



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **94713** (13) **C2**

(51) МПК (2011.01)
A23L 1/303 (2006.01)
A23L 1/29 (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01)
A23L 1/305 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/32 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01)
A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ СТРИМУВАННЯ МЕТАБОЛІЗМУ АЛКОГОЛЮ ТА ДЛЯ ЗМЕНШЕННЯ РИЗИКУ СПРИЧИНЕНИХ АЛКОГОЛЕМ ЗАХВОРЮВАНЬ

1

2

(21) а200800602
(22) 27.07.2006
(24) 10.06.2011
(86) РСТ/ЕР2006/007466, 27.07.2006
(31) 05016568.7
(32) 29.07.2005
(33) ЕР
(31) 05016567.9
(32) 29.07.2005
(33) ЕР
(31) 05016566.1
(32) 29.07.2005
(33) ЕР
(31) 05016565.3
(32) 29.07.2005
(33) ЕР
(31) 05016564.6
(32) 29.07.2005
(33) ЕР
(31) РСТ/ЕР2005/009148
(32) 24.08.2005
(33) ЕР
(31) РСТ/ЕР2005/009147
(32) 24.08.2005
(33) ЕР
(31) РСТ/ЕР2005/009150
(32) 24.08.2005
(33) ЕР
(31) РСТ/ЕР2005/009151
(32) 24.08.2005
(33) ЕР
(31) РСТ/ЕР2005/009149
(32) 24.08.2005
(33) ЕР

(31) РСТ/ЕР2005/009152
(32) 24.08.2005
(33) ЕР
(31) РСТ/ЕР2005/009153
(32) 24.08.2005
(33) ЕР
(31) 05016563.8
(32) 29.07.2005
(33) ЕР
(46) 10.06.2011, Бюл.№ 11, 2011 р.
(72) МАТУШКА-ГРАЙФЕНКЛАУ МАРКУС, ГРАФ
ФОН, DE
(73) ТІМА ФОНДЕЙШН, LI
(56) WO 03/006073 A, 23.01.2003
DE 103 26 822 A1, 05.01.2005
(57) 1. Композиція, яка містить нікотинамід, дек-
строзу, вітамін С, L-глутамін та /або L-глутамінову
кислоту, цистеїн, рибофлавін, бурштинову кисло-
ту, фумаролу кислоту та коензим Q10.
2. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що
містить пантотенову кислоту.
3. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що
містить фракцію декстрози приблизно у кількості
75,2 % (мас).
4. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів,
яка **відрізняється** тим, що містить фракцію віта-
міну С приблизно у кількості 7,5 % (мас).
5. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів,
яка **відрізняється** тим, що містить фракції L-
глутаміну та/або L-глутамінової кислоти приблизно
у кількості 11,28 % (мас).
6. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів,
яка **відрізняється** тим, що містить фракцію цисте-
їну приблизно у кількості 3,76 % (мас).

(13) **C2**

(11) **94713**

(19) **UA**

7. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що містить фракцію рибофлавіну приблизно у кількості 0,3 % (мас).

8. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що містить фракцію бурштинової кислоти приблизно у кількості 0,752 % (мас).

9. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що містить фракцію фумарової кислоти приблизно у кількості 0,752 % (мас).

10. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що містить фракцію коензиму Q10 приблизно у кількості 0,451 % (мас).

11. Використання композиції за будь-яким з пп. 1-10 для зниження ризику виникнення захворювань на рак, невропатію, нейродегенеративних захворювань, похмільного синдрому, синдрому припливів, головного болю та / або інтоксикації ацетальдегіду.

12. Використання композиції за п. 11, яка **відрізняється** тим, що рак вибрано з групи, яка включає рак молочної залози, рак печінки, рак ободової і прямої кишки, рак легенів, рак підшлункової залози, рак стравоходу та рак орофаринголарингеальної ділянки.

13. Використання композиції за п. 11, яка **відрізняється** тим, що нейродегенеративним захворюванням є хвороба Альцгеймера, зокрема пізня хвороба Альцгеймера.

14. Композиція за будь-яким з пп. 1-10, яка **відрізняється** тим, що має дозовану форму, вибрану з кріопорошка, рідини, безалкогольного напою в маленький пляшці або сиропу.

15. Композиція за будь-яким з п. 15, яка **відрізняється** тим, що дозована форма має вигляд таблетки або цукрових кубиків або містить множину маленьких таблеток або капсул.

16. Композиція за п. 15, яка **відрізняється** тим, що знаходиться усередині вмістилища дози.

Даний винахід стосується цільової композиції відповідного спрямування, зокрема харчової композиції, дієтичної або харчової добавки і фармацевтичної композиції, відповідно. Цільова композиція зменшує ризик невропатії, нейродегенеративних захворювань, в тому числі пізньої хвороби Альцгеймера, і раку, зокрема, раку підшлункової залози, стравоходу, орофаринголарингеальної області, печінки, ободової та прямої кишки, легенів та/або молочної залози, зокрема, ризик вказаних захворювань, спричинений лікарським засобом та/або алкоголем. З цієї точки зору даний винахід також спрямований на цільову композицію, зокрема, харчову композицію, дієтичну або харчову добавку і фармацевтичну композицію, які відповідно підтримують та/або стримують процес розкладення алкоголю в організмі людини.

Даний винахід, зокрема, стосується проблеми акумуляції ацетальдегіду після швидкого розкладання алкоголю, тобто, метаболізму алкоголю, як це може відбуватися у більшості людей з генетичною структурою некавказького типу. Передбачається, що споживання алкогольних напоїв супроводжується підвищенням ризиком невропатичних захворювань. Етанол спричиняє численні ефекти на мозок і нервову систему, які призводять до змін в поведінці, моторній координації та, в крайньому випадку, до пошкодження мозку. Зокрема, периферична поліневропатія звичайно спостерігається у алкоголь залежних пацієнтів. Одним з можливих медіаторів дії алкоголю є ацетальдегід, високо токсичний метаболіт етанолу. Ацетальдегід є надзвичайно реакційноздатною молекулою з окиснювальною активністю, що здійснює цитотоксичну дію і модифікує білки в клітинах, призводячи до їх дисфункції.

Також припускають, що споживання алкогольних напоїв супроводжується підвищенням ризиком нейродегенеративних захворювань. Вважається, що зазначені захворювання спричинені відкладенням тілець включення в клітинах нейронів, і, кінець кінцем, у зникненні клітин. Повідомлялося, що окиснювальний стрес і подальше перекисне окиснення ліпідів, спричинене окиснювачами, такими як реактивні види кисню, відіграють важливу роль в патогенезі нейродегенеративних захворювань, в тому числі хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона та ішемії головного мозку. Таким чином, ацетальдегід вважається причиною декількох спричинених алкоголем змін у нейронах. Також вважається, що ацетальдегід відіграє центральну роль в розвитку пов'язаних з алкоголем видів раку внаслідок його доведеної пошкоджуючої дії на ДНК (розриви одинарних і подвійних ланцюгів) і канцерогенність у лабораторних тварин.

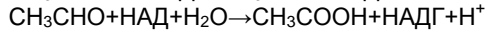
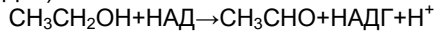
Також припускають, що споживання алкогольних напоїв супроводжується підвищенням ризиком деяких видів раку, в тому числі раку підшлункової залози, печінки, ободової та прямої кишки, легенів, молочної залози, стравоходу та орофаринголарингеальної області. Зв'язок споживання алкоголю з підвищенням ризиком раку стравоходу та орофаринголарингеальної області розглядається як очевидний як мінімум непрямым чином за даними епідеміологічних досліджень, які показують, що алкоголь сам по собі та/або його метаболіт(и) володіють канцерогенними властивостями.

Крім того, підвищені рівні естрогену у жінок, що зловживають алкоголем, здається, є важливим механізмом розвитку раку молочної залози. Один з можливих механізмів підвищення рівня естрогену полягає в тому, що надмірні кількості продукрованої оцтової кислоти після споживання алкоголю перетворюються на стероїди. Можлива роль ацетальдегіду в розвитку спричиненого алкоголем раку молочної залози виглядає очевидно.

В нещодавній публікації (Lancet Oncol 7: 149-156, 2006) обговорюється зв'язок між споживанням алкоголю та ризиком раку ободової і прямої кишки та раку легенів.

Етанол, введений в організм, видаляється окисненням, переважно, в печінці. Етанол ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$) спочатку метаболізується до ацетальдегіду (CH_3CHO) під дією алкогольдегідрогенази

(АДГ, АДН), після чого ацетальдегід (CH_3CHO) метаболізується до оцтової кислоти (CH_3COOH) під дією альдегіддегідрогенази (АЛДГ, АДН), переважно печінкової альдегіддегідрогенази 2 (АЛДГ2).



Більша частина ацетальдегіду що утворюється в ході метаболізму алкоголю, негайно видаляється АЛДГ2, низьким K_m АЛДГ. Існують поліморфні ізоформи АЛДГ, і клас 2 АЛДГ (АЛДГ2), який має найнижчу константу спорідненості (K_m) та є найголовнішим ферментом для окиснення ацетальдегіду. Мутантна алель, АЛДГ2*2, містить односточкову мутацію (G→A) в екзоні 12 активного гена АЛДГ2*1. Дана мутація веде до заміни глутамінової кислоти (Glu) в положенні амінокислоти 487 на лізин (Lys). Таким чином, АЛДГ2*2 кодує каталітично інертну субодиницю і діє у домінантний негативний спосіб. Особи з гетерозиготним АЛДГ2*1/2*2 генотипом повинні мати тільки 6% активності в порівнянні з особами, що мають нормальний гомозиготний генотип АЛДГ2*1/2*1. Розповсюдженість АЛДГ2*2 алелі варіює для різних рас: вона переважає в Східній Азії, але не знайдена у людей кавказького та африканського походження, які мають активну АЛДГ2*1 алель. 40-50% людей східно-азійського походження мають неактивну АЛДГ2*2 алель. Середні пікові значення концентрації ацетальдегіду в крові гетерозигот АЛДГ2*1/2*2 і гомозигот АЛДГ2*2/2*2 після споживання невеликої кількості етанолу (0,1 г/кг маси тіла) в п'ять разів і 18 разів, відповідно, перевищують виявлені у гомозигот АЛДГ2*1/2*1 після споживання помірної кількості етанолу (0,8 г/кг маси тіла). Кількість ацетальдегіду в слині підвищується у гетерозигот АЛДГ2*1/2*2 після прийому алкоголю, і його рівень падає, коли окиснення алкоголю у активних гомозигот АЛДГ2*1/2*1 інгібується інгібітором АЛДГ 4-метилпіразолом. Таким чином, окиснення ацетальдегіду різко порушується у осіб з алеллю АЛДГ2*2.

Дефіцит активності АЛДГ2 супроводжується підвищеним ризиком раку і, таким чином, ацетальдегід розглядається як канцероген. Фактично, ацетальдегід може пошкоджувати гепатоцити в культурі і призводить до вторинної гіперпроліферації.

Також здається очевидним, що дефіцит АЛДГ2 супроводжується підвищеним ризиком полінейропатії та пізньої хвороби Альцгеймера. Більше того, час сенсорної провідності є значно довшим у хворих на алкоголізм японців з гіпоактивною АЛДГ2*2 алеллю, ніж у активних АЛДГ2*1/2*1 гомозигот, показуючи дисфункцію периферичних нейронів перших. Експериментальна система нейронних клітин, де АЛДГ генетичним чином інактивується, стає надзвичайно вразливою до екзогенним чином введенного альдегідного метаболіту, показуючи, що окиснювальний стрес, спричинений ацетальдегідом, значно пошкоджує нейронні клітини. Одержані результати колективно вказують на те, що окиснювальний стрес, спричинений ацетальдегідом, може порушувати продукування енергії в мітохондріях та модифікувати білки в нейронних клітинах, що призводить до утворення відкладень модифі-

кованих білків. Вказані зміни додатково порушують клітинну функцію і, кінець кінцем, спричиняють загибель клітини. Таким чином, ацетальдегід може бути істотною мірою залученим до патогенезу полінейропатії та/або нейродегенеративних захворювань, таких як пізня хвороба Альцгеймера.

Також припускається, що дефіцит АЛДГ2 супроводжується підвищенням ризику раку молочної залози. Ацетальдегід має ліпофільну природу та акумулюється в жировій тканині. Молочна залоза багата на жир та інші ліпофільні тканини. Зроблено висновок про те, що споживання алкогольних напоїв супроводжується підвищеним ризиком раку молочної залози. Таким чином, також припускають можливу роль ацетальдегіду в розвитку спричиненого алкоголем раку молочної залози.

Щодо раку печінки, відомо, що віруси гепатиту (HV), особливо вірус гепатиту В (HVB) та вірус гепатиту С (HVC) підвищують ризик раку печінки. Однак, схоже, епідеміологічні огляди підтримують той факт, що дефіцит АЛДГ2 також супроводжується підвищеним ризиком раку печінки у осіб, що зловживають алкоголем та інфіковані або не інфіковані вірусами гепатиту. Це підтримує думку про те, що ацетальдегід істотною мірою залучений до канцерогенезу гепатоцитів у людей, що зловживають алкоголем. Додатково, здається очевидним, що алкогольні напої є канцерогенними для людини і мають причинно-наслідковий зв'язок з раком ротової порожнини, фарингеальної області, гортані і стравоходу. Зокрема, схоже, що дефіцит АЛДГ2 також супроводжується підвищеним ризиком раку ротової порожнини, фарингеальної області, гортані і стравоходу. Епітеліальні клітини вказаних верхніх відділів травного тракту атакує ацетальдегід, що не тільки дифундує з крові, але також секретується слинними залозами після споживання алкоголю, особливо у осіб з АЛДГ2*2 алеллю. Змішана добавка у відповідності до винаходу прискорює зникнення алкоголю та ацетальдегіду після споживання алкоголю не тільки у АЛДГ2*1/2*1 гомозигот, але й у АЛДГ2*1/2*2 гетерозигот. Добавка у відповідності до винаходу ефективно прискорює метаболізм алкоголю, і очікується, щоб вона буде пригнічувати секрецію ацетальдегіду слинними залозами. Таким чином, добавка у відповідності до винаходу може бути застосована для зменшення ризику раку ротової порожнини, фарингеальної області, гортані і стравоходу. В Японії алкогольний панкреатит є найбільш поширеним видом (68,5%) хронічного панкреатиту у чоловіків. Показано, що хронічний панкреатит є фактором ризику раку підшлункової залози. Хоча куріння є добре доведеним фактором ризику розвитку раку підшлункової залози, схоже, що дефіцит АЛДГ2 підвищує ризик раку підшлункової залози у курців і припускають, що алкоголь підвищує ризик раку підшлункової залози у курців. Наведені дані колективно вказують на той факт, що алкоголь, найбільш ймовірно його метаболіт ацетальдегід, залучений до канцерогенезу клітин підшлункової залози.

Схоже, що дефіцит АЛДГ2 також супроводжується підвищенням ризику раку підшлункової залози. Ацетальдегід атакує епітеліальні клітини у вказаних верхніх відділах травного тракту, при цьому

не тільки дифундує з крові, але і секретується слинними залозами після споживання алкоголю, особливо у осіб з АЛДГ2*2 алелю.

Таким чином, об'єктом даного винаходу є запропонувати композиції, ефективні з точки зору зменшення спричинених алкоголем захворювань. Завдання, визначене об'єктом, вирішується за допомогою даного винаходу, як визначається у формулі винаходу.

Надані нижче фігури частиною даного опису і включені з метою продемонструвати певний аспект даного винаходу. Винахід може бути краще зрозумілий шляхом посилання на дані фігури в комбінації з детальним описом конкретних варіантів, представлених в даному винаході.

На Фіг.1 показано діаграму, де представлено дію композиції у відповідності до даного винаходу на збільшений алкоголем метастаз RPM14788. ЕТОН позначає етанол; SUP позначає композиції у відповідності до даного винаходу; 4788 позначає клітини RPM14788.

На Фіг.2 показано діаграму впливу композиції у відповідності до даного винаходу на рівень етанолу в крові. SUP позначає композицію у відповідності до даного винаходу.

На Фіг.3 показано діаграму впливу композиції у відповідності до даного винаходу на рівень ацетальдегіду. SUP позначає композицію у відповідності до даного винаходу.

На Фіг.4 показано діаграму впливу композиції у відповідності до даного винаходу в порівнянні до Amino de Капраї на рівень етанолу в крові. SUP позначає композицію у відповідності до даного винаходу. Термін "невропатія" в даному описі означає будь-яке захворювання або аномалію нейронів нервової системи. Конкретно, "невропатія" означає розлад периферичної нервової системи, який вражає нерви в будь-якій ділянці, окрім мозку і спинного мозку. Необмежуваним прикладом невропатії є алкогольна полінейропатія, яка характеризується онімінням, аномальними відчуттями, що мають назву дизестезій та алодиній, що виникає спонтанно або у відповідь на зовнішні стимули, а також характерна форма болю, що має назву невропатичного болю або невралгії.

Термін "нейродегенеративне захворювання" в даному описі означає будь-яке захворювання або аномалію нервової системи, спричинену погіршенням нейронів, яка включає загибель нейронів і функціональну втрату нейромедіаторів. Необмежуваними прикладами нейродегенеративного захворювання є хвороба Альцгеймера і хвороба Паркінсона.

Термін "харчова композиція" в даному описі означає будь-який вид композиції, придатної для їжі та/або для пиття, що не спричиняє токсичних симптомів у суб'єкті, що їсть або п'є відповідну композицію.

Термін "добавка", "дієтичне добавка" або "харчова добавка" в даному описі означає композицію, яку споживають на додаток до щоденних прийомів їжі або між ними.

Термін "пізня хвороба Альцгеймера" в даному описі означає початок хвороби Альцгеймера у людей похилого віку, зокрема, у людей віком 65 років

і старше.

Термін "синдром припливів" в даному описі означає припливи як результат споживання алкоголю. Припливи супроводжуються еритемою (почервоніння, спричинене розширенням капілярів) обличчя, шиї і плеча після споживання алкоголю. Припливи після споживання алкоголю часто супроводжуються спектром симптомів: запаморочення, нудота, головний біль, підвищений пульс, випадки вираженої дрімоти, а також випадки опухання шкіри і свербіжу. Такі симптоми мають колективну назву "синдрому припливу" або "азіатського припливу".

Термін "рак орофаринголарингеальної області" в даному описі означає види раку, що походять з ротової порожнини, фарингеальної області, гортані або верхньої частини стравоходу. На ранній стадії раку зазначеної області походження може бути визначено. Однак, дуже часто, рак зазначеної області виявляють на пізній інвазивній стадії, і походження не може бути визначено. Таким чином, види раку, що походять з вказаних джерел, мають колективну назву "рак орофаринголарингеальної області".

Термін "лікарська форма" в даному описі означає кількість препарату, що вводиться одночасно, необов'язково з регулярними інтервалами. У відповідності задача даного винаходу вирішується за допомогою композиції субстанції, що містить наступні речовини:

декстроза, вітамін С, L-глутамін та/або L-глутамінова кислота, цистеїн, рибофлавін, бурштинова кислота, фумарова кислота, коензим Q10 і нікотинамід.

Композиція у відповідності до даного винаходу зменшує активність або пригнічує продукування конкретного ферменту алкогольдегідрогенази, а саме ADH₃ (АДГ3), таким чином, що продукування ацетальдегіду і процес метаболізму етанолу сповільнюється та індуковане алкоголем пікове навантаження на людський організм зменшується. До того ж, ферментна активність альдегіддегідрогенази АЛДГ2 збільшується, таким чином, що метаболізація ацетальдегіду зберігається.

Композиція субстанції у відповідності до даного винаходу прискорює зникнення алкоголю та ацетальдегіду після споживання алкоголю. Композиція є активною переважно у АЛДГ2*1/2*1 гомозиготних та АЛДГ2*1/2*2 гетерозиготних суб'єктів. Композиція у відповідності до даного винаходу ефективно прискорює метаболізм алкоголю і пригнічує секрецію ацетальдегіду із слинних залоз. Таким чином, композиція у відповідності до даного винаходу може застосовуватися для зменшення ризику невропатії, нейродегенеративних захворювань, наприклад, пізня хвороба Альцгеймера, і раку, зокрема, раку підшлункової залози, стравоходу, орофаринголарингеальної області, ободової та прямої кишки, легень, печінки та молочної залози.

Шляхом зменшення піку надлишку ацетальдегіду, що потрапляє в кровотік і при цьому зменшується ризик ураження життєво важливих органів та функцій людського організму, композиція у відповідності до даного винаходу знижує ризик декіль-

кох видів раку, таких як рак підшлункової залози, стравоходу, оророфаринголарингеальної області, ободової та прямої кишки, легень, печінки та молочної залози.

Шляхом зменшення концентрації ацетальдегіду в крові після споживання алкоголю, композиція у відповідності до даного винаходу зменшує ризик раку підшлункової залози, переважно у осіб, що зловживають алкоголем та курять, особливо тих, що мають АЛДГ2*2 алель.

Шляхом видалення оцтової кислоти за допомогою активації циклу трикарбонових кислот (ТКК) та системи транспорту електронів, і, таким чином, попереджаючи синтез стероїдів, в тому числі естроген, композиція у відповідності до винаходу зменшує ризик раку молочної залози і печінки, переважно для осіб, що зловживають алкоголем, особливо у тих, хто має АЛДГ2*2 алель.

Композиція субстанції у відповідності до даного винаходу містить декілька речовин, дефіцит яких часто спостерігається у пацієнтів з алкогольною невропатією. Композиція, таким чином, є ефективною з точки зору зменшення синдрому припливів, зменшуючи ймовірність головного болю, а також допомагає уникати або полегшити спричинене алкоголем похмілля наступного дня. Фракція нікотинаміду (вітамін В₃), що входить до композиції, функціонує, як нікотинамідаденіндинуклеотид (НАД), що є ефективним у напрямку коензиму до алкоголь (АДГ) та альдегіддегідрогенази (АЛДГ). Даний вітамін введено для прискорення метаболізму етанолу. У відповідності до особливої переважної форми, композиція також містить пантотенову кислоту, зокрема в інтервалі від приблизно 1 до приблизно 5 мг. Пантотенова кислота функціонує як коензиму А (КоА), що вважається необхідним для метаболізму оцтової кислоти. Оцтова кислота активується при кон'югації з КоА з утворенням ацетил-КоА, який метаболізується в циклі ТКК. З ферментної точки зору елімінація продукту (оцтова кислота) є ефективною в напрямку прискорення метаболізму субстрату (ацетальдегід). Переважно, дана композиція повинна прийматися приблизно за 5 хвилин до споживання алкоголю та у випадку високого рівню споживання алкоголю знову, в ході споживання алкоголю. Маса композиції, прийнята споживачем, повинна знаходитися в інтервалі приблизно від 70 до 120% маси алкоголю, що міститься в спожитих напоях. Стандартна доза може містити приблизно 10,0 г глюкози, 1,0 г вітаміну С, 1,5 г L-глутаміну та/або L-глутамінової кислоти, 500 мг цистеїну, 40 мг рибофлавіну, 100 мг бурштинової кислоти, 100 мг фумарової кислоти, 60 мг коензиму Q10 та приблизно 10 мг нікотинаміду (вітамін В₃). Переважно, співвідношення компонентів композиції орієнтоване у напрямку наведеного вище відношення. Загальні дози можуть бути адаптовані до маси тіла споживача.

Композиція у відповідності до даного винаходу має на меті попередження проходження занадто великої кількості ацетальдегіду в мітохондріальну матрицю та пригнічення самоблокади ферментної активності АЛДГ і, таким чином, полегшити розкладання ацетальдегіду.

Фізіологічні ризики у зв'язку із споживанням алкоголю можуть, таким чином, значно зменшуватися застосування композиції у відповідності до даного винаходу, оскільки дана композиція полегшує синергічним чином раннє зменшення рівня ацетальдегіду після споживання алкоголю і одночасно пропонує захисний вплив з точки зору пригнічення генерації вільних радикалів.

Якщо композиція повинна вводитися у вигляді харчової композиції або дієтичної добавки, переважно застосовувати її у такій формі інгредієнтів своєрідного аперитиву, що дозволяє споживати харчову композицію в ресторані або барі перед споживанням алкогольних напоїв. Харчова композиція або харчова добавка, переважно, має лікарську форму таблеток. Переважно, кожна таблетка має таку форму і розміри, які дозволяють легко проковтнути вказану таблетку. Переважно, вказані таблетки мають таку форму, що одна доза включає декілька таких таблеток. Таблетки можуть бути адаптовані в межах дозування, яке включає декілька таких таблеток. Харчова композиція може мати форму маленьких таблеток або кульок, які зберігають форму в невеликій трубці, тоді як об'єм харчової композиції, прийнятий споживачем, може бути визначений з урахуванням об'єму алкоголю, який передбачається спожити. Композиція або харчова добавка також може мати форму, подібну до цукрових кубиків, або може мати форму крипопорошку. Композиція або харчова добавка може бути розділена на окремі субоддиниці. Можна забезпечити одну одиницю, наприклад, капсулу, що містить фракцію вітаміну С, цистеїн, рибофлавін, бурштинову кислоту, фумарову кислоту та коензим Q10, тоді як більшість фракції глюкози утримується в окремих одиницях, капсулах, таблетках, тощо. Можна додавати інші речовини, такі як екстракти фруктових соків, куркума, танін, порошок Panax notoginseng, а також Vinca rosea у відповідних кількостях. Також можуть бути додані чай Оолонг, алое вера та спіральні водорості. Композиція або харчова добавка також може мати форму рідини, зокрема, рідини за типом сиропу. Можна запропонувати харчову композицію у формі безалкогольного напою в маленькій пляшці.

Переважно, дозування для особи з масою тіла приблизно 80 кг включає фракцію глюкози приблизно 75%. Таке дозування має на меті забезпечити значне стримування розкладу приблизно 18 мл алкоголю. Композиція, переважно, складається у спосіб, коли її доза включає фракцію глюкози приблизно 75,2% (мас.), тобто кількість глюкози в інтервалі від 7,2 до 12,8 г, переважно, 10,0 г в межах дози 13,3 г.

Композиція, переважно, складається у спосіб, коли її доза включає фракцію вітаміну С приблизно 7,5% (мас.), тобто кількість вітаміну С в інтервалі від 0,78 до 1,18 г, переважно, 1,0 г, в межах дози 13,3 г.

Композиція, переважно, складається у спосіб, коли її доза включає фракцію L-глутаміну та/або L-глутамінової кислоти приблизно 11,27% (мас.), тобто кількість вказаної фракції L-глутаміну та/або L-глутамінової кислоти в інтервалі від 1,23 до 1,7 г, переважно, 1,5 г, в межах дози 13,3 г. Композиція,

переважно, складається у спосіб, коли її доза включає фракцію цистеїну приблизно 3,76% (мас.), тобто кількість вказаної фракції цистеїну знаходиться в інтервалі від 460 до 540 мг, переважно, 500 мг, в межах дози 13,3 г.

Композиція, переважно, складається у спосіб, коли її доза включає фракцію рибофлавіну приблизно 0,30% (мас.), тобто кількість вказаного рибофлавіну в інтервалі від 32 до 48 мг, переважно, 40 мг, в межах дози 13,3 г. Композиція, переважно, складається у спосіб, коли її доза включає фракцію бурштинової кислоти приблизно 0,752% (мас.), тобто кількість вказаної бурштинової кислоти знаходиться в інтервалі від 90 до 110 мг, переважно, 100 мг, в межах дози 13,3 г.

Композиція, переважно, складається у спосіб, коли її доза включає фракцію фумарової кислоти приблизно 0,752% (мас.), тобто кількість вказаної фумарової кислоти знаходиться в інтервалі від 90 до 110 мг, переважно, 100 мг, в межах дози 13,3 г.

Композиція, переважно, складається у спосіб, коли її доза включає фракцію коензиму Q10 приблизно 0,451% (мас.), тобто кількість вказаної фракції коензиму в інтервалі від 50 до 70 мг, переважно, 60 мг, в межах дози 13,3 г. Композиція, переважно, складається у спосіб, коли її доза включає фракцію нікотинамідів від приблизно 1 до 20 мг, переважно, 15 мг, в межах дози 13,3 г. Переважно, кількість кожного інгредієнта композиції, окрім нікотинамідів, знаходиться в інтервалі від приблизно 0,01 до приблизно 100 г, переважно, від приблизно 0,05 до 50 г, причому кількість нікотинамідів знаходиться в інтервалі від приблизно 1 до 20 мг.

Композиція пропонується для забезпечення наступних результатів:

1. Зменшення метаболізму етанолу шляхом уповільнення процесу окиснення етанолу до ацетальдегіду, в першу чергу, з метою попередження акумуляції ацетальдегіду.

2. Стимуляція активності АЛДГ та уникнення будь-якої блокади її ферментної активності.

3. Прискорення реакції перетворення ацетальдегіду на оцтову кислоту і подальшого розкладання в цитратному циклі.

4. Покращення рівнів таких антиоксидантів в організмі споживача алкоголю, які особливо спеціально захищають проти токсичної дії ацетальдегіду.

Вважається, що перший результат досягається споживанням великої дози декстрозного цукру (глюкози).

Глюкоза швидко окиснюється в цитозолі клітин печінки з використанням такого ж пулу НАД цитозолу, який використовує етанол для перетворення на ацетальдегід. Оскільки кількість цитозольного НАД є обмеженою і може тільки постійно відтворюватися з НАДГ+Н⁺, акумулюється набагато менше ацетальдегіду.

Вважається, що другий результат також досягається споживанням великої дози глюкози. Глюкоза підсилює ферментну активність АЛДГ, а також АЛДГ. Якщо виникає велике навантаження глюкозою в цитозолі клітин печінки, ацетальдегід не може досягти рівнів, які могли б призводити до інак-

тивації АЛДГ або до руйнування мітохондрій. Вважається, що третій результат досягається шляхом:

- a) прискорення повторного окиснення НАДГ+Н⁺ до НАД за допомогою прискорення транспорту електронів через внутрішню мітохондріальну мембрану

- b) прискорення циклу Кребса. Вважається, що це досягається шляхом включення коензиму Q10 та рибофлавіну.

Рибофлавін буде швидко перетворений до флавінмононуклеотид (ФМН), який разом з коензимом Q10 являє собою субстанцію, що визначає швидкість повторного окиснення НАДГ+Н⁺ до НАД в мітохондріальній матриці. Ацетальдегід потребує НАД⁺, коли він метаболізується до оцтової кислоти. В межах зазначеної реакції НАД перетворюється на НАДГ+Н⁺. Оскільки доступність НАД в мітохондріальній матриці є обмеженою, НАДГ+Н⁺ повинен бути повторно перетворений на НАД, щоб знову бути залученим до розкладання ацетальдегіду. Дана реакція є можливою тільки тому, що ФМН і коензим Q10 абсорбують електрони з НАДГ+Н⁺ і рухають їх назад і вперед крізь мітохондріальну мембрану. Чим більше ФМН та коензиму Q10 доступно, тим більше прискорюється даний процес та, оскільки доступна більша кількість НАД, метаболізм ацетальдегіду прискорюється.

Відомо, що включення коензиму Q10 зменшується в організмі людини з віком.

Активация циклу Кребса (цитратного) досягається включенням бурштинової кислоти і фумарової кислоти. Обидві субстанції активують другу половину цитратного циклу, і, таким чином, активують процес аеробного окиснення в мітохондріях. L-Глутамінова кислота швидко перетворюється на L-глутамін після всмоктування в людському організмі, та L-глутамін допомагає прискорювати рух назад і вперед "мітохондрія-цитозоль" сіль яблучної кислоти/аспартат, який відіграє ключову роль в перебігу інтоксикації ацетальдегідом. Він також прискорює процес окиснення сукцинату, запобігаючи інгібуванню дегідрогенази щавлевою та оцтовою кислотами. Четвертий результат, збільшення рівнів антиоксидантів, досягається шляхом включення цистеїну, аскорбінової кислоти, а також L-глутаміну та/або L-глутамінової кислоти. Цистеїн повинен забезпечувати виражений антиоксидантний ефект, так само, як аскорбінова кислота. В організмі людини цистеїн перетворюється на глутатіон, який особливо захищає проти токсичної дії ацетальдегіду. Для досягнення оптимального рівня глутатіону та уникнення перетворення цистеїну на цистин, важливо поєднати цистеїн з глутаміном і вводити в дозі, коли кількість аскорбінової кислоти вдвічі перевищує кількість цистеїну.

При введенні згаданих речовин рівень ацетальдегіду після споживання алкоголю буде істотно зменшений і симптоми припливів як мінімум зменшені. Інші відомі побічні ефекти ацетальдегіду, такі як головний біль і похмільний синдром також повинні зникнути.

Таким чином, даний винахід стосується композиції для зменшення індукованого алкоголем ризику невропатії, нейродегенеративних захворювань, в тому числі пізню хворобу Альцгеймера, а також

раку, зокрема, раку стравоходу, орофаринголарингеальної області, прямої та ободової кишки, легені, печінки, молочної залози та/або підшлункової залози, стримуючи процес розкладання алкоголю з урахуванням метаболізму етанолу в людському організмі. Композиція за даним винаходом містить наступні субстанції у придатній з фізіологічної точки зору кількості: нікотинамід (вітамін В₃), глюкоза, вітамін С, L-глутамін та/або L-глутамінової кислоти, цистеїн, рибіфлавін, бурштинова кислота, фумарова кислота і коензим Q10. Крім того, композиції у відповідності до даного винаходу можуть використовуватися як фармацевтичні засоби. Фармацевтичний або лікарський засіб, відповідно, може бути застосований, наприклад, для виробництва лікарського засобу для лікування та/або профілактики раку. Шляхом необмежуючого прикладу, такі види раку можуть бути вибрані з раку молочної залози, раку печінки, раку підшлункової залози, раку стравоходу, раку ободової і прямої кишки, раку легені та раку орофаринголарингеальної області.

В іншому варіанті композиція за даним винаходом також може бути застосована для виробництва лікарського засобу для запобігання метастазуванню пухлин в цілому.

В іншому варіанті композиція за даним винаходом також може бути застосована для виробництва лікарського засобу для лікування та/або профілактики невропатії та лікування та/або профілактики нейродегенеративного захворювання, зокрема, пізньої хвороби Альцгеймера. В іншому варіанті композиції у відповідності до даного винаходу також може бути застосована для виробництва лікарського засобу для лікування та/або профілактики похмілля, синдрому припливів, головного болю та/або алкогольної інтоксикації.

В іншому варіанті композиція у відповідності до даного винаходу має форму таблеток. В іншому варіанті доза композиції у відповідності до даного винаходу включає декілька маленьких таблеток або капсул. Зокрема, вказані таблетки або капсули можуть міститися у вмістці дози. В іншому варіанті композиція у відповідності до даного винаходу має форму по типу цукрових кубиків. В іншому варіанті композиція у відповідності до даного винаходу має форму крипорошку. В іншому варіанті композиція у відповідності до даного винаходу має форму маленької одиниці напою. В іншому варіанті композиція у відповідності до даного винаходу має форму сиропу.

В додатковому аспекті даний винахід стосується композиції, харчової або дієтичної добавки і фармацевтичної композиції для зменшення індукованого алкоголем ризику невропатії та/або нейродегенеративних захворювань, в тому числі пізньої хвороби Альцгеймера, раку стравоходу, раку орофаринголарингеальної області, раку молочної залози, раку печінки, раку легені, раку ободової і прямої кишки та/або раку підшлункової залози, причому вказана композиція містить в тому числі нікотинамід для впливу на процес розкладання алкоголю з урахуванням метаболізму етанолу в організмі людини, і субстанцій, зокрема, згаданих вище субстанцій, забезпечуючи наступні ефекти в

організмі людини:

- Зменшення метаболізму етанолу шляхом уповільнення процесу окиснення етанолу до ацетальдегіду, в першу чергу, з метою попередження акумуляції;

- Стимуляція активності АЛДГ та уникнення блокади її ферментної активності;

- Прискорення реакції перетворення ацетальдегіду на оцтову кислоту з подальшим розкладанням в цитратному циклі;

- Покращення рівнів вказаних антиоксидантів у споживача алкоголю, які особливо захищають проти токсичної дії ацетальдегіду.

Як згадувалося вище, даний винахід стосується композиції, що містить нікотинамід (вітамін В₃), глюкозу, вітамін С, L-глутамін та/або L-глутамінову кислоту, цистеїн, рибіфлавін, бурштинову кислоту, фумарову кислоту та коензим Q10. Як згадувалося вище, існують різні варіанти даної композиції.

Приклади:

Приклад 1: Розчин добавки і тварини

Інгредієнти добавки, за винятком коензиму Q10, були придбані у Sigma Aldrich Japan (Токіо, Японія). 10 г Глюкози, 1,0 г вітаміну С, 1,5 г L-глутаміну, 500 мг цистеїну, 40 мг рибіфлавіну, 100 мг бурштинової кислоти, 100 мг фумарової кислоти і 10 мг нікотинамід розчиняють в 100 мл води дистильованої (розчин добавки). 100 мг коензиму Q10 (Jarrow Formulas, Los Angeles, CA, США) розчиняють в 14 мл кунжутної олії. Були придбані самці голих мишей віком 6 тижнів класу BALB/cA-jcl-nu/nu (Clea Japan Inc., Shizuoka, Японія), яким дозволили акліматизуватися протягом одного тижня до початку дослідження. В ході експерименту мишей утримували при температурі 23°C, 50% вологості та вільних від специфічних патогенів (SPF) умовах.

Приклад 2: Лінія клітини і експерименти з метастазування

Клітини RPMI4788, що походять з раку ободової і прямої кишки людини, утворюють легеневи метастаз у голій миші (Moore GE & Koike A (1964), Cancer January, 17: 11-20; Kondo H. et al. (1987), Jpn J Cancer Res (Gann) 78, 12: 1400-1408). Лінію клітин субкультивують у колбах для культивування тканин з середовищем для культивування у формі розчину RPMI1640 (Nikken Biomedical Laboratory, Kyoto, Japan) з додаванням 10% сироватки телячого ембріону (FBS) (Hyclone Laboratories Inc., Logan, UT) при температурі 37°C, в атмосфері 100% вологості, з вмістом 5% CO₂ і 95% повітря. Після ізоляції культивованих клітин 0,02% ЕДТА виготовляють суспензію клітини з використанням 0,01 М ФБР; забарвлення трипановим блакитним підтверджує життєздатність понад 98% клітин

Для утворення легневих метастазів голим мишам ін'єкційно вводили суспензію клітини $5 \times 10^4 / 0,1$ мл в хвостову вену. Через 28 днів після ін'єкції всі метастатичні вузли на поверхні легені перераховували. Легеню фіксували в 10% нейтральному формальдегіді та заливали парафіном. Зрізи забарвлювали гематоксиліном-еозином та здійснювали гістологічне дослідження.

Для дослідження добавки 320 мкл розчину добавки і 50 мкл Co-Q10, розчиненого в кунжутній

олії, вводили в шлунок кожної миші за допомогою металевої трубки для перорального введення. Для кількісного визначення впливу добавки + EtOH через годину після введення добавки здійснюють ін'єкцію 7,0 мл/кг етанолу в черевинну порожнину. Через 1 годину після ін'єкції етанолу $5 \times 10^4/100$ мкл клітин в RPM4788 ін'єкційно вводять в хвостову вену. Голих мишей забивають через 28 днів після введення клітин, і перераховують метастатичні вузли на поверхні легені. Результатів описаних експериментів наведені в табл. 1 нижче.

Таблиця 1

Експеримент	Кількість метастатичних вузлів на поверхні легені			
	4788 (Контроль)	ЕТОН+4788	SUP+4788	SUP+ЕТОН+4788
	14	48	28	49
	27	70	24	46
	31	64	54	80
	61	68	28	66
	41	75	40	46
	82	58	34	21
	37	69	45	64
	9	62	67	79
	16	18	21	9
	14	19	13	11
	14	21	15	12
	12	24	13	14
	16	19	11	16
	16	20	17	14
	17	21	16	15
	18	20	17	14
Загалом	425	676	443	556
Середнє значення	26,6	42,25	27,7	34,75
мінус 4788	0	251	18	131
				52,20%

Здійснювали два незалежних експерименти за

участю 8 мишей в кожному. Середня кількість метастатичних вузлів на поверхні легені у контрольних тварин (тільки 4788 клітин): 26,6, клітини етанол + 4788: 42,25, клітини добавка + 4788: 27,7, клітини добавка + етанол + 4788: 34,75. Одержані результати показують, що добавка у відповідності до винаходу не впливала на потенціал метастазування лінії клітин 4788. Етанол збільшував приблизно на 60% потенціал метастазування лінії клітин 4788. Добавка наполовину зменшувала метастазування, збільшене етанолом. Різниця між групою клітин етанол + 4788 та клітин добавка + етанол + 4788 за даними t-тесту є значущою ($P=0,03$).

Приклад 3: НК-активність

Кількісне визначення короткострокового ^{51}Cr -вивільнення використовували для визначення цитотоксичної активності природних кілерів (НК). Миші були розділені на наступні 3 групи: контроль, введення етанолу та введення етанолу і добавки. Через 24 години після введення етанолу спленіцити голої миші одержували у вигляді суспензії окремих клітин. Цільові клітини YAC-1 (1×10^7) мітили шляхом інкубації з 200 мкКі ^{51}Cr протягом 2 годин при температурі 37°C . Після промивання з подальшим інкубуванням протягом 2 годин при 37°C до клітин додають середовище RPMI1640. 20 мкл мічених цільових клітин і 100 мкл ефektorних клітин змішують на 96-лунковому планшеті для мікротитрування (Sumitomo Bakelite Co., Ltd, Токіо, Японія) при різних співвідношеннях ефektorних/цільових клітин. Після 4 годин інкубації планшети центрифугують і радіоактивність супернатанта на поверхні вимірюють за допомогою гамалічильника. Відсоток цитотоксичності обчислюють як (вивільнення в експериментальній групі - спонтанне вивільнення/загальне вивільнення - спонтанне вивільнення). Статистичний аналіз результатів проводять за t^2 тестом, і $p < 0,5$ визначають як рівень значущості. Результати даного експерименту показані в табл.2 нижче.

Таблиця 2

	Спонтанне вивільнення ^{51}Cr	Загальне вивільнення	^{51}Cr		
			Контроль	ЕТОН	Добавка + ЕТОН
Середня кількість	264,3	2966,3	930,6	568,6	771,8
Активність НК			24,60%	11,20%	18,70%
% від контролю				45,5%	
% збільшення НК					55,9

Таким чином, етанол зменшував активність НК контрольних голих мишей до 45,5%, і вплив, спричинений ацетальдегідом, як раніше повідомлялося в багатьох рукописах. Добавка підвищувала 55,9% активності НК, зменшеної етанолом. Добавка може зменшувати рівні ацетальдегіду у голих мишей подібно до людини та активності НК.

Приклад 4: Препарат добавки, людські добровольці і алкоголь

Інгредієнти добавки, за винятком коензиму Q10, були придбані у Sigma Aldrich Japan (Токіо, Японія). AQUAQ10P40 (Nissin Pharma, Токіо, Японія), що має форму порошку та містить 40% коен-

зиму Q10, використовували як коензим Q10. Змішують 1 г вітаміну С, 1,5 г L-глутамінової кислоти, 500 мг цистеїну, 40 мг рибофлавіну, 100 мг бурштинової кислоти, 100 мг фумарової кислоти, 10 мг нікотинаміді і 250 мг AQUAQ10P40 (точний об'єм як 100 мг коензиму Q10). Суміш добавки розчиняють в 100 мл води безпосередньо перед споживанням.

Чотири здорових дорослих добровольці (два чоловіка і дві жінки віком 26-48 років) погодилися здійснити споживання алкоголю і надати зразки крові. 400 мл червоного вина, яке містить 12,5% етанолу, використовували як алкоголь, і зазначена

кількість відповідає 50 г етанолу. Червоне вино вводили в ході першого 30-хвилинного інтервалу з початку експериментів. Контрольні дослідження і дослідження добавки були здійснені в різні дні.

Приклад 5: Відбір зразки крові та вимірювання етанолу і ацетальдегіду в крові

Зразок крові відбирали в наступних 4 точках часу: перед введенням алкоголю (0), а також через 30, 60 і 90 хвилин після введення алкоголю (30, 60, 90 хвилин). Добавку приймали всередину з 100 мл води за 20 хвилин перед введенням. Для вимірювання етанолу цілісну кров зберігали при

температурі 4°C в покритій гепарином пробірці. Для вимірювання ацетальдегіду зразки крові негайно центрифугували в покритій гепарином пробірці при 1500 об./хв×10 хвилин, і сироватки заморожували при -80°C. Етанол і ацетальдегід вимірювали компанією біомедичних лабораторій BML, INC. (Shibuya-ku, Токіо, Японія). Статистичний аналіз результатів проводили t^2 тестом, і $p < 0,5$ визначали як рівень значущості. Результати даних експериментів щодо вмісту етанолу в крові показані в табл.3 нижче.

Таблиця 3

Вплив добавки на рівень етанолу в крові людини

Час	0	30 хвилин	60 хвилин	90 хвилин
		(Дані наведені як середнє значення для 4 зразків, мг/дл)		
Без SUP	0	83,75	80,75	70,25
3 SUP	0	24,75	50,75	45

Добавка (композиція за даним винаходом) зменшувала рівень етанолу в крові в порівнянні з контролем в точках часу 30, 60 і 90 хвилин після введення алкоголю. Значуща різниця ($P < 0,05$)

спостерігалася між контролем і дослідженням добавки в точках часу 60 і 90 хвилин.

Результати описаних експериментів з вмісту ацетальдегіду в крові показані в табл.4 нижче.

Таблиця 4

Вплив добавки на рівень ацетальдегіду в крові людини

Час	0	30 хвилин	60 хвилин	90 хвилин
		(Дані наведені як середнє значення для 4 зразків, мкМ)		
Без SUP	0	2,125	1,65	
3 SUP	0	0,575	0,475	0,475

Добавка (композиція за даним винаходом) утримує низький рівень ацетальдегіду в крові в порівнянні з контролем в точках часу 30, 60 і 90 хвилин після введення алкоголю. Значуща різниця ($P < 0,05$) спостерігалася між контролем і дослідженням добавки в точках часу 30, 60 і 90 хвилин.

Приклад 6: Порівняння композиції за даним винаходом та Amino de Kanrai

Amino de Kanrai є продуктом Ajinomoto (Токіо, Японія), який продається на японському ринку, починаючи з березня 2006 р. та містить 1,4 г глутаміну і 1,4 г аланіну. Ajinomoto просуває Amino de

Kanrai як композиції для зменшення алкоголю у людини. Крім того, композиції повинні зменшувати головний біль і дискомфорт, спричинені алкоголем. В даному експерименті всі умови експерименту були ідентичними умовам з Прикладів 4 і 5 вище, за винятком того, що брали участь 3 добровольці, і одну порцію Amino de Kanrai (3,0 г) вводили за 20 хвилин перед введенням алкоголю. Результати визначення рівнів етанолу в крові при застосуванні Amino de Kanrai, відповідні дані для контролю і добавки (SUP: композиція за даним винаходом) показані в табл. 5 нижче.

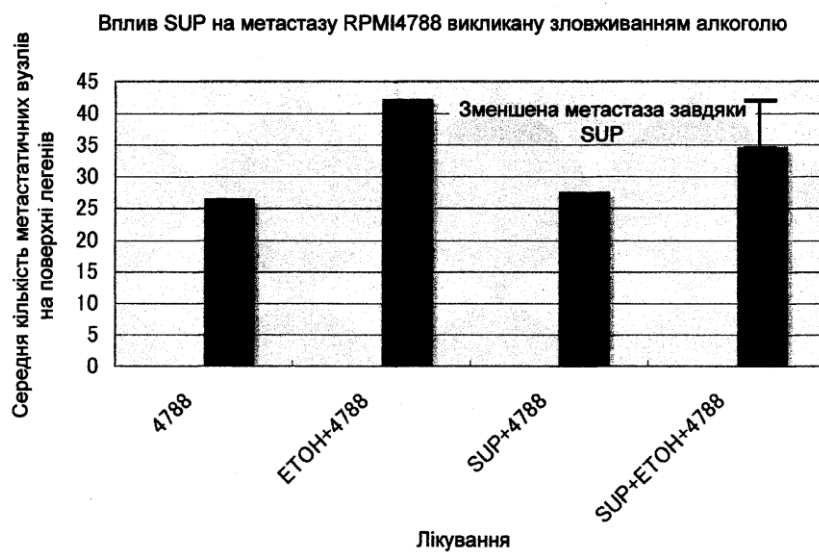
Таблиця 5

Порівняння композиції за даним винаходом та Amino de Kanrai

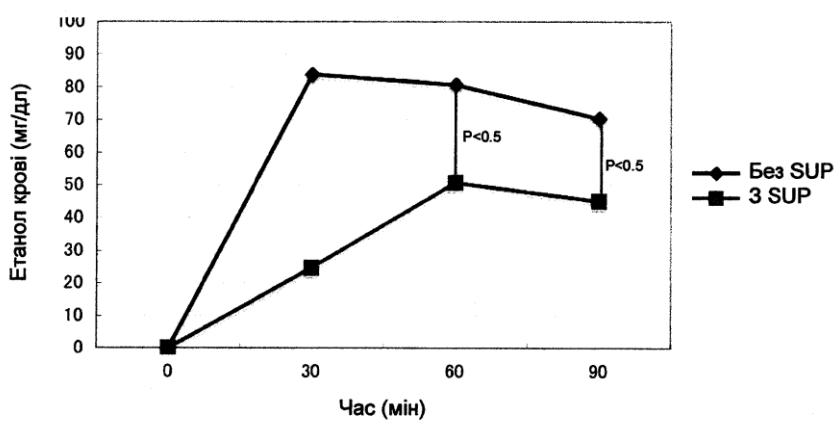
Час	0	30 хвилин	60 хвилин	90 хвилин
		(Дані наведені як середнє значення для 4 зразків, мг/дл)		
Контроль	0	57,6	79	70
3 Amino de Kanrai	0	58,3	71	61
3 SUP	0	26	54,3	48,3

Amino de Kanrai продемонстрував слабку дію з точки зору зменшення етанолу в порівнянні з контролем. Співвідношення зменшення етанолу в точці 90 хвилин становило 12,8% для Amino de

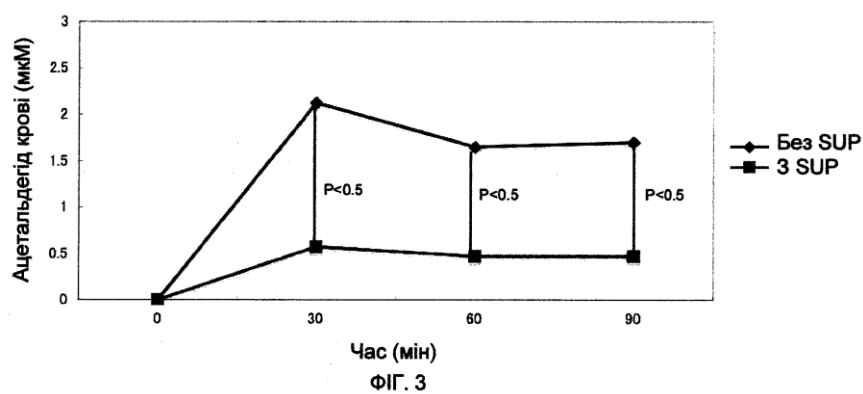
Kanrai і 31% для SUP. Не спостерігалася значущої різниці між Amino de Kanrai і контролем за даними t^2 тесту.



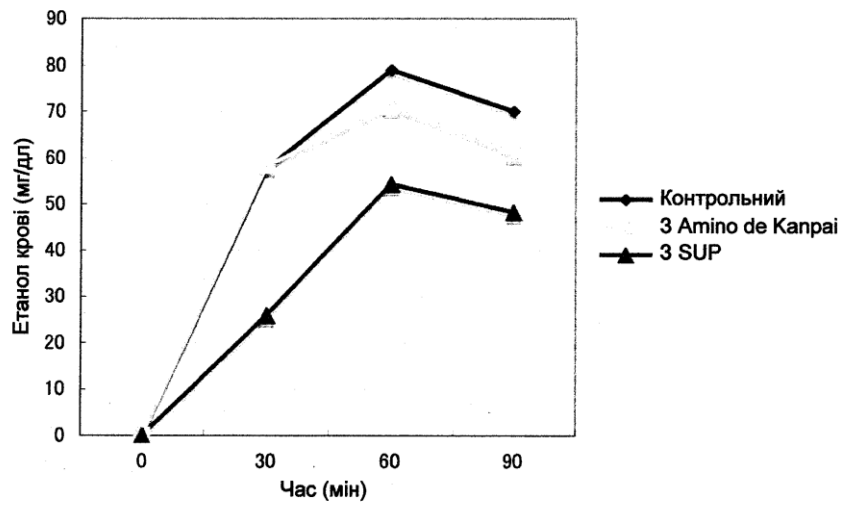
ФІГ. 1
Вплив SUP на Етанол крові



ФІГ. 2
Вплив SUP на Ацетальдегід крові



Вплив SUP та Amino de Kanrai на Етанол крові



ФІГ. 4