

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 635 730**

51 Int. Cl.:

C12G 1/00 (2006.01)
C12G 3/04 (2006.01)
C12C 12/00 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/045 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.08.2010 PCT/US2010/046211**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.02.2011 WO11022682**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2010 E 10810684 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2017 EP 2467465**

54 Título: **Composiciones alcohólicas que tienen un riesgo reducido de acetaldehidemia**

30 Prioridad:

21.08.2009 US 274875 P
09.11.2009 US 280860 P
04.12.2009 US 283524 P
10.05.2010 US 777238

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.10.2017

73 Titular/es:

DEUTERIA BEVERAGES LLC (100.0%)
15025 Broili Dr.
Reno NV 89511, US

72 Inventor/es:

CZARNIK, ANTHONY y
MCKINNEY, JEFFREY

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 635 730 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones alcohólicas que tienen un riesgo reducido de acetaldehidemia

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere generalmente a composiciones y métodos que disminuyen los efectos secundarios negativos asociados con el consumo de etanol. Más específicamente se refiere a bebidas y composiciones farmacéuticas que contienen alcohol deuterado, y los usos de los mismos.

10

Referencia cruzada a aplicaciones relacionadas

La presente solicitud reivindica un beneficio prioritario bajo 35 U.S.C. §119 (e) de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos Serie No. 61/274,875 presentada el 21 de agosto de 2009; No. 61/280,860 presentada el 9 de noviembre de 2009; y 61/283,524 presentada el 4 de diciembre de 2009.

15

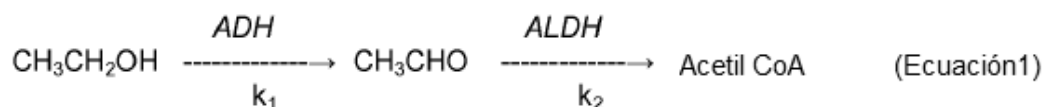
Antecedentes de la invención

El etanol es el principal componente psicoactivo de las bebidas alcohólicas, que usualmente se consumen con la intención específica de experimentar algunos de los efectos del etanol en el sistema nervioso central. Estos efectos disminuyen el curso de unas pocas horas, como el etanol es metabolizado gradualmente por el cuerpo en acetil CoA, un producto metabólico común y una fuente de energía.

20

El metabolismo del etanol en el cuerpo humano es un proceso de dos etapas (Ecuación 1), mediado por las enzimas alcohol deshidrogenasa (ADH) y aldehído deshidrogenasa (ALDH). Desafortunadamente para el consumidor, el metabolito inmediato del etanol, el acetaldehído, es tóxico, mutagénico y carcinógeno.

25



Se puede observar a partir de la ecuación 1 que cuando la velocidad de la reacción catalizada por ALDH (k_2) no es lo suficientemente alta como para mantener el ritmo de la velocidad de deshidrogenación catalizada por ADH del etanol (k_1), se acumulará el acetaldehído. Las altas concentraciones agudas de acetaldehído in vivo (acetaldehidemia) pueden provocar efectos indeseables como complicaciones cardiovasculares, somnolencia, náuseas, cefaleas, asma y enrojecimiento facial, mientras que la acetaldehidemia crónica puede conducir a cirrosis y cáncer de esófago. Otro resultado desafortunado de toxicidad aguda de acetaldehído, bien conocido por los bebedores fuertes, es la resaca. Una persona con una resaca experimentará mareos, fatiga, dolor de cabeza, náuseas, dolores musculares, vómitos, sensibilidad a la luz brillante, o sensibilidad al ruido, y más a menudo una combinación de estos síntomas desagradables, durante un período de tiempo por lo general de 12 a 36 horas.

35

Está bien establecido que el acetaldehído es el culpable de las resacas y en el enrojecimiento facial inducido por alcohol, y es el principal sospechoso en los cánceres asociados al alcohol, así como *vide infra*. La acetaldehidemia puede ocurrir como resultado de un consumo excesivo de alcohol, que conduce a la saturación de la actividad de la ALDH o como resultado del consumo ligero o moderado de alcohol en presencia de una actividad de ADH anormalmente alta o actividad de ALDH inadecuada ($k_1 \gg k_2$ en la ecuación 1). Se sabe que los defectos hereditarios en ambos sistemas enzimáticos conducen a síndromes relacionados con la acetaldehidemia. (D.W. Crabb, M. Matsumoto, D. Chang, M. You, Proc. Nutr. Soc. 2004, 63:49-63.)

45

Por ejemplo, el enrojecimiento facial relacionado con acetaldehidemia después de beber ligeramente, o tras la administración de composiciones farmacéuticas que contienen etanol, es experimentado por los individuos que poseen un aldehído deshidrogenasa inactiva o ineficiente (ALDH). (S. Harada, D.P. Agarwal, H.W. Goedde, Lancet. 1981, 2:982). La inhibición de la ALDH por el fármaco disulfiram crea una sensibilidad similar en personas que tienen por otra parte, una enzima de acción normal. En ambos casos, hay una reducción de k_2 en la ecuación 1, lo que resulta en una falla para eliminar acetaldehído de la sangre tan rápidamente como se forma, permitiendo que su concentración alcance niveles tóxicos. Este tipo de sensibilidad al enrojecimiento inducido por alcohol suele asociarse con el alelo ALDH2*2; posesión de la cual también aumenta el riesgo de cáncer de esófago entre los bebedores. (T. Yokoyama et al., Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 2003, 12:1227-1233).

55

Otro medio por el cual el consumo de etanol puede dar lugar a acetaldehidemia es mediante metabolismo excesivamente rápido de etanol (es decir, aumentando k_1 en la ecuación 1). Varios estudios han demostrado que la presencia de alelos ADH2*2, que codifican formas hiperactivas de alcohol deshidrogenasa (W.F. Bosron, T.K. Li, Hepatology, 1986 6:502-510), también contribuye al enrojecimiento por alcohol y una predisposición al cáncer de

60

esófago (A. Shibuya et al., Hum. Genet. 1989, 82:14-16; T. Takeshita et al., Hum. Genet. 1996, 97: 409-413; W.J. Chen et al., Alcohol. Clin. Exp. Res. 1998, 22:1048-1052; A. Yokoyama et al., Alcohol. Clin. Exp. Res. 1999, 23:1705-1710).

Desde la primera resaca, las personas han luchado para encontrar una manera eficaz de tratar las desagradables consecuencias físicas del consumo excesivo de alcohol. El consumo de alcohol adicional es uno de los remedios más antiguos; la expresión "con otra copa de los mismo se te cura la resaca" se ha atribuido El dramaturgo griego Antífonas en el 4to siglo B.C. (E.C. Brewer, Dictionary of Phrase and Fable, 1898). Si bien esto puede aliviar temporalmente los síntomas de la acetaldéhidemia y la abstinencia de alcohol, simplemente pospone el sufrimiento y es probable que agrave el daño. Otras intervenciones supuestamente eficaces han incluido una amplia variedad de alimentos, vitaminas, suplementos dietéticos, ejercicios y productos farmacéuticos. Los compuestos destinados a secuestrar acetaldéhidro in vivo han sido diseñados y evaluados (véase, por ejemplo, H.T. Nagasawa et al., J. Med. Chem. 1987, 30:1373-1378), y una amplia gama de "suplementos" no probados y nutracéuticos son comercializados al público como tratamientos de resaca. No obstante, el vasto tesoro del folclore y la evidencia anecdótica, ninguno de estos métodos ha demostrado ser eficaz en un ensayo clínico. (M.H. Pittler et al., BMJ, 2005, 331:1515-1518).

La reacción de enrojecimiento inducida por el alcohol (a veces llamada "rubor asiático" debido a su aparición relativamente mayor entre los de ascendencia asiática) es un conjunto de síntomas experimentados por una persona que tiene una anomalía enzimática relacionada al metabolismo del etanol. Cuando una persona afectada consume alcohol, hay una acumulación rápida de acetaldéhidro en su sistema, debido a una deficiencia de aldehído deshidrogenasa y/o un exceso de actividad de alcohol deshidrogenasa. Esta acumulación causa eritema (enrojecimiento debido a la dilatación capilar) de la cara, cuello y hombro de la persona; la persona también puede experimentar náuseas, dolores de cabeza, aturdimiento y una mayor frecuencia de pulso. Las sensaciones son suficientemente desagradables que las personas afectadas frecuentemente se abstengan de beber por completo, y pueden ser desalentadas del uso de productos farmacéuticos que contienen etanol. Los fabricantes de fármacos que desean abordar este problema han tenido que renunciar a las propiedades físicas ventajosas del etanol, el bajo costo y la relativa seguridad. Al igual que con las resacas, sigue habiendo una necesidad de composiciones y métodos que aborden de manera fiable el problema del enrojecimiento inducido por etanol.

El efecto de isótopo de deuterio es un fenómeno bien conocido en los campos de enzimología y farmacodinámica. El efecto del isótopo primario puede ser especialmente grande, y la sustitución de deuterio de los hidrógenos eliminados enzimáticamente puede disminuir la velocidad de metabolismo de los sustratos in vivo por un factor de dos o tres. En particular, está bien establecido que la deuteración apropiada de un sustrato, al disminuir la velocidad del metabolismo, puede reducir la concentración de metabolitos in vivo. Un ejemplo temprano y pertinente es el efecto de la deuteración del grupo N-metilo de la morfina: el metabolismo in vivo es retardado por un factor de aproximadamente dos, disminuyendo el nivel sanguíneo del metabolito farmacológicamente activo y causando una reducción correspondiente en la potencia analgésica (C. Elison et al., Science, 1961, 1078-1079).

Los fármacos deuterados han sido objeto de varias solicitudes de patente. La Patente de los Estados Unidos No. 5,223,269 de Liepins describe métodos y composiciones para tratar la hipertensión. La Patente de los Estados Unidos No. 5,838,375 de Furminger describe composiciones farmacéuticas que contienen un agente biológico y D₂O para mejorar la estabilidad del agente. La Patente de los Estados Unidos No. 5,895,660 de Hoffmann describe fármacos deuterados para aplicaciones transdérmicas. La Patente de los Estados Unidos No. 6,376,531 describe fármacos deuterados para el tratamiento de trastornos psiquiátricos.

Cronholm (Biochem Journal, 1985; 229: 323-331) describe el metabolismo de etanol que contiene hidrógeno deuterado en ratas y hepatocitos.

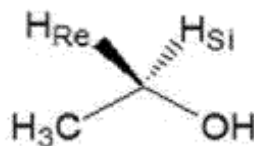
Cronholm et al (Alcoholism: Clinical and Experimental Research 1988; 12(5): 683-686) describe el uso de alcohol deuterado para monitorizar la eliminación del etanol en humanos.

Ekström et al (Biochemistry 1987; 26: 7348-7354) utilizaron etanol deuterado en estudios de oxidación del etanol dependiente del citocromo P-450.

El efecto del isótopo de deuterio sobre la oxidación del etanol in vivo fue investigado por Lundqvist et al (1989; Pharmacology and Toxicology 65; 55-62). El efecto de isótopo de deuterio también se investigó en la reacción de alcohol deshidrogenasa de hígado con etanol por Damgaard (1981; Biochemistry; 20: 5662-5669).

Una revisión del aclaramiento del alcohol en seres humanos fue proporcionada por Lands (1998; Alcohol; 15(2): 147-160).

Los átomos de hidrógeno en C-1 en etanol son enantiotópicos; por convención, el oxígeno y los carbonos C-1 y C-2 definen un plano que divide el espacio circundante, y el hidrógeno que reside en el semi-espacio "Si" se especifica como H(Si) o H_{Si}. El hidrógeno en el semi-espacio "Re" se designa como H(Re) o H_{Re}. En el caso del etanol, una terminología alternativa designa H_{Re} como el hidrógeno "pro-R", y H_{Si} como "pro-S". La estereoquímica absoluta se muestra a continuación:

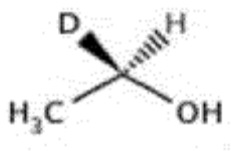


En el transcurso de la oxidación por una alcohol deshidrogenasa de mamífero, H_{Re} de etanol se elimina estereoespecíficamente y se transfiere al cofactor enzimático NAD, con abstracción concurrente del protón hidroxilo. Esto produce acetaldehído como el producto, en el que H_{Sl} ha sido retenido como el hidrógeno aldehídico.

Notablemente, a pesar de miles de años de esfuerzo dirigidos a disminuir los efectos desagradables del consumo excesivo de etanol, y los intentos más recientes para aliviar los problemas asociados con la administración de formulaciones farmacéuticas que contienen etanol, todavía existe la necesidad de composiciones y métodos que resuelven efectivamente estos problemas.

Resumen de la invención

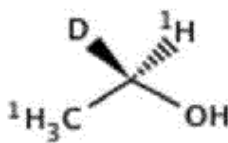
La presente invención proporciona una bebida alcohólica que comprende agua, etanol y un componente adicional apropiado para la bebida alcohólica, en el que al menos 5 por ciento molar del etanol es un alcohol deuterado que tiene la fórmula



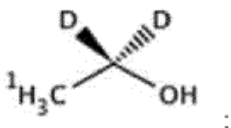
en la que cada H puede ser independientemente hidrógeno o deuterio, en el que dicho componente adicional es un edulcorante, odorizante, aromatizante o congénere derivado de las composiciones elaboradas o fermentadas a partir de las cuales se produce la bebida.

Se debe entender que en la fórmula 1, y en todas las demás estructuras representadas en este documento, cada átomo designado como "H" sin un superíndice puede ser independientemente hidrógeno (1H) o deuterio (2H). Los términos " 2H " y "D" se usan indistintamente para referirse específicamente al deuterio.

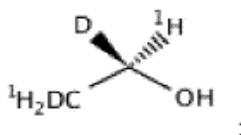
En la bebida alcohólica de la invención, al menos 5 por ciento molar del etanol es preferiblemente un alcohol deuterado que tiene la fórmula



o



o



o la fórmula CD_3CD_2OH .

La presente divulgación también proporciona métodos para aumentar el período de tiempo entre el consumo de una bebida alcohólica y el logro de los niveles sanguíneos máximos de etanol y métodos para retrasar el inicio de síntomas inducidos por etanol asociados con el consumo de bebidas alcohólicas que comprenden el consumo de una bebida alcohólica que contenga etanol deuterado. La bebida y/o las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden usar en métodos para mejorar la acetaldemidemia y sus síntomas, que comprenden el consumo de las bebidas que contienen alcohol y las composiciones farmacéuticas de la invención.

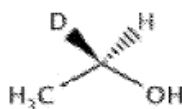
Breve descripción de la figura

La figura 1 muestra el curso del tiempo de los niveles de alcohol en sangre en un sujeto humano después de la administración de etanol de bebida ordinaria (♦) y 1,1-dideuterioetanol (■).

Descripción detallada de la invención

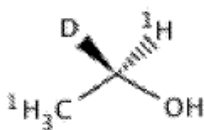
La presente invención aprovecha el descubrimiento sorprendente de que la velocidad de absorción de etanol administrado oralmente en un sujeto humano se reduce significativamente si el etanol está deuterado (Figura 1). Las concentraciones máximas en sangre de etanol, que normalmente se alcanzan 20-30 minutos después de la ingestión, se retrasan 1-2 horas después de la ingestión, y las concentraciones máximas se reducen en un 15-20%. (La base bioquímica para esta sensibilidad inesperada al peso molecular no se conoce actualmente). Los niveles en sangre de acetaldemidemia máximos se retrasan y reducen también, porque la velocidad de oxidación por alcohol deshidrogenasa es una función de la concentración de etanol.

La invención proporciona una composición alcohólica, tal como una bebida o una formulación farmacéutica, en la que al menos 5 por ciento molar del etanol en la composición es etanol deuterado en el que H_{Re} es deuterio, como se muestra en la fórmula 1:

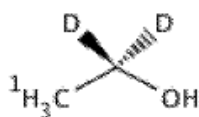


Fórmula 1

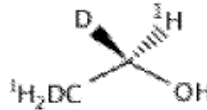
Como se ha indicado anteriormente, cada átomo designado como "H" puede ser independientemente hidrógeno (1H) o deuterio (2H). Ejemplos específicos de etanoles deuterados apropiados incluyen, pero no se limitan a, etanol-1-D (Fórmula 2), etanol-1,1-D₂ (Fórmula 3), etanol-1,2-D₂, (Fórmula 4) y etanol-D₅ (CD₃CD₂OH). El enantiómero del etanol-1-D ilustrado en la fórmula 2 puede estar presente en las composiciones de la invención.



Fórmula 2



Fórmula 3



Fórmula 4

En realizaciones sucesivamente más preferidas, las composiciones comprenden etanol en el que al menos un 15 por ciento molar, un 30 por ciento molar, un 50 por ciento molar, un 75 por ciento molar o un 95 por ciento molar del etanol es un alcohol deuterado de acuerdo con la fórmula 1.

En realizaciones adicionales, la presente invención también aprovecha el hecho de que la eliminación de H_{Re} de etanol por alcohol deshidrogenasa está sujeta a un efecto sustancial de isótopo de deuterio primario. Específicamente, un deuterio (2H) en la posición H_{Re} se elimina con alcohol deshidrogenasa dos a cuatro veces más lentamente que un hidrógeno ligero (1H). Este efecto se ha documentado a fondo tanto in vitro (B.V. Plapp et al., J. Biol. Chem. 1973, 248:3470; Lundquist et al., Alcohol Clin. Exp. Res. 1986, 10(6th Suppl):69S-72S; J.O. Winberg et al., Biochem. Mol. Biol. Int. 1993, 31:651-658) como in vivo (S.E. Damgaard, Biochemistry 1981, 20:5662-5669; J. Alderman et al., J. Biol. Chem. 1987, 262:7497-7503; F. Lundquist et al., Pharmacol. Toxicol. 1989 65:55-62).

Debido al efecto de isótopo de deuterio primario, un individuo que tiene un nivel mayor que el normal de actividad de alcohol deshidrogenasa y, en consecuencia, tiene una propensión enrojecimiento inducido por el alcohol, al consumir una composición alcohólica de la invención, debe metabolizar el etanol deuterado de fórmula 1 a una velocidad significativamente más lenta de la que él o ella metabolizaría etanol que tiene una abundancia isotópica

natural en H_{Re} . Debido a que el efecto del isótopo cinético produce una disminución de k_1 en la ecuación 1, la velocidad de producción individual de acetaldehído in vivo debería ser desplazada hacia la velocidad observada en individuos normales. El resultado debe ser un nivel reducido de acetaldehído en el sistema del individuo, con una reducción correspondiente en la gravedad de los síntomas de la acetaldhidemia, tal como la resaca y el enrojecimiento inducido por el alcohol. Cuanto mayor sea la proporción de deuterio en H_{Re} en el etanol, mayor será la reducción esperada en la concentración de acetaldehído en la sangre.

La reducción en los niveles de acetaldehído en la sangre debe ser especialmente pronunciada si el individuo puede metabolizar el acetaldehído generado por ADH a una velocidad que impida la acumulación del aldehído. El metabolismo del acetaldehído en acetato se lleva a cabo por el aldehído deshidrogenasa (ALDH), y en cierta medida por el citocromo P450. Algunas enzimas ALDH exhiben un efecto isotópico de deuterio cuando operan sobre ciertos sustratos, tales como benzaldehídos (M. Scharschmidt et al., *Biochemistry* 1984, 23:5471-5478) y gliceraldehído-3-fosfato (P.F. Canellas and W.W. Cleland, *Biochemistry* 1991, 30:8871-8876). Por otra parte, la ALDH de hígado de oveja no muestra efecto isotópico cuando actúa sobre acetaldehído-1-d (CH_3CDO) (G.J. Hart and F.M. Dickinson, *Biochem. J.* 1978, 175:899-908), y la ALDH de hígado de caballo no muestra efecto de isótopo al actuar sobre propionaldehído-1-d (CH_3CH_2CDO) (R.I. Feldman and H. Weiner, *J. Biol. Chem.* 1972, 247:267-272). Con el fin de evitar cualquier posible reducción de la actividad de ALDH, puede ser deseable tener poco o ningún deuterio en H_{Si} en el compuesto de fórmula 1, y correspondientemente poca o ninguna producción de CH_3CDO . Sin embargo, se debe entender que la disminución de la concentración de acetaldehído in vivo proporcionando deuterio en H_{Re} de etanol, mediante los métodos de la presente invención, debería reducir los síntomas de la acetaldhidemia independientemente de la composición isotópica de H_{Si} .

Se apreciará que incluso en individuos que no sufran una anomalía enzimática, el consumo de las composiciones de la invención en lugar de bebidas equivalentes de la técnica anterior y formulaciones farmacéuticas debería todavía conducir a una formación más lenta de acetaldehído in vivo, con la consiguiente reducción de los síntomas de la acetaldhidemia. El metabolismo más lento del alcohol deuterado de la invención, en combinación con el período prolongado de concentración máxima de alcohol en sangre, debería reducir la cantidad de alcohol necesaria para producir un efecto psicofarmacológico determinado. Las bebidas de la presente invención, de acuerdo con lo anterior, se pueden fabricar con un contenido de alcohol inferior a las bebidas equivalentes de la técnica anterior sin que los consumidores las perciban como "más débiles" o menos potentes y deberían producir un efecto más consistente y prolongado con un efecto inicial menos pronunciado. En particular, las bebidas de la invención se pueden consumir con el estómago vacío, con menos riesgo de un inicio repentino de embriaguez.

Por el contrario, se pueden producir composiciones farmacéuticas que tienen concentraciones de etanol más altas y mayor poder de solvente que las composiciones de la técnica anterior, sin un aumento de los efectos secundarios inducidos por acetaldehído. El mayor poder solvente permite la producción de formulaciones más concentradas, con los consiguientes ahorros y conveniencia.

Las bebidas y composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden utilizar en métodos para evitar o reducir la gravedad de la acetaldhidemia inducida por etanol, la resaca y el enrojecimiento facial, proporcionando y/o consumiendo las bebidas alcohólicas y composiciones farmacéuticas de la invención.

La presente invención también proporciona un método para preparar una bebida alcohólica. El método comprende la etapa de adicionar a una bebida un alcohol deuterado de acuerdo con la fórmula 1, en una cantidad suficiente para producir una bebida alcohólica que comprende agua y etanol en la que al menos 5 por ciento molar del etanol es un alcohol deuterado de acuerdo con la fórmula 1. Un alcohol deuterado de acuerdo con la fórmula 1 se puede adicionar en una cantidad suficiente para producir una bebida alcohólica que comprende agua y etanol en la que al menos 15 por ciento molar, 30 por ciento molar, 50 por ciento molar, 75 por ciento molar o 95 por ciento molar de etanol es un alcohol deuterado de acuerdo con la fórmula 1.

La presente divulgación describe un método para preparar una composición farmacéutica alcohólica. El método comprende la etapa de combinar un ingrediente farmacéutico activo (API) con un alcohol deuterado de acuerdo con la fórmula 1, en una cantidad suficiente para producir una composición en la que al menos 5 por ciento molar del etanol en la composición es un alcohol deuterado de acuerdo con la fórmula 1. El alcohol deuterado de acuerdo con la fórmula 1 se puede combinar en una cantidad suficiente para producir una composición en la que al menos 15 por ciento molar, 30 por ciento molar, 50 por ciento molar, 75 por ciento molar o 95 por ciento molar del etanol en la composición es un alcohol deuterado de acuerdo con la fórmula 1. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser introducidos o mezclados con el etanol deuterado y/o el API, antes o después de la etapa de combinación.

En el presente documento, el uso de "H" se refiere al género de átomos de hidrógeno, de cualquier composición isotópica, esto es, 1H , 2H , o cualquier combinación de los mismos en cualquier proporción. El uso de "D" o " 2H " se refiere específicamente al isótopo de deuterio. Las proporciones descritas en este documento en porcentajes son por ciento en peso, a menos que se indique lo contrario.

Alcohol se refiere a etanol.

"Alcopop" se refiere a ciertas bebidas alcohólicas aromatizadas, incluyendo: bebidas de malta a las que se adicionan diversos zumos de frutas u otros aromas; bebidas que contienen vino a las que se han adicionado ingredientes tales como zumo de fruta u otros aromas (por ejemplo, enfriadores de vino); y bebidas que contienen alcohol destilado e ingredientes adicionados tales como zumos de frutas u otros aromas.

"Casi sake" se refiere al sake infundido con sabores de fruta. Un ejemplo de "casi sake" es el sake con sabor a Hana producido por Takara Sake.

"Awamori" se refiere a un alcohol destilado derivado de arroz de grano largo que se hace por lo general en Okinawa.

"Baijiu" se refiere a un alcohol destilado hecho de sorgo, trigo o arroz glutinoso. Por lo general tiene un contenido de alcohol de aproximadamente el 60%.

"Cerveza" se refiere a una bebida alcohólica producida por la preparación y fermentación de almidones, que se derivan principalmente de granos de cereal (por ejemplo, cebada malteada, trigo, maíz y arroz). El contenido de alcohol de la cerveza varía por lo general de uno por ciento a seis por ciento.

"Bebida alcohólica" se refiere a un líquido apropiado para el consumo humano, que contiene etanol, agua y al menos un componente adicional, que es un edulcorante, odorizante o aromatizante, o un congénere derivado de las composiciones elaboradas o fermentadas de las que se produce la bebida. La cantidad de etanol es al menos 1% en peso. La cantidad de etanol puede ser de al menos 2%, 5%, 10%, 20% o 40% en peso. El "alcohol deuterado", en el contexto de este documento, se refiere a etanol que tiene al menos un átomo de deuterio, y que corresponde a la fórmula 1. Los alcoholes deuterados son artículos de comercio vendidos por vendedores tales como CDN Isotopes, Inc., Pointe-Claire, Quebec, Canadá, y los métodos para fabricar tales compuestos son bien conocidos para los expertos en el arte. Se conoce el etanol estereoespecíficamente deuterado en la posición H_{Re} (véase Damgaard et al., Biochemistry, 1981 20:5662-9, y referencias en el mismo), mientras que el etanol l-d racémico se obtiene fácilmente por reducción de acetaldehído con BD_3 o $NaBD_4$. Las reacciones de intercambio de hidrógeno-deuterio no específicas se hacen referencia y/o se discuten en la Patente de los Estados Unidos No. 7,517,990, y particularmente con el propósito de describir métodos de incorporación de deuterio. La hidrogenación de un éster vinílico (por ejemplo, acetato de vinilo) con gas D_2 , seguido de hidrólisis, proporcionará etanol-1,2- d_2 que tiene al menos 50% de D en la posición H_{Re} ; la proporción de D en esta posición puede aumentarse, si se desea, mediante el uso de un catalizador de hidrogenación asimétrica. (Véase, por ejemplo, G.J. Clarkson et al., Tetrahedron: Asymmetry, 2004, 15:1787-1792.)

La "anormalidad enzimática" en el contexto del metabolismo del etanol se refiere ya sea a un nivel disminuido de aldehído deshidrogenasa o a un aumento del nivel de actividad de la alcohol deshidrogenasa, o ambos, lo que da como resultado unos niveles superiores que normales de acetaldehído en el cuerpo de una persona afectada. Aunque esto es más comúnmente el resultado de variaciones alélicas en los genes que codifican las enzimas, otras causas (por ejemplo, regulación errónea de la expresión génica) están abarcadas por la presente invención.

Las referencias en este documento a métodos para "evitar" o "reducir la gravedad" de los síntomas de la acetaldéhidemia se debe entender que se refiere a una evasión o reducción en relación con los síntomas que se experimentarían con una dosis equivalente de una composición no deuterada.

"Subproducto de fermentación" se refiere a compuestos no-etanol producidos como resultado de la fermentación del almidón.

"Han" se refiere a un licor hecho de vodka de cebada que ha sido destilado varias veces y mezclado con arroz pulido. No se diluye con agua.

"Composición farmacéutica" se refiere a una composición líquida, apropiada para la administración a seres humanos, que comprenden un ingrediente farmacéutico activo, etanol, y opcionalmente agua y/u otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

"Sake" se refiere a una bebida a base de alcohol producida por fermentación paralela, múltiple de arroz pulido. Hay dos tipos básicos de sake: futsu-shu, que a menudo se denomina como "sake ordinario"; y, tokutei meisho-shu, que es un sake superior a menudo denominado como "sake de designación especial". Honjozo-shu, Junmai-shu y Ginjo-shu son categorías del sake superior. Honjozo-shu incluye una etapa de procesamiento de agregar una pequeña cantidad de alcohol de cerveza a Sake antes de presionar. Junmai-shu, o "sake de arroz puro", se hace simplemente de arroz, agua y moho koji (*Aspergillus oryzae*); ninguna levadura de cerveza u otros aditivos se incluyen en el proceso de producción. Ginjo-shu se hace del arroz que se ha pulido al 60% o menos de su peso original.

"Shochu" se refiere a un alcohol destilado hecho de cebada, batatas, azúcar de caña o arroz. Por lo general tiene un contenido alcohólico igual o superior al 25%.

5 "Soju" se refiere a un alcohol destilado hecho tradicionalmente a partir de arroz con un contenido de alcohol que varía desde el 25% y el 45%. En algunas variedades, el proceso de fabricación implica la fermentación de patatas, cebada, trigo, batata o tapioca en lugar de arroz.

10 "Bebidas espirituosas" se refiere a bebidas alcohólicas producidas por la fermentación de almidones y posterior destilación. Los almidones se derivan usualmente de una variedad de fuentes naturales (por ejemplo, agave, patata, remolacha, grano de cereal no malteado), y los alcoholes tienen por lo general un contenido de alcohol superior al veinte por ciento. El término abarca bebidas espirituosas destiladas tales como vodka, ginebra, whisky, centeno, coñac, brandy, bourbon, ron, tequila y similares.

15 "Vino" se refiere a una bebida alcohólica producida por la fermentación de azúcares y almidones, derivados principalmente a partir de frutas (por ejemplo, uvas). El contenido de alcohol del vino varía por lo general de nueve por ciento a dieciséis por ciento. Los vinos fortificados, con mayor contenido de alcohol, se abarcan en el plazo también.

20 Composiciones

Las composiciones de la presente invención son bebidas y formulaciones farmacéuticas que comprenden un alcohol deuterado de acuerdo con la fórmula 1. Por lo general, las composiciones comprenden entre 0.25 por ciento y 60.0 por ciento en peso del alcohol deuterado.

25 Cuando la bebida es un alcopop, por lo general comprende entre 0.25 por ciento y 20.0 por ciento del alcohol deuterado. A menudo, la bebida comprende entre 0.5 por ciento y 15.0 por ciento del alcohol deuterado. En casos específicos, la bebida puede comprender cualquiera de los siguientes intervalos de alcohol deuterado: 1.0 por ciento a 15.0 por ciento; 2.0 por ciento a 15.0 por ciento; 3.0 por ciento a 15.0 por ciento; 4.0 por ciento a 15.0 por ciento; 4.0 por ciento a 14.0 por ciento; 4.0 por ciento a 13.0 por ciento; 4.0 por ciento a 12.0 por ciento; 4.0 por ciento a 11.0 por ciento; 4.0 por ciento a 10.0 por ciento; 4.0 por ciento a 9.0 por ciento; y 4.0 por ciento a 8.0 por ciento.

35 Cuando la bebida es cerveza, por lo general comprende entre 0.25 por ciento y 15.0 por ciento del alcohol deuterado. A menudo, la bebida comprende entre 0.5 por ciento y 12.0 por ciento del alcohol deuterado. En casos específicos, la bebida puede comprender cualquiera de los siguientes intervalos de alcohol deuterado: 1.0 por ciento y 12.0 por ciento; 2.0 por ciento y 12.0 por ciento; 3.0 por ciento y 12.0 por ciento; 3.0 por ciento y 11.0 por ciento; 3.0 por ciento y 10.0 por ciento; 3.0 por ciento y 9.0 por ciento; 3.0 por ciento y 8.0 por ciento; 3.0 por ciento y 7.0 por ciento; y, 3.0 por ciento y 6.0 por ciento.

40 Cuando la bebida es vino, por lo general comprende entre 0.25 por ciento y 15.0 por ciento del alcohol deuterado. A menudo, la bebida comprende entre 0.5 por ciento y 12.0 por ciento del alcohol deuterado. En casos específicos, la bebida puede comprender cualquiera de los siguientes intervalos de alcohol deuterado: 1.0 por ciento y 12.0 por ciento; 2.0 por ciento y 12.0 por ciento; 3.0 por ciento y 12.0 por ciento; 4.0 por ciento y 12.0 por ciento; 5.0 por ciento y 12.0 por ciento; 6.0 por ciento y 12.0 por ciento; 3.0 por ciento y 11.0 por ciento; 3.0 por ciento y 10.0 por ciento; 3.0 por ciento y 9.0 por ciento; 3.0 por ciento y 8.0 por ciento; 3.0 por ciento y 7.0 por ciento; y, 3.0 por ciento y 6.0 por ciento.

45 Cuando la bebida es una bebida espirituosa, por lo general comprende entre 20.0 por ciento y 60.0 por ciento del alcohol deuterado. A menudo, la bebida comprende entre 25.0 por ciento y 50.0 por ciento del alcohol deuterado. En casos específicos, la bebida puede comprender cualquiera de los siguientes intervalos de alcohol deuterado: 20.0 por ciento a 50.0 por ciento; 20.0 por ciento a 45.0 por ciento; 20.0 por ciento a 40.0 por ciento; 20.0 por ciento a 35.0 por ciento; y 20.0 por ciento a 30.0 por ciento.

50 Cuando la bebida es sake, por lo general comprende entre 0.25 por ciento y 20.0 por ciento del alcohol deuterado. A menudo, la bebida comprende entre 0.25 por ciento y 17.5 por ciento del alcohol deuterado. En ciertos casos, la bebida puede comprender cualquiera de los siguientes intervalos de alcohol deuterado: 1.0 por ciento a 15.0 por ciento; 1.0 por ciento a 12.5 por ciento; 1.5 por ciento a 10.0 por ciento; 2.0 por ciento a 10.0 por ciento; y 2.5 por ciento a 10.0 por ciento.

55 Cuando la bebida es awamori, por lo general comprende entre 0.25 por ciento y 35.0 por ciento del alcohol deuterado. A menudo, la bebida comprende entre 0.25 por ciento y 30.0 por ciento del alcohol deuterado. En ciertos casos, la bebida puede comprender cualquiera de los siguientes intervalos de alcohol deuterado: 1.0 por ciento a 27.5 por ciento; 1.5 por ciento a 25.0 por ciento; 2.0 por ciento a 20.0 por ciento; 2.5 por ciento a 17.5 por ciento; y 2.5 por ciento a 15.0 por ciento.

60 Cuando la bebida es baijiu, por lo general comprende entre 0.25 por ciento y 65.0 por ciento del alcohol deuterado. A menudo, la bebida comprende entre 0.25 por ciento y 60.0 por ciento del alcohol deuterado. En casos específicos, la

bebida puede comprender cualquiera de los siguientes intervalos de alcohol deuterados: 1.0 por ciento a 55.0 por ciento; 1.5 por ciento a 50.0 por ciento; 2.0 por ciento a 45.0 por ciento; 2.5 por ciento a 40.0 por ciento; 3.0 por ciento a 35.0 por ciento; y 3.5 por ciento a 30.0 por ciento.

- 5 Cuando la bebida es han, por lo general comprende entre 0.25 por ciento y 55.0 por ciento del alcohol deuterado. A menudo, la bebida comprende entre 0.25 por ciento y 50.0 por ciento del alcohol deuterado. En casos específicos, la bebida puede comprender cualquiera de los siguientes intervalos de alcohol deuterado: 1.0 por ciento a 45.0 por ciento; 1.5 por ciento a 40.0 por ciento; 2.0 por ciento a 35.0 por ciento; 2.5 por ciento a 30.0 por ciento; y 3.0 por ciento a 25.0 por ciento.
- 10 Cuando la bebida es shochu, por lo general comprende entre 0.25 por ciento y 35.0 por ciento del alcohol deuterado.
A menudo, la bebida comprende entre 0.25 por ciento y 30.0 por ciento del alcohol deuterado. En casos específicos, la bebida puede comprender cualquiera de los siguientes intervalos de alcohol deuterado: 1.0 por ciento a 25.0 por ciento; 1.5 por ciento a 22.5 por ciento; 2.0 a 20.0 por ciento; 2.5 por ciento a 17.5 por ciento; 3.0 por ciento a 15.0 por ciento; y 3.5 por ciento a 12.5 por ciento.
- 15 Cuando la bebida es soju, por lo general comprende entre 0.25 por ciento y 50.0 por ciento del alcohol deuterado. A menudo, la bebida comprende entre 0.25 por ciento y 45.0 por ciento del compuesto deuterado. En casos específicos, la bebida puede comprender cualquiera de los siguientes intervalos de alcohol deuterado: 1.0 por ciento a 40.0 por ciento; 1.5 por ciento a 35.0 por ciento; 2.0 por ciento a 30.0 por ciento; 2.5 por ciento a 25.0 por ciento; y 2.5 por ciento a 20.0 por ciento.
- 20 Cuando la bebida es casi sake, por lo general comprende entre 0.25 por ciento y 12.0 por ciento del alcohol deuterado. A menudo, la bebida comprende entre 0.25 por ciento y 11.0 por ciento del alcohol deuterado. En casos específicos, la bebida puede comprender cualquiera de los siguientes intervalos de alcohol deuterado: 1.0 por ciento a 10.0 por ciento; 1.5 por ciento a 9.0 por ciento; 2.0 por ciento a 8.0 por ciento; 2.5 por ciento a 7.5 por ciento; 3.0 por ciento a 7.0 por ciento; y 3.5 por ciento a 6.0 por ciento.
- 25 Las diversas bebidas incluyen mezclas de etanol no deuterado y un etanol deuterado de fórmula 1, usualmente en proporciones que varían de 1/10 a 10/1. El etanol no deuterado se puede obtener, por ejemplo, a partir de composiciones derivadas de fermentación, elaboración de cerveza y fermentación, y/o fermentación y posterior destilación.
- 30 Por ejemplo, cuando la bebida es un alcopop que contiene tanto etanol deuterado como no deuterado, los ejemplos no limitativos de proporciones en peso de mezclas de alcohol deuterado a no deuterado, incluyen: 1/10; 1/9; 1/8; 1/7; 1/6; 1/5; 1/4; 1/3; 1/2; 1/1; 2/1; 3/1; 4/1; 5/1; 6/1; 7/1; 8/1; 9/1; y, 10/1.
- 35 Cuando la bebida es cerveza que contiene tanto etanol deuterado como no deuterado, ejemplos no limitantes de proporciones en peso de mezclas de alcohol deuterado a no deuterado incluyen: 1/10; 1/9; 1/8; 1/7; 1/6; 1/5; 1/4; 1/3; 1/2; 1/1; 2/1; 3/1; 4/1; 5/1; 6/1; 7/1; 8/1; 9/1; y, 10/1.
- 40 Cuando la bebida es vino que contiene tanto etanol deuterado como no deuterado, ejemplos no limitantes de proporciones en peso de mezclas de alcohol deuterado a no deuterado incluyen: 1/10; 1/9; 1/8; 1/7; 1/6; 1/5; 1/4; 1/3; 1/2; 1/1; 2/1; 3/1; 4/1; 5/1; 6/1; 7/1; 8/1; 9/1; y, 10/1.
- 45 Cuando la bebida es una bebida espirituosa que contiene tanto etanol deuterado como no deuterado, ejemplos no limitantes de proporciones en peso de mezclas de alcohol deuterado a no deuterado incluyen: 1/10; 1/9; 1/8; 1/7; 1/6; 1/5; 1/4; 1/3; 1/2; 1/1; 2/1; 3/1; 4/1; 5/1; 6/1; 7/1; 8/1; 9/1; y, 10/1.
- 50 Cuando la bebida es sake que contiene tanto etanol deuterado como no deuterado, ejemplos no limitantes de proporciones en peso de mezclas de alcohol deuterado a no deuterado incluyen: 1/10; 1/9; 1/8; 1/7; 1/6; 1/5; 1/4; 1/3; 1/2; 1/1; 2/1; 3/1; 4/1; 5/1; 6/1; 7/1; 8/1; 9/1; y, 10/1.
- 55 Cuando la bebida es awamori que contiene tanto etanol deuterado como no deuterado, ejemplos no limitantes de proporciones en peso de mezclas de alcohol deuterado a no deuterado incluyen: 1/10; 1/9; 1/8; 1/7; 1/6; 1/5; 1/4; 1/3; 1/2; 1/1; 2/1; 3/1; 4/1; 5/1; 6/1; 7/1; 8/1; 9/1; y, 10/1.
- 60 Cuando la bebida es baijiu que contiene tanto etanol deuterado como no deuterado, ejemplos no limitantes de proporciones en peso de mezclas de alcohol deuterado a no deuterado incluyen: 1/10; 1/9; 1/8; 1/7; 1/6; 1/5; 1/4; 1/3; 1/2; 1/1; 2/1; 3/1; 4/1; 5/1; 6/1; 7/1; 8/1; 9/1; y, 10/1.
- 65 Cuando la bebida es han que contiene tanto etanol deuterado como no deuterado, ejemplos no limitantes de proporciones en peso de mezclas de alcohol deuterado a no deuterado incluyen: 1/10; 1/9; 1/8; 1/7; 1/6; 1/5; 1/4; 1/3; 1/2; 1/1; 2/1; 3/1; 4/1; 5/1; 6/1; 7/1; 8/1; 9/1; y, 10/1.

Cuando la bebida es shochu que contiene tanto etanol deuterado como no deuterado, ejemplos no limitantes de proporciones en peso de mezclas de alcohol deuterado a no deuterado incluyen: 1/10; 1/9; 1/8; 1/7; 1/6; 1/5; 1/4; 1/3; 1/2; 1/1; 2/1; 3/1; 4/1; 5/1; 6/1; 7/1; 8/1; 9/1; y, 10/1.

- 5 Cuando la bebida es soju que contiene tanto etanol deuterado como no deuterado, ejemplos no limitantes de proporciones en peso de mezclas de alcohol deuterado a no deuterado incluyen: 1/10; 1/9; 1/8; 1/7; 1/6; 1/5; 1/4; 1/3; 1/2; 1/1; 2/1; 3/1; 4/1; 5/1; 6/1; 7/1; 8/1; 9/1; y, 10/1.

- 10 Cuando la bebida es casi sake que contiene tanto etanol deuterado como no deuterado, ejemplos no limitantes de proporciones en peso de mezclas de alcohol deuterado a no deuterado incluyen: 1/10; 1/9; 1/8; 1/7; 1/6; 1/5; 1/4; 1/3; 1/2; 1/1; 2/1; 3/1; 4/1; 5/1; 6/1; 7/1; 8/1; 9/1; y, 10/1.

Ejemplos

- 15 A modo de ilustración, a continuación, se proporcionan ejemplos representativos de diversas bebidas de acuerdo con la presente invención.

Ejemplo 1

- 20 Tipo de bebida: alcopop.

Contenido etanol total (deuterado y no deuterado) 4.0 por ciento a 8.0 por ciento.

Porcentaje de etanol deuterado: 100 por ciento.

- 25 Porcentaje de etanol no-deuterado: 0 por ciento.

Otros ingredientes: agua; azúcar; zumo de fruta y/o soda.

- 30 Ejemplo 2

Tipo de bebida: alcopop.

Contenido etanol total (deuterado y no deuterado) 4.0 por ciento a 8.0 por ciento.

- 35 Porcentaje de etanol deuterado: 90 por ciento.

Porcentaje de etanol no-deuterado: 10 por ciento.

- 40 Otros ingredientes: agua; azúcar; zumo de fruta y/o soda.

Ejemplo 3

Tipo de bebida: alcopop.

- 45 Contenido etanol total (deuterado y no deuterado) 4.0 por ciento a 8.0 por ciento.

Porcentaje de etanol deuterado: 80 por ciento.

- 50 Porcentaje de etanol no-deuterado: 20 por ciento.

Otros ingredientes: agua; azúcar; zumo de fruta y/o soda.

Ejemplo 4

- 55 Tipo de bebida: alcopop.

Contenido etanol total (deuterado y no deuterado) 4.0 por ciento a 8.0 por ciento.

- 60 Porcentaje de etanol deuterado: 70 por ciento.

Porcentaje de etanol no-deuterado: 30 por ciento.

Otros ingredientes: agua; azúcar; zumo de fruta y/o soda.

- 65

Ejemplo 5

Tipo de bebida: alcopop.

5 Contenido etanol total (deuterado y no deuterado) 4.0 por ciento a 8.0 por ciento.

Porcentaje de etanol deuterado: 60 por ciento.

Porcentaje de etanol no-deuterado: 40 por ciento.

10 Otros ingredientes: agua; azúcar; zumo de fruta y/o soda.

Ejemplo 6

15 Tipo de bebida: alcopop.

Contenido etanol total (deuterado y no deuterado) 4.0 por ciento a 8.0 por ciento.

Porcentaje de etanol deuterado: 50 por ciento.

20 Porcentaje de etanol no-deuterado: 50 por ciento.

Otros ingredientes: agua; azúcar; zumo de fruta y/o soda.

25 Ejemplo 7

Tipo de bebida: alcopop.

Contenido etanol total (deuterado y no deuterado) 4.0 por ciento a 8.0 por ciento.

30 Porcentaje de etanol deuterado: 40 por ciento.

Porcentaje de etanol no-deuterado: 60 por ciento.

35 Otros ingredientes: agua; azúcar; zumo de fruta y/o soda.

Ejemplo 8

Tipo de bebida: alcopop.

40 Contenido etanol total (deuterado y no deuterado) 4.0 por ciento a 8.0 por ciento.

Porcentaje de etanol deuterado: 30 por ciento.

45 Porcentaje de etanol no-deuterado: 70 por ciento.

Otros ingredientes: agua; azúcar; zumo de fruta y/o soda.

Ejemplo 9

50 Tipo de bebida: alcopop.

Contenido etanol total (deuterado y no deuterado) 4.0 por ciento a 8.0 por ciento.

55 Porcentaje de etanol deuterado: 20 por ciento.

Porcentaje de etanol no-deuterado: 80 por ciento.

Otros ingredientes: agua; azúcar; zumo de fruta y/o soda.

60 Ejemplo 10

Tipo de bebida: alcopop.

65 Contenido etanol total (deuterado y no deuterado) 4.0 por ciento a 8.0 por ciento.

Porcentaje de etanol deuterado: 10 por ciento.

Porcentaje de etanol no-deuterado: 90 por ciento.

5 Otros ingredientes: agua; azúcar; zumo de fruta y/o soda.

Ejemplo 11

Composición farmacéutica: Elixir aromático, U.S.P.

10 Contenido etanol total (deuterado y no deuterado) 22 por ciento.

Porcentaje de etanol deuterado: 90 por ciento.

15 Porcentaje de etanol no-deuterado: 10 por ciento.

Otros ingredientes: agua, azúcar, aceite de naranja, aceite de limón, aceite de cilantro, y aceite de anís.

20 A modo de ejemplo, las siguientes composiciones farmacéuticas se pueden preparar sustancialmente como se conoce actualmente en la técnica, pero con sustitución de un etanol deuterado de fórmula 1 de 50% a 100% del etanol total en la composición:

Marca	API	Contenido de etanol (%)
Anbesol™	benzocaína (20%)	70
Asbron G™ Elixir	guaifenesina (6.7 mg/ml) glicinato de teofilina (20 mg/ml)	15
Difenhidramina Elixir	difenhidramina HCl (2.5 mg/ml)	14
Bronkolixir™	sulfato de efedrina (2.4 mg/ml) guaifenesina (10 mg/ml) fenobarbital (0.8 mg/ml) teofilina (3 mg/ml) maleato de clorfeniramina (0.2 mg/ml)	19
Choedyl™ Elixir	oxtrifilina (20 mg/ml)	20
CONTAC™ Nighttime	acetaminofeno (33 mg/ml) maleato de clorfeniramina (0.13 mg/ml) dextrometorfano HBr (1 mg/ml) pseudoefedrina HCl (2 mg/ml)	25
Donnatal™ Elixir	fenobarbital (3 mg/ml) sulfato de hiosciamina (21 ug/ml) sulfato de atropina (3.9 ug/ml) escopolamina HBr (1.3 ug/ml)	23
Elixophyllin™ Elixir	teofilina (5.3 mg/ml)	20
Solución oral Lasix™	furosemida (10 mg/ml)	11.5
Lomotil™ Líquido	hidrato de difenoxilato (5 mg/ml) sulfato de atropina (5 ug/ml)	15
Lufyllin™ Elixir	difilina (10.7 mg/ml)	20
Nicotinex™	niacina (10 mg/ml)	14
Nucofed™; Tussar™ SF	fosfato de codeína (2 mg/ml) pseudoefedrina HCl (6 mg/ml) guaifenesina (20 mg/ml)	12.5
Organidin™ Elixir	guaifenesina (40 mg/ml) dextrometorfano HBr (4 mg/ml)	22
Fenobarbital Elixir	fenobarbital (3 mg/ml)	13.5

Marca	API	Contenido de etanol (%)
Prolixin™ Elixir	flufenazina HCl (0.5 mg/ml)	14
Robitussin™ Night Relief	acetaminofén (22 mg/ml) dextrometorfano HBr (1 mg/ml) pseudoefedrina HCl (2 mg/ml) maleato de pirilamina (1.7 mg/ml)	
Sandimmune™	ciclosporina oral (100 mg/ml)	12.5
Sominex™	hidrato de difenhidramina líquida (12.5 mg/ml)	10
Tussend™ Expectorante	maleato de clorfeniramina (0.4 mg/ml) bitartrato de hidrocodona (0.5 mg/ml) pseudoefedrina HCl (6 mg/ml)	12.5
Vicks Nyquil™	succinato de doxilamina (0.4 mg/ml) acetaminofén (33 mg/ml) pseudoefedrina HCl (2 mg/ml) dextrometorfano HBr (1 mg/ml)	25

Métodos

- 5 La presente invención proporciona un método para preparar una bebida alcohólica. El método comprende la etapa de adicionar a una bebida alcohólica, no alcohólica o de alcohol reducido un alcohol deuterado de acuerdo con la fórmula 1, en una cantidad suficiente para producir una bebida que comprende agua y etanol en la que al menos 5 por ciento molar del etanol es un alcohol deuterado de acuerdo con la fórmula 1. Se puede adicionar un alcohol deuterado de acuerdo con la fórmula 1 en una cantidad suficiente para producir una bebida que comprende agua y etanol en la que al menos 15 por ciento molar del etanol es un alcohol deuterado de acuerdo con la fórmula 1. Un alcohol deuterado de acuerdo con la fórmula 1 se puede adicionar en una cantidad suficiente para producir una bebida que comprende agua y etanol en la que al menos 30 por ciento molar del etanol es un alcohol deuterado de acuerdo con la fórmula 1. Se puede adicionar un alcohol deuterado de acuerdo con la fórmula 1 en una cantidad suficiente para producir una bebida que comprende agua y etanol, en el que entre 50 y 100 por ciento molar del etanol es un alcohol deuterado de acuerdo con la fórmula 1.
- 10
- 15
- La presente divulgación también describe un método para preparar una composición farmacéutica alcohólica. El método comprende la etapa de adicionar a un ingrediente farmacéutico activo un alcohol deuterado de acuerdo con la fórmula 1, en una cantidad suficiente para producir, después de que se hayan incorporado todos los otros ingredientes, una composición farmacéutica en la que al menos 5 por ciento molar del etanol en la composición es un alcohol deuterado de acuerdo con la fórmula 1. Se puede adicionar un alcohol deuterado de acuerdo con la fórmula 1 en una cantidad suficiente para producir una composición farmacéutica en la que al menos 15 por ciento molar del etanol en la composición es un alcohol deuterado de acuerdo con la fórmula 1. Se puede adicionar un alcohol deuterado de acuerdo con la fórmula 1 en una cantidad suficiente para producir una composición farmacéutica en la que al menos 30 por ciento molar del etanol de la composición es un alcohol deuterado de acuerdo con la fórmula 1. Se puede adicionar un alcohol deuterado de acuerdo con la fórmula 1 en una cantidad suficiente para producir una composición farmacéutica en la que entre 50 y 100 por ciento molar del etanol en la composición es un alcohol deuterado de acuerdo con la fórmula 1.
- 20
- 25
- 30 Los profesionales de la presente invención apreciarán que los beneficios de aumentar la fracción molar de etanol deuterado se obtendrán a un coste correspondientemente más alto y que el uso rentable de la invención en productos comercializados implicará un equilibrio entre beneficios y costes.
- 35 Las bebidas de acuerdo con la presente invención se preparan por lo general adicionando uno o más de los alcoholes deuterados a otros ingredientes. En el caso del ejemplo 6 anterior, por ejemplo, se pueden mezclar simultáneamente cantidades apropiadas de zumo de fruta, agua, azúcar y etanol no deuterado (por ejemplo, licor de malta o vodka), seguido por la adición de la cantidad correcta de alcohol deuterado necesaria para llegar a una bebida que contiene de 4 por ciento a 8 por ciento de etanol, siendo el 50 por ciento del etanol, alcohol deuterado.
- 40 Las bebidas de cerveza y vino se preparan por lo general adicionando una cantidad apropiada del alcohol deuterado de fórmula 1 a ya sea cerveza o vino que tiene un contenido de alcohol reducido. Por ejemplo, si se desea una cerveza que tenga un contenido de etanol del 6 por ciento, se obtendría una cerveza de alcohol reducido (por ejemplo, cerveza que contiene 3.2% de etanol no deuterado) o una cerveza no alcohólica, y se añadiría una cantidad de etanol deuterado de manera que el contenido de etanol total (esto es, deuterado más no deuterado) es del 6 por ciento.
- 45

Las bebidas espirituosas están disponibles con una variedad de contenidos de alcohol. Como con la cerveza y el vino, se puede preparar una bebida espirituosa de acuerdo con la presente invención adicionando etanol deuterado a una bebida espirituosa que tiene menos que la cantidad deseada de etanol, por ejemplo, adicionando etanol deuterado de manera que el contenido total de alcohol de una bebida espirituosa se incrementa desde 20 por ciento (no deuterado) de etanol al 40 por ciento.

Las bebidas de sake, awamori, baijiu, han, shochu, soju y "casi sake" de acuerdo con la presente invención se preparan preferiblemente adicionando una cantidad apropiada de un alcohol deuterado de fórmula 1 a una versión de alcohol reducido de la bebida. Por ejemplo, si se desea un sake que tenga un contenido de etanol del 15 por ciento, se puede obtener un sake de alcohol reducido y adicionar una cantidad de etanol deuterado de acuerdo con la fórmula 1 de tal manera que el contenido etanol total (deuterado más no deuterado) sea el 15 por ciento. Ejemplos de sakes de alcohol reducido apropiados incluyen, pero no se limitan a, sakes espumosos tales como POOCHI POOCHI™ (Junmai Sparkling Sake, Suehiro Sake Brewery (Tohoku, Fukushima), contenido de alcohol 7.5%), TANZAN JAPON™ (Junmai Sparkling Sake, Tanzan Shuzo (Kinki, Kyoto), contenido de alcohol 8.0%), HANA AWAKA™ (Junmai Sparkling Sake, Ozeki Corporation (Kinki, Hyogo), contenido de alcohol 7.0%) y SAWASAWA™ (Junmai Sparkling Sake, Choryo (Kinki, Nara), contenido de alcohol 8.0-9.0%).

Los métodos para fabricar cerveza y vino con alcohol reducido también son bien conocidos para los expertos en el arte. Las cervezas no alcohólicas y las cervezas "ligeras", en particular, son artículos de comercio bien conocidos. Una descripción relacionada con la producción de cerveza de bajo contenido de alcohol se presenta en la Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 20070116801 y referencias en la misma; una descripción relativa a la producción de vino de bajo contenido de alcohol aparece en la Patente de los Estados Unidos No. 4,681,767 y las referencias en esta.

Los métodos para producir sake con alcohol reducido son también bien conocidos para los expertos en el arte. Una descripción relacionada con la producción de sake de bajo contenido de alcohol se presenta en "Development of Low Alcohol Sake" Onko Chishin, 2004, pp 58-62.

Un método para producir bebidas de bajo contenido en alcohol que tiene aplicabilidad general se discute en la Patente de los Estados Unidos No. 4,612,196 ("Preparation of Low Alcohol Beverages by Reverse Osmosis").

La presente divulgación describe un método para reducir la gravedad de una resaca en una persona a la que el médico está sirviendo bebidas alcohólicas. El método comprende proporcionar a esa persona una bebida alcohólica que comprende agua y etanol, en la que al menos 5 por ciento molar del etanol es un alcohol deuterado de acuerdo con la fórmula 1.

En otra realización, la presente divulgación describe un método para reducir los síntomas del enrojecimiento facial inducido por alcohol en una persona a la que el médico está sirviendo bebidas alcohólicas. El método comprende proporcionar a esa persona una bebida alcohólica que comprende agua y etanol, en la que al menos 5 por ciento molar del etanol es un alcohol deuterado de acuerdo con la fórmula 1. Se espera que las bebidas alcohólicas de la presente invención proporcionen una reducción en los efectos físicos desagradables relacionados con la acetaldéhidemia en el bebedor, en comparación con los efectos de beber una cantidad equivalente de bebidas similares en las que todo el etanol en la bebida no es deuterado. Esto es especialmente cierto después del consumo de tales bebidas en una medida que normalmente resulta en una resaca. El consumo de las bebidas instantáneas debería reducir por lo general uno o más síntomas de resaca en al menos 3 por ciento, según se mide mediante una escala estandarizada en un modelo humano o animal. Los síntomas no limitantes asociados con una resaca incluyen mareos, fatiga, dolor de cabeza, náuseas, dolores musculares, vómitos, sensibilidad a la luz brillante y sensibilidad al ruido. Modelos animales relacionados con tales síntomas se describen en R.D. Prediger et al. "La activación de los receptores de la adenosina A1 reduce el comportamiento similar al de la ansiedad durante la retirada aguda del etanol (resaca) en los ratones". Neuropsychopharmacology, 2006, 31 (10): 2210-2220; H.C. Becker, "Modelos Animales de Retiro de Alcohol". Alcohol Research & Health, 2000, 24 (2): 105-110.

Dependiendo del contenido relativo de deuterio y de la cantidad etanol total consumido, el consumo de bebidas de acuerdo con la presente invención reducirá uno o más síntomas de resaca en al menos 5.0 por ciento, 7.5 por ciento o 10.0 por ciento. En los casos favorables, dicho consumo reduce los síntomas en al menos 15.0 por ciento, 20.0 por ciento o 25.0 por ciento.

El consumo de bebidas de acuerdo con la presente invención además debe reducir uno o más síntomas de enrojecimiento por el alcohol en al menos 5 por ciento, según se mide mediante una escala estandarizada en un modelo humano o animal. Los síntomas no limitantes asociados con el enrojecimiento por el alcohol incluyen enrojecimiento de la piel, náuseas, dolores de cabeza, aturdimiento y aumento de la frecuencia del pulso. Las medidas apropiadas de enrojecimiento se describen, por ejemplo, en A.K. Kawata et al., "Flushing Assessment Tool (FAST): psychometric properties of a new measure assessing flushing symptoms and clinical impact of niacin therapy," Clinical Drug Investigation, 2009, 29(4):215-229.

Dependiendo del contenido relativo de deuterio y de la cantidad de etanol total consumido, y del genotipo y fenotipo del individuo, el consumo de las bebidas y composiciones farmacéuticas de la invención puede reducir uno o más síntomas de enrojecimiento por el alcohol en al menos 5.0 por ciento, 7.5 por ciento o 10.0 por ciento. En los casos favorables, dicho consumo reduce los síntomas en al menos 15.0 por ciento, 20.0 por ciento o 25.0 por ciento.

Las composiciones de la presente invención proporcionan nuevos métodos de comercialización de bebidas que contienen alcohol. En un método, se comunica a un consumidor que una bebida incluye una cantidad particular de alcohol. Se comunica además al consumidor que el alcohol en la bebida proporcionará efectos físicos menos desagradables que una bebida típica que incluye la cantidad particular de alcohol. La bebida comprende agua y al menos 1.0 por ciento de un alcohol deuterado de acuerdo con la fórmula 1.

El consumidor objetivo por el método puede ser una persona que desee disminuir los efectos secundarios deletéreos de una resaca; puede ser una persona con una anomalía enzimática relacionada con el metabolismo del etanol; o puede ser una persona que se preocupa por un aspecto diferente de una bebida que contiene alcohol. Las composiciones comercializadas de acuerdo con este método incluyen cualquier composición abarcada por este documento.

Experimental

El sujeto era un hombre caucasiano de raza blanca de 52 años, 154 kg, sin anomalías conocidas del metabolismo del etanol. Los experimentos se realizaron después de un ayuno nocturno. Se diluyó el 1,1-Dideuterioetanol, 99% de átomos D (CDN Isotopes; Quebec, Canadá) (70 mL) a 500 mL con jugo de naranja y la bebida resultante fue consumida por el sujeto en el transcurso de cinco minutos. La boca y el paladar se enjuagaron con jugo de naranja, y se obtuvieron los puntos de datos, por triplicado, cada 10 minutos con un analizador comercial de aliento (AlcoHAWK™ Pro, Q3 Innovations Inc., Independence, Iowa, EE.UU.). El experimento de control empleó 175 mL de vodka comercial (prueba 80, etanol al 40%) pero fue idéntico por lo demás.

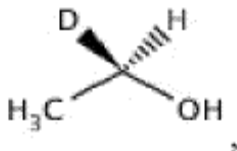
Los niveles sanguíneos medidos en función del tiempo se presentan en la figura 1. Cada punto de datos en la figura es el promedio de las tres mediciones tomadas en cada punto de tiempo. Las áreas sustancialmente equivalentes bajo las curvas sugieren que el analizador es igualmente sensible a los etanoles ordinarios y deuterados.

Los resultados del experimento de control son cualitativamente similares a los reportados por los trabajadores anteriores (véase, por ejemplo, Milne et al., Am. J. Clin. Nutr., 1987, 46:688-693). Es evidente de la figura 1, sin embargo, que la absorción de etanol deuterado es sustancialmente retardada, con respecto al etanol que tiene una abundancia isotópica natural, y que se reduce la velocidad de eliminación.

Son posibles numerosas modificaciones y variaciones de la presente invención a la luz de las enseñanzas anteriores. Por lo tanto, debe entenderse que, dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, la invención se puede poner en práctica de otro modo que como se describe específicamente en este documento.

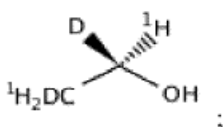
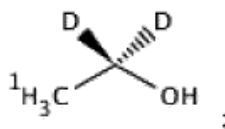
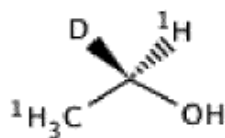
REIVINDICACIONES

1. Una bebida alcohólica que comprende agua, etanol y un componente adicional apropiado para la bebida alcohólica, en la que al menos 5 por ciento molar del etanol es un alcohol deuterado que tiene la fórmula



en la que cada H puede ser independientemente hidrógeno o deuterio, en la que dicho componente adicional es un edulcorante, odorizante, saborizante o congénere derivado de las composiciones elaboradas o fermentadas a partir de las cuales se produce la bebida.

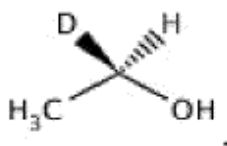
2. La bebida alcohólica de la reivindicación 1, en la que al menos 5 por ciento molar del etanol es un alcohol deuterado que tiene la fórmula



o la fórmula $\text{CD}_3\text{CD}_2\text{OH}$.

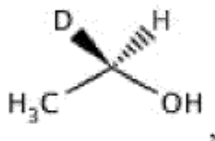
3. La bebida alcohólica de la reivindicación 1, en la que al menos 15 por ciento molar del etanol es dicho alcohol deuterado, preferiblemente en la que al menos 30 por ciento molar del etanol es dicho alcohol deuterado, más preferiblemente en el que al menos 50 por ciento molar del etanol es dicho alcohol deuterado, incluso más preferiblemente en el que al menos 75 por ciento molar del etanol es dicho alcohol deuterado, más preferiblemente en el que al menos 95 por ciento molar del etanol es dicho alcohol deuterado.

4. Una bebida alcohólica para uso en un método para evitar o reducir la acetaldhidemia inducida por etanol, comprendiendo dicha bebida agua y etanol en la que al menos 5 por ciento molar del etanol es un alcohol deuterado que tiene la fórmula



en la que cada H puede ser independientemente hidrógeno o deuterio.

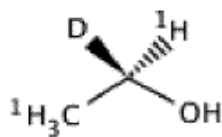
5. Un método para preparar una bebida alcohólica según la reivindicación 1, que comprende la etapa de adicionar a una bebida un alcohol deuterado que tiene la fórmula



5

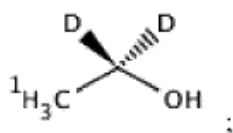
en la que cada H puede ser independientemente hidrógeno o deuterio.

6. El método según la reivindicación 5, en el que el alcohol deuterado tiene la fórmula



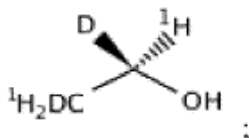
10

o



15

o

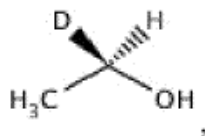


20

o la fórmula $\text{CD}_3\text{CD}_2\text{OH}$.

7. Una composición farmacéutica para uso en un método para evitar o reducir la gravedad del enrojecimiento facial inducido por etanol en un individuo, comprendiendo dicha composición farmacéutica un ingrediente farmacéutico activo y etanol, en el que al menos 5 por ciento molar del etanol es un alcohol deuterado que tiene la fórmula

25



en la que cada H puede ser independientemente hidrógeno o deuterio.

30

8. La bebida alcohólica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que del 0.25 al 60% en peso de la composición es etanol deuterado.

9. La bebida alcohólica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 8, en la que del 1 al 40% en peso de la composición es etanol.

35

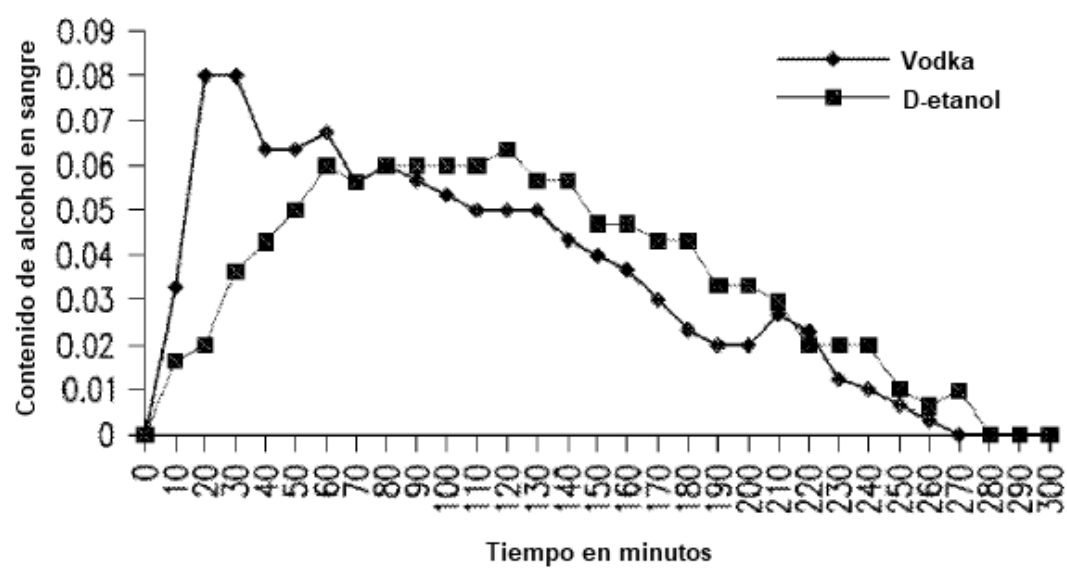


FIG. 1