

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01821628.5

[51] Int. Cl.

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009年3月11日

[11] 授权公告号 CN 100467016C

[22] 申请日 2001.10.30 [21] 申请号 01821628.5

[30] 优先权

[32] 2000.10.30 [33] FI [31] 20002392

[86] 国际申请 PCT/FI2001/000948 2001.10.30

[87] 国际公布 WO2002/036098 英 2002.5.10

[85] 进入国家阶段日期 2003.6.30

[73] 专利权人 拜奥希特公司

地址 芬兰赫尔辛基

[72] 发明人 M·萨拉斯普罗 M·马沃拉

[56] 参考文献

JP62277325A 1987.12.2

JP6116144A 1994.4.26

US5922346A 1999.7.13

US4528295A 1985.7.9

EP0234464A1 1987.9.2

审查员 周 英

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 曹 雯 徐雁漪

权利要求书4页 说明书14页 附图2页

[54] 发明名称

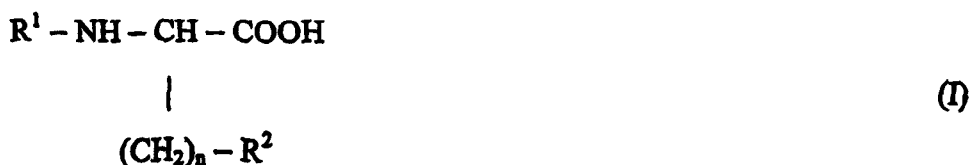
用于结合唾液、胃和大肠中乙醛的方法与制剂

[57] 摘要

本发明的目的是包含一个或多个游离巯基和/或氨基的化合物用于制备药物组合物的用途,所述组合物用于局部结合唾液、胃或大肠中的乙醛,以及包含所述化合物的药物组合物。

1. 乙醛结合性的并且包含一个或多个游离巯基和氨基的化合物用于制备药物组合物的用途，所述组合物用于在长时间内局部结合唾液、胃或大肠中的乙醛；由此 50 - 500 mg 所述乙醛结合性化合物与可药用载体混合，调节所述化合物在口腔、胃或大肠中的释放速率，以使乙醛含量保持低于被认为是有害的限度或者低于不使用所述药物组合物时的含量至少 20% 至少 30 分钟，该组合物用于口腔和胃中时，其中聚合物的总量为 10 - 50wt%；用于大肠中时，所述组合物是包衣片，其包衣包含肠溶聚合物，所述聚合物可在 pH 为 6.0 - 7.5 的溶液中水解，其在片剂总质量中的量为 5 - 20%；或该组合物包含颗粒，该颗粒是被肠溶衣包衣的并且包含乙醛结合性物质，该颗粒的成膜肠溶聚合物可在 pH 为 6.0 - 7.5 的溶液中水解，并且在颗粒总质量中肠溶聚合物的量为 5 - 30%，并且该颗粒非必要地包含作为填充剂的水溶性差的物质，以及作为粘合剂的肠溶聚合物，该聚合物可在 pH 为 6.0 - 7.5 的溶液中水解，并且其在颗粒中的量是 2 - 5wt%。

2. 权利要求 1 的用途，特征在于所述药物组合物包含一种或多种式 (I) 的化合物：



其中

R^1 是氢或含 1 - 4 个碳原子的酰基，

R^2 是巯基且

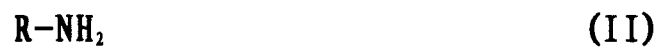
n 是 1 或 2。

3. 权利要求 1 或 2 的用途，特征在于所述药物组合物包含一种或多种下列的物质：L-半胱氨酸、D-半胱氨酸、半胱氨酸、苏型或赤型- β -苯基-DL-半胱氨酸、 β -四亚甲基-DL-半胱氨酸、D-青霉胺及其 N-

末端的二肽、还原的谷胱甘肽、D, L-高半胱氨酸、N-乙酰基半胱氨酸、L-半胱氨酰-L-缬氨酸、 β - β -四亚甲基-DL-半胱氨酸、半胱氨酰-甘氨酸、巯基乙基甘氨酸、*tre*-(5)- β -苯基-DL-半胱氨酸、赤型- β -苯基-DL-半胱氨酸。

4. 权利要求 1 的用途, 特征在于所述药物组合物包含乙醛结合性氨基酸, 所述氨基酸通过巯基和氨基与乙醛结合。

5. 权利要求 1 的用途, 特征在于所述药物组合物包含一种或多种式 (II) 的化合物:



其中 R 衍生自蛋白质。

6. 权利要求 1 的用途, 特征在于这样选择所述药物组合物的载体, 以使所述组合物能仅在口腔、胃或大肠的条件下选择性释放所述乙醛结合性物质。

7. 用于结合唾液中乙醛的药物组合物, 特征在于

- 所述组合物包含一种或多种乙醛结合性的并且含有一个或多个游离的巯基和氨基的物质 50~500mg, 所述物质与可药用载体混合, 和
- 所述载体控制所述乙醛结合性物质的释放速度, 以使乙醛结合性物质在口腔条件下向唾液释放至少 30 分钟, 所述组合物包含 10~50wt% 聚合物。

8. 权利要求 7 的组合物, 特征在于所述组合物的载体包含一种或多种常用作药物添加剂的并且在口腔的生理条件下形成凝胶的物质, 并且它们选自: 纤维素衍生物、脱乙酰壳多糖、藻酸盐、聚乙二醇、卡波姆、聚亲碳性物质。

9. 用于结合胃中乙醛的药物组合物, 特征在于

- 所述组合物包含一种或多种乙醛结合性的并且包含一个或多个游离的巯基和氨基的物质 50~500mg, 所述物质与可药用载体混合, 和
- 所述载体控制所述乙醛结合性物质的释放速率, 以使乙醛结合性物质在胃中释放 0.5~8 小时, 所述组合物包含 10~50wt% 聚合物。

10. 权利要求 9 的组合物, 特征在于所述组合物的载体包含一种或多种物质, 所述物质选自: 各种脱乙酰壳多糖、藻酸盐、氢氧化铝、

碳酸氢钠、羧甲基纤维素钠和碳酸氢钠。

11. 权利要求 10 的组合物,特征在于其包含占聚合物重量 10 - 30% 的碳酸氢钠。

12. 权利要求 9 的组合物,特征在于其是使用作为粘合剂的肠溶聚合物制粒的,所述肠溶聚合物的溶液 pH 为 6 - 7 并且其总量是制剂重量的 2 - 5%。

13. 权利要求 9 的组合物,特征在于它是液体制剂,该制剂包含藻酸钠、氢氧化铝和碳酸氢钠,其包含组合物重量 70 - 90% 的水。

14. 用于结合大肠中乙醛的药物组合物,特征在于

- 所述组合物包含一种或多种与可药用载体混合的、结合乙醛的并且含有一个或多个游离的巯基和氨基的物质 50 ~ 500mg, 和

- 所述载体控制所述物质的释放速率,以使其仅在大肠条件下释放 0.5 - 8 小时;

所述组合物是包衣片,其包衣包含肠溶聚合物,所述聚合物可在 pH 为 6.0 - 7.5 的溶液中水解,其在片剂总质量中的量为 5 - 20%;或所述组合物包含颗粒,该颗粒是被肠溶衣包衣的并且包含乙醛结合性物质,该颗粒的成膜肠溶聚合物可在 pH 为 6.0 - 7.5 的溶液中水解,并且在颗粒总质量中肠溶聚合物的量为 5 - 30%,并且该颗粒非必要地包含作为填充剂的水溶性差的物质,以及作为粘合剂的肠溶聚合物,该聚合物可在 pH 为 6.0 - 7.5 的溶液中水解,并且其在颗粒中的量是 2 - 5wt%。

15. 权利要求 14 的组合物,特征在于使用非溶胀性药物添加剂制备片剂,它们在片剂中的量是 30 - 70wt%。

16. 权利要求 14 的组合物,特征在于所述组合物的载体包含一种或多种下列的物质: 肠溶聚合物。

17. 权利要求 14 的药物组合物,特征在于它包含一种或多种下列的物质: L-半胱氨酸、D-半胱氨酸、半胱氨酸、苏型或赤型- β -苯基-DL-半胱氨酸、 β -四亚甲基-DL-半胱氨酸、D-青霉胺及其 N-末端的二肽、还原的谷胱甘肽、D, L-高半胱氨酸、N-乙酰基半胱氨酸、L-半胱氨酰-L-缬氨酸、 β - β -四亚甲基-DL-半胱氨酸、半胱氨酰-甘氨酸、巯基乙基甘氨酸、tre-(5)- β -苯基-DL-半胱氨酸、赤型- β -苯基-DL-半胱氨酸。

18. 权利要求 1 的用途,其中所述乙醛结合性的并且包含一个或

多个游离巯基和氨基的化合物为 L 和/或 D-半胱氨酸。

19. 权利要求 7 的药物组合物，其中所述乙醛结合性的并且包含一个或多个游离巯基和氨基的物质为 L 和/或 D-半胱氨酸。

20. 权利要求 9 的药物组合物，其中所述乙醛结合性的并且包含一个或多个游离巯基和氨基的物质为 L 和/或 D-半胱氨酸。

21. 权利要求 14 的药物组合物，其中所述乙醛结合性的并且包含一个或多个游离巯基和氨基的物质为 L 和/或 D-半胱氨酸。

用于结合唾液、胃和大肠中乙醛的方法与制剂

本发明的目的是权利要求 1 的用于制备局部结合唾液、胃和大肠中的乙醛的药物组合物的用途。本发明的另一个目的是权利要求 6、11 和 19 的药物组合物以及权利要求 28 的用于降低口腔、咽、食管、胃和大肠发展癌症的危险的方法。

现已发现乙醛在动物中引起癌症 (Feron 等人, (1982) *Eur J Cancer Clin Oncol* 18: 13-31)。还发现, 当乙醛存在于人唾液和消化道中时, 它是一种局部致癌物。这一发现得到了下列事实的支持, 即对醛脱氢酶-2 (ALDH2) 具有家族性低调节活性的消费大量含酒精饮料的亚洲人对于口腔、咽和消化道发展癌症具有增高的危险性, 并且在饮用含酒精饮料后, 其唾液中的乙醛含量增高 (Väkeväinen 等人, (2000) *Alcohol Clin Exp Res* 24: 873-877)。

在生物体中, 由于肝脏代谢, 乙醇形成乙醛, 根据最近的研究, 在消化道局部乙醇通过微生物的醇脱氢酶也形成乙醛 (Salaspuro 等人, (1996) *Ann Med* 28: 195-200)。

例如在中等程度地饮用含酒精饮料后, 在人唾液中发现高含量的微生物来源的乙醛; 换言之, 唾液中作为微生物代谢的中间体的乙醛含量增高 (Homann 等人, *Carcinogenesis* (1997) 18: 1739-1743)。

在胃中没有胃酸或者胃酸被药物消除的情况下, 由于微生物的代谢作用, 胃中的乙醛也增多 (Väkeväinen 等人, (2000) *Alimentary Pharmacology Therapeutics*, 出版中)。另外还显示出, 大肠中的乙醛增多, 因为代表正常菌群的细菌可将乙醇转化为乙醛 (Jokelainen 等人, (1996) *Gut* 39: 100-104)。

人一天分泌的唾液的平均量为 1.5 升。唾液含有的乙醛影响的区域包括口腔、咽、食管和胃。

饮用含酒精饮料者机体中最高乙醛含量存在于大肠和唾液中。

内源性乙醇, 即由于微生物的作用在无氧条件下小肠中产生的乙醇也可见于小肠中。例如, 当乙醇与接近粘膜的氧接触时, 形成乙醛。

由于吸烟和与污染的空气接触, 在空气、咽和上呼吸道也形成乙醛。现已证明, 长期吸烟使唾液中源于微生物的乙醛产生增多。

含有本发明有效物质的药物组合物是先前已知的，该组合物的所谓效果是基于所述有效物质与血液和/或细胞中的乙醛的反应。根据现有技术的文献，所述制剂是否能降低源于酒精的血液中的乙醛含量令人质疑。该已知的制剂还含有这样一种组成，该组成不能长期与乙醛结合，所述乙醛是生物体中局部生成的并且以高浓度存在于局部(参见文献 US 5202354、US 4496548、US 4528295、US 5922346)。

在饮用含酒精饮料期间和之后，生物体中形成的乙醛还可产生所谓宿醉的生理症状。以前，曾努力减轻有关的乙醛产生的症状，通过在饮用含酒精饮料之前或之后，服用含抗坏血酸、硫胺、半胱氨酸或磺基丙氨酸的制剂，以及吞服的片剂形式的黄酮类或黄酮复合物。据信，所述方法可大大降低血液中的乙醛含量，这是因为当有效物质被吞服时，其进入胃部并从此进入血液循环。该方法中使用的片剂仅包含少量的有效物质，因此对唾液或胃中的乙醛没有作用(Matsuoka, 美国专利 5,202,354 和 Moldowan 等人, 美国专利 4,496,548)。

有人建议了含氨基酸，如 L-半胱氨酸、甲硫氨酸、牛磺酸或精氨酸、抗坏血酸以及维生素 A 和 E 的制剂，可在口腔中吮吸或咀嚼它们以用于降低与食用烟草产品或与之接触形成的有害游离基化合物的作用。据信，氨基酸被吸收后影响各种组织(Hersch, 美国专利 5,922,346; Hersch, 国际专利申请 PCT/US 98/12617)。但这些制剂中包含的能乙醛结合性物质的量非常低，作用时间非常短；因此，我们不论及局部长效作用。

至今，尚未有一种能局部降低唾液、口腔、咽、胃或大肠中乙醛含量的方法或制剂。现有技术的方法和制剂仅包含少量的乙醛结合性物质，或者它们的作用时间非常短，这样在物质的作用结束后，乙醛的含量迅速地恢复到其先前的水平。

本发明的目的是提供降低或去除唾液中的乙醛，以及由此降低咽、食管、胃，以及单独的大肠与由口腔和消化道及由上呼吸道至胃部的乙醛含量的方法和制剂。本发明的用途、组合物和方法在局部结合增多的乙醛中非常有用，所述乙醛的产生与饮用含酒精饮料或吸烟有关。原则上，乙醛可来源于任何来源，例如含乙醛的食品；乙醛可由食品中含有的乙醇形成或者可由机体中存在的内源性乙醇形成。本发明的目的是降低口腔和消化道中产生癌症的危险性，这种危险性是

由所述区域中的乙醛产生的。

本发明建立在意想不到的观察基础之上，即通过使用本发明的制剂可局部、快速和高浓度地结合局部存在于唾液、胃或大肠中的有害量的乙醛，使其形成化学上安全的形式。由于乙醛结合性物质在乙醛的整个作用期间以足够高的水平被释放，因此局部乙醛的含量保持较低。以这种方式，降低了乙醛产生的患癌症的局部危险性。

更准确地说，本发明用途的特征在于权利要求 1 描述的特征部分。

依据本发明，使用含一个或多个巯基 (sulphydryl) 和/或氨基的化合物制备药物组合物，该组合物用于局部结合唾液、胃或大肠中的乙醛。

本发明的其它目的是用于结合唾液中的乙醛的依据权利要求 6 的特征部分的药物组合物，用于结合胃中的乙醛的依据权利要求 11 的特征部分的药物组合物，和用于结合大肠中的乙醛的依据权利要求 19 的特征部分的药物组合物。

依据本发明，药物组合物包含一种或多种乙醛结合性物质，所述物质与可药用载体结合。所述组合物包含的物质是这样进行选择的，以使能乙醛结合性物质在长时间内释放。

本发明的另一个目的是用于降低人唾液、胃或大肠中乙醛产生癌症的作用的权利要求 28 的特征部分的方法。

依据本发明的方法，使用本发明的药物组合物局部结合唾液、胃和结肠中的乙醛，使其形成安全的形式，所述组合物释放一种或多种乙醛结合性物质。

本发明提供显著的有益效果。包含乙醛结合性化合物的药物组合物可用于降低口腔、咽、食管、胃和结肠发展癌症的危险性。具体而言，本发明的组合物可用于大量含酒精饮料的消费者，特别是那些对醛脱氢酶-2 (ALDH2) 具有家族性低调节活性者。本发明组合物的应用还有益于消费中等数量的含酒精饮料的消费者或者消费含少量酒精或乙醛的食品的消费者。此外，本发明组合物的应用还有益于吸烟者。

下面借助详细描述和实施例更准确地描述本发明。附图显示了不同时间的实施例 1 的测试组的唾液的乙醛含量的测定结果。

附图 1 显示了不同时间的对照组和测试组参与者的唾液中乙醛的含量，所述测试组参与者使用本发明的乙醛结合性制剂。

附图 2 显示了对照样品和三种样品在不同时间的人肠中乙醛的含量($\mu\text{mol/l}$), 其中向所述三种样品中加入含 100、300 和 500 mg 的乙醛结合性物质的制剂。

“乙醛结合性物质”是指包含一个或多个巯基、氨基或羟基的化合物。

半胱氨酸及其衍生物尤其适合于本发明的目的。最适合于本发明的氨基酸是 L 和 D-半胱氨酸。

“乙醛的结合”是指乙醛与具有游离的巯基和/或氨基的化合物之间的化学反应, 其中乙醛与乙醛结合性物质结合形成较大的分子, 并且该反应中可形成水。例如, 当与半胱氨酸反应时, 乙醛本身与巯基和氨基结合, 形成 2-甲基-L-噻唑烷-4-甲酸和水。乙醛本身可以与几乎任何蛋白质的氨基结合, 由此形成席夫碱或 2-甲基咪唑环。

依据本发明, 由乙醛通过化学结合形成的化合物对于生物体是安全的。

适于结合生物体中的乙醛的化合物还包括式 (I) 的化合物:



其中 R^1 是氢或具有 1-4 个碳原子的酰基,

R^2 是巯基或磺基 (sulphone group),

n 是 1 或 2。

下式的物质能结合乙醛:



其中 R 衍生自蛋白质 (如血红蛋白、白蛋白或微管蛋白)。

在式 (II) 化合物与乙醛的反应中, 形成式 (III) 的席夫碱,



其中 R 衍生自蛋白质(如血红蛋白、白蛋白或微管蛋白)。

适于结合乙醛并包含游离巯基(SH)和/或氨基(NH₂)的氨基酸或其它化合物包括:

L-半胱氨酸,

D-半胱氨酸,

磺基丙氨酸,

半胱氨酸 甘氨酸,

苏型或赤型-β-苯基-DL-半胱氨酸,

β-四亚甲基-DL-半胱氨酸,

甲硫氨酸,

D-青霉胺及其具有 N-末端的二肽,

氨基脲,

还原的谷胱甘肽,

β-巯基乙胺,

D, L-高半胱氨酸,

N-乙酰基半胱氨酸,

L-半胱氨酸-L-缬氨酸,

β-β-四亚甲基-DL-半胱氨酸,

半胱氨酸-甘氨酸,

巯基乙基甘氨酸,

Tre-(5)-β-苯基-DL-半胱氨酸,

赤型-β-苯基-DL-半胱氨酸,

硫胺盐酸盐,

偏亚硫酸氢钠,

精氨酸,

甘氨酸,

赖氨酸,

硫醇(Mercaptanes)。

但只有在本发明的量下不产生健康危害的这类乙醛结合性化合物适用于本发明的制剂。

“乙醛的长期结合”是指使乙醛的含量保持低于被认为是有害的限度或者优选保持低于不使用药物组合物下的含量至少 30 分钟, 优选

超过 60 分钟，最优选超过 120 分钟。

在人口腔、食管、胃和大肠中“乙醛的有害的/致癌含量”是 20-800 $\mu\text{mol/l}$ 唾液或肠内容物。

使乙醛含量基本保持低于不使用药物组合物下的含量是指使乙醛的含量保持比不使用药物组合物时低至少 20%，优选 40%以上，最优选 60%以上的水平。

人口腔、食管、胃或大肠中有害或致癌水平的乙醛的获得与饮用含酒精饮料，特别是烈性含酒精饮料或者食用含酒精的食品有关、或者作为吸烟或当消费含乙醛的制品时的结果。

“含酒精饮料”是含乙醇的饮料，其中乙醇含量在 0.7%（体积）至 84%（体积）之间变化。

“含酒精食品”是指含有至少 0.7%乙醇的食品。这类食品可以是，例如发酵的果汁或加工食品，或者用少量酒精加工的食品、用香酒调味的油酥点心、果冻和奶油冻或者相应的含酒精的制品。

甚至在饮用少量含酒精饮料或含少量酒精的食品时，使用本发明的制剂也是有益的。某些食品含有乙醛。含乙醛的食品是，例如啤酒、苹果酒、葡萄糖、家酿啤酒和其它含酒精饮料以及许多果汁，其中具有发酵生成的乙醇。至于含酒精饮料，雪利酒包含特别大量的乙醛。

本文中“与饮用含酒精饮料有关的”是指从开始饮酒至结束的这段时间，所述结束是指血液中不存在酒精时。

本文中“与吸烟有关”是指从开始吸烟至结束的这段时间，所述结束是指停止吸烟时。

对口腔起作用的药物制剂

“置于口腔的局部长效制剂”是指放置于颊或唇和牙龈之间的所有制剂或者在口中吸吮或咀嚼的制剂，并且所述制剂长期释放预期在口腔、咽、食管或胃中具有局部作用的物质。

“有效物质的长期释放”是指物质的释放花费最少 30 分钟，优选最少 120 分钟，最优选 4 小时以上。通过使用本发明的组合物，有效物质的释放时间可达 4-8 小时。

用于制剂中的乙醛结合性化合物可以是包含一个或多个游离巯基和/或氨基的化合物。

除了乙醛结合性的所谓有效物质外，将至少一种调节该有效物质

释放速率的物质加到局部长效药物组合物中，该组合物被置于口腔中并且可以呈片剂。优选地，组成成分应保证制剂粘附于口腔粘膜。为此，大多使用两种聚合物，例如纤维素衍生物、脱乙酰壳多糖、藻酸盐、聚乙二醇、卡波姆或聚亲碳性物质 (polycarbophils)，优选 HPMC 衍生物和卡波姆，最优选 HPMC-优质 Methocel K4M 和卡波姆-优质 Carbopol 971 的混合物，它们常用作药物添加剂，是已知安全的并且它们在口腔的生理条件下形成凝胶。借助于使用的物质，有效物质的释放速率可有益地得到调节并且可确保制剂粘附于口腔粘膜。当使用不同聚合物的混合物时，通过改变聚合物的分子大小和用量，可调节它们相互的关系、有效物质的释放速率和制剂对粘膜的粘附。

制剂中聚合物的总量为 10 - 50%，优选 15 - 40%，最优选 20 - 30%。

单位剂量的药物组合物可包含 50 - 500 mg 的乙醛结合性物质；乙醛结合性物质的量优选为 50 - 300 mg，最优选为 100 - 200 mg。

在口腔条件下，1 小时优选释放 15 - 25 mg 的所述化合物。

一次可将 1 或 2 单位的本发明制剂放入口腔中，它们可以以 4 - 10 小时的间隔，优选以 6 - 8 小时的间隔进行更新。

例如，置于口腔中的长效片剂组合物可以如下：

乙醛结合性物质	100 - 200 mg
非离子化大分子	20 - 50 mg
离子化聚合物	6 - 10 mg
润滑剂	1 - 3 mg

非离子化的大分子包括，例如甲基纤维素 (MC)、羟丙基纤维素 (HPC) 和羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 以及聚乙二醇 (PEG)。离子化聚合物包括，例如羧甲基纤维素钠 (NaCMC)、藻酸、藻酸钠、脱乙酰壳多糖、聚亲碳性物质 (Noveon™) 和卡波姆 (Carbopol™)。

对胃起作用的药物制剂

“对胃具有局部作用的长效制剂”是指这样的整体或多部分片剂、胶囊或颗粒，当它们在胃酸的影响下被润湿时粘附于胃粘膜或者形成在胃的内容物中漂浮的凝胶，其结果是它们在胃中停留的时间延长，由此使药物的释放和对胃的局部作用延长。局部作用于胃部的长效制剂可以是其物理构成为凝胶的口服液体制剂（混合物）。

对胃具有局部作用的药物组合物所需的特殊性质是它在胃中应保

持尽可能长的时间。在技术上,该需求可以以两种方式解决:通过制备粘附于胃粘膜的制剂或者制备漂浮在胃的内容物中的制剂。通过使用作为添加剂的阳离子聚合物,如各种等级的脱乙酰壳多糖可使制剂固定的胃粘膜上。通过使用形成凝胶的聚合物(如藻酸)并将碳酸氢钠(它们在胃酸的作用下释放二氧化碳,结果在凝胶内部形成气泡)加到制剂中可提供漂浮在胃中的制剂。漂浮在胃中的液体凝胶也可用藻酸钠、氢氧化铝、碳酸氢钠和水制备,并往其中加入乙醛结合性化合物。相应的液体制剂也可通过将乙醛结合性物质加到脱乙酰壳多糖的水分散液中来制备。另一种在胃中保持长时间的制剂是已知称为HBS™的制剂(流体力学平衡体系)。当制得较大的片剂(直径至少为7-10 mm)并且对其进行膜包衣(例如,该片剂在消化道中不发生分解,而是通过其上制成的孔释放有效物质(Oros™))时,制剂可在胃中保留较长的时间。但先决条件是这类制剂应在进食后服用。

对胃具有局部作用的单次给药的药物组合物包含50-500 mg 乙醛结合性物质;乙醛结合性物质的量优选为50-300 mg,最优选为100-200 mg。

当需要时,可以以4-10小时间隔,优选6-8小时间隔重新给药该剂量。

在胃的条件下释放的化合物的量优选为每小时40-80 mg。

在胃中释放的本发明制剂具有至少一种,但经常是两种聚合物,其目的是使药物在胃中保持尽可能长的时间(最少2小时),如此使制剂粘附于胃粘膜或形成漂浮在胃内容物中的凝胶。聚合物的另一个目的是延长优选物质的释放。

在胃中局部结合乙醛的制剂可以是在胃中形成凝胶的片剂或是包含形成凝胶的颗粒或粉末混合物的胶囊。除乙醛结合性物质外,制剂包含在胃中形成凝胶的聚合物,例如脱乙酰壳多糖、藻酸盐、羧甲基纤维素钠、卡波姆或氢氧化铝。为漂浮在胃中,制剂还可包含碳酸氢钠。

制剂中聚合物的量是10-50%,优选15-40%,最优选20-30%。

碳酸氢钠的量可以是聚合物量的10-30%,优选20%。

在胃中局部结合乙醛的制剂可以是片剂或颗粒制剂,其中将乙醛结合性物质与需要的填充剂混合,之后使用肠溶聚合物作为粘合剂进

行制粒。使用的粘合剂可以是任何已知的肠溶聚合物，优选是溶液 pH 为 6-7 的聚合物，聚合物最优选是任何甲基丙烯酸酯衍生物，它们已知的商品名是 Eudragit L 和 Eudragit S。制剂中肠溶聚合物的量优选是 2-5%，最优选 3-4%。

在胃中局部结合乙醛的制剂可以是液体制剂，即除乙醛结合性物质外，还包含藻酸钠、氢氧化铝、碳酸氢钠和水的混合物。整个制剂中的水量是 70-90%，优选约 75-85%。制剂中藻酸钠的量优选为 2-10%，最优选约 5%，氢氧化铝的量优选是 5-15%，最优选是约 10%。

例如，包含颗粒的制剂的相对组成可以如下：

乙醛结合性物质	60 份
脱乙酰壳多糖	10-40 份
磷酸氢钙	0-30 份

例如，液体制剂的相对组成可以如下：

乙醛结合性物质	10 份
藻酸钠	2-10 份
氢氧化铝	5-15 份
碳酸氢钠	1-2 份
水	70-80 份

对大肠起作用的药物制剂

“对大肠具有局部作用的长效制剂”是指这样的整体或多部分片剂、胶囊或颗粒，它们直到制剂移动到小肠末端或者移动至大肠的全部过程中才以缓释方式释放药剂。

在大肠中以缓释方式释放乙醛结合性物质的本发明制剂将乙醛结合性物质携带至小肠的最末端部分或者携带至大肠，而后使所述物质以任何释放机制释放。

在大肠中结合乙醛的药物制剂经口服给药。有多种技术可用于使口服药物直接到大肠释放。最有用的溶液是使用肠溶聚合物的溶液。可使用不溶于胃的酸性环境、但溶于接近 pH 7 的环境中的膜包衣可对片剂或颗粒进行包衣。在制剂的制备中，可使用在大肠微生物的作用下降解的多糖类或者通过偶氮键生成的聚合物。也可使用商品名为 Oros™ 的已知制品形式，此时其开孔首先被肠溶聚合物包衣，所述聚合物的溶液 pH ≈ 7。

有用的肠溶聚合物包括，例如商品名为 Aqoat™，特别是 Aqoat AS-HF™ 的乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMC-AS)、商品名为 Aquateric™ 的乙酸苯二甲酸纤维素 (CAP) 和特别是商品名为 Eudragit-S™ 的甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物。

本发明制剂具有至少一种调节有效物质，所述有效物质直到小肠末端或者在大肠中才释放的成分。该成分可以是依赖于 pH 溶解的聚合物 (= 肠溶聚合物) 或是在大肠细菌分泌的酶的作用下进行降解的聚合物。控制释放位置的聚合物可形成包围肠溶制剂的薄膜。该聚合物也可形成包围多部分制剂中含有的颗粒 (细粒) 的薄膜。在大肠细菌分泌的酶的作用下进行降低的聚合物也可以作为整体制剂中的填充剂，或者作为颗粒中的填充剂或作为由这些颗粒制备的多单位制剂中的填充剂。

本发明在制剂是肠溶片，其膜包衣直到小肠末端或大肠开始处才发生溶解。形成薄膜的聚合物的溶解 pH 为 6.0 - 7.5，优选 6.5 - 7.0。形成薄膜的肠溶聚合物的量是片剂总质量的 5 - 20%，优选 10 - 15%。片剂的填充剂可包括非溶胀性的药物添加剂，例如磷酸氢钙。

本发明的制剂还可以是颗粒，其包含乙醛结合性物质并被肠溶膜包衣，所述成膜聚合物的溶解 pH 为 6.0 - 7.5，优选 6.5 - 7.0。成膜聚合物的量是颗粒总质量的 5 - 30%，优选 15 - 25%。颗粒可包含 20 - 40%，优选约 30% 的水溶性不佳的填充剂，如磷酸氢钙。

本发明的包衣肠溶膜衣的颗粒的粘合剂可以是肠溶聚合物，该聚合物的溶解 pH 是 6.0 - 7.5，优选 6.5 - 7.0。颗粒中粘合剂的量是 2 - 5%，优选 3 - 4%。

本发明的制剂可以是包含上述肠溶颗粒的片剂，片剂上也可进行肠溶衣包衣。这种方法制备的片剂不仅包含肠溶颗粒，还包含适于直接压片的填充剂，如微晶纤维素，片剂中该填充剂的量是 30 - 70%，优选 40 - 60%。

单位剂量的药物组合物优选包含 50 - 500 mg 乙醛结合性物质；乙醛结合性物质的量优选为 50 - 300 mg，最优选为 100 - 200 mg。

在大肠条件下释放的化合物的量优选为每小时 50 - 100 mg。

当需要时，可以 4 - 10 小时的间隔，优选以 6 - 8 小时间隔重复给药该剂量。

例如，包括肠溶颗粒并以所需方式结合乙醛的肠溶片组合物的组成可以如下：

肠溶颗粒：	乙醛结合性物质	100 mg
	填充剂，如磷酸氢钙	30 - 50 mg
	肠溶聚合物	40 - 60 mg
肠溶片：	肠溶颗粒	170 - 210 mg
	微晶纤维素	170 - 210 mg
	润滑剂(如硬脂酸镁和滑石)	5 - 10 mg
	肠溶聚合物	30 - 50 mg

乙醛结合性组合物的给药

将例如与饮用含酒精饮料或吸烟有关的制剂置于口腔中、上唇下，可降低由于饮用含酒精饮料、吸烟或某些其它原因而在唾液中形成的乙醛的含量，所述制剂以适宜的速率释放半胱氨酸或类似的乙醛结合性物质。在这种情况下，与安慰剂相比，唾液中的乙醛含量降低20%以上，优选40%以上，最优选60%以上，典型地降低60-80%。例如，制剂中100 mg的半胱氨酸足以产生4-5小时的所需效果。当需要时，在上一制剂溶解后，将新的制剂放入口腔中。只要血液中存在酒精，就重复放入制剂。

同样，与安慰剂相比，通过使用与含酒精饮料有关的在胃中以适宜速率释放乙醛结合性化合物的药物组合物，由于例如饮用含酒精饮料而在胃中局部增高的乙醛含量可降低20%以上，优选40%以上，最优选60%以上，典型地是60-80%。

依据本发明，乙醛结合性的并对口腔、胃和大肠起作用的制剂也可以同时使用。

与安慰剂相比，通过使用在大肠中以适宜速率释放乙醛结合化合物的制剂，大肠中由消费的或内源性乙醇形成的乙醛含量可降低20%以上，优选40%以上，最优选60-80%。

下面借助实施例进一步说明本发明。

实施例 1

在临饮用含酒精饮料前，在参与试验的9人的上唇下的牙龈处附加安慰剂或以适宜速率缓慢释放半胱氨酸的制剂。制剂中半胱氨酸的

量是 100 mg。20 分钟期间，参与者以 0.8 g/kg 的量饮用含 10% (体积) 乙醇的饮料形式的乙醇。在接下来的 320 分钟里，以 20 分钟间隔测定测试者唾液中的乙醛含量。在整个期间，使用含半胱氨酸制剂的参与者的唾液中的乙醛含量比对照组参与者低 3-5 倍。饮用含酒精饮料后，使用乙醛结合性药物组合物可除去约 66% 的致癌乙醛。附图 1 显示了不同时间 (分钟) 的对照组 (●) 和使用本发明制剂组 (○) 的测试者唾液测定的乙醛含量 (Ach $\mu\text{mol/l}$)。

实施例 2

如下制备置于口腔中的具有长效局部作用的药物组合物，该组合物可用于降低由乙醛产生的癌症的危险性：

例如，置于口腔中的胶囊的组成如下：

半胱氨酸	100.0 mg
HPMC (Methocel K4M™)	30.0 mg
卡波姆 (Carbopol 971P NF™)	6.9 mg
硬脂酸镁	1.4 mg

使用制药工业中常用的混合器小心地混合半胱氨酸、HPMC 和卡波姆。在最后步骤中，将作为压片机脱模润滑剂的硬脂酸镁加到该混合物中。使用常规制片机，将该粉末混合物压片 (直径为 9 mm)。

将该制剂置于饮用含酒精饮料者的口中。只要血液中存在酒精，在前一胶囊溶解后就服用一枚新的胶囊。

实施例 3

如下制备在胃中结合乙醛的局部长效药物组合物，该组合物可用于降低由乙醛产生的癌症的危险性：

例如，在胃中局部结合乙醛的制剂的相对组成如下：

半胱氨酸	60 份
脱乙酰壳多糖	10-40 份
磷酸氢钙	0-30 份

用药物工业中使用的混合器 (如搅拌器) 混合该粉末混合物。之后，用 2.5% 乙酸作为制粒液体进行制粒。可将制粒液体加到同一搅拌器中。将润湿的粉末团块压过筛板或带孔的板 (孔的直径为 2 mm)。将形成的颗粒干燥并过筛。回收 1.2-1.7 mm 的过筛部分，将它们分散在硬明胶胶囊中，以使半胱氨酸的剂量为 100 mg。

服用如上制得的片剂以降低在一定场合下由乙醛局部产生癌症的危险性，所述场合是有利于胃中乙醛含量增高的场合，例如饮用含酒精饮料。只要血液中存在乙醇，就以4-6小时的间隔服用。

实施例4

如下制备在大肠中以缓释方式释放乙醛结合性物质的药物制剂，该制剂可用于降低乙醛产生的癌症的危险性。

例如包含肠溶颗粒并以所需方式结合乙醛的肠溶片的组成可以如下：

肠溶颗粒：	半胱氨酸	100 mg
	磷酸氢钙	40 mg
	Eudragit-S	5 mg
	Aqoat AS-HF	40 mg
肠溶片：	肠溶颗粒	185 mg
	微晶纤维素	185 mg
	硬脂酸镁	4 mg
	滑石	4 mg
	Aqoat AS-HF	40 mg

将半胱氨酸和用作填充剂的磷酸氢钙一起混合。将Eudragit S溶于乙醇(20%溶液)并用该溶液润湿所述粉末混合物。将润湿的团块压成颗粒。使干燥的颗粒过筛并将1.2-1.7 mm的颗粒部分用Aqoat AS-HF包衣。包衣溶液的组成如下：Aqoat AS-HF 10%、柠檬酸三乙酯 3.5%、硬脂酸镁 3%和水 83.5%。将包衣颗粒于微晶纤维素(如Emcocel LP 200™)混合，最后将润滑剂(硬脂酸镁和滑石)加到该混合物中。接下来，将该混合物压成片；最后，以于包衣颗粒相同的方式用肠溶衣包裹片剂。在所有的操作步骤，可使用制药工业中常用的混合器、制粒机、筛分装置、膜包衣装置和压片机。

饮用含酒精饮料者口服如上制得的组合物，并且只要血液中存在乙醇，就以4-6小时的间隔服用。

实施例5

在试验中，使用本发明的片剂使肠中含有的乙醛体外失活所述片剂缓慢释放半胱氨酸。制剂是压缩的包衣片，其包衣材料是在大肠的微生物作用下降解的多糖、果胶。该试验中使用的制剂的组成如下：

L-半胱氨酸 100 mg

果胶 190 mg

微晶纤维素 50 mg

羟丙基甲基纤维素 100 mg

聚乙烯吡咯烷酮 42 mg

滑石 2 mg

硬脂酸镁 2 mg

两名志愿者参与该试验，并借助 Colonsteril 肠排泄药品收集他们的肠内容物。将所得的肠的内容物(粪便)用蒸馏水以 1:1 的比例稀释，使其转化为易于处理和更易溶的形式。

之后，将肠的内容物分为四份(1-4)，每份 50 ml。将乙醇加到样品中，每份样品中乙醇的终浓度为 35 mM。

第 1 份样品 = 对照，不含半胱氨酸(含有片剂的添加剂，如果胶)

第 2 份样品 = 100 mg 半胱氨酸(即，一片)

第 3 份样品 = 300 mg 半胱氨酸(即，3 片)

第 4 份样品 = 500 mg 半胱氨酸(即，5 片)

在 37℃ 的温度下，使样品在水浴(相应于人体温度)中保温(即，保持所述条件，以产生反应)，在整个过程中轻轻搅拌。

以约 1 小时的间隔从粪便样品中取出 500- μ l 样品，以采用气相色谱分析乙醛和乙醇的浓度。在总共 600 分钟期间取出样品进行分析。

附图 2 显示了对照样品以及三种样品在不同时间的肠中的乙醛含量(μ mol/l)，所述对照样品中没有加入本发明的制剂，所述三种样品中分别加入含有 100、300 和 500 mg 有效物质的制剂。与对照样品相比，100-mg 半胱氨酸的片剂使样品中乙醛的量降低 51%，而 300-mg 和 500-mg 的片剂分别使该量降低 68% 和 66%。

因此，样品中乙醛含量的反映是本发明制剂在肠内容物中微生物的作用下降低由乙醇生成的乙醛含量情况的良好指示。所述条件于体内条件十分符合。

特别意想不到的的是，包含特有反应性 SH 基团的有效物质在肠液中恰如所需进行反应，即有效物质不会在与肠内容物中的其它化合物的反应中被无益地消耗。

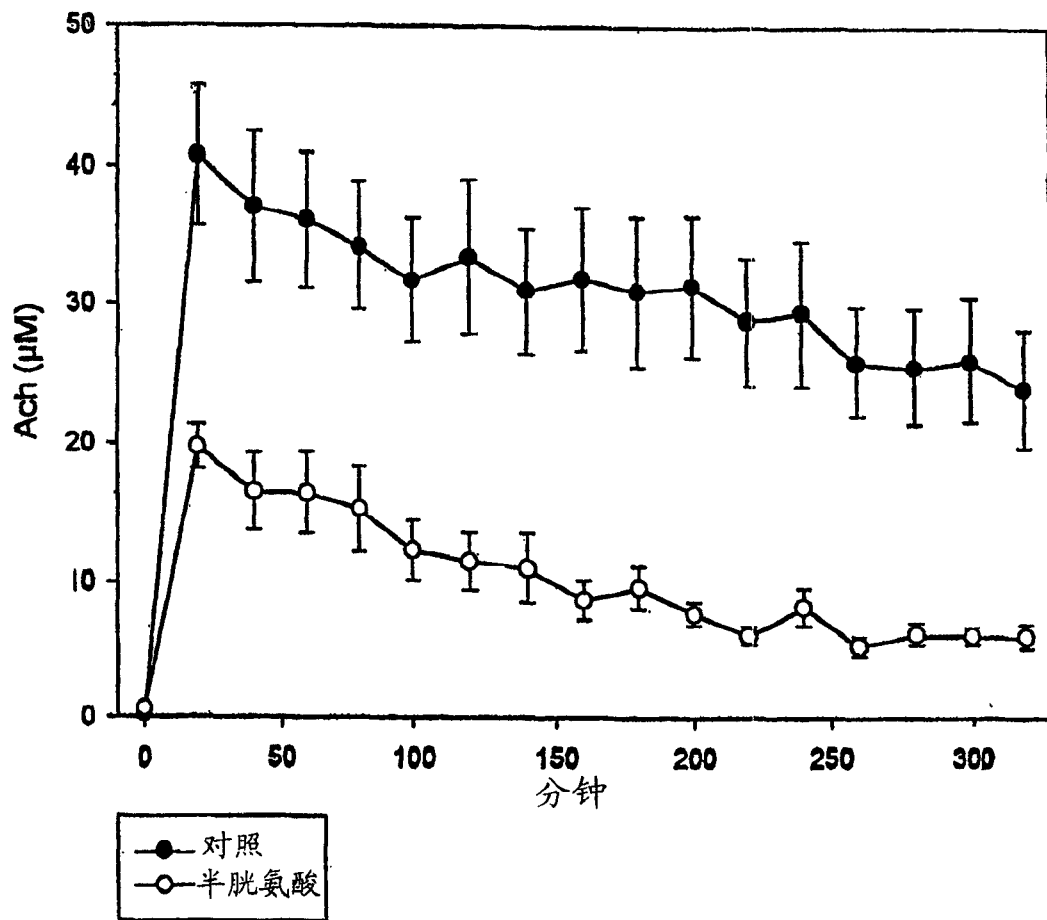


图 1

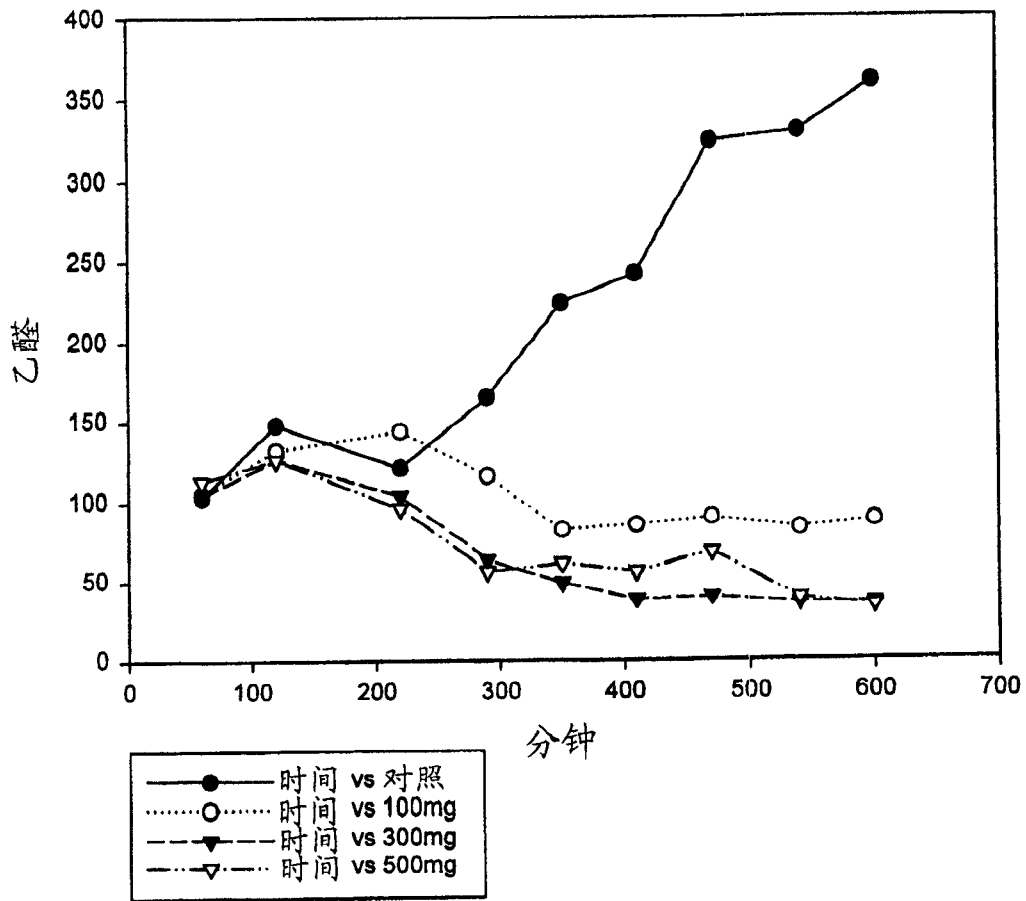


图 2