

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 023867

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2016.07.29

(51) Int. Cl. C12C 11/00 (2006.01)

(21) Номер заявки
201290097

(22) Дата подачи заявки
2010.08.20

(54) СПИРТОВЫЕ КОМПОЗИЦИИ, ИМЕЮЩИЕ ПОНИЖЕННЫЙ РИСК
ВОЗНИКНОВЕНИЯ АЦЕТАЛЬДЕГИДЕМИИ

(31) 61/274,875; 61/280,860; 61/283,524;
12/777,238 (56) US-A1-20080145507
US-A1-20090046823

(32) 2009.08.21; 2009.11.09; 2009.12.04;
2010.05.10

(33) US

(43) 2012.08.30

(86) PCT/US2010/046211

(87) WO 2011/022682 2011.02.24

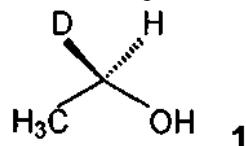
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПРОШИА ЭлЭлСи (US)

(72) Изобретатель:
Кзарник Энтони, Маккинни Джейфри
(US)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В. (RU)

023867
B1

(57) В настоящем изобретении предложены напитки и фармацевтические композиции, содержащие дейтерированный спирт согласно формуле 1, и предложены способы их изготовления и применения. Ожидается, что композиции по изобретению ослабляют некоторые негативные побочные эффекты, связанные с потреблением спирта, такие как похмелье и покраснение лица.



B1

023867

Область изобретения

Настоящее изобретение, в общем, относится к композициям и способам, которые уменьшают отрицательные побочные эффекты, связанные с потреблением этанола. Более конкретно, оно относится к напиткам и фармацевтическим композициям, содержащим дейтерированный спирт, и к их применением.

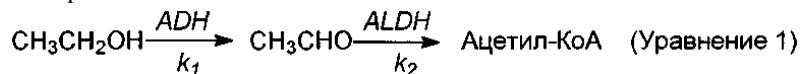
Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящей заявкой испрашивается приоритет предварительной заявки на патент США с серийным № 61/274875, поданной 21 августа 2009 года; № 61/280860, поданной 9 ноября 2009 года; и 61/283524, поданной 4 декабря 2009, согласно §119(e) 35 U.S.C. (свод законов США). Описание данных заявок включено сюда посредством ссылки.

Предшествующий уровень техники

Этанол представляет собой основной психоактивный компонент в алкогольных напитках, которые обычно потребляют с конкретным намерением испытать некоторые из эффектов этанола на центральную нервную систему. Данные эффекты уменьшаются в течение нескольких часов, поскольку этанол постепенно метаболизируется организмом в ацетил-СоА, обычный метаболический продукт и источник энергии.

Метаболизм этанола в человеческом организме представляет собой двухэтапный процесс (уравнение 1), опосредованный ферментами алкогольдегидрогеназой (ADH) и альдегиддегидрогеназой (ALDH). К сожалению, непосредственный метаболит этанола, ацетальдегид, является токсичным, мутагенным и канцерогенным для потребителя.



Из уравнения 1 видно, что, когда скорость реакции, катализируемой ALDH (k_2), является недостаточно высокой для того, чтобы не отставать от скорости дегидрогенизации этанола, катализируемой ADH (k_1), тогда будет накапливаться ацетальдегид. Высокие критические концентрации ацетальдегида *in vivo* (ацетальдегидемия) могут приводить к таким нежелательным эффектам, как сердечно-сосудистые осложнения, сонливость, тошнота, головная боль, астма и покраснение лица, тогда как хроническая ацетальдегидемия может приводить к циррозу и раку пищевода. Другим неприятным результатом острой ацетальдегидной токсичности, хорошо известным сильно пьющим людям, является похмелье. Человек в состоянии похмелья будет испытывать головокружение, утомляемость, головную боль, тошноту, боль в мышцах, рвоту, чувствительность к яркому свету или чувствительность к шуму и чаще всего комбинацию этих неприятных симптомов в течение периода времени, типично длящегося от 12 до 36 ч.

Хорошо установлено, что ацетальдегид является причиной похмелья и индуцированного алкоголем покраснения лица, и он является основной возможной причиной раковых заболеваний, ассоциированных с алкоголем, а также см. ниже. Ацетальдегидемия может возникать в результате интенсивного потребления алкоголя, приводящего к насыщению активности ALDH, или в результате легкого или умеренного потребления алкоголя в присутствии ненормально высокой активности ADH или неадекватной активности ALDH ($k_1 > k_2$ в уравнении 1). Известно, что наследственные дефекты в обеих ферментативных системах приводят к синдромам, связанным с ацетальдегидемией (D.W. Crabb, M. Matsumoto, D. Chang, M. You, Proc. Nutr. Soc. 2004, 63:49-63).

Например, связанное с ацетальдегидемией покраснение лица после незначительного употребления алкоголя или при введении этанолсодержащих фармацевтических композиций проявляется у индивидуумов, обладающих неактивной или неэффективной альдегиддегидрогеназой (ALDH) (S. Harada, D.P. Agarwal, H.W. Goedde, Lancet. 1981, 2:982). Ингибиция ALDH препаратом дисульфирам создает аналогичную чувствительность у людей, в норме имеющих фермент с нормальной активностью. В обоих случаях имеет место снижение k_2 в уравнении 1, приводящее к неспособности выводить ацетальдегид из крови так быстро, как он образуется, что приводит к достижению его концентрации токсичных уровней. Этот тип чувствительности к индуцированному алкоголем покраснению лица обычно связан с аллелем ALDH2*2, обладание которым также увеличивает у пьющих риск рака пищевода (T. Yokoyama et al., Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 2003, 12:1227-1233).

Другим путем, посредством которого потребление этанола может приводить к ацетальдегидемии, является избыточно быстрый метаболизм этанола (т.е. путем увеличения k_1 в уравнении 1). Ряд исследований показали, что присутствие аллелей ADH2*2, которые кодируют гиперактивные формы алкогольдегидрогеназы (W.F. Bosron, T.K. Li, Hepatology, 1986, 6:502-510), также содействует вызванному алкоголем приливу крови к лицу и предрасположенности к раку пищевода (A. Shibusawa 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).

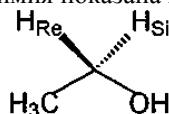
С самых древнейших времен люди искали эффективный способ излечения от неприятных физических последствий избыточного потребления алкоголя. Потребление дополнительного алкоголя относится к самым испытанным средствам; выражение "опохмелиться" приписывается греческому драматургу 4-го столетия до н.э. Антифану (E.C. Brewer, Dictionary of Phrase and Fable, 1898). Хотя это может временно облегчать симптомы ацетальдегидемии и похмельного синдрома, оно просто отдаляет бедственное по-

ложение и скорей всего усугубляет положение. Другие предположительно эффективные вмешательства включали широкий спектр продуктов питания, витаминов, пищевых добавок, упражнений и фармацевтических средств. Были разработаны и оценены соединения, предназначенные для секвестрирования ацетальдегида (см., например, H.T. Nasagawa et al., J. Med. Chem. 1987, 30:1373-1378), и для потребителя на рынке предоставлен широкий спектр неапробированных "добавок" и нутрицевтиков в качестве средств снятия похмельного синдрома. Несмотря на обширный фольклор и анекдотические свидетельства, ни один из данных способов не был когда-либо показан как эффективный в клиническом испытании (M.H. Pittler et al., BMJ, 2005, 331:1515-1518.)

Индуцированная алкоголем реакция покраснения (иногда называемая "азиатским покраснением" из-за ее относительно более частой встречаемости у людей азиатского происхождения) представляет собой набор симптомов, которые испытывает человек, имеющий ферментативное нарушение, относящееся к метаболизму этанола. При потреблении алкоголя человеком, подверженным данному нарушению, происходит быстрое накопление ацетальдегида в его системе из-за недостаточности альдегиддегидрогеназы и/или избыточной активности алкогольдегидрогеназы. Это накопление вызывает эритему (покраснение из-за расширения капилляров) лица, шеи и плеч человека; человек также может испытывать тошноту, головные боли, головокружение и повышенную частоту пульса. Ощущения являются достаточно неприятными, так что подверженные такому нарушению индивидуумы часто полностью воздерживаются от питья и могут испытывать отвращение от применения этанолсодержащих фармацевтических средств. Производители лекарственных средств, желающие решить данную проблему, должны были отказываться от этанола, несмотря на его полезные физические свойства, низкую цену и относительную безопасность. Как и в случае с похмельем, остается потребность в композициях и способах, которые надежно решают проблему индуцированного этанолом покраснения.

Эффект изотопа дейтерия является хорошо известным явлением в областях энзимологии и фармакодинамики. Первичный эффект изотопа может быть особенно большим, и замена на дейтерий атомов водорода, удаляемых ферментативно, может замедлять скорость метаболизма субстратов *in vivo* в два или три раза. В частности, хорошо установлено, что подходящее дейтерированием субстрата может уменьшать концентрацию метаболитов *in vivo* путем замедления скорости метаболизма. Давно известным и уместным примером является эффект дейтерирования N-метильной группы морфина: метаболизм *in vivo* замедляется примерно в два раза, снижая уровень фармакологически активного метаболита в крови и вызывая соответствующее уменьшение обезболивающей эффективности (C. Elison et al., Science, 1961, 1078-1079). Дейтерированные лекарственные средства были объектом целого ряда патентных заявок. В патенте США № 5223269, Liepins, описаны способы и композиции для лечения гипертензии. В патенте США № 5838375, Furtinger, описаны фармацевтические композиции, содержащие биологический агент и D₂O для улучшения стабильности агента. В патенте США № 5895660, Hoffmann, описаны дейтерированные лекарственные средства для чрескожного применения. В патенте США № 6376531 описаны дейтерированные фармацевтические препараты для лечения психиатрических расстройств. Содержание данных патентов включено в этот документ посредством ссылки во всей их полноте для всех целей.

Атомы водорода у C-1 в этаноле являются энантиотропными; по договоренности кислород и углероды C-1 и C-2 определяют плоскость, которая делит окружающее пространство, и водород, находящийся в полупространстве "Si", определяют как H(Si) или H_{Si}. Водород в полупространстве "Re" обозначают как H(Re) или H_{Re}. В случае этанола в альтернативной терминологии H_{Re} обозначается как "про-R" водород, и H_{Si} - как "про-S". Абсолютная стереохимия показана ниже

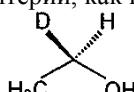


В случае окисления алкогольдегидрогеназой млекопитающих H_{Re} этанола стереоспецифически удаляется и переносится на кофактор фермента NAD с сопутствующим отнятием протона гидроксила. Это дает ацетальдегид в качестве продукта, в котором H_{Si} сохранен в качестве водорода альдегида.

Примечательно, что, несмотря на тысячи лет усилий, направленных на ослабление неприятных эффектов избыточного потребления этанола, и более недавние попытки облегчить проблемы, связанные с введением этанолсодержащих фармацевтических композиций, все еще существует потребность в композициях и способах, которые эффективно решают данные проблемы.

Краткое изложение сущности изобретения

Согласно настоящему изобретению предложена спиртовая композиция, такая как напиток или фармацевтическая композиция, где по меньшей мере 5 мол.% этанола в композиции составляет дейтерированный этанол, где H_{Re} представляет собой дейтерий, как показано в формуле 1



Формула 1

Следует понимать, что в формуле 1 и во всех других представленных здесь структурах каждый атом, обозначенный "H" без надстрочного индекса, может независимо представлять собой водород (^1H) или дейтерий (^2H). Термины " ^2H " и "D" используются взаимозаменяющими для конкретного обозначения дейтерия.

Согласно настоящему изобретению также предложены способы увеличения периода времени между потреблением алкогольного напитка и развитием пиковых уровней этианола в крови и способы замедления развития индуцированных этианолом симптомов, связанных с потреблением алкогольных напитков, которые включают потребление алкогольного напитка, содержащего дейтерированный этианол. Согласно изобретению также предложены способы облегчения ацетальдегидемии и ее симптомов, которые включают потребление алкогольных содержащих напитков и фармацевтических композиций по изобретению.

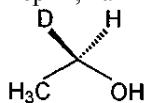
Краткое описание графических материалов

На чертеже показана динамика уровней спирта в крови субъекта, являющегося человеком, после введения напитка с обычным этианолом (♦) и 1,1-дидейтерийэтанолом (■).

Подробное описание изобретения

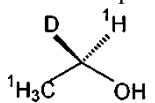
В настоящем изобретении используется преимущество неожиданного открытия того, что скорость поглощения вводимого перорально этианола у субъекта, являющегося человеком, значительно снижается, если этианол дейтерирован (чертеж). Достижение пиковых концентраций этианола в крови, которые обычно достигаются через 20-30 минут после приема внутрь, задерживается до 1-2 ч после приема внутрь, и сами пиковые концентрации снижаются на 15-20%. (Биохимическая основа этой неожиданной чувствительности к молекулярной массе в настоящее время не известна.) Пиковые уровни ацетальдегида в крови также достигаются позже и снижаются, так как скорость окисления алкогольдегидрогеназой является функцией концентрации этианола.

Согласно изобретению предложена спиртовая композиция, такая как напиток или фармацевтическая композиция, где по меньшей мере 5 мол.% этианола в композиции представляет собой дейтерированный этианол, где H_{Re} представляет собой дейтерий, как показано в формуле 1

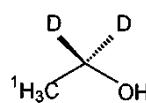


Формула 1

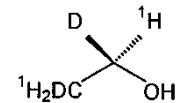
Как отмечалось выше, каждый атом, обозначенный "H", может независимо представлять собой водород (^1H) или дейтерий (^2H). Конкретные примеры подходящих дейтерированных этианолов включают, но не ограничиваются ими, этианол-1-D (формула 2), этианол-1,1-D₂ (формула 3), этианол-1,2-D₂ (формула 4) и этианол-D₅ (CD₃CD₂OH). Энантиомер этианол-1-D, проиллюстрированный в формуле 2, может быть представлен в композициях по изобретению



формула 2



формула 3



формула 4

В более предпочтительных воплощениях композиции содержат этианол, где по меньшей мере 15 мол.%, 30 мол.%, 50 мол.%, 75 или 95 мол.% этианола составляет дейтерированный спирт согласно формуле 1.

В дополнительных воплощениях в настоящем изобретении также используется преимущество того факта, что удаление H_{Re} из этианола алкогольдегидрогеназой подвергается значительному первичному эффекту изотопа дейтерия. Конкретно, дейтерий (^2H) в H_{Re} положении удаляется алкогольдегидрогеназой в два-четыре раза медленнее, чем легкий (^1H) водород. Данный эффект был подробно документально подтвержден как *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), так и *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).

Из-за первичного эффекта изотопа дейтерия индивидуум, имеющий уровень алкогольдегидрогеназной активности выше нормального и, следовательно, имеющий предрасположенность к индуцированному алкоголем покраснению, при потреблении алкогольной композиции по изобретению должен метаболизировать дейтерированный этианол формулы 1 со значительно меньшей скоростью, чем он или она метаболизировала бы этианол, имеющий природный изотопный состав H_{Re} . Поскольку кинетический изотопный эффект дает снижение k_1 в уравнении 1, скорость образования ацетальдегида индивидуума *in vivo* должна сдвигаться назад к скорости, наблюдаемой у нормальных индивидуумов. Результатом должен быть пониженный уровень ацетальдегида в системе индивидуума с соответствующим уменьшением тяжести симптомов ацетальдегидемии, таких как похмелье и индуцированное алкоголем покраснение. Чем больше доля дейтерия в H_{Re} в этианоле, тем больше ожидаемое снижение концентрации ацетальдегида в крови.

Уменьшение уровней ацетальдегида в крови должно быть особенно отчетливым, если индивидуум может метаболизировать генерированный ADH ацетальдегид со скоростью, которая предотвращает накопление альдегида. Метаболизм ацетальдегида до ацетата осуществляется альдегиддегидрогеназой (ALDH) и до определенной степени цитохромом P450. Некоторые ферменты ALDH демонстрируют эффект изотопа дейтерия при действии на определенных субстратах, таких как бензальдегиды (M. Schar-schmidt et al., *Biochemistry* 1984, 23:5471-5478) и глицеральдегид-3-фосфат (P.F. Canellas and W.W. Cle-land, *Biochemistry* 1991, 30:8871-8876). С другой стороны, ALDH печени овцы не показывает изотопного эффекта при действии на ацетальдегид-1-d (CH_3CDO) (G.J. Hart and F.M. Dickinson, *Biochem. J.* 1978, 175:899-908), и ALDH печени лошади не показывает изотопного эффекта при действии на пропиональдегид-1-d ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CDO}$) (R.I. Feldman and H. Weiner, *J. Biol. Chem.* 1972, 247:267-272). Чтобы избежать любого возможного снижения активности ALDH, может быть желательным наличие малого количества или отсутствие дейтерия в H_{Si} соединения формулы 1 и, соответственно, слабое образование CH_3CDO или его отсутствие. Однако следует понимать, что снижение концентрации ацетальдегида *in vivo* путем предоставления дейтерия в H_{Re} этанола способами по настоящему изобретению должно уменьшать симптомы ацетальдегидемии, независимо от изотопного состава H_{Si} .

Будет понятно, что даже у индивидуумов, не страдающих от ферментативного нарушения, потребление композиций по изобретению вместо эквивалентных напитков и фармацевтических композиций предшествующего уровня техники также должно приводить к более медленному образованию ацетальдегида *in vivo* с сопутствующим ослаблением симптомов ацетальдегидемии. Более медленный метаболизм дейтерированного спирта по изобретению в комбинации с продленным периодом пиковой концентрации спирта в крови должен уменьшать количество спирта, необходимое для продукции данного психофермакологического эффекта. Напитки по настоящему изобретению, соответственно, можно изготавливать с меньшим содержанием спирта, чем эквивалентные напитки из уровня техники, без их восприятия потребителями как "более слабых" или менее эффективных, и они должны обеспечивать более согласующийся и длительный эффект с менее выраженным исходным эффектом. В частности, напитки по изобретению могут потребляться натощак с меньшим риском внезапного начала опьянения.

Наоборот, можно получать фармацевтические композиции, имеющие более высокие концентрации этанола и большую растворяющую способность, чем композиции, известные из уровня техники, без увеличения побочных эффектов, индуцированных ацетальдегидом. Большая растворяющая способность обеспечивает получение более концентрированных препаратов с сопутствующей экономией и удобством.

Согласно настоящему изобретению, таким образом, предложены способы предупреждения или ослабления тяжести индуцированной этанолом ацетальдегидемии, похмелья и покраснения лица путем предоставления и/или потребления алкогольных напитков и фармацевтических композиций по изобретению.

Согласно настоящему изобретению также предложен способ изготовления алкогольного напитка. Способ включает стадию добавления в напиток дейтерированного спирта согласно формуле 1 в достаточном количестве для получения алкогольного напитка, содержащего воду и этанол, где дейтерированный спирт согласно формуле 1 составляет по меньшей мере 5 мол.% этанола. В дополнительных воплощениях дейтерированный спирт согласно формуле 1 добавляют в достаточном количестве для получения алкогольного напитка, содержащего воду и этанол, где дейтерированный спирт согласно формуле 1 составляет по меньшей мере 15 мол.%, 30 мол.%, 50 мол.%, 75 или 95 мол.% этанола.

Согласно настоящему изобретению также предложен способ изготовления спиртовой фармацевтической композиции. Способ включает стадию объединения активного фармацевтического ингредиента (API) с дейтерированным спиртом согласно формуле 1 в достаточном количестве для получения композиции, где дейтерированный спирт согласно формуле 1 составляет по меньшей мере 5 мол.% этанола в композиции. В дополнительных воплощениях дейтерированный спирт согласно формуле 1 объединяют с достаточным количеством для получения композиции, где дейтерированный спирт согласно формуле 1 составляет по меньшей мере 15 мол.%, 30 мол.%, 50 мол.%, 75 или 95 мол.% этанола в композиции. Фармацевтически приемлемые эксквициенты могут быть введены или смешаны с дейтерированным спиртом и/или API до или после стадии объединения.

В настоящем документе использование " H " относится к семейству атомов водорода любого изотопного состава, т.е. ^1H , ^2H , или любой их комбинации в любых пропорциях. Использование " D " или " ^2H " конкретно относится к изотопу, представляющему собой дейтерий. Описанные здесь пропорции, выраженные в процентах, представляют собой проценты по массе, если не указано иное.

Термин "спирт" относится к этанолу.

Термин "слабоалкогольный коктейль" относится к определенным ароматизированным алкогольным напиткам, включая солодовые напитки, в которые добавлены различные фруктовые соки или другие ароматизаторы; напитки, содержащие вино, в которые были добавлены такие ингредиенты, как фруктовый сок или другие ароматизаторы (например, коктейли из вина); и напитки, содержащие дистиллированный спирт и добавленные ингредиенты, такие как фруктовые соки или другие ароматизаторы.

"Содержащий саке напиток" относится к саке,циальному с фруктовыми ароматизаторами. Одним

примером "содержащего саке напитка" является ароматизированный саке Hana, производимый Takara Sake.

"Авамори" относится к алкогольному напитку, полученному путем перегонки из длиннозерного риса, который типично делают на Окинаве.

"Байцю" (baijiu) относится к алкогольному напитку, полученному путем перегонки из сорго, пшеницы или клейкого риса. Он типично имеет содержание спирта около 60%.

"Пиво" относится к алкогольному напитку, полученному путем варки и брожения крахмалов, которые главным образом происходят из зерновых злаков (например, осоложенного ячменя, пшеницы, кукурузы и риса). Содержание спирта в пиве типично варьирует от 1 до 6%.

Фраза "алкогольный напиток" относится к жидкости, подходящей для потребления человеком, которая содержит этанол, воду и по меньшей мере один дополнительный компонент, который представляет собой подсластитель, отдушку или ароматизатор, или соединение, образующееся одновременно с этанолом при сбраживании, полученное из подвергнутых варке или сбраживанию композиций, из которых произведен напиток. Количество этанола составляет по меньшей мере 1 мас.%. В разных других воплощениях изобретения количество этанола составляет по меньшей мере 2, 5, 10, 20 или 40 мас.%. "Действированный спирт" в контексте данного документа относится к этанолу, имеющему по меньшей мере один атом дейтерия и соответствующему формуле 1 . Действированные спирты являются товарами, продаваемыми такими поставщиками, как CDN Isotopes, Inc., Pointe-Claire, Quebec, Canada, и способы получения таких соединений хорошо известны специалистам в данной области. Известен этанол, стереоспецифично дейтерированый в положении H_{Re} (см. Damgaard et al., Biochemistry, 1981 20:5662-9 и ссылки там), тогда как рацемический этанол-1-d легко получается восстановлением ацетальдегида BD_3 или $NaBD_4$. На неспецифичные реакции обмена водород-дейтерий дается ссылка и/или они обсуждаются в патенте США № 7517990, который включен в данный документ посредством ссылки во всей его полноте для всех целей и в частности с целью раскрытия способов включения дейтерия. Гидрогенизация винилового эфира (например, винилацетата) газообразным D_2 с последующим гидролизом будет давать этанол-1,2-d₂, имеющий по меньшей мере 50% D в положении H_{Re} , при желании пропорцию D в этом положении можно увеличить посредством применения катализатора для асимметричной гидрогенизации (см., например, G.J. Clarkson et al., Tetrahedron: Asymmetry, 2004, 15:1787-1792.)

"Ферментативное нарушение" в контексте метаболизма этанола относится либо к пониженному уровню альдегиддегидрогеназы, либо к повышенному уровню активности алкогольдегидрогеназы, либо к обоим, что приводит к более высоким, чем нормальные, уровням ацетальдегида в организме подверженного влиянию человека. Несмотря на то, что это чаще всего является результатом аллельных вариаций в генах, кодирующих ферменты, настоящим изобретением охватываются другие причины (например, неправильная регуляция экспрессии генов).

Следует понимать, что приведенные здесь ссылки на способы "предупреждения" или "уменьшения тяжести" симптомов ацетальдегидемии относятся к предупреждению или снижению относительно симптомов, с которыми сталкивались бы при эквивалентной дозе недействованной композиции.

Фраза "побочный продукт брожения" относится к неэтанольным соединениям, продуцируемым в результате брожения крахмала.

"Хан" относится к спиртному напитку, сделанному из ячменной водки, которую перегоняли много раз и смешивали со шлифованным рисом. Его не разбавляют водой.

Фраза "фармацевтическая композиция" относится к жидкой композиции, подходящей для введения людям, содержащей активный фармацевтический ингредиент, этанол и возможно воду и/или другие фармацевтически приемлемые эксципиенты.

"Саке" относится к напитку на основе спирта, полученному многократным параллельным брожением шлифованного риса. Существуют два основных типа саке: фуцу-сю (futsu-shu), который часто называют "ординарным саке"; и токутей мейсё-сю (tokutei meisho-shu), который представляет собой марочное саке, часто именуемое "саке с установленным наименованием". Хондзёдзо-сю (honjozo-shu), Дзюммай-сю (Junmai-shu) и Гиндзё-сю (Ginjo-shu) представляют собой типы марочного саке. Хондзёдзо-сю включает стадию переработки с добавлением в саке небольшого количества спирта перед прессованием. Дзюммай-сю или "чистое рисовое саке" делают просто из риса, воды и плесневого гриба кодзи (*Aspergillus oryzae*); способ приготовления не включает пивные дрожжи или другие добавки. Гиндзё-сю делают из риса, который шлифовали до 60% или менее от его исходной массы.

"Сётио (Shochu)" относится к спиртному напитку, изготовленному путем перегонки из ячменя, батата, тростникового сахара или риса. Он типично имеет содержание спирта 25% или более.

"Соджу (Soju)" относится к спиртному напитку, традиционно изготовленному путем перегонки из риса, с содержанием спирта, варьирующим от 25 до 45%. В некоторых разновидностях способ производства включает брожение картофеля, ячменя, пшеницы, батата или тапиоки вместо риса.

Термин "дистилляты" относится к алкогольным напиткам, полученным брожением крахмалов и последующей перегонкой. Крахмалы обычно происходят из множества природных источников (например, агавы, картофеля, свеклы, не превращенного в солод зерна злаков), и спиртные напитки типично имеют содержание алкоголя более 20%. Данный термин охватывает дистилляты, полученные перегонкой, такие

как водка, джин, виски, ржаной виски, коньяк, бренди, бурбон, ром, текила и тому подобное.

Термин "вино" относится к алкогольному напитку, полученному брожением Сахаров и крахмалов, главным образом происходящих из фруктов (например, винограда). Содержание спирта в вине типично варьирует от 9 до 16%. Крепленые вина, имеющие более высокое содержание спирта, также охватываются данным термином.

Композиции

Композиции по настоящему изобретению представляют собой напитки и фармацевтические композиции, которые содержат дейтерированный спирт согласно формуле 1. Типично композиции содержат от 0,25 до 60,0 мас.% дейтерированного спирта.

Когда напиток представляет собой слабоалкогольный коктейль, он типично содержит от 0,25 до 20,0% дейтерированного спирта. Часто напиток содержит от 0,5 до 15,0% дейтерированного спирта. В конкретных случаях напиток может содержать любой из следующих интервалов дейтерированного спирта: от 1,0 до 15,0%; от 2,0 до 15,0%; от 3,0 до 15,0%; от 4,0 до 15,0%; от 4,0 до 14,0%; от 4,0 до 13,0%; от 4,0 до 12,0%; от 4,0 до 11,0%; от 4,0 до 10,0%; от 4,0 до 9,0% и от 4,0 до 8,0%.

Когда напиток представляет собой пиво, оно типично содержит от 0,25 до 15,0% дейтерированного спирта. Часто напиток содержит от 0,5 до 12,0% дейтерированного спирта. В конкретных случаях напиток может содержать любой из следующих интервалов дейтерированного спирта: от 1,0 до 12,0%; от 2,0 до 12,0%; от 3,0 до 12,0%; от 3,0 до 11,0%; от 3,0 до 10,0%; от 3,0 до 9,0%; от 3,0 до 8,0%; от 3,0 до 7,0% и от 3,0 до 6,0%.

Когда напиток представляет собой вино, он типично содержит от 0,25 до 15,0% дейтерированного спирта. Часто напиток содержит от 0,5 до 12,0% дейтерированного спирта. В конкретных случаях напиток может содержать любой из следующих интервалов дейтерированного спирта: от 1,0 до 12,0%; от 2,0 до 12,0%; от 3,0 до 12,0%; от 4,0 до 12,0%; от 5,0 до 12,0%; от 6,0 до 12,0%; от 3,0 до 11,0%; от 3,0 до 10,0%; от 3,0 до 9,0%; от 3,0 до 8,0%; от 3,0 до 7,0% и от 3,0 до 6,0%.

Когда напиток представляет собой дистиллят, он типично содержит от 20,0 до 60,0% дейтерированного спирта. Часто напиток содержит от 25,0 до 50,0% дейтерированного спирта. В конкретных случаях напиток может содержать любой из следующих интервалов дейтерированного спирта: от 20,0 до 50,0%; от 20,0 до 45,0%; от 20,0 до 40,0%; от 20,0 до 35,0% и от 20,0 до 30,0%.

Когда напиток представляет собой саке, он типично содержит от 0,25 до 20,0% дейтерированного спирта. Часто напиток содержит от 0,25 до 17,5% дейтерированных спиртов. В определенных случаях напиток может содержать любой из следующих интервалов дейтерированного спирта: от 1,0 до 15,0%; от 1,0 до 12,5%; от 1,5 до 10,0%; от 2,0 до 10,0% и от 2,5 до 10,0%.

Когда напиток представляет собой авамори, он типично содержит от 0,25 до 35,0% дейтерированного спирта. Часто напиток содержит от 0,25 до 30,0% дейтерированного спирта. В определенных случаях напиток может содержать любой из следующих интервалов дейтерированного спирта: от 1,0 до 27,5%; от 1,5 до 25,0%; от 2,0 до 20,0%; от 2,5 до 17,5% и от 2,5 до 15,0%.

Когда напиток представляет собой байцзю, он типично содержит от 0,25 до 65,0% дейтерированного спирта. Часто напиток содержит от 0,25 до 60,0% дейтерированного спирта. В конкретных случаях напиток может содержать любой из следующих интервалов дейтерированного спирта: от 1,0 до 55,0%; от 1,5 до 50,0%; от 2,0 до 45,0%; от 2,5 до 40,0%; от 3,0 до 35,0% и от 3,5 до 30,0%.

Когда напиток представляет собой хан, он типично содержит от 0,25 до 55,0% дейтерированного спирта. Часто напиток содержит от 0,25 до 50,0% дейтерированного спирта. В конкретных случаях напиток может содержать любой из следующих интервалов дейтерированного спирта: от 1,0 до 45,0%; от 1,5 до 40,0%; от 2,0 до 35,0%; от 2,5 до 30,0% и от 3,0 до 25,0%.

Когда напиток представляет собой сётю, он типично содержит от 0,25 до 35,0% дейтерированного спирта. Часто напиток содержит от 0,25 до 30,0% дейтерированного спирта. В конкретных случаях напиток может содержать любой из следующих интервалов дейтерированного спирта: от 1,0 до 25,0%; от 1,5 до 22,5%; от 2,0 до 20,0%; от 2,5 до 17,5%; от 3,0 до 15,0% и от 3,5 до 12,5%.

Когда напиток представляет собой соджу, он типично содержит от 0,25 до 50,0% дейтерированного спирта. Часто напиток содержит от 0,25 до 45,0% дейтерированного соединения. В конкретных случаях напиток может содержать любой из следующих интервалов дейтерированного спирта: от 1,0 до 40,0%; от 1,5 до 35,0%; от 2,0 до 30,0%; от 2,5 до 25,0% и от 2,5 до 20,0%.

Когда напиток представляет собой содержащий саке напиток, он типично содержит от 0,25 до 12,0% дейтерированного спирта. Часто напиток содержит от 0,25 до 11,0% дейтерированного спирта. В конкретных случаях напиток может содержать любой из следующих интервалов дейтерированного спирта: от 1,0 до 10,0%; от 1,5 до 9,0%; от 2,0 до 8,0%; от 2,5 до 7,5%; от 3,0 до 7,0% и от 3,5 до 6,0%.

Разные напитки включают смеси недейтерированного этанола и дейтерированного этанола формулы 1, обычно в соотношениях, варьирующих от 1/10 до 10/1. Недейтерированный этанол может быть получен, например, из композиций, полученных в результате брожения, варки и брожения и/или брожения и последующей перегонки.

Например, когда напиток представляет собой слабоалкогольный коктейль, содержащий как дейтерированный, так и недейтерированный этанол, неограничивающие примеры отношений по массе дейте-

рированного к недейтерированному спирту в смеси включают: 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 и 10/1.

Когда напиток представляет собой пиво, содержащее как дейтерированный, так и недейтерированный этанол, неограничивающие примеры отношений по массе дейтерированного к недейтерированному спирту в смеси включают: 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 и 10/1.

Когда напиток представляет собой вино, содержащее как дейтерированный, так и недейтерированный этанол, неограничивающие примеры отношений по массе дейтерированного к недейтерированному спирту в смеси включают: 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 и 10/1.

Когда напиток представляет собой дистиллят, содержащий как дейтерированный, так и недейтерированный этанол, неограничивающие примеры отношений по массе дейтерированного к недейтерированному спирту в смеси включают: 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 и 10/1.

Когда напиток представляет собой саке, содержащий как дейтерированный, так и недейтерированный этанол, неограничивающие примеры отношений по массе дейтерированного к недейтерированному спирту в смеси включают: 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 и 10/1.

Когда напиток представляет собой авамори, содержащий как дейтерированный, так и недейтерированный этанол, неограничивающие примеры отношений по массе дейтерированного к недейтерированному спирту в смеси включают: 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 и 10/1.

Когда напиток представляет собой байцю, содержащий как дейтерированный, так и недейтерированный этанол, неограничивающие примеры отношений по массе дейтерированного к недейтерированному спирту в смеси включают: 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 и 10/1.

Когда напиток представляет собой хан, содержащий как дейтерированный, так и недейтерированный этанол, неограничивающие примеры отношений по массе дейтерированного к недейтерированному спирту в смеси включают: 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 и 10/1.

Когда напиток представляет собой сётю, содержащий как дейтерированный, так и недейтерированный этанол, неограничивающие примеры отношений по массе дейтерированного к недейтерированному спирту в смеси включают: 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 и 10/1.

Когда напиток представляет собой соджу, содержащий как дейтерированный, так и недейтерированный этанол, неограничивающие примеры отношений по массе дейтерированного к недейтерированному спирту в смеси включают: 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 и 10/1.

Когда напиток представляет собой содержащий саке напиток, содержащий как дейтерированный, так и недейтерированный этанол, неограничивающие примеры отношений по массе дейтерированного к недейтерированному спирту в смеси включают: 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 и 10/1.

Примеры

В качестве иллюстрации ниже приведены репрезентативные примеры разных напитков согласно настоящему изобретению.

Пример 1

Тип напитка: слабоалкогольный коктейль.

Общее содержание этанола (дейтерированного и недейтерированного): от 4,0 до 8,0%.

Процентное содержание дейтерированного этанола: 100%.

Процентное содержание недейтерированного этанола: 0%.

Другие ингредиенты: вода; сахар; фруктовый сок и/или содовая вода.

Пример 2

Тип напитка: слабоалкогольный коктейль.

Общее содержание этанола (дейтерированного и недейтерированного): от 4,0 до 8,0%.

Процентное содержание дейтерированного этанола: 90%.

Процентное содержание недейтерированного этанола: 10%.

Другие ингредиенты: вода; сахар; фруктовый сок и/или содовая вода.

Пример 3

Тип напитка: слабоалкогольный коктейль.

Общее содержание этанола (дейтерированного и недейтерированного): от 4,0 до 8,0%.

Процентное содержание дейтерированного этанола: 80%.

Процентное содержание недейтерированного этанола: 20%.

Другие ингредиенты: вода; сахар; фруктовый сок и/или содовая вода.

Пример 4

Тип напитка: слабоалкогольный коктейль.

Общее содержание этанола (дейтерированного и недейтерированного): от 4,0 до 8,0%.

Процентное содержание дейтерированного этанола: 70%.

Процентное содержание недейтерированного этанола: 30%.

Другие ингредиенты: вода; сахар; фруктовый сок и/или содовая вода.

Пример 5

Тип напитка: слабоалкогольный коктейль.

Общее содержание этанола (дейтерированного и недейтерированного): от 4,0 до 8,0%.

Процентное содержание дейтерированного этанола: 60%.

Процентное содержание недейтерированного этанола: 40%.

Другие ингредиенты: вода; сахар; фруктовый сок и/или содовая вода.

Пример 6

Тип напитка: слабоалкогольный коктейль.

Общее содержание этанола (дейтерированного и недейтерированного): от 4,0 до 8,0%.

Процентное содержание дейтерированного этанола: 50%.

Процентное содержание недейтерированного этанола: 50%.

Другие ингредиенты: вода; сахар; фруктовый сок и/или содовая вода.

Пример 7

Тип напитка: слабоалкогольный коктейль.

Общее содержание этанола (дейтерированного и недейтерированного): от 4,0 до 8,0%.

Процентное содержание дейтерированного этанола: 40%.

Процентное содержание недейтерированного этанола: 60%.

Другие ингредиенты: вода; сахар; фруктовый сок и/или содовая вода.

Пример 8

Тип напитка: слабоалкогольный коктейль.

Общее содержание этанола (дейтерированного и недейтерированного): от 4,0 до 8,0%.

Процентное содержание дейтерированного этанола: 30%.

Процентное содержание недейтерированного этанола: 70%.

Другие ингредиенты: вода; сахар; фруктовый сок и/или содовая вода.

Пример 9

Тип напитка: слабоалкогольный коктейль.

Общее содержание этанола (дейтерированного и недейтерированного): от 4,0 до 8,0%.

Процентное содержание дейтерированного этанола: 20%.

Процентное содержание недейтерированного этанола: 80%.

Другие ингредиенты: вода; сахар; фруктовый сок и/или содовая вода.

Пример 10

Тип напитка: слабоалкогольный коктейль.

Общее содержание этанола (дейтерированного и недейтерированного): от 4,0 до 8,0%.

Процентное содержание дейтерированного этанола: 10%.

Процентное содержание недейтерированного этанола: 90%.

Другие ингредиенты: вода; сахар; фруктовый сок и/или содовая вода.

Пример 11

Фармацевтическая композиция: ароматический эликсир, U.S.P. (фармакопея США).

Общее содержание этанола (дейтерированного и недейтерированного): 22%.

Процентное содержание дейтерированного этанола: 90%.

Процентное содержание недейтерированного этанола: 10%.

Другие ингредиенты: вода; сахар; апельсиновое масло, лимонное масло, кориандровое масло и ани-совое масло.

В качестве примера следующие фармацевтические композиции могут быть приготовлены, по существу, так, как в настоящее время известно в уровне техники, но с заменой от 50 до 100% общего этанола в композиции на дейтерированный этанол формулы 1

Название бренда	API	Содержание этанола (%)
Anbesol™	бензокайн (20%)	70
Эликсир Asbron G™	гвайфенезин (6,7 мг/мл) теофиллина глицинат (20 мг/мл)	15
Эликсир дифенгидрамин	дифенгидрамин HCl (2,5 мг/мл)	14
Bronkolixir™	эфедрина сульфат (2,4 мг/мл) гвайфенезин (10 мг/мл) фенобарбитал (0,8 мг/мл) теофиллин (3 мг/мл) хлорфенирамина малеат (0,2 мг/мл)	19
Эликсир Choedyl™	окстрифиллин (20 мг/мл)	20
CONTACT™ Nighttime	ацетаминофен (33 мг/мл)	25
	хлорфенирамина малеат (13 мг/мл) декстрометорфан HBr (1 мг/мл) псевдоэфедрин HCl (2 мг/мл)	
Эликсир Donnatal™	фенобарбитал (3 мг/мл) гиосциамина сульфат (21 мкг/мл) атропина сульфат (3,9 мкг/мл) скополамин HBr (1,3 мкг/мл)	23
Эликсир Elixophyllin™	теофиллин (5,3 мг/мл)	20
Пероральный раствор Lasix™	фуросемид (10 мг/мл)	11,5
Жидкость Lomotil™	дифеноксилат HCl (5 мг/мл) атропина сульфат (5 мкг/мл)	15
Эликсир Lufyllin™	дифиллин (10,7 мг/мл)	20
Nicotinex™	ниацин (10 мг/мл)	14
Nucofed™; Tussar™ SF	кодеина фосфат (2 мг/мл) псевдоэфедрин HCl (6 мг/мл) гвайфенезин (20 мг/мл)	12,5
Эликсир Organidin™	гвайфенезин (40 мг/мл) декстрометорфан HBr (4 мг/мл)	22
Эликсир фенобарбитал	фенобарбитал (3 мг/мл)	13,5
Эликсир Prolixin™	флуфеназин HCl (0,5 мг/мл)	14
Robitussin™ Night Relief	ацетаминофен (22 мг/мл) декстрометорфан HBr (1 мг/мл) псевдоэфедрин HCl (2 мг/мл) пириламина малеат (1,7 мг/мл)	25
Пероральный Sandimmune™	циклоспорин (100 мг/мл)	12,5
Жидкость Sominex™	дифенгидрамин HCl (12,5 мг/мл)	10
Отхаркивающее средство Tussend™	хлорфенирамина малеат (0,4 мг/мл) гидрокодона бигартрат (0,5 мг/мл) псевдоэфедрин HCl (6 мг/мл)	12,5
Vicks Nyquil™	доксиламина сукцинат (0,4 мг/мл) ацетаминофен (33 мг/мл)	25
	псевдоэфедрин HCl (2 мг/мл) декстрометорфан HBr (1 мг/мл)	

Способы

Согласно настоящему изобретению предложен способ получения алкогольного напитка. Способ включает стадию добавления в алкогольный, безалкогольный напиток или напиток с пониженным содержанием алкоголя дейтерированного спирта согласно формуле 1 в достаточном количестве для получения напитка, содержащего воду и этанол, где по меньшей мере 5 мол.% этанола составляет дейтерированный спирт согласно формуле 1. В другом воплощении дейтерированный спирт согласно формуле 1 добавляют в достаточном количестве для получения напитка, содержащего воду и этанол, где по меньшей мере 15 мол.% этанола составляет дейтерированный спирт согласно формуле 1. В другом воплощении дейтерированный спирт согласно формуле 1 добавляют в достаточном количестве для получения напитка, содержащего воду и этанол, где по меньшей мере 30 мол.% этанола составляет дейтерирован-

ный спирт согласно формуле 1. В другом воплощении дейтерированный спирт согласно формуле 1 добавляют в достаточном количестве для получения напитка, содержащего воду и этанол, где от 50 до 100 мол.% этанола составляет дейтерированный спирт согласно формуле 1.

Согласно настоящему изобретению, также предложен способ получения спиртовой фармацевтической композиции. Способ включает стадию добавления к активному фармацевтическому ингредиенту дейтерированного спирта согласно формуле 1 в достаточном количестве для получения, после включения всех других ингредиентов, фармацевтической композиции, где по меньшей мере 5 мол.% этанола в композиции составляет дейтерированный спирт согласно формуле 1. В другом воплощении дейтерированный спирт согласно формуле 1 добавляют в достаточном количестве для получения фармацевтической композиции, где по меньшей мере 15 мол.% этанола в композиции составляет дейтерированный спирт согласно формуле 1. В другом воплощении дейтерированный спирт согласно формуле 1 добавляют в достаточном количестве для получения фармацевтической композиции, где по меньшей мере 30 мол.% этанола в композиции составляет дейтерированный спирт согласно формуле 1. В другом воплощении дейтерированный спирт согласно формуле 1 добавляют в достаточном количестве для получения фармацевтической композиции, где от 50 до 100 мол.% этанола в композиции составляет дейтерированный спирт согласно формуле 1.

При практическом воплощении настоящего изобретения, специалисту будет понятно, что положительный эффект от увеличения молярной доли дейтерированного этанола будет получен за более высокую соответствующую цену, и что выгодное применение изобретения в продуктах, продаваемых на рынке, повлечет компромисс между положительным эффектом и ценой.

Напитки согласно настоящему изобретению типично изготавливают путем добавления одного или более чем одного дейтерированного спирта к другим ингредиентам. В случае примера 6, приведенного выше, например, можно смешать вместе подходящие количества фруктового сока, воды, сахара и недейтерированного этанола (например, солодового алкогольного напитка или водки), с последующим добавлением правильного количества дейтерированного спирта, необходимого для получения напитка, содержащего от 4 до 8% этанола, причем 50% этанола составляет дейтерированный спирт.

Пивные и винные напитки типично получают добавлением подходящего количества дейтерированного спирта формулы 1 в пиво или вино, которые имеют пониженное содержание спирта. Например, если желательно получить пиво, которое имеет содержание этанола 6%, можно получить пиво с пониженным содержанием спирта (например, пиво, содержащее 3,2% недейтерированного этанола) или безалкогольное пиво и добавить такое количество дейтерированного этанола, что общее содержание этанола (т.е. дейтерированного плюс недейтерированного) составит 6%.

Доступны алкогольные напитки с различным содержанием спирта. Как и в случае пива и вина, согласно настоящему изобретению можно получить алкогольный напиток путем добавления дейтерированного этанола в алкогольный напиток, имеющий количество этанола меньшее, чем желательное, например, добавляя дейтерированный этанол так, что общее содержание спирта в алкогольном напитке увеличивается от 20% (недейтерированного) этанола до 40%.

Напитки саке, авамори, байцзю, хан, сётю, соджу и "содержащий саке напиток" согласно настоящему изобретению предпочтительно получают добавлением подходящего количества дейтерированного спирта Формулы 1 в вариант данного напитка с пониженным содержанием спирта. Например, если желательно получить саке, которое имеет содержание этанола 15%, можно получить саке с пониженным содержанием спирта и добавить количество дейтерированного этанола согласно формуле 1 так, что общее содержание этанола (дейтерированного плюс недейтерированного) составит 15%. Примеры подходящих саке с пониженным содержанием спирта включают, но не ограничиваются, игристые саке, такие как POOCHI POOCHI™ (Junmai Sparkling Sake, Suehiro Sake Brewery (Tohoku, Fukushima), содержание спирта 7,5%), TANZAN JAPON™ (Junmai Sparkling Sake, Tanzan Shuzo (Kinki, Kyoto), содержание спирта 8,0%), HANA AWAKA™ (Junmai Sparkling Sake, Ozeki Corporation (Kinki, Hyogo), содержание спирта 7,0%) и SAWASAWA™ (Junmai Sparkling Sake, Choryo (Kinki, Nara), содержание спирта 8,0-9,0%).

Способы получения пива и вина с пониженным содержанием спирта также хорошо известны обычным специалистам в данной области. Безалкогольные и "легкие" сорта пива, в частности, являются хорошо известными товарами. Описание, относящееся к получению пива с низким содержанием спирта, представлено в публикации патента Соединенных Штатов № 20070116801 и ссылках в нем; описание относительно получения вина с низким содержанием спирта представлено в патенте США № 4681767 и ссылках в нем. Оба из этих патентных документов включены в данный документ посредством ссылки во всей их полноте для всех целей.

Способы получения саке с пониженным содержанием спирта также хорошо известны обычным специалистам в данной области. Описание, относящееся к получению саке с низким содержанием спирта, представлено в "Development of Low Alcohol Sake" Onko Chishin, 2004, pp 58-62.

Способ получения напитков с низким содержанием спирта, которые широко используются, описан в патенте США № 4612196 ("Preparation of Low Alcohol Beverages by Reverse Osmosis"), который включен в данный документ посредством ссылки во всей его полноте для всех целей.

Согласно настоящему изобретению предложен способ уменьшения тяжести похмелья у человека, которому практикующий специалист дает алкогольные напитки. Способ включает предоставление данному человеку алкогольного напитка, содержащего воду и этанол, где по меньшей мере 5 мол.% этанола составляет дейтерированный спирт согласно формуле 1.

В другом воплощении согласно настоящему изобретению предложен способ ослабления симптомов индуцированного алкоголем покраснения лица у человека, которому практикующий специалист дает алкогольные напитки. Способ включает предоставление данному человеку алкогольного напитка, содержащего воду и этанол, где по меньшей мере 5 мол.% этанола составляет дейтерированный спирт согласно формуле 1. Ожидается, что употребление напитков по настоящему изобретению обеспечит уменьшение неприятных физических эффектов, связанных с ацетальдегидемией, у пьющего, по сравнению с эффектами употребления эквивалентного количества аналогичных напитков, где весь этанол в напитке является недейтерированным. Это особенно верно после потребления таких напитков в той степени, которая обычно приводит к похмелью. Употребление настоящих напитков типично должно ослаблять один или более чем один симптом похмелья по меньшей мере на 3% при измерении по стандартизированной шкале в человеческой или животной модели. Неограничивающие симптомы, связанные с похмельем, включают головокружение, утомляемость, головную боль, тошноту, боль в мышцах, рвоту, чувствительность к яркому свету и чувствительность к шуму. Животные модели, относящиеся к таким симптомам, описаны в R.D. Prediger et al. "Activation of adenosine A1 receptors reduces anxiety-like behavior during acute ethanol withdrawal (hangover) in mice." *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31(10):2210-2220; H.C. Becker, "Animal Models of Alcohol Withdrawal." *Alcohol Research & Health*, 2000, 24(2):105-110.

В зависимости от относительного содержания дейтерия и общего количества потребленного этанола, потребление напитков согласно настоящему изобретению будет ослаблять один или более чем один симптом похмелья по меньшей мере на 5,0, 7,5 или 10,0%. В благоприятных случаях такое потребление ослабит симптомы по меньшей мере на 15,0, 20,0 или 25,0%.

Употребление напитков согласно настоящему изобретению, кроме того, должно ослаблять один или более чем один симптом алкогольного покраснения по меньшей мере на 5% при измерении по стандартизированной шкале в человеческой или животной модели. Неограничивающие симптомы, связанные с алкогольным покраснением, включают покраснение кожи, тошноту, головные боли, головокружение и повышенную частоту пульса. Подходящие измерения покраснения описаны, например, в 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.

В зависимости от относительного содержания дейтерия, общего количества потребленного этанола и генотипа и фенотипа индивидуума, употребление напитков и фармацевтических композиций по изобретению может ослаблять один или более чем один симптом алкогольного покраснения по меньшей мере на 5,0, 7,5 или 10,0%. В благоприятных случаях такое употребление ослабляет симптомы по меньшей мере на 15,0, 20,0 или 25,0%.

Композиции по настоящему изобретению обеспечивают новые способы маркетинга напитков, содержащих алкоголь. В одном способе потребителю сообщают, что напиток включает конкретное количество спирта. Потребителю дополнительно сообщают, что спирт в напитке будет давать меньше неприятных физических эффектов, чем типичный напиток, включающий конкретное количество спирта. Напиток содержит воду и по меньшей мере 1,0% дейтерированного спирта согласно формуле 1.

Целевым потребителем данного способа может быть человеком, который желает снизить вредные побочные эффекты похмелья; им может быть человек, имеющий ферментативное нарушение, относящееся к метаболизму этанола; или им может быть человек, который озабочен относительно другого аспекта алкогольсодержащего напитка. Композиции, распространяемые на рынке согласно данному способу, включают любую композицию, охватываемую данным документом.

Экспериментальный раздел

Субъектом был 52-летний белый мужчина европеоидной расы с массой тела 154 кг, не имеющий известных нарушений метаболизма этанола. Эксперименты проводили после голодания в течение ночи. 1,1-Дидейтериоэтанол, 99 атомных % D (CDN Isotopes; Quebec, Канада) (70 мл) разводили до 500 мл апельсиновым соком, и образующийся напиток потреблялся субъектом в течение 5 мин. Рот и небо ополаскивались апельсиновым соком, и затем каждые 10 мин получали точки данных в тройной повторности с использованием имеющегося в продаже анализатора дыхания (AlcoHAWK™ PRO, Q3 Innovations Inc., Independence, Iowa, США). В контрольном эксперименте использовали 175 мл имеющейся в продаже водки (установленный градус крепости спирта 80; 40% этанола), которая в иных отношениях была идентичной (опытной композиции).

Измеренные уровни в крови как функция времени представлены на чертеже. Каждая точка данных на чертеже представляет собой среднее значение трех измерений, проведенных в каждый момент времени. По существу, эквивалентные площади под кривыми свидетельствуют о том, что анализатор является одинаково чувствительным к обычному и дейтерированному этанолам.

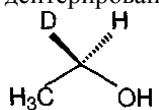
Результаты из контрольного эксперимента являются качественно аналогичными результатам, должностным предыдущими исследователями данной проблемы (см., например, Milne et al., Am. J. Clin.

Nutr., 1987, 46:688-693). Однако из чертежа очевидно, что поглощение дейтерированного этанола существенно задерживается относительно этанола, имеющего природный изотопный состав, и что скорость клиренса снижается.

В свете приведенных выше идей возможны многочисленные модификации и вариации настоящего изобретения. Поэтому следует понимать, что в пределах объема приложенной формулы изобретения данное изобретение можно воплощать на практике иначе, чем конкретно здесь описано.

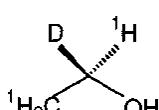
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Алкогольный напиток, подходящий для потребления человеком, содержащий воду и этанол, где по меньшей мере 5 мол.% этанола составляет дейтерированный спирт, имеющий формулу

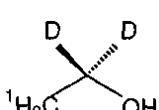


где каждый Н может независимо представлять собой водород или дейтерий.

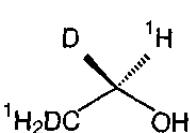
2. Алкогольный напиток по п.1, где по меньшей мере 5 мол.% этанола составляет дейтерированный спирт, имеющий формулу



3. Алкогольный напиток по п.1, где по меньшей мере 5 мол.% этанола составляет дейтерированный спирт, имеющий формулу



4. Алкогольный напиток по п.1, где по меньшей мере 5 мол.% этанола составляет дейтерированный спирт, имеющий формулу



5. Алкогольный напиток по любому из пп.1-4, где по меньшей мере 15 мол.% этанола составляет указанный дейтерированный спирт.

6. Алкогольный напиток по любому из пп.1-5, где по меньшей мере 30 мол.% этанола составляет указанный дейтерированный спирт.

7. Алкогольный напиток по любому из пп.1-6, где по меньшей мере 50 мол.% этанола составляет указанный дейтерированный спирт.

8. Алкогольный напиток по любому из пп.1-7, где по меньшей мере 75 мол.% этанола составляет указанный дейтерированный спирт.

9. Алкогольный напиток по любому из пп.1-8, где по меньшей мере 95 мол.% этанола составляет указанный дейтерированный спирт.

10. Алкогольный напиток по любому из пп.1-9, где композиция содержит этанол в количестве от 0,25 до 60 мас.%.

11. Алкогольный напиток по любому из пп.1-10, где композиция содержит C₂D₅OH в количестве, соответствующем его распространенности в природе.

12. Алкогольный напиток по любому из пп.1-11, где от 0,25 до 60 мас.% от композиции составляет дейтерированный спирт.

13. Алкогольный напиток по любому из пп.1-11, где от 1 до 40 мас.% от композиции составляет этанол.

14. Алкогольный напиток по п.13, где по меньшей мере 15 мол.% этанола составляет указанный дейтерированный спирт.

15. Алкогольный напиток по п.13, где по меньшей мере 30 мол.% этанола составляет указанный дейтерированный спирт.

16. Алкогольный напиток по п.13, где по меньшей мере 50 мол.% этанола составляет указанный дейтерированный спирт.

17. Алкогольный напиток по п.13, где по меньшей мере 75 мол.% этанола составляет указанный дейтерированный спирт.

18. Алкогольный напиток по п.13, где по меньшей мере 95 мол.% этанола составляет указанный дейтерированный спирт.

19. Алкогольный напиток по любому из пп.1-18, представляющий собой слабоалкогольный кок-

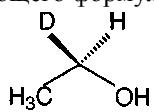
тейль, вино, дистиллят, саке, авамори, байцю, хан или сётю.

20. Алкогольный напиток по любому из пп.1-19, где недейтерированный этанол получают из композиций, образующихся в результате брожения, варки и брожения и/или брожения и последующей перегонки.

21. Алкогольный напиток по любому из пп.1-20, содержащий дополнительный компонент, подходящий для алкогольного напитка.

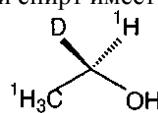
22. Алкогольный напиток по п.21, где дополнительный компонент представляет собой по меньшей мере один из нижеследующего: подсластитель, отдушка, ароматизатор или соединение, образующееся одновременно с этанолом при сбраживании, полученное из подвергнутой варке или сбраживанию композиции.

23. Способ изготовления алкогольного напитка по любому из пп.1-9, включающий стадию добавления в напиток дейтерированного спирта, имеющего формулу

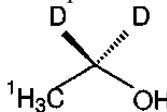


где каждый H может независимо представлять собой водород или дейтерий.

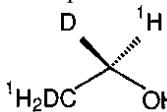
24. Способ по п.23, где дейтерированный спирт имеет формулу



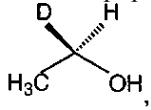
25. Способ по п.23, где дейтерированный спирт имеет формулу



26. Способ по п.23, где дейтерированный спирт имеет формулу

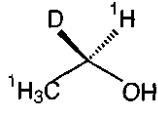


27. Фармацевтическая композиция, содержащая активный фармацевтический ингредиент и этанол, где по меньшей мере 5 мол.% этанола составляет дейтерированный спирт, имеющий формулу

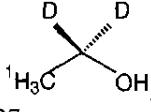


где каждый H может независимо представлять собой водород или дейтерий.

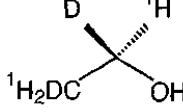
28. Фармацевтическая композиция по п.27, где по меньшей мере 5 мол.% этанола составляет дейтерированный спирт, имеющий формулу



29. Фармацевтическая композиция по п.27, где по меньшей мере 5 мол.% этанола составляет дейтерированный спирт, имеющий формулу



30. Фармацевтическая композиция по п.27, где по меньшей мере 5 мол.% этанола составляет дейтерированный спирт, имеющий формулу



31. Фармацевтическая композиция по п.27, где по меньшей мере 5 мол.% этанола составляет дейтерированный спирт, имеющий формулу CD_3CD_2OH .

32. Фармацевтическая композиция по любому из пп.27-31, где по меньшей мере 15 мол.% этанола составляет указанный дейтерированный спирт.

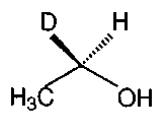
33. Фармацевтическая композиция по любому из пп.27-31, где по меньшей мере 30 мол.% этанола составляет указанный дейтерированный спирт.

34. Фармацевтическая композиция по любому из пп.27-31, где по меньшей мере 50 мол.% этанола составляет указанный дейтерированный спирт.

35. Фармацевтическая композиция по любому из пп.27-31, где по меньшей мере 75 мол.% этанола составляет указанный дейтерированный спирт.

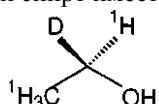
36. Фармацевтическая композиция по любому из пп.27-31, где по меньшей мере 95 мол.% этанола составляет указанный дейтерированный спирт.

37. Способ изготовления фармацевтической композиции по любому из пп.27-36, включающий стадию объединения активного фармацевтического ингредиента с дейтерированным спиртом, имеющим формулу

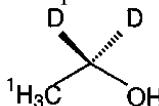


где каждый H может независимо представлять собой водород или дейтерий, в достаточном количестве для получения композиции, где по меньшей мере 5 мол.% этанола в композиции составляет указанный дейтерированный спирт.

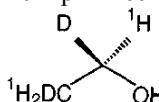
38. Способ по п.37, где дейтерированный спирт имеет формулу



39. Способ по п.37, где дейтерированный спирт имеет формулу



40. Способ по п.37, где дейтерированный спирт имеет формулу



41. Способ по п.37, где дейтерированный спирт имеет формулу $\text{CD}_3\text{CD}_2\text{OH}$.

