



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I660726 B

(45)公告日：中華民國 108 (2019) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：102118677

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 27 日

(51)Int. Cl. : A61K31/198 (2006.01)

A61K38/06 (2006.01)

A61P25/06 (2006.01)

(30)優先權：2012/05/28 芬蘭

20125570

(71)申請人：芬蘭商拜歐喜公司 (芬蘭) BIOHIT OYJ (FI)

芬蘭

(72)發明人：蘇瓦內 奧斯墨 SUOVANIEMI, OSMO (FI)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

WO 02/36098A1

WO 2012/027603A2

審查人員：張子威

申請專利範圍項數：項 圖式數： 共頁

(54)名稱

預防頭痛的組成物

COMPOSITION FOR PREVENTING HEADACHES

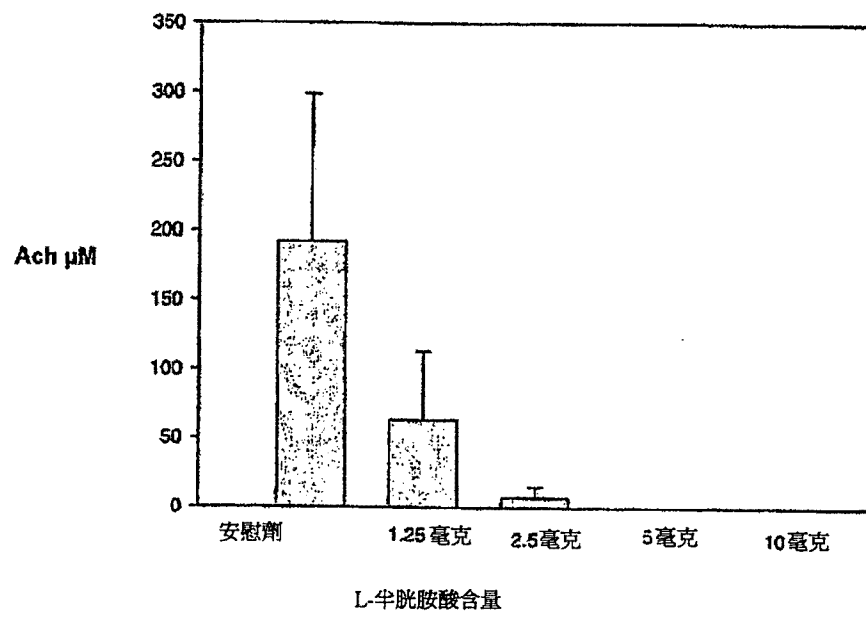
(57)摘要

本發明關於經口投服之無毒性固體醫藥組成物，其含有一或多種來自 L-半胱胺酸、D-半胱胺酸和 N-乙醯基半胱胺酸之群組的半胱胺酸化合物與一或多種額外的活性劑之組合，該活性劑中之至少一者係選自胱胺酸、麩胱甘肽和甲硫胺酸，該組成物另外含有一或多種醫藥添加劑。本發明進一步關於一種減少嚴重性頭痛的發病率之方法，特別為偏頭痛及/或叢集性頭痛。

The present invention concerns a non-toxic solid pharmaceutical composition for oral administration, containing one or more cysteine compounds from the group of L-cysteine, D-cysteine and N-acetyl cysteine, combined with one or more additional active agents, at least one of which being selected from cystine, glutathione and methionine, the composition further containing one or more pharmaceutical additives. Further, the invention concerns a method for reducing the incidence of severe headaches, particularly migraine and/or cluster headaches.

指定代表圖：

圖 1



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

預防頭痛的組成物

Composition for preventing headaches

【技術領域】

本發明關於一種減少嚴重性頭痛的發病率或預防或至少緩和嚴重性頭痛的無毒性口服醫藥組成物，特別用於偏頭痛或叢集性頭痛。本發明進一步關於一種減少此等嚴重性頭痛的發病率或預防此等嚴重性頭痛之方法。

【先前技術】

叢集性頭痛為神經性疾病，其涉及極端強度的難以忍受之單側頭痛為其最顯著的特點。“叢集性”係指該等頭痛週期性發生的傾向，以自發性緩解而中斷活躍期。疾病的原因目前尚未知。其影響約 0.1% 之人口。

雖然較常在女性中診斷出偏頭痛，但是叢集性頭痛卻更常見於男性中。在叢集性頭痛中的男性對女性之比為約 5：1。其主要發生在 20 至 50 歲的年紀之間。

僅在芬蘭有超過 15000 人患有叢集性頭痛（約 0.3% 之人口）。患有偏頭痛的人數甚至更多（10 至 20% 之人口）。

常見的攻擊持續時間係在短至 15 分鐘到 3 小時或更

久的範圍內。如果沒有治療，則攻擊頻率在 48 小時內從 1 至 16 次攻擊。頭痛可伴隨下列的自主神經徵候中之一或多者：上瞼下垂（眼瞼下垂）、瞳孔縮小（瞳孔收縮）、結膜充血（結膜發紅），流淚（流淚（tearing）），鼻溢（流鼻涕）及較不常見的顏面潮紅、腫脹或出汗，全部皆出現在與疼痛相同的側面。

發病的攻擊快速且最常沒有初步徵兆，此為偏頭痛的特徵。

叢集性頭痛偶爾被稱為“鬧鐘頭痛（alarm clock headache）”，因為彼等喚醒睡眠的人們之能力及因為彼等計時的規律性：個別攻擊及叢集性二者本身可具有節奏規律性；在每天早晨或晚間的當日精確時間突發的攻擊為典型的，甚至精確地在一週後的相同時間。叢集性傾向按照日光節約時間變化且更常發生在春分和秋分時節。此促使研究員推測大腦的“生物時鐘”或晝夜節律之介入。

在陣發的叢集性頭痛中，攻擊係每天發生一次或經常更多次，常在每天相同的時間經數週或甚至數月的期間，接著持續數週、數月或數年的無頭痛期。該等發作常發生在相同的季節時期，例如在秋天或春天期間。

然而，約 10-15% 之叢集性頭痛患者為慢性頭痛，且患者多年來可能每天經歷多次頭痛。約 10% 之陣發的叢集性頭痛在某個時間點轉變成慢性型式。

叢集性頭痛有時被歸類成血管性頭痛。已提出劇烈的疼痛與血管的擴張有關聯，其對三叉神經產生壓力。雖然

此過程被視為疼痛的直接原因，但是病因仍不完全瞭解。

已知此發作係由諸如飲酒、睡眠習慣的改變、身體過勞、暴怒及壓力變化之因素所觸發（例如，在飛行或登山期間）。在該等發作與抽煙之間亦隱含關聯性。

最後述及的痛苦常在有重煙癮的人們中發現。亦經顯示二手煙觸發叢集性頭痛的情況。

在叢集性發作期間亦出現對酒精的敏感性。對酒精敏感的病患注意到在攝取通常少於單一雞尾酒或一杯葡萄酒的一般量酒精之後 5 至 45 分鐘之內觸發攻擊。酒精在 70 至 80% 之暴露者中觸發攻擊。

實驗顯示，幾乎所有的病患可在發作期間藉由投服硝化甘油或組織胺而被觸發攻擊。組織胺最有可能藉由觸發炎性反應而產生作用。

亦經顯示在許多組織中的主要存放組織胺之肥胖細胞被發現在叢集性頭痛病患之疼痛的顳區之皮膚中的數量增加。此效應亦發現於偏頭痛病患中。

叢集性頭痛為良性的，但是因為與其相關的極端且使人衰弱的疼痛和潛在的自殺風險，所以嚴重的攻擊仍然以緊急醫療處理。因為相對稀少的症狀及模稜兩可的徵候，所以一些患者不可能在急診室接受治療且人們可能被誤診為表現出覓藥行為。

有些其他類型的頭痛有時被誤診為叢集性頭痛，諸如慢性陣發性單邊頭痛（Paroxysmal Hemicrania）（CPH）和癲癇發作頭痛（ictal headache）。

將治療叢集性頭痛的用藥歸類成急性用藥（ abortive ）（例如，皮質酮、偏頭痛藥、麥角胺酒石酸鹽、諾拉替坦（ naratriptan ）、夫羅曲坦（ frovatriptan ）或枕骨神經的局部麻醉藥）或預防用藥（ prophylactic ）（預防藥（ preventative ），例如維拉帕米（ verapamil ）、鋰、丙戊酸鈉、托吡酯（ topiramate ）、巴氯芬（ baclofen ）、褪黑激素、美西麥角（ methysergide ）、吲哚美辛（ indomethacin ）或辣椒鹼（ capsaicin ））。另外，在制定及調整預防性治療期間可使用短期過渡性用藥（諸如類固醇）。

歐洲指南建議使用鈣通道阻斷劑維拉帕米（ verapamil ）。亦使用類固醇，諸如氫化潑尼松（ prednisolone ） / 普賴鬆（ prednisone ）。美西麥角（ methysergide ）、鋰和抗痙劑托吡酯（ topiramate ）被建議為替代療法。

不用處方箋的疼痛用藥（諸如阿司匹靈（ aspirin ）、撲熱息痛（ paracetamol ）和布洛芬（ ibuprofen ））典型地對叢集性頭痛的疼痛沒有效果。治療通常係基於個體測試各種用藥後的經驗做選擇。仍沒有可信賴的試驗結果可利用。

然而，本發明者驚訝地發現降低被攜入至人類對象體內或在體內形成的乙醛量之醫藥組成物將緩和及預防該等嚴重性頭痛，特別為叢集性頭痛，此可能提供在該等頭痛與該飲酒以及抽煙之間的關聯性。

酒精的第一種代謝物為乙醛。酒精均勻地分布在器官的液相中。因此，在享受酒精之後及只要在器官內有酒精，則在血液、唾液、胃液和腸道內容物中的酒精含量皆相同。乙醛係從酒精形成，尤其經由微生物作用。微生物（尤其在消化道中）能夠氧化酒精成為乙醛。例如，甚至在中度劑量的乙醇（0.5 公克/公斤）之後，在人類唾液中發現高微生物源乙醛含量（18-143 μM ）。換言之，微生物代謝之中間產物形式的乙醛係積聚在唾液中（Homann 等人之 *Carcinogenesis* (1997) 18:1739 - 1743）。

在有機體中，乙醛因此係由於肝代謝而從酒精形成及經由微生物酒精脫氫酶而局部形成於消化道中（Salaspuro 等人之 (1996) *Ann Med* 28:195 - 200）。唾液係從口遍佈於消化道的其他區域，由此在唾液中所含有的乙醛之影響區域包括口、咽頭、食道和胃。因此，乙醛的效應可延伸至總個上消化道區域。

亦經顯示乙醛係積聚在大腸中，因為表現正常菌群的大腸細菌能夠轉化乙醇成為乙醛（Jokelainen 等人之 (1996) *Gut* 39:100 - 104）。亦可在腸中發現內源性乙醇，亦即在微生物的作用下在無氧條件的腸中所形成之乙醇。例如，當此乙醇與黏膜附近的氧接觸時，則形成乙醛。

另一方面，致癌的乙醛亦可藉由口腔微生物而從各種具有高糖或碳水化合物含量的食品內源地生成，該等食品亦造成胃中的乙醛含量增加，尤其在患有胃酸缺乏的對象中。

吾等最新的研究顯示包括飲品的所有含糖（蔗糖、麥芽糖、乳糖）食品可含有 5 至 2000 μM 之大量乙醛及 0.1 至 0.5 千分比（per mille）之乙醇，或乙醛可於食品中形成。一些酸奶、優格和果汁確切地含有乙醛及乙醇（併入本文以供參考的 PCT/FI2006/000104）。

在主動的抽煙期間，在唾液中的乙醛亦從基準線增加至 $261.4 \pm 45.5 \mu\text{M}$ 之值（Salaspuro 等人之 (2004) Int J Cancer, 2004 Sep 10; 111(4):480 - 3）。

先前技藝揭示含有結合乙醛的化合物之醫藥組成物，其效應係基於有效的物質與血液及／或細胞內的乙醛反應，例如 US 5202354、US 4496548、US 4528295、US 5922346。

當吞嚥此組成物時，有效的物質立即送到小腸且從此送入血液循環中（Matsuoka 之美國專利案號 5,202,354 和 Moldowan 等人之美國專利案號 4,496,548）。

已有建議使用吸入或在口中咀嚼的含有胺基酸和維生素之製劑，以減低使用煙草產品或暴露於該產品時所形成之不利的自由基化合物之經肝調介的效應。咸信胺基酸在吸收後會影響各種組織（Hersch 之美國專利案號 5,922,346、Hersch 之國際專利申請案 WO 99/00106）。然而，在所有該等情況中，效應僅為全身性的。

公開案 WO 02/36098（併入本文以供參考）建議使用含有自由氫硫基及／或胺基之化合物以局部及長期與來自唾液、胃或大腸的乙醛結合。於文獻中，該化合物能使該

物化合物在口、胃或大腸的條件中釋放至少 30 分鐘之物質混合。在此情況中，效應受限於胃腸道。

公開案 WO 2006/037848（併入本文以供參考）建議一種用於移除或降低在抽煙期間之唾液的醛含量之組成物，其包含有一或多種自由氫硫基及／或胺基的化合物。此效應亦僅限於局部。

然而，沒有任何先前技藝建議使用半胱胺酸或胱胺酸或其他類似的化合物來減輕或預防任何類型的頭痛。再者，未發展出組合產物。

基於吾等最新的研究，乙醛在引起嚴重性頭痛，特別為叢集性頭痛和偏頭痛中扮演一部份角色。因為還不可以有效地預防該等症狀，且所有現有的預防藥品具有嚴重的副作用，因此仍有必要在患有該等嚴重性頭痛的對象中找出至少減輕徵候或減少發作次數的替代及溫和方式。

【發明內容】

本發明的目標係提供可用於預防或至少減少嚴重性頭痛發作的發病率之新穎組成物，諸如叢集性頭痛、偏頭痛、癱癇發作頭痛或慢性陣發性單邊頭痛。

本發明的目標亦提供用於治療經診斷患有叢集性頭痛或偏頭痛的人類之新穎方法及用途。

本發明的目標特別提供可用治療或預防嚴重性頭痛且掩飾活性劑的味道之組成物。

該等及其他目的與其超越已知產品和方法的優點一起

由如下文所述且主張之本發明達成。

含有一或多種半胱胺酸作為活性劑的組成物經顯示與乙醛結合。已發現該等活性劑亦能夠分解由一些微生物所形成的生物膜，特別在胃中。使用含有半胱胺酸之組成物亦可完成至少部分微生物的消滅，然而此效應可能造成生物膜的破壞，以致胃酸能夠攻擊微生物。

含有一或多種半胱胺酸之組成物的所有上述效應經顯示亦成功地顯現在患有常與幽門螺旋桿菌有關聯的胃酸缺乏或低胃酸之對象中。為了評估由胃腸道（GI 道）中的乙醛所引起之問題的嚴重度，會建議以診斷為可能的幽門螺旋桿菌感染開始治療。

本發明組成物可用於預防叢集性頭痛（CHA）、經常性偏頭痛或二者，或甚至癲癇發作頭痛或慢性陣發性單邊頭痛。

因此，本發明關於經口投服之無毒性固體醫藥組成物，其含有一或多種來自 L-半胱胺酸、D-半胱胺酸和 N-乙醯基半胱胺酸之群組的劑與一或多種選自胱胺酸、麩胱甘肽和甲硫胺酸的劑之組合。

本發明組成物更尤其以申請專利範圍第 1 項之特徵部分中所陳述者為特徵。

此外，本發明的活性劑於根據本發明的醫藥用途以申請專利範圍第 22 項中所陳述者為特徵，且本發明方法係以申請專利範圍第 23 項中所陳述者為特徵。

利用本發明可獲得相當大的利益。因此，本發明提供

用於預防或至少部分降低在患有嚴重性頭痛（諸如叢集性頭痛或偏頭痛）的對象中之頭痛發作的發病率或次數。

組成物有效於釋放活性劑於食物產品或飲品（包括水或任何飲料）中，特別在該等食物產品或飲品含有酒精、乙醛、酵母或糖的情況中。在該等情況中，較佳地將組成物添加至與消耗（亦即進食或飲用）有關的食物產品或飲品中。在實際中，將組成物添加至進食或飲用前的食物產品或飲品中。

組成物亦有效於口中或胃中釋放活性劑且結合乙醛，特別在與進食或飲用有關而消耗時，亦即在剛進食或飲用前、在進食或飲用期間或在剛進食或飲用後，或在與抽煙有關而消耗時。在實際中，組成物通常係在對象坐在餐桌時或在剛點燃香煙前（或開始使用另一煙草產品）或在剛熄掉香煙之後投服。

然而，雖然在此隱含局部效應，但是組成物亦由於選自胱胺酸、麩胱甘肽和甲硫胺酸之額外的活性劑而具有全身性效應。此額外的活性劑在體內轉變成半胱胺酸，但是該轉變主要發生在活性劑通過胃之後，由此經由小腸轉移至血流中，以提供更寬的作用範圍（經由全身性路徑）及更廣的效應範圍。

組成物亦可以連續方式使用，例如每 8 至 10 小時之後。組成物包含一或多種調節活性劑釋放的載劑，因此得到連續效應。

接下來，本發明將參考所附圖式及詳細的說明而更仔

細地說明。

【圖式簡單說明】

圖 1 論證含有不同量的半胱胺酸之組成物對唾液的乙醛值之效應。

圖 2 論證在抽煙期間的唾液乙醛值之變化。

圖 3 論證使用半胱胺酸結合在抽煙期間所形成之乙醛。

圖 4 論證含有 L-半胱胺酸（7.5 毫克）之咀嚼膠在抽煙期間對唾液乙醛值之效應，與使用安慰劑咀嚼膠比較。

【實施方式】

本發明較佳的具體例之詳細說明

本發明關於經口投服之無毒性固體醫藥組成物，其含有一或多種來自 L-半胱胺酸、D-半胱胺酸和 N-乙醯基半胱胺酸之群組的半胱胺酸化合物作為活性劑，並與一或多種額外的活性劑組合，該額外的活性劑中之至少一者係選自胱胺酸、麩胱甘肽和甲硫胺酸，該組成物意欲減少嚴重性頭痛的發病率或甚至預防嚴重性頭痛。

術語“半胱胺酸化合物”意欲代表半胱胺酸，諸如 L-或 D-半胱胺酸，或其衍生物或鹽，特別為 N-乙醯基半胱胺酸。此主要的活性劑之功能係基於經由此半胱胺酸化合物在胃腸道中的反應可獲得的局部效應。

選自胱胺酸、麩胱甘肽和甲硫胺酸之所述額外的活性

劑之功能係基於該等活性劑轉變成半胱胺酸或提供與半胱胺酸類似的效應之能力，雖然是全身性地。

由於該等活性劑群組在胃腸道中不同的反應性而可能為部分局部性及部分全身性效應。主要的半胱胺酸化合物係在胃中特別與乙醛反應，然而選自胱胺酸、麩胱甘肽和甲硫胺酸之額外的活性劑係在反應前轉移至血流中，主要經過小腸。

根據本發明的具體例，組成物另外含有二胺氧化酶（亦即組織胺酶）作為降解過量組織胺之活性劑。

然而，根據較佳的具體例，活性劑係由選自 L-半胱胺酸、D-半胱胺酸、N-乙醯基半胱胺酸、胱胺酸、麩胱甘肽和甲硫胺酸之胺基酸所組成。

根據另一具體例，維生素或類似的營養補給品另外包括在組成物中。此補給劑可為例如牛磺酸化合物或常見的水溶性維生素，諸如維生素 C、B₂ 或 B₅，其係由於該等化合物或其鹽的反應性官能基含量。補給劑較佳為維生素 C 或牛磺酸之鹽，諸如鎂或鈣鹽，其係由於此等鹽額外的神經-肌肉活性。補給劑更佳為牛磺酸鎂，最適合為 N-乙醯基牛磺酸鎂。在此已發現該等化合物進一步減少嚴重性頭痛的發病率或甚至預防嚴重性頭痛。

可將組成物調配成例如片劑、膠囊、顆粒或粉末，或隨意地調配成以該粉末或顆粒填充之片劑或膠囊。因此，可將組成物調配成單片或多微粒製劑。將在食品或飲品（包括水及任何飲料）中釋放的組成物較佳地以粉末或顆

粒形式調配且添加至該食品或飲品中。將投服及釋放至對象的口或胃中之組成物因而較佳地以膠囊、片劑或錠劑投服，最適合以封裝呈顆粒形式的活性劑和添加劑的膠囊投服。

半胱胺酸或 N-乙醯基-半胱胺酸之功能係基於中和在抽煙期間或消耗酒精或含酒精或乙醛之食品或飲品（包括含有在消耗前或剛消耗後能夠形成酒精或乙醛之材料（諸如特定的細菌、酵母或碳水化合物）的食品和飲品）期間所形成的乙醛。

上述隨意的維生素和補給品之功用係增強半胱胺酸化合物的乙醛結合效應。

胱胺酸、麩胱甘肽或甲硫胺酸之功能因而係基於其在胃腸道中的低反應性，從而以其原來形式直接引導至小腸中，在小腸中先轉變成半胱胺酸且與攜帶過胃的任何其餘的乙醛反應，及其次攜帶至血流中及進一步至器官（特別為肝），以消除在該等器官中所形成的任何乙醛。

二胺氧化酶（亦即組織胺酶）之功能係基於其降解組織胺的酵素活性，由此嚴重性頭痛的另一成因進一步被減少。

定義

本發明組成物包含有效量的一或多種來自 L-半胱胺酸、D-半胱胺酸和 N-乙醯基半胱胺酸之群組的劑，以及一或多種選自胱胺酸、麩胱甘肽和甲硫胺酸之劑。麩胱甘

肽可以氧化或還原形式存在於組成物中。較佳地使用還原形式，因為其提供增加的局部性效應，而氧化形式可靶定至全身性作用路徑。有效量的二胺氧化酶、牛磺酸化合物或常見的水溶性維生素亦可隨意地包括在組成物中。

“有效量”代表該量能夠使存在於食品、酒精、其他飲品或煙草中，或在消耗食品、酒精或其他飲品的期間或在進食或飲用後所形成，或在抽煙期間或之後所形成的乙醛量結合或使之失活，或能夠至少維持乙醛含量基本上比未使用組成物時低。在二胺氧化酶的情況中，有效量代表該量能夠降解在對象中臨時形成的過量組織胺。

維持乙醛含量基本上比未使用組成物時低代表乙醛含量應該維持在比未使用根據本發明說明的組成物時低至少 20%，較佳超過 40% 以上，及最佳超過 60% 以上。

上述乙醛主要形成於對象的唾液中。由於乙醛沉積在呼吸消化道中，使乙醛亦經由唾液之正常洗出行為而到達食道和胃。再者，進一步到達血流中的酒精將遍佈至整個身體內且至器官中，在此其本身可造成危害，或可轉變成乙醛。因此，至少至低程度的全身性危害。然而，僅為全身性效應或僅為局部性效應不能除去問題。

此種主要在人類口、食道、胃或小腸或大腸中及較低程度地在身體的其他區域內之有害的乙醛含量可與消耗酒精性飲品（特別為高酒精性飲品）或含有酒精的食品有關或由於抽煙而形成，或在消耗含有乙醛的產品時形成，特別在具有萎縮性胃炎或胃酸缺乏的人們中。

“酒精性飲品”為含有乙醇之飲品，其乙醇含量係在 0.7 體積 % 至 84 體積 % 內變化。

“酒精性食品”係指為含有至少 0.7 % 之乙醇的食品。此等食品可為例如發酵之果汁或果醬，或以少量酒精保存的食品，以利口酒調味的糕點、果凍和慕斯（mousse），或含有酒精之對應產品。

“包含乙醛的食品”係指含有乙醛的食品。乙醛內含在食品中，其中乙醇係與發酵有關而產生，諸如啤酒、果酒、酒、自釀的啤酒和其他酒精性飲品，以及許多果汁。在特定的食品中，諸如一些奶製品，以保存為目的及添加風味而使用乙醛，或者由於微生物活性而於產品中形成乙醛。例如，含糖果汁或含糖食品通常提供此等微生物的食物基質。例如，在發酵的奶製品中形成高濃度的乙醛，諸如優格。用於製造優格的微生物在優格中產生乙醛。至於酒精性飲品，雪利酒（sherry）和蘋果白蘭地（Calvados）含有特別大量的乙醛。

使用根據本發明的組成物可具有好處，甚至與消耗低酒精性飲品或食品有關，該等飲品或食品僅含有少量的酒精。

“與消耗酒精性飲品有關”在本文係指始於當對象開始消耗酒精性飲品時及止於當對象的血液中不再有酒精時的時期。然而，完全不意欲以此期限使本發明受限於血液中的酒精反應。

因為本發明組成物亦可具有“與消耗飲品有關”的好

處，其中飲品含有能夠在對象的體內形成酒精或乙醛之材料，或含有僅少量酒精之材料（因此在體內不形成可測量的酒精含量），故可隨意地解釋成始於對象飲用前 10 至 0 分鐘至飲用後約 10 分鐘為止之期間。

“與進食有關”在本文同樣係指始於對象進食前 10 分鐘至進食後 10 分鐘為止的時期。

可將組成物例如與食品混合或其可在進食前或後投服。

“抽煙”本身可指藉由吸入而使用煙草產品，諸如抽香煙、雪茄或煙斗。然而，煙草可以例如抽煙、咀嚼、浸濕或鼻吸而使用，及“煙草產品”係指任何煙草產品，諸如香煙、雪茄、煙斗用煙、鼻煙或嚼煙。因此“與抽煙有關”在本文係指在始於開始使用煙草至該使用停止為止的期間內任何使用的煙草產品。

然而，根據吾等的研究，抽煙似乎特別在口中引起乙醛的形成。

本發明組成物

本發明組成物含有一或多種來自 L-半胱胺酸、D-半胱胺酸和 N-乙醯基半胱胺酸之群組的劑作為活性劑，該活性劑係與一或多種選自胱胺酸、麩胱甘肽和甲硫胺酸的劑以任何前述形式組合，組成物隨意地包括另外的活性劑。

根據本發明的具體例，組成物另外含有二胺氧化酶（

亦即組織胺酶) 作為降解過量組織胺的活性劑。

根據另一具體例，牛磺酸化合物或常見的水溶性維生素包括在組成物中。

組成物另外包含一或多種醫藥添加劑，較佳地包括一或多種可提供該化合物控制釋放在身體的所欲區域內之無毒性載劑。

控制釋放在文中表示光胱酸化合物在口的條件中局部釋放至少 5 分鐘期間(較佳為 5 至 15 分鐘)或在胃的條件中局部釋放至少 30 分鐘期間(較佳為 0.5 至 8 小時)，且將胱胺酸或麩胱甘肽或甲硫胺酸直接引導至小腸，以釋放至血流中。

根據本發明，從結合乙醛與活性劑所獲得的產物對有機體為安全且無毒的。

除了半胱胺酸及其衍生物，以及胱胺酸、麩胱甘肽和甲硫胺酸以外，本發明的範圍亦包括該等化合物之鹽，尤其為醫藥上可接受之鹽，特別為水溶性鹽。

有利的是進一步將選自包含下列之群組的物質中之至少一者添加至本發明組成物中：鉻、維生素 B12、維生素 A、維生素 D、維生素 E、維生素 C、菸鹼酸、生物素、噻胺、維生素 B2、維生素 B5、維生素 B6 和葉酸及微量元素，諸如鉻、錳、硒、鋅和鐵，及降低乙醛形成的抗微生物劑，因為彼等進一步改進所欲效應。如上文所述之維生素 C、B2 和 B5 特別有用，尤其為維生素 C。

另一有用於添加至本發明組成物的化合物為卵磷脂，

其可增強組成物的乙醛結合效應。

然而，只有無毒性且適合於人類消耗的化合物（及用量）應用至根據本發明的組成物。

根據本發明的組成物之單位劑量可呈例如粉末、片劑、膠囊、錠劑或咀嚼膠的形式。有可能使用的片劑可呈單片或多微粒製劑的形式，且有可能使用的膠囊可含有例如呈粉末或顆粒形式的活性劑和添加劑。本發明組成物最適合調配成含有活性劑以及一或多種適合的添加劑之膠囊，最適合呈顆粒狀形式。

可將顆粒、片劑和膠囊以水溶性膜覆蓋，而該膜可有效地覆蓋或掩飾活性劑的味道。

意欲在消耗前釋放至食品或飲品中的組成物可調配成例如輕易地混合至食品或飲品中的粉末。

在此等粉末的例子中，在組成物中的活性劑含量可在介於 0.2 至 2 重量%之半胱胺酸及 0.2 至 2 重量%之胱胺酸或麩胱甘肽或其組合之間變化。添加劑典型地包括掩飾活性劑的味道之劑，諸如甜味劑或調味劑。

意欲釋放至口中的組成物可調配成例如可放入頰或唇與齒齦之間的片劑或其他製劑，或吸入或在口中咀嚼的製劑。

根據最簡單的替代法，釋放在口中的單位劑量可藉由將隨意地以乙醇弄濕的固體物質簡單地混合及將該等調配成適合的形式（例如，壓縮成片劑）而製備。

意欲釋放至胃中的組成物可調配成例如欲吞嚥之片劑

或膠囊。

在咀嚼膠的例子中，在組成物中的活性劑含量可在介於 0.2 至 2 重量％之半胱胺酸及 0.2 至 2 重量％之胱胺酸、麩胱甘肽或甲硫胺酸或其組合之間變化。

在此例子中，組成物亦包括膠底質，其含量佔組成物的 90 至 99 重量％，較佳以每單位劑量為 500 至 1500 毫克量。

在欲保留於口中之錠劑或片劑的例子中，在組成物中的活性劑含量可在介於 0.3 至 20 重量％之半胱胺酸及 0.3 至 20 重量％之胱胺酸、麩胱甘肽或甲硫胺酸或其組合之間變化。

在此例子中，組成物亦包括一或多種稀釋劑或填充劑，其含量佔組成物的 85 至 98 重量％，較佳以每單位劑量為 50 至 750 毫克量。

在欲吞嚥之片劑或膠囊的例子中，在組成物中的活性劑含量可在介於 0.5 至 20 重量％之半胱胺酸及 0.5 至 20 重量％之胱胺酸、麩胱甘肽或甲硫胺酸或其組合之間變化。

在該等例子中，組成物亦包括一或多種增積劑，其含量佔組成物的 85 至 98 重量％，較佳以每單位劑量為 50 至 750 毫克量。

所有類型的調配物較佳地包括每單位劑量為 2 至 50 毫克量之半胱胺酸及每單位劑量為 2 至 50 毫克量之胱胺酸、麩胱甘肽或甲硫胺酸或其組合。

根據較佳的具體例，組成物每單位劑量含有 2 至 100 毫克，較佳為每單位劑量 2 至 50 毫克，更佳為每單位劑量 4 至 20 毫克，及最適合為每單位劑量 5 至 10 毫克之活性劑總量，特別為半胱胺酸化合物及額外的活性劑。

僅需要少的量/劑量，此乃由於半胱胺酸的局部區域作用，如此半胱胺酸未經任何顯著程度的稀釋，且是由於活性劑，與半胱胺酸和胱胺酸二者或麩胱甘肽或甲硫胺酸於緩和對象的頭痛之協同效應及因此經由數種途徑同時提供減少的頭痛發病率。此提共出奇強的效果。

在口的條件中釋放活性化合物通常以每小時發生 15 至 25 毫克量。在胃中，釋放率通常為每小時 40 至 80 毫克。

可將根據本發明的 1 或 2 種製劑在一時間投服及可以每 2 至 10 小時的間隔重複投服，最佳為每 4 至 8 小時的間隔。在咀嚼膠的例子中，可使用 6 至 10 小時的更長間隔，因為一種膠在咀嚼之後可塞進頰與齒齦之間及稍後再咀嚼，以釋放更多的活性劑。

組成物可經調配以控制方式在口中或胃中釋放其活性劑。

根據本發明的一個較佳的具體例，組成物係在口中釋放活性劑，且包含以控制釋放為目的的載劑，其通常呈聚合物形式，不溶於或不太溶於口中（在下文稱為“不溶於口中的載劑/聚合物”）。

不溶於口中的聚合物可為任何醫藥上可接受之添加劑

，諸如甲基丙烯酸酯（metacrylate）聚合物（例如，Eudragit RS 或 S）或乙基纖維素（EC）。

載劑亦可選自可形成黏附於口中的黏膜之膠的載劑。此等載劑通常選自醫藥上可接受之聚合物。載劑更尤其可選自包含各種聚葡萄糖、藻酸鹽（諸如藻酸鈉）、氫氧化鋁、碳酸氫鈉、羧甲基纖維素鈉和碳酸氫鈉之群組。

除了活性劑和隨意的載劑以外，組成物可包含例如：

1. 醫藥上可接受之稀釋劑（填充劑、增量劑），
2. 甜味劑，諸如糖和糖醇，
3. 調味劑，及
4. 助滑劑/潤滑劑。

糖可包含例如蔗糖、果糖或葡萄糖或其混合物。糖醇可包含甘露醇、山梨醇、麥芽糖醇、乳糖醇、異麥芽糖或木糖醇或其混合物。所有使用的添加劑較佳地皆不與組成物中的其他成分反應。不要太甜，較佳的甜味劑包含甘露醇且其在組成物中可有非常大的量；據此，其同時作為稀釋劑起作用。

調味劑可包含例如綠薄荷、薄荷、薄荷腦、柑橘類水果、桉樹或大茴香子或其混合物。

組成物亦可包含其他成分，諸如預防口腔異味的物質、作為口氣清新劑起作用及／或預防齲齒的物質，或製劑可包含維生素。組成物亦可包含增加流涎的物質。

組成物可另外包含特別為 20-70 重量%，較佳為 40 至 60 重量%，最佳為約 50 重量%量之增積劑作為另外的

添加劑，較佳為惰性劑。

惰性增積劑可為例如磷酸氫二鈣、微晶纖維素（MCC）或另一對應之非膨脹劑。

根據本發明較佳的具體例，在口中釋放之典型的製劑/單位劑量（諸如一個片劑）可包含下列者或由下列者所組成：

半胱胺酸	2 至 10 毫克
胱胺酸/麩胱甘肽/甲硫胺酸	2 至 10 毫克
稀釋劑/甜味劑	50 至 750 毫克
調味劑	適量
潤滑劑（0.5 至 3 重量％）	5 至 25 毫克

片劑可藉由將粉末團混合及將其以任何熟知的方法壓縮成吸食用片劑而製備。

若半胱胺酸或胱胺酸或麩胱甘肽或甲硫胺酸的量增加，則稀釋劑/甜味劑和調味劑的量亦可增加，因為較佳地掩飾半胱胺酸的味道。

典型的製劑/單位劑量可調配成咀嚼膠，且基本上包含下列者或由下列者所組成：

半胱胺酸	2 至 10 毫克
胱胺酸/麩胱甘肽/甲硫胺酸	2 至 10 毫克
膠底質	
（包含例如甜味劑）	500 至 1500 毫克
調味劑	適量

潤滑劑（0.5 至 3 重量％） 5 至 30 毫克

膠底質可從藥用咀嚼膠形成（Morjaria, Y.等人之 Drug Delivery Systems & Sciences, vol. 4, No. 1, 2004）或從天然或合成彈性體、軟化劑、蠟或脂質形成。包括粗製橡膠和煙燻天然橡膠的天然膠底質係由 FDA 批准。然而，最新的膠底質大部分為合成的且包括苯乙烯-丁二烯橡膠、聚乙烯和聚乙酸乙烯酯。

膠底質通常構成咀嚼膠的 15 至 40 重量％。其餘部分主要包括製藥劑、糖、甜味劑、軟化劑、調味劑和著色劑。

大部分以咀嚼膠為底質的藥物輸送系統係使用習知的方法製備。然而，可直接壓縮的粉末膠為藥用咀嚼膠的最新替代品。Pharmagum 為可壓縮的新型膠系統。其為多元醇及/或糖與膠底質之混合物。含有 Pharmagum 膠的調配物可使用習知的壓片方法壓縮成膠片劑。製造方法快速且不貴。在包含甜味劑之製劑中的膠底質之量可為 50 至 500 毫克，較佳為 500 至 1500 毫克。

Pharmagum S 含有橡膠底質及山梨醇。Pharmagum M 含有橡膠底質、甘露醇和異麥芽糖。

組成物可藉由將粉末物質混合及將其壓縮成可咀嚼片而製備。

製劑可為包含下列者的口含片劑：

半胱胺 2 至 10 毫克

胱胺酸/麩胱甘肽/甲硫胺酸	2 至 10 毫克
非離子型巨分子	5 至 25 毫克
離子化巨分子	2 至 10 毫克
調味劑	適量
潤滑劑	0.5 至 3 重量%

非離子型巨分子包括例如甲基纖維素（MC）、羥丙基纖維素（HPC）和羥丙基甲基纖維素（HPMC），及聚乙二醇（PEG）。離子化聚合物包括例如羧甲基纖維素鈉（NaCMC）、藻酸、藻酸鈉、聚葡萄糖胺糖、聚卡波菲爾（polycarbofile）（Noveon™）和卡波姆（carbomer）（Capropol™）。

非離子型巨分子通常構成口含片劑之 40 至 80 重量%，而離子化聚合物通常構成此片劑之 20 至 60 重量%。

製劑亦可為基本上包含下列者或由下列者所組成的舌下片劑：

半胱胺酸	2 至 10 毫克
胱胺酸/麩胱甘肽/甲硫胺酸	2 至 10 毫克
稀釋劑/甜味劑	50 至 500 毫克
調味劑	適量
潤滑劑	0.5 至 3 重量%

稀釋劑包括例如乳糖、磷酸鈣、澱粉、羧甲基纖維素、羥甲基纖維素。甜味劑可為例如甘露醇或木糖醇。

稀釋劑通常構成舌下片劑之 90 至 98 重量%。

根據本發明的另一較佳的具體例，組成物係經調配而在胃中釋放活性劑，且包含以控制釋放為目的的載劑，諸如聚合物，其不溶於或不太溶於胃中（在本文簡稱為“不溶於胃中的載劑/聚合物”）。以此為目的的組成物較佳地藉由將其壓縮成片劑或將組成物封裝至膠囊中而調配。另一選擇地，組成物可以非水溶性膜覆蓋。

不溶於胃中的載劑可為聚合物，諸如甲基丙烯酸酯聚合物（例如，Eudragit RS 或 S）或乙基纖維素。

此等聚合物較佳地以整個組成物的 10-50 重量%之量存在，更佳為 20 至 40 重量%，最適合為 20 至 30 重量%。

載劑亦可於胃中形成凝膠，其漂浮在胃的內容物中，或組成物可調配成經口攝取的液體製劑（混合物），其物理結構較佳為凝膠。另一選擇地，組成物的載劑可附著至胃的黏膜，因此造成整個製劑（包括活性劑）附著至黏膜。

組成物亦可包含增積劑，較佳為惰性劑，諸如磷酸氫二鈣、微晶纖維素（MCC）或另一對應之非膨脹劑，例如其含量佔整個組成物的 20-70 重量%，較佳為 40 至 60 重量%，最佳為約 50 重量%。

根據本發明較佳的具體例，組成物包含不溶於胃中的基質粒劑。此組成物可包含例如：

半胱胺酸	5 至 40 重量%（較佳為 25 重量%）
------	------------------------

胱胺酸 / 麩胱甘肽 / 甲硫胺酸	5 至 40 重量 % (較佳為 25 重量 %)
不溶於胃中之聚合物	10 至 50 重量 % (較佳為 20 至 30 重量 %)
惰性增積劑	20 至 70 重量 % (較佳為 40 至 60 重量 %)
乙醇	適量

在上述組成物中的不溶於胃中之聚合物可為任何常用的添加劑，諸如甲基丙烯酸酯聚合物（例如，Eudragit RS 或 S）或乙基纖維素（EC）。惰性增積劑可為例如磷酸氫二鈣、微晶纖維素（MCC）或其他對應之非膨脹劑。將固體物質混合且以乙醇弄濕。將濕的混合物使用醫藥工業中熟知的方法和裝置粒化。乾燥之顆粒可以其原樣子使用或分布至劑量中，例如至膠囊中。

根據本發明的另一較佳的具體例，組成物包含不溶於胃中之基質片劑。此組成物可包含例如：

半胱胺酸	5 至 40 重量 % (較佳為 25 重量 %)
胱胺酸 / 麩胱甘肽 / 甲硫胺酸	5 至 40 重量 % (較佳為 25 重量 %)
不溶於胃中之聚合物	10 至 50 重量 % (較佳為 20 至 30 重量 %)
惰性增積劑	20 至 70 重量 % (較佳為 20 至 50 重量 %)

在上述組成物中的不溶於胃中之聚合物可為醫藥工業中任何常用的添加劑，諸如甲基丙烯酸酯聚合物（例如，Eudragit RS 或 S）或乙基纖維素（EC）。惰性增積劑可為例如磷酸氫二鈣、微晶纖維素（MCC）或另一對應之非膨脹劑。將固體物質混合且將混合物使用例如乙醇或親水性聚合物溶液粒化。將顆粒使用醫藥工業中熟知的方法和裝置壓縮成片劑。活性化合物的釋放在此係基於水溶性有效化合物從所形成的孔擴散至片劑基質。

根據本發明的另一較佳的具體例，組成物包含一或多種塗佈製劑的多孔膜形成劑，諸如乙基纖維素或羥丙基甲基纖維素或其組合。最適合使用乙基纖維素與羥丙基甲基纖維素之組合，諸如具有 EC 對 HPMC 之相對量為 3/2 至 7/3 之組合。

此種以多孔膜覆蓋的組成物可包含例如：

半胱胺酸	1 至 50 重量％（較佳為 20 至 50 重量％）
胱胺酸/麩胱甘肽/甲硫胺酸	1 至 50 重量％（較佳為 20 至 50 重量％）
水溶性增積劑	50 至 80 重量％（較佳為 30 至 60 重量％）
多孔膜形成劑	適量

在此組成物中的水溶性增積劑可為例如乳糖或在醫藥

工業中常用的一些其他水溶性增積劑。將固體物質混合且將混合物使用醫藥工業中熟知的方法和裝置壓縮成片劑。多孔膜可從水溶性聚合物（諸如羥丙基甲基纖維素（HPMC））或非水溶性聚合物（諸如乙基纖維素（EC））製備，較佳地從此等聚合物之混合物製備。膜形成物質（例如，EC 和 HPMC）之相對量較佳為 2-5 份非水溶性聚合物及 1-2 份水溶性聚合物。在胃的條件中，水溶性聚合物溶解且在殘留的非水溶性聚合物中形成孔。有效化合物的釋放在此係基於水溶性有效化合物從膜中所形成的孔擴散。膜形成物質亦有效地掩飾活性劑的味道。

治療

將適量之包含有效量的半胱胺酸及胱胺酸或麩胱甘肽或甲硫胺酸之組成物投予至很快就被對象消耗的食品或飲品中或直接投予對象，該組成物可含有例如 0.2 至 20 重量%之半胱胺酸及 0.02 至 20 重量%之胱胺酸或麩胱甘肽或甲硫胺酸或其組合，最適合直接投予與消耗含有酒精之飲品或食品或含有乙醛之飲品或食品的對象有關或與抽煙的對象有關之對象。

而且，較佳的是製劑具有使其容易保留在口中或吞嚥的形狀。然而，若在胃中釋放活性劑的組成物係呈具有至少 7 毫米，較佳為 8 至 15 毫米，更佳為 11 至 15 毫米直徑之製劑形式，則其為有利的。此有助於製劑停留在胃中足夠的時間以控制釋放活性劑。

因此，本發明提供可用減少嚴重性頭痛的發病率，特別為叢集性頭痛和偏頭痛之製劑和方法。

例如，嚴重性頭痛的發病率可使用包含以下階段的治療方法減少：

a) 對至少偶爾患有嚴重性頭痛的人類對象提供含有半胱胺酸及胱胺酸或麩胱甘肽或甲硫胺酸且用於與消耗酒精性飲品或食品或含有乙醛之飲品或食品有關或與抽煙有關的投予之組成物，

b) 對象自行投服組成物，及

c) 允許對象進食、飲用或抽煙，

由此使半胱胺酸及胱胺酸或麩胱甘肽或甲硫胺酸與消耗飲品或食品有關而產生或攜帶至身體的乙醛結合，及

d) 階段 a) 至 c) 係憑感覺需要而隨意地重複許多次。

本發明的其他應用

根據本發明的具體例，將本發明組成物除了投予患有該嚴重性頭痛以外，亦投予患有萎縮性胃炎之人類對象。

萎縮性胃炎尤其提高維生素 B12 吸收不良的風險，且可導致惡性貧血。微量營養素的吸收不良可導致中樞神經系統嚴重的繼發性疾病及骨質疏鬆症。患有胃體之萎縮性胃炎的人們有一半可具有異常低的維生素 B12 值且該等人們至少有一半同時增加高半胱胺酸之血清值。因此，以維生素 B12 補充的本發明組成物特別適合由此等人們使用。

維生素 B12 係與其他的活性劑一起釋放且與至少一部分的胱胺酸或麩胱甘肽或其組合一起攜帶至血流以達成全身性效應。

維生素 B12 缺乏症為神經變性病徵的強風險因子，諸如癡呆症、抑鬱症和多發性神經病。維生素 B12 的缺乏為血高半胱胺酸過高症、動脈粥樣硬化症之獨立風險因子、中風和心臟病發作的一個共同原因。因為胃體萎縮和不良飲食，所以甚至 15% 之超過 50 歲之個體患有可預防的流行性維生素 B12 缺乏症。

以常規篩檢適合的生物標記物之胃體萎縮的早期檢測（例如，以 GastroPanel® 篩檢）及後續治療可預防可能的神經障礙（例如，癡呆症、抑鬱症和多發性神經病）及血管疾病（例如，中風和心臟病發作）。人口的老齡化對篩檢該生物標記物（例如，以 GastroPanel® 檢查和篩檢）及換言之對萎縮性胃炎和相關風險與疾病之診斷的需求越來越增加。

除了維生素 B12 以外，亦可將其他的維生素添加至本發明組成物中，諸如維生素 A、D、E 和 C、菸鹼酸、生物素、噻胺、B2、B5、B6 和葉酸以及微量元素，諸如鉻、錳、硒、鋅和鐵。含鐵化合物特別有利，因為萎縮性胃炎常與缺鐵性貧血有關。

根據本發明的具體例，上述治療先診斷為可能的幽門螺旋桿菌感染，較佳地使用可靠地提供亦診斷萎縮性胃炎的試驗。因此，可評估由胃腸道（GI 道）中的乙醛所引

起的問題大小。

從文獻明白生物標記物胃蛋白酶原 I 和 II (PG-I 和 PG-II) 以及胃泌激素-17 (G-17) 精確地測量萎縮性胃炎，可能平均甚至比胃鏡更精確。PG I/PG II 之比亦與食道中的癌前和癌病變之發生相關。該等生物標記物分泌至胃腔中，且少量轉移至循環中，其於循環中反映是在胃中的濃度。

PGI 值及 PGI/PGII 之比為胃體黏膜的功能和結構之標記物，且通常在空腹血液樣品中測量之 G-17 值為胃竇黏膜 (antrum mucosa) 的功能和結構之標記物。包括例如幽門螺旋桿菌抗體 (諸如幽門螺旋桿菌 IgG 和 IgA) 作為試驗中的生物標記物將亦對於可能的幽門螺旋桿菌感染提供資訊。因此，該等生物標記物 (PG-I、PG-II 及彼等與 G-17 及幽門螺旋桿菌 IgG 和 IgA 的組合之比) 相輔相成，以便形成診斷顯示。

該等生物標記物值較佳地使用 ELISA 檢定法以病患的血液、血漿或血清樣品作測量，特別以空腹血液樣品作測量。若患有幽門螺旋桿菌感染及低的 G-17 值之病患不想以侵入式胃鏡檢查，則除了從空腹血漿樣品的該檢查以外尚可以檢定在血漿中經蛋白質刺激之 G-17 的濃度來確認或排除胃竇的萎縮性胃炎。特別適合於該目的之檢查程序為 GastroPanel®檢查。

PG-I 作為萎縮性胃炎之標記物的角色為眾所週知。最近亦提供關於其在測定特別的胃體黏膜狀況之實用性的

證據。

最近顯示 PGI/PGII 之比係隨著胃體中的萎縮性胃炎增加的等級而呈線性降低。當胃體中的萎縮性胃炎劇增時（中度或嚴重），則比值 < 3.0 。當具有低的 PGI/PGII 之比時，則顯示胃癌的風險增加（5 倍）。

測量醯胺化肽激素胃泌激素-17 的角色不比胃蛋白酶原的研究多，但依然有相當多的臨床關注。在胃中，胃泌激素-17 具有刺激鹽酸分泌的任務。同樣地有負反饋控制，使得鹽酸抑制 G-17 的形成。

組合 G-17 的測定與 PG I 和 II 的測定幫助區別萎縮性胃炎（AG）係限定於胃底及胃體區的情況（PG-I 為低值，但是 G-17 為高值），那些測定亦影響胃竇（PG-I 和 G-17 二者皆為低值）。此區別具有臨床重要性，因為後者（全部萎縮）對胃癌帶來最高的已知風險。

為了使檢查更敏銳，可將空腹 G-17 檢定法與以蛋白質餐刺激後的測定比較。若低的 G-17 值未因此刺激而明確地提升，則其提供在胃竇域中萎縮的充分證據。然而，若原來低的 G-17 值經此刺激而明確地提升，則胃竇很可能具有生理功能，而不動的低 G-17 值（例如，低於 2 微微莫耳/公升）在此等情況中為胃中不正常的高酸度之有力跡象，在此情況中，巴瑞特氏食道症（Barrett's oesophagus）的風險提高。相反地，在病理上高的空腹 G-17 值為低胃酸或胃酸缺乏之有力跡象，其可由限定於胃體區的 AG 或確實由 PPI 治療所引起的。

以下包括的實例僅以例證為目的，並不意欲限制本發明。

實例

實例 1-吸食用片劑之製備

製備一種吸食用片劑類型，其包含：

L-半胱胺酸	20 毫克
胱胺酸	20 毫克
甘露醇（或同等的糖或糖醇）	750 毫克
調味劑	適量
硬脂酸鎂	10 毫克

更多的組成物係改變半胱胺酸含量，其為 1.25 毫克，2.5 毫克，5 毫克和 10 毫克半胱胺酸。

組成物係藉由將粉末團混合及將其壓縮成吸食用片劑而製備。

實例 2-咀嚼膠之製備

製備一種咀嚼膠，其包含：

半胱胺酸	20 毫克
胱胺酸	20 毫克
Pharmagum S、M 或 C	1000 毫克
調味劑	適量
硬脂酸鎂	20 毫克

組成物係藉由將粉末團混合及將其壓縮成咀嚼膠而製備。

製備另一組成物，其包含 500 毫克 Pharmagum S 或 M 及 20 毫克硬脂酸鎂。

實例 3-口含片劑之製備

製備一種口含片劑，其包含：

半胱胺酸	20 毫克
胱胺酸	20 毫克
美多秀 (Methocel)	25 毫克
卡波姆 (Carbopol)	7 毫克
調味劑	適量
硬脂酸鎂	2 毫克

組成物係藉由將粉末團混合及將其壓縮成口含片劑而製備。

實例 4-舌下片劑之製備

製備一種舌下片劑，其包含：

半胱胺酸	10 毫克
胱胺酸	10 毫克
甘露醇	250 毫克
調味劑	適量

硬脂酸鎂

5 毫克

組成物係藉由將粉末團混合及將其壓縮成舌下片劑而製備。

實例 5-組成物對乙醛值的效應

5 位抽煙者（ 29 ± 2.8 歲）參與研究，其中抽三種香煙（在各種之間有清潔期）。在抽各香煙時（在 5 分鐘時間內），自願者被矇住眼睛吸食含有安慰劑，1.25 毫克、2.5 毫克、5 毫克、10 毫克或 20 毫克 L-半胱胺酸之片劑。在從開始抽煙起 0、5、10、20 分鐘後以氣相層析術分析在唾液樣品中的乙醛。

L-半胱胺酸片劑（5 毫克、10 毫克和 20 毫克）係從唾液移除所有源自於煙草的乙醛（參見圖 1）。在剛抽完煙後的平均唾液乙醛量係以安慰劑及 5 毫克、10 毫克和 20 毫克 L-半胱胺酸片劑分別為 $191.2 \pm 48.5 \mu\text{M}$ 、 $0 \mu\text{M}$ 、 $0 \mu\text{M}$ 、 $0 \mu\text{M}$ 。

研究顯示當輸送熔融之片劑時，則即使 5 毫克 L-半胱胺酸使抽煙期間的唾液中之致癌性乙醛完全失活。1.25 毫克 L-半胱胺酸片劑與安慰劑相比而減少約三分之二的乙醛量。

實例 6-在抽煙後及飲酒後增加的唾液乙醛值

煙草煙霧含有乙醛，其在抽煙期間變成溶解在唾液中

（參見圖 2）。在此研究中，將抽煙者及不抽煙者二者起初飲用少劑量的酒精及隨後抽煙者抽 6 支香煙，各經約 5 分鐘。在抽煙期間，唾液乙醛明顯超過致癌值。

從酒精或抽煙所衍生之唾液乙醛係經由吞嚥而從口腔分布至咽頭、食道和胃。因此，致癌效應不限於口中。

乙醛之局部致癌作用的最強證據係以 ALDH2-缺乏之亞洲人提供研究，其形成長期暴露於乙醛之異常的人類“基因剔除模式”。

在 ALDH2-缺乏症之對象中（飲酒臉紅者（Flushers）），額外的唾液乙醛似乎衍生自唾液腺。

在來自亞洲國家的許多流行病學研究中，一致地顯示 ALDH2-缺乏症係與超過 10 倍風險的上消化道癌症有關聯。在重度飲酒者之中的關聯性最大，但是另外在一般的飲酒者之中亦有重大的關聯性。因此，抽煙者顯然亦處於高風險。

總之，從煙草所衍生之乙醛似乎以劑量依賴及協同方式在上消化道中充當局部致癌物。

實例 7-使用半胱胺酸消除乙醛

半胱胺酸為含硫之胺基酸。其平均攝入量為約 1 公克/天。半胱胺酸係與反應性及致癌性乙醛縮合，從而使乙醛藉由形成 2-甲基-噻唑啉-4-羧酸（MTCA）而失活。

例如，含有少至 5 毫克 L-或 D-半胱胺酸的錠劑完全消除在抽煙期間來自唾液的乙醛（圖 3）。

反應性乙醛的危害效應可藉由使其與半胱胺酸結合而預防。此半必需胺基酸係藉由非酵素結合，形成更穩定的化合物 2-甲基噻唑啉-4-羧酸而使乙醛失活。例如，已發展含有 L-半胱胺酸之片劑和咀嚼膠，以便消除在抽煙期間暴露的乙醛（圖 4）。

發明摘要

※申請案號：102118677

※申請日：102 年 05 月 27 日

※IPC 分類：

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 38/06 (2006.01)

A61P 25/06 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

預防頭痛的組成物

Composition for preventing headaches

【中文】

本發明關於經口投服之無毒性固體醫藥組成物，其含有一或多種來自 L-半胱胺酸、D-半胱胺酸和 N-乙醯基半胱胺酸之群組的半胱胺酸化合物與一或多種額外的活性劑之組合，該活性劑中之至少一者係選自胱胺酸、麩胱甘肽和甲硫胺酸，該組成物另外含有一或多種醫藥添加劑。本發明進一步關於一種減少嚴重性頭痛的發病率之方法，特別為偏頭痛及／或叢集性頭痛。

【英文】

The present invention concerns a non-toxic solid pharmaceutical composition for oral administration, containing one or more cysteine compounds from the group of L-cysteine, D-cysteine and N-acetyl cysteine, combined with one or more additional active agents, at least one of which being selected from cystine, glutathione and methionine, the composition further containing one or more pharmaceutical additives. Further, the invention concerns a method for reducing the incidence of severe headaches, particularly migraine and/or cluster headaches.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：
無

圖式

圖 1

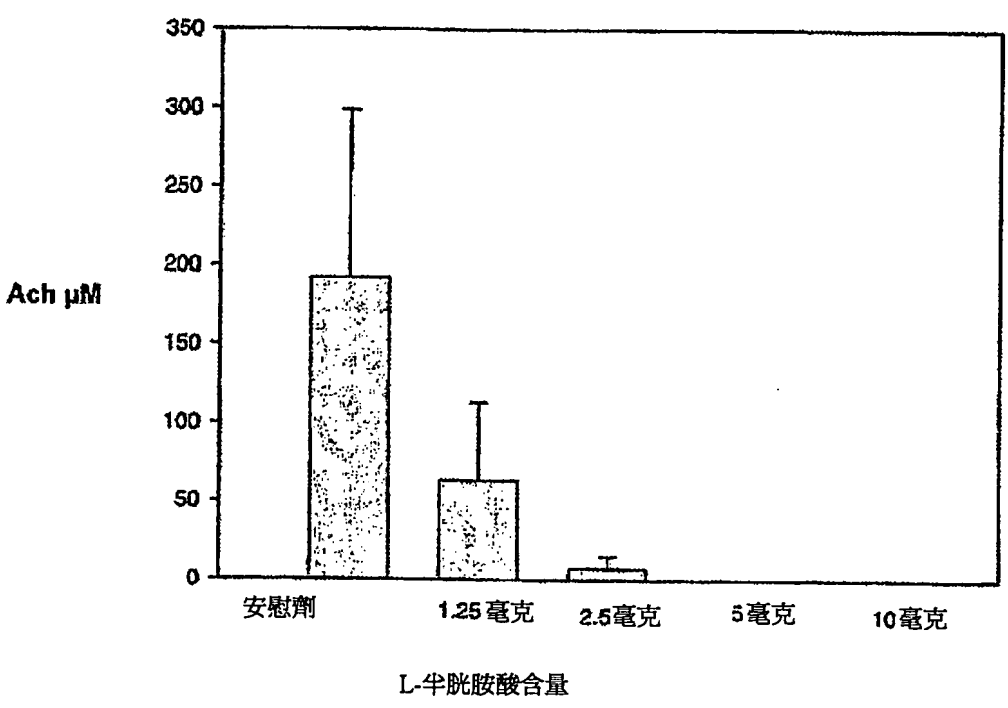


圖 2

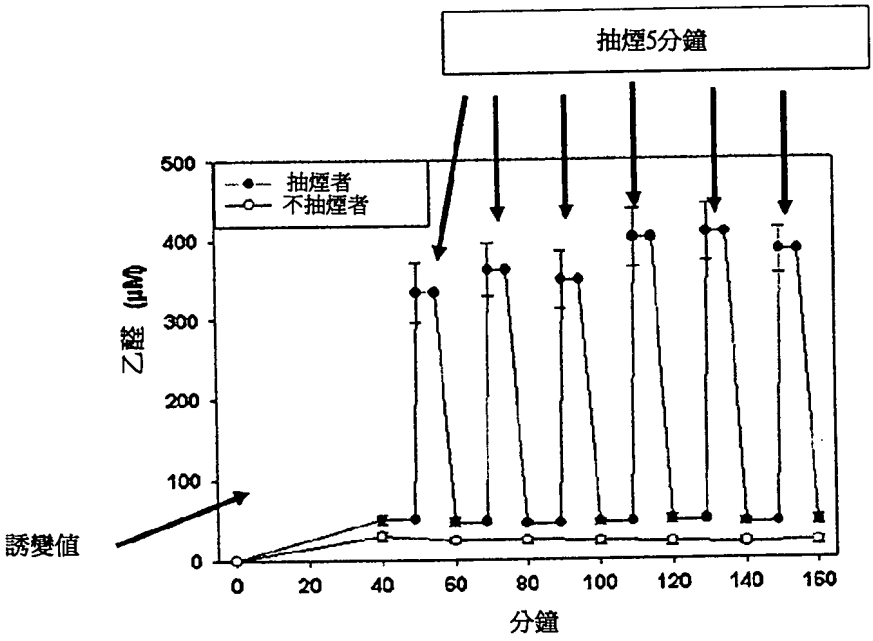


圖 3

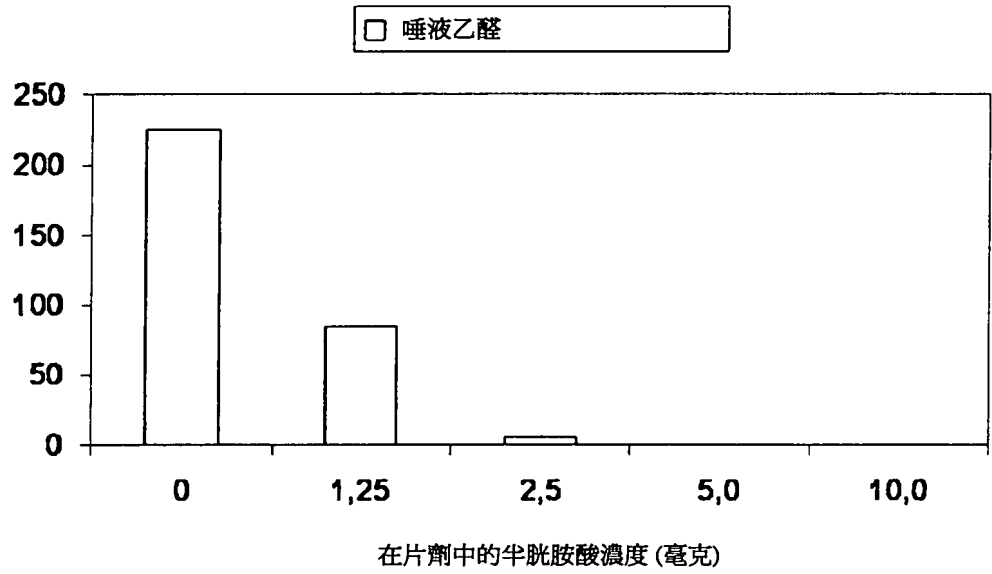
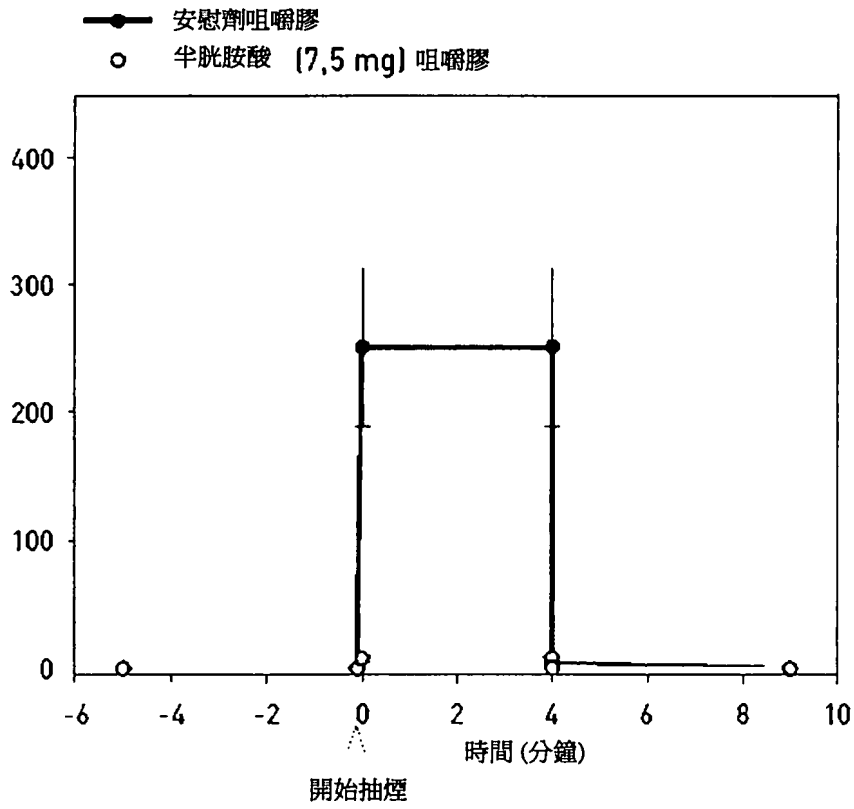


圖 4



申請專利範圍

1. 一種用於藉由結合血液中的乙醛而減少嚴重性偏頭痛或叢集性頭痛的發病率或預防嚴重性偏頭痛或叢集性頭痛的經口投服之無毒性固態醫藥組成物，該組成物含有一或多種選自 L-半胱胺酸、D-半胱胺酸和 N-乙醯基半胱胺酸之群組的半胱胺酸化合物作為活性劑，其特徵在於將該半胱胺酸化合物與一或多種額外的活性劑組合，該額外的活性劑中之至少一者係選自胱胺酸、麩胱甘肽和甲硫胺酸之群組，該組成物另外含有一或多種醫藥添加劑，該添加劑包括一或多種無毒性載劑，且該載劑提供活性劑在口的條件中經至少 5 分鐘期間控制釋放至唾液中或在胃的條件中經至少 15 分鐘期間控制釋放至胃中。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之組成物，其係用於減少叢集性頭痛的發病率或預防叢集性頭痛。

3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之組成物，其中該組成物係呈粉末、片劑、錠劑、膠囊或咀嚼膠形式。

4. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之組成物，其中該活性劑係選自 L-半胱胺酸、及胱胺酸、麩胱甘肽和甲硫胺酸中之一或多者。

5. 根據申請專利範圍第 4 項之組成物，其中該活性劑係選自 L-半胱胺酸、及胱胺酸、麩胱甘肽和甲硫胺酸中之一者。

6. 根據申請專利範圍第 5 項之組成物，其中該活性劑係 L-半胱胺酸及麩胱甘肽。

7. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之組成物，其中該活性劑係選自一或多種半胱胺酸化合物及麩胱甘肽。

8. 根據申請專利範圍第 7 項之組成物，其中該活性劑係選自一種半胱胺酸化合物及麩胱甘肽。

9. 根據申請專利範圍第 8 項之組成物，其中該半胱胺酸化合物為 L-半胱胺酸。

10. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之組成物，其中該組成物另外含有二胺氧化酶作為降解過量組織胺之活性劑。

11. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之組成物，其中該活性劑係由選自 L-半胱胺酸、D-半胱胺酸、N-乙醯基半胱胺酸、胱胺酸、麩胱甘肽和甲硫胺酸之胺基酸所組成。

12. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之組成物，其中該組成物另外含有選自牛磺酸化合物或常見的水溶性維生素（選自維生素 C、B₂ 或 B₅）或其鹽之維生素或類似的營養補給品。

13. 根據申請專利範圍第 12 項之組成物，其中該組成物含有維生素 C 或牛磺酸之鹽（選自鎂或鈣鹽）。

14. 根據申請專利範圍第 13 項之組成物，其中該牛磺酸之鹽係牛磺酸鎂。

15. 根據申請專利範圍第 14 項之組成物，其中該補給品為 N-乙醯基牛磺酸鎂。

16. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之組成物，其中該組成物含有每單位劑量為 2 至 50 毫克之活性劑總量，其

中該活性劑包括半胱胺酸化合物及額外的活性劑。

17. 根據申請專利範圍第 16 項之組成物，其中該活性劑總量為每單位劑量 2 至 20 毫克。

18. 根據申請專利範圍第 17 項之組成物，其中該活性劑總量為每單位劑量 4 至 10 毫克。

19. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之組成物，其中該組成物係經調配成使活性劑於口中或胃中控制釋放，或在食用前釋放至食物產品或飲品中。

20. 根據申請專利範圍第 19 項之組成物，其中在口中釋放活性劑的調配物中之半胱胺酸化合物的量係每單位劑量為 2 至 10 毫克，而在該調配物中之胱胺酸或麩胱甘肽或甲硫胺酸或其組合的量係每單位劑量為 2 至 10 毫克，及在胃中釋放活性劑的調配物中之半胱胺酸的量係每單位劑量為 10 至 50 毫克，而在該調配物中之胱胺酸或麩胱甘肽或甲硫胺酸或其組合的量係每單位劑量為 10 至 50 毫克。

21. 根據申請專利範圍第 20 項之組成物，其中在口中釋放活性劑的調配物中之半胱胺酸化合物的量係每單位劑量為約 5 毫克，而在該調配物中之胱胺酸或麩胱甘肽或甲硫胺酸或其組合的量係每單位劑量為約 5 毫克，及在胃中釋放活性劑的調配物中之半胱胺酸的量係每單位劑量為約 20 毫克，而在該調配物中之胱胺酸或麩胱甘肽或甲硫胺酸或其組合的量係每單位劑量為約 20 毫克。

22. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之組成物，其中該

組成物包含下列作為添加劑：稀釋劑（選自填充劑或增量劑）、甜味劑（選自糖或糖醇）、調味劑、潤滑劑、膠底質、非離子型聚合物或離子化聚合物或該等中之二或多者之組合。

23. 根據申請專利範圍第 22 項之組成物，其中該膠底質係選自天然或合成彈性體、軟化劑、蠟和脂質。

24. 根據申請專利範圍第 23 項之組成物，其中該天然膠底質係選自粗製橡膠和煙燻天然橡膠，及該合成膠底質係選自苯乙烯-丁二烯橡膠、聚乙烯和聚乙酸乙烯酯。

25. 根據申請專利範圍第 22 項之組成物，其中該非離子型聚合物係選自甲基纖維素（MC）、羥丙基纖維素（HPC）和羥丙基甲基纖維素（HPMC）、和聚乙二醇（PEG）。

26. 根據申請專利範圍第 22 項之組成物，其中該離子化聚合物係選自羧甲基纖維素鈉（NaCMC）、藻酸、藻酸鈉、聚葡萄糖胺糖、聚卡波菲爾（polycarbofile）（Noveon™）和卡波姆（carbomer）（Capropol™）。

27. 根據申請專利範圍第 22 項之組成物，其中該稀釋劑係選自乳糖、磷酸鈣、澱粉、羧甲基纖維素、羥甲基纖維素。

28. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之組成物，其中將該組成物調配成咀嚼膠，其中該膠底質構成咀嚼膠之 15 至 40%，其餘部分包括選自製藥劑、糖、甜味劑、軟化劑、調味劑和著色劑之劑。

29. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之組成物，其中將該組成物調配成含有 40 至 80 重量％之非離子型巨分子及 20 至 60 重量％量之離子化聚合物的口含片劑。

30. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之組成物，其中將該組成物調配成含有 90 至 98 重量％之稀釋劑的舌下片劑。

31. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之組成物，其中將該組成物調配成含有 10 至 50 重量％之不溶於胃中之聚合物及 20 至 70 重量％之增積劑的基質粒劑或基質片劑。

32. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之組成物，其中該組成物的給藥係藉由將 1 或 2 個由該組成物調配之製劑在一時間放入口中及使該製劑每 4 至 10 小時的間隔以新的製劑取代。

33. 根據申請專利範圍第 32 項之組成物，其中該組成物的給藥係藉由將 1 或 2 個由該組成物調配之製劑在一時間放入口中及使該製劑每 6 至 8 小時的間隔以新的製劑取代。