

**TRADUCEREA
(97)BREVETULUI DE INVENȚIE EUROPEAN NR. EP2049097
CU EFECTE ÎN ROMÂNIA
în conformitate cu Legea nr.611/2002**

(54) COMPOZIȚIE ȘI METODĂ PENTRU LEGAREA ACETALDEHIDEI ÎN STOMAC

(96) Nr. cerere de brevet european: **07730774.2**

(96) Data de depozit a cererii de brevet european: **22/05/2007**

(80) Data publicării de către OEB a mențiunii eliberării brevetului european: **04/11/2020**

(45) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european: **28/05/2021**

(30) Prioritate: **US 802120 P 22/05/2006;**
FI 20060501 22/05/2006

(97) Nr. de publicare a cererii de către O.E.B.: **EP 2049097**

(97) Data publicării cererii de către O.E.B.: **22/04/2009**

(97) Limba folosită pentru proceduri în fața O.E.B.: **Engleza**

(84) State desemnate:
AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LI, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR

(87) Nr. publicare internațională:
WO 2007/135241

(87) Data publicării cererii internaționale:
29/11/2007

(73) Titular:

BIOHIT OYJ, Laippatie 1, 00880 Helsinki, FI

(72) Inventator:

SUOVANIEMI, Osmo, Kulopolku 6, FI-00570 Helsinki, FI;

SALASPURO, Ville, Biomedicum Helsinki PL 700, FI-00029 HUS, FI;

MARVOLA, Martti, Elontie 24 as 3, FI-00660 Helsinki, FI;

SALASPURO, Mikko, Runeberginkatu 55 a A 15, FI-00260 Helsinki, FI

(74) Mandatar:

ROMINVENT S.A., BUCUREȘTI

(56) Documente din stadiul tehnicii:

WO-A-02/36098, **WO-A-2006/103316**,
US-B2- 6 696 262

● SALASPURO ET AL.: "Binding of ethanol derived carcinogenic acetaldehyde in colonic contents by slow releasing L-cysteine tablet"

ALCOHOLISM CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCH, vol. 26, no. 5suppl., May 2002 (2002-05), - May 2002 (2002-05) page 139A, XP009088965 SCIENTIFIC MEETING OF THE RESEARCH SOCIETY ON ALCOHOLISM AND THE 11TH CONGRESS OF THE INTERNATIONAL; SAN FRANCISCO, CALIFORNIA, USA

● SALASPURO V ET AL.: "REMOVAL OF ACETALDEHYDE FROM SALIVA BY A SLOW-RELEASE BUCCAL TABLET OF L-CYSTEINE" INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, NEW YORK, NY, US, vol. 97, 2002, pages 361-364, XP002908015 ISSN: 0020-7136 cited in the application

● SALASPURO ET AL.: "Eliminating Carcinogenic Acetaldehyde by Cysteine From Saliva During Smoking" CANCER EPIDEMIOLOGY, BIOMARKERS & PREVENTION, vol. 15, no. 1, January 2006 (2006-01), pages 146-149, XP002449219 USA cited in the application

NOTĂ:

În termen de nouă luni de la publicarea de către OEB a mențiunii eliberării brevetului european, orice persoană poate înștiința Oficiul European de Brevete despre opoziția față de brevetul european eliberat. Înștiințarea despre opoziție trebuie înregistrată în scris și motivată. Aceasta nu va fi considerată ca fiind înregistrată până la plata taxei de opoziție (Art.99(1) din Convenția Brevetului European).

Traducerea a fost depusă de către titular în conformitate cu prevederile art.6 alin (2) sau alin (4) din Legea 611/2002. Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci nu verifică traducerea!

Toate încălcările brevetului european cu efecte extinse în România sunt apreciate în conformitate cu prevederile legislației naționale.

Descriere

[0001] Această invenție se referă la o compoziție pentru legarea acetaldehidei în stomac sau în stomac, intestin și/sau colon. Această invenție se referă, de asemenea, la scăderea riscului cauzat de acetaldehidă de a dezvolta cancer în tractul gastro-intestinal.

[0002] Atât alcoolul, cât și fumatul sunt factori de risc pentru cancerul tractului digestiv superior, și utilizarea combinată a acestora multiplică până la de 150 de ori riscul de a dezvolta un cancer al tractului digestiv superior (Salaspuro, M. Best Practice Res Clin. Gastroenterol (2003) 17:679 - 94 și Francheschi și colab. Cancer Res (1990) 50:6502 - 07).

[0003] Primul metabolit al alcoolului este acetaldehida. A fost demonstrat că este cancerigen atât pentru animalele de testare, cât și pentru oameni (Salaspuro, M. Crit Rev Clin Lab Sci (2003) 40: 183 - 208). Alcoolul este distribuit uniform în faza lichidă a organelor. Prin urmare, după consumul de alcool și atâta timp cât există alcool în organe, conținutul de alcool din sânge, salivă, suc gastric și conținutul din intestin sunt aceleași. În acest caz, microbii din tractul digestiv sunt capabili să oxideze alcoolul în acetaldehidă. De exemplu, chiar și după o doză moderată de etanol (0,5 g/kg), în saliva umană au fost găsite conținuturi mari de acetaldehidă de origine microbială (18 - 143 μM); cu alte cuvinte, acetaldehida se acumulează în salivă ca produs intermediar al metabolismului microbial (Homann și colab., Carcinogenesis (1997) 18:1739 - 1743). În timpul fumatului activ, acetaldehida din salivă crește la o valoare de 261,4 ± 45,5 μM față de nivelul de bază (Salaspuro și colab. (2004) Int J Cancer, 2004 10 septembrie; 111 (4):480-3).

[0004] Consumatorii asiatici de mult alcool, care au o modificare familială cu activitate scăzută a enzimei aldehidă dehidrogenază-2 (ALDH2), au atât un risc crescut de a dezvolta un cancer al gurii, faringelui și tractului digestiv, cât și un conținut crescut de acetaldehidă al salivei după consumul de alcool (Väkeväinen și colab. (2000) Alcohol Clin Exp Res 24:873 - 877). Chiar mai frecventă este gena / alela ADH3*1 (ADH1C în prezent), care predispune consumatorii de mult alcool care au această genă, la cancerul tractului digestiv superior din cauza conținutului local crescut de acetaldehidă. (Visapää J-P și colab. Intestin. 2004 iunie; 53(6):871-6.)

[0005] În organism, acetaldehida se formează astfel din alcool ca o consecință a metabolismului hepatic și, local, în tractul digestiv prin intermediul alcoolului dehidrogenază microbială (Salaspuro și colab., (1996) Ann Med 28:195 - 200). Cantitatea medie de salivă secretată de un om este de 1,5 litri pe zi. Zonele de influență ale acetaldehidei conținute în salivă includ gura, faringele, esofagul și stomacul. În consecință, efectele acetaldehidei se pot extinde pe întreaga zonă a tractului digestiv superior. Pe de altă parte, acetaldehida cancerigenă poate fi produsă și endogen de către microbii orali din diverse produse alimentare cu conținut mare de zahăr sau carbohidrați, în special într-un stomac aclorhidric. Gastrita atrofică și aclorhidria sunt factori de risc bine cunoscuți ai cancerului gastric.

[0006] Ca o consecință a metabolismului microbial, acetaldehida se acumulează în stomac în cazul în care stomacul este lipsit de acid sau a devenit lipsit de acid prin medicație. Väkeväinen și colab. (2000) Alimentary Pharmacology Ther 14:1511 - 1518) descrie un experiment în care pH-ul fluidului din stomac a fost crescut de la pH 1,3 până la 6,1. Voluntarilor li s-a administrat etanol (0,6 g/kg sub formă de soluție 15% vol). După 40 de minute de incubare, în sucul gastric au existat 0,7 până la 4,1% alcool și 30 μM până la 100 μM de acetaldehidă. Conținutul de acetaldehidă al sucului gastric a fost cu atât mai mare cu cât erau mai multe bacterii în stomac. În sucul gastric erau, de exemplu, bacterii *Streptococcus viridans*, care s-au dovedit a fi excelenți producători de acetaldehidă. Alți producători eficienți de acetaldehidă în stomacul lipsit de acid s-au dovedit a fi bacteriile

aparținând *Neisseria*, *Rothia* și *Streptococcus salivarius* (Väkeväinen (2002) și colab. Scand J Gastroenterol 37: 648-655).

[0007] Pentru pacienții cu gastrită atrofică, microbii produc conținut mare de acetaldehidă din etanol și zahăr în stomac, conducând la un risc crescut de cancer gastric la pacienții cu gastrită atrofică (Väkeväinen și colab., Scand J Gastroenterol 2002 (6): 648 - 655). În experimentele lui Väkeväinen și colab., zahăr (3 ml/kg, 10% glucoză în greutate) sau etanol (0,3 g/kg; 15% vol) au fost perfuzate în stomac. După perfuzia cu zahăr și 60 de minute de incubare, trei pacienți din 16 ani au avut în stomac 2,3 până la 13,3 μM de acetaldehidă endogenă și 2,3 până la 13,3 μM etanol. După perfuzia cu alcool, cantitatea medie de acetaldehidă a fost de 44,5 μM , ceea ce este de 6,5 ori mai mare decât a avut controlul.

[0008] Studiile noastre recente arată că într-un stomac aclorhidric fermentația alcoolică poate începe foarte repede cu bacteriile care reprezintă flora normală a gurii, sau cu drojdiile prezente în produsele alimentare, de exemplu, cu drojdia de brutărie sau de bere obișnuite. Acești microbi pot produce cantități semnificative de acetaldehidă și etanol, de exemplu, din produse alimentare care conțin carbohidrați, cum ar fi orezul. Acest lucru se întâmplă în special dacă produsele alimentare care conțin carbohidrați sunt îndulcite. De exemplu, în țările asiatice utilizarea sosurilor dulci cu orez este o practică foarte frecventă. Conform studiilor epidemiologice consumul de orez provoacă un risc ridicat de cancer la stomac.

[0009] În stomacul acid, fermentația alcoolică nu are loc. Pe de altă parte, infecția cu *Helicobacter pylori* și anumite medicamente, cum ar fi inhibitorii pompei de protoni (PPI), cresc pH-ul stomacului.

[0010] Aproximativ 25% din populația umană din lume suferă de gastrită atrofică. Din populația finlandeză, aproximativ 8-12% (în funcție de vârstă) suferă de gastrită atrofică, și boala este chiar mai frecventă în rândul persoanelor în vârstă. Dezvoltarea stomacului aclorhidric este, de asemenea, un factor de risc pentru persoanele cu boală de reflux esofagian, dacă aceasta este tratată cu medicamente PPI. Aproximativ 25% din populația umană din lume are această boală.

[0011] Un alt factor de risc sunt produsele alimentare care conțin acetaldehidă. Studiile noastre recente au arătat că zahărul total (zaharoză, maltoză, lactoză) conținut de produse alimentare, incluzând băuturi, poate conține - sau este format în produsele alimentare - cantități semnificative de acetaldehidă, 5 până la 2000 μM și etanol, 0,1 până la 0,5 la mie. Unele dintre lapte acru, iaurturi și sucuri conțin acetaldehidă și etanol ca atare (PCT/FI2006/000104).

[0012] De asemenea, s-a demonstrat că acetaldehida se acumulează în intestinul gros, deoarece bacteriile acestuia, care reprezintă flora normală, sunt capabile să transforme etanol în acetaldehidă (Jokelainen și colab., (1996) Gut 39:100 - 104). În intestine se poate găsi și etanol endogen, adică etanol care se formează în intestine în condiții fără oxigen, sub efectul microbilor. Acetaldehida se formează atunci când acest etanol intră în contact cu oxigenul de lângă membrana mucoasă, de exemplu.

[0013] Stadiul tehnicii dezvoltării compoziției farmaceutice care conțin compuși care se leagă la acetaldehidă, efectul lor fiind bazat pe reacția substanțelor eficiente cu acetaldehida din sânge și/sau celule, de exemplu, US 5.202.354, US 4.496.548, US 4.528.295, US 5.922.346.

[0014] Acetaldehida, care se formează în organism atunci când este consumat alcool și după aceea, provoacă simptome fiziologice denumite mahmureală. Anterior, s-au făcut eforturi pentru scăderea simptomelor cauzate de acetaldehidă, prin administrarea de preparate care conțin acid ascorbic, tiamină, cisteină sau acid cistic, și flavonoide sau complexe flavonoide sub formă de tablete administrate oral împreună cu, înainte sau după

consumul de alcool. Atunci când sunt înghițite, substanțele eficiente sunt îndreaptate spre stomac și intestinul subțire și, de acolo, în circulația sângelui (Matsuoka, brevetul US Nr 5.202.354 și Moldowan și colab., Brevetul US Nr 4.496.548).

[0015] Au fost făcute sugestii de utilizare a preparatelor care conțin aminoacizi, cum ar fi L-cisteina, metionina, taurina sau arginina, acidul ascorbic, vitaminele A și E, care sunt supte sau mestecate în gură, pentru a reduce efectul compușilor radicali liberi nocivi, care se formează atunci când sunt utilizate produse din tutun, sau atunci când sunt expuse la acestea. Se crede că, după ce au fost absorbiți, aminoacizii afectează diferite țesuturi (Hersch, brevetul US Nr. 5.922.346, Hersch, cerere internațională de brevet WO 99/00106).

[0016] Publicația WO 02/36098 sugerează utilizarea compușilor care conțin o grupare sulfhidril și/sau amino liberă pentru o legare locală și pe termen lung a acetaldehidei din salivă, stomac sau intestin gros. Compușii au fost amestecați cu o substanță care le-a permis eliberarea timp de cel puțin 30 de minute în condițiile din gură, stomac sau intestin gros.

[0017] Publicația WO 2006/037848 sugerează o compoziție care cuprinde una sau mai multe grupări libere de sulfhidril și/sau amino pentru îndepărtarea sau reducerea conținutului de aldehydă din salivă în timpul fumatului.

[0018] Ca și pe baza studiilor noastre recente, acetaldehida joacă un rol considerabil în patogeneza cancerelor de stomac, în special, în cazul persoanelor cu stomac aclorhidric sau gastrită atrofică. Prin urmare, este necesar să se găsească modalități alternative de a lega acetaldehida într-un mod inofensiv în stomac și, de asemenea, în partea inferioară a tractului digestiv.

Rezumat

[0019] Un obiectiv al prezentei invenții este de a furniza noi compoziții, care pot fi utilizate pentru a reduce conținutul de acetaldehydă din stomac. Un obiectiv al prezentei invenții este, de asemenea, de a furniza noi compoziții, care pot fi utilizate pentru a reduce conținutul de acetaldehydă din intestinul subțire (denumit aici intestin) și/sau din intestinul gros (denumit aici colon).

[0020] Un obiectiv al prezentei invenții este, de asemenea, de a furniza noi compoziții pentru legarea acetaldehidei în stomac și/sau intestin și/sau colon ale persoanelor care au risc crescut de cancer în aceste zone.

[0021] Un obiectiv al prezentei invenții este, de asemenea, de a furniza noi compoziții pentru tratarea persoanelor diagnosticate care au risc crescut de cancer la stomac și/sau intestin și/sau colon. În special, un obiectiv al invenției este de a furniza noi compoziții pentru tratarea persoanelor care au cel puțin unul dintre biomarkerii gastritei atrofice și/sau stomacului aclorhidric sau cu acid scăzut.

[0022] Un obiectiv al prezentei invenții este, de asemenea, de a furniza noi compoziții, care maschează gustul compusului (compușilor) care se leagă la acetaldehydă din compoziție. În special, un obiectiv al invenției este protejarea compusului (compușilor) care se leagă la acetaldehydă pentru a nu fi eliberați prea devreme, adică în gură atunci când sunt consumați, sau dacă sunt amestecați cu un produs alimentar, în produsul alimentar.

[0023] Aceste și alte obiective, împreună cu avantajele acestora față de compozițiile cunoscute, sunt obținute prin prezenta invenție, așa cum este descris și revendicat în continuare.

[0024] Un obiect al prezentei invenții este astfel o compoziție, care cuprinde unu sau mai mulți compuși care se leagă la acetaldehydă.

[0025] Conform invenției, compoziția leagă acetaldehida prezentă în stomac sau în stomac, intestin și/sau colon, și cuprinde unu sau mai mulți compuși (compuși) care se

leagă la acetaldehidă, care sunt legați de un purtător netoxic care efectuează, în stomac, eliberarea susținută în stomac a compusului (compuşilor) menționat.

[0026] Pentru a fi mai precis, compoziția conform invenției este caracterizată prin ceea ce este afirmat în partea caracteristică a revendicării 1.

[0027] Invenția oferă avantaje considerabile. Compozițiile care cuprind compuși care se leagă la acetaldehidă pot fi utilizate pentru a reduce riscul de a dezvolta cancerul de stomac, intestin și/sau colon al persoanelor care au risc crescut de cancer în aceste zone. Cu compozițiile din invenție pot fi tratate, în special, persoanele care suferă de gastrită atrofică, stomac aclorhidric și cu acid scăzut. Mai precis, cu compozițiile din prezenta invenție pot fi tratate persoanele care prezintă gastrită atrofică, gastrită atrofică de corpus sau gastrită atrofică de antru, sau stomac aclorhidric sau cu acid scăzut, sau infecție cu *Helicobacter pylori*. În special, compozițiile conform invenției pot fi utilizate pentru scăderea riscului de cancer sau pentru tratarea persoanelor care au cel puțin unul dintre biomarkerii gastritei atrofice. Astfel de biomarkeri sunt un nivel scăzut de pepsinogen I (PI), un raport scăzut de pepsinogen I (PI) / pepsinogen II (PII), un nivel crescut de gastrină-17, în comparație cu intervalul de referință sau cu valorile limită. Mai mult, compozițiile conform invenției pot fi utilizate pentru scăderea riscului de cancer sau pentru tratarea persoanelor care au cel puțin unul dintre biomarkerii stomacului aclorhidric sau cu acid scăzut. Astfel de biomarkeri au o valoare mare a gastrinei-17, o valoare PI mare și o valoare PII mare, în comparație cu valorile din intervalul de referință. Valoarea mare a HPAB (anticorp de *Helicobacter pylori*) este un biomarker al gastritei atrofice și al stomacului aclorhidric și cu acid scăzut, deoarece poate crește pH-ul stomacului. Toți acești biomarkeri pot fi testați cu GastroPanel® disponibil comercial.

[0028] Mai mult, compozițiile din prezenta invenție sunt eficiente pentru legarea acetaldehidei, în special, atunci când sunt consumate împreună cu mâncarea, înainte, în timpul sau după masă. Compoziția este capabilă să elibereze compuși care se leagă la acetaldehidă în stomac în timpul digestiei produsului alimentar. Cu toate acestea, compozițiile pot fi utilizate și într-o manieră continuă, de exemplu, după fiecare 8 până la 10 ore. Compoziția poate cuprinde un purtător care nu se dizolvă în stomac sau cuprinde o peliculă insolubilă în apă care eliberează substanța eficientă doar lent. În mod alternativ, compoziția poate cuprinde substanțe care formează un gel în stomac sau care face ca compoziția să adere la membrana mucoasă a stomacului.

[0029] Compozițiile din invenție pot fi protejate pentru a nu fi eliberate prea devreme, în gură, dar să fie eliberate în stomac. Compozițiile pot fi învelite sau acoperite cu o peliculă solubilă în apă. Acest lucru ascunde efectiv gustul potențial neplăcut al compușilor care se leagă la acetaldehidă. În mod alternativ, compoziția poate fi sub formă de tabletă sau capsulă, preferabil, o gelatină tare sau o capsulă HPMC.

[0030] Consumul compozițiilor conform invenției leagă acetaldehida, în principal, local, dar poate avea, de asemenea, un efect sistemic.

[0031] În plus, compozițiile conform invenției pot fi utilizate pentru consumatorii de alcool la scară mare, sau pentru cei care au mahmureală, fumători și cei care au o modificare familială cu activitate scăzută a enzimei aldehidă dehidrogenază-2 (ALDH2) sau genă / alelă ADH3*1 (ADH1C*1 în prezent). Utilizarea compozițiilor conform invenției este, de asemenea, benefică pentru cei care consumă cantități moderate de alcool sau pentru cei care consumă alimente care conțin conținut mic de alcool sau acetaldehidă.

Descriere detaliată a invenției

Definiții

[0032] O compoziție care cuprinde compus (compuși) care se leagă la acetaldehidă înseamnă, în legătură cu această invenție, o compoziție care cuprinde un purtător (purtători) netoxic, care nu este / nu sunt dăunător pentru consumul uman (sau animal).

Compoziția poate însemna un aditiv alimentar funcțional care cuprinde un material lichid sau solid destinat adăugării la un produs alimentar, sau poate însemna un produs alimentar pentru reducerea riscurilor de boli. Compoziția poate însemna, de asemenea, o compoziție farmaceutică care cuprinde purtători acceptabili farmaceutic. Compozițiile sunt adecvate, în special, pentru administrare orală. Purtătorii ca atare pot cuprinde aceleași substanțe și ei depind de legislația țării, dacă compoziția ar trebui denumită aditiv alimentar, un produs pentru reducerea riscurilor de boli, sau o compoziție farmaceutică. Obiectivul compoziției este de a reduce riscul de cancer la nivelul tractului gastro-intestinal.

[0033] Compoziția cuprinde o cantitate eficientă de compus (compuși) care se leagă la acetaldehidă. O cantitate eficientă înseamnă o cantitate capabilă să lege sau să inactiveze cantitatea de acetaldehidă prezentă într-un produs alimentar sau pe cea formată în timpul digestiei unui produs alimentar în stomac după masă. O cantitate eficientă poate însemna, de asemenea, o cantitate capabilă să lege sau să inactiveze cantitatea de acetaldehidă prezentă în stomac datorită acetaldhidei formate din alcool sau din alte motive în stomac sau în intestin și/sau colon.

[0034] "O compoziție pentru legarea acetaldhidei prezentă în stomac" înseamnă aici o compoziție, care cuprinde unu sau mai mulți compus (compuși) care se leagă la acetaldehidă. Preferabil, compusul (compușii) menționat cuprinde una sau mai multe grupări sulfidril și/sau amino libere, mai preferabil, una sau mai multe grupări sulfhidril și amino libere.

[0035] Compoziția cuprinde un purtător netoxic care efectuează, în stomac, eliberarea susținută în stomac a compusului (compușilor) menționat. Eliberare susținută sau prelungită înseamnă eliberarea de substanțe eficiente timp de cel puțin 30 de minute în condițiile din stomac. Preferabil, substanțele eficiente sunt eliberate timp de 0,5 până la 8 ore, preferabil, 2 până la 6 ore, cel mai preferabil, 2 până la 4 ore.

[0036] Conform unei variante preferate de realizare a invenției, compozițiile sunt luate împreună cu mâncarea, preferabil, în timpul mesei, înainte de masă sau după masă. Compoziția poate fi amestecată, de exemplu, cu produsul alimentar sau poate fi luată înainte sau după masă. Compoziția eliberează, preferabil, compusul (compușii) eficient în timpul în care produsul alimentar este în stomac, adică în timpul digestiei alimentelor. Acest timp este, de obicei, de 2 până la 4 ore.

[0037] Conform unor variante de realizare a invenției, dozarea poate fi reînnoită la intervale de 4 până la 10 ore, preferabil, la intervale de 6 până la 8 ore.

[0038] Compoziția conform invenției este sub forma unui preparat monolitic sau cu mai multe particule, cum ar fi tabletă sau capsulă sau granulă.

[0039] O doză unică de preparat poate fi o tabletă sau capsulă, sau o cantitate adecvată de granule, sau o tabletă sau capsulă care conține granule sau pulbere.

[0040] Este avantajos dacă compoziția este sub forma unui preparat, al cărui diametru este de cel puțin 7 mm, preferabil, de 8 până la 15 mm, mai preferabil, de 11 până la 15 mm. Aceasta ajută preparatul să rămână în stomac suficient timp pentru eliberarea susținută a compușilor care se leagă la acetaldehidă.

[0041] Cantitatea de compuși eliberați în condițiile din stomac este, preferabil, 40-80 mg într-o oră.

[0042] Sarcina purtătorului din compoziție este eliberarea susținută a compusului (compușilor) eficient în condițiile din stomac.

[0043] Conform unei variante preferate de realizare a invenției, compoziția cuprinde un purtător care nu se dizolvă sau se dizolvă doar slab în stomac. În mod alternativ, compoziția poate fi învelită cu o peliculă insolubilă în apă.

[0044] Conform unei alte variante de realizare a invenției, purtătorul poate forma un gel în stomac, care plutește în conținutul stomacului.

[0045] Conform unei alte variante de realizare a invenției, preparatul se poate atașa la membrana mucoasă a stomacului.

[0046] Conform unei variante preferate de realizare a invenției, compoziția cuprinde un purtător care nu se dizolvă în stomac. Un astfel de purtător poate fi un polimer, cum ar fi polimerul metacrilat, de exemplu, Eudragit RS sau S, sau etil celuloza.

[0047] Compoziția poate cuprinde substanțe selectate din grupul care cuprinde unu sau mai mulți compuși care se leagă la acetaldehidă, un polimer care nu se dizolvă în stomac, și un agent de aglomerare.

[0048] Compoziția cuprinde compus (compuși) care se leagă la acetaldehidă 1 până la 40% în greutate, preferabil, 5 până la 40, mai preferabil, 10 până la 30% în greutate. De obicei, cantitatea este de 20-25% în greutate.

[0049] Compoziția cuprinde 10-50 % în greutate de polimeri, preferabil, 20 până la 40 % în greutate, mai preferabil, 20 până la 30 % în greutate.

[0050] Compoziția cuprinde 20-70% în greutate agenți de aglomerare, preferabil, 40 până la 60% în greutate, cel mai preferabil, aproximativ 50% în greutate. Preferabil, agenții de aglomerare sunt selectați dintre hidrogen fosfat de calciu și celuloză microcristalină.

[0051] Conform unei variante preferate de realizare a invenției, compoziția cuprinde granule matriceale care nu se dizolvă în stomac. Compoziția poate cuprinde, de exemplu:

Compus (compușii) care se leagă la acetaldehidă	5 până la 40% în greutate (preferabil, 25% în greutate)
Polimer care nu se dizolvă în stomac	10 până la 50% în greutate (preferabil, 20 până la 30% în greutate)
Agent inert de aglomerare	20 până la 70% în greutate (preferabil, 40 până la 60% în greutate)
Etanol	Atât cât este necesar

[0052] Polimerul care nu se dizolvă în stomac poate fi orice alt aditiv utilizat în mod frecvent în industria farmaceutică, cum ar fi polimerul metacrilat, de exemplu, Eudragit RS sau S, sau etil celuloză (EC). Agentul inert de aglomerare poate fi, de exemplu, hidrogen fosfat de calciu, celuloză microcristalină (MCC) sau alt agent adecvat care nu umflă. Substanțele solide sunt amestecate și umezite cu etanol. Amestecul cu umiditate este granulat utilizând metode și dispozitive bine cunoscute în industria farmaceutică. Granulele uscate pot fi utilizate ca atare sau distribuite în doze, de exemplu, în capsule.

[0053] Conform unei alte variante de realizare preferată a invenției, compoziția cuprinde tablete matriciale care nu se dizolvă în stomac. Compoziția poate cuprinde, de exemplu:

Compus (compuși) care se leagă la acetaldehidă	5 până la 40% în greutate (preferabil, 25% în greutate)
Polimer care nu se dizolvă în stomac	10 până la 50% în greutate (preferabil, 20 până la 30% în greutate)
Agent inert de aglomerare	20 până la 70% în greutate (preferabil, 20 până la 50% în greutate)

[0054] Polimerul care nu se dizolvă în stomac poate fi orice alt aditiv utilizat în mod frecvent în industria farmaceutică, cum ar fi polimerul metacrilat, de exemplu, Eudragit RS sau S, sau etil celuloză (EC). Agentul inert de aglomerare poate fi, de exemplu, hidrogen

fosfat de calciu, celuloză microcristalină (MCC) sau alt agent adecvat care nu umflă. Substanțele solide sunt amestecate, și amestecul este granulat folosind, de exemplu, etanol sau soluție de polimer hidrofili. Granulele sunt presate în tablete prin metode și dispozitive bine cunoscute din industria farmaceutică. Eliberarea compusului (compușilor) eficient se bazează acum pe difuzia compusului (compușilor) eficient solubili în apă din porii formați în matricea tabletei.

[0055] Conform unei variante preferate de realizare a invenției, compoziția poate fi protejată într-o formă astfel încât compușii să nu fie eliberați în gură. Granulele, tabletele și capsulele pot fi învelite cu o peliculă solubilă în apă, care acoperă sau maschează eficient gustul compusului (compușilor) care se leagă la acetaldehidă.

[0056] Conform unei alte variante preferate de realizare a invenției, compoziția poate cuprinde substanțe selectate din grupul care cuprinde unu sau mai mulți compus (compuși) care se leagă la acetaldehidă, agent (agenți) de aglomerare solubil în apă și agent (agenți) de formare a peliculei poroase pentru acoperirea preparatului.

[0057] Compoziția cuprinde, preferabil, compus (compuși) care se leagă la acetaldehidă 1 până la 50% în greutate, preferabil, 5 până la 40% în greutate, mai preferabil, 20 până la 50% în greutate, încă mai preferabil, 20 până la 30% în greutate. De obicei, cantitatea este de aproximativ 20 până la 25% în greutate.

[0058] Compoziția cuprinde, preferabil, agent (agenți) de aglomerare 10-80 % în greutate, preferabil, 40 până la 80 % în greutate, mai preferabil, 50 până la 60 % în greutate.

[0059] Compoziția cuprinde, preferabil, agenți de formare a peliculei poroase, cum ar fi etil celuloză și hidroxipropil metilceluloză. Cantitatea relativă de EC la HPMC poate fi 3/2 până la 7/3.

[0060] Un preparat comparativ, preferabil tabletă, este învelit cu o peliculă care nu se dizolvă în stomac. Compoziția poate cuprinde, de exemplu:

Compus (compuși) care se leagă la acetaldehidă	1 până la 50 % în greutate (preferabil, 20 până la 50 % în greutate)
Agent (agenți) de aglomerare solubili în apă	50 până la 80 % în greutate (preferabil 30 până la 60 % în greutate)
Agent (agenți) de formare a peliculei poroase	atât cât este necesar

[0061] Agentul de aglomerare solubil în apă poate fi, de exemplu, lactoză sau altul din industria farmaceutică, agentul de aglomerare solubil în apă utilizat în mod obișnuit. Substanțele solide sunt amestecate, și amestecul este presat în tablete prin metode și dispozitive bine cunoscute în industria farmaceutică. Pelicula poroasă poate fi preparată dintr-un polimer solubil în apă, cum ar fi hidroxipropil metil celuloză (HPMC) și polimer insolubil în apă, cum ar fi etil celuloză (CE). Cantitatea relativă de substanțe de formare de peliculă, de exemplu, EC și HPMC, poate fi de 2-5 părți de EC și 1-2 părți de HPMC. În condițiile din stomac, polimerul solubil în apă se dizolvă și porii se formează în polimerul insolubil în apă. Eliberarea compusului (compușilor) eficient se bazează acum pe difuzia compusului (compușilor) eficient solubil în apă în porii formați în peliculă. Substanțele care formează peliculă maschează eficient gustul compușilor care se leagă la acetaldehidă.

[0062] Deoarece acetaldehida se formează și în intestinul gros, de exemplu, în legătură cu băuturile alcoolice, este avantajos dacă compoziția este protejată într-o formă astfel încât compușii să nu fie eliberați decât în intestinul gros. O astfel de protecție poate fi o peliculă de polimer care se dizolvă într-un mediu cu un pH de 6,5 sau mai mare, de obicei, la pH 6,0-7,5, preferabil 6,5-7,0.

[0063] O peliculă de acoperire, care nu se dizolvă în mediul acid al stomacului, dar se dizolvă la o valoare a pH de cel mult 7,5, poate fi realizată fie pe tabletă, sau pe granule

sau pe capsule. La realizarea preparatului, este posibil, de asemenea, să se utilizeze polizaharide care se degradează sub efectul microbilor din intestinul gros, sau polimeri generați cu legături azo. Poate fi utilizată, de asemenea, forma de preparat cunoscută cu denumirea comercială Oros™, atunci când deschiderea sa este acoperită pentru prima dată cu un polimer enteric, al cărui pH al soluției este ≈ 7.

[0064] Polimerii enterici utili includ, de exemplu, clasele de ftalat de hidroxipropil metilceluloză, succinat de hidroxipropil metilceluloză sau hidroxipropil metilceluloză-acetatsuccinat (HPMC-AS), sau altele asemenea, cum ar fi cele vândute cu denumirea comercială Aqoat™, Aqoat AS-HF™, în special, o clasă de acetat ftalat de celuloză (CAP) vândut cu denumirea comercială Aquateric™ și derivat de acid metacrilic, copolimeri acid metacrilic-metilmetacrilat, clasă vândută, în special, cu denumirea comercială Eudragit-S™.

[0065] Compoziția conform invenției poate avea cel puțin un ingredient, care ajustează eliberarea substanței eficiente astfel încât să aibă loc doar la sfârșitul intestinului subțire sau în intestinul gros. Această componentă poate fi un polimer care se dizolvă în funcție de pH (= polimer enteric) sau un polimer care se degradează sub efectul enzimelor secretate de bacteriile din intestinul gros. Polimerul care controlează locul de eliberare poate forma o peliculă în jurul întregului preparat. De asemenea, el poate forma o peliculă în jurul particulelor (granulelor) conținute de preparatul cu particule multiple. Polimerul care se degradează sub efectul enzimelor secretate de bacteriile din intestinul gros poate fi, de asemenea, sub formă de umplutură într-un preparat monolitic, sau sub formă de umplutură într-un preparat cu granule sau cu mai multe unități preparat din aceste granule. Vezi, de asemenea, WO 02/36098.

[0066] Preparatul dintr-o variantă de realizare a invenției, poate fi o tabletă enterică, a cărei acoperire cu peliculă se dizolvă doar la sfârșitul intestinului subțire sau la începutul intestinului gros. PH-ul de dizolvare a polimerului care formează pelicula poate fi de 6,0-7,5, preferabil, 6,5-7,0. Cantitatea de polimer enteric care formează pelicula poate fi de 5-20%, preferabil, 10-15% din întreaga masă a tabletei. Umplutura comprimatului poate cuprinde aditivi farmaceutici care nu se umflă, cum ar fi hidrogen fosfat de calciu.

[0067] Preparatul conform invenției poate fi, de asemenea, granule care cuprind un compus (compuși) care se leagă la acetaldehidă și sunt acoperite cu o peliculă enterică, pH-ul de dizolvare a polimerului care formează pelicula fiind de 6,0-7,5, preferabil, 6,5-7,0. Cantitatea de polimer enteric de formare a peliculei raportat la întreaga masă de granule, poate fi de 5-30%, preferabil, 15-25%. Granula poate conține 20-40%, preferabil, aproximativ 30% de material de umplutură slab solubil în apă, cum ar fi hidrogen fosfat de calciu.

[0068] Liantul granulei acoperite cu pelicula enterică, conform invenției, poate fi un polimer enteric, al cărui pH de dizolvare este de 6,0-7,5, preferabil 6,5-7,0. Cantitatea de liant din granulă poate fi de 2-5%, preferabil, de 3-4%.

[0069] Preparatul conform invenției poate fi, de asemenea, o tabletă care cuprinde granulele acoperite enteric descrise mai sus, pe care a fost realizată, de asemenea, o peliculă enterică. Tableta realizată pentru un astfel de preparat nu conține doar granule enterice, ci și un material de umplutură adecvat pentru comprimare directă, cum ar fi celuloză microcristalină, a cărei cantitate în tabletă este de 30-70%, preferabil, 40-60%.

[0070] Compoziția tabletei enterice, care cuprinde granule enterice și leagă acetaldehida în modul dorit, poate fi, de exemplu, după cum urmează:

Granule enterice:

Substanță care se leagă la acetaldehidă	100 mg
Umplutură, de ex., hidrogen fosfat de calciu	30 - 50 mg

Polimeri enterici	40 - 60 mg
-------------------	------------

Tabletă enterică:

Granule enterice	170 - 210 mg
Celuloză microcristalină	170 - 210 mg
Lubrifianți (de ex., stearat de magneziu și talc)	5 - 10 mg
Polimeri enterici	30 - 50 mg

[0071] Deoarece acetaldehida se formează și în intestinul subțire, de exemplu, în legătură cu băuturile alcoolice, sau este transportată acolo din stomac, este avantajos dacă compoziția este protejată într-o formă astfel încât compușii să fie eliberați doar în intestinul subțire. O astfel de protecție poate fi un polimer, cum ar fi Eudragit L, care se dizolvă într-un mediu cu un pH de pH 5 până la 6.

[0072] Compoziția din prezenta invenție poate fi, de asemenea, într-o formă de preparat care cuprinde o fracțiune pentru legarea acetaldehidei prezente în stomac și, în plus, o fracțiune protejată într-o formă, astfel încât compușii să fie eliberați doar în intestinul gros. Raportul dintre compoziția pentru stomac și compoziția pentru intestinul gros poate fi de 1:1 până la 1: 3, de obicei, 1:2.

[0073] Compoziția din prezenta invenție poate fi, de asemenea, într-o formă de preparat care cuprinde o fracțiune pentru legarea acetaldehidei prezente în stomac și, în plus, o fracțiune protejată într-o formă, astfel încât compușii să fie eliberați doar în intestinul subțire și, în plus, o fracțiune protejată care este eliberată doar în intestinul gros. Raportul dintre compoziția pentru stomac și compoziția pentru intestinul subțire și cea pentru intestinul gros poate fi de 2:1:1 până la 1:3:3, de obicei poate fi de 2:1:1, 1:1:1, 1:1:2, 1:1:3, 1:2:2, 1:2:3, 1:1:3 sau 1:3:3.

[0074] Preparatul poate cuprinde substanțele destinate unui preparat pentru legarea acetaldehidei în stomac. Opțional, preparatul poate fi sub formă de capsulă, cum ar fi capsulă HPMC sau gelatina, în special, gelatină tare.

[0075] Conform unei alte variante de realizare a invenției, purtătorul poate forma un gel în stomac, care plutește în conținutul stomacului.

[0076] Conform unei alte variante de realizare a invenției, preparatul poate fi un preparat lichid administrat oral (amestec), a cărui structură fizică este un gel.

[0077] Conform unei alte variante de realizare a invenției, preparatul se poate atașa la membrana mucoasă a stomacului.

[0078] Pentru aceste variante de realizare, purtătorul poate fi selectat din grupul care cuprinde diferiți chitosani, algiinați, cum ar fi alginat de sodiu, hidroxid de aluminiu, carbonat acid de sodiu, carboximetil celuloză de sodiu și carbonat acid de sodiu, așa cum este descris în WO 02/36098.

[0079] Compoziția poate fi tabletă monolitică sau cu mai multe particule, sau capsulă sau granulă ca atare, care, atunci când este umezită sub influența sucurilor gastrice, aderă la membrana mucoasă a stomacului sau formează un gel care plutește în conținutul stomacului, în consecință, timpul lor de ședere în stomac este prelungit și astfel este permisă o eliberare prelungită și un efect local al medicamentului asupra stomacului. Preparatul cu acțiune îndelungată, care acționează local asupra stomacului, poate fi un preparat lichid administrat oral (amestec), a cărui structură fizică este un gel.

[0080] O proprietate specială necesară compoziției farmaceutice care are un efect local asupra stomacului este aceea că rămâne în stomac cât mai mult timp posibil. Din punct de vedere tehnic, acest lucru poate fi rezolvat în două moduri: prin realizarea unui preparat

care aderă la membrana mucoasă a stomacului, sau prin realizarea unui preparat care să plutească în conținutul stomacului. Preparatul poate fi făcut să poată fi fixat pe membrana mucoasă a stomacului utilizând ca aditivi polimeri cationici, cum ar fi diferite clase de chitosan. Preparatele care plutesc în stomac sunt furnizate prin utilizarea polimerilor, cum ar fi acid alginic, care formează un gel, și prin adăugarea la preparat a carbonatului acid de sodiu, care, sub influența acidului gastric, eliberează dioxid de carbon, care la rândul său formează bule de gaz în interiorul gelului.

[0081] Exemple comparative de compoziții care plutesc în stomac sunt geluri lichide care plutesc în stomac, care pot fi preparate din alginat de sodiu, hidroxid de aluminiu, carbonat acid de sodiu și apă, la care se poate adăuga compusul care se leagă la acetaldehidă. Un preparat lichid adecvat este obținut, de asemenea, prin adăugarea la o dispersie apoasă de chitosan a unei substanțe care se leagă la acetaldehidă.

[0082] O altă variantă de realizare a invenției include un preparat care rămâne în stomac o lungă perioadă de timp, care este un preparat, care este cunoscut cu denumirea de HBS™ (sistem echilibrat hidrodinamic). Preparatul poate rămâne în stomac o lungă perioadă de timp, atunci când este realizată o tabletă relativ mare din acesta (cu un diametru de cel puțin 7-10 mm) și este acoperită cu o peliculă care nu se descompune în tractul digestiv, și care, cu toate acestea, eliberează o substanță eficientă (Oros™), de exemplu, printr-o gaură care i-a fost făcută. Preferabil, un astfel de preparat este consumat înainte, în timpul sau după masă.

[0083] Atunci când este necesar, doza poate fi reînnoită la intervale de 4 până la 10 ore, preferabil, la intervale de 6 până la 8 ore.

[0084] Cantitatea de compus eliberată în condițiile din stomac este, preferabil, 40-80 mg într-o oră.

[0085] Preparatul conform invenției, care se eliberează în stomac, are cel puțin unu - adesea doi - polimeri, care au sarcina de a păstra medicamentul cât mai mult timp posibil, timp de cel puțin două ore, în stomac, fie astfel încât preparatul să se atașeze la membrana mucoasă a stomacului, fie astfel încât să formeze un gel care plutește în conținutul stomacului. O altă sarcină a polimerilor este prelungirea eliberării substanței eficiente.

[0086] Preparatul care leagă local acetaldehida în stomac poate fi o tabletă care formează un gel în stomac sau o capsulă care cuprinde un amestec de pulbere sau granule care formează un gel. În plus față de substanțele care se leagă la acetaldehidă, preparatul cuprinde polimeri care formează un gel în stomac, cum ar fi categorii de chitosani, algiinați, carboxi-metilceluloză de sodiu, carbomeri sau hidroxid de aluminiu. Pentru o plutire avansată în stomac, preparatul poate cuprinde, de asemenea, carbonat acid de sodiu.

[0087] Cantitatea de polimeri din preparat este de 10-50%, preferabil, 15-40% și, cel mai preferabil, 20-30%.

[0088] Cantitatea de carbonat acid de sodiu poate fi de 10-30%, preferabil, 20% din cantitatea de polimeri.

[0089] Preparatul care leagă local acetaldehida în stomac poate fi o tabletă sau un preparat de granule, în care substanța care se leagă la acetaldehidă este amestecată cu umpluturile necesare și, după aceea, este granulată utilizând polimeri enterici ca lianți. Liantul utilizat poate fi orice polimer enteric cunoscut, preferabil, un polimer cu o soluție cu pH 6-7 și, cel mai preferabil, polimerul este oricare dintre derivații de metacrilat, care sunt cunoscuți cu denumirile comerciale Eudragit L și Eudragit S. Cantitatea de polimer enteric din preparat este, preferabil, 2-5%, cel mai preferabil, 3-4%.

[0090] Un exemplu comparativ de un preparat care leagă local acetaldehida în stomac poate fi un preparat lichid, adică un amestec care cuprinde, în plus față de substanța care se leagă la acetaldehidă, și alginat de sodiu, hidroxid de aluminiu, carbonat acid de sodiu

și apă. Cantitatea de apă din întregul preparat este de 70-90%, cel mai preferabil, aproximativ 75-85%. Cantitatea de alginat de sodiu din preparat este, preferabil, 2-10%, cel mai preferabil, aproximativ 5%, și cantitatea de hidroxid de aluminiu este, preferabil, 5-15%, cel mai preferabil, aproximativ 10%.

[0091] Compoziția relativă a unui preparat comparativ care cuprinde granule, poate fi după cum urmează, de exemplu:

Substanțe care se leagă la acetaldehidă	60	părți
Chitosan	10 - 40	părți
Hidrogen fosfat de calciu	0 - 30	părți

[0092] Compoziția relativă a preparatului lichid comparativ poate fi după cum urmează, de exemplu:

Substanțe care se leagă la acetaldehidă	10	părți
Alginat de sodiu	2 - 10	părți
Hidroxid de aluminiu	5 - 15	părți
Bicarbonat de sodiu	1 - 2	părți
Apă	70 - 80	părți

[0093] Un "compus (compuși) care se leagă la acetaldehidă" se referă la un compus (compuși) care conține una sau mai multe grupări sulfidril libere și/sau amino, preferabil, una sau mai multe grupări sulfidril și amino, cel mai preferabil, în imediata apropiere una de cealaltă (1,2- sau 1,3 aminotiolii disubstituiți). În locul grupării sulfidril poate fi utilizată gruparea sulfonă. "Compus" poate fi utilizat pentru a se referi la unu sau mai mulți compuși. De asemenea, compușii care cuprind una sau mai multe grupări SH și/sau una sau mai multe grupări amino funcționează la concentrații adecvate.

[0094] "Legarea acetaldhidei" se referă, preferabil, la o reacție chimică între acetaldehidă și compusul care are o grupare sulfidril liberă și/sau amino, în care acetaldehida împreună cu "substanța care se leagă la acetaldehidă" formează o moleculă mai mare și se poate forma apă în reacție. De exemplu, atunci când reacționează cu cisteină, acetaldehida se leagă ea însăși, atât la gruparea sulfidril, cât și la amino, și formează acid 2-metil-L-tiazolidin-4-carboxilic și apă. Acetaldehida se poate lega ea însăși la gruparea amino a oricărei proteine, prin care se formează bază Schiffs sau un ciclu 2-metilimidazol.

[0095] Conform invenției, compușii obținuți din acetaldehidă prin legare chimică sunt siguri pentru organism.

[0096] Este avantajos să se adauge la compozițiile din prezenta invenție cel puțin una dintre substanțele selectate din grupul care cuprinde crom, vitamina B12, vitaminele A, D, E, C, niacină, biotină, tiamină, vitaminele B2, B5, B6 și acid folic și oligoelemente, cum ar fi crom, mangan, seleniu, zinc și fier.

[0097] Cu toate acestea, numai compușii care se leagă la acetaldehidă, care sunt netoxici și adecvați pentru consumul uman, pot fi aplicați compozițiilor conform prezentei invenții. Acești compuși nu trebuie să provoace un pericol pentru sănătate în cantitățile utilizate.

[0098] Cel mai preferat compus este L-cisteină și sărurile acesteia.

[0099] Compoziția din invenție cuprinde astfel unu sau mai mulți astfel de compus (compuși) care se leagă la acetaldehidă, selectați dintre L-cisteină și sărurile acesteia.

[0100] Compusul util care trebuie adăugat la compoziția din invenție și pentru legarea acetaldhidei este, de asemenea, lecitina.

[0101] Un "conținut dăunător / cancerigen de acetaldehidă" în gura, esofagul, stomacul, intestinul subțire și intestinul gros ale omului este de 20 până la 800 μmol/l de salivă sau

de conținut de intestin, un conținut de până la aproximativ 20 până la 50 μ M provocând mutații cancerigene la nivel celular. Prin urmare, ar fi indicat să se urmărească o concentrație zero de acetaldehidă în aceste zone.

[0102] Menținerea conținutului de acetaldehidă, în principal, mai mic decât fără utilizarea compoziției, înseamnă că conținutul de acetaldehidă trebuie menținut la un nivel care este de cel puțin 20%, preferabil, cu peste 40% și, cel mai preferabil, cu peste 60% mai mic decât atunci când nu este utilizată compoziția conform descrierii invenției.

[0103] Un astfel de conținut dăunător sau cancerigen de acetaldehidă în gura, esofagul, stomacul sau intestinul subțire sau intestinul gros ale omului poate fi obținut în legătură cu consumul de băuturi alcoolice, în special băuturi alcoolice tari sau produse alimentare care conțin alcool, ca o consecință a fumatului, atunci când se consumă produse care conțin acetaldehidă și, în special, la persoanele cu gastrită atrofică sau stomac aclorhidric.

[0104] "Băuturile alcoolice" sunt băuturi care conțin etanol, conținutul lor de etanol variind între 0,7% în volum și 84% în volum.

[0105] "Produse alimentare alcoolice" se referă la produsele alimentare care conțin cel puțin 0,7% etanol. Astfel de produse alimentare pot fi, de exemplu, sucuri sau conserve fermentate sau produse alimentare conservate cu cantități mici de alcool, produse de patiserie, jeleuri și spume condimentate cu lichior sau produse corespondente care conțin alcool.

[0106] "Produse alimentare care cuprind cetaldehidă" se referă la produse alimentare care conțin acetaldehidă. Acetaldehida este conținută în produsele alimentare, care au etanol care este generat în legătură cu fermentarea, cum ar fi berea, cidrul, vinul, berea preparată în casă, și alte băuturi alcoolice, precum și multe sucuri. În anumite produse alimentare, cum ar fi unele produse lactate, acetaldehida este utilizată în scopuri de conservare și pentru a adăuga aromă, sau acetaldehida se formează în produs ca o consecință a activității microbiene. De exemplu, sucurile zaharate sau produsele alimentare care conțin zahăr, în general, furnizează un substrat alimentar pentru microbi. Concentrații mari de acetaldehidă se formează, de exemplu, în produsele lactate fermentate, cum ar fi iaurtul. Microbii folosiți la fabricarea iaurtului produc acetaldehidă în iaurt. În ceea ce privește băuturile alcoolice, Sherry și Calvados conțin cantități deosebit de mari de acetaldehidă.

[0107] Utilizarea compozițiilor conform invenției poate fi benefică chiar și atunci când sunt savurate băuturi alcoolice slabe sau se consumă produse alimentare care conțin cantități mici de alcool.

[0108] "În legătură cu consumul de băuturi alcoolice" se referă aici la perioada de timp care începe de la începutul savurării de alcool și se termină atunci când nu mai există alcool în sânge.

[0109] "În legătură cu fumatul" se referă aici la perioada de timp care începe de la începutul fumatului și se termină atunci când fumatul este oprit.

[0110] "În legătură cu mâncarea" se referă aici la perioada de timp înainte, în timpul și după masă.

[0111] Conform unei variante preferate de realizare a invenției, compoziția din prezenta invenție este administrată persoanelor care au un risc crescut de a dezvolta cancer în stomac. Acetaldehida prezentă pe aceste zone poate fi legată local utilizând compoziția conform invenției într-o formă inofensivă, prin consumul compozițiilor menționate în timpul sau după masă.

[0112] Mai mult, conform invenției, eficiența tratamentului medicamentos poate fi îmbunătățită prin utilizarea principiilor teranostice. Cheia teranosticilor (diagnosticare specifică terapiei) este îmbunătățirea eficienței tratamentului medicamentos, ajutând medicii să identifice pacienții care sunt cei mai buni candidați pentru tratamentul în cauză.

În plus, adoptarea teranosticelor ar putea elimina foarte bine tratamentul inutil al pacienților pentru care terapia nu este adecvată, ceea ce are ca rezultat reduceri semnificative ale costurilor medicamentelor pentru acești pacienți.

[0113] Conform unei variante preferate de realizare a invenției, compoziția din prezenta invenție este administrată persoanelor cu gastrită atrofică sau stomac aclorhidric.

[0114] În special, compoziția din prezenta invenție este administrată persoanelor care au o valoare în afara valorilor din intervalul de referință sau a valorilor limită ale cel puțin unuia dintre biomarkerii de gastrită atrofică selectați din grupul care cuprinde pepsinogen I, pepsinogen II, raport pepsinogen I / pepsinogen II și gastrină-17 B (repaus alimentar) și gastrină-17S (stimulat). De asemenea, HPAB crescut (valoarea anticorpului de *Helicobacter pylori*) indică un risc pentru dezvoltarea gastritei atrofice. O metodă și un kit adecvate pentru examinarea biomarkerilor este examinarea GastroPanel® disponibilă comercial și software-ul care susține utilizarea acestora (www.biohit.com/gastropanel, www.biohit.com/gastrosoft). Screening-ul pentru atrofia corpusului, mucoasei întregului stomac și a antrului este descris în US 6,696,262.

[0115] Examinarea GastroPanel® măsoară patru biomarkeri în sânge: Pepsinogen I și II, Gastrină-17 și anticorpi de *Helicobacter pylori*. Examinarea GastroPanel® și software-ul GastroSoft® care interpretează rezultatele sale au fost dezvoltate pentru a fi utilizate ca examinare primară și de urmărire în diagnosticarea și tratamentul pacienților cu dispepsie, infecție cu *Helicobacter pylori* și gastrită atrofică, și cu riscuri asociate (cancer gastric, deficit de vitamina B12 și boala ulcer peptic). Pacienții selectați că au valori în afara intervalului de referință sau valori limită ale Pepsinogen I și II, valori ale gastrinei-17 și ale anticorpilor de *Helicobacter pylori* și, prin urmare, care au gastrită atrofică sau prezintă risc de a dezvolta gastrită atrofică (vezi Tabelul 1), sunt tratați prin administrare de compoziție care cuprinde substanțe care se leagă la acetaldehidă, conform prezentei invenții.

[0116] Dacă examinarea GastroPanel® dă un rezultat normal, diagnosticul este, fie dispepsie funcțională, fie o altă boală care nu implică mucoasa gastrică. Prin examinare se diagnostichează infecția cu *Helicobacter pylori*, gastrita atrofică și localizarea acesteia (corpus, antru, sau în ambele). În plus față de aceste diagnostice, software-ul GastroSoft® alertează în legătură cu riscurilor asociate cu gastrita atrofică a corpusului stomacului (cancer gastric și deficit de vitamina B12), și în legătură cu riscurilor asociate cu gastrita atrofică a antrului (cancer gastric și boala ulcer peptic). Raportul GastroSoft® indică, de asemenea, riscul bolii reflux gastroesofagian. Dacă este necesar, raportul recomandă examinări suplimentare, cum ar fi examinarea gastroscopică și a probelor de biopsie, precum și determinarea vitaminei B12 și a homocisteinei (vezi Tabelul 2).

[0117] Intervalul de referință pentru valoarea pepsinogenului I este între 30 - 120 $\mu\text{g/l}$, intervalul de referință pentru pepsinogen II este de 3 - 10 $\mu\text{g/l}$, intervalul de referință pentru raportul PGI/PGII este de 3-20, și intervalul de referință pentru valoarea Gastrin 17S (stimulată) este de 5 - 30 pmol/l, intervalul de referință pentru Gastrin 17B (repaus alimentar) este de 2 - 10 pmol/l, și intervalul de referință pentru HPAB este de 0 - 30 EIU.

[0118] Valorile limită tipice pentru biomarkeri sunt selectate din grupul care cuprinde: pepsinogen I 30 $\mu\text{g/l}$, pepsinogen II 3 $\mu\text{g/l}$, raport PGI/PGII 3, valoare Gastrină-17S (stimulată) 5 pmol/l, Gastrină-17B (repaus alimentar) 2 pmol/l și HPAB 30 EIU.

[0119] Dacă valoarea pepsinogenului I este scăzută, aceasta este aproape de limita inferioară sau sub intervalul de referință 30 - 120 $\mu\text{g/l}$. Aproape de înseamnă, de obicei, limita inferioară +/- 5. Dacă valoarea pepsinogenului II este scăzută, aceasta este aproape de limita inferioară sau sub intervalul de referință 3 - 10 $\mu\text{g/l}$. Aproape de înseamnă, de obicei, limita inferioară +/- 1. Dacă raportul PGI / PGII este scăzut, acesta este aproape de limita inferioară sau sub intervalul de referință 3- 20. Aproape de înseamnă, de obicei, limita inferioară +/- 0,5. Dacă valoarea Gastrin 17B (repaus alimentar) este mare, aceasta

este aproape de limita superioară sau peste intervalul de referință de 2 - 10 pmol/l. Aproape de înseamnă, de obicei, limita superioară +/- 0,5. Dacă valoarea Gastrină-17S (stimulată) este scăzută, aceasta este aproape de limita inferioară sau sub intervalul de referință de 5 - 30 pmol/l. Aproape de înseamnă, de obicei, limita inferioară +/- 2. Dacă HFAB este mare, acesta este aproape sau peste limita superioară a valorii de referință 0-30 EIU. Aproape de înseamnă, de obicei, limita superioară +/- 3.

[0120] Pepsinogenul I și II și raportul lor acționează ca biomarkeri pentru gastrită atrofică în corpul stomacului. Cinci din cele șapte etape timpurii ale enzimei pepsină formează grupul pepsinogen I, care este produs numai de celulele principale din corpul stomacului și de celulele secretoare de mucus din gâtul stomacului. Restul de două formează grupul pepsinogen II, care este produs în glandele întregului stomac și într-o oarecare măsură și în glandele Brunner din duodenul superior. Cu cât sunt mai mici concentrația de pepsinogen I detectată în proba de plasmă (interval de referință 30 - 120 μg/l) și/sau raportul dintre pepsinogen I și II (valoarea de referință fiind mai mare de 3,0), cu atât gastrita atrofică este mai severă (Zagari și colab. 2002, Sipponen și colab. 2001, 2002, Väänänen și colab. 2003, Pasechnikov și colab. 2005, Nurgalieva și colab. 2005, DiMario și colab. 2005). Atrofia corpului crește riscul de cancer gastric al corpului (Varis și colab. 2000, Uemura și colab. 2001, Zagari și colab. 2002), și poate avea ca rezultat deficit de vitamina B12 (Sipponen și colab. 2003). Un deficit de câțiva ani de vitamina B12 asimptomatic, progresiv, poate provoca leziuni permanente ale sistemului nervos central și periferic, rezultând, de ex., demență, depresie și polineuropatii. Deficitul de vitamina B12 poate crește, de asemenea, concentrația de homocisteină în organism, despre care s-a considerat că este o factor de risc pentru ateroscleroză, infarcte cerebrale și infarcte cardiace.

[0121] O componentă a sucului gastric este acidul clorhidric (HCl), produsul secretor al celulei parietale sau oxintice a corpului stomacului. Se știe că capacitatea stomacului de a secreta HCl este legată aproape liniar în legătură cu numărul de celule parietale (Yao și colab. 2003; Samuelson și colab. 2003). Secreția de acid depinde de funcția H⁺/K⁺ ATPază sau de pompa de protoni situată în membrana caniculară a celulei parietale. Au fost dezvoltate mai multe medicamente care se leagă și inactivează ATPaza necompetitiv, rezultând o inhibare puternică a secreției de acid. Omeprazolul (Prilosec) este un promedicament activat cu acid care se leagă covalent la două cisteine de pe ATPază, rezultând inactivarea sa ireversibilă. Alți inhibitori ai pompei de protoni (PPI-uri), incluzând lansoprazol (Prevacid), esomeprazol (Nexium), rabeprazol (Aciphex) și pantoprazol (Protonix) au moduri de acțiune similare (Hellstrom și colab. 2004, Sachs și colab. 1994, Shamburek și colab. 1992, Welag și colab. 2003). Prezența gastrinei stimulează celulele parietale ale stomacului să secrete acid clorhidric (HCl) / acid gastric. Gastrina și acidul clorhidric formează un mecanism cunoscut de control al feed-back-ului, care este o parte intimă a fiziologiei gastrice normale (Schubert 2004; Modlin și colab. 1997).

[0122] Gastrina-17 amidată, un hormon peptidic, este biomarkerul pentru gastrita atrofică a antrului stomacului. Fiziologic, gastrina-17 este unul dintre cele mai importante fragmente de gastrină. Gastrina (peptide constând din 14, 17 și 34 aminoacizi) se formează în celulele G. Celulele G se găsesc în epiteliul glandular al antrului stomacului și al mucoasei duodenale. Concentrația sanguină a gastrinei-17 amidată produsă de către celulele G din antru, continuă să scadă pe măsură ce atrofia antrului devine mai severă (Zagari și colab. 2002; Väänänen și colab. 2003; Pasechnikov și colab. 2005; Sipponen și colab. 2001, 2003, Nurgalieva și colab. 2005, DiMario și colab. 2005). Dacă pacientul are gastrită atrofică a antrului stomacului cauzată de o infecție cu *Helicobacter pylori*, valorile de repaus alimentar ale gastrinei-17 sunt scăzute (mai mici decât 2 pmol/l). În acest caz, numărul de celule G secretoare de gastrină-17 din mucoasa stomacului este redus, sau

celulele au dispărut complet (atrofie severă). Valoarea la repaus alimentar poate să scadă, de asemenea, dacă secreția de acid în stomac este mare.

[0123] Acidul gastric (HCl) inhibă secreția de gastrină-17 din celulele G ale antrului, rezultând o concentrație redusă de gastrină-17 în plasmă. Pacienții fără infecție cu *Helicobacter pylori* și cu valori ale gastrinei-17 mai mici decât 2,0 pmol/l la repaus alimentar, pot fi expuși riscului de boală de reflux esofagian și de complicația acesteia, esofagul Barrett. Acest risc este semnificativ mai probabil dacă valoarea gastrinei-17 la repaus alimentar este de 1,0 pmol/l sau mai mică (Sipponen 2005).

[0124] Dacă este necesar, o posibilă gastrită atrofică a antrului poate fi confirmată sau exclusă prin determinarea concentrației de gastrină-17 stimulată cu proteină în plasmă, în plus față de testele GastroPanel la repaus alimentar. Astfel, este posibil să se distingă pacienții cu gastrită atrofică în antru de pacienții a căror concentrație scăzută de gastrină-17 la repaus alimentar este datorată în totalitate unei secreții mari de acid. Dacă antrul nu este atrofiat, stimularea proteinelor (vezi www.biohit.fi / Service laboratory / Instrucțiuni de prelevare sau www.biohit.com / Diagnosticare / Instrucțiuni pentru colectarea probelor de sânge pentru examinarea GastroPanel) crește producția de gastrină-17 în celulele G din antru, crescând astfel cantitatea de gastrină-17 din sânge (peste 5,0 pmol/l). Dacă concentrația de gastrină-17 stimulată de proteine este mai mică decât 5,0 pmol/l și pacientul are o infecție cu *Helicobacter pylori*, este foarte probabil ca pacientul să aibă atrofia mucoasei antrului și un risc consecvent de cancer gastric și boală ulcer peptic.

[0125] Brevetul US Nr. 6.696.262 dezvăluie o metodă de screening a gastritei atrofice bazată pe măsurarea cantitativă a concentrațiilor de pepsinogen I și gastrină-17. Brevetul dezvăluie, de asemenea, un test imunologic pentru detectarea prezenței infecției cu *Helicobacter pylori*.

[0126] Interpretarea paramaterilor GastroPanel® poate fi efectuată pe baza intervalului așteptat, în conformitate cu informațiile generale furnizate în tabelul 1 (pentru mai multe informații GastroSoft®).

Tabelul 1. Cum tinde să se comporte paramaterii GastroPanel în diferite cazuri

	PGI	PGII	PGI/ II	G17B	G17S	HPAB
Gastrita atrofică în corpus	scăzut		scăzut	crescut		
Gastrita atrofică în antru				scăzut	scăzut	crescut
Gastrita atrofică în antru / corpus	scăzut	scăzut		scăzut	scăzut	
Gastrita care nu este atrofică		crescut				
Gastrita care nu este atrofică, infecție cu <i>H.pylori</i>		crescut				crescut
Boală de reflux gastroesofagian (GERD)				scăzut		

[0127] Tabelul 2. Rezumatul datelor este furnizat, prin examinarea GastroPanel și testul ¹³C- respirație cu uree - sau testul de antigen în scaun al strategiei "testează și tratează", către medicul responsabil. Programul stohastic GastroSoft furnizează un raport al pacientului și, în examinările consecutive, furnizează graficele probabilităților diferitelor afecțiuni). Rapoartele produse de către GastroSoft se bazează pe studii clinice care compară rezultatele examinărilor GastroPanel cu rezultatele examinărilor prin gastroscopie și biopsie (www.biohit.com/gastrosoft).

[0128] Problemele medicale și etice grave ale strategiei de testare și tratare pot fi corectate simplu și economic prin înlocuirea testului ei ¹³C- respirație cu uree - sau testului de antigen în scaun, cu examinarea GastroPanel (www.biohit.com/gastropanel).

Într-un stadiu incipient ...	Raportul GastroSoft precizează:	Raportul testului ¹³ C - respirație cu uree sau al testului de antigen în scaun:
diagnosticul pentru		
Dispepsie funcțională în raport cu dispepsie organică.	DA	NU
Atunci când GastroPanel indică că mucoasa gastrică este sănătoasă, problemele legate de dispepsie sunt adesea cauzate de dispepsie funcțională sau de o altă boală care nu implică mucoasa gastrică		
Infecție cu <i>H. pylori</i> (gastrită)	DA	nu este de încredere (1)
Gastrită atrofică (mucoasă gastrică deteriorată și grav disfuncțională) și probabilitățile de diferite afecțiuni care afectează mucoasa corpusului gastric sau a antrului, sau a ambelor (normal, gastrită, gastrită atrofică)	DA	NU
Riscurile (asociate cu gastrita atrofică) de		
Cancer gastric	DA	DA/NU (2)
Deficit de vitamina B12	DA	NU
Boala ulcer peptic	DA	DA/NU (3)
Riscurile de		
Boala de reflux gastroesofagian și	DA	NU
Esofag Barrett	DA	NU
dacă este necesar, o recomandare pentru		
Examinare prin gastroscopie și biopsie	DA	NU
Tratarea infecției cu <i>H. pylori</i>	DA	DA/NU (4)
Determinarea vitaminei B12 și a homocisteinei Examinare ulterioară pentru monitorizare	DA	NU
incidența gastritei atrofice	DA	NU
vindecarea infecției cu <i>H. pylori</i>	DA	DA
vindecarea gastritei atrofice	DA	NU
(1) Testele ¹³ C -de respirație cu uree- și de antigen în scaun, dau rezultate fals negative dacă pacientul are gastrită atrofică (un risc de cancer gastric și boala ulcer peptic și deficit de vitamina B12 și boli asociate, cum ar fi demența,		

depresia și polineuropatia, precum și ateroscleroza, accidentele vasculare cerebrale și infarcte miocardice), limfom MALT sau ulcer peptic cu sângerare, sau dacă pacientul primește în prezent antibiotice sau PPI-uri.

(2) Riscul de cancer gastric este foarte scăzut în cazul lipsei gastritei atrofice în corpus, antru sau în ambele. Dar, în unele cazuri, o infecție cu *H. pylori* fără gastrită atrofică observabilă histologic poate fi asociată cu cancer gastric și boală ulcer peptic.

(3) Fără boală ulcer peptic cu atrofie a corpusului (fără acid, fără ulcer). Riscul apariției bolii ulcer peptic este foarte scăzut în lipsa atrofiei antrului.

(4) Atunci când este monitorizată incidența gastritei atrofice asociată cu *H. pylori*, pacientului i se poate oferi un tratament țintit și sigur la momentul potrivit. Nevoia de medicamente și costurile și efectele adverse ale medicamentelor pot fi astfel reduse. Dacă pacientul a fost diagnosticat cu boală ulcer peptic (ulcer gastric sau duodenal), trebuie tratată infecția cu *H. pylori* (5). De asemenea, trebuie tratat dacă pacientul are gastrită atrofică. Pacientul și medicul pot conveni, de asemenea, asupra tratamentului de eradicare pentru alte motive, de exemplu, atunci când rudele apropiate ale pacientului au fost diagnosticate cu cancer gastric.

(5) Comunicat de presa: Premiul Nobel pentru fiziologie sau medicină din 2005, 3 octombrie 2005 a fost în comun pentru Barry Marshall și J. Robin Warren pentru descoperirea "bacteriei *Helicobacter pylori* și a rolului său în gastrită și boala ulcer peptic": - "O utilizare nediscriminată a antibioticelor pentru eradicarea *Helicobacter pylori*, de asemenea, de la purtători sănătoși, ar conduce la probleme grave de rezistență a bacteriilor la aceste medicamente importante. Prin urmare, tratamentul împotriva *Helicobacter pylori* ar trebui să fie utilizat restrictiv la pacienții fără boală ulcer gastric sau duodenal documentată." <http://nobelprize.org/medicine/laureates/2005/press.html>

[0129] Diagnosticarea și tratamentul gastritei atrofice a stomacului pot fi exemplificate prin următorul exemplu:

Diagnosticare și tratament sau teranostice (adică terapie specifică diagnosticelor)

[0130] În gastrita atrofică a corpului, concentrația de Pepsinogen I și raportul dintre concentrațiile de Pepsinogen I / II scad. În plus, deoarece corpusul nu secretă acid (HCl) din cauza gastritei atrofice din cauza mecanismelor de control al feed-back-ului, concentrația de gastrină-17 (G-17) crește.

[0131] Atunci când persoana are o valoare redusă a pepsinogenului I, un raport scăzut pepsinogen I / pepsinogen II, și o valoare mare a gastrinei-17 (în special G-17B la repaus alimentar), în comparație cu valoarea limită sau cu intervalul de referință, persoana este diagnosticată cu gastrită atrofică în corpus, cel mai adesea din cauza infecției cu *Helicobacter pylori* și rareori din cauza bolilor autoimune, conducând la stomac aclorhidric sau cu conținut scăzut de acid și la producerea de acetaldehidă de către microbi în stomac.

Tratament

[0132] Compoziția care cuprinde o cantitate eficientă de compus (compuși) care se leagă la acetaldehidă este administrată persoanei. O cantitate adecvată poate fi o compoziție care conține, în mod obișnuit, 100 - 200 mg de L-cisteină împreună cu mâncarea, preferabil, de două ori pe zi, înainte, în timpul sau după masă.

[0133] Efectul tratamentului poate fi monitorizat prin testarea ulterioară a concentrațiilor de pepsinogen I, pepsinogen I / II și Gastrină-17. Un timp adecvat pentru monitorizare poate fi

de 4 săptămâni și 8 săptămâni după începerea tratamentului, sau conform estimărilor medicului.

[0134] Diagnosticarea și testarea pot fi făcute prin kitul de testare GastroPanel® disponibil comercial.

Stomacul aclorhidric

[0135] Medicamentele de inhibare a acidului sunt utilizate pe scară largă în societățile occidentale, adesea pentru perioade lungi de timp, și continuu la unii pacienți. În diferite experimente fiziologice și eșantioane mici de pacienți, medicamentele de inhibare a acidului influențează gastrina serică, ieșirea pepsinei în suc gastric și ieșirea pepsinogenilor în circulație (Gillen și colab., 1999; Qvigstad & Waldum, 2004; Festen și colab., 1984; Iwao și colab., 1995; Brunner și colab., 1995; Schumann & Massarat, 1991; Stoschus și colab., 1998; Fraser și colab., 1993; Ohsawa și colab., 2002; Lazzaroni și colab., 1992; Sanduleanu și colab., 1999). Conform studiului nostru recent, a fost examinat modul în care utilizarea antiacizilor / algi-naților, a H2RA și PPI influențează nivelurile serice de gastrină-17 (G-17) și pepsinogeni în practica clinică de zi cu zi.

[0136] IPP, H2RA și antiacizii / algi-nații afectează secreția acidă și aciditatea intragastrică și pot influența astfel fiziologia gastrică normală. Noi am examinat efectul acestor medicamente asupra nivelurilor serice de gastrină-17 (G-17) și pepsinogeni (PGI și PGII) într-un eșantion mare de populație aleatorie din nordul Suediei. Eșantionului (n = 1000, vârsta medie 50,4, intervalul 20-80) i-a fost efectuată endoscopie și i s-a luat biopsie, și toți subiecții au completat chestionar privind utilizarea medicamentelor de inhibare a acidului (lipsa utilizării; antiacizi / algi-nați; H2RA sau PPI) în ultima săptămână sau în ultimele trei luni. Toți subiecții (n = 590) cu mucoasă gastrică normală (fără *Helicobacter pylori*, fără gastrită și fără gastrită atrofică) cu biomarkeri au fost analizați pentru influența medicamentelor de inhibare a acidului asupra nivelurilor ale serului G-17 B și PGI și PGII (și raportului PGI / PGII) la repaus alimentar.

[0137] Nivelurile serice de G-17 sau de pepsinogeni nu au diferit între utilizatorii de antiacizi / algi-nați sau H2RA și cei care nu au utilizat medicamentele. Pe de altă parte, nivelurile medii și mediane ale G-17, PGI și PGII serice la repaus alimentar au fost semnificativ ($P < 0,001$; test non-parametric) mai mari în rândul utilizatorilor de IPP decât în rândul celor care nu au utilizat medicamente. Nivelurile medii și mediane de G-17, PGI și PGII au fost aproximativ dublate în rândul utilizatorilor de IPP (atât la cei care au utilizat IPP în ultima săptămână (anterioară), cât și la cei care au utilizat în ultimele trei luni), în comparație cu mediile și medianele la cei care nu au utilizat medicamente. Raportul PGI / PGII a fost, pe de altă parte, similar între utilizatorii de PPI și cei care nu au utilizat medicamente sau cei care au utilizat antiacizi / algi-nați sau H2RA. Printre subiecții care au utilizat PPI, nivelurile serice de pepsinogeni au fost corelate pozitiv cu nivelurile serice de G-17. Rezultatele sunt prezentate în tabelele 3 și 4.

[0138] IPP-urile, dar nu și antiacizii / algi-nații sau H2RA, cresc semnificativ nivelurile serice de G-17 și de pepsinogenilor la repaus alimentar în rândul consumatorilor obișnuiți de aceste medicamente. Creșterea pepsinogenilor este asociată cu o creștere a G-17 în rândul utilizatorilor de PPI.

[0139] Descoperirile prezente susțin, în special, posibilitatea ca mecanismele de acțiune a IPP pentru a crește pepsinogenii serici se datorează doar îmbunătățirii sintezei și/sau eliberării pepsinogenilor din corpusul gastric în raport cu influențele trofice singure. Nivelurile serice de pepsinogeni au fost de aproximativ două ori mai mari în rândul utilizatorilor de PPI decât în rândul controalelor. Această dublare a pepsinogenilor serici nu poate fi cu greu din cauza dublării masei glandelor sau a celulelor oxintice din stomac.

[0140] Cu toate acestea, o utilizare de lungă durată a IPP poate provoca hipertrofie a celulelor parietale, și hipergastrinemia din orice motiv poate conduce la hiperplazie sau

hipertrofie a corpusului gastric. Unele studii anterioare au arătat că sindromul Z-E este caracterizat prin creșterea nivelului seric, atât al PGI, cât și al PGI (Lamers și colab. 1988; Biemond și colab. 1994), așa cum s-a întâmplat și la prezenții subiecți care au utilizat IPP.

Tabelul 3. Valori medii și mediane ale gastrinei-17 și pepsinogenilor serice la repaus alimentar, la subiecți care utilizează sau nu medicamente de inhibare a acidului în ultima săptămână (anterioară).

	Fără medicamente; Controale	Antiacid	H2RA	PPI
	N = 463	1 săptămână N = 29	1 săptămână N = 9	1 săptămână N = 23
Gastrină-17 pmol/l				
Media ± S.D.	5,0 ±11,3	3,8 ±3,4	3,0±3,3	24,7 ±66,4 ***
Median	2,4	2,7	1,5	6,1
Pepsinogen I (PGI) μg/l				
Media ± S.D.	88,8 ±33,2	91,0±42,4	92,3 ±20,0	216 ±90,3***
Median	81,8	75,1	90,6	209
Pepsinogen II (PGII) μg/l				
Media ± S.D.	7,2 ±3,6	8,5 ±7,1	6,7 ±1.9	14,5 ±7,5***
Median	6,4	6,6	7,5	12,3
Raport PGI / PGII				
Media ± S.D.	13,4 ±4,0	12,4 ±3.9	14,6 ±4,1	16,1 ±5,0**
Median	13,3	12,5	14,6	16,0
diferență semnificativă *** (P <0,001), ** (P <0,01) în comparație cu controalele. Test non-parametric (Mann-Whitney U).				

Tabelul 4. Valori medii și mediane ale gastrinei-17 și pepsinogenilor serice la repaus alimentar, la subiecți care utilizează sau nu medicamente de inhibare a acidului în ultimele trei luni (anterioare).

	Fără medicamente; Controale	Antiacid	H2RA	PPI
	N = 419	3 luni N = 62	3 luni N = 16	3 luni N = 29
Gastrină-17 pmol/l				
Media ± S.D.	4,8 ±9,1	6,1 ±19,7	14,2 ±38	19,5 ± 59,7**

	Fără medicamente; Controale	Antiacid	H2RA	PPI
	N = 419	3 luni N = 62	3 luni N = 16	3 luni N = 29
Gastrină-17 pmol/l				
Median	2,4	2,2	2,6	4,1
Pepsinogen I (PGI) µg/l				
Media ± S.D.	90,3 ±35,6	84,5 ±34,3	82,9 ±22,3	182 ±95,9***
Median	82,9	76,6	79,8	181
Pepsinogen II (PGII) µg/l				
Media ± S.D.	7,3 ±3,8	7,4 ±5,4	7,5 ±3,2	12,3 ±7,5***
Median	6,5	6,2	6,9	10,5
Raport PGI / PGII				
Media ± S.D.	13,4 ±4,0	13,1 ±4,4	12,5 ±4,7	15,8 ±4,8**
Median	13,3	12,6	13,0	15,9

diferență semnificativă *** (P <0,001), ** (P <0,01) în comparație cu controalele.
Test non-parametric (Mann-Whitney U).

Diagnosticarea și tratamentul stomacului aclorhidric sau cu acid scăzut

[0141] În legătură cu medicația cu PPI (Inhibitor de pompă de protoni) pentru boala de reflux gastroesofagian sau infecție cu *Helicobacter pylori*, funcția membranei mucoase a stomacului se modifică. Acest lucru are ca rezultat, în principal, creșterea concentrației de gastrină-17, în special, a concentrației de G-17 B (repaus alimentar). Cu cât este mai mare scăderea secreției de acid cauzată de PPI, cu atât este mai mare valoarea G-17. O creștere puternică a concentrației de G-17 indică stomac aclorhidric, care rămâne atâta timp cât se continuă medicația cu PPI. De asemenea, concentrațiile de PGI și PGII pot crește, deoarece stimulul PPI direct către celulele care secretă PGI și PGII sau/și celulele secretoare, încearcă să determine corpul să secrete acid în stomacul fără acid pentru a compensa situația.

[0142] Antiacizii și medicamentele H2RA sunt utilizate și pentru tratamentul bolii de reflux esofagian.

[0143] Atunci când persoana are o valoare mare a gastrinei-17, o valoare mare a PGI și o valoare mare a PGII ca rezultat al medicamentelor PPI, antiacizi sau H2RA, în comparație cu intervalele de referință din populație, persoana este diagnosticată cu stomac aclorhidric sau cu acid scăzut sau că are risc de acestea.

[0144] Stomacul aclorhidric sau cu conținut scăzut de acid (HCI) este un mediu adecvat pentru creșterea microbilor gurii. Microbii pot produce alcool etilic și acetaldehidă din zahăr și alimente care conțin carbohidrați.

[0145] Compoziția care cuprinde o cantitate eficientă de compus (compuși) care se leagă la acetaldehidă, cum ar fi compoziția din prezenta invenție, este administrată persoanei. O

cantitate adecvată poate fi o compoziție care conține, în mod obișnuit, 100 - 200 mg de L-cisteină împreună cu mâncarea, preferabil, de două ori pe zi, înainte, în timpul sau după masă.

[0146] Efectul tratamentului poate fi monitorizat prin testarea ulterioară a concentrațiilor de PGI, PGI și Gastrină-17. Un timp adecvat pentru monitorizare poate fi la 4 și 8 săptămâni după începerea tratamentului.

[0147] Diagnosticarea și testarea pot fi făcute prin kitul de testare GastroPanel® disponibil comercial.

Compoziții comparative

[0148] Compozițiile comparative care cuprind compus (compuși) care se leagă la acetaldehidă înseamnă aici și compoziții destinate legării acetaldehidei (sau aldehydelor în general) în gură. Astfel de compoziții pot să conțină compusul (compușii) care se leagă la acetaldehidă, așa cum este descris aici, și compozițiile pot fi preparate așa cum este descris în WO 2006/037848. Astfel de compoziții cuprind tablete masticabile, tablete bucale, tablete sublinguale, bomboane, pastile, pilule, gume de mestecat și geluri. Astfel de preparate cuprind preparate care eliberează substanțe care se leagă la aldehydă în mai puțin decât 30 de minute, preferabil, în mai puțin decât 15 minute, de obicei, în mai puțin decât 10 minute. Astfel de preparate pot cuprinde substanțe acetaldehidă (sau care se leagă la aldehydă) 1 până la 500 mg, preferabil, 1 până la 300 mg, încă mai preferabil, 1 până la 250 mg, chiar mai preferabil, 1 până la 150 mg. Conform unei variante preferate de realizare, preparatul poate cuprinde 1 până la 50 mg, preferabil, 5 până la 30 mg, mai preferabil, 5 - 10 mg, în mod obișnuit, 10 până la 20 mg, adecvat 1 până la 5 mg sau 1 - 20 mg.

[0149] Prin compoziția care cuprinde compus (compuși) care se leagă la acetaldehidă, se înțelege aici, de asemenea, compozițiile destinate legării acetaldehidei (sau aldehydelor în general) în gură ca preparat cu acțiune îndelungată. Astfel de preparate pot să conțină compusul (compușii) care se leagă la acetaldehidă, așa cum este descris aici, și compozițiile pot fi preparate așa cum este descris în WO 02/36098. Astfel de compoziții pot cuprinde, de exemplu, tablete sau alte preparate, care pot fi plasate între obraz sau buză și gingie, sau preparate care sunt supte sau mestecate în gură. Astfel de preparate pot cuprinde substanțe acetaldehidă (sau care se leagă la aldehydă) 1 până la 500 mg, preferabil, 50 până la 300 mg, mai preferabil, 100 până la 200 mg, încă mai preferabil, 1 până la 250 mg, chiar mai preferabil, 1 până la 150 mg. Conform unei variante preferate, preparatul poate cuprinde 1 până la 50 mg, preferabil, 5 până la 30 mg, mai preferabil, 5 - 10 mg, în mod obișnuit, 10 până la 20 mg, adecvat, 1 până la 5 mg sau 1 - 20 mg. În condiții orale, pot fi eliberate într-o oră 15 până la 25 mg de compus (compuși).

Alte aplicații ale invenției

[0150] Dacă prin metoda descrisă mai sus, prin utilizarea, de exemplu, a kitului de testare GastroPanel®, se găsește infecție cu *Helicobacter pylori* sau un risc de boală de reflux gastroesofagian și, dacă pacientul prezintă simptome, este avantajos, dacă PPI sau alt tratament care scade aciditatea stomacului, este combinat cu compoziția care se leagă la acetaldehidă ca preparat adecvat (de ex., capsulă, tabletă, granule, pulbere). Prin utilizarea compoziției, acetaldehida produsă de microbi în stomacul aclorhidric sau cu un nivel scăzut de acid se leagă într-un complex de acetaldehidă care nu dăunează.

[0151] Cu compoziția care cuprinde compus (compuși) care se leagă la acetaldehidă, poate fi legată sau inactivată acetaldehida formată din alcool ingerat sau din alcool produs de microbi și, prin urmare, scad dezavantajele, cum ar fi cancerul, riscul de cancer și mahmureala. Compoziția prezintă un avantaj deosebit pentru cei care au stomac aclorhidric sau aciditate scăzută în stomac datorită PPI sau altui tratament care reduce aciditatea stomacului sau datorită gastritei atrofice a corpusului.

[0152] Compoziția care cuprinde compuși care se leagă la acetaldehidă poate fi utilizată și în legătură cu sindromul metabolic. O persoană cu sindrom metabolic are, de obicei, talie mare, nivel crescut de trigliceride, tensiune arterială mare, nivel scăzut de colesterol HDL (bun) și nivel crescut de glucoză în sânge. Deoarece utilizarea cromului ca supliment alimentar poate fi benefică pentru o persoană cu un nivel crescut de zahăr din sânge, cu un nivel crescut de colesterol și grăsime, a fost prezentat că un motiv al sindromului metabolic poate fi deficitul de crom. Cromul este necesar pentru metabolismul glucidelor și proteinelor. Cromul are un efect asupra nivelului de zahăr din sânge și reduce dorința de dulce. Prin urmare, este avantajos să se adauge crom la compozițiile din prezenta invenție. Ar avea un efect avantajos asupra sindromului metabolic și ar reduce dorința de dulce, ceea ce ajută la controlul greutateii și al alimentației.

[0153] Jumătate dintre persoanele cu gastrită atrofică a corpusului stomacului pot avea un nivel extrem de scăzut de vitamina B12 și, dintre ele, cel puțin jumătate au în același timp o creștere a homocisteinei serice. Deficitul de vitamina B12 este un factor de risc puternic pentru tulburările neurodegenerative, cum ar fi demența, depresia și polineuropatiile. Deficitul de vitamină B12 este un motiv frecvent pentru hiperhomocisteinemie, un factor de risc independent pentru ateroscleroză, accidente vasculare cerebrale și infarcte cardiace. Din cauza atrofiei corpusului și a unei alimentații sărace, chiar și 15% dintre persoanele cu vârsta peste 50 de ani suferă de o epidemie prevenibilă de deficit de vitamina B12. Odată cu detectarea precoce a atrofiei corpusului prin screening-ul de rutină pentru biomarkeri, de exemplu, prin screening-ul GastroPanel® și tratament, pot fi prevenite dizabilități neurologice (de ex., demență, depresie și polineuropatii) și boli vasculare (de ex., accidente vasculare cerebrale și infarcte cardiace). Îmbătrânirea populației crește nevoia de screening pentru biomarkeri, de exemplu, prin examinarea și screening-ul GastroPanel® și diagnosticarea gastritei atrofice și a riscurilor și bolilor asociate (vezi Tabelul 2).

[0154] Prin urmare, este avantajos să se adauge vitamina B12 la compozițiile din prezenta invenție. Cu compozițiile din prezenta invenție, în plus față de legarea acetaldheidei, pot fi prevenite bolile care urmează gastritei atrofice a corpusului și care au deficit de vitamina B12, cum ar fi demența, depresia, polineuropatiile, arterioscleroza și infarctele cardiace și accidentele vascular cerebrale.

[0155] La compozițiile din prezenta invenție, care includ diverse preparate pentru tractul gastro-intestinal, și la compozițiile comparative pentru gură, se pot adăuga în plus față de crom, vitamina B12 și alte vitamine, cum ar fi vitamine A, D, E și C, niacină, biotină, tiamină, B2, B5, B6 și acid folic și oligoelemente, cum ar fi crom, mangan, seleniu, zinc și fier. Compușii feroși prezintă un avantaj deosebit, deoarece gastrita atrofică este adesea legată de anemia cu deficit de fier.

Exemple

[0156] Exemplul comparativ 1. Formulare care formează gel pentru legarea prelungită a acetaldheidei în stomac

[0157] Preparatul cu acțiune locală îndelungată care se leagă la acetaldehidă în stomac poate fi preparat și utilizat pentru a reduce riscul de cancer cauzat de acetaldehidă după cum urmează:

Compoziția relativă a preparatului care se leagă local la acetaldehida din stomac poate fi următoarea, de exemplu:

Cisteină	60	părți
Chitosan	10 - 40	părți
Hidrogen fosfat de calciu	0 - 30	părți

[0158] Amestecul de pulbere este amestecat cu amestecătoare convenționale (cum ar fi un blender), care sunt utilizate în industria farmaceutică. După aceea, amestecul de pulbere este granulat folosind un acid acetic 2,5% ca lichid de granulare. Lichidul de granulare poate fi adăugat la același blender. Masa de pulbere umedă este presată printr-o placă de sită sau o placă perforată (diametrul deschiderii fiind de 2 mm). Granulele formate sunt uscate și sortate. Este recuperată o fracțiune sortată de 1,2-1,7 mm, care se distribuie în capsule tari de gelatină, astfel încât doza de cisteină să fie de 100 mg. În stomac, sucul gastric umezește granule de cisteină / chitosan formând un hidrogel. Gelul începe să elibereze cisteină într-un mod prelungit și reacționează cu acetaldehida. Chitosanul ca component care formează gel poate fi înlocuit cu alți aditivi farmaceutici binecunoscuți care formează gel (de ex., acid alginic).

Exemplul 2. Tabletă matricială care nu se dezintegrează, pentru legarea acetaldehidei în stomac

[0159] Compoziția relativă poate fi după cum urmează:

Cisteină	25 părți
Eudragit RS	20-30 părți
Celuloză microcristalină	20-50 părți

[0160] Din amestecul de pulbere, tabletele care conțin 100 - 200 mg de cisteină pot fi comprimate cu echipamente utilizate în general în industria farmaceutică. Tableta este o tabletă cu matrice monolitică care nu se dezintegrează în stomac. Compusul activ se va elibera și se va dizolva în lichidul gastric într-un mod prelungit, conducând la un efect susținut de legare a acetaldehidei. Eudragit RS ca liant insolubil în apă poate fi înlocuit cu aditivi farmaceutici similari (de ex., etilceluloză).

Exemplul comparativ 3. Tablete acoperite cu peliculă pentru legarea acetaldehidei în stomac)

[0161] Formulările farmaceutice care eliberează compus (compuși) care se leagă la acetaldehidă într-o manieră susținută în stomac pot fi, de asemenea, dezvoltate pe bază de tablete acoperite cu o peliculă poroasă. Compoziția miezului tabletei poate fi:

Cisteină	(20-50 părți)	30 părți
Lactoză		50-80 părți
Stearat de magneziu		1-2 părți
Talc		1-2 părți

[0162] Din amestecul de pulbere, tabletele sunt comprimate și acoperite cu peliculă utilizând tehnici utilizate în mod obișnuit în industria farmaceutică. Conținutul soluției de acoperire poate fi, de exemplu:

Etil celuloză	2-5 părți
Hidroxipropil metilceluloză (HPMC)	1-2 părți
Etanol	95 părți

[0163] În tractul gastro-intestinal etil celuloza nu se dizolvă, dar HPMC se dizolvă formând porii peliculei, permițând cisteinei să se elibereze din tabletă într-un mod susținut.

Exemplul 4. Granule care nu se dezintegrează, pentru eliberarea susținută a substanțelor care se leagă la acetaldehidă în stomac

[0164] Compoziția relativă poate fi după cum urmează, de exemplu:

Cisteină	25 părți
Eudragit RS sau etilceluloză	20-30 părți

Celuloză microcristalină	40-60 părți
Etanol	atât cât este necesar

[0165] Substanțele pulverulente sunt amestecate și umezite de către etanol în echipamente utilizate în mod obișnuit în industria farmaceutică. Amestecul umezit este granulat și uscat prin metode bine cunoscute. Dacă este necesar, granulele matriceale formate pot fi acoperite cu o peliculă de hidroxipropil metilceluloză cu greutate moleculară mică pentru a masca gustul cisteinei. Cantități suficiente de granule care conțin o doză unică (100-200 mg) de cisteină pot fi distribuite în capsule de gelatină sau pot fi comprimate cu celuloză microcristalină, de ex., în tablete.

Exemplul 5. Produs combinat pentru legarea acetaldehidei în stomac, intestin și colon

[0166] În practică, este important destul de des să se lege acetaldehida în stomac, intestin și colon în același timp. Dacă o persoană suferă de stomac aclorhidric sau cu conținut scăzut de acid, cel mai probabil, are acetaldehidă în stomac. În același timp, este foarte probabil ca acetaldehida să se găsească, de asemenea, în intestin. Dacă persoana consumă băuturi alcoolice, este evident că acetaldehida poate fi găsită și în colon. Din aceste motive, este avantajos să se dezvolte o formulare unică, care poate elibera compus (compuși) care se leagă la acetaldehidă și leagă acetaldehida pe toată lungimea tractului gastro-intestinal. În acest scop, trei subformulări diferite sunt încorporate în același produs farmaceutic.

Fracțiunea 1	Egal cu exemplul 4	Eliberare în stomac
Fracțiunea 2	Constând din Exemplul 4 plus un strat de peliculă care se dizolvă la pH 5-6	Eliberare în intestin
Fracțiunea 3	Constând din Exemplul 4 plus un strat de peliculă care se dizolvă la pH 6,5-7,5	Eliberare în colon

[0167] Cantitățile relative ale fracțiunilor 1, 2 și 3 pot fi 2:1:1, 1:1:1, 1:1:2, 1:2:2, 1:2:3 sau 1:1:3. Fracțiunea 1 poate fi preparată așa cum este descris în Exemplul 4. Fracțiunile 2 și 3 pot fi fabricate prin acoperire cu peliculă cu tehnici bine cunoscute de acoperire cu peliculă. Polimerul care formează peliculă pentru fracțiunea 2 ar putea fi Eudragit L, de ex., și pentru fracțiunea 3 este, de ex., Eudragit S. Cel mai convenabil produs final ar putea fi o gelatină tare sau o capsulă HPMC. Cantitatea totală de cisteină din produsul combinat ar putea fi de 200 până la 500 mg.

Exemplul 6.

[0168] O compoziție care cuprinde compus (compuși) care se leagă la acetaldehidă a fost preparată așa cum este descris în exemplele anterioare.

L-cisteina	25 % în greutate
Polimer metacrilat (Eudragit RS)	25 % în greutate
Celuloză microcristalină	50 % în greutate

[0169] Substanțele solide au fost amestecate cu grijă într-un dispozitiv adecvat. A fost adăugat etanol în cantități mici amestecând continuu, până când s-a obținut un amestec de pulbere cu umiditate suficientă. Amestecul de pulbere umedă a fost granulat prin orice metodă utilizată în mod obișnuit în industria farmaceutică. Granulele formate au fost uscate.

[0170] Experimentul de dizolvare a fost realizat prin utilizarea unui "stomac artificial". Au fost adăugați 25 ml de suc și iaurt contaminat cu bacterii ale gurii în flacoane de 100 ml,

care au fost incubate timp de o zi la temperatura camerei. A fost adăugat în sticle un preparat care cuprinde 250 mg de L-cisteină, și acestea au fost agitate încet la 37 °C.

[0171] S-a constatat că în decurs de 2 ore cantitatea totală de acetaldehidă formată din substrat a fost legată într-o formă inofensivă.

Literatură

[0172]

Biamond J, Kreuning J, Jansen JB, Lamers CB. Pepsinogeni serici la pacienții cu boli gastrice sau după o intervenție chirurgicală gastrică. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 238-42

Brunner G, Hell M, Hengels KJ, Hennig U, Fuchs W. Influența lasoprazolului asupra pH-ului intragastric la 25 de ore, secreția de acid gastric stimulată de mâncare, și concentrațiile de hormoni și enzime gastrointestinale în ser și în sucii gastrici la voluntari sănătoși. *Digestie* 1995; 56:137-144

Di Mario F, Franze A, Cavallaro LG. Diagnosticarea neinvazivă a bolilor gastrice. *One Global Medicine s.r.l.* 2004; 1-48, [www.biohit.com / Literature / Dignostics](http://www.biohit.com/Literature/Diagnostics); 2004 Books

DiMario F, Cavallaro LG, Liatopoulou A, ym. Precizia "biopsiei gastrice serologice" la un grup de pacienți dispeptici, prezentare poster la DDW 2005, 15-18 mai, în Chigago, IL, SUA

Festen HP, Thijs LC, Lamers CB, Jansen JM, Pals G, Frants RR, Defize J, Meuwissen SG. Efectul omeprazolului oral asupra nivelului de gastrină serică și pepsinogen I seric. *Gastroenterologie* 1984; 87:1030-1034

Fraser AG, Lam WM, Luk YW, Sercombe J, Sawyerr AM, Hudson M, Samloff IM, Pounder RE. Efectul citratului de ranitidină bismut asupra gastrinei plasmatice și pepsinogenilor postprandiale. *Gut* 1993; 34: 338-342

Färkkilä M, Miten dyspepsiaa tulisi hoitaa, *Duodecim* 2004; 120: 2537 - 42

Gatta L, Perna F, Ricci C, ym. Efectul inhibitorilor de pompă de protoni și al terapiei cu antiacide asupra testului respirației cu uree 13C și asupra testului de scaun, pentru infecția cu *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 823-829

Gillen D, Wirz AA, Ardill JE, McColl KE. Hipersecreția de revenire după omeprazol și relația sa cu suprimarea acidului la tratament și cu statutul *Helicobacter pylori*. *Gastroenterologie* 1999; 117: 513-4

Graham KS, Graham DY. Diagnosticarea și managementul contemporan al *H. pylori* - Boli gastrointestinale asociate, publicat *Handbooks in Health Care Co*, Newtown, Pennsylvania, USA, 2002

Graham DY, Opekun AR, Hammoud F, Yamaoka Y, Reddy R, Osato MS, El-Zimaity HM. Studii privind mecanismul testelor de respirație cu uree fals negative cu inhibitori de pompă de protoni. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98:1005-9.

Hellstrom PM, Vitols S: Alegerea inhibitorului de pompă de protoni: contează? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 94:105, 2004.

Iwao T, Toyonaga A, Kuboyama S, Tanikawa K. Efectele omeprazolului și lansoprazolului asupra gastrinei serice și asupra pepsinogenului seric A și C la repaus alimentar și postprandial. *Hepatogastroenterologie* 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. Rezultatul pozitiv al serologiei indică infecția activă cu *Helicobacter pylori* la pacienții cu gastrită atrofică. *J Clin Microbiol* 1998; 36 (6):1808-10148.

Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P ym. Diagnosticarea infecției cu *Helicobacter pylori* la pacienții cu gastrită atrofică: compararea histologiei, testului de respirație cu uree ¹³C, și serologiei. *Scand J Gastroenterol* 2000; 25:138-141

Lamers CB, Rotter JI, Fansen JB, Samloff IM. Pepsinogen I seric în neoplazia endocrină multiplă familială de tip I. *Dig Dis Sci* 1988; 33:1274-6

Lazzaroni M, Sangaletti O, Bianchi Porro G. Secreție de acid gastric și gastrină plasmatică în timpul tratamentului de scurtă durată cu omeprazol și ranitidină la pacienții cu ulcer duodenal. *Hepatogastroenterologie* 1992; 39: 366-370

Ohsawa T, Hirata W, Higuchi S. Efectele a trei antagoniști ai receptorilor de H₂ (cimetidină, famotidină, ranitidină) asupra nivelului seric al gastrinei. *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. Gastrina serică și cromogranina A în timpul terapiei de supresie a acidului pe termen mediu și lung: un studiu caz-control. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:145-153

Schumann KM, Massarrat S. Modificări ale activității pepsinei și pepsinogenului I totale în serul uman la stimulare și inhibare a secreției de acid gastric. *Hepatogastroenterologie* 1991; 38 Suppl 1: 33-36

Stoschus B, Hamscher G, Ikonomou S, Partoulas G, Eberle C, Sauerbruch T, Feurle GE. Efectul tratamentului cu omeprazol asupra concentrațiilor plasmatiche de peptide gastrice, xenină, gastrină și somatostatina și de pepsinogen. *J Pept Res* 1998; 52: 27-33

Manes G, Menchise A, deNucci C. Prescrierea empirică pentru dispepsie: un studiu controlat randomizat de testare și tratare față de tratamentul cu omeprazol. *BMJ* 2003; 326:1118 - 1123

Modlin IM, Kidd M, Marks IN, Tang LH. Rolul esențial al lui John S. Edkins în descoperirea gastrinei. *World J Surg* 1997; 21: 226-234

Nurgalieva Z, El-Zimaity H, Graham D, ym. Gastrita atrofică în America de Nord: histologie față de testare neinvazivă, prezentare poster la DDW 2005, 15-18 mai, în Chigago, IL, SUA

Pasechnikov VD, Chukov SZ, Kotelevets SM, ym. Diagnosticarea invazivă și neinvazivă a gastritei atrofice asociată cu *Helicobacter pylori*: Un studiu comparativ, *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 297-301

Qvigstad G, Waldum H. Hipersecreție de revenire după inhibarea secreției de acid gastric. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004; 94: 202-8

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

Rugge M, Correa P, Dixon MF. ym. Atrofia mucoasei gastrice: consistență interobservator folosind noi criterii de clasificare și notare (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. Secreție de acid gastric: activare și inhibare. *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. Prezentări despre reglarea secreției de acid gastric prin analiza șoarecilor modificate genetic. *Annu Rev Physiol* 65: 383-400, 2003.

Schubert ML. Secreția gastrică. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20: 519-25

Shamburek RD, Schubert ML: Controlul secreției de acid gastric. Antagoniști ai receptorilor de histamină H₂ și inhibitori ai H⁺K⁽⁺⁾-ATPazei. Clinici de gastroenterologie din America de Nord. 21:527-550, 1992.

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

Sipponen P, Ranta P, Helske T, ym. Niveluri serice de Gastrină-17 amidată și Pepsinogen I în Gastrita atrofică: un studiu de observație caz-control, Scand J Gastroenterol 2002 (7): 785 -

Sipponen P, Laxen F, Huotari K, ym. Prevalența nivelului scăzut de vitamina B₁₂ și a nivelului ridicat de homocisteină în ser la o populație masculină vârstnică: asociere cu gastrită atrofică și infecție cu Helicobacter pylori, Scand J Gastroenterol 2003; 12:1209 -

Sipponen P, Vauhkonen M, Helske T, ym. Pacienții cu esofag Barrett prezintă niveluri circulante scăzute de gastrină-17, World Gastroenterol 2005, în presă

Talley NJ, Vakil N, Delaney G, ym. Probleme de management în dispepsie: consensul actual și controversile. Scand J Gastroenterol 2004; 39 (10): 913-918

Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, ym. Infecția cu Helicobacter pylori și dezvoltarea cancerului gastric, N Eng J Med 2001; 345: 784-789

Varis K, Sipponen P, Laxen F ym. Grupul din Helsinki de studiu pentru gastrită, Implicațiile pepsinogenului I seric în diagnosticarea endoscopică precoce a cancerului gastric și a displaziei, Scand J Gastroenterol 2000; 9: 950-956

Väänänen H, Vauhkonen M, Helske T, ym. Diagnosticul non-endoscopic al gastritei atrofice cu un test de sânge. Corelația dintre histologia gastrică și nivelurile serice de Gastrină-17 și Pepsinogen I. Un studiu multicentric. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15: 885-891

Waldum HL, Brenna E, Sandvik AK. Siguranța pe termen lung a inhibitorilor de pompă de protoni: riscuri de neoplazie gastrică și infecții. Expert Opin Drug Saf 2002; 1: 29-38

Welage LS: Proprietăți farmacologice ale inhibitorilor de pompă de protoni. Farmacoterapie 23: 74S-80S, 2003.

Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC, ym. Rezultatele pe termen lung ale supravegherii endoscopice a leziunilor premaligne. Gut 2002; 50: 378-81.

Wyeth Uutiset lääkäreille. Kaksiportainen menetelmä seulo dyspepsiaa sairastavat. Wyeth 2005;4.

Zagari RM, Nicolini G, Casanova S, ym. Diagnosticarea gastritei atrofice la populația generală pe baza unei combinații de trei teste neinvazive, Gut 2002; 51 (supl. 11): A39.

Yao X, Forte JG: Biologia celulară a secreției de acid de către celula parietală. Annu Rev Physiol 65:103-131, 2003.

Revendicări

- 1.** O compoziție netoxică pentru scăderea riscului de a dezvolta cancer în tractul gastro-intestinal al unei persoane cu gastrită atrofică sau cu stomac aclorhidric sau cu acid scăzut, riscul fiind cauzat de acetaldehidă, compoziția fiind sub forma unui preparat monolitic sau cu mai multe particule, care se leagă la acetaldehida prezentă în stomac sau în stomac, intestin și/sau colon, în care compoziția menționată cuprinde 1 până la 40% în greutate de unu sau mai mulți compus (compuși) care se leagă la acetaldehidă, selectați dintre L-cisteină și sărurile acesteia, în care compusul(compușii) menționat(ți) este(sunt) amestecat(ți) cu un purtător netoxic, care este un polimer selectat dintre polimeri metacrilat și etil celuloză, și în care compoziția cuprinde 10-50% în greutate de polimer și 20-70% în greutate de un agent de aglomerare, selectat dintre hidrogen fosfat de calciu și celuloză microcristalină.
- 2.** Compoziția conform revendicării 1, în care purtătorul netoxic este selectat dintre polimerii metacrilat Eudragit RS sau S, sau dintre etil celuloză.
- 3.** Compoziția conform revendicării 1 sau 2, în care compoziția cuprinde aditivi polimerici care formează un gel în stomac, cum ar fi categorii de chitosani, algi-nați, carboxi-metilceluloză de sodiu, carbomeri sau hidroxid de aluminiu.
- 4.** Compoziția conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 3, în care compoziția cuprinde aditivi care o fac să poată fi fixată la membrana mucoasă a stomacului, aditivii fiind selectați dintre polimeri cationici, cum ar fi diferite categorii de chitosan.
- 5.** Compoziția conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 4, în care compoziția cuprinde aditivi care furnizează un preparat care plutește în stomac, aditivi selectați dintre polimeri, cum ar fi acid alginic cu carbonat acid de sodiu adăugat, sau alginat de sodiu cu hidroxid de aluminiu, carbonat acid de sodiu și apă.
- 6.** Compoziția conform revendicării 1, în care compoziția cuprinde agenți de aglomerare de la 40 până la 60% în greutate, cel mai preferabil, aproximativ 50% în greutate.
- 7.** Compoziția conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 6, în care compoziția este sub forma unei tablete matriceale sau a unei granule matriceale.
- 8.** Compoziția conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 7, în care compoziția este acoperită cu o peliculă solubilă în apă, cum ar fi o peliculă de hidroxipropilmetilceluloză (HPMC), sau poate fi într-o capsulă sau tabletă de gelatină tare sau HPMC, sau sub altă formă de preparare.
- 9.** Compoziția conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 8, în care compoziția cuprinde agenți de formare a peliculei poroase, cum ar fi etil celuloză și hidroxipropil metil celuloză.
- 10.** Compoziția conform oricăreia dintre revendicările 1 până la 9, care este sub forma unui preparat acoperit cu o peliculă poroasă, este preparată dintr-un polimer solubil în apă, hidroxipropil metil celuloză (HPMC) și un polimer insolubil în apă, etil celuloză (CE).

11. Compoziția conform revendicării 10, în care cantitatea relativă de EC / HPMC este de 3/2 până la 7/3.

12. Compoziția conform oricăreia dintre revendicările precedente, care este sub forma unei tablete sau a unui preparat de granule, în care substanța care se leagă la acetaldehidă, amestecată cu umpluturi, a fost granulată utilizând polimeri enterici ca lianți, polimerii enterici fiind selectați, preferabil, dintre polimeri cu o soluție cu pH de 6-7 și, cel mai preferabil, dintre Eudragit L și Eudragit S.

13. Compoziția conform revendicării 12, în care cantitatea de polimer enteric este de 2-5%, preferabil, 3-4%.

14. Compoziția conform oricăreia dintre revendicările precedente, în care compoziția cuprinde 1-500 mg, preferabil, 10-300, mai preferabil, 100-200 mg de substanță care se leagă la acetaldehidă la fiecare doză unică.

15. Compoziția conform oricăreia dintre revendicările precedente, în care compusul (compușii) sunt eliberați în stomac timp de cel puțin 30 de minute.