



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0015986
 (43) 공개일자 2009년02월12일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) Int. Cl.
 <i>A61K 31/195</i> (2006.01) <i>A61K 47/34</i> (2006.01)
 <i>A61P 1/04</i> (2006.01) <i>A61K 9/64</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2008-7031178
 (22) 출원일자 2008년12월22일
 심사청구일자 없음
 번역문제출일자 2008년12월22일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/FI2007/050287
 국제출원일자 2007년05월22일
 (87) 국제공개번호 WO 2007/135241
 국제공개일자 2007년11월29일</p> <p>(30) 우선권주장
 20060501 2006년05월22일 핀란드(FI)
 60/802,120 2006년05월22일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 바이오히트 오와이제이
 핀란드 핀-00880 헬싱키 라이파티에 1</p> <p>(72) 발명자
 수오바니에미, 오스모
 핀란드 에프아이-00570 헬싱키 클로폴쿠 6
 살라스프로, 빌르
 핀란드 에프아이-00029 에이치유에스 피엘 700 바
 이오메디컴 헬싱키
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 남상선</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 47 항

(54) 위에서 아세트알데하이드를 결합시키기 위한 조성물 및 방법

(57) 요약

본 발명은 위, 장, 및/또는 결장에 존재하는 아세트알데하이드와 결합하는 비독성 조성물에 관한 것이다. 그러한 조성물은 하나 이상의 자유 설프히드릴 및/또는 아미노기를 포함하는 하나 이상의 아세트알데하이드-결합 화합물(들)을 포함한다. 그러한 화합물(들)은 위장관에서 이(들)을 지속적으로 방출시키는 비독성 담체와 혼합된다. 본 발명의 이들 조성물은 위축성 위염 또는 무위산성 또는 저산성 위를 지니는 환자에게 특히 유익하다.

(72) 발명자

마블라, 마르티

핀란드 에프아이-00660 헬싱키 엘론티 24 에이에스
3

살라스프로, 미코

핀란드 에프아이-00260 헬싱키 룬버긴카투 55 에이
에이 15

특허청구의 범위

청구항 1

위에, 또는 위, 장 및/또는 결정에 존재하는 아세트알데하이드와 결합하는 단일체 제제(monolithic preparation) 또는 다중 입자 제제 형태의 비독성 조성물로서, 상기 조성물이 하나 이상의 자유 설프히드릴 및/또는 아미노기를 포함하는 하나 이상의 아세트알데하이드-결합 화합물(들)을 포함하고, 상기 아세트알데하이드-결합 화합물(들)이 위장관에서 이(들)을 지속적으로 방출시키는 비독성 담체와 혼합되는 비독성 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 비독성 담체가 위에서 분해되지 않거나, 위의 내용물중에 부유하는 위중의 겔을 형성하거나, 위의 점막에 유착되는 비독성 조성물.

청구항 3

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 조성물이 하나 이상의 아세트알데하이드-결합 화합물(들), 위에서 분해되지 않는 폴리머(들) 및 증량제(들)를 포함하는 군으로부터 선택된 물질을 포함하는 비독성 조성물.

청구항 4

제 3항에 있어서, 아세트알데하이드-결합 화합물(들)의 양이 1 내지 40w-%이고, 조성물중의 위에서 분해되지 않는 폴리머(들)의 양이 10 내지 50w-%이고, 조성물중의 증량제(들)의 양이 20 내지 70w-%인 비독성 조성물.

청구항 5

제 3항 또는 제 4항에 있어서, 위에서 분해되지 않는 폴리머가 메타크릴레이트 폴리머, 예컨대, 유드라지트(Eudragit) L, S 또는 RS, 또는 에틸 셀룰로오즈 또는 이들의 조합인 비독성 조성물.

청구항 6

제 5항에 있어서, 위에서 분해되지 않는 폴리머가 매트릭스를 형성하여 아세트알데하이드-결합 화합물(들)이 위내로 지속된 방식으로 확산되게 하는 비독성 조성물.

청구항 7

제 6항에 있어서, 조성물이 매트릭스 정제 또는 매트릭스 과립의 형태인 조성물.

청구항 8

제 1항 내지 제 7항중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 수용성 필름, 예컨대, 히드록시프로필메틸셀룰로오즈(HPMC) 필름으로 코팅되거나, 경질 젤라틴 또는 HPMC 캡슐 또는 정제 또는 다른 형태의 제제내에 존재하는 비독성 조성물.

청구항 9

제 1항에 있어서, 조성물이 하나 이상의 아세트알데하이드-결합 화합물(들), 수용성 증량제(들), 및 필름으로 조성물을 코팅하는 둘 이상의 필름 형성제를 포함하는 군으로부터 선택된 물질을 포함하는 비독성 조성물.

청구항 10

제 9항에 있어서, 아세트알데하이드-결합 화합물(들)의 양이 1 내지 50w-%이고, 수용성 증량제(들)의 양이 50 내지 80w-%인 비독성 조성물.

청구항 11

제 9항 또는 제 10항에 있어서, 첫 번째 필름 형성제가 수불용성이고, 두 번째 필름 형성제가 수용성이며, 첫 번째 필름 형성제가 연속적인 필름을 형성시키고 두 번째 필름 형성제가 상기 필름에 기공을 형성시켜서 아세트알데하이드-결합 화합물(들)이 위내로 지속된 방식으로 확산되게 하는 비독성 조성물.

청구항 12

제 10항에 있어서, 필름중의 수용성 성분이 히드록시프로필 메틸셀룰로오즈(HPMC)로 이루어지고, 필름중의 수불용성 성분이 에틸 셀룰로오즈 및/또는 유드라지트 RS로 이루어지는 비독성 조성물.

청구항 13

제 1항 내지 제 12항중 어느 한 항에 있어서, 조성물의 각각의 서브 단위가 화합물이 결장에 이르기까지 방출되지 않게 하는 형태로 보호되는 비독성 조성물.

청구항 14

제 13항에 있어서, 조성물의 각각의 서브 단위가 pH 6.5 이상의 환경에서 용해되는 폴리머 필름으로 코팅되는 비독성 조성물.

청구항 15

제 1항 내지 제 14항중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 위에 존재하는 아세트알데하이드와 결합하는 분획 및 화합물이 결장에 이르기까지 방출되지 않게 하는 형태로 보호되는 조성물의 분획을 포함하는 비독성 조성물.

청구항 16

제 15항에 있어서, 위를 위한 분획과 결장을 위한 분획의 상대적인 양이 1:1 내지 1:3인 비독성 조성물.

청구항 17

제 1항 내지 제 16항중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 화합물(들)이 장에 이르기까지 방출되지 않게 하는 형태로 보호되는 조성물을 포함하는 비독성 조성물.

청구항 18

제 17항에 있어서, 조성물의 각각의 서브 단위가 pH 5 내지 6의 환경에서 용해되는 폴리머 필름으로 코팅되는 비독성 조성물.

청구항 19

제 1항 내지 제 18항중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 위에 존재하는 아세트알데하이드와 결합하는 분획, 화합물이 장에 이르기까지 방출되지 않게 하는 형태로 보호되는 조성물의 분획 및 화합물(들)이 결장에 이르기까지 방출되지 않게 하는 형태로 보호되는 조성물의 분획을 포함하는 비독성 조성물.

청구항 20

제 19항에 있어서, 위를 위한 분획, 장을 위한 분획 및 결장을 위한 분획의 상대적인 양이 2:1:1, 1:1:1, 1:1:2, 1:2:2, 1:2:3 및 1:1:3을 포함하는 군으로부터 선택되는 비독성 조성물.

청구항 21

제 15항 내지 제 20항중 어느 한 항에 있어서, 분획들이 정제 또는 캡슐, 바람직하게는 경질 젤라틴 또는 HPMC 캡슐의 형태인 비독성 조성물.

청구항 22

제 1항 내지 제 21항중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 단일 용량당 1 내지 500mg, 바람직하게는 10 내지 300mg, 더욱 바람직하게는 100 내지 200mg의 아세트알데하이드-결합 물질을 포함하는 비독성 조성물.

청구항 23

제 1항 내지 제 22항중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 정제, 캡슐, 과립 또는 분말 또는 이들의 조합의 형태인 비독성 조성물.

청구항 24

제 23항에 있어서, 조성물이 정제 또는 캡슐의 형태이며, 그 직경이 약 7mm, 바람직하게는 8 내지 15mm인 비독성 조성물.

청구항 25

제 1항 내지 제 24항중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 아세트알데하이드-결합 화합물(들)이 하나 이상의 자유 설프히드릴 및/또는 아미노기를 포함하는 비독성 조성물.

청구항 26

제 1항 내지 제 25항중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 아세트알데하이드-결합 화합물(들)이 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 아세트알데하이드와 결합할 수 있는 이들 화합물중 어느 화합물의 염 또는 유도체인 비독성 조성물.



상기 식에서,

R¹은 수소 또는 탄소수 1 내지 4개의 알킬기이고;

R²는 설프히드릴 또는 설프온기이고;

n은 1, 2, 3 또는 4이다.

청구항 27

제 1항 내지 제 26항중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 L-시스테인, D-시스테인, 시스틴(cystine), 시스테인산, 시스테인 글리신, 트레오-β-페닐-DL-시스테인, 에리스로-β-페닐-DL-시스테인, β-테트라메틸렌-DL-시스테인, D-페니실아민 및 D-페니실아민의 디펩티드, 세미카르바지드(semicarbazide), 글루타티온, 환원된 글루타티온, DL-호모시스테인, N-아세틸시스테인, L-시스테인일-L-발린, β-β-테트라메틸렌-DL-시스테인, 시스테인일-글리신, 메르캅토에틸글리신, 트레-(5)-β-페닐-DL-시스테인, 에리스로-β-페닐-DL-시스테인, 시스테인 하이드로클로라이드, 티아민 하이드로클로라이드, 소듐메타비설파이트, 세린, 메티오닌, β-메르캅토에틸아민, 아르기닌, 레시틴, 글리신, 라이신, 염화암모늄, 1,4-디티오프레이롤 및 메르캅탄을 포함하는 군으로부터 선택된 하나 이상의 아세트알데하이드-결합 화합물(들) 또는 이들 화합물중 어떠한 화합물의 염 및 임의로 비타민 B12, A-, D-, E-, C-비타민, 니아신, 비오틴, 티아민, B2-, B5-, B6-비타민, 엽산, 크롬, 망간, 셀레늄, 아연 및 철을 포함하는 군으로부터 선택된 물질중 하나 이상을 포함하는 비독성 조성물.

청구항 28

제 1항 내지 제 27항중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 아세트알데하이드-결합 화합물(들)이 L-시스테인, D-시스테인, D-페니실아민, N-아세틸시스테인, 시스테인으로 전환되는 화합물, 또는 아세트알데하이드와 결합할 수 있는 이들 화합물의 염 또는 구조 유사체인 비독성 조성물.

청구항 29

제 1항 내지 제 28항중 어느 한 항에 있어서, 화합물(들)이 위에서 30분 이상 동안 방출되는 비독성 조성물.

청구항 30

제 1항 내지 제 29항중 어느 한 항에 있어서, 화합물(들)이 0.5 내지 8시간(h) 동안, 바람직하게는 2 내지 6 시간 동안 위에서 방출되는 비독성 조성물.

청구항 31

아세트알데하이드에 의해 유발된 위장관의 암의 발병 위험을 감소시키는 방법으로서, 위장관에 존재하는 아세트

알데하이드가 그러한 치료를 필요로 하는 사람에게 제 1항 내지 제 30항중 어느 한 항에 따른 조성물을 투여함으로써 그러한 조성물에 의해서 무해한 형태로 국소적으로 결합되는 방법.

청구항 32

아세트알데하이드에 의해 유발된 위장관의 암의 발병 위험을 감소시키는 방법으로서, 아세트알데하이드-결합 화합물(들)을 포함하는 조성물이 위축성 위염 또는 무위산성 또는 저산성 위를 지니는 사람에게 투여되는 방법.

청구항 33

제 32항에 있어서, 알데하이드-결합 화합물(들)을 포함하는 조성물이 펩시노겐 I, 펩시노겐 II, 펩시노겐 I/펩시노겐II 비율, 가스트린-17B(공복시), 가스트린-17S(자극시) 및 HPAB(헬리코박터 파일로리 항체)를 포함하는 군으로부터 선택된 위축성 위염 또는 무위산성 또는 저산성 위의 바이오마커중 하나 이상을 지니는 사람에게 투여되며, 상기 바이오마커의 값이 이들 값의 컷-오프 값 또는 기준 범위 밖에 있는 방법.

청구항 34

제 32항 또는 제 33항에 있어서, 알데하이드-결합 화합물(들)을 포함하는 조성물이 컷-오프 값 또는 기준 범위에 비해서 낮은 펩시노겐 I 값, 낮은 펩시노겐 II 값, 높은 가스트린-17B 값 및 높은 HPAB(헬리코박터 파일로리 항체) 값을 포함하는 군으로부터 선택된 체부의 위축성 위염의 바이오마커중 하나 이상을 지니는 사람에게 투여되는 방법.

청구항 35

제 32항 또는 제 33항에 있어서, 알데하이드-결합 화합물(들)을 포함하는 조성물이 컷-오프 값 또는 기준 범위에 비해서 높은 펩시노겐 I 값, 높은 펩시노겐 II 값, 높은 가스트린-17B 값 및 높은 HPAB(헬리코박터 파일로리 항체) 값을 포함하는 군으로부터 선택된 무위산성 또는 저산성 위의 바이오마커중 하나 이상을 지니는 사람에게 투여되는 방법.

청구항 36

제 32항 또는 제 35항에 있어서, 펩시노겐 I의 기준 범위가 30 내지 120 $\mu\text{g}/1$ 이고, 펩시노겐 II 값의 기준 범위는 3 내지 10 $\mu\text{g}/1$ 이고, PGI/PGII 비의 기준 범위는 3 내지 20이고, 가스트린 17S(자극시) 값의 기준 범위는 5 내지 30 $\text{pmol}/1$ 이고, 가스트린 17B (공복시)에 대한 기준범위는 2 내지 10 $\text{pmol}/1$ 이고, HPAB에 대한 기준 범위는 0 내지 30EIU인 방법.

청구항 37

제 32항 내지 제 36항중 어느 한 항에 있어서, 바이오마커에 대한 전형적인 컷-오프 값이 펩시노겐 I 30 $\mu\text{g}/1$, 펩시노겐 II 3 $\mu\text{g}/1$, PGI/PGII 비율 3, 가스트린-17S(자극시) 값 5 $\text{pmol}/1$, 가스트린-17B(공복시) 2 $\text{pmol}/1$ 및 HPAB 30EIU를 포함한 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 38

위축성 위염 및 위에서의 암의 증가된 위험을 지니는 환자를 진단하고 치료하는 방법으로서,

환자로부터 혈청 샘플을 얻고;

혈청 샘플로부터 펩시노겐 I, 펩시노겐 II 및 가스트린-17B(공복시)를 측정하고 얻은 값을 컷-오프 값 또는 기준 범위에 비교하여, 혈청 샘플중의 펩시노겐 I 농도가 기준 범위의 하한치에 가깝거나 그 미만 또는 컷-오프 값 미만이고, PGI/PGII 비율이 기준 범위의 하한치에 가깝거나 그 미만 또는 컷-오프 값 미만이고 가스트린-17B(공복시) 농도가 기준 범위의 하한치에 가깝거나 그 미만 또는 컷-오프 값 미만이면, 무위산성 또는 저산성 위 및 위에서의 아세트알데하이드 생성을 유도하는 체부 위축성 위염에 대한 지표로 하고;

유효량의 아세트알데하이드-결합 화합물(들)을 포함하는 조성물을 식사와 관련하여 또는 충분한 시간 동안 연속적으로 환자에게 투여하고;

임의로 충분한 시간 후에 상기 값을 시험함으로써 치료 효과를 모니터링하는 방법.

청구항 39

산역제 약물치료 및 위에서의 위암의 증가된 위험으로 인한 무위산성 또는 저산성 위를 지니는 환자를 진단하고 치료하는 방법으로서,

환자로부터 혈청 샘플을 얻고;

혈청 샘플로부터 펩시노젠 I, 펩시노젠 II 및 가스트린-17B를 측정하고 얻은 값을 기준 범위 또는 컷-오프 값에 비교하여, 혈청 샘플중의 펩시노젠 I 농도가 기준 범위의 하한치에 가깝거나 그 미만 또는 컷-오프 값 미만이고, PGI/PGII 비율이 기준 범위의 하한치에 가깝거나 그 미만 또는 컷-오프 값 미만이고 가스트린-17B 농도가 기준 범위의 하한치에 가깝거나 그 미만 또는 컷-오프 값 미만이면, 위에서의 아세트알데하이드 생성을 유도하는 무위산성 또는 저산성 위에 대한 지표로 하고;

유효량의 아세트알데하이드-결합 화합물(들)을 포함하는 조성물을 식사와 관련하여 또는 충분한 시간 동안 연속적으로 환자에게 투여하고;

임의로 충분한 시간 후에 상기 값을 시험함으로써 치료 효과를 모니터링하는 방법.

청구항 40

제 38항 또는 제 39항에 있어서, 방법이 헬리코박터 파일로리 항체의 존재를 검출하기 위한 검정을 포함하는 방법.

청구항 41

위에서의 위암의 위험을 감소시키는 조성물을 제조하기 위한 아세트알데하이드-결합 화합물(들)의 용도로서,

환자로부터 혈청 샘플을 얻고;

혈청 샘플로부터 펩시노젠 I, 펩시노젠 II 및 가스트린-17B(공복시)를 측정하고 얻은 값을 컷-오프 값 또는 기준 범위에 비교하여, 혈청 샘플중의 펩시노젠 I 농도가 기준 범위의 하한치에 가깝거나 그 미만 또는 컷-오프 값 미만이고, PGI/PGII 비율이 기준 범위의 하한치에 가깝거나 그 미만 또는 컷-오프 값 미만이고 가스트린-17B(공복시) 농도가 기준 범위의 하한치에 가깝거나 그 미만 또는 컷-오프 값 미만이면, 무위산성 또는 저산성 위 및 위에서의 아세트알데하이드 생성을 유도하는 체부 위축성 위염에 대한 지표로 하고;

유효량의 아세트알데하이드-결합 화합물(들)을 포함하는 조성물을 식사와 관련하여 또는 충분한 시간 동안 연속적으로 환자에게 투여하고;

임의로 충분한 시간 후에 상기 값을 시험함으로써 치료 효과를 모니터링함을 포함하는 방법에 의해서, 위축성 위염을 지니는 것으로 진단된 환자를 치료하는 조성물을 제조하기 위한 아세트알데하이드-결합 화합물(들)의 용도.

청구항 42

위에서의 위암의 위험을 감소시키는 조성물을 제조하기 위한 아세트알데하이드-결합 화합물(들)의 용도로서,

환자로부터 혈청 샘플을 얻고;

혈청 샘플로부터 펩시노젠 I, 펩시노젠 II 및 가스트린-17B(공복시)를 측정하고 얻은 값을 기준 범위 또는 컷-오프 값에 비교하여, 혈청 샘플중의 펩시노젠 I 농도가 기준 범위의 하한치에 가깝거나 그 미만 또는 컷-오프 값 미만이고, PGI/PGII 비율이 기준 범위의 하한치에 가깝거나 그 미만 또는 컷-오프 값 미만이고 가스트린-17B(공복시) 농도가 기준 범위의 하한치에 가깝거나 그 미만 또는 컷-오프 값 미만이면, 위에서의 아세트알데하이드 생성을 유도하는 무위산성 또는 저산성 위에 대한 지표로 하고;

유효량의 아세트알데하이드-결합 화합물(들)을 포함하는 조성물을 식사와 관련하여 또는 충분한 시간 동안 연속적으로 환자에게 투여하고;

임의로 충분한 시간 후에 상기 값을 시험함으로써 치료 효과를 모니터링함을 포함하는 방법에 의해서, 산 역제 약물치료에 기인한 무위산성 또는 저산성 위를 지니는 것으로 진단된 환자를 치료하는 조성물을 제조하기 위한 아세트알데하이드-결합 화합물(들)의 용도.

청구항 43

제 31항 내지 제 42항중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 위장관에 존재하는 아세트알데하이드와 결합하는 비독성 조성물이고, 조성물이 하나 이상의 유리 셀프히드릴 및/또는 아미노기를 포함하는 하나 이상의 아세트알데하이드-결합 화합물(들)을 포함하고, 화합물(들)이 위장관에 화합물(들)의 방출을 지속시키는 비독성 담체와 혼합되는 방법 또는 용도.

청구항 44

제 31항 내지 제 43항중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 제 1항 내지 제 30항중 한 항의 조성물인 방법 또는 용도.

청구항 45

제 31항 내지 제 44항중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 식사전, 식사 동안 또는 식사 후에 사람에게 투여되는 방법 또는 용도.

청구항 46

제 31항 내지 제 45항중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 헬리코박터 파일로리 감염증 또는 위식도역류 질환의 위험을 지니는 것으로 진단된 사람에게 투여되고, 치료가 PPI 또는 위의 산도를 감소시키는 그 밖의 처리와 조합되는 방법 또는 용도.

청구항 47

제 31항 내지 제 46항중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 숙취, 무위산성 또는 저산성 위, 위축성 체부 위염, 암 또는 암의 위험 및 대사 증후군을 포함하는 군으로부터 선택된 상태중 하나 이상을 지니는 사람에게 투여되는 방법 또는 용도.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 위에서, 또는 위, 장 및/또는 결장내에서 아세트알데히드를 결합시키기 위한 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 아세트알데하이드에 의해서 유발된 위장관내 암의 발생 위험을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

배경기술

<2> 알코올과 흡연 둘 모두는 상부 소화기관 암에 대한 위험 인자이며, 이들 둘의 조합은 상부 소화기관 암의 발병 위험을 150배 만큼 배가시킨다[참조: Salaspuro, M. Best Pract Res Clin. Gastroenterol (2003) 17:679 - 94 and Francheschi et al. Cancer Res (1990) 50:6502 - 07].

<3> 알코올의 첫 번째 대사물은 아세트알데히드이다. 이는 시험 동물 및 사람 둘 모두에 대한 발암 물질인 것으로 밝혀졌다[문헌: Salaspuro, M. Crit Rev Clin Lab Sci (2003) 40: 183 - 208]. 알코올은 기관의 액상에 고르게 분포된다. 따라서, 알코올을 섭취한 후에 및 알코올이 기관에 있는 동안, 혈중, 타액중, 위 분비물중 알코올 함량 및 장의 알코올 함량은 동일하다. 그러한 경우에, 소화기관내 미생물은 알코올을 아세트알데히드로 산화시킬 수 있다. 예를 들어, 적당한 양의 에탄올 용량(0.5g/kg) 후에도, 미생물에 의한 높은 아세트알데하이드 함량(18-143 μM)이 사람 타액에서 발견되며; 다시 말해서, 아세틸아데하이드가 미생물 대사 중간 생성물로서 타액중에 형성된다[참조: Homann et al, Carcinogenesis (1997) 18:1739 - 1743]. 흡연 동안, 타액중의 아세트알데하이드는 기초 수준으로부터 261.4±45.5 μM 값으로 증가한다[참조: Salaspuro et al. (2004) Int J Cancer, 2004 Sep 10; 111(4):480 - 3].

<4> 알데하이드 탈수소효소-2(aldehyde dehydrogenase-2: ALDH2) 효소의 가족성 저활성 조절을 지니는 아시아인 폭음자는 구강암, 인두암 및 소화기관암의 발병 위험이 증가하며 알코올 섭취후 타액중의 아세트알데하이드 함량이 증가한다[참조: Vaekevaeinen et al. (2000) Alcohol Clin Exp Res 24:873 - 877]. ADH3*1 유전자/대립유전자(현재 ADH1C)가 더욱 일반적이며, 이러한 유전자를 지니는 고도음주군(heavy drinker)은 증가된 국소 아세트알데하이드 함량 때문에 상부 소화기관 암에 걸리기 쉽다[참조: Visapaeae. J-P et al. Gut. 2004 Jun;

53(6):871-6]

- <5> 유기체에서, 아세트알데하이드는 간의 대사결과로 알코올로부터 형성되고, 국소적으로 소과기관에서 미생물 알코올 탈수소효소를 통해서 형성된다[문헌: Salaspuro et al, (1996) Ann Med 28:195 - 200]. 사람에게 의해서 분비되는 평균 타액의 양은 하루 1.5리터이다. 타액중에 함유된 아세트알데하이드의 영향 부위는 구강, 인두, 식도 및 위를 포함한다. 결국 아세트알데하이드의 영향은 전체 상부 소과기관 부위에 미칠 수 있다. 한편, 암 유발 아세트알데하이드는 높은 당 또는 탄수화물 함량을 지니는 다양한 식료품으로부터 구강 미생물에 의해서 내생적으로 생성될 수 있으며, 특히, 무위산성 위(achlorhydric stomach)에서 그러할 수 있다. 위축성 위염 (Atrophic gastritis) 및 무위산성은 위암의 잘 공지된 위험 인자이다.
- <6> 미생물 대사의 결과로, 위에 산이 없거나 투약에 의해서 산이 제거되는 경우에 위에서 형성되는 아세트알데하이드[참조: Vaekevaainen et al. (2000) Alimentary Pharmacology Ther 14:1511 - 1518]는 위액의 pH가 pH 1.3에서 6.1로 상승했을 경우의 결과이다. 후보 위액에 에탄올을 가하였다(15용적% 용액으로 0.6g/kg). 40분 인큐베이션(incubation) 후에, 위액에는 0.7 내지 4.1% 알코올과 30 μM 내지 100 μM 아세트알데하이드가 존재하였다. 위액의 아세트알데하이드 함량은 위에 박테리아가 더 많을수록 더 높았다. 위액에는, 예를 들어, 알데하이드의 우수한 생산자인 것으로 밝혀진 스트렙토코쿠스 비리단스(*Streptococcus viridans*)-박테리아가 존재한다. 무산성 위에서의 그 밖의 효과적인 아세트알데하이드 생산자는 네이세리아(*Neisseria*), 로티아(*Rothia*) 및 스트렙토코쿠스 살리바이우스(*Streptococcus salivarius*)에 속하는 박테리아인 것으로 밝혀졌다[참조: Vaekevaainen (2002) et al. Scand J Gastroenterol 37:648-655].
- <7> 위축성 위염 환자의 경우에, 미생물은 위내의 에탄올과 당으로부터 높은 농도의 아세트알데하이드를 생성시켜서 위축성 위염 환자중의 위암 위험을 증가시킨다[참조: Vaekevaainen et al, Scand J Gastroenterol 2002 (6): 648 - 655]. 웨케베이넨(Vaekevaainen)등의 실험에서, 당(3 ml/kg, 10 w-% 글루코오스) 또는 에탄올 (0.3 g/kg; 15 vol-%)가 위에 주입되었다. 당 주입 및 60분 인큐베이션 후에, 16명중 3명의 환자는 그들의 위에 2.3 내지 13.3 μM 내생성 아세트알데하이드 및 2.3 내지 13.3 μM 에탄올이 있었다. 알코올 주입 후에, 평균 아세트알데하이드의 양은 44.5 μM이었으며, 이는 대조군에 비해서 6.5배이다.
- <8> 본 발명자들의 최근 연구에서는 무위산성 위에서 알코올 발효가 대표적인 구강의 정상균총(normal flora)인 박테리아 또는 식료품중에 존재하는 효모, 예를 들어, 통상의 빵 효모 또는 맥주 효모에 의해서 아주 신속하게 시작될 수 있음이 밝혀졌다. 이들 미생물은 탄수화물 함유 식료품, 예를 들어, 쌀로부터 상당한 양의 아세트알데하이드와 에탄올을 생성시킬 수 있다. 이는 탄수화물 함유 식료품이 감미되는 경우에 특히 그러하다. 예를 들어, 아시아 국가에서, 쌀을 감미료와 함께 사용하는 것은 아주 통상적인 관행이다. 역학적 연구에 따르면, 쌀의 섭취는 위에서의 암에 대한 높은 위험을 유발시킨다.
- <9> 산성 위에서, 알코올 발효는 발생되지 않는다. 한편, 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*) 감염증 및 특정의 약물, 예컨대, 단백질 펌프 억제제(Protein Pump Inhibitor: PPI)는 위의 pH를 상승시킨다.
- <10> 전세계 인구중 약 25%가 위축성 위염을 앓는다. 핀란드 인구중 약 8 내지 12%(연령에 따라서)가 위축성 위염을 앓고 있으며, 그러한 질환은 노령층에서 더 일반적이다. 무위산성 위의 발생은 또한, PPI 약물로 처리되는 경우에, 식도 역류 질환을 앓고 있는 사람에게 대해서 위험인자이다. 전세계 인구중 약 25%가 그러한 질환을 앓고 있다.
- <11> 또 다른 한 가지 위험 인자는 아세트알데하이드를 포함하는 식료품이다. 본 발명자들의 최근 연구에서는 모든 당(사카로즈, 말토오즈, 락토오즈) 함유 식료품 및 음료가 5 내지 2000 μM의 아세트알데하이드 및 0.1 내지 0.5 퍼 밀(per mille)의 에탄올로 아세트알데하이드와 에탄올을 상당량으로 함유할 수 있거나, 그러한 식품내에서 그러한 양이 형성된다는 것이 밝혀졌다. 일부 산유(sour milk), 요거트 및 주스는 본원에서 참고로 통합되는 PCT/FI2006/000104호에서와 같이 아세트알데하이드 및 에탄올을 함유한다.
- <12> 아세트알데하이드가 대장에서 형성되는데, 그 이유는 정상균총을 나타내는 박테리아가 에탄올을 아세트알데하이드로 전환시킬 수 있기 때문임이 또한 밝혀졌다[참조: Jokelainen et al, (1996) Gut 39:100 - 104]. 장에서, 내생성 에탄올, 즉, 미생물의 영향하의 무산소 조건에서 장에서 형성되는 에탄올이 또한 발견될 수 있다. 아세트알데하이드는, 예를 들어, 에탄올이 점막 근처의 산소와 접촉되는 경우에 형성된다.
- <13> 종래 기술, 예를 들어, US 5 202 354호, US 4 496 548호, US 4 528 295호, US 5 922 346호는 아세트알데하이드와 결합하는 화합물을 함유하는 약제학적 조성물을 개시하고 있으며, 이들 조성물의 효과는 유효 물질과 혈액 및/또는 세포내의 아세트알데하이드와의 반응을 기초로 하고 있다.

- <14> 아세트알데하이드는 알코올이 소모되는 경우에 유기체에서 형성되고 그 후에 숙취라고 일컬어지는 생리학적 증상을 유발시킨다. 이전에는, 알코올이 소모되기 전 또는 후에, 경구 섭취 정제 형태로 아스코르브산, 티아민, 시스테인 또는 시스테인산 및 플라보노이드 또는 플라보노이드 복합체를 함유하는 제제를 투여함으로써 아세트알데하이드에 의해서 유발된 증상을 완화시키고자 하는 노력이 있어 왔다. 그러한 제제를 삼키는 경우에, 유효 물질은 위와 소장으로 가서 거기에서 혈액으로 유입된다[참조: Matsuoka, US Pat No 5,202,354 and Moldowan et al, US Pat No 4,496,548].
- <15> 입에서 흡수되거나 저작되어 담배 제품을 사용하거나 그에 노출되는 경우에 형성되는 유해한 자유 라디칼 화합물의 영향을 감소시키는 아미노산, 예컨대, L-시스테인, 메티오닌, 타우린 또는 아르기닌, 아스코르브산, 비타민 A 및 E를 함유하는 제제를 사용하는 제안이 있었다. 아미노산은 흡수된 후에 다양한 조직에 영향을 주는 것으로 여겨진다[참조: Hersch, US Pat No 5,922,346, Hersch, International Patent Application WO 99/00106].
- <16> 특허공개 공보 WO 02/36098호 (본원에서 참조로 통합됨)는 타액, 위 또는 대장으로부터의 아세트알데하이드의 국소 및 장시간 결합을 위한 자유 설피하이드릴(free sulphhydryl) 및/또는 아미노기 함유 화합물의 사용을 제시하고 있다. 그러한 화합물은 구강, 위 또는 대장의 조건에서 약 30분 동안 그 화합물을 방출시킬 수 있는 물질과 혼합되었다.
- <17> 특허공개 공보 WO 2006/037848호 (본원에서 참조로 통합됨)는 흡연 동안의 타액중의 알데하이드 제거 또는 감소를 위한 하나 이상의 자유 설피하이드릴 및/또는 아미노기를 포함하는 조성물을 제시하고 있다.
- <18> 본 발명자들의 최근 연구에 기초하면, 아세트알데하이드는 위암의 발병에, 특히, 무위산성 위 또는 위축성 위염을 지니고 있는 사람의 경우에, 그러한 위암의 발병에 상당한 역할을 하고 있다. 따라서, 위 및 하부 소화기관에서 무해한 방식으로 아세트알데하이드를 결합시키는 대안적인 방법이 요구되고 있다.

발명의 상세한 설명

- <19> 요약
- <20> 본 발명의 목적은 위중의 아세트알데하이드 함량을 감소시키기 위해서 사용될 수 있는 새로운 조성물을 제공하는 것이다. 또한, 본 발명의 목적은 소장(본원에서, 장이라 칭함) 및/또는 대장(본원에서 결장이라 칭함)의 아세트알데하이드 함량을 감소시키기 위해서 사용될 수 있는 새로운 조성물을 제공하는 것이다.
- <21> 또한, 본 발명의 목적은 위 및/또는 장 및/또는 결장에서 아세트알데하이드를 결합시키기 위한 새로운 방법 및 용도를 제공하는 것이다.
- <22> 또한, 본 발명의 목적은 위 및/또는 장 및/또는 결장에서 암의 위험이 증가된 사람의 상기 부위에서 아세트알데하이드를 결합시키기 위한 새로운 방법 및 용도를 제공하는 것이다.
- <23> 또한, 본 발명의 목적은 위 및/또는 장 및/또는 결장에서 암의 위험이 증가된 것으로 진단된 사람을 치료하는 새로운 방법 및 용도를 제공하는 것이다. 특히, 본 발명의 목적은 위축성 위염 및/또는 비위산성 또는 저산성 위의 바이오마커중 하나 이상을 지니는 사람을 치료하는 새로운 방법 및 용도를 제공하는 것이다.
- <24> 또한, 본 발명의 목적은 조성물내의 알데하이드-결합 화합물(들)의 맛을 차단하는 새로운 조성물을 제공하는 것이다. 특히, 본 발명의 목적은 아세트알데하이드-결합 화합물(들)이 너무 빨리 방출되지 않도록, 즉, 이들이 사용되는 경우에 구강에서 또는 이들이 식료품과 혼합되는 경우에 식료품에서 방출되지 않도록 보호되는 새로운 조성물을 제공하는 것이다.
- <25> 이들 및 그 밖의 목적은 공지된 조성물에 비한 이들의 이점과 함께 이하 본원에서 설명되고 청구범위에서 청구된 본 발명에 의해서 달성된다.
- <26> 따라서, 본 발명의 한 가지 대상은 하나 이상의 아세트알데하이드-결합 화합물을 포함하는 조성물이다.
- <27> 본 발명에 따르면, 조성물은 위 또는 위, 장 및/또는 결장에 존재하는 아세트알데하이드와 결합하며, 위에서 하나 이상의 아세트알데하이드-결합 화합물(들)을 위 내로 지속 방출시키는 비독성 담체에 결합되는 상기 하나 이상의 아세트알데하이드-결합 화합물(들)을 포함한다.
- <28> 더욱 정확히 설명하면, 본 발명에 따른 조성물은 청구항 1의 특징부에 기재된 특징이 있다.
- <29> 본 발명에 따른 방법은 청구항 31, 32, 38, 39의 특징부에 기재된 설명 및 청구항 41 및 42의 용도에 특징이 있

다.

- <30> 본 발명은 상당한 이점이 있다. 아세트알데하이드-결합 화합물을 포함하는 조성물은 위, 장 및/또는 결장내에서 암의 위험이 증가된 사람의 위, 장 및/또는 결장의 암 발생 위험을 감소시키는데 사용될 수 있다. 본 발명의 조성물은 특히 위축성 위염, 무위산성 및 저산성 위(low acid stomach)을 앓고 있는 사람에 대해서 적합하다. 더욱 특히, 본 발명의 조성물은 위축성 위염, 위축성 체부 위염(atrophic gastritis of corpus) 또는 위축성 전정부 위염(atrophic gastritis of antrum) 또는 무위산성 위 또는 저산성 위 또는 헬리코박터 파일로리 감염을 지니는 사람에 대해서 적합하다. 특히, 본 발명에 따른 조성물은 암의 위험을 감소시키거나 위축성 위염의 바이오마커(biomarker)중 하나 이상의 지니는 사람을 치료하는데 사용될 수 있다. 그러한 바이오마커는 기준 범위에 비해서 낮은 펩시노젠 I(PI) 수준, 낮은 펩시노젠 I(PI)/펩시노젠 II(PII) 비율, 높은 가스트린-17 수준 또는 컷 오프(cut-off) 값이다. 추가로, 본 발명에 따른 조성물은 암의 위험을 감소시키거나 무위산성 위 또는 저산성 위의 바이오마커중 하나 이상을 지니는 사람을 치료하는데 사용될 수 있다. 그러한 바이오마커는 기준 범위 값에 비해서 높은 가스트린-17 값, 높은 PI 값 및 높은 PII 값이다. 높은 HPAB(*Helicobacter pylori* antibody: 헬리코박터 파일로리 항체) 값은 위축성 위염과 무위산성 위 및 저산성 위의 바이오마커인데, 그 이유는 이는 위의 pH를 상승시킬 수 있기 때문이다. 모든 이들 바이오마커는 시판중인 가스트로패널®(GastroPanel®)에 의해서 시험될 수 있다.
- <31> 추가로, 본 발명의 조성물은 식사 전에, 식사 동안에 또는 식사 후에 식사와 연관되어 소모되는 경우에 아세트알데하이드와 결합시키기에 효과적이다. 조성물은 식료품이 소화되는 시간 동안 위에서 아세트알데하이드-결합 화합물을 방출시킬 수 있다. 그러나, 조성물은 또한 연속적인 방법, 예를 들어, 8 내지 10 시간 마다 사용될 수 있다. 조성물은 위에서 용해되지 않는 담체를 포함하거나, 유효 물질만을 서서히 방출시키는 수불용성 필름을 포함할 수 있다. 대안적으로, 조성물은 위에서 겔을 형성하거나 조성물이 위 점막에 유착되게 하는 물질을 포함할 수 있다.
- <32> 본 발명의 조성물은 구강에서 너무 빨리 방출되지 않도록, 그러나, 위에서 방출되도록 보호된다. 조성물은 수용성 필름에 의해서 피복되거나 코팅될 수 있다. 이러한 필름은 아세트알데하이드-결합 화합물(들)의 잠재적인 불쾌한 맛을 효과적으로 차단한다. 대안적으로, 조성물은 또한 정제 또는 캡슐, 바람직하게는 경질 젤라틴 또는 HPMC 캡슐에 의해서 보호될 수 있다.
- <33> 본 발명에 따른 조성물은 주로 아세트알데하이드와 국소적으로 결합시키는데 사용되지만, 전신 효과를 지닐 수도 있다.
- <34> 또한, 본 발명에 따른 조성물은 대규모 알코올 소비자 또는 숙취가 있는 사람, 흡연자, 및 알데하이드 탈수소효소-2(ALDH2) 효소 또는 ADH3*1 유전자/대립유전자(현재 ADH1C*1)의 가족성 저-활성 조절을 지니는 사람에 대해서 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 조성물의 사용은 또한 적절한 양의 알코올을 소비하는 사람 또는 소량의 알코올 또는 아세트알데하이드를 함유한 식료품을 소비하는 사람에 대해서 유익하다.
- <35> 발명의 상세한 설명
- <36> 정의
- <37> 아세트알데하이드-결합 화합물(들)을 포함하는 조성물은 본 발명과 관련하여 사람(또는 동물)이 소비하는 경우에 해가 없는 비독성 담체(들)을 포함하는 조성물을 의미한다. 조성물은 식료품에 첨가되게 의도된 액체 또는 고체 물질을 포함하는 기능성 식품 첨가제를 의미하거나 질환의 위험을 감소시키는 제품을 의미할 수 있다. 조성물은 또한 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 의미할 수 있다. 조성물은 특히 경구 투여에 적합하다. 그러한 담체는 동일한 물질을 포함할 수 있으며, 조성물이 식품 첨가제, 질병의 위험을 감소시키는 제품 또는 약제학적 조성물로 일컬어지든지 그렇지 않든지 국가의 입법에 좌우된다. 조성물의 목적은 위장관내 암의 위험을 감소시키는 것이다.
- <38> 조성물은 유효량의 아세트알데하이드-결합 화합물(들)을 포함한다. 유효량은 식료품에 존재하거나 식사 후에 위에서 식료품의 소화 동안 형성되는 아세트알데하이드의 양과 결합하거나 그러한 양을 불활성화시킬 수 있는 양을 의미한다. 효과적인 양은 또한 알코올로부터 형성된 아세트알데하이드에 기인하여 위에 존재하거나 다른 이유로 위에 및/또는 장 및/또는 결장에 존재하는 아세트알데하이드의 양과 결합하거나 그러한 양을 불활성화시킬 수 있는 양을 의미할 수 있다.
- <39> "위에 존재하는 아세트알데하이드를 결합시키기 위한 조성물"은 하나 이상의 아세트알데하이드-결합 화합물(들)을 포함하는 조성물을 의미한다. 바람직하게는, 그러한 화합물(들)은 하나 이상의 자유 설피히드릴 및/또

는 아미노기, 더욱 바람직하게는 하나 이상의 자유 설프히드릴 및/또는 아미노기를 포함한다. 설프히드릴기 대신 설프온기가 사용될 수 있다.

- <40> 조성물은 위에서 상기 화합물(들)을 지속적으로 방출시키는 비-독성 담체를 포함한다. 지속 또는 지연 방출은 위의 조건에서 30분 이상 동안 유효 물질을 방출시킴을 의미한다. 바람직하게는 유효 물질은 0.5 내지 8 시간, 바람직하게는, 2 내지 6 시간, 가장 바람직하게는 2 내지 4 시간 또는 1 내지 4 시간 동안 방출된다.
- <41> 본 발명의 바람직한 구체예에 따르면, 조성물은 식사와 연관되어, 바람직하게는 식사 동안에, 식사 전에 또는 식사 후에 투여된다. 조성물은 예를 들어, 식료품에 혼합되거나, 식사 전에 또는 그 후에 투여될 수 있다. 조성물은 바람직하게는 식료품이 위에 있는 시간, 즉, 식품의 소화 동안 유효 화합물(들)을 방출시킨다. 이러한 시간은 전형적으로는 2 내지 4 시간이다.
- <42> 본 발명의 일부 구체예에 따르면, 용량은 4 내지 10 시간 간격, 바람직하게는 6 내지 8 시간 간격으로 반복될 수 있다.
- <43> 본 발명에 따른 조성물은 제제의 형태, 예를 들어, 정제, 캡슐, 과립, 분말, 또는 분말 또는 과립을 포함하는 정제 또는 캡슐일 수 있다. 조성물은 단일체 제제(monolithic preparation) 또는 다중 입자 제제의 형태, 예컨대, 정제 또는 캡슐 또는 과립일 수 있다.
- <44> 제제의 단일 용량은 정제 또는 캡슐이거나 과립 또는 분말을 포함하는 과립 또는 정제 또는 캡슐의 적합한 양일 수 있다.
- <45> 조성물이 제제의 형태인 경우, 그 직경은 7mm 이상, 바람직하게는 8 내지 15mm, 더욱 바람직하게는 11 내지 15mm인 것이 유리하다. 이는 제제가 아세트알데하이드-결합 화합물(들)의 지속된 방출에 충분한 시간 동안 위에 유지되는 것을 돕는다.
- <46> 위의 조건에서 방출되는 화합물(들)의 양은 바람직하게는 한 시간에 40 내지 80mg이다.
- <47> 조성물에서 담체의 역할은 위의 조건에서 유효 화합물(들)의 지연된 방출이다.
- <48> 본 발명의 한 가지 바람직한 구체예에 따르면, 조성물은 위에서 용해되지 않거나 단지 불량하게 용해되는 담체를 포함한다. 대안적으로, 조성물은 수불용성 필름에 의해서 피복될 수 있다.
- <49> 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 담체는 위의 내용물중에 부유하는 위중의 겔을 형성할 수 있다.
- <50> 본 발명의 한 가지 추가의 구체예에 따르면, 제제는 물리적인 구조가 젤인 경구 투여되는 액체 제제(혼합물)일 수 있다.
- <51> 본 발명의 한 가지 추가의 구체예에 따르면, 제제는 위의 점막에 결합될 수 있다.
- <52> 본 발명의 한 가지 바람직한 구체예에 따르면, 조성물은 위에서 용해되지 않는 담체를 포함한다. 그러한 담체는 폴리머, 예컨대, 메타크릴레이트 폴리머, 예를 들어, 유드라지트 RS(Eudragit RS) 또는 유드라지트 S, 또는 에틸 셀룰로오스일 수 있다.
- <53> 조성물은 하나 이상의 아세트알데하이드-결합 화합물(들), 위에서 용해되지 않는 폴리머 및 증량제(bulking agent)를 포함하는 군으로부터 선택될 물질을 포함할 수 있다.
- <54> 조성물은 바람직하게는 1 내지 40w-%, 더욱 바람직하게는 5 내지 40w-%, 더욱 바람직하게는, 10 내지 30 w-%의 아세트알데하이드-결합 화합물(들)을 포함한다. 전형적으로는 양은 20 내지 25 w-%이다.
- <55> 조성물은 바람직하게는 10 내지 50w-%, 더욱 바람직하게는 20 내지 40w-%, 더욱 더 바람직하게는 20 내지 30w-%의 폴리머를 포함한다.
- <56> 조성물은 바람직하게는 20 내지 70w-%, 더욱 더 바람직하게는 40 내지 60 w-%, 가장 바람직하게는 약 50w-%의 증량제를 포함한다.
- <57> 본 발명의 한 가지 바람직한 구체예에 따르면, 조성물은 위에서 용해되지 않는 매트릭스 과립을 포함한다. 조성물은, 예를 들어, 하기 성분을 포함한다:
- <58> 아세트알데하이드 결합 화합물(들) 5 내지 40 w-% (바람직하게는 25 w-%)
- <59> 위에서 용해되지 않는 폴리머 10 내지 50 w-% (바람직하게는 20 내지 30 w-%)

- <60> 불활성 증량제 20 내지 70 w-% (바람직하게는 40 내지 60 w-%)
- <61> 에탄올 적당량(q.s.)
- <62> 위에서 용해되지 않는 폴리머는 약제 산업에서 통상 사용되는 첨가제, 예컨대, 메타크릴레이트 폴리머, 예컨대, 유드라지트 RS 또는 유드라지트 S, 또는 에틸 셀룰로오즈(EC)중 어떠한 첨가제일 수 있다. 불활성 증량제는 예를 들어, 이칼슘 하이드로젠 포스페이트, 미세결정상 셀룰로오즈(MCC), 또는 그 밖의 대응하는 비팽윤성 작용제일 수 있다. 고형 물질은 혼합되거나 에탄올에 의해서 습화될 수 있다. 습화된 혼합물은 약제 산업에서 공지된 방법 및 장치를 사용함으로써 과립화된다. 건조된 과립은 그대로 사용되거나 용량형내로, 예를 들어, 캡슐내로 분배될 수 있다.
- <63> 본 발명의 또 다른 바람직한 구체예에 따르면, 조성물은 위에서 용해되지 않는 매트릭스 정제를 포함한다. 그러한 조성물은, 예를 들어, 하기 성분을 포함할 수 있다:
- <64> 아세트알데하이드 결합 화합물(들) 5 내지 40w-%(바람직하게는 25w-%)
- <65> 위에서 용해되지 않는 폴리머 10 내지 50w-%(바람직하게는 20 내지 30w-%)
- <66> 불활성 증량제 20 내지 70w-%(바람직하게는 20 내지 50w-%)
- <67> 위에서 용해되지 않는 폴리머는 약제 산업에서 통상 사용되는 첨가제, 예컨대, 메타크릴레이트 폴리머, 예컨대, 유드라지트 RS 또는 유드라지트 S, 또는 에틸 셀룰로오즈(EC)중 어떠한 첨가제일 수 있다. 불활성 증량제는, 예를 들어, 이칼슘 하이드로젠 포스페이트, 미세결정상 셀룰로오즈(MCC), 또는 그 밖의 대응하는 비팽윤성 작용제일 수 있다. 고형 물질은 혼합되며, 혼합물은, 예를 들어, 에탄올 또는 친수성 폴리머 용액을 사용함으로써 과립화될 수 있다. 과립은 약제 산업에서 공지된 방법 및 장치에 의해서 정제로 타정된다. 유효 화합물(들)의 방출은 정제 매트릭스에 형성된 기공으로부터 수용성 유효 화합물(들)의 확산을 기초로 한다.
- <68> 본 발명의 한 가지 바람직한 구체예에 따르면, 조성물은 화합물이 구강에서 방출되지 않게 하는 형태로 보호된다. 과립, 정제 및 캡슐이 아세트알데하이드-결합 화합물(들)의 맛을 효과적으로 덮거나 차단하는 수용성 필름에 의해서 피복될 수 있다.
- <69> 본 발명의 또 다른 바람직한 구체예에 따르면, 조성물은 하나 이상의 아세트알데하이드-결합 화합물(들), 수용성 증량제(들) 및 제제를 코팅하기 위한 다공성 필름 형성제(들)를 포함하는 군으로부터 선택된 물질을 포함한다.
- <70> 조성물은 바람직하게는 1 내지 50w-%, 더욱 바람직하게는 5 내지 40w-%, 더욱 더 바람직하게는 20 내지 50w-%, 더욱 더 바람직하게는 20 내지 30w-%의 아세트알데하이드-결합 화합물(들)을 포함한다. 전형적으로는, 양은 약 20 내지 25w-%이다.
- <71> 조성물은 바람직하게는 10 내지 80w-%, 바람직하게는 40 내지 80w-%, 더욱 바람직하게는 50 내지 60w-%의 증량제(들)을 포함한다.
- <72> 조성물은 바람직하게는 다공성 필름 형성제, 예컨대, 에틸 셀룰로오즈 및 히드록시프로필 메틸셀룰로오즈를 포함한다. EC 또는 HPMC의 상대적 양은 3/2 내지 7/3일 수 있다.
- <73> 제제, 바람직하게는 정제는 위에서 용해되지 않는 필름에 의해서 피복된다. 조성물은, 예를 들어, 하기 성분을 포함할 수 있다:
- <74> 아세트알데하이드 결합 화합물(들) 1 내지 50w-%(바람직하게는 20 내지 50w-%)
- <75> 수용성 증량제(들) 50 내지 80w-%(바람직하게는 30 내지 60w-%)
- <76> 다공성 필름 형성제(들) 적당량(q.s.)
- <77> 수용성 증량제는, 예를 들어, 락토오즈 또는 약제 산업에서 통상적으로 사용되는 수용성 증량제중의 어떠한 증량제일 수 있다. 고형 물질은 혼합되고, 혼합물은 약제 산업에서 공지된 방법 및 장치에 의해서 정제로 타정된다. 다공성 필름은 수용성 폴리머, 예컨대, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오즈(HPMC) 및 수불용성 폴리머, 예컨대, 에틸 셀룰로오즈(EC)로부터 제조될 수 있다. 필름 형성 물질, 예를 들어, EC와 HPMC의 상대적 양은 2 내지 5부 EC 및 1 내지 2부 HPMC일 수 있다. 위의 조건에서, 수용성 폴리머는 용해되고, 기공이 수불용성 폴리머에 형성된다. 유효 화합물(들)의 방출은 필름에 형성된 기공으로부터 수용성 유효 화합물(들)의 확산을 기초로

한다. 필름 형성 물질은 아세트알데하이드 결합 화합물(들)의 맛을 효과적으로 차단한다.

- <78> 아세트알데하이드는 또한 대장에서 형성되기 때문에, 예를 들어, 알코올 음료의 음주와 관련하여, 조성물은 화합물이 대장까지 방출되지 않게 하는 형태로 보호되는 경우에 유리하다. 그러한 보호는 6.5 이상의 pH, 전형적으로는 6.0 내지 7.5의 pH, 바람직하게는 6.5 내지 7.0의 pH 환경에서 용해되는 폴리머 필름일 수 있다.
- <79> 위의 산성 환경에서는 용해되지 않지만, 늦어도 pH 값 7.5에서는 용해되는 필름 코팅이 정제 또는 과립 또는 캡슐 모두에 형성될 수 있다. 제제를 제조하는 경우에, 대장의 미생물의 영향으로 분해되는 폴리사카라이드 또는 아조 결합에 의해서 생성된 폴리머를 사용하는 것이 또한 가능하다. 상품명 오로스™(Oros™)로 공지된 제제의 형태가 또한, 개구가 장용성 폴리머(enteric polymer)에 의해서 우선 피복되며 그 용액의 pH가 약 7인 경우에 사용될 수 있다.
- <80> 유용한 장용성 폴리머는, 예를 들어, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 숙시네이트 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스-아세이트숙시네이트(HPMC-AS) 등, 예컨대, 상품명 아코아트™(Acoat™), 아코아트 AS-HF™으로 시판되는 상기 폴리머 등급들, 특히, 상품명 아쿠아테릭™(Aquateric™)으로 시판중인 셀룰로오스 아세이트프탈레이트(CAP) 등급, 및 메타크릴산 유도체, 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 코폴리머, 특히, 상품명 유드라지트-S™으로 시판되는 등급을 포함한다.
- <81> 본 발명에 따른 조성물은 소장의 단부 또는 대장에 이르기까지 유효 물질의 방출을 수행하지 않게 조절하는 하나 이상의 성분을 지닐 수 있다. 이러한 성분은 pH에 따라서 용해되는 폴리머(=장용성 폴리머) 또는 대장의 박테리아에 의해서 분비된 효소에 영향으로 분해되는 폴리머일 수 있다. 방출을 조절하는 폴리머는 전체 제제 둘레에 필름을 형성시킬 수 있다. 이는 또한 다중-부 제제(multiple-part preparation)에 의해서 함유된 입자 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. 이에 대해서는 W002/36098호를 참조할 수 있다.
- <82> 본 발명의 한가지 구체예에 따른 제제의 경우, 제제는 장용성 정제이며, 이의 필름 코팅은 소장의 단부 및 대장의 시작부에 이르기까지 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%일 수 있다. 정제의 충전제는 팽윤되지 않는 약제학적 첨가제, 예컨대, 칼슘 하이드록젠 포스페이트를 포함할 수 있다.
- <83> 본 발명에 따른 제제는 또한 아세트알데하이드-결합 화합물(들)을 포함하며 장용성 필름으로 코팅되는 과립일 수 있으며, 필름형성 폴리머의 용해 pH는 6.0 내지 7.5, 바람직하게는 6.5 내지 7.0이다. 과립 전체 질량에 대한 필름형성 장용성 폴리머의 양은 5 내지 30%, 바람직하게는 15 내지 25%일 수 있다. 과립은 물에 거의 용해되지 않는 20 내지 40%, 바람직하게는 약 30%의 충전제, 예컨대, 칼슘 하이드록젠 포스페이트를 포함할 수 있다.
- <84> 본 발명에 따른 장용성 필름으로 코팅된 과립의 결합체는 장용성 폴리머일 수 있으며, 이의 용해 pH는 6.0 내지 7.5, 바람직하게는 6.5 내지 7.0이다. 과립중의 결합체의 양은 2 내지 5%, 바람직하게는 3 내지 4%일 수 있다.
- <85> 본 발명에 따른 제제는 또한 상기된 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, 미세결정성 셀룰로오스를 포함하며, 정제중의 그 양은 30 내지 70%, 바람직하게는 40 내지 60%이다.
- <86> 장용성 과립을 포함하며 요구된 방식으로 아세트알데하이드를 결합시키는 장용성 정제의 조성은 예를 들어 다음과 같다:
- <87> 1. 장용성 과립:
- <88> 아세트알데하이드-결합 물질 100mg
- <89> 충전제, 예를 들어, 칼슘 하이드록젠 포스페이트 30 내지 50mg
- <90> 장용성 폴리머 40 내지 60mg
- <91> 장용성 정제: 장용성 과립 170 내지 210mg

- <92> 미세결정상 셀룰로오즈 170 내지 210mg
- <93> 윤활제(예, 마그네슘 스테아레이트 및 탈크) 5 내지 10mg
- <94> 장용성 폴리머 30 내지 50mg
- <95> 아세트알데하이드가 또한 소장에서 알코올 음료의 음주와 연관되어 형성되거나 위로부터 그곳까지 운반되기 때문에, 조성물은 화합물이 소장에 이르기까지 방출되지 않는 형태로 보호되는 경우가 유리하다. 그러한 보호는 폴리머, 예컨대, pH 5 내지 6의 환경에서 용해되는 유드라지트 L일 수 있다.
- <96> 본 발명의 조성물은 또한 위에 존재하는 아세트알데하이드를 결합시키기 위한 분획, 및 화합물이 대장에 이르기까지 방출되지 않는 형태로 보호된 분획을 포함하는 제제의 형태일 수 있다. 위를 위한 조성물과 대장을 위한 조성물의 비는 1:1 내지 1:3, 전형적으로는 1:2일 수 있다.
- <97> 본 발명의 조성물은 또한 위에서 존재하는 아세트알데하이드를 결합시키기 위한 분획, 화합물이 소장에 이르기까지 방출되지 않는 형태로 보호된 분획, 및 화합물이 대장에 이르기까지 방출되지 않는 형태로 보호된 분획을 포함하는 제제의 형태일 수 있다. 위를 위한 조성물, 소장을 위한 조성물, 및 대장을 위한 조성물의 비는 2:1:1 내지 1:3:3일 수 있으며, 전형적으로는 2:1:1, 1:1:1, 1:1:2, 1:1:3, 1:2:2, 1:2:3, 1:1:3 또는 1:3:3일 수 있다.
- <98> 제제는 위에서의 아세트알데하이드를 결합시키기 위한 제제를 위한 물질을 포함할 수 있다. 임의로, 제제는 캡슐, 예컨대, HPMC 캡슐 또는 젤라틴, 특히 경질 젤라틴의 형태일 수 있다.
- <99> 본 발명의 또 다른 구체예에 따르면, 담체는 위의 내용물중에 부유하는 위내의 겔을 형성할 수 있다.
- <100> 본 발명의 한 가지 추가의 구체예에 따르면, 제제는 물리적인 구조가 겔인 경구 투여용의 액체 제제(혼합물)일 수 있다.
- <101> 본 발명의 한 가지 추가의 구체예에 따르면, 제제는 위 점막에 결합될 수 있다.
- <102> 이들 구체예의 경우에, 담체는 공보 W002/36098호에 기재된 다양한 키토산, 알기네이트, 예컨대, 나트륨 알기네이트, 수산화알루미늄, 나트륨 하이드로겐 카르보네이트, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오즈, 및 나트륨 하이드로겐 카르보네이트로부터 선택될 수 있다.
- <103> 조성물은 단일체 또는 다중 입자 정제 또는 캡슐 또는 과립 그 자체일 수 있으며, 이는 위액의 영향으로 습윤화되는 경우 위 점막에 유착되거나 위의 내용물중에 부유하는 겔을 형성하거나, 그 결과, 위에서의 이들의 체류시간이 지연되고, 그로 인해서, 위에서의 방출을 지연시키고 위에서의 약물의 국소 효과를 얻을 수 있다. 위에서 국소적으로 작용하는 장시간-작용 제제는 물리적인 구조가 겔인 경구 투여용의 액체 제제(혼합물)일 수 있다.
- <104> 위에서의 국소 효과를 나타내는 약제학적 조성물에 요구되는 특성의 성질은 가능한 한 장 시간 동안 위에 유지되는 것이다. 기술적으로, 이는 두 가지 방식, 즉, 위 점막에 유착하는 제제를 제조함으로써 또는 위의 내용물에 부유하는 제제를 제조함으로써 해결될 수 있다. 제제는 첨가제로서 양이온성 폴리머, 예컨대, 다양한 키토산 등급을 사용함으로써 위 점막에 고정될 수 있다. 위에 부유하는 제제는 겔을 형성하는 폴리머, 예컨대, 알긴산을 사용함으로써 및 위산의 영향으로 이산화탄소를 방출하고 이어서 겔 내부의 가스 기포를 형성하는 나트륨 하이드로겐 카보네이트를 제제에 첨가함으로써 제공된다. 위에 부유하는 액체 겔은 또한 나트륨 알기네이트, 수산화알루미늄, 나트륨 하이드로겐 카보네이트, 및 물로부터 제조될 수 있으며, 그러한 겔에 아세트알데하이드-결합 화합물이 첨가될 수 있다. 상응하는 액체 제제는 또한 아세트알데하이드-결합 물질을 키토산의 수성 분산액에 첨가함으로써 얻어진다. 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, 예를 들어, 소화관에서 분해되지 않지만 구멍을 통해서 유효 물질(오로스™)를 방출시키는 필름으로 코팅된다. 바람직하게는, 그러한 제제는 식사 전에, 식사 동안에 또는 식사 후에 소비된다.
- <105> 요구되는 경우, 용량은 4 내지 10 시간 간격, 바람직하게는 6 내지 8 시간 간격으로 반복될 수 있다.
- <106> 위의 조건에서 방출되는 화합물의 양은 바람직하게는 1 시간에 40 내지 80mg이다.
- <107> 위에서 방출되는 본 발명에 따른 제제는 제제가 위의 점막에 결합되게 하거나 위의 내용물에 부유되게 가능한 한 장시간 동안, 최소 2 시간 동안, 약물을 위에 유지시키는 역할을 하는 한 가지 이상의 폴리머, 종종 두 가지

의 폴리머를 지닌다. 폴리머의 또 다른 역할은 유효 물질의 방출을 지연시키는 것이다.

- <108> 위에서 아세트알데하이드를 국소적으로 결합시키는 제제는 위에서 겔을 형성하는 정제, 또는 겔을 형성하는 분말 또는 과립의 혼합물을 포함하는 캡슐일 수 있다. 아세트알데하이드-결합 물질 외에, 제제는 위에서 겔을 형성하는 폴리머, 예컨대, 키토산, 알기네이트, 나트륨 카르복시-메틸셀룰로오스 등급, 카르보머 또는 수산화알루미늄을 포함한다. 위에서의 부유를 증진시키기 위해서, 제제는 또한 나트륨 하이드로겐 카르보네이트를 포함한다.
- <109> 제제중의 폴리머의 양은 10 내지 50%, 바람직하게는 15 내지 40%, 가장 바람직하게는 20 내지 30%일 수 있다.
- <110> 나트륨 하이드로겐 카르보네이트의 양은 폴리머 양의 10 내지 30%, 바람직하게는 20%일 수 있다.
- <111> 위에서 아세트알데하이드를 국소적으로 결합시키는 제제는 정제 또는 과립 제제일 수 있으며, 여기서, 아세트알데하이드-결합 물질은 요구된 충전제와 혼합되고, 그 후에, 결합제로서 장용성 폴리머를 사용함으로써 과립화된다. 사용된 결합제는 어떠한 공지된 장용성 폴리머, 바람직하게는 용액 pH 6 내지 7의 폴리머이고, 가장 바람직하게는, 폴리머는 상품명 유드라지트 L 및 유드라지트 S로 공지된 어떠한 메타크릴레이트 유도체이다. 제제중의 장용성 폴리머의 양은 바람직하게는 2 내지 5%, 가장 바람직하게는 3 내지 4%이다.
- <112> 위에서 아세트알데하이드를 국소적으로 결합시키는 제제는 아세트알데하이드-결합 물질 외에 나트륨 알기네이트, 수산화알루미늄, 나트륨 하이드로겐 카르보네이트, 및 물을 포함하는 액체 제제, 즉, 혼합물일 수 있다. 전체 제제중의 물의 양은 70 내지 90%, 가장 바람직하게는, 약 75 내지 85%이다. 제제중의 나트륨 알기네이트의 양은 바람직하게는 2 내지 10%, 가장 바람직하게는 약 5%이며, 수산화알루미늄의 양은 바람직하게는 5 내지 15%, 가장 바람직하게는 약 10%이다.
- <113> 과립을 포함하는 제제의 상대적인 조성은, 예를 들어, 다음과 같을 수 있다:
- <114> 아세트알데하이드-결합 물질 60부
- <115> 키토산 10 내지 40부
- <116> 칼슘 하이드로겐 포스페이트 0 내지 30부
- <117> 액체 제제의 상대적인 조성은, 예를 들어, 다음과 같을 수 있다:
- <118> 아세트알데하이드-결합 물질 10부
- <119> 나트륨 알기네이트 2 내지 10부
- <120> 수산화알루미늄 5 내지 15부
- <121> 나트륨 하이드로겐 카르보네이트 1 내지 2부
- <122> 물 70 내지 80부
- <123> "아세트알데하이드-결합 화합물(들)"은 하나 이상의 자유(free) 설프히드릴 및/또는 아미노기, 바람직하게는 하나 이상의 설프히드릴 및 아미노기(들), 가장 바람직하게는 서로 아주 근접된 (1,2- 또는 1,3-이치환된 아미노티올)을 함유하는 화합물(들)을 의미한다. 설프히드릴기 대신 설프기가 사용될 수 있다. "화합물"은 하나 이상의 화합물을 나타내는데 사용될 수 있다. 또한 하나 이상의 SH- 기(들) 또는 하나 이상의 아미노기(들)을 포함하는 화합물은 적합한 농도에서 작용한다.
- <124> "아세트알데하이드의 결합"은 바람직하게는 아세트알데하이드와 자유 설프히드릴 및/또는 아미노기를 지닌 화합물 사이의 화학적 반응을 나타내며, 여기서, 아세트알데하이드는 "아세트알데하이드-결합 물질"과 함께 더 큰 분자를 형성하고, 물이 그러한 반응에서 형성될 수 있다. 설프히드릴기 대신 설프기가 사용될 수 있다. 예를 들어, 시트테인과 반응하는 경우에, 아세트알데하이드는 그 자체가 설프히드릴과 아미노기 둘 모두에 결합하고, 2-메틸-L-티오아졸리딘-4-카르복실산 및 물을 형성시킨다. 아세트알데하이드는 그 자체가 대부분의 어떠한 단백질의 아미노기에 결합하여, 슈프 염기(Schiff's base) 또는 2-메틸-이미다졸 고리가 형성된다.
- <125> 본 발명에 따르면, 화학적 결합에 의해서 아세트알데하이드로부터 얻은 화합물은 유기체에 안전하다.

<126> 유기체중의 아세트알데하이드와 결합하는 적합한 화합물은 또한 하기 화학식(I)의 화합물을 포함한다:



<127>

<128> 상기 식에서,

<129> R¹은 수소 또는 탄소수 1 내지 4개의 알킬기이고;

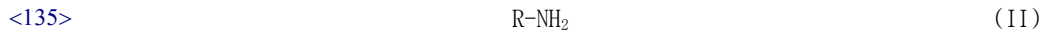
<130> R²는 설프히드릴 또는 설프온기이고;

<131> n은 1, 2, 3, 또는 4이다.

<132> 본 발명의 범위는 화학식(I)의 화합물의 염, 특히, 약제학적으로 허용되는 염, 더욱 특히 수용성 염을 포함한다.

<133> 본 발명의 범위는 시스테인과 유사한 방법으로 아세트알데하이드와 결합할 수 있는 화학식(I)의 화합물의 유도체, 특히, 약제학적으로 허용되는 유도체, 더욱 특히, 수용성 유도체를 포함한다.

<134> 하기 화학식에 따른 물질이 아세트알데하이드와 결합할 수 있다:



<136> 상기 식에서,

<137> R은 단백질(예, 헤모글로빈, 알부민, 또는 투블린)으로부터 유도된다.

<138> 화학식(II)에 따른 화합물과 아세트알데하이드와의 반응에서, 화학식(III)에 따른 쉬프트 염기가 형성된다.



<140> 상기 식에서,

<141> R은 단백질(예, 헤모글로빈, 알부민, 또는 투블린)으로부터 유도된다.

<142> 아세트알데하이드와 적합하게 결합하고 자유 설프히드릴 및/또는 아미노기(설프히드릴기 대신 설프온기가 사용될 수 있다)를 함유하는 아미노산 또는 그 밖의 화합물 또는 이의 염은, 예를 들어, 하기 화합물을 포함한다:

<143> L-시스테인,

<144> D-시스테인,

<145> 시스틴(cystine),

<146> 시스테인산,

<147> 시스테인 글리신,

<148> 트레오 또는 에리스로-β-페닐-DL-시스테인,

<149> β-테트라메틸렌-DL-시스테인,

<150> 메티오닌,

<151> 세린,

<152> D-페니실아민 또는 N-말단을 지닌 이의 디펩티드,

<153> 말단 시스테인을 지닌 펩티드 또는 단백질,

<154> 세미카르바지드(semicarbazide),

<155> 글루타티온,

- <156> 환원된 글루타티온,
- <157> β-메르캅토에틸아민,
- <158> D,L-호모시스테인,
- <159> D,L-호모시트테인산,
- <160> N-아세틸시스테인,
- <161> L-시스테인-β-알라닌,
- <162> β-β-테트라메틸렌-DL-시스테인,
- <163> 시스테인-글리신,
- <164> 메르캅토에틸글리신,
- <165> 트레-(5)-β-페닐-DL-시스테인,
- <166> 에리스로-β-페닐-DL-시스테인,
- <167> 시스테인 하이드로클로라이드,
- <168> 티아민하이드로클로라이드,
- <169> 소듐메타비설파이트,
- <170> 아르기닌,
- <171> 글리신,
- <172> 라이신,
- <173> 염화암모늄,
- <174> 1,4-디티오프레이톨,
- <175> 메르캅탄.
- <176> 본 발명의 조성물에 크롬, 비타민 B12, A-, D-, E-, C-비타민, 니아신, 비오틴, 티아민, B2-, B5-, B6-비타민 및 엽산 및 미량 성분, 예컨대, 크롬, 망간, 셀레늄, 아연 및 철을 포함하는 군으로 부터 선택된 물질중 하나 이상을 첨가하는 것이 유리하다.
- <177> 그러나, 비독성이고 사람 소비에 적합한 이들 아세트알데하이드-결합 화합물만이 본 발명에 따른 조성물에 적용될 수 있다. 이들 화합물은 사용된 양에서 건강에 위험을 유발하지 않아야 한다.
- <178> 시스테인 및 그의 유도체가 본 발명에 따른 목적에 특히 적합하다. 본 발명에 따라 사용하기에 가장 적합한 아미노산은 L- 및 D-시스테인, 시스테인으로 전환되는 화합물 또는 L-시스테인 또는 D-시스테인과 동일한 방식으로 작용하는 화합물, 시스테인의 유도체 또는 염, 특히 수용성 유도체 또는 염을 포함한다. 가장 바람직한 화합물(들)은 L-시스테인 및 D-시스테인 외에, D-페니실아민, β-메르캅토에틸아민 및 N-아세틸시스테인, 시스테인으로 전환되는 화합물, 또는 아세트알데하이드와 결합할 수 있는 이들 화합물의 염 또는 구조 유사체를 포함한다. 가장 바람직한 화합물은 L-시스테인 및 그의 염이다.
- <179> 본 발명의 조성물에 첨가되며 아세트알데하이드와 결합하기에 유용한 화합물은 또한 레시틴이다.
- <180> 사람 구강, 식도, 위, 소장 및 대장에서의 "아세트알데하이드의 유해/발암 함량"은 타액 또는 장의 내용물의 20 내지 800 μmol/l이며, 약 20 내지 50 μM 만큼 낮은 함량은 세포수준에서 발암성 돌연변이를 유발시킨다. 따라서, 이들 부위에서 제로(0) 농도 아세트알데하이드를 추구하는 것이 추천된다.
- <181> 조성물을 사용하지 않는 경우 보다 기본적으로 더 낮게 아세트알데하이드 함량을 유지시키는 것은 본 발명의 설명에 따른 조성물을 사용하지 않는 경우에 비해서 20%이상, 바람직하게는 40%이상, 가장 바람직하게는 60%이상 낮은 수준으로 유지됨을 의미한다.
- <182> 사람 구강, 식도, 위, 소장 및 대장에서의 그러한 아세트알데하이드의 유해/발암 함량은 알코올 음료, 특히 강한 알코올 음료, 또는 알코올 함유 식품의 소비와 연관되는 경우, 흡연의 결과, 아세트알데하이드를 함유한

제품을 소비하는 경우, 특히 위축성 위염 또는 무위산성 위를 지니는 사람의 경우에 얻어질 수 있다.

- <183> "알코올 음료"는 에탄올-함유 음료이고, 이들의 에탄올 함량은 0.7용적% 내지 84용적% 범위이다.
- <184> "알코올 함유 식료품"은 0.7% 이상의 에탄올을 함유하는 식료품을 나타낸다. 그러한 식료품은, 예를 들어, 발효 주스 또는 프리저브(preserve), 또는 소량의 알코올과 함께 보존된 식료품, 패스트리(pastry), 젤리, 및 리큐어(liqueur) 또는 알코올을 함유하는 대응 제품으로 양념된 무스(mousse)일 수 있다.
- <185> "아세트알데하이드 포함 식료품"은 아세트알데하이드를 함유하는 식료품을 나타낸다. 아세트알데하이드는 발효와 연관되어 생성되는 에탄올을 지닌 식료품, 예컨대, 맥주, 사이더, 와인, 자가 제조 맥주, 및 그 밖의 알코올 음료 뿐만 아니라, 많은 주스에서 얻어진다. 특정의 식료품, 예컨대, 일부 유제품에서, 아세트알데하이드는 보존 목적으로, 및 향을 넣기 위해서 사용되거나, 그러한 아세트알데하이드는 미생물 활동에 의해서 제품에서 형성된다. 예를 들어, 당 함유 주스 또는 당-함유 식품은 일반적으로 미생물의 식품 기질을 제공한다. 고농도의 아세트알데하이드가, 예를 들어, 발효 유제품, 예컨대, 요거트에서 형성된다. 요거트를 제조하는데 사용된 미생물은 요거트에 아세트알데하이드를 생성시킨다. 알코올 음료와 관련하여, 셰리(sherry) 및 칼바도스 사과주(Calvados)는 특히 다량의 아세트알데하이드를 함유한다.
- <186> 본 발명에 따른 조성물의 사용은 가벼운 알코올 음료를 즐기거나 소량의 알코올을 함유하는 식료품을 소비하는 경우에도 유익할 수 있다.
- <187> 본원에서 사용된 용어 "알코올 음료의 소비와 연관되는 경우"는 알코올을 즐기기 시작한 시점부터 알코올이 더 이상 혈액에 존재하지 않을 때까지의 기간을 나타낸다.
- <188> 본원에서 사용된 용어 "흡연의 결과로"는 흡연을 시작한 시점부터 흡연이 중지된 때까지의 기간을 나타낸다.
- <189> 본원에서 사용된 용어 "식사와 관련하여"는 식사 전, 식사 동안 및 식사 후의 시간을 나타낸다.
- <190> 본 발명의 한 가지 바람직한 구체예에 따르면, 본 발명의 조성물은 위에서 암을 발병시킬 위험이 증가된 사람에게 투여된다. 이들 부위에 존재하는 아세트알데하이드는 본 발명에 따른 조성물을 사용함으로써 식사 동안 또는 식사 후에 상기 조성물을 소모하여 무해한 형태로 국소적으로 결합될 수 있다.
- <191> 또한, 본 발명에 따르면, 약물 치료의 효율은 치료진단의 원리를 이용함으로써 향상된다. 치료진단의 주된 사항(치료 특이적 진단)은 의사가 진행하고자 하는 치료에 최상의 후보인 환자를 확인하는 것을 도움으로서 약물 치료의 효율을 향상시키는 것이다. 또한, 치료진단의 채택은 치료가 적절하지 않은 환자에 대한 불필요한 치료를 배제시켜서 그들 환자에 대한 상당한 약물 비용 절감효과를 얻을 수 있다.
- <192> 본 발명의 한 가지 바람직한 구체예에 따르면, 본 발명의 조성물은 위축성 위염 또는 무위산성 위를 지니는 사람에게 투여된다.
- <193> 특히, 본 발명의 조성물은 펩시노겐 I, 펩시노겐 II, 펩시노겐 I/펩시노겐 II 비율, 및 가스트린-17B(급성) 및 가스트린-17S(자극됨)를 포함하는 군으로부터 선택된 위축성 위염의 바이오마커중 하나 이상의 기준 범위를 벗어난 값 또는 컷-오프 값을 지니는 사람에게 투여된다. 또한 높은 HPAB(헬리코박터 파일로리 항체) 값은 위축성 위염의 발병 위험을 나타낸다. 바이오마커를 시험하는 적합한 방법 및 키트는 시판중인 가스트로패널® (GastroPanel®)이며, 시험 및 소프트웨어가 이의 사용을 지지하고 있다(www.biohit.com/gastropanel, www.biohit.com/gastrosoft). 체부(corpus), 전체 위의 점막 및 전정부(antrum)의 위축성에 대한 스크리닝 방법이 US 6,696,262호에 기재되어 있다.
- <194> 가스트로패널® 시험은 혈액중의 4 가지의 바이오마커를 측정한다: 펩시노겐 I 및 II, 가스트린-17 및 헬리코박터 파일로리 항체. 가스트로패널® 시험 및 그 결과를 해석하는 가스트로소프트® (GastroSoft®) 소프트웨어는 소화불량, 헬리코박터 감염증 및 위축성 위염 및 관련된 위험(위암, 비타민 B12 결핍 및 소화성 궤양 질환)을 앓고 있는 환자의 진단 및 치료에서 기초 시험 및 추후 시험으로 사용하기 위해서 개발되었다. 펩시노겐 I 및 II, 가스트린-17 및 헬리코박터 파일로리 항체의 기준 범위 밖의 값 또는 컷-오프 값을 지니는 위축성 위염이 발병할 위험을 지니는 것에 대해서 스크리닝된 환자(표 1 참조)가 본 발명의 아세트알데하이드-결합 물질을 포함하는 조성물을 투여받음으로써 치료된다.
- <195> 가스트로패널® 시험이 정상 결과를 나타내는 경우, 진단은 기능성 소화불량 또는 위 점막과 관련되지 않은 다른 질환이다. 시험은 헬리코박터 파일로리 감염증, 위축성 위염 및 이의 위치(체부, 전정부 또는 둘 모두)를 진단한다. 이들 진단 외에, 가스트로소프트® 소프트웨어는 또한 위의 체부의 위축성 위염과 관련된 위험(위암

및 비타민 B12 결핍) 및 전정부의 위축성 위염과 연관된 위험(위암 및 소화성 궤양 질환)을 경고한다. 가스트로소프트® 보고서는 또한 위식도 역류 질환의 위험을 나타낸다. 필요한 경우, 보고서는 추가의 시험, 예컨대, 위내시경 및 생검 표본 시험 뿐만 아니라, 비타민 B12 및 호모시스테인(homocysteine) 측정을 추천한다(표 2 참조).

- <196> 펩시노젠 I 값의 기준 범위는 30 내지 120 $\mu\text{g}/\text{l}$ 이고, 펩시노젠 II 값의 기준 범위는 3 내지 10 $\mu\text{g}/\text{l}$ 이고, PGI/PGII 비의 기준 범위는 3 내지 20이고, 가스트린 17S(자극됨) 값의 기준 범위는 5 내지 30pmol/1이고, 가스트린 17B (패스트)에 대한 기준범위는 2 내지 10pmol/1이고, HPAB에 대한 기준 범위는 0 내지 30EIU이다.
- <197> 바이오마커에 대한 전형적인 컷-오프 값은 펩시노젠 I 30 $\mu\text{g}/\text{l}$, 펩시노젠 II 3 $\mu\text{g}/\text{l}$, PGI/PGII 비율 3, 가스트린-17S(자극시) 값 5 pmol/1, 가스트린-17B(공복시) 2pmol/1 및 HPAB 30EIU를 포함한 군으로부터 선택된다.
- <198> 펩시노젠 I 값이 낮으면, 이는 하한치에 가깝거나 기준 범위 30 내지 120 $\mu\text{g}/\text{l}$ 의 아래에 해당하는 것이다. 하한치에 가깝다는 표현은 전형적으로 하한치 +/- 5를 의미한다. 펩시노젠 II 값이 낮으면, 이는 하한치에 가깝거나 기준 범위 3 내지 10 $\mu\text{g}/\text{l}$ 의 아래에 해당하는 것이다. 하한치에 가깝다는 표현은 전형적으로 하한치 +/- 1를 의미한다. PGI/PGII 비율이 낮으면, 이는 하한치에 가깝거나 기준 범위 3 내지 20의 아래에 해당하는 것이다. 하한치에 가깝다는 표현은 전형적으로 하한치 +/- 0.5를 의미한다. 가스트린 17B(공복시) 값이 높다면, 이는 하한치에 가깝거나 기준 범위 2 내지 10pmol/1의 아래에 해당하는 것이다. 하한치에 가깝다는 표현은 전형적으로 하한치 +/- 0.5를 의미한다. 가스트린 17S(자극시) 값이 높다면, 이는 하한치에 가깝거나 기준 범위 5 내지 30pmol/1의 아래에 해당하는 것이다. 하한치에 가깝다는 표현은 전형적으로 하한치 +/- 2를 의미한다. HPAB가 높다면, 이는 상한치에 가깝거나 기준치 0 내지 30 EIU의 상한치 초과를 나타내는 것이다. 상한치에 가깝다는 표현은 전형적으로 상한치 +/- 3을 의미한다.
- <199> 펩시노젠 I 및 II 및 이들의 비율은 위의 체부에서의 위축성 위염에 대한 바이오마커로서 작용한다. 7가지 중 5 가지인 펩시노젠 I 그룹으로부터의 효소 펩신의 초기 단계는 위의 체부내의 주 세포 및 위의 넥(neck)에서의 점액 분비 세포에서만 생성된다. 나머지 둘은 펩시노젠 II 그룹을 형성하며, 이는 전체 위의 샘에서 생성되며, 또한 상부 십이지장의 브루너샘에서 약간 생성된다. 혈장 샘플(기준 범위 30 내지 120 $\mu\text{g}/\text{l}$) 및 펩시노젠 I 대 II 비율(기준 범위 3.0 초과)에서 검출된 펩시노젠 I의 농도가 낮으면 낮을 수록 위축성 위염은 더 심각하다[참조: Zagari et al. 2002, Sipponen et al. 2001, 2002, Vaananen et al. 2003, Pasechnikov et al. 2005, Nurgalieva et al. 2005, DiMario et al. 2005]. 체부 위축성은 체부 위암의 위험을 증가시키고[참조: Varis et al. 2000, Uemura et al. 2001, Zagari et al. 2002], 비타민 B12 결핍을 초래한다[참조: Sipponen et al. 2003]. 수년에 걸친 진행성 비타민 B12 결핍은 대뇌 및 말초 신경계의 영구적인 손상을 초래하여, 예를 들어, 치매, 우울증 및 다발성신경병증을 유도할 수 있다. 비타민 B12 결핍은 또한 체내의 호모시스테인의 농도를 감소시킬 수 있으며, 이는 죽상경화증, 졸중 및 심장발작의 독립적인 위험 인자인 것으로 교시되고 있다.
- <200> 위액중 한 성분은 염산(HCl)이고, 이는 위의 체부의 체벽, 또는 산분비세포(oxyntic cell)의 분비 생성물이다. HCl을 분비하는 위의 능력은 체벽 세포수에 거의 선형으로 관련되어 있는 것으로 공지되어 있다[참조: Yao et al. 2003, Samuelson et al. 2003]. 산 분비는 체벽 세포의 세관막에 위치한 H+/K+ ATPas 또는 프로톤 펌프의 작용에 의존한다. ATPas와 비-경쟁적으로 결합하고 이를 불활성화시켜서 산 분비의 강한 억제제를 유도하는 몇 가지 약물이 개발되었다. 오메프라졸(Omeprazole(프릴로섹: Prilosec))은 ATPase상의 두 시스테인에 공유결합하여 이의 비가역적 불활성화를 유도하는 산-활성화된 프로드러그이다. 라노소프로졸(lansoprazole (Prevacid)), 에소메프라졸(esomeprazole (Nexium)), 라베프라졸(rabeprazole (Aciphex)) 및 판토프라졸(pantoprazole (Protonix))을 포함한 다른 프로톤 펌프 억제제(PPI)가 유사한 방식의 작용을 한다[참조: Hellstrom et al.2004, Sachs et al 1994, Shamburek et al. 1992, Welag et al. 2003]. 가스트린-17의 존재는 위의 체벽 세포를 자극하여 염산(HCl)/위산을 분비시킨다. 가스트린 및 염산은 정상 위 생리의 본질적 역할인 공지된 피드백 조절 메커니즘을 형성한다[참조: Schubert 2004; Modlin et al. 1997].
- <201> 아미드화된 가스트린-17, 펩티드 호르몬은 위의 전정부의 위축성 위염에 대한 바이오마커이다. 생리학적으로, 가스트린-17은 가스트린의 가장 중요한 단편중 하나이다. 가스트린(14, 17 및 34 아미노산으로 이루어진 펩티드)은 G 세포에서 형성된다. G 세포는 위의 전정부의 샘상피(glandular epithelium) 및 십이지장 점막에서 발견된다. 전정부의 G 세포에 의해서 생성된 아미드화된 가스트린-17의 혈중 농도는 전정부의 위축성이 더 심각해짐에 따라서 점점 감소한다[참조: Zagari et al. 2002, Vaananen et al. 2003, Pasechnikov et al. 2005, Sipponen et al. 2001, 2003, Nurgalieva et al. 2005, DiMario et al. 2005]. 환자가 헬리코박터 파일로리 감염증에 의해서 유발된 위의 전정부의 위축성 위염을 지니는 경우, 가스트린-17의 공복시 값은 낮다(2pmol/1).

이러한 경우에, 위의 점막층의 가스트린 17 분비 G 세포의 수는 감소되건, 세포들은 완전히 사라진다(심각한 위축증:severe atrophy). 공복시 낮은 또한 위에서의 산 분비가 높은 경우에 감소할 수 있다.

<202> 위산(HCl)은 전정부의 G 세포로부터의 가스트린-17의 분비를 억제하여 혈장중의 가스트린-17의 농도를 감소시킨다. 헬리코박터 파일로리 감염증 없이 2.0pmol 미만의 공복시 가스트린-17에 의한 환자는 위식도역류 질환 및 그 합병증, 바렛식도(Barrett's esophagus)의 위험에 있을 수 있다. 이러한 위험은 가스트린-17이 1.0pmol/l 이하인 경우에 더욱 심각할 것이다(Sipponen 2005).

<203> 필요한 경우, 전정부의 가능한 위축성 위염은 공복시 가스트로패널 시험에 추가로 혈장중의 단백질-자극된 가스 트린-17의 농도를 측정함으로써 확인되거나 배제될 수 있다. 따라서, 가스트린-17의 낮은 공복시 농도가 전적 으로 높은 산의 분비에 기인하는 환자로부터의 전정부에서의 위축성 위염을 지닌 환자를 구분하는 것이 가능하다. 전정부가 위축되지 않으면, 단백질 자극[참조: www.biohit.fi / Service laboratory / Sampling instructions or www.biohit.com / Diagnostics / Instructions for the Collection of Blood Samples for the GastroPanel Examination]은 전정부 G-세포에서의 가스트린-17의 생성을 증가시켜서 혈중 가스트린-17의 양 을 증가시킨다(5.0pmol/l 이상). 단백질 자극된 가스트린-17 농도가 5.0 pmol/l미만이고, 환자가 헬리코박터 파일로리 감염증을 지니며, 환자는 전정부 점막의 위축 및 위암 및 소화성 궤양 질환의 후속된 위험을 지닐 가 능성이 아주 높다.

<204> 미국특허 제6,696,262호는 펩시노겐 I 및 가스트린-17 농도를 정량적으로 측정하는 것을 기초로 한 위축성 위염 의 스크리닝 방법을 개시하고 있다. 상기 특허는 또한 헬리코박터 파일로리 감염증의 존재를 검출하는 면역검정 을 개시하고 있다.

<205> 가스트로패널® 파라미터에 대한 해석은 표 1에 의해서 제공된 일반적인 정보에 따라서 예상된 범위를 기초로 하여 수행될 수 있다(추가 정보, 가스트로소프트®)

<206> 표 1. 상이한 경우에 가스트로패널 파라미터가 나타내는 성향

	PGI	PGII	PGI/II	G17B	G17S	HPAB
위축성 체부 위염	저		저	고		
위축성 전정부 위염				저	저	고
위축성 전정부/체부 위염	저	저		저	저	
비위축성 위염		고				
비위축성 위염, 헬리코박터 파일로리 감염증		고				고
위장관역류 질환 (GERD)				저		

<207>

<208> 표 2. 담당의의 "시험-및-처리" 전략을 위한 가스트로패널 시험 및 ¹³C-요소 호흡- 또는 대변 항원 검사에 의해서 제공된 데이터 요약. 확률론적 가스트로소프트 프로그램은 환자에 대한 보고서 및 연속된 시험에서의 상이한 조건의 확률에 대한 그래프를 제공한다. 가스트로소프트에 의해서 생성된 보고서는 위내시경 및 생검시험의 결과와 함께 가스트로패널 시험의 결과를 비교하는 임상 연구를 기초로 한다(www.biohit.com/gastrosoft).

<209> 시험 및 처리 전략의 심각한 의학적 및 도덕적 문제는 ¹³C-요소 호흡- 또는 대변 항원 시험을 가스트로패널 시험 으로 대체함으로써 간단하게 및 경제적으로 해결될 수 있다(www.biohit.com/gastropanel).

<210>

초기 단계에...	가스트로소프트 보고서	¹³ C-요소 호흡 시험 또는 대변 항원 시험
진단		

기능성 대 기질적 소화불량 가스트로패널이 위점막이 건강한 것으로 나타내는 경우 소화불량 질환은 종종 기능적 소화불량 또는 위점막과 연관되지 않은 또 다른 질환에 의해서 야기된다 헬리코박터 파일로리 감염증(위염) 위축성 위염(손상된 및 심각한 기능부진 위점막) 및 위의 체부 또는 위의 전정부 또는 둘 모두에 점막에 영향을 주는 다른 조건의 가능성(정상, 위염 또는 위축성 위염)	예 예 예	아니오 용이하지 않음(1) 아니오
위험(위축성 위염과 관련)		
위암 비타민 B12 결핍 소화성 궤양 질환	예 예 예	예/아니오(2) 아니오 예/아니오(2)
위험		
위식도역류 질환 및 바렛식도	예 예	아니오 아니오
필요한 경우, 추천		
위내시경 및 생검 시험	예	아니오
헬리코박터 파일로리 감염증의 치료 비타민 B12 및 호모시스테인의 측정 이어진 모니터링 시험 위축성 위염의 유발 헬리코박터 파일로리 감염증의 치유 위축성 위염의 치유	예 예 예 예 예	예/아니오(4) 아니오 아니오 예 아니오

- <211> (1) ¹³C-요소 호흡- 및 대변 항원 시험은 환자가 위축성 위염(위암 및 소화성 궤양 질환 및 비타민 B12 결핍 및 그와 관련된 질환, 예컨대, 치매, 우울증 및 다발성신경질환 뿐만 아니라 죽상경화증, 졸중 및 심장 발작), MALT 림프종, 또는 소화성 궤양 출혈(bleeding peptic ulcer)을 지니는 경우 또는 환자가 현재 항생제 또는 PPI 를 투여받는 경우에 거짓 네거티브 결과를 나타낸다.
- <212> (2) 위암의 위험은 체부, 전정부 또는 둘 모두에서 위축성 위염 없이 아주 낮다. 그러나, 일부의 경우에, 조직학적 관찰 가능한 위축성 위염 없는 헬리코박터 파일로리 감염증이 위암 및 소화성 궤양 질환과 연관될 수 있다.
- <213> (3) 체부 위축성을 지닌 소화성 궤양 질환이 없다(산 없음, 궤양 없음)
- <214> (4) 헬리코박터 파일로리-연관된 위축성 위염의 유발이 모니터링되는 경우, 환자는 적절한 시간에 표적된 안전 치료가 제공될 수 있다. 따라서, 약물의 필요 및 비용 및 약물의 부작용은 감소될 수 있다. 환자가 소화성 궤양 질환으로 진단되는 경우(위 또는 식도 궤양), 헬리코박터 파일로리 감염증이 치료되어야 한다(5). 환자가 위축성 위염을 지니는 경우에도 또한 치료되어야 한다. 환자 및 의사는 다른 이유, 예를 들어, 환자의 친족이 위축성 위염으로 진단되는 경우에 박멸 치료에 동의할 수 있다.
- <215> (5) 보도 자료: The 2005 Nobel Prize in Physiology or Medicine, 3 October 2005 jointly to Barry Marshall and J. Robin Warren for their discovery of "the bacterium Helicobacter pylori and its role in gastritis and peptic ulcer disease": - "건강한 캐리어로부터 헬리코박터 파일로리를 박멸하는 항체의 무차별 사용은 이들 중요한 약물에 대한 박테리아 내성과 함께 심각한 문제를 유도할 수 있다. 따라서, 헬리코박터 파일로리에 대한 치료는 명확한 위산 또는 식도 궤양 질환 없는 환자에서 제한적으로 사용되어야 한다" <http://nobelprize.org/medicine/laureates/2005/press.html>.
- <216> 위의 위축성 위염의 진단 및 치료는 하기 실시예에 의해서 예시될 수 있다:
- <217> 진단 및 치료 또는 진단 치료(즉, 치료 특이적 진단)
- <218> 체부의 위축성 위염에서, 펩시노젠 I의 농도 및 펩시노젠 I/II 농도의 비율이 감소한다. 또한, 체부는 피드-백 조절 메카니즘 때문에 위축성 위염에 기인하여 산(HCl)을 분비하지 않기 때문에, 가스트린-17(G-17)의 농도는 감소한다.

- <219> 사람이 컷-오프 값 또는 기준 범위에 비해서 낮은 펩시노젠 I 값, 낮은 펩시노젠 I/펩시노젠 II 비율 및 높은 가스트린-17(특히, 공복시 G 17B) 값을 지니는 경우, 사람은 가장 빈번하게는 헬리코박터 파일로리 감염증에 기인하여 및 드물게는 자가면역질환에 기인하여 체부에서의 위축성 위염을 지녀서 무위산성 또는 저산성 위 및 위에서의 미생물에 의한 아세트알데하이드의 생성을 유도하는 것으로 진단된다.
- <220> **치료**
- <221> 아세트알데하이드-결합 화합물의 효과적인 양을 함유하는 조성물이 사람에게 두어진다. 적합한 양은 식사와 관련하여, 바람직하게는 식사 전에, 식사 동안 또는 식사 후에 일일 2회 전형적으로는 100 내지 200mg L-시스테인을 포함하는 조성물일 수 있다.
- <222> 치료의 효과는 펩시노젠 I, 펩시노젠 I/II, 및 가스트린-17의 농도를 후에 시험함으로써 모니터링될 수 있다. 모니터링에 적합한 시간은 치료가 시작된 후 4주 및 8주 또는 의사의 계산에 따를 수 있다.
- <223> 진단 및 시험은 시판중인 가스트로패널® 시험 키트로 수행될 수 있다.
- <224> **무위산성 위**
- <225> 산 억제 약물이 서구사회에서 종종 장시간 동안 및 일부 환자의 경우에 연속적으로 광범위하게 사용된다. 다양한 생리학적 실험 및 소규모 환자 샘플에서, 산 억제 약물은 혈청 가스트린에 영향을 주어 펩신의 위액내로 생성시키고 펩시노젠을 혈액중에 생성시키는 것으로 밝혀졌다[참조:Gillen et al, 1999; Qvigstad & Waldum, 2004; Festen et al., 1984; Iwao et al., 1995; Brunner et al., 1995; Schumann & Massarat, 1991; Stoschus et al., 1998; Fraser et al., 1993; Ohsawa et al., 2002; Lazzaroni et al., 1992; Sanduleanu et al., 1999]. 본 발명자들의 최근 연구에 따르면, 제산제/알기네이트, H2RA' 및 PPI's의 사용이 매일의 임상 실실에서 가스트로젠-17(G-17) 및 펩시노젠의 혈청 수준에 어떻게 영향을 주는지를 시험하였다.
- <226> PPI's, H2RA's 및 제산제/알기네이트는 산 분비 및 위내 산성에 영향을 주며 그로인해서 정상 위 생리에 영향을 준다. 본 발명자들은 북 스웨덴으로부터의 대규모 성인 무작위 집단 샘플에서 가스트린-17(G-17) 및 펩시노젠 (PGI 및 PGII)의 혈청 수준에 대한 이들 약물의 효과를 시험하였다. 샘플(n=1000, 평균 연령 50.4, 범위 20 내지 80)을 내시경검사하고 샘플하였으며, 모든 대상자는 마지막 주 동안 또는 마지막 3 개월 동안 산 억제 약물의 질문서를 모두 충족시켰다(무: 제산제/알기네이트; H2RA's 또는 PPI's). 바이오마커에 의해서 정상 위 점막(헬리코박터 파일로리가 없고, 위염이 없으며, 위축성 위염이 없음)을 지닌 모든 대상자(n=590)가 혈청 G-17B 및 PGI 및 PGII(및 PGI/PGII 비율)의 공복시 수준에 대해서 산 억제 약물의 영향에 대해 분석되었다.
- <227> G-17 또는 펩시노젠의 혈청 수준은 제산제/알기네이트 또는 H2RA의 사용자와 약물의 사용하지 않은 자들 사이에 차이가 없었다. 반면, 공복시 혈청 G-17, PGI 및 PGII의 평균 및 중간 수준은 약물을 사용하지 않은 자들에 비해서 PPI 사용자들에서 현저하게 (P<0.001; 비-파라메타 시험) 더 높았다. G-17, PGI 및 PGII의 평균 및 중간 수준은 약물을 사용하지 않은 자들의 평균 및 중간 수준에 비해서 PPI 사용자들에서 약 2배 (마지막 (이전의) 주 또는 마지막 3 개월 동안 PPI를 사용한 자들에서 둘 모두에서)였다. 반면, PGI/PGII의 비율은 PPI 사용자와 약물을 사용하지 않는 자들, 또는 제산제/알기네이트 또는 H2RA's를 사용한 자들 사이에 유사하였다. PPI를 사용한 대상자들 중에, 펩시노젠의 혈청 수준은 G-17의 혈청 수준과 양성적으로 상호 관련되었다. 결과는 표 3 및 표 4에 기재되어 있다.
- <228> PPI's를 사용하였지만 제산제/알기네이트 또는 H2RA's를 사용하지 않으면 이들 약물의 정상적인 사용자들에 비해서 혈청 G-17 및 펩시노젠의 공복시 수준이 현저하게 상승한다. 펩시노젠의 상승은 PPI 사용자들에서의 G-17의 증가와 연관되어 있다.
- <229> 본 발명의 발견은 특히 혈청 펩시노젠을 상승시키는 PPI의 작용 메커니즘이 영양 영향 단독이 아니라 위 체부로부터의 펩시노젠의 합성 및/또는 방출의 향상에 단지 기인함을 지지하고 있다. 펩시노젠의 혈청 수준은 대조군에 비해서 PPI 사용자들의 경우에 약 2 배만큼 높다. 혈청 펩시노젠의 이러한 두 배는 위에서의 산분비샘 또는 세포의 양의 두 배에 거의 기인하지 않을 수 있다.
- <230> 그러나, PPI의 장시간 사용은 체벽 세포 비대를 유발시킬 수 있고, 어떠한 사람의 고가스트린형증은 위 체부의 증식증 또는 비대증을 유도할 수 있다. 일부 초기 연구에서 Z-E 증후군은, PPI를 사용한 본 실험의 대상자들의 경우에서 그러했던 것과 같이, PGI 및 PGII 둘 모두의 증가된 혈청 수준에 특징이 있다는 것이 밝혀졌다[참조: Lamers et al 1988, Biemond et al 1994].
- <231> 표 3. 마지막 (이전) 주 동안 산 억제 약물을 사용하였거나 사용하지 않은 대상에서의 공복시 혈청 가스트린-17

및 펩시노겐의 평균 및 중간 값.

	무 약물 ; 대조군 N=463	제산제 1 주 N=29	H2RA 1 주 N=9	PPI 1 주 N=23
가스트린 -17 pmol/l				
평균 ±S.D.	5.0 ±11.3	3.8 ±3.4	3.0 ±3.3	24.7 ±66.4 ***
중간값	2.4	2.7	1.5	6.1
펩시노겐 I (PGI) µg/l				
평균 ±S.D.	88.8 ±33.2	91.0 ±42.4	92.3 ±20.0	216 ±90.3***
중간값	81.8	75.1	90.6	209
펩시노겐 II (PGII) µg/l				
평균 ±S.D.	7.2 ±3.6	8.5 ±7.1	6.7 ±1.9	14.5 ±7.5***
중간값	6.4	6.6	7.5	12.3
PGI / PGII 비율				
평균 ±S.D.	13.4 ±4.0	12.4 ±3.9	14.6 ±4.1	16.1 ±5.0**
중간값	13.3	12.5	14.6	16.0

대조군에 비해서 상당한 차이 ***($P < 0.001$), **($P < 0.01$). 비-파라메터 시험(Nonparametric test: Mann-Whitney U).

표 4. 마지막 (이전) 3 개월 동안 산 억제 약물을 사용하였거나 사용하지 않은 대상에서의 공복시 혈청 가스트린-17 및 펩시노겐의 평균 및 중간 값.

	무 약물 ; 대조군	제산제 3 개월	H2RA 3 개월	PPI 3 개월
	N=419	N=62	N=16	N=29
가스트린-17 pmol/l				
평균 ±S.D.	4.8 ±9.1	6.1 ±19.7	14.2 ±38	19.5 ± 59.7**
중간값	2.4	2.2	2.6	4.1
펩시노겐 I (PGI) µg/l				
평균 ±S.D.	90.3 ±35.6	84.5 ±34.3	82.9 ±22.3	182 ±95.9***
중간값	82.9	76.6	79.8	181
펩시노겐 II (PGII) µg/l				
평균 ±S.D.	7.3 ±3.8	7.4 ±5.4	7.5 ±3.2	12.3 ±7.5***
중간값	6.5	6.2	6.9	10.5
PGI / PGII 비율				
평균 ±S.D.	13.4 ±4.0	13.1 ±4.4	12.5 ±4.7	15.8 ±4.8**
중간값	13.3	12.6	13.0	15.9

<235>

<236> 대조군에 비해서 상당한 차이 ***($P < 0.001$), **($P < 0.01$). 비-파라메터 시험(Nonparametric test: Mann-Whitney U).

<237> 무위산성 또는 저산성 위의 진단 및 치료

<238> 위식도역류 질환 또는 헬리코박터 파일로리 감염증의 PPI (프로톤 펌프 억제제) 약물치료와 관련하여, 위의 점막의 기능은 변화한다. 이는 주로 가스트린-17, 특히 G-17B(공복시) 농도의 증가로서 발생된다. PPI에 의해서 유발된 산의 분비가 더 크게 감소하면 감소할수록 G-17 값은 더 높다. G-17의 농도의 현저한 증가는 무위산성 위를 나타내며, 이는 PPI 투약이 지속되는 한 유지된다. 또한, PGI 및 PGII 농도가 증가할 수 있는데, 이는 PGI 및 PGII를 분비하는 세포에 대한 직접적 PPI 자극 및/또는 분비 세포가 체부로 하여금 무산성(non-acid) 위에 산을 분비하여 상황을 보충하려고 하기 때문이다.

<239> 제산제 및 H2RA 투약이 식도 역류 질환의 치료를 위해 또한 사용된다.

<240> 인구내의 기준 범위와 비교하여 PPI, 제산제 또는 H2RA 투약의 결과로써 사람이 높은 가스트린-17 값, 높은 PGI 값 및 높은 PGII 값을 지니는 경우, 이러한 사람은 무위산성 위 또는 저산성 위를 지니거나 이를 지닐 위험이 있는 것으로 진단된다.

<241> 무위산성 또는 저산성 (HCl) 위는 구강 미생물의 성장을 위한 적합한 환경이다. 이러한 미생물은 당 및 탄수화물 함유 음식물로부터 에틸 알코올 및 아세트알데히드를 생성시킬 수 있다.

<242> 유효량의 아세트알데히드-결합 화합물(들)을 포함하는 조성물이 사람에게 투여된다. 적절한 양은 식사와 관련하여 바람직하게는 식사전, 식사 동안 또는 식사후에 하루 2회 전형적으로 100 내지 200mg의 L-시스테인을 포함하는 조성물일 수 있다.

<243> 치료 효과는 추후에 PGI, PGII 및 가스트린-17의 농도를 검사함으로써 모니터링될 수 있다. 모니터링을 위한 적절한 시점은 치료를 개시한 후 4주 및 8주째일 수 있다.

<244> 진단 및 검사는 시판되는 GastroPanel® 검사 키트에 의해 수행될 수 있다.

<245> 본 발명의 조성물

<246> 본원에서 아세트알데히드-결합 화합물(들)을 포함하는 조성물이라 함은 구강에서 아세트알데히드 (또는 일반적

으로 알데히드)와 결합하도록 의도되는 조성물을 또한 의미한다. 이러한 조성물은 본원에 기재된 아세트알데히드-결합 화합물(들)을 함유할 수 있고, WO 2006/037848에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 이러한 조성물은 저작성 정제, 구강정(buccal tablet), 설하정, 캔디, 파스틸(pastille), 로젠지(lozenge), 츄잉검 및 껌을 포함한다. 이러한 제제는 30분 이하 이내, 바람직하게는 15분 이하 이내, 전형적으로 10분 이하 이내에 알데히드-결합 물질을 방출하는 제제를 포함한다. 이러한 제제는 아세트알데히드 (또는 알데히드-결합) 물질을 1 내지 500mg, 바람직하게는 1 내지 300mg, 더욱 바람직하게는 1 내지 250mg, 그 보다 더 바람직하게는 1 내지 150mg으로 포함할 수 있다. 바람직한 구체예에 따르면, 제제는 1 내지 50mg, 바람직하게는 5 내지 30mg, 더욱 바람직하게는 5 내지 10mg, 전형적으로 10 내지 20mg, 적절하게는 1 내지 5mg 또는 1 내지 20mg을 포함할 수 있다.

<247> 본원에서 아세트알데히드-결합 화합물(들)을 포함하는 조성물이라 함은 장시간 작용성 제제로서 구강에서 아세트알데히드 (또는 일반적으로 알데히드)와 결합하도록 의도되는 조성물을 또한 의미한다. 이러한 제제는 본원에 기재된 아세트알데히드-결합 화합물(들)을 함유할 수 있고, WO 02/36098에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 이러한 조성물은 예를 들어 볼 또는 입술과 잇몸 사이에 위치할 수 있는 정제 또는 그 밖의 제제, 또는 구강에서 빨거나 씹는 제제를 포함할 수 있다. 이러한 제제는 아세트알데히드 (또는 알데히드-결합) 물질을 1 내지 500mg, 바람직하게는 50 내지 300mg, 더욱 바람직하게는 100 내지 200mg, 그 보다 더 바람직하게는 1 내지 250mg, 그 보다 더 바람직하게는 1 내지 150mg으로 포함할 수 있다. 한 가지 바람직한 구체예에 따르면, 제제는 1 내지 50mg, 바람직하게는 5 내지 30mg, 더욱 바람직하게는 5 내지 10mg, 전형적으로 10 내지 20mg, 적절하게는 1 내지 5mg 또는 1 내지 20mg을 포함할 수 있다. 구강 조건하에서, 15 내지 25mg의 화합물(들)이 1시간내에 방출될 수 있다.

<248> 본 발명의 그 밖의 적용분야

<249> 상기 기재된 방법에 의해, 예를 들어 GastroPanel® 검사 키트를 이용함에 의해 헬리코박터 파이로리 감염 또는 위식도 역류 질환의 위험이 있는 것으로 발견된 경우 그리고 환자가 이의 증상을 나타내는 경우, PPI 또는 위의 산도를 감소시키는 그 밖의 치료가 적절한 제제 (예를 들어, 캡슐, 정제, 과립, 분말)로서의 아세트알데히드-결합 조성물과 병용되는 것이 유리하다. 본 발명의 조성물 및 방법을 사용함으로써, 무위산성 또는 저산성 위에서 미생물에 의해 생성된 아세트알데히드는 무해한 아세트알데히드 복합체로 결합된다.

<250> 아세트알데히드-결합 화합물(들)을 포함하는 조성물은 섭취된 알코올 또는 미생물에 의해 생성된 알코올로부터 형성된 아세트알데히드와 결합하거나 이를 비활성화시킬 수 있으며, 이로써 암, 암에 걸릴 위험 및 숙취와 같은 단점을 감소시킬 수 있다. 본 발명의 조성물 및 방법은 PPI 또는 위의 산도를 감소시키는 치료에 기인하거나 체부의 위축성 위염에 기인하여 무위산성 위 또는 위에서 낮은 산도를 지니는 사람에게 특히 유리하다.

<251> 아세트알데히드-결합 화합물(들)을 포함하는 조성물은 대사 증후군과 관련하여 또한 사용될 수 있다. 대사 증후군을 지닌 사람은 전형적으로 굵은 허리선, 높은 트리글리세리드 수준, 높은 혈압, 낮은 (좋은(good)) HDL 콜레스테롤 수준 및 높은 혈중 글루코오스 수준을 지닌다. 크롬을 식품 보충제로서 사용하는 것이 높은 혈당 수준, 높은 콜레스테롤 수준 및 지방을 지닌 사람에게 유리할 수 있기 때문에, 대사 증후군의 하나의 원인은 크롬 결핍일 수 있는 것으로 제시되었다. 크롬은 탄수화물 및 단백질의 대사를 위해 필요하다. 크롬은 혈당 수준에 대해 영향을 미치고, 단맛에 대한 욕구를 감소시킨다. 따라서, 크롬을 본 발명의 조성물에 첨가하는 것이 유리하다. 크롬은 대사 증후군에 대해 유리한 효과를 미치고 단맛에 대한 욕구를 감소시킬 것인데, 이는 체중 및 식이를 조절하는 것을 돕는다.

<252> 위의 체부의 위축성 위염을 지닌 사람들의 절반은 예외적으로 낮은 비타민 B12 수준을 지닐 수 있고, 이들 중에서 적어도 절반은 동시에 증가된 혈청 호모시스테인을 지닐 수 있다. 비타민 B12 결핍은 신경퇴행성 장애, 예를 들어 치매, 우울증 및 다발신경병증에 대한 강력한 위험 인자이다. 비타민 B12의 결핍은 죽상경화증에 대한 독립적인 위험 인자인 고호모시스테인혈증(hyperhomocysteinemia), 뇌졸중 및 심장 마비에 대한 하나의 공통된 원인이다. 체부 위축 및 불량한 식이로 인해, 50세가 넘는 사람 중 15%가 비타민 B12 결핍의 예방가능한 유행병을 앓고 있다. 바이오마커에 대한 정례적 스크리닝, 예를 들어 GastroPanel® 스크리닝에 의한 체부 위축의 조기 검출 및 치료에 의해 신경 장애 (예를 들어, 치매, 우울증 및 다발신경병증) 및 혈관 질병 (예를 들어, 뇌졸중 및 심장 마비)가 예방될 수 있다. 인구의 노령화는 예를 들어 GastroPanel® 조사 및 스크리닝에 의해 바이오마커를 스크리닝하고, 위축성 위염 및 관련된 위험 및 질병을 진단할 필요성을 증가시키고 있다 (표 2 참조).

<253> 따라서, 비타민 B12를 본 발명의 조성물에 첨가하는 것이 유리하다. 본 발명의 조성물은 아세트알데히드와 결합할 뿐만 아니라 체부의 위축성 위염에 후속하고 비타민 B12 결핍을 지닌 질병, 예를 들어 치매, 우울증, 다발

신경병증, 동맥경화증 및 심장 마비 및 뇌졸중을 예방할 수 있다.

<254> 위장관 및 구강에 대한 다양한 제제를 포함하는 본 발명의 조성물에는 크롬 이외에 비타민 B12, 또한 그 밖의 비타민, 예를 들어 비타민 A, D, E 및 C, 니아신, 바이오틴, 티아민, B2, B5, B6 및 엽산 및 미량 원소, 예를 들어 크롬, 망간, 셀레늄, 아연 및 철이 첨가될 수 있다. 철 화합물이 특히 유리한데, 이는 위축성 위염이 종종 철 결핍 빈혈과 관련되기 때문이다.

<255> **실시예**

<256> **실시예 1.** 위에서 지어진 아세트알데하이드 결합을 위한 겔 형성 제형(formulation)

<257> 다음과 같이 위에서 아세트알데하이드를 결합시키는 국소 장시간 작용 제제가 제조되고 아세트알데하이드에 의해서 유발된 암의 위험을 감소시키는데 사용될 수 있다:

<258> 위에서 아세트알데하이드를 국소적으로 결합시키는 제제의 상대적인 조성은, 예를 들어, 다음과 같을 수 있다:

<259>	시스테인	60 부
<260>	키토산	10 내지 40 부
<261>	칼슘 하이드록젠 포스페이트	0 내지 30 부

<262> 분말 혼합물을 제약 산업에서 사용되는 통상의 믹서(예컨대, 블렌더(blender))에 의해서 혼합한다. 그 후에, 분말 혼합물을 과립화 액체로서 2.5% 아세트산을 사용하여 과립화시킨다. 과립화 액체는 동일한 블렌더에 첨가될 수 있다. 습화된 분말 덩어리를 스크린 플레이트 또는 천공 플레이트(구경 2mm)를 통해서 압축한다. 형성된 과립을 건조시키고 스크리닝한다. 1.2 내지 1.7mm의 스크린 분획을 회수하고, 시스테인의 용량이 100mg이 되게 경질 젤라틴 캡슐내로 분배한다. 위에서, 위액은 시스테인/키토산 과립을 습화시켜서 하이드로겔을 형성시킨다. 겔은 지어진 방식으로 시스테인을 방출하기 시작하며 아세트알데하이드와 반응한다. 겔 형성 성분으로서의 키토산은 다른 공지된 겔 형성 약제학적 첨가제(예, 알긴산)으로 대체될 수 있다.

<263> **실시예 2.** 위에서 아세트알데하이드를 결합시키는 비-봉해성 매트릭스 정제

<264> 상대적인 조성은 다음과 같을 수 있다:

<265>	시스테인	25 부
<266>	유드라지트 RS	20 내지 30 부
<267>	미세결정상 셀룰로오즈	20 내지 50 부

<268> 분말 혼합물로부터 약제 산업에서 일반적으로 사용되는 장치에 의해서 100 내지 200mg의 시스테인을 함유하는 정제가 타정될 수 있다. 정제는 위에서 봉해되지 않는 단일체 매트릭스 정제이다. 활성 화합물은 지어진 방식으로 위액중에 방출되고 용해되어 지속된 아세트알데하이드 결합 효과를 유도할 것이다. 수불용성 결합제로서 유드라지트 RS가 유사한 약제학적 첨가제(예, 에틸셀룰로오즈)로 대체될 수 있다.

<269> **실시예 3.** 위에서 아세트알데하이드를 결합시키는 필름 코팅된 정제

<270> 위에서 지속된 방식으로 아세트알데하이드-결합 화합물(들)을 방출시키는 약제학적 제형이 또한 다공성 필름으로 코팅된 정제를 기초로 하여 개발될 수 있다. 정제 코어의 조성은 다음과 같을 수 있다:

<271>	시스테인 (20 내지 50부)	30부
<272>	락토오즈	50 내지 80부
<273>	마그네슘 스테아레이트	1 내지 2부
<274>	탈크	1 내지 2부

<275> 분말 혼합물로부터 약제 분야에서 통상적으로 사용되는 기술을 이용하여 정제를 타정하고 필름-코팅시킨다. 코팅 용액의 함량은, 예를 들어, 다음과 같을 수 있다.

<276>	에틸 셀룰로오즈	2 내지 5부
<277>	히드록시프로필 메틸셀룰로오즈(HPMC)	1 내지 2부

<278> 에탄올 95부
 <279> 위장관에서, 에틸 셀룰로오즈는 용해되지 않지만, HPMC는 용해되어 필름에 기공을 형성시켜서 시스템이 지속적인 방식으로 정제로부터 방출되게 한다.

<280> **실시예 4.** 위에서 아세트알데하이드-결합 물질의 지속된 방출을 위한 비-붕해성 과립

<281> 상대적인 조성은, 예를 들어, 다음과 같을 수 있다:

- <282> 시스템인 25부
- <283> 유드라지트 RS 또는 에틸셀룰로오즈 20 내지 30부
- <284> 미세결정상 셀룰로오즈 40 내지 60부
- <285> 에탄올 적당량

<286> 약제 산업에서 통상적으로 사용되는 장치에서 분말 물질을 혼합하고 에탄올에 의해서 습화시킨다. 습화된 혼합물을 과립화시키고, 공지된 방법으로 건조시켰다. 요구되는 경우, 형성된 매트릭스 과립은 시스템의 맛을 차단하기 위해서 저분자량 히드록시프로필 메틸셀룰로오즈로 코팅될 수 있다. 시스템의 단일 용량(100 내지 200mg)을 함유하는 과립의 충분한 양이 젤라틴 캡슐내로 분배되거나 미세결정상 셀룰로오즈와 함께, 예를 들어, 정제로 타정될 수 있다.

<287> **실시예 5.** 위, 장 및 결장에서 아세트알데하이드를 결합시키는 조합 생성물

<288> 실시상, 위, 장 및 결장에서 동시에 아세트알데하이드를 결합시키는 것은 아주 종종 중요하다. 사람이 무위산성 또는 저산성 위를 지나는 경우, 아세트알데하이드가 장에서도 발견될 수 있는 가능성이 아주 높다. 사람이 알코올 음료를 소비하는 경우, 아세트알데하이드가 결장에서 발견된다는 것은 명백하다. 이러한 이유로 인해서, 위장관 전체에서 아세트알데하이드-결합 화합물(들)을 방출시키고 아세트알데하이드를 결합시킬 수 있는 단일 제형을 개발하는 것이 유리하다. 그러한 목적을 위해서 3 가지의 상이한 서브 제형이 동일한 약제 제품에 혼입된다.

<289>

분획 1	실시예 4와 동일	위에서 방출
분획 2	실시예 4 + pH 5 내지6에서 용해되는 필름 코팅	장에서 방출
분획 3	실시예 4 + pH 6.5 내지7.5에서 용해되는 필름 코팅	결장에서 방출

<290> 분획 1, 2 및 3의 상대적인 양은 2:1:1, 1:1:1, 1:1:2, 1:2:2, 1:2:3 또는 1:1:3일 수 있다. 분획 1은 실시예 4에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 분획 2 및 분획 3은 공지된 필름 코팅 기술에 의해서 필름 코팅시킴으로써 제조될 수 있다. 분획 2를 위한 필름 형성 폴리머는, 예를 들어, 유드라지트 L이고, 분획 3을 위한 폴리머는, 예를 들어, 유드라지트 S일 수 있다. 가장 통상적인 최종 제품은 경질 젤라틴 또는 HPMC 캡슐일 수 있다. 조합 제품중의 시스템의 전체 양은 200 내지 500mg일 수 있다.

<291> **실시예 6**

<292> 아세트알데하이드-결합 화합물(들)을 포함하는 조성물이 앞서 기재된 실시예들에서 기재된 바와 같이 제조되었다.

- <293> L-시스템인 25 w-%
- <294> 메타크릴레이트 폴리머 (유드라지트 RS) 25 w-%
- <295> 미세결정상 셀룰로오즈 50 w-%

<296> 고형 물질을 적합한 장치에서 주의해서 혼합하였다. 에탄올을 소량으로 주의해서 첨가하고, 충분한 수분을 지니는 분말 혼합물이 얻어질 때까지 혼합하였다. 습화된 분말 혼합물을 약제 산업에서 통상적으로 사용되는 방법중 어떠한 방법에 의해서 과립화시켰다. 형성된 과립을 건조시켰다.

<297> "인공 위(artificial stomach)"를 사용하여 용해 실험을 수행하였다. 구강 박테리아로 오염된 25ml의 주스와

요거트를 100ml 병에 첨가하고, 실온에서 1일 동안 인큐베이션시켰다. 250mg의 L-시스테인을 포함하는 제제를 병에 첨가하고 이들을 37℃에서 서서히 교반시켰다.

<298> 2 시간 이내에 기질로부터 형성된 아세트알데하이드의 전량이 무해한 형태로 결합됨이 밝혀졌다.

<299> 참고문헌

Biemond J, Kreuning J, Jansen JB, Lamers CB. Serum pepsinogens in patients with gastric diseases or after gastric surgery. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:238-42

Brunner G, Hell M, Hengels KJ, Hennig U, Fuchs W. Influence of lasoprazole on intragastric 25-hour pH, meal-stimulated gastric acid secretion, and concentrations of gastrointestinal hormones and enzymes in serum and gastric juice in healthy volunteers. *Digestion* 1995;56:137-144

Di Mario F, Franze A, Cavallaro LG. Non-Invasive Diagnosis for Gastric Diseases. *One Global Medicine s.r.l.* 2004; 1-48, www.biohit.com / Literature / Dignostics; 2004 Books

DiMario F, Cavallaro LG, Liatopoulou A, ym. Accuracy of “serological gastric biopsy” in a cohort dyspeptic patients, Poster presentation at the DDW 2005, May 15-18, in Chigago, IL, USA

Festen HP, Thijs LC, Lamers CB, Jansen JM, Pals G, Frants RR, Defize J, Meuwissen SG. Effect of oral omeprazole on serum gastrin and serum pepsinogen I levels. *Gastroenterology* 1984;87:1030-1034

Fraser AG, Lam WM, Luk YW, Sercombe J, Sawyerr AM, Hudson M, Samloff IM, Pounder RE. Effect of ranitidine bismuth citrate on postprandial plasma gastrin and pepsinogens. *Gut* 1993;34:338-342

<300> Färkkilä M, Miten dyspepsiaa tulisi hoitaa, *Duodecim* 2004; 120: 2537– 42

Gatta L, Perna F, Ricci C, ym. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on ¹³C urea breath test and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2004;99:823-829

Gillen D, Wirz AA, Ardill JE, McColl KE. Rebound hypersecretion after omeprazole and its relation to on-treatment acid suppression and *Helicobacter pylori* status. *Gastroenterology* 1999;117:513-4

Graham KS, Graham DY. Contemporary Diagnosis and Management of *H. pylori* – Associated Gastrointestinal Diseases, Published by Handbooks in Health Care Co, Newtown, Pennsylvania, USA, 2002

Graham DY, Opekun AR, Hammoud F, Yamaoka Y, Reddy R, Osato MS, El-Zimaity HM. Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1005-9.

Hellstrom PM, Vitols S: The choice of proton pump inhibitor: does it matter? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 94:105, 2004.

Iwao T, Toyonaga A, Kuboyama S, Tanikawa K. Effects of omeprazole and lansoprazole on fasting and postprandial serum gastrin and serum pepsinogen A and C. *Hepatogastroenterology* 1995;42:677-682

Jauhonen P. Kajaanin dyspepsiatutkimuksesta henkilökohtainen tiedonanto 2005

Järvinen L. Tapausselostus: GastroPanel – uusi ase dyspepsian turvallisen hoidon kehittämiseen, *Yksityislääkäri* 2005; 2: 94 – 98

Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P, ym. Positive result in serology indicates active *Helicobacter pylori*-infection in patients with atrophic gastritis. *J Clin Microbiol* 1998; 36 (6):1808-10148.

Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P ym. Diagnosis of *Helicobacter pylori*- infection in Patients with Atrophic Gastritis: Comparison of Histology, ¹³C Urea Breath Test, and serology. *Scand J Gastroenterol* 2000; 25:138-141

Lamers CB, Rotter JI, Fansen JB, Samloff IM. Serum pepsinogen I in familial multiple endocrine neoplasia type I. *Dig Dis Sci* 1988;33:1274-6

Lazzaroni M, Sangaletti O, Bianchi Porro G. Gastric acid secretion and plasma gastrin during short-term treatment with omeprazole and ranitidine in duodenal ulcer patients. *Hepatogastroenterology* 1992;39:366-370

Ohsawa T, Hirata W, Higuchi S. Effects of three H₂-receptor antagonists (cimetidine, famotidine, ranitidine) on serum gastrin level. *Int J Clin Pharmacol Res* 2002;22:29-35
 Sandeleanu S, Strindsberg M, Jonkers D, Hameeteman W, Biemond I, Lundqvist G, Lamers C, Stockbrugger RW. Serum gastrin and chromogranin A during medium- and long-term acid suppressive therapy: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:145-153

Schumann KM, Massarrat S. Changes in total pepsin activity and pepsinogen I in human sera under stimulation and inhibition of gastric acid secretion. *Hepatogastroenterology* 1991;38 Suppl 1:33-36

Stoschus B, Hamscher G, Ikonomou S, Partoulas G, Eberle C, Sauerbruch T, Feurle GE. Effect of omeprazole treatment on plasma concentrations of the gastric peptides, xenin, gastrin and somatostatin, and of pepsinogen. *J Pept Res* 1998;52:27-33

Manes G, Menchise A, deNucci C. Empirical prescribing for dyspepsia: a randomised controlled trial of test and treat versus omeprazole treatment. *BMJ* 2003;326:1118 – 1123

Modlin IM, Kidd M, Marks IN, Tang LH. The pivotal role of John S. Edkins in the discovery of gastrin. *World J Surg* 1997;21:226-234

Nurgalieva Z, El-Zimaity H, Graham D, ym. Gastric atrophy in North America: Histology vs. Non-invasive testing, Poster presentation at the DDW 2005, May 15-18, in Chigago, IL, USA

Pasechnikov VD, Chukov SZ, Kotelevets SM, ym. Invasive and non-invasive diagnosis of *Helicobacter pylori*-associated atrophic gastritis: A comparative study, *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 297-301

Qvigstad G, Waldum H. Rebound hypersecretion after inhibition of gastric acid secretion. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004;94:202-8

Puustinen R. Helsingin kaupungin terveysasemien lääkäreiden käytettävissä olevia, ”Käypä hoito”-suosituksen pikavalikoilta saatavia ”gastroenterologisia tutkimuksia”, henkilökohtainen tiedonanto 2005

Rugge M, Correa P, Dixon MF. ym. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1-12

Sachs G, Prinz C, Loo D, etc: Gastric acid secretion: activation and inhibition. *Yale J Biol Med* 67:81-95, 1994.

Salaspuro M. Ovatko "testaa ja hoida"-strategian haitat hyötyä suuremmat, *Duodecim* 2005;8:852-853

Salaspuro M. Dyspepsian kaksipuolisen seulontamenetelmän markkinointi on ennenaikaista, *Duodecim* 2005;121:1191-3

Samuelson LC, Hinkle KL: Insights into the regulation of gastric acid secretion through analysis of genetically engineered mice. *Annu Rev Physiol* 65:383-400, 2003.

Schubert ML. Gastric secretion. *Curr Opin Gastroenterol* 2004;20:519-25

Shamburek RD, Schubert ML: Control of gastric acid secretion. Histamine H₂-receptor antagonists and

H⁺K⁽⁺⁾-ATPase inhibitors. *Gastroenterology Clinics of North America*. 21:527-550, 1992.

Sipponen P, Härkönen M, Alanko A. Atrofisen gastriitin toteaminen verinäytteestä. *Suomen Lääkärilehti* 2001; 38: 3833 - 3839

Sipponen P, Ranta P, Helske T, ym. Serum Levels of Amidated Gastrin-17 and Pepsinogen I in Atrophic Gastritis: An Observation Case-Control Study, *Scand J Gastroenterol* 2002 (7): 785 –

Sipponen P, Laxen F, Huotari K, ym. Prevalence of Low Vitamin B12 and High Homocysteine in Serum in an Elderly Male Population: Association with Atrophic Gastritis and *Helicobacter pylori* infection, *Scand J Gastroenterol* 2003; 12: 1209 –

Sipponen P, Vauhkonen M, Helske T, ym. Patients with Barrett's esophagus show low circulating levels of gastrin-17, *World Gastroenterol* 2005, in press

Talley NJ, Vakil N, Delaney G, ym. Management issues in dyspepsia: current consensus and controversies. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39 (10): 913-918

Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, ym. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer, *N Eng J Med* 2001; 345:784-789

Varis K, Sipponen P, Laxen F ym. the Helsinki Gastritis Study Group, Implications of serum pepsinogen I in early endoscopic diagnosis of gastric cancer and dysplasia, *Scand J Gastroenterol* 2000; 9: 950-956

Väänänen H, Vauhkonen M, Helske T, ym. Non-Endoscopic Diagnosis of Atrophic Gastritis with a Blood Test. Correlation between Gastric Histology and Serum Levels of Gastrin-17 and Pepsinogen I. A Multicenter Study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 885-891

Waldum HL, Brenna E, Sandvik AK. Long-term safety of proton pump inhibitors: risks of gastric neoplasia and infections. *Expert Opin Drug Saf* 2002;1:29-38

Welage LS: Pharmacologic properties of proton pump inhibitors. *Pharmacotherapy* 23:74S-80S, 2003.

Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC, ym. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant lesions. *Gut* 2002;50:378-81.

Wyeth Uutiset lääkäreille. Kaksiportainen menetelmä seuloa dyspepsiaa sairastavat. *Wyeth* 2005;4.

Zagari RM, Nicolini G, Casanova S, ym. Diagnosis of atrophic gastritis in the general population based upon a combination of three non invasive tests, *Gut* 2002; 51 (suppl 11): A39.

Yao X, Forte JG: Cell biology of acid secretion by the parietal cell. *Annu Rev Physiol* 65:103-131, 2003.

<304>