어서, 10 내지 50 w-% 함량의 위에서 용해되지 않는 폴리머와 20 내지 70 w-% 함량의 중량제를 함유하는 매트릭스 과립 또는 매트릭스 정제로 제형화됨을 특징으로 하는 비독성 고형 약제학적 조성물.

#### 청구항 21

제 1항 내지 제 20항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물로부터 제형화된 1 또는 2개의 제제를 입에 한번에 넣고, 이들을 4 내지 10-시간 간격으로, 가장 바람직하게는 6 내지 8-시간 간격으로 새로운 것들로 대체함으로 투여됨을 특징으로 하는 비독성 고형 약제학적 조성물.

#### 청구항 22

의약으로 사용하기 위한 시스틴, 글루타티온 및 메티오닌으로부터 선택된 화합물 중 하나 이상과의 L-시스테인, D-시스테인 및 N-아세틸 시스테인으로부터 선택된 하나 이상의 시스테인 화합물의 조합물.

#### 청구항 23

인간 대상자의 심각한 두통의 유발을 감소시키는 방법으로서,

- a) 심각한 두통을 적어도 이따금씩 앓고 있는 대상자에게 알코올 음료 또는 식품, 또는 아세트알데하이드-함유 음료 또는 식품의 소비와 관련하여, 또는 흡연과 관련하여 자가 투여되는, 제 1항 내지 제 20항 중 어느 한 항에 따른 조성물을 제공하는 단계,
- b) 대상자가 사의 조성물을 자가 투여하게 하는 단계, 및
- c) 대상자가 먹거나, 마시거나, 흡연하여, 시스테인 및 시스틴 또는 글루타티온 또는 메티오닌이 그 대상자가 음료 또는 식품을 소비함과 연관되어 신체에서 생성되거나 그에 전달된 아세트알데하이드와 결합하게 하는 단계, 및
- d) 임의로, 단계 a) 내지 단계 c)가 필요를 느끼는 만큼 여러 번 반복하는 단계를 수행함을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 24

제 23항에 있어서, 편두통 또는 군발 두통의 유발을 감소시키고나 이를 예방하기 위한 방법.

#### 청구항 25

제 23항 또는 제 24항에 있어서, 단계 b)에서 조성물로부터 제형화된 1 또는 2개의 제제를 입에 넣거나 그들을 삼킴으로써 대상자에게 조성물을 투여하고, 임의의 단계 d)가 4 내지 10-시간 간격으로, 가장 바람직하게는 6 내지 8-시간 간격으로 투여된 제제를 새로운 제제들로 대체하고, 임의로 또한 단계 c)를 반복함을 특징으로 하는 방법.

### 명세서

#### 기술 분야

##### 발명의 분야

[0001] 본 발명은 심각한 두통, 특히 편두통 또는 군발 두통(cluster headache)의 유발을 감소시키거나, 이를 예방하거나, 적어도 완화시키기 위한 비독성의 경구용 약제 조성물에 관한 것이다. 추가로, 본 발명은 그러한 심각한 두통의 유발을 감소시키거나 이를 예방하기 위한 방법에 관한 것이다.

#### 배경 기술

##### 관련 기술에 대한 설명

- [0004] 군발 두통은, 이의 대부분의 두드러진 특징으로서, 극히 강한 뽁시 고통스러운 편측 두통을 포함하는 신경 질환이다. 용어 "군발"은 활동기간이 자발적인 차도에 의해서 중단됨이 있는 주기적으로 발생하는 두통의 경향을 나타낸다. 이러한 질환의 원인은 현재 알려지지 않았다. 이러한 질환은 전체 인구의 약 0.1%에 영향을 주고 있다.
- [0005] 편두통은 여성에게서 더 흔하게 진단되는 반면, 군발 두통은 남성에게서 더 우세하다. 군발 두통의 남성 대 여성의 비율은 약 5:1이다. 이는 주로 20 내지 50세의 연령에서 발생한다.
- [0006] 편란드 단독에서는, 15000 명 초과의 인구가 군발 두통을 앓고 있다(인구의 약 0.3%). 편두통을 앓고 있는 인구의 수는 더 많다(인구의 10 내지 20%).
- [0007] 일반적인 두통 기간은 15분 만큼 짧은 것으로부터 3 시간 또는 그 초과까지의 범위이다. 치료되지 않는다면, 두통 빈도는 48 시간에 1 내지 16회이다. 두통은 다음 자율신경 증상: 눈꺼풀처짐증(ptosis)(눈꺼풀 감김: drooping eyelid), 축동(miosis)(동공 수축: pupil constriction), 결막충혈(conjunctival injection)(결막의 발적: redness of the conjunctiva), 눈물분비(lacrimation)(눈물 흘림: tearing), 비루(rhinorrhea)(콧물: runny nose), 및, 덜 일반적이기는 하지만, 안면 홍조(facial blushing), 종창(swelling), 또는 발한(sweating), 통증과 머리의 동일한 면 상에서 나타나는 모든 것들 중 하나를 동반할 수 있다.
- [0008] 두통의 개시는 신속하고, 가장 흔하게는 편두통의 특징인 예비 징후가 없다.
- [0009] 군발 두통은 경우에 따라서는 "알람 시계 두통(alarm clock headache)"으로 일컬어지는데, 이는 수면 중인 사람을 깨우는 능력 및 이들의 발생시간의 규칙성 때문이며; 개별적인 두통 및 군발 두통 둘 모두의 자체는 메트로놈 규칙성(metronomic regularity)을 지닐 수 있고; 하루 중 정확한 시간, 각각 아침과 저녁에 발생하는 두통이 전형적이며, 더욱 정확하게는 1 주일 후에 동일한 시간에 발생하는 두통이 전형적이다. 군발 두통은 일광절약 시간 변화(daylight saving time change: 서머타임 변화)에 의한 경향이 있으며, 춘분 및 추분(spring and fall equinox)에 더욱 흔히 발생한다. 이는 연구자들이 뇌의 "생체 시계(biological clock)" 또는 하루 주기 리듬(circadian rhythm)과의 관련을 짐작하게 한다.
- [0010] 에피소드 군발 두통(episodic cluster headaches)에서, 두통은 하루에 1회 또는 그 초과로, 흔하게는 매일 같은 시간에, 몇 두 동안 또는 몇 개월 동안 발생한 후에, 두통이 없는 기간이 수 주일, 수 개월 또는 수년 동안 지속된다. 이러한 에피소드 두통은 종종 동일한 계절에, 예를 들어, 가을 또는 봄 동안에 발생한다.
- [0011] 그러나, 군발 두통 환자의 약 10 내지 15%는 만성적이고, 이들은 다발성 두통을 매일 수 년 동안 경험할 수 있다. 간헐적 군발 두통의 약 10%는 어떠한 시점에서 만성 형태로 전환된다.
- [0012] 군발 두통은 때로는 혈관성 두통(vascular headache)으로 분류된다. 격통(intense pain)은 삼차 신경상에 압력을 생성시키는 혈관의 팽창과 연관되는 것으로 제시되었다. 이러한 과정은 통증의 즉각적인 원인으로 보이지만, 병인이 완벽하게는 이해되지 않는다.
- [0013] 에피소드는 알코올 소비, 수면 흡관의 변화, 과도한 물리적인 긴장, 분노의 폭발(outbursts of anger) 및 압력 변동(예, 비행 또는 등산 동안)과 같은 인자에 의해서 촉발되는 것으로 알려져 있다. 또한 이들 군발 두통과 흡연 사이에 연관이 있음을 시사했다.
- [0014] 마지막에 언급된 군발 두통은 종종 담배 흡연에 심하게 중독된 사람들에서 발견된다. 또한 간접 흡연자가 군발 두통을 촉발하는 것으로 밝혀진 경우도 있다.
- [0015] 군발 두통 진행 동안에 알코올에 대한 민감도가 또한 발생한다. 알코올에 민감한 환자는 일반적으로 한 잔의 칵테일 또는 와인 보다 적은 중간 정도의 양의 알코올을 섭취한 후에 5 내지 45분 이내에 발작이 촉발됨을 보인다. 알코올은 노출 환자중 70 내지 80%에서 발작을 촉발시킨다.
- [0016] 실험적으로, 발작은 군발 두통 진행 동안에 거의 모든 환자에서 니트로글리세린 또는 히스타민의 투여에 의해서 촉발될 수 있다. 히스타민은 아마도 염증 반응을 촉발시킴으로써 작용한다.
- [0017] 많은 조직 중의 히스타민의 주된 저장소인 비만 세포가 군발 두통 환자의 고통스러운 일시적 부위의 피부에서 증가된 수로 발견됨이 또한 밝혀졌다. 이러한 효과가 또한 편두통 환자에서 발견된다.
- [0018] 군발 두통은 양성이지만, 군발 두통과 관련된 극심하고 허약해지게 하는 통증 및 자살의 잠재적 위험 때문에, 그럼에도 불구하고, 심각한 발작은 의학적 응급상황으로 처리된다. 병태의 상대적인 드물고 증상의 모호성 때문에, 일부 환자는 응급실에서 치료를 받지 않을 수 있고, 사람들은 약물을 찾는 행동을 보이는 것으로 오인도

할 수 있다.

[0019] 군발 두통에 대해서 때로는 오인되는 다른 유형의 두통, 예컨대, 만성 발작성 편두통(Chronic Paroxysmal Hemicrania: CPH) 및 발작성 두통(ictal headache)이 있다.

[0020] 군발 두통을 치료하기 위한 약물은 부전성(abortive) 약물(예, 코르티손, 편두통약, 에르고타민 타르트레이트, 나라트립탄(naratriptan), 프로바트립탄(frovatriptan) 또는 후두 신경에 대한 국소 마취제) 또는 예방약(방지약(preventatives), 예를 들어, 베라파밀(verapamil), 리튬(lithium), 소듐 발프로에이트(sodium valproate), 토피라메이트(topiramate), 바클로펜(baclofen), 멜라토닌(melatonin), 메티세르지드(methysergide), 인도메타신(indomethacin) 또는 캡사이신(capsaicin))으로 분류된다. 또한, 단기간의 일시적인 약물(예컨대, 스테로이드)가 사용될 수 있지만, 예방적인 치료가 도입되고 조절된다.

[0021] 유럽의 가이드라인은 칼슘 채널 차단제인 베라파밀의 사용을 제안하고 있다. 스테로이드, 예컨대, 프레드니솔론/프레드니손이 또한 사용된다. 메티세르지스, 리튬 및 항경련 토피라메이트가 대안적인 치료제로서 권장된다.

[0022] 일반의약물(Over-the-counter)인 통증 약물(예컨대, 아스피린, 파라세타몰(paracetamol) 및 이부프로펜(ibuprofen))은 전형적으로는 군발 두통에 의한 통증에 효과가 없다. 치료는 일반적으로 다양한 약물을 시험한 후에 개인적인 경험을 기반으로 선택된다. 신뢰할 만한 시험 결과는 얻지 못했다.

[0023] 그러나, 본 발명의 발명자들은 놀랍게도 인간 대상자의 신체에 전달되거나 그 곳에서 형성되는 알데하이드의 양을 감소시키는 약제학적 조성물이 이러한 심각한 두통, 특히, 그러한 두통과 상기 알코올 소비뿐만 아니라 흡연 사이에 연관을 제공할 수 있는 군발 두통을 완화시키고 예방할 것임을 발견하였다.

[0024] 알코올의 첫 번째 대사물질은 아세트알데하이드이다. 그러한 알코올은 기관의 액체 상에 고르게 분포된다. 그에 따라서, 알코올을 즐긴 후에 그리고 기관에 알코올이 존재하는 동안에, 혈액, 타액, 위액 및 장내 함유물 내의 알코올 함량은 동일하다. 아세트알데하이드는 다른 것들 중에서도 미생물 작용을 통해서 알코올로부터 형성된다. 소화관내의 다른 것들 중에서도 미생물은 알코올을 아세트알데하이드로 산화시킬 수 있다. 예를 들어, 중간 정도의 알코올 투여량(0.5 g/kg) 후에, 미생물 기원의 높은 아세트알데하이드 함량(18 내지 143  $\mu$ M)가 인간의 타액에서 발견된다. 다시 설명하면, 아세트알데하이드는 미생물 대사의 중간 생성물로서 타액에서 형성된다(Homann et al, Carcinogenesis (1997) 18:1739 – 1743).

[0025] 유기체에서, 아세트알데하이드는 간 대사의 결과로서 알코올로부터 또한 형성되며, 국소적으로는 미생물 알코올 탈수소효소를 통해서 소화관에서 형성된다(Salaspuro et al, (1996) Ann Med 28:195 – 200). 타액은 입으로부터 소화관의 다른 부위로 전파되어, 타액에 함유된 아세트알데하이드의 영향 부위는 입, 인두, 식도 및 위를 포함한다. 그 결과, 아세트알데하이드의 효과는 전체 상부 소화관 부위로 확장될 수 있다.

[0026] 정상균 무리(normal flora)를 나타내는 대장의 박테리아가 에탄올을 아세트알데하이드로 전환시킬 수 있음에 따라서, 아세트알데하이드가 대장에서 형성됨이 또한 밝혀졌다(Jokelainen et al, (1996) Gut 39:100 – 104). 장에서, 또한, 내인성 알코올, 즉, 미생물의 영향 하에 무산소 상태에서 장에서 형성되는 에탄올이 발견될 수 있다. 아세트알데하이드는, 이러한 에탄올이, 예를 들어, 점막 근처의 산소와 접촉하게 되는 때에, 형성된다.

[0027] 한편, 빌암성 아세트알데하이드가 또한, 위, 특히, 무위산소화불량의 위를 격고 있는 대상자의 위에 증가된 아세트알데하이드-함량을 또한 유발시킬 수 있는 높은 당 또는 탄수화물 함량을 지니는 다양한 식품으로부터 구강 미생물에 의해서 내인적으로 생성될 수 있다.

[0028] 본 발명자들의 최근 연구에서는, 음료를 포함한 모든 당(사카로스, 말토스, 락토스)-함유 식품이 상당한 양의 아세트알데하이드, 5 내지 2000  $\mu$ M 및 에탄올, 0.1 내지 0.5 퍼 밀(per mille)을 함유할 수 있거나, 아세트알데하이드가 식품에서 형성될 수 있음이 밝혀졌다. 일부의 신 우유(sour milk), 요거트 및 쥬스가 그와 같은 아세트알데하이드 및 에탄올을 함유한다(본원에서 참조로 포함되는 PCT/FI2006/000104).

[0029] 직접 흡연 동안에, 타액 내의 아세트알데하이드가 또한 기저 수준으로부터  $261.4 \pm 45.5 \mu$ M의 값으로 증가되었다(Salaspuro et al. (2004) Int J Cancer, 2004 Sep 10; 111(4):480 – 3).

[0030] 종래 기술은 아세트알데하이드와 결합하는 화합물을 함유하는 약제학적 조성물을 개시하고 있으며, 이들의 효과는 혈액 및/또는 세포내의 아세트알데하이드와의 유효 물질의 반응을 기반으로 한다(예, US 5 202 354, US 4 496 548, US 4 528 295, US 5 922 346).

[0031] 그러한 조성물을 삼키는 경우에, 유효 물질은 즉각적으로 소장에 도달하며, 거기서 혈액 순환 내로 유입된다 (Matsuoka, US Pat No 5,202,354 and Moldowan et al, US Pat No 4,496,548).

[0032] 담배 제품을 사용하거나 그에 노출되는 때에 형성되는 유해산 유리 라디칼 화합물의 간-매개된 효과를 감소시키기 위해서, 입으로 먹거나 그러한 입에서 씹는, 아미노산 및 비타민을 함유한 제제를 사용하도록 하는 제안이 있었다. 흡수된 후에는, 아미노산은 다양한 조직에 영향을 주는 것으로 여겨진다(Hersch, US Pat No 5,922,346, Hersch, 국제특허출원 WO 99/00106). 그러나, 이들 모든 경우에, 효과는 거의 전신적이지 못하다.

[0033] 공보 WO 02/36098호(본원에서 참조로 포함됨)는 타액, 위 또는 대장으로부터의 아세트알데하이드의 국소 및 장 기간 결합을 위한 자유 셀프하이드릴 및/또는 아미노기를 함유하는 화합물의 사용을 제안하고 있다. 그러한 화합물은 그것이 입, 위 또는 대장의 조건에서 30 분 이상 동안 방출되게 할 수 있는 어떠한 물질과 혼합된다. 이러한 경우에, 효과는 위장관으로 제한된다.

[0034] 공보 WO 2006/037848호(본원에서 참조로 포함됨)는 흡연 동안 타액의 알데하이드 함량을 제거하거나 감소시키는 하나 이상의 셀프하이드릴 및/또는 아미노 기를 함유하는 화합물을 포함하는 조성물을 제안하고 있다. 이러한 효과 또한 단지 국소적이다.

[0035] 그러나, 종래 기술중 어느 것도 어떠한 유형의 두통을 완화 또는 예방하기 위한 시스테인 또는 시스틴 또는 다른 유사한 화합물을 사용하는 것을 제안하지 못하고 있다. 추가로, 조합 제품이 개발되지 않았다.

[0036] 본 발명자들의 최근 연구를 기초로 하면, 아세트알데하이드는 일부 심각한 두통, 특히, 군발 두통 및 편두통을 유발시키는 역할을 한다. 이들 상태는 아직 효과적으로 방지될 수 없으며, 모든 기존의 예방약은 심각한 부작용이 있기 때문에, 그에 따라서, 이들 심각한 두통을 앓고 있는 대상자에게서 증상을 적어도 완화시키거나 에피소드의 수를 줄이기 위한 대안적이고 강하지 않은 방법을 찾을 필요가 있다.

## 발명의 내용

### 발명의 요약

[0038] 본 발명의 목적은 심각한 두통, 예컨대, 군발 두통, 편두통, 발작성 두통 또는 만성 발작성 편두통의 에피소드의 유발을 방지하거나 적어도 감소시키기 위해서 사용될 수 있는 새로운 조성물을 제공하는 것이다.

[0039] 본 발명의 목적은 또한 군발 두통 또는 편두통을 앓고 있는 것으로 진단된 사람들을 치료하기 위한 새로운 방법 및 용도를 제공하는 것이다.

[0040] 특히, 본 발명의 목적은 심각한 두통의 치료 또는 예방에 사용될 수 있으며, 활성제의 맛을 차단하는 조성물을 제공하는 것이다.

[0041] 공지된 제품 및 방법에 비한 이들의 이점과 함께 이들 및 다른 목적이 이하 기재되고 청구되는 본 발명에 의해서 달성된다.

[0042] 활성제로서 하나 이상의 시스테인을 함유하는 조성물이 아세트알데하이드와 결합하는 것으로 밝혀졌다. 이들 활성제는 일부 미생물에 의해서, 특히, 위에서 형성된 바이오필름(biofilm)을 파괴할 수 있는 것으로 또한 밝혀졌다. 또한, 미생물의 적어도 부분적 근절이 시스테인을 함유하는 조성물을 사용하여 달성될 수 있는데, 비록 그러한 효과는 바이오필름을 파괴하고, 그리하여, 위산이 미생물을 공격할 수 있는 결과일 수 있다.

[0043] 하나 이상의 시스테인을 함유하는 조성물의 상기 언급된 모든 효과는 무위산증을 지니는 대상자, 또는 헬리코박터 파일로리 감염증(H. pylori infection)과 흔히 연관되는 낮은-산 위(low-acid stomach)에서 또한 성공적인 것으로 밝혀졌다. 위장관(GI 관)에서의 아세트알데하이드에 의해서 유발된 문제의 크기를 산정하기 위해서, 가능한 헬리코박터 파일로리 감염증에 대한 진단과 함께 어떠한 치료를 시작하는 것이 권장될 수 있다.

[0044] 본 발명의 조성물은 군발 두통(cluster headaches: CHA), 규칙적인 편두통 또는 이들 둘 모두, 또는 발작성 두통 또는 만성 발작성 편두통을 방지하기 위해서 사용될 수 있다.

[0045] 따라서, 본 발명은 시스틴, 글루타티온 및 메티오닌으로부터 선택된 하나 이상의 제제와 조합된, L-시스테인, D-시스테인 및 N-아세틸 시스테인으로부터 선택된 하나 이상의 제제를 함유하는 경우 투여용의 비-독성의 고형의 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0046] 더욱 특히, 본 발명의 조성물은 특허청구범위 제 1항의 특징부에 언급된 것에 특징이 있다.

- [0047] 추가로, 본 발명에 따른 의학적 사용을 위한 본 발명의 활성제는 청구항 제 22항에 언급된 것에 특징이 있으며, 본 발명의 방법은 청구항 제 23항에 언급된 것에 특징이 있다.
- [0048] 상당한 이점이 본 발명에 의해서 얻어진다. 따라서, 본 발명은 심각한 두통, 예컨대, 군발 두통 또는 편두통을 앓고 있는 대상자에게서 두통 에피소드의 유발 또는 그 수를 예방 또는 적어도 감소시키기 위한 조성물 및 방법을 제공한다.
- [0049] 그러한 조성물은 식품 또는 음료(물 또는 어떠한 음료수를 포함함)에서 활성제를 방출시키는 효과가 있으며, 특히, 이들 식품 또는 음료가 알코올, 아세트알데하이드, 효모 또는 당을 함유하는 경우에 그러한 효과가 있다. 바람직하게는 이들의 경우에, 조성물은 소비, 먹거나 마시며 함께 식품 또는 음료에 첨가된다. 실제로, 조성물은 먹거나 마시기 직전에 식품 또는 음료에 첨가된다.
- [0050] 조성물은 또한 입 또는 위 내에 활성제를 방출시키는 효과가 있으며, 특히, 이들이 먹거나 마시는 것과 연관되어, 즉, 먹거나 마시기 직전에 또는 그 직후에 소비되거나, 흡연과 연관되는 때에 그러한 효과가 있다. 실제로, 조성물은 일반적으로 대상자가 식탁에 앉아 있는 동안에, 또는 담배에 불을 붙이기 직전에(또는 또 다른 담배 제품의 사용 시작시에), 또는 담뱃불을 끈 직후에 투여된다.
- [0051] 그러나, 여기서 암시되는 국소 효과에도 불구하고, 조성물은 또한 시스틴, 글루타티온 및 메티오닌으로부터 선택된 추가의 활성제로 인해서 전신 효과가 있다. 이들 추가의 활성제는 체내에서 시스테인으로 전환되지만, 상기 전환은 주로 그러한 활성제가 위를 통과한 후에 수행되고, 그에 의해서, 이는 소장을 통해서 혈류에 전달되어 더 넓은 작용 부위(전신 경로를 통해서), 및 효과에 대한 더 넓은 범위를 제공할 것이다.
- [0052] 조성물은 또한 연속적인 방법으로, 예를 들어, 8 내지 10 시간마다 사용될 수 있다. 조성물은 활성제의 방출을 조절하여 연속적인 효과를 주는 하나 이상의 담체를 포함한다.
- [0053] 다음으로, 본 발명은 첨부된 도면 및 상세한 설명을 참조로 더욱 구체적으로 기재될 것이다.

### 도면의 간단한 설명

- [0054] 도 1은 타액의 아세트알데하이드 수준에 대한 상이한 양으로의 시스테인을 함유한 조성물의 효과를 입증하고 있다.
- 도 2는 흡연 동안 타액 아세트알데하이드 수준의 변화를 입증하고 있다.
- 도 3은 시스테인을 사용한 흡연 동안에 형성된 아세트알데하이드의 결합을 입증하고 있다.
- 도 4는 위약 츄잉 검의 사용에 비교한 흡연 동안의 타액 아세트알데하이드 수준에 대한 L-시스테인(7.5 mg)을 함유한 츄잉 검의 효과를 입증하고 있다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- 발명의 바람직한 양태에 대한 상세한 설명
- [0055] 본 발명은 하나 이상의 추가의 활성제, 즉, 시스틴, 글루타티온 및 메티오닌으로부터 선택되는 것 중 하나 이상과 조합된, 활성제로서의 L-시스테인, D-시스테인 및 N-아세틸 시스테인의 군으로부터의 하나 이상의 시스테인을 함유하는 경구 투여용의 비-독성의 고형의 약제학적 조성물로서, 심각한 두통을 유발의 감소시키거나 이를 예방하도록 의도된 비-독성의 고형의 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0056] 용어 "시스테인 화합물"은 시스테인, 예컨대, L- 또는 D-시스테인, 또는 이들의 유도체 또는 염, 특히, N-아세틸 시스테인을 의미하도록 의도된다. 이러한 주된 활성제의 기능은 위장관에서의 이러한 시스테인 화합물의 반응을 통해서 얻을 수 있는 국소 효과를 기초로 한다.
- [0057] 시스틴, 글루타티온 및 메티오닌으로부터 선택된 언급된 추가의 활성제(들)의 기능은 이들 제제가 시스테인으로 전환되거나, 비록 전신적이지만, 시스테인과 유사한 효과를 제공하는 능력을 기초로 한다.
- [0058] 부분적인 국소 및 부분적인 전신 효과는 위장관내의 이들 활성제 군의 상이한 반응성에 기인하여 가능하다. 주된 시스테인 화합물은 위에서 특히 아세트알데하이드와 반응하지만, 시스틴, 글루타티온 및 메티오닌으로부터 선택된 추가의 활성제는 반응 전에 주로 소장을 통해서 혈류에 전달될 것이다.
- [0059] 본 발명의 구체예에 따르면, 조성물은 추가로 디아민 옥시다제(즉, 히스타미나제)를 과량의 히스타민을 분해시

키기 위한 활성제로서 함유한다.

[0061] 바람직한 구체예에 따르면, 그러나, 활성제는 L-시스테인, D-시스테인, N-아세틸 시스테인, 시스틴, 글루타티온 및 메티오닌으로부터 선택된 아미노산들로 이루어진다.

[0062] 또 다른 구체예에 따르면, 비타민 또는 유사한 영양 보충물이 추가로 조성물에 포함된다. 이러한 보충제는, 예를 들어, 타우린 화합물 또는 일반적인 수용성 비타민, 예컨대, 비타민 C, B2 또는 B5일 수 있는데, 이는 이들 화합물 또는 이들의 염의 반응성 작용기의 함량 때문이다. 바람직하게는 보충제는 비타민 C 또는 타우린의 염, 예컨대, 마그네슘 또는 칼슘 염인데, 이는 그러한 염의 추가의 신경-근육 활성 때문이다. 더욱 바람직하게는 보충제는 마그네슘 타우리네이트이고, 가장 적합하게는, 마그네슘 N-아세틸 타우리네이트이다. 이들 화합물은 심각한 두통의 유발을 추가로 감소시키고나 이를 방지하는 것으로 밝혀졌다.

[0063] 조성물은, 예를 들어, 정제, 캡슐, 과립 또는 분말로 제형화되거나, 임의로, 상기 분말 또는 과립이 충전된 정제 또는 캡슐로 제형화될 수 있다. 따라서, 조성물은 모놀리스 제제(monolithic preparation) 또는 다투성 제제(multiparticle preparation)로 제형화될 수 있다. 식품 또는 음료(물 및 어떠한 음료수를 포함함)에서의 방출을 위한 조성물은 바람직하게는 분말 또는 과립의 형태로 상기 식품 또는 음료로 제형화되고 첨가된다. 대상자의 입 또는 위내로의 투여 및 그들에서의 방출을 위한 조성물은 또한 바람직하게는 캡슐, 정제 또는 로젠제(lozenge)로서 투여되며, 가장 적합하게는 과립화된 형태의 활성제와 첨가제가 봉입된 캡슐로서 투여된다.

[0064] 시스테인 또는 N-아세틸-시스테인의 기능은, 흡연 동안에, 또는 소비 전후에 알코올 또는 아세트알데하이드를 형성시킬 수 있는 물질, 예컨대, 특정의 박테리아, 효모 또는 탄수화물을 함유하는 식품 및 음료를 포함한, 알코올, 또는 알코올- 또는 아세트알데하이드-함유 식품 또는 음료의 소비 동안에 형성되는 아세트알데하이드의 중화를 기초로 한다.

[0065] 상기 언급된 임의의 비타민 및 보충제는 시스테인 화합물의 아세트알데하이드-결합 효과를 증폭시킴으로써 작용한다.

[0066] 시스틴, 글루타티온 또는 메티오닌의 기능은 또한 위장관에서의 이의 낮은 반응성을 기초로 하며, 그에 의해서, 이는 그 최초 형태로 소장에 직접 도입되고, 그곳에서, 일차적으로 시스테인으로 전환되고 위를 지나서 운반되는 어떠한 잔류 아세트알데하이드와 반응하고, 이차적으로 혈류로 그리고 추가로 기관, 특히, 간으로 운반되어 이들 기관에서 형성된 어떠한 아세트알데하이드를 제거할 것이다.

[0067] 디아민 옥시다제(즉, 히스타민나제)의 기능은 히스타민을 분해시키는 이의 효소적 활성에 기초로 하며, 그에 의해서, 심각한 두통의 이러한 추가의 원인을 감소시킨다.

#### 정의

[0069] 본 발명의 조성물은 L-시스테인, D-시스테인 및 N-아세틸 시스테인의 군으로부터의 유효량의 하나 이상의 제제뿐만 아니라, 시스틴, 글루타티온 및 메티오닌으로부터 선택된 유효량의 하나 이상의 제제를 포함한다. 글루타티온은 산화된 형태 또는 환원된 형태로 조성물에 존재한다. 바람직하게는 환원된 형태가 사용되는데, 그 이유는 이것이 증가된 국소 효과를 제공하는 반면, 산화된 형태는 전신 작용 경로를 촉발시킬 수 있기 때문이다. 임의로, 또한 유효량의 디아민 옥시다제, 타우린 화합물 또는 일반적인 수용성 비타민이 조성물에 포함될 수 있다.

[0070] "유효량"은 식품, 알코올, 그 밖의 음료 또는 담배에 존재하거나, 식품, 알코올 또는 그 밖의 음료의 소비 동안에 또는 먹거나 마신 후에 형성되거나, 흡연 동안에 또는 그 후에 형성되는 일정량의 아세트알데하이드와 결합하거나 그를 불활성화시키거나, 조성물의 사용이 없는 경우의 아세트알데하이드 함량보다 기본적으로는 더 적은 아세트알데하이드 함량을 적어도 유지시킬 수 있는 양을 의미한다. 디아민 옥시다제의 경우에, 유효량은 대상자에게서 일시적으로 형성된 과량의 히스타민을 분해시킬 수 있는 양을 의미한다.

[0071] 조성물의 사용이 없는 경우의 아세트알데하이드 함량보다 기본적으로는 더 적은 아세트알데하이드 함량을 유지시키는 것은 아세트알데하이드 함량이 본 발명의 설명에 따른 조성물을 사용하지 않는 때보다 20% 이상, 바람직하게는 40% 초과, 가장 바람직하게는 60% 초과로 더 낮은 수준으로 유지되어야 함을 의미한다.

[0072] 상기 언급된 아세트알데하이드는 주로 대상자의 타액에서 형성된다. 호흡 소화관(aerodigestive tract)내로의 아세트알데하이드의 침착으로 인해서, 아세트알데하이드는 또한 타액의 정상적인 세척을 통해서 식도 및 위에 도달한다. 추가로, 혈류 내로 추가로 도달하는 알코올은 신체 전체를 통해서 그리고 기관 내로 확산될 것이며, 그곳에서, 그러한 알코올은 그와 같이 피해를 유발시키거나 아세트알데하이드로 전환될 수 있다. 따라서, 피해

는 적어도 작은 범위로 전신적이다. 그러나, 미약한 전신 효과 또는 미약한 국소 효과는 그러한 문제를 제거하지 못한다.

[0073] 주로 인간의 입, 식도, 위 또는 소장 또는 대장에서, 그리고, 적은 양으로의 신체의 다른 부위에서의 그러한 유해한 아세트알데하이드의 함량은 알코올 음료, 특히, 강한 알코올 음료, 또는 알코올을 함유하는 식품의 소비와 관련하거나, 흡연의 결과로, 또는 특히 위축 위염(atrophic gastritis) 또는 무위산성 위를 지니는 사람들에게서 아세트알데하이드를 함유하는 제품을 소비하는 때에 형성될 수 있다.

[0074] "알코올 음료"는 에탄올을 함량이 0.7부피% 내지 84부피% 내에서 다양한 에탄올-함유 음료이다.

[0075] "알코올 식품"은 0.7% 이상의 에탄올을 함유하는 식품을 나타낸다. 그러한 식품은, 예를 들어, 발효된 쥬스 또는 보존식품(preserves), 또는 소량의 알코올로 보존 처리된 식품, 퍼스트리(pastry), 젤리 및 술로 조미된 무스(mousse) 또는 알코올을 함유하는 상응하는 제품일 수 있다.

[0076] "아세트알데하이드 포함 식품"은 아세트알데하이드를 함유하는 식품을 나타낸다. 아세트알데하이드는 발효와 연관되어 에탄올이 생성되는 식품, 예컨대, 맥주, 사이다, 와인, 자가 양조 맥주(home-brewed beer), 및 그 밖의 알코올 음료 뿐만 아니라 여러 가지 쥬스에 함유되어 있다. 특정의 식품, 예컨대, 일부 유제품에서, 아세트알데하이드는 보존 목적으로 사용되고, 향을 부가하기 위해서 사용되거나, 미생물 활동에 의해서 식품에서 아세트알데하이드가 형성된다. 예를 들어, 일반적으로 단 쥬스(sugary juice) 또는 당-함유 식품은 그러한 미생물의 먹이를 제공한다. 높은 아세트알데하이드 농도는, 예를 들어, 발효된 유제품, 예컨대, 요구르트에서 형성된다. 요구르트를 만들기 위해서 사용된 미생물은 요구르트에 아세트알데하이드를 생성시킨다. 알코올 음료의 경우에는, 세리(sherry) 및 칼바도스(Calvados)가 특히 대량의 아세트알데하이드를 함유한다.

[0077] 본 발명에 따른 조성물의 사용은 단지 소량의 알코올을 함유하는 가벼운 알코올 음료 또는 식품을 소비함과 관련되어서도 유리할 수 있다.

[0078] 본원에서 사용된 용어 "알코올 음료 또는 식품을 소비함과 관련되어"는 대상자가 알코올 음료를 소비하기 시작하는 때에 시작해서 대상자의 혈액에 더 이상 알코올이 존재하지 않는 때에 끝나는 기간을 나타낸다. 그러나, 이러한 용어는 그와 같이 본 발명을 혈중 알코올의 반응으로 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0079] 본 발명의 조성물은 또한, 음료가 대상자의 체내에서 알코올 또는 아세트알데하이드를 형성시킬 수 있거나 단지 소량의 알코올을 함유(따라서, 혈중 측정 가능한 알코올 함량을 형성하지 않음)할 수 있는 물질을 함유하는 경우의 "음료를 소비함과 관련하여" 유의할 수 있기 때문에, 그러한 기간은 임의로 대상자가 음용하기 전 10 내지 0 분에서 시작하여 음용 후 약 10분에 끝날 수 있다.

[0080] 유사하게, 본원에서 사용된 용어 "먹는 것과 관련되어"는 대상자가 먹기 전에 10분에서 시작하여 먹은 후 10분에 끝나는 기간을 나타낸다.

[0081] 조성물은, 예를 들어, 식품과 혼합될 수 있거나, 그러한 조성물은 식사 전 또는 후에 투여될 수 있다.

[0082] "흡연"은 그와 같이 담배, 시가 또는 파이프의 흡연과 같은 흡입에 의한 담배 제품의 사용을 나타낸다. 그러나, 담배는, 예를 들어, 흡연하거나, 씹거나, 적시거나, 코로 마심으로써 사용될 수 있으며, "담배 제품"은 시카렛, 시가, 파이프, 코담배, 또는 씹는 담배와 같은 어떠한 담배 제품을 나타낸다. 따라서, 본원에서 사용된 용어 "흡연과 연관되어"는 담배를 이용하기 시작할 때부터 시작해서 그러한 이용을 중단하는 때에 끝나는 기간 동안의 담배 제품의 어떠한 사용을 나타낸다.

[0083] 그러나, 본 발명의 발명자들에 따르면, 흡연은 특히 입에서의 아세트알데하이드의 형성을 유발시키는 것을 의미한다.

#### 본 발명의 조성물

[0085] 본 발명의 조성물은 활성제로서의 L-시스테인, D-시스테인 및 N-아세틸 시스테인의 군으로부터의 하나 이상의 제제를, 시스틴, 글루타티온 및 메티오닌으로부터 선택된 하나 이상의 제제와의 조합물로서, 임의로 추가의 활성제를 포함하여, 앞서 기재한 형태 중 어떠한 형태로 함유한다.

[0086] 본 발명의 양태에 따르면, 조성물은 추가로 과량의 히스타민을 분해시키기 위한 활성제로서 디아민옥시다제(즉, 히스타미나제)를 함유한다.

[0087] 또 다른 구체예에 따르면, 타우린 화합물 또는 일반적인 수용성 비타민이 조성물에 포함된다.

- [0088] 조성물은 추가로 하나 이상의 약제학적 첨가제를 포함하며, 바람직하게는 신체의 요망되는 부위(들)에서 상기 화합물의 조절된 방출을 제공하는 하나 이상의 비독성 담체를 포함한다.
- [0089] 조절된 방출은 본원에서 입의 조건에서 5 분 이상, 바람직하게는 5 내지 15분, 또는 위의 조건에서 30 분 이상, 바람직하게는 0.5 내지 8 시간 동안의 시스테인 화합물의 국소 방출을 의미하는 반면, 시스틴 또는 글루타티온 또는 메티오닌은 혈류내로의 방출을 위해서 소장에 직접 전달된다.
- [0090] 본 발명에 따르면, 아세트알데하이드를 활성제에 결합시킴으로써 얻어지는 생성물은 안전하고 유기체에 비독성이다.
- [0091] 시스테인 및 이들의 유도체뿐만 아니라 시스틴, 글루타티온 및 메티오닌에 추가로, 본 발명의 범위는 또한 이들 화합물의 염, 특히, 약제학적으로 허용되는 염, 특히, 수용성 염을 또한 포함한다.
- [0092] 본 발명의 조성물에 크롬, 비타민 B12, A-, D-, E-, C- 비타민, 니아신, 비오틴, 티아민, 2-, B5-, B6-비타민 및 염산 및 미량 원소, 예컨대, 크롬, 망간, 셀레늄, 아연 및 철, 및 아세트알데하이드 형성을 감소시키는 항생제(anti-microbials)추가로 첨가하는 것이 유리하며, 이들은 요망되는 효과를 추가로 개선시킨다. 상기 주지된 바와 같이, 비타민 C, B2 및 B5가 특별히 유용하며, 특히 비타민 C가 유용하다.
- [0093] 조성물의 아세트알데하이드-결합 효과를 증폭시킬 수 있는 본 발명의 조성물에 첨가되는 또 다른 유용한 화합물은 또한 레시틴이다.
- [0094] 그러나, 오로지 인간 소비에 비-독성이며 그에 적합한 이들 화합물(및 그들의 양)이 본 발명에 따른 조성물에 적용된다.
- [0095] 본 발명에 따른 조성물의 단위 용량은, 예를 들어, 분말, 정제, 캡슐, 로젠지 또는 츄잉 검의 형태일 수 있다. 가능하게 사용되는 정제는 모놀리스 제제 또는 다투성 제제의 형태일 수 있지만, 가능하게 사용되는 캡슐은, 예를 들어, 분말 또는 과립의 형태로 활성제 및 첨가제를 함유할 수 있다. 가장 적합하게는, 본 발명의 조성물은, 가장 적합하게는 과립화된 형태의, 활성제뿐만 아니라 하나 이상의 적합한 첨가제를 함유하는 캡슐로 제형된다.
- [0096] 과립, 정제 및 캡슐은 활성제의 맛을 효과적으로 덮거나 차단하는 수용성 필름에 의해서 피복될 수 있다.
- [0097] 소비 전에 식품 또는 음료에서 방출로 의도된 조성물은, 예를 들어, 식품 또는 음료와 용이하게 혼합되는 분말로 제형화될 수 있다.
- [0098] 그러한 분말의 경우에, 조성물 중의 활성제의 함량은 0.2 내지 2 w-%의 시스테인 및 0.2 내지 2 w-%의 시스틴 또는 글루타티온 또는 이들의 조합물로 다양할 수 있다. 첨가제는 전형적으로는 활성제의 맛을 차단하는 제제, 예컨대, 감미제 또는 향료를 포함한다.
- [0099] 입에서의 방출을 위해서 의도된 조성물은, 예를 들어, 볼 또는 입술 사이에 위치될 수 있는 정제 또는 다른 제제, 또는 입에서 빨아 먹거나 씹는 제제로 제형화될 수 있다.
- [0100] 가장 간단한 대안에 따르면, 입에서의 방출을 위한 단위 용량은, 임의로, 에탄올에 의해서 가습된 고형의 물질을 단순히 혼합하고, 예를 들어, 정제로 타정함으로써, 이들을 적합한 형태로 제형화시킴으로써 제조될 수 있다.
- [0101] 위에서의 방출을 위해서 의도된 조성물은, 예를 들어, 삼키기 위한 정제 또는 캡슐로 제형화될 수 있다.
- [0102] 츄잉 검의 경우에, 조성물에서의 활성제의 함량은 0.2 내지 2 w-%의 시스테인 및 0.2 내지 2 w-%의 시스틴, 글루타티온 또는 메티오닌, 또는 이들의 조합물로 다양할 수 있다.
- [0103] 이러한 경우에, 조성물은 또한 검 베이스(gum base)를 조성물의 90 내지 99 w-%의 함량으로, 바람직하게는 단위 용량 당 500 내지 1500 mg의 양으로 포함한다.
- [0104] 입에서 유지시키기 위한 로젠지 또는 정제의 경우에, 조성물 중의 활성제의 함량은 0.3 내지 20 w-%의 시스테인 및 0.3 내지 20 w-%의 시스틴, 글루타티온 또는 메티오닌, 또는 이들의 조합물로 다양할 수 있다.
- [0105] 이러한 경우에, 조성물은 또한 하나 이상의 희석제 또는 충전제를 조성물의 85 내지 98 w-%의 함량으로, 바람직하게는 단위 용량당 50 내지 750 mg의 양으로 포함한다.
- [0106] 삼키기 위한 정제 또는 캡슐의 경우에, 조성물 중의 활성제의 함량은 0.5 내지 20 w-%의 시스테인 및 0.5 내지

20 w-%의 시스틴, 글루타티온 또는 메티오닌, 또는 이들의 조합물로 다양할 수 있다.

[0107] 이러한 경우에, 조성물은 또한 하나 이사의 증량제를 조성물의 85 내지 98 w-%의 함량으로, 바람직하게는 단위 용량당 50 내지 750 mg의 양으로 포함한다.

[0108] 모든 유형의 제형은 바람직하게는 단위 용량당 2 내지 50 mg인 일정량의 시스테인 및 단위 용량당 2 내지 50mg 인 일정량의 시스틴, 글루타티온 또는 메티오닌 또는 이들의 조합물을 포함한다.

[0109] 바람직한 구체예에 따르면, 조성물은 단위 용량당 2 내지 100 mg, 바람직하게는 단위 용량당 2 내지 50 mg, 더욱 바람직하게는 단위 용량당 4 내지 20 mg, 가장 적합하게는 단위 용량당 5 내지 10 mg의 전체 양의 활성제, 특히 시스테인 화합물 및 추가의 활성제를 함유한다.

[0110] 단지 적은 양/용량이 시스테인의 국소 작용 부위로 인해서 요구되며, 그에 의해서, 시스테인은 어떠한 상당한 범위로 희석되지 않으며, 활성제의 상승효과로 인해서 시스테인과 시스틴 또는 글루타티온 또는 메티오닌 둘 모두가 대상자의 두통을 완화시키고, 그에 따라서, 여러 경로를 통한 동시에 두통의 감소된 발생을 제공한다. 이는 놀랍게 강한 효과를 제공한다.

[0111] 입의 조건에서의 활성 화합물의 방출은 일반적으로 시간당 15 내지 25mg의 양으로 수행된다. 위에서는, 방출 속도는 시간당 일반적으로 40 내지 80mg이다.

[0112] 본 발명에 따른 1 또는 2개의 제제가 한번에 투여될 수 있으며, 그러한 투여는 1 내지 10 시간 간격으로, 가장 바람직하게는 4 내지 8-시간 간격으로 반복될 수 있다. 츄잉 검의 경우에, 6 내지 10 시간의 더 긴 간격이 이용될 수 있는데, 그 이유는 씹은 후의 하나의 검이 볼과 검들 사이에 넣어질 수 있으며, 나중에 다시 씹어서 더 많은 활성제를 방출시킬 수 있기 때문이다.

[0113] 조성물은 입 또는 위에서 조절된 방식으로 그의 활성제를 방출하도록 제형화될 수 있다.

[0114] 본 발명의 한 가지 바람직한 구체예에 따르면, 조성물은 활성제를 입에서 방출시키도록 되어 있으며, 방출을 조절하기 위해서, 입에서 용해되지 않거나 단지 약간 용해되는 일반적으로는 폴리머 형태의 담체(이하, "입에서 용해되지 않는 담체/폴리머"로 일컬어짐)를 포함한다.

[0115] 입에서 용해되지 않는 폴리머는 어떠한 약제학적으로 허용되는 첨가제, 예컨대, 메타크릴레이트 폴리머, 예를 들어, Eudragit RS 또는 S, 또는 에틸 셀룰로오스(EC)일 수 있다.

[0116] 담체는 또한 입안이 점막에 부착하는 겔을 형성하는 것들로부터 선택될 수 있다. 그러한 담체는 일반적으로는 약제학적으로 허용되는 폴리머로부터 선택된다. 더욱 특히, 담체는 다양한 키토산, 알기네이트, 예컨대, 소듐 알기네이트, 알루미늄 하이드록사이드, 소듐 하이드로겐 카르보네이트, 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 및 소듐 하이드로겐 카르보네이트를 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다.

[0117] 활성제 및 임의의 담체(들)에 추가로, 조성물은, 예를 들어,

[0118] 1. 약제학적으로 허용되는 희석제(충전제, 증량제),

[0119] 2. 감미제, 예컨대, 당 및 당 알코올,

[0120] 3. 향료, 및

[0121] 4. 슬립 첨가제/윤활제를 포함할 수 있다.

[0122] 당은, 예를 들어, 사카로스, 프룩토스 또는 글루코스 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 당 알코올은 만니톨, 소르비톨, 말티톨, 락ти톨, 이소말트(isomalt), 또는 자일리톨 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 사용된 첨가제 어느 것도 조성물 내의 다른 성분과 반응하지 않는다. 너무 달지 않은 바람직한 감미제는 만니톨이며, 조성물 중의 그의 함량은 매우 다량일 수 있고; 따라서, 이는 희석제로서 동시에 작용할 수 있다.

[0123] 향료는, 예를 들어, 스피어민트(spearmint), 페퍼민트(peppermint), 멘톨, 감귤류, 유카립투스 또는 아니스 씨(aniseed) 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0124] 조성물은 또한 다른 성분, 예컨대, 나쁜 구취를 방지하는 물질, 구강 청결제로서 작용하고/거나 충치를 방지하는 물질을 포함할 수 있거나, 제제는 비타민을 포함할 수 있다. 조성물은 또한 타액 분비를 증가시키는 물질을 포함할 수 있다.

- [0125] 추가로, 조성물은 추가의 첨가제로서, 증량제, 바람직하게는 불활성 제제를 특히, 20 내지 70 w-%, 바람직하게는 40 내지 60 w-%, 가장 바람직하게는 약 50 w-%의 함량으로 포함할 수 있다.
- [0126] 불활성 증량제는, 예를 들어, 디칼슘 하이드로겐 포스페이트, 미세결정상 셀룰로오스(MCC), 또는 또 다른 상응하는 비-팽윤제(non-swelling agent)일 수 있다.
- [0127] 본 발명의 바람직한 구체예에 따르면, 입에서의 방출을 위한 전형적인 제제/단위 용량(예컨대, 하나의 정제)는 하기 성분을 포함하거나 이들로 이루어질 수 있다:
- |                             |              |
|-----------------------------|--------------|
| [0128] 시스테인                 | 2 내지 10 mg   |
| [0129] 시스틴/글루타티온/메티오닌       | 2 내지 10 mg   |
| [0130] 희석제(들)/감미제(들)        | 50 내지 750 mg |
| [0131] 향료(들)                | 적당량(q.s.)    |
| [0132] 윤활제(들)(0.5 내지 3 중량%) | 5 내지 25 mg   |
- [0133] 정제는 분말 물질을 혼합하고, 이를 어떠한 공지된 방법에 의해서 빨아먹을 수 있는 정제로 타정함으로써 제조된다.
- [0134] 시스테인 또는 시스틴 또는 글루타티온 또는 메티오닌의 양이 증가되면, 희석제(들)/감미제(들) 및 향료들의 양이 또한 증가될 수 있고, 바람직하게는 시스테인의 맛이 감추어진다.
- [0135] 전형적인 제제/단위 용량은 츄잉 겸으로 제형화될 수 있고, 기본적으로는 하기 성분을 포함하거나 이들로 이루어진다:
- |                          |                |
|--------------------------|----------------|
| [0136] 시스테인              | 2 내지 10 mg     |
| [0137] 시스틴/글루타티온/메티오닌    | 2 내지 10 mg     |
| [0138] 겸 베이스             |                |
| [0139] (예를 들어, 감미제를 포함함) | 500 내지 1500 mg |
| [0140] 향료                | 적당량            |
| [0141] 윤활제(0.5 내지 3 중량%) | 5 내지 30 mg     |
- [0142] 겸 베이스는 약물 첨가된 츄잉 겸(Morjaria, Y. et al., Drug Delivery Systems & Sciences, vol. 4, No. 1, 2004) 또는 천연 또는 합성 엘라스토머, 연화제, 왁스 또는 지질로부터 형성될 수 있다. 생고무(crude rubber) 및 훈연된 천연 고무(smoked natural rubber)를 포함하는 천연의 겸 베이스는 FDA에 의해서 증인되었다. 그러나, 현대적인 겸 베이스는 대부분이 합성이며, 스티렌-부타디엔 고무, 폴리에틸렌 및 폴리비닐 아세테이트를 포함한다.
- [0143] 겸 베이스는 일반적으로는 츄잉 겸의 15 내지 40 w-%를 구성한다. 나머지 부분은 주로 약물 작용제(medicating agent), 당, 감미제, 연화제, 향료 및 착색제를 포함한다.
- [0144] 대부분의 츄잉 겸-기반 약물 전달 시스템은 통상의 방법을 이용하여 제조된다. 그러나, 직접적으로 타정 가능한 분말 겸이 약물 첨가된 츄잉 겸에 대한 현대적인 대안이다. 파르마겸(Pharmagum)은 타정 가능한 새로운 겸 시스템이다. 이는 겸 베이스와의 폴리올(들) 및/또는 당의 혼합물이다. 파르마겸 겸을 함유하는 제형은 통상의 정제 프레스의 사용에 의해서 겸 정제로 타정될 수 있다. 제조 방법은 신속하고 저렴하다. 감미제를 포함하는 제제 중의 겸 베이스의 양은 50 내지 500 mg, 바람직하게는 500 내지 1500 mg일 수 있다.
- [0145] 파르마겸 S는 고무 베이스 및 소르비톨을 함유하고, 파르마겸 M은 고무 베이스, 만니톨, 및 이소말트를 함유한다.
- [0146] 조성물은 분말화된 물질을 혼합하고 이를 씹을 수 있는 조각으로 타정함으로써 제조될 수 있다.
- [0147] 제제는 하기 성분을 포함하는 구강용 정제일 수 있다:
- |             |            |
|-------------|------------|
| [0148] 시스테인 | 2 내지 10 mg |
|-------------|------------|

- [0149] 시스틴/글루타티온/메티오닌 2 내지 10 mg
- [0150] 비-이온화된 거대 분자 5 내지 25 mg
- [0151] 이온화 거대 분자 2 내지 10 mg
- [0152] 향료(들) 적당량
- [0153] 윤활제 0.5 내지 3 중량%
- [0154] 비-이온화된 거대 분자는, 예를 들어, 메틸셀룰로오스(MC), 하이드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC), 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함한다. 이온화 폴리머는, 예를 들어, 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스(NaCMC), 알긴산, 소듐 알기네이트, 키토산, 폴리카르보파일(polycarbofile (Noveon<sup>TM</sup>)) 및 카르보머(carbomer (Capropol<sup>TM</sup>))을 포함한다.
- [0155] 비-이온화된 거대 분자는 일반적으로 구강용 정제의 40 내지 80 w-%를 구성하는 반면, 이온화 폴리머는 일반적으로 그러한 정제의 20 내지 60 w-%를 구성한다.
- [0156] 제제는 또한 하기 성분들을 기본적으로 포함하거나 이들로 이루어진 설하 정제일 수 있다:
- [0157] 시스테인 2 내지 10 mg
- [0158] 시스틴/글루타티온/메티오닌 2 내지 10 mg
- [0159] 희석제(들)/감미제(들) 50 내지 500 mg
- [0160] 향료(들) 적당량
- [0161] 윤활제 0.5 내지 3중량%
- [0162] 희석제는, 예를 들어, 락토오스, 칼슘 포스페이트, 전분, 카르복시메틸 셀룰로오스, 하이드록시메틸 셀룰로오스를 포함한다. 감미제는, 예를 들어, 만니톨 또는 자일리톨일 수 있다.
- [0163] 희석제는 일반적으로 설하 정제의 90 내지 98 w-%를 구성한다.
- [0164] 본 발명의 또 다른 바람직한 구체예에 따르면, 조성물은 위에서 활성제를 방출하도록 제형화되고, 방출을 조절 할 목적으로, 담체, 예컨대, 위에서 용해되지 않거나 단지 약간 용해되는 폴리머(본원에서는 간단히 "위에서 용해되지 않는 담체/폴리머"로 일컬어짐)를 포함한다. 조성물은, 이러한 목적으로, 바람직하게는, 그러한 조성물을 정체로 타정함으로써 또는 조성물을 캡슐에 봉입시킴으로써 제형화된다. 대안적으로 조성물은 수불용성 필름에 의해서 피복될 수 있다.
- [0165] 위에서 용해되지 않는 담체는 폴리머, 예컨대, 메타크릴레이트 폴리머, 예를 들어, Eudragit RS 또는 S, 또는 에틸 셀룰로오스일 수 있다.
- [0166] 그러한 폴리머는 바람직하게는 전체 조성물의 10-50 w-%, 더욱 바람직하게는 20 내지 40 w-%, 가장 적합하게는 20 내지 30 w-%의 함량으로 존재한다.
- [0167] 담체는 또한 위에서 젤을 형성할 수 있고, 이는 위의 내용물 중에 부유되거나, 조성물이 경구 투여되는 액체 제제(혼합물)로 제형화될 수 있고, 이의 물리적인 구조가 바람직하게는 젤이다. 대안적으로 조성물의 담체는 위의 점막에 부착되어서, 활성제를 포함한 전체 제제가 점막에 부착되게 할 수 있다.
- [0168] 조성물은 또한 증량제(bulking agent), 바람직하게는 불활성 제제, 예컨대, 디칼슘 하이드로겐 포스페이트, 미세결정상 셀룰로오스(MCC), 또는 또 다른 상응하는 비-팽윤성 제제를, 예를 들어, 전체 조성물의 20 내지 70 w-%, 바람직하게는 40 내지 60 w-%, 가장 바람직하게는, 약 50 w-%의 함량으로 포함할 수 있다.
- [0169] 본 발명이 한 가지 바람직한 구체예에 따르면, 조성물은 위에서 용해되지 않는 매트릭스 과립을 포함한다. 그러한 조성물은 예를 들어, 하기 성분을 포함한다:
- [0170] 시스테인 5 내지 40 w-%(바람직하게는 25 w-% )
- [0171] 시스틴/글루타티온/메티오닌 5 내지 40 w-%(바람직하게는 25 w-% )
- [0172] 위에 용해되지 않는 폴리머 10 내지 50 w-%(바람직하게는 20 내지 30 w-% )

- [0173] 불활성 윤활제 20 내지 70 w-%(바람직하게는 40 내지 60 w-% )
- [0174] 에탄올 적당량
- [0175] 위에서 용해되지 않는 폴리머는 상기 조성물에서 어떠한 일반적으로 사용되는 첨가제, 예컨대, 메타크릴레이트 폴리머, 예를 들어, Eudragit RS 또는 S, 또는 에틸 셀룰로오스(EC)일 수 있다. 불활성 중량제는, 예를 들어, 디칼슘 하이드로겐 포스페이트, 미세결정상 셀룰로오스(MCC), 또는 그 밖의 상응하는 비-팽윤성 제제일 수 있다. 고형 물질은 혼합되고 에탄올에 의해서 가습될 수 있다. 습윤 혼합물은 약제 산업에서 공지된 방법 및 장치를 사용함으로써 과립화된다. 건조된 과립은 그대로 사용되거나 용량형내로, 예를 들어, 캡슐내로 분배될 수 있다.
- [0176] 본 발명의 또 다른 바람직한 구체예에 따르면, 조성물은 위에서 용해되지 않은 매트릭스 정제를 포함한다. 그러한 조성물은, 예를 들어, 하기 성분들을 포함할 수 있다:
- [0177] 시스테인 5 내지 40 w-%(바람직하게는 25 w-% )
- [0178] 시스틴/글루타티온/메티오닌 5 내지 40 w-% (바람직하게는 25 w-% )
- [0179] 위에서 용해되지 않는 폴리머 10 내지 50 w-% (바람직하게는 20 내지 30 w-% )
- [0180] 불활성 중량제 20 내지 70 w-%(바람직하게는 20 내지 50 w-% )
- [0181] 위에서 용해되지 않는 폴리머는 약제 산업에서 일반적으로 사용되는 어떠한 첨가제, 예컨대, 메타크릴레이트 폴리머, 예를 들어, Eudragit RS 또는 S, 또는 에틸 셀룰로오스(EC)일 수 있다. 불활성 중량제는, 예를 들어, 디칼슘 하이드로겐 포스페이트, 미세결정상 셀룰로오스(MCC), 또는 그 밖의 상응하는 비-팽윤성 제제일 수 있다. 고형 물질은 혼합되고 혼합물은, 예를 들어, 에탄올 또는 친수성 폴리머 용액에 의해서 과립화될 수 있다. 과립은 약제 산업에서 잘 공지된 방법 및 장치를 사용함으로써 정제로 타정된다. 활성 화합물(들)의 방출은 여기서 정체 매트릭스로 형성된 기공으로부터 수용성 효과 화합물(들)의 확산을 기반으로 한다.
- [0182] 본 발명의 또 다른 바람직한 구체예에 따르면, 조성물은 제제를 코팅하기 위한 하나 이상의 다공성 필름 형성제, 예컨대, 에틸 셀룰로오스 또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 또는 이들의 조합물을 포함한다. 가장 적합하게는, 에틸 셀룰로오스와 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스의 조합물, 예컨대, EC 대 HPMC의 상대적인 양이 3/2 내지 7/3인 조합물이 사용된다.
- [0183] 다공성 필름에 의해서 회복된 그러한 조성물은, 예를 들어, 하기 성분들을 포함한다:
- [0184] 시스테인 1 내지 50 w-%(바람직하게는 20 내지 50 w-% )
- [0185] 시스틴/글루타티온/메티오닌 1 내지 50 w-%(바람직하게는 20 내지 50 w-% )
- [0186] 수용성 중량제(들) 50 내지 80 w-%(바람직하게는 30 내지 60 w-% )
- [0187] 다공성 필름 형성제(들) 적당량
- [0188] 수용성 중량제는, 그러한 조성물에서, 예를 들어, 락토오스 또는 약제 산업에서 일반적으로 사용되는 어떠한 다른 수용성 중량제일 수 있다. 고형 물질은 혼합되고 혼합물은 약제 산업에서 잘 공지된 방법 및 장치를 사용함으로써 정제로 타정된다. 다공성 필름은 수용성 폴리머, 예컨대, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC), 또는 수불용성 폴리머, 예컨대, 에틸 셀룰로오스(EC)로부터 제조될 수 있고, 바람직하게는, 그러한 폴리머의 혼합물로부터 제조될 수 있다. 필름 형성 물질, 예를 들어, EC 및 HPMC의 상대적인 양은 바람직하게는 2 내지 5 부의 수불용성 폴리머 및 1 내지 2 부의 수용성 폴리머일 수 있다. 위에서의 조건에서, 수용성 폴리머는 용해되고 기공이 남아있는 수불용성 폴리머중에 형성된다. 유효 화합물(들)의 방출은 여기서 필름 중에 형성된 기공으로부터 수용성 유효 화합물(들)의 확산을 기반으로 한다. 필름 형성 물질은 또한 활성제(들)의 막을 효과적으로 차단한다.
- [0189] 치료
- [0190] 유효량의 시스테인 및 시스틴 또는 글루타티온 또는 메티오닌을 포함하는 조성물은 대상자에 의해서 바로 소비되는 식품 또는 음료내로 투여되어나 대상자에게 직접 투여되는데, 예를 들어, 0.2 내지 20 w-%의 시스테인 및 0.02 내지 20 w-%의 시스틴 또는 글루타티온 또는 메티오닌 또는 이들의 조합물을 함유할 수 있는 적합한 양으로 투여되거나, 가장 적합하게는, 알코올-함유 음료 또는 식품, 또는 아세트알데하이드-함유 음료 또는 식품을

소비하는 대상자와 관련하여 또는 흡연 대상자와 관련하여 대상자에게 직접 투여된다.

[0191] 추가로, 제제는 입에 유지되거나 삼키기에 용이하게 하는 모양을 지니는 것이 바람직하다. 그러나, 위에서의 활성제의 방출을 위한 조성물이 7 mm 이상, 바람직하게는 8 내지 15 mm, 더욱 바람직하게는 11 내지 15 mm의 직경을 지니는 제제의 형태라면 유리하다. 이는 제제가 활성제의 조절된 방출에 충분한 시간 동안 위에서 머무르게 하는 것을 돋는다.

[0192] 따라서, 본 발명은 심각한 두통, 특히, 군발 두통 및 편두통의 유발을 감소시키기 위해서 사용될 수 있는 제제 및 방법을 제공한다.

[0193] 예를 들어, 심각한 두통의 유발은 하기 단계를 포함하는 치료 방법을 이용함으로써 감소될 수 있다:

[0194] a) 심각한 두통을 적어도 이따금씩 앓고 있는 인간 대상자에게 알코올 음료 또는 식품, 또는 아세트알데하이드-함유 음료 또는 식품의 소비와 관련하여, 또는 흡연과 관련하여 투여되는 시스테인 및 시스틴 또는 글루타티온 또는 메티오닌을 함유하는 조성물을 제공하고,

[0195] b) 대상자가 조성물을 자가 투여하고,

[0196] c) 대상자가 먹거나, 마시거나, 흡연하여, 시스테인 및 시스틴 또는 글루타티온 또는 메티오닌이 음료 또는 식품을 소비함과 연관되어 신체에서 생성되거나 그에 전달된 아세트알데하이드와 결합하게 하고,

[0197] d) 임의로, 단계 a) 내지 단계 c)가 필요를 느끼는 만큼 여러 번 반복된다.

#### 본 발명의 또 다른 적용

[0199] 본 발명에 따르면, 본 발명의 조성물은 상기 심각한 두통을 앓고 있는 인간 대상자 외에 위축 위염을 앓고 있는 인간 대상자에게 투여된다.

[0200] 다른 것들 중에서도 위축 위염은 비타민 B12의 흡수 불량의 위험을 증가시키고, 악성 빈혈을 유도할 수 있다. 미량영양소의 흡수 불량은 중추신경계의 심각한 이차 질환 및 골다공증을 유도한다. 위의 코퍼스(corpus)의 위축 위염을 앓고 있는 인구의 절반은 예외적으로 낮은 비타민 B12 수준을 지닐 수 있으며, 이들의 절반 이상이 동시에 호모시스테인의 증가된 혈청 수준을 지닌다. 따라서, 비타민 B12가 보충된 본 발명의 조성물은 그러한 사람들에 의한 사용에 특히 적합하다. 비타민 B12는 다른 활성제와 함께 방출되고 시스틴 또는 글루타티온 또는 이들의 조합물의 적어도 일부와 함께 전신효과를 위한 혈류에 운반될 것이다.

[0201] 비타민 B12 결핍은 신경퇴행성 질병, 예컨대, 치매, 우울증 및 다발신경병증(polyneuropathies)에 대한 강한 위험 인자이다. 비타민 B12의 결핍은 죽상경화증(atherosclerosis), 출증 및 심장 발작에 대한 독립적인 위험인자인 고호모시스테인혈증에 대한 한 가지 공통의 이유이다. 코퍼스 위축(corpus atrophy) 및 불량한 식이 때문에, 50대의 인구의 15%가 예방 가능한 유행의 비타민 B12 결핍을 앓고 있다.

[0202] 적합한 바이오마커에 대한 통상의 스크리닝, 예를 들어, GastroPanel® 스크리닝에 의한 코퍼스 위축의 조기 검출 및 후속 치료에 의해서, 가능한 신경학적 장애(예, 치매, 우울증 및 다발경병증 및 혈관 질환(예, 출증 및 심장 발작)이 방지될 수 있다. 인구의 노화는 예를 들어, 상기 바이오마커에 대한 스크리닝, 예를 들어 GastroPanel® 검사 및 스크리닝 및, 달리 표현하면, 위축 위염 및 관련된 위험 및 질환을 스크리닝할 필요가 증가한다.

[0203] 비타민 B12 외에, 본 발명의 조성물에 또한 다른 비타민, 예컨대, 비타민 A, D, E 및 C, 니아신, 비오틴, 티아민, B2, B5, B6 및 엽산 뿐만 아니라, 미량원소, 예컨대, 크롬, 망간, 셀레늄, 아연 및 철이 첨가될 수 있다. 제 1 철 화합물이 특히 유리한데, 그 이유는 위축 위염이 흔히 철 결핍 빈혈과 연관되기 때문이다.

[0204] 본 발명의 구체예에 따르면, 상기 기재된 치료는, 바람직하게는 위축 위염에 관한 진단을 신뢰할 만하게 제공하는 시험을 이용하는, 가능한 헬리코박터 파일로리 감염증에 관한 진단에 선행된다. 따라서, 위장관(GI 관)에서의 아세트알데하이드에 의해서 유발되는 문제의 크기가 산정될 수 있다.

[0205] 문헌으로부터 바이오마커 웹시노겐 I 및 II(PG-I 및 PG-II) 뿐만 아니라 가스트린-17(G-17)이, 가능하게는 평균적으로 위내시경검사보다 더 정확하게 위축 위염을 정확하게 측정함이 명백하다. PG I/PG II 비율은 또한 식도에서의 전암 및 암성 변화의 발생과 연관이 있다. 이들 바이오마커는 위 루멘(stomach lumen)내로 분비되며, 소량이 순환계에 전달되고, 이들은 위에서의 농도를 반영한다.

[0206] PGI의 수준 및 비율 PGI/PGII가 코퍼스 점막의 기능 및 구조의 마커이고, 공복시 혈액 샘플에서 일반적으로 측

정되는 G-17의 수준은 방 점막(antrum mucosa)의 기능 및 구조의 마커이다. 시험에서의 바이오마커로서, 예를 들어, 헬리코박터 파일로리 항체, 예컨대, 헬리코박터 파일로리 IgG 및 IgA는 가능한 헬리코박터 파일로리 감염 중에 관한 정보를 또한 제공할 것이다. 따라서, 상기 바이오마커(G-17 및 헬리코박터 파일로리 IgG 및 IgA와 조합한 PG-I, PG-II 및 이들의 비율)은 진단 패널을 형성하도록 서로 보완된다.

[0207] 이들 바이오마커의 수준은 바람직하게는 환자의 혈액, 혈장 또는 혈청 샘플, 특히 공복시 혈장 샘플에 대한 ELISA 측정을 이용하여 측정된다. 헬리코박터 파일로리 감염증을 앓고 있으며 낮은 G-17 수준을 지니고 있는 환자가 침습적 위내시경검사를 원하지 않을 경우에, 공동(antrum)의 위축 위염이, 공복시 혈장 샘플로부터의 상기 시험 외에, 혈장 중 단백질-자극 G-17의 농도를 측정함으로써 확인되거나 배제될 수 있다. 상기 목적에 특히 적합한 시험 절차는 GastroPanel® 시험이다.

[0208] 위축 위염의 마커로서 PG-I의 역할은 잘 공지되어 있다. 최근에 또한 특히 코퍼스 점막의 상태를 측정하는데 있어서의 그 유용성에 관한 증가가 제공되었다.

[0209] PGI/PGII 비율은 최근에 코퍼스에서의 위축 위염의 등급의 증가와 함께 선형적으로 감소하는 것으로 밝혀졌다. 그러한 비율은 위축 위염이 위 코퍼스에서 진행(중간정도 또는 심각하게)되는 때에 < 3.0이다. 위암의 위험은 PGI/PGII 비율이 낮은 때에 증가(5-배)됨이 밝혀졌다.

[0210] 아미드화된 웨티드 호르몬 가스트린-17을 측정하는 역할은 웨시노겐에 비해서 덜 연구되지만, 이미 상당한 임상적 관심이 있다. 위에서, 가스트린-17은 위산의 분비를 자극하는 역할을 한다. 유사하게, 위산이 G-17의 형성을 억제하게 하는 음성적 피드백 제어가 있다.

[0211] G-17 측정을 PG I 및 II의 것과 조합하는 것은 위축 위염(AG)이 위 기저부 및 코퍼스 부위(PG-I은 낮지만, G-17은 높다)에 제한되지는 경우를 구별하는 것을 보조하며, 이들로부터 또한 위 공동이 영향을 받았는지를 구별한다(PG-I 및 G-17 둘 모두가 낮다). 그러한 구별은 임상적으로 중요한데, 그 이유는 후자(범위축(panatrophy))가 위암에 대한 가장 높은 공지된 위험을 지니기 때문이다.

[0212] 시험을 더 정확하게 하기 위해서, 공복시 G-17이 단백질 식사에 의한 자극 후의 측정과 비교될 수 있다. 낮은 G-17 수준이 그러한 자극에 의해서 명확하게 상승되지 않으면, 이는 위 공동 도메인에서의 위축에 대한 양호한 증거이다. 그러나, 초기의 낮은 G-17 수준이 그러한 자극에 의해서 명확하게 상승하면, 위 공동이 생리학적으로 기능적인 듯하고, 낮게 지속되는 G-17 수준(예, 2 pmol/L 미만)은 그러한 경우에 위에서의 비정상적으로 높은 산도의 강한 지표이고, 그러한 경우는 바레트 식도(Barrett's oesophagus)의 위험이 상승된다. 반대로, 공복시 G-17의 병인적으로 높은 수준은 저위산증 또는 무위산증의 강한 지표이고, 이는 코퍼스 부위로 제한된 AG에 의해서 또는 사실 PPI 치료에 의해서 유발될 수 있다.

[0213] 이하 실시예는 단지 예시 목적으로 포함되며, 본 발명을 제한하는 것이 아니다.

#### 실시예

##### 실시예 1 - 빨아먹는 정제의 제조

[0216] 빨아먹는 정제는 한 가지 유형으로 하기 성분들을 포함하여 제조되었다:

[0217] L-시스테인 20 mg

[0218] 시스틴 20 mg

[0219] 만니톨(또는 등가의 당 또는 당 알코올) 750 mg

[0220] 향료 적당량

[0221] 마그네슘 스테아레이트 10 mg

[0222] 추가의 조성물은 1.25 mg, 2.5 mg, 5 mg, 및 10 mg의 시스테인 함량에서 변화되었다.

[0223] 조성물은 분말 물질을 혼합하고 이를 빨아먹는 정제로 타정함으로써 제조되었다.

##### 실시예 2 - 츄잉 검의 제조

[0225] 하기 성분들을 포함하는 츄잉 검이 제조되었다:

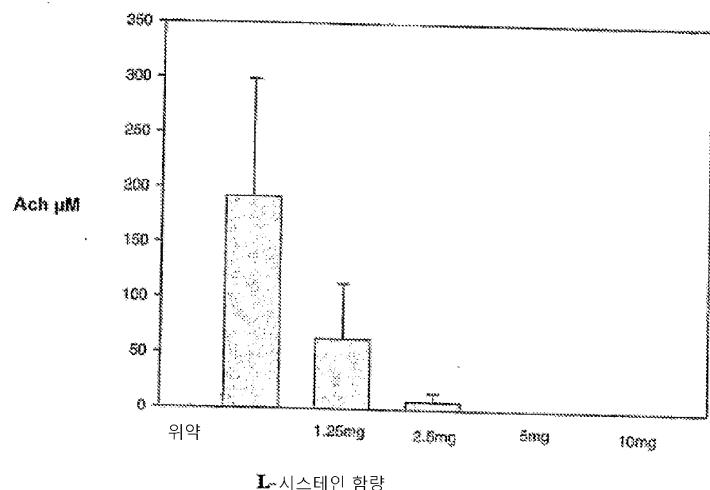
[0226] 시스테인 20 mg

- [0227] 시스틴 20 mg
- [0228] Pharmagum S, M 또는 C 1000 mg
- [0229] 향료 적당량
- [0230] 마그네슘 스테아레이트 20 mg
- [0231] 조성물은 분말 물질을 혼합하고 이를 츄잉 접으로 압축함으로써 제조되었다.
- [0232] 500 mg의 Pharmagum S 또는 M, 및 20 mg의 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 또 다른 조성물이 제조되었다.
- [0233] 실시예 3 - 구강용 정제의 제조
- [0234] 하기 성분들을 포함하는 구강용 정제를 제조하였다:
- [0235] 시스테인 20 mg
- [0236] 시스틴 20 mg
- [0237] 메토셀(Methocel) 25 mg
- [0238] 카르보폴(Carbopol) 7 mg
- [0239] 향료 적당량
- [0240] 마그네슘 스테아레이트 2 mg
- [0241] 조성물은 분말 물질을 혼합하고 이를 구강용 정제로 타정함으로써 제조되었다.
- [0242] 실시예 4 - 설하 정제의 제조
- [0243] 하기 성분들을 포함하는 설하 정제를 제조하였다:
- [0244] 시스테인 10 mg
- [0245] 시스틴 10 mg
- [0246] 만니톨 250 mg
- [0247] 향료 적당량
- [0248] 마그네슘 스테아레이트 5 mg
- [0249] 조성물은 분말 물질을 혼합하고 이를 설하 정제로 타정함으로써 제조되었다.
- [0250] 실시예 5 - 아세트알데하이드 수준에 대한 조성물의 효과
- [0251] 5명의 흡연자(연령  $29 \pm 2.8$ )가 연구에 참가하였으며, 3개의 담배를 피웠다(그 사이에 세정 시간을 두면서). 각각의 담배를 흡연하는 동안에, 지원자들은 눈을 가리고 위약, 1.25 mg, 2.5 mg, 5 mg, 10 mg 또는 20 mg의 L-시스테인을 함유하는 정제를 빨아먹었다. 타액 샘플에서의 아세트알데하이드를 흡연 시작 후 0, 5, 10, 20 분 후에 가스 크로마토그래피에 의해서 분석하였다.
- [0252] L-시스테인 정제(5 mg, 10 및 20 mg)는 담배로부터 기원되는 아세트알데하이드의 모두를 타액으로부터 제거하였다(도 1 참조). 흡연 직후의 평균 타액 아세트알데하이드 함량은 위약 및 5 mg, 10 mg, 및 20 mg L-시스테인에 대해서 각각  $191.2 \pm 48.5 \mu\text{M}$ , 0  $\mu\text{M}$ , 0  $\mu\text{M}$ , 0  $\mu\text{M}$  이었다.
- [0253] 연구에서는 용융 정제와 함께 전달되는 때에 5mg의 L-시스테인도 흡연 동안의 타액내의 발암성 아세트알데하이드를 완전히 불활성화시켰음을 밝히고 있다. 1.25 mg의 L-시스테인 정제는 아세트알데하이드의 양을 위약에 비해서 약 2/3까지 감소시켰다.
- [0254] 실시예 6 - 흡연 및 음주 후의 타액 아세트알데하이드 수준의 증가
- [0255] 담배 연기는 흡연 중에 타액에 용해되는 아세트알데하이드를 함유한다(도 2 참조). 본 연구에서는, 흡연자 및 비-흡연자 둘 모두가 우선 소량의 알코올을 섭취하고, 그 후에, 흡연자는 6개의 담배를 각각 약 분 동안 피웠다. 흡연 동안, 타액 아세트알데하이드는 발암성 수준을 현저하게 초과하였다.

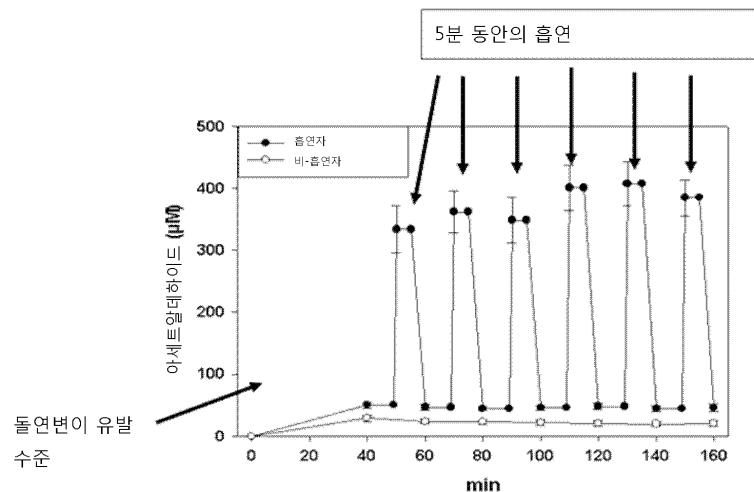
- [0256] 삼킴을 통해서, 알코올 또는 흡연으로부터 유래된 타액 아세트알데하이드는 구강으로부터 인두, 식도 및 위로 분배된다. 따라서, 발암 효과는 입에 제한되지 않는다.
- [0257] 아세트알데하이드의 국소 발암 작용에 대한 가장 강한 증거는 연구에서  $\alpha$ 자장기간 아세트알데하이드 노출에 대한 예외적인 인간 "녹아웃 모델(knock-out model)"을 형성하는 ALDH2-결핍 아시아인에 의해서 제공된다.
- [0258] ALDH2-결핍(Flushers)인 대상자에서, 추가의 타액 아세트알데하이드가 침샘으로부터 유래되는 적으로 나타났다.
- [0259] 아시아 국가에서의 몇 가지 역학적 연구에서, ALDH2-결핍은 상부 소화기관 암의 10-배 초과의 위험과 연관됨이 균일하게 밝혀졌다. 그러한 관련은 애주가에서 가장 강했지만, 또한, 일반적인 알코올 소비자에서도 상당했다. 따라서, 흡연자는 또한 명확하게 높은 위험에 있다.
- [0260] 결론적으로, 담배에서 유래된 아세트알데하이드는 상부 소화기관에서 약물-의존적 및 상승적 방식으로 국소 발암원으로서 작용하는 듯하다.
- [0261] 실시예 7 - 시스테인을 사용한 아세트알데하이드 제거
- [0262] 시스테인은 황-함유 아미노산이다. 이의 평균 흡수량은 약 1g/day이다. 시스테인은 반응성 및 발암성 아세트알데하이드와 축합되고 그리하여 2-메틸티아졸리딘-4-카르복실산(MTCA)을 형성함으로써 반응성 및 발암성 아세트알데하이드를 불활성화시킨다.
- [0263] 예를 들어, 5mg 만큼 적은 L- 또는 D-시스테인을 함유하는 로젠지가 흡연 동안의 타액으로부터의 아세트알데하이드를 완전히 제거한다(도 3 참조).
- [0264] 반응성 아세트알데하이드의 유해한 영향은 이를 시스테인에 결합시킴으로써 방지될 수 있다. 이러한 반-필수 아미노산은 비-효소적 결합에 의해서 더욱 안정한 화합물인 2-메틸티아졸리딘-4-카르복실산을 형성시킴으로써 아세트알데하이드를 불활성화시킨다. 예를 들어, L-시스테인을 함유하는 경제 및 츄잉 검이 흡연 동안 아세트알데하이드 노출을 제거하기 위해서 개질되었다(도 4).

## 도면

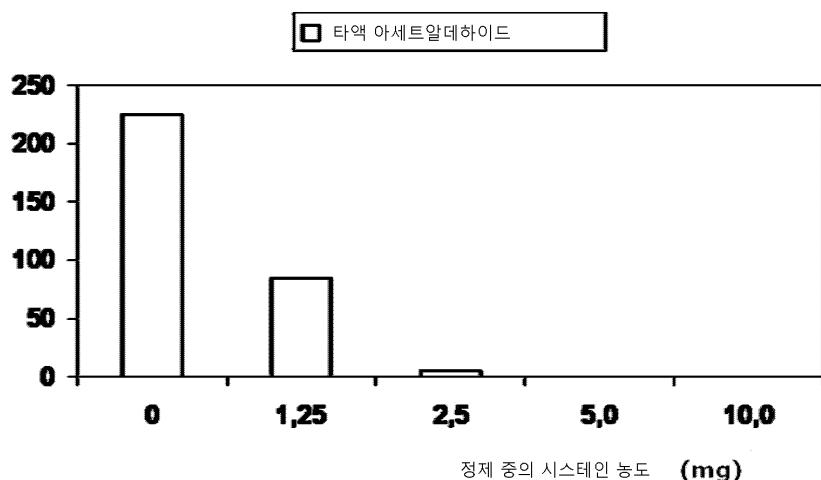
### 도면1



## 도면2



## 도면3



## 도면4

