



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 270 074**

51 Int. Cl.:
A61K 31/191 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 25/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03750763 .9**
86 Fecha de presentación : **13.10.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1562576**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **17.08.2005**

54 Título: **Mejora del metabolismo del alcohol.**

30 Prioridad: **14.10.2002 FI 20021819**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2007

73 Titular/es: **Remedal Ltd.**
Lahnaruohontie 4 B 13
00200 Helsinki, FI

72 Inventor/es: **Heino, Pekka**

74 Agente: **Tomás Gil, Tesifonte-Enrique**

ES 2 270 074 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

Mejora del metabolismo del alcohol.

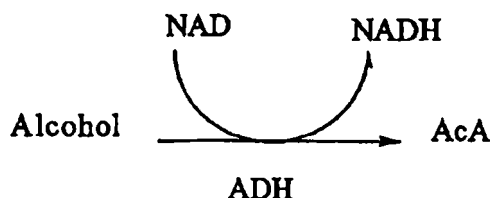
5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un compuesto capaz de mejorar el metabolismo del alcohol y de ese modo capaz de prevenir los efectos adversos del consumo de alcohol. Más precisamente, la presente invención se refiere al uso de ácido D-glicérico o su sal o éster para la producción de una preparación farmacéutica para mejorar el metabolismo del alcohol.

Antecedentes de la invención

Es conocido que el 5% del alcohol etílico, es decir, etanol (de ahora en adelante alcohol), C_2H_5OH , ingerido por un ser humano es excretado invariado, mientras que el 95% restante es degradado en acetaldehído (de ahora en adelante AcA), CH_3CHO , en las células de los tejidos metabolizadores del alcohol, principalmente el hígado. Esta reacción (Reacción 1) se desarrolla en el citoplasma de los hepatocitos y es catalizada por la enzima alcohol deshidrogenasa local, ADH. La reacción utiliza una molécula de la coenzima nicotinamida adenina dinucleótido, NAD, por cada molécula de alcohol:

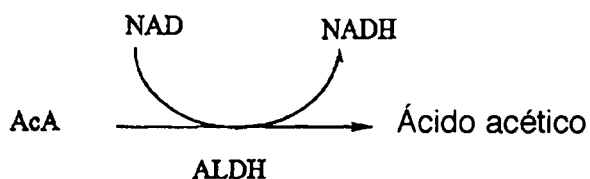
(1)



Durante la reacción, NAD y ADH forman un complejo enzima-coenzima (ADH-NAD), con NAD siendo reducida al mismo tiempo hasta NADH. El NADH es luego separado, y la ADH está lista para repetir la reacción aceptando una nueva molécula de NAD. La célula tiene una capacidad limitada para oxidar NADH de vuelta hasta NAD, lo cual determina la velocidad máxima de la reacción. Un hígado normal metaboliza el alcohol a un nivel de aproximadamente 8 g/h. El nivel es independiente de la concentración de alcohol en la sangre. Hay un exceso de la enzima ADH para la reacción.

Las moléculas de AcA convertidas a partir de alcohol se mueven en organelos citoplásmicos conocidos como mitocondrias donde se oxidan hasta ácido acético, CH_3COOH , en una reacción (Reacción 2) catalizada por la enzima aldehído deshidrogenasa, ALDH:

(2)



En esta reacción, también, una molécula de la coenzima NAD es reducida a NADH. Tanto esta última como la NADH previamente acumulada en el citoplasma son reoxidadas hasta NAD en la cadena respiratoria mitocondrial a la capacidad máxima de este sistema. La capacidad máxima de la cadena respiratoria mitocondrial depende del nivel global de metabolismo del cuerpo.

El proceso descrito anteriormente del metabolismo del alcohol está ilustrado en la Figura 1.

El ácido acético metabólicamente inocuo, derivado del alcohol a través del AcA, es oxidado hasta dióxido de carbono y agua principalmente en los tejidos extrahepáticos.

La capacidad de las células para oxidar NADH de vuelta hasta NAD es excedida durante la degradación del alcohol según las Reacciones 1 y 2. Como resultado, las células acumulan un exceso de NADH en comparación con NAD. Este cambio en el equilibrio de oxidación-reducción celular, que siempre tiene lugar en conexión con el metabolismo del alcohol, causa la inhibición de las reacciones enzimáticas mediadas por NAD típicas del metabolismo normal del hepatocito. El más importante de estos sistemas inhibidos es el ciclo del ácido cítrico. Una proporción de NADH/NAD positiva, la cual conduce a la inhibición del ciclo del ácido cítrico, está considerada la razón más importante para el desarrollo del hígado graso originado por el alcohol.

En un hígado normal, el 99% del alcohol llevado por la circulación sanguínea es metabolizado en ácido acético. El 1% restante es liberado como AcA en la circulación. Por lo tanto, la capacidad de los tejidos metabolizadores del alcohol no es completamente suficiente para oxidar todos los AcA formados en la Reacción 1 hasta ácido acético según la Reacción 2. Esto es evidente, por ejemplo, por el hecho de que la sangre venosa que fluye fuera del hígado durante el metabolismo del alcohol lleva una concentración de 15- μ M de AcA (Eriksson y Fukunaga 1992).

La toxicidad aguda del AcA (ratón LD₁₀₀ = 0.75 g/kg) es varias veces superior a la del alcohol (ratón LD₇₀ = 6.5 g/kg).

Como se ha explicado antes, durante el uso de alcohol aproximadamente el 1% de AcA normalmente “se escapa” de la Reacción 2 en el hígado y entra en la circulación sanguínea a un nivel de aproximadamente 1 mg/min (60 mg/H). Si el consumo de alcohol es suficiente para mantener una concentración de alcohol en la sangre durante 24 horas (200 g de alcohol es suficiente, es decir, la cantidad contenida en medio litro de licor destilado), la cantidad de AcA liberada en la circulación es de un promedio de 1.5 g. Como una dosis individual, esta cantidad de AcA sería suficiente para matar 100 ratones de 20 g de peso.

Unas cantidades más grandes de AcA que las anteriormente mencionadas son liberadas en la circulación sanguínea en caso de actividad ALDH perjudicada. Una reducción tan pequeña como del 10% en la calidad de ALDH hepática triplica la cantidad de AcA filtrada a la circulación.

ALDH puede ser inhibida por ciertos fármacos, tales como disulfiram (Antabuse®). En una persona en terapia de disulfiram, una ingesta de unos gramos de alcohol producirá unos síntomas muy desagradables que durarán hasta varias horas. Los síntomas incluyen dolor de cabeza y una piel enrojecida. Disnea y náuseas son también comunes, así como taquicardia e hipotensión. Los síntomas se deben a la acumulación de AcA en el cuerpo.

Un uso fuerte de alcohol va seguido por una resaca, una consecuencia familiar de la intoxicación por alcohol. Una persona que teme a la resaca puede buscar prolongar su uso de alcohol. El hecho de haber hecho esfuerzos por desarrollar un medio farmacológico adecuado para tratar la resaca hasta ahora sin éxito puede también contribuir a tal comportamiento. Se ha intentado el alivio de la resaca mediante vitaminas y oligoelementos (ver US 4496548). La parte más importante de los síntomas de la resaca se pueden deber a los efectos tóxicos del AcA.

La investigación bioquímica y médica sugiere un papel más importante para AcA en el desarrollo de la dependencia de alcohol. Estas conclusiones están basadas en los cambios que el AcA induce en las estructuras de los neurotransmisores cerebrales. También se ha encontrado que el AcA inhibe enzimas implicadas en la síntesis de proteínas y altera las propiedades inmunológicas de los tejidos. A través de tales mecanismos, el AcA puede de hecho jugar un papel más significativo que el alcohol en la etiología de muchas enfermedades relacionadas con el alcohol, tales como daños cerebrales y cirrosis hepática y también en la ingesta de alcohol de forma compulsiva.

Como se ha explicado antes, se ha dejado claro que la elevación de la proporción de NADH/NAD, que suprime el metabolismo normal en los tejidos metabolizadores del alcohol, y la liberación y acumulación de AcA en la circulación sistémica y por lo tanto en todo el cuerpo son mecanismos más importantes en el desarrollo de problemas de salud relacionados con el alcohol.

Vistos los hechos mencionados arriba, se han desarrollado compuestos de unión al AcA para reducir la cantidad de AcA liberada en la circulación sistémica y para disminuir las consecuencias de tal liberación. Estos compuestos incluyen los aminoácidos que contienen azufre como la cisteína y metionina. La administración oral de metionina a sujetos experimentales durante la ingesta de alcohol ha producido reducciones del 20% en las concentraciones de AcA en la sangre (Tabakoff *et al.* 1989). Debe ser destacado, no obstante, que la unión del AcA a la metionina se puede separar más tarde, destruyendo así el mínimo beneficio conseguido. Además, la metionina y otras sustancias similares no influyen en el nivel del metabolismo del alcohol, ni en la proporción de NADH/NAD.

Además de los métodos mencionados arriba, se ha propuesto que los efectos en la salud adversos del alcohol puedan reducirse con agentes que modifiquen el nivel del metabolismo del alcohol:

La cantidad de AcA liberada desde el hígado y la proporción de NADH/NAD puede ser reducida por 4-metilpirazol, 4-MP. Éste es un inhibidor de ADH que retrasa la Reacción 1 (ver página 1). Como resultado, la producción de AcA es reducida y, con menos sustrato, la Reacción 2 se vuelve más eficaz permitiendo la conversión más extensa de AcA en ácido acético. A causa de la capacidad disminuida total de las reacciones, no hay ninguna acumulación intracelular de NADH. 4-MP es útil en circunstancias especiales que requieren la deceleración del metabolismo del alcohol, p. ej. en la gestión de la intoxicación por metanol. 4-MP no es adecuado para dirigirse al problema mencionado de acumulación de AcA. Por su efecto ralentizador en la eliminación del alcohol, sería imposible su uso junto con la ingesta de bebida alcohólica convencional (riesgo de intoxicación por alcohol).

El efecto acelerador de la fructosa en el nivel de eliminación del alcohol ha sido conocido durante mucho tiempo (Crowner *et al.* 1986). El nivel de eliminación puede ser mejorado hasta un 20% pero esto requiere que se tomen dosis grandes (15 g/kg) junto con el alcohol. Se han realizado procesos de prevención de síntomas de la resaca mediante fructosa, sin un beneficio tangible. Se ha establecido que la aceleración del metabolismo del alcohol por la fructosa se efectúa específicamente a través de la Reacción 1. Este método de aumentar el nivel del metabolismo del alcohol conduce a la formación de una cantidad correspondiente de AcA que la célula es incapaz de metabolizar en ácido acético. Esto se refleja como una elevación correspondiente de la concentración de AcA en la sangre que fluye fuera del hígado (Eriksson y Fukunaga 1992).

También se ha conocido durante mucho tiempo que el D-gliceraldehído (de ahora en adelante D-GA; ver figura 3, "Metabolismo de la fructosa", (Harper *et al.* 1977), un metabolito de la fructosa, tiene un efecto ralentizador en el metabolismo del alcohol (Thieden *et al.* 1972). El efecto del D-GA en el metabolismo del AcA es similar al de la fructosa, en cuanto a que el efecto acelerador en el metabolismo del alcohol se desarrolla por medio de la Reacción 1 y no por medio de la Reacción 2. Como la fructosa, D-GA en consecuencia tiende a provocar la acumulación de AcA.

US 4450153 presenta una solución por la cual la concentración de alcohol en la sangre puede ser rápidamente reducida usando una enzima alcohol oxidasa aislada de ciertas especies de levadura. Dicha enzima degrada el alcohol en AcA en el espacio extracelular. Esto provoca que grandes cantidades de AcA se introduzcan en la circulación sanguínea y, en consecuencia, un riesgo de intoxicación por AcA.

La presente invención ofrece un remedio sustancial de los defectos presentados arriba.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona el uso de ácido D-glicérico o su sal o éster para la producción de una preparación farmacéutica para aumentar el metabolismo del alcohol.

Algunas formas de realización preferidas de la invención están dispuestas en las reivindicaciones dependientes.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1 ilustra el metabolismo del alcohol.

Figura 2 ilustra el metabolismo del alcohol en presencia de ácido D-glicérico (D-GLAC).

Figura 3 ilustra el metabolismo de la fructosa.

Figura 4 ilustra el principio de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

La operación y principio de la invención están presentados más abajo.

Según la invención, el ácido D-glicérico (de ahora en adelante D-GLAC), es decir el isómero óptico dextrorrotatorio del ácido glicérico, se utiliza para mejorar el metabolismo del alcohol en el cuerpo. Es un fenómeno conocido de forma común en fisiología y bioquímica el hecho de que el cuerpo es capaz de utilizar fisiológicamente sólo un isómero de compuestos orgánicos que contienen átomos de carbono asimétricos y en consecuencia existen como isómeros D y L. El otro isómero es fisiológicamente inerte. En consecuencia, el isómero fisiológicamente activo de un compuesto y su contrapartida fisiológicamente inerte tienen recorridos metabólicos diferentes. Esto es también cierto para el ácido glicérico. El recorrido metabólico y por lo tanto las características fisiológicas del ácido L-glicérico, es decir el isómero del ácido glicérico que gira el plano de la luz polarizada hacia la izquierda, difiere completamente de aquellos del D-GLAC, objeto de la presente invención (ver Bonham *et al.* 1977). En consecuencia, el D-GLAC y el ácido L-glicérico también difieren en sus propiedades farmacológicas.

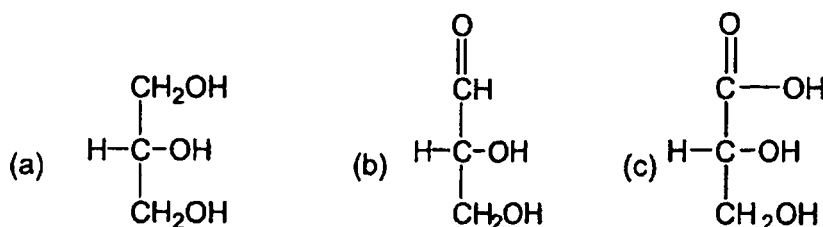
"Ácido glicérico" está mencionado como un componente de las composiciones farmacéuticas descritas, por ejemplo, en los documentos US 4380549, EP 775486 y WO 96/11572. La indicación terapéutica de cada una de las composiciones descritas en estos documentos difiere de la de la presente invención. Además dichos documentos no mencionan, o proporcionan una base para deducir, cuál de los isómeros ópticos del ácido glicérico -D- GLAC o ácido L-glicérico- constituye la sustancia activa en la invención particular. Esta conclusión es pertinente puesto que, como se ha señalado arriba, cada uno de los dos isómeros ópticos del ácido glicérico tiene sus propias propiedades farmacológicas. EP 508 324 expone composiciones tópicas que comprenden ácidos 2-hidroxicarboxílicos que incluyen ácido glicérico para aliviar síntomas de envejecimiento dermatológico. Lesova *et al.* 2001 revelan una mezcla de ésteres de ácido glicérico producidos por *Penicillium funiculosum*. La mezcla se comportó como un inhibidor de tripsina no competitivo. *Penicillia* son conocidos por producir D-GLAC a partir de la forma DL. Ninguna de las referencias citadas enseña o sugiere un efecto del aumento del metabolismo del alcohol del D-GLAC o su uso oral o parenteral en consecuencia.

El D-GLAC es un compuesto débilmente ácido similar al jarabe, que es fácilmente soluble en agua y alcohol y puede ser preparado por oxidación del glicerol. El D-GLAC puede ser liberado de su sal cálcica comercialmente disponible por tratamiento simple con ácido clorhídrico diluido. Siendo un ácido orgánico, el D-GLAC es también capaz de formar ésteres. El D-GLAC puede ser liberado de sus ésteres, por ejemplo, por enzimas esterases. En el cuerpo humano, estas enzimas están presentes en la pared del intestino delgado donde dividen los nutrientes esterificados en una forma que puede ser absorbida desde el tracto digestivo.

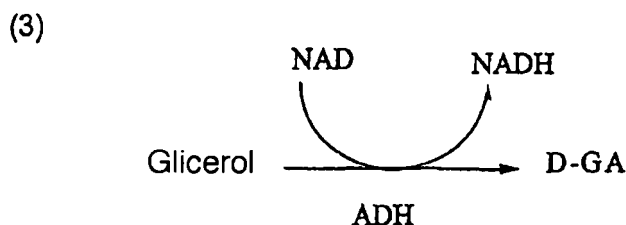
El D-GLAC es producido durante el metabolismo del azúcar normal en el cuerpo humano. Su contenido energético es 17 kJ/g, cantidad que el cuerpo es capaz de utilizar. Para el propósito dirigido por la presente invención, el D-GLAC puede ser preferiblemente administrado oralmente en forma de ácido o una sal o éster farmacéuticamente o fisiológicamente aceptable. Las formas de dosificación posibles incluyen jarabe, polvo, comprimidos, cápsulas, etc. también se puede administrar en bebidas alcohólicas u otras o en un producto alimentario o como parte de éste.

La Figura 3 muestra que el D-GLAC surge a partir de D-GA en una reacción catalizada por ALDH, y D-GA sucesivamente surge a partir de glicerol en una reacción catalizada por ADH. Ambas reacciones tienen lugar en tejidos metabolizadores del alcohol, específicamente en el hígado.

Las fórmulas estructurales del glicerol (a), D-GA (b) y D-GLAC (c) están presentadas abajo:

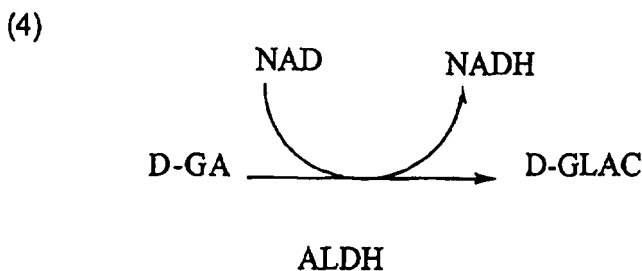


El glicerol está metabolizado en D-GA en una reacción catalizada por ADH como sigue (Reacción 3):



La reacción usa una cantidad equimolar de NAD que es reducida a NADH.

El D-GA está metabolizado en D-GLAC en una reacción catalizada por ALDH como sigue (Reacción 4):

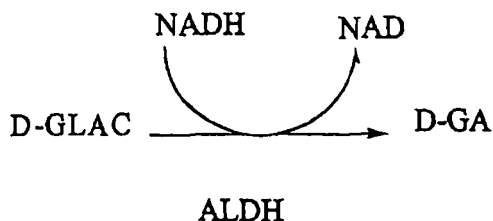


Esta reacción, también, usa la coenzima NAD que es convertida en NADH.

La Figura 3 muestra que tanto la Reacción 3 como la Reacción 4 son reacciones de equilibrio, en otras palabras, pueden también proceder en la dirección opuesta.

Cuando la invención es implementada administrando D-GLAC a seres humanos u otros mamíferos, el compuesto es transportado en la circulación sanguínea hasta los tejidos metabolizadores del alcohol. Puesto que esta sustancia no tiene otras vías metabólicas, y es administrada excediéndose mucho de las cantidades fisiológicas, sufrirá una conversión en D-GA en la Reacción 5 que es la reacción inversa de la Reacción 4:

(5)

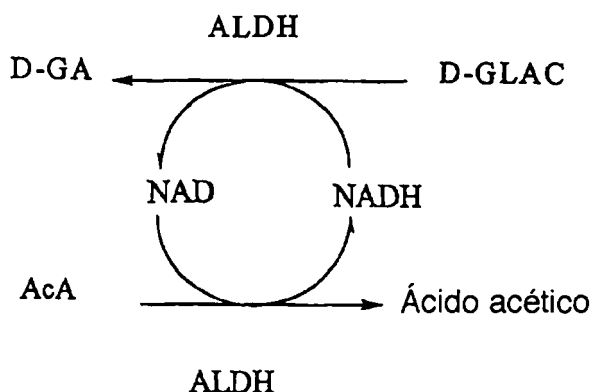


Esta reacción usa la coenzima NADH que es oxidada a NAD.

Puesto que la cantidad de D-GLAC excede mucho de la cantidad fisiológica, la cantidad de NADH necesitada excede también el requisito fisiológico.

Una situación en la que hay un suministro amplio de NADH surge cuando la célula concernida metaboliza, además del D-GLAC, también alcohol según la Reacción 2. Juntas, estas reacciones pueden ser descritas como sigue (Reacción 6):

(6)



Los dos sustratos, AcA y D-GLAC, no compiten por la enzima común, ALDH, porque el AcA es capaz de utilizar la enzima sólo cuando ésta forma un complejo con NAD, y el D-GLAC es capaz de utilizar la enzima sólo como un complejo ALDH-NADH. Cuando la Reacción 2 previamente mencionada está tomando posición en ausencia del D-GLAC, algunas enzimas estarán presentes como un complejo ALDH-NADH que no puede ser usado para oxidar el AcA a ácido acético. Con la introducción de D-GLAC como un segundo sustrato, el NADH unido a la enzima será inmediatamente oxidado a NAD junto con la conversión de D-GLAC en D-GA. El NAD así formado está disponible para ser usado en la Reacción 2. Así, la capacidad enzimática de ALDH con respecto al AcA aumentará y el resultado de la Reacción 2 será mejorado por una cantidad molar correspondiente al consumo de D-GLAC.

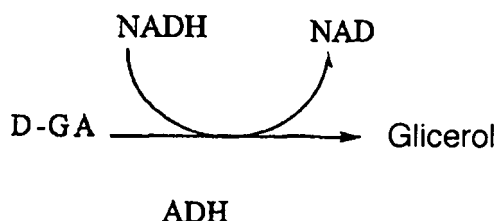
Esto revela la ventaja del enfoque aplicado en la presente invención.

A pesar de la aceleración de la Reacción 2, ningún exceso de NADH surge puesto que NADH es simultáneamente usada para convertir el D-GLAC en D-GA (Reacción 5).

El D-GA así formado es luego metabolizado sea a D-gliceraldehído-3-fosfato en una reacción catalizada por la enzima trioquinasa o a glicerol en una reacción catalizada por ADH (ver Figura 3). Esta vía es unidireccional y requiere la energía de una molécula de adenosina trifosfato.

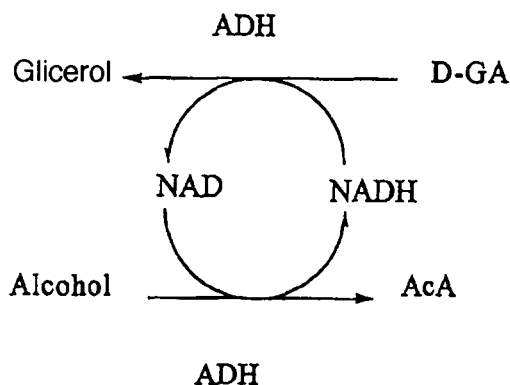
Esta alternativa metabólica, una vía que conduce a la formación de glicerol, utiliza NADH como coenzima según la Reacción 7:

(7)



El D-GA es dirigido por esta vía metabólica (que es la reacción inversa a la Reacción 3) por la oxidación del alcohol a AcA según la Reacción 1 que produce un exceso de NADH. La reacción total puede ser descrita a continuación (reacción 8):

(8)



Como se muestra en la Figura 3, el glicerol es posteriormente metabolizado en α -glicerofosfato en una reacción mediada por ATP y luego a través de varias fases intermedias en glucosa.

La Reacción 8 indica que la conversión del alcohol en AcA es acelerada en la misma proporción molar que se forma el glicerol -nuevamente sin la producción de ningún exceso de NADH. Así, la situación es similar a la Reacción 6 donde D-GLAC acelera la conversión de AcA en ácido acético, sin embargo con una diferencia cuantitativa: el volumen de D-GA, es decir el sustrato que se introduce en la Reacción 8 y acelera la conversión del alcohol en AcA, es más pequeño que el de D-GLAC, el sustrato correspondiente a la Reacción 6. Esto se debe a que algunos de los D-GA formados se dirigen a la segunda vía previamente mencionada. Recapitulando: la capacidad de la Reacción 1 es mejorada pero la de la Reacción 2 es mejorada aún más.

Cuando el nivel de eliminación del alcohol del cuerpo es aumentado por la administración de D-GLAC según la presente invención, la aceleración de la oxidación del alcohol va acompañada por aumento de la oxidación de AcA a ácido acético. Éste compuesto es metabólicamente inocuo y es posteriormente degradado a dióxido de carbono y agua. Según la invención, en consecuencia, el metabolismo del alcohol es mejorado en una forma que permite una combustión "más limpia" del alcohol en el cuerpo, es decir, una combustión de alcohol con menos efectos adversos para la salud que de lo contrario serían posibles.

Solo el hecho de que el nivel de eliminación de alcohol introducido en el cuerpo es aumentado es un beneficio importante ofrecido por la presente invención.

El principio de la invención está ilustrado en la figura 4 y esquemáticamente en la figura 2.

Conforme a la invención, D-GLAC es administrado preferiblemente oralmente en forma de ácido y/o sal y/o éster. Es de conocimiento común que las sales de los ácidos débiles -tales como D-GLAC- son convertidas en forma de ácido en el entorno ácido predominante en el estómago y, además, que los enlaces estéricos de los ésteres de estos compuestos se rompen como resultado de la acción de las esterasas presentes en la pared intestinal, liberando así el compuesto padre, en este caso el D-GLAC. La forma ácida de D-GLAC es de consistencia similar a la de un jarabe y es por lo tanto adecuada para la administración oral como un jarabe, una solución o en cápsulas. Además de estas formas de dosificación, las sales y ésteres del D-GLAC son adecuados para la ingestión oral en formulaciones en polvo o en comprimidos. Según se requiera, generalmente los excipientes farmacéuticos o fisiológicos aprobados pueden ser usados en las preparaciones. Una dosis adecuada de D-GLAC en forma de ácido, sal o éster en relación con el uso de alcohol es de 1 a 2 g por hora por cualquiera de los métodos de administración mencionados arriba siempre que haya alcohol

en el flujo sanguíneo. El ácido aceptable farmacéuticamente y las formas de sal de D-GLAC son también adecuadas para la administración parenteral. Tal administración sería preferible en casos de intoxicación fuerte por alcohol. En estos ejemplos, se prefiere una solución de Ringer o el 5% de una solución de glucosa conteniendo D-GLAC en forma ácida, neutralizada en la solución por la sal de D-GLAC. Aquí una cantidad adecuada total de D-GLAC y su sal podría ser de 30 g/l, proporcionando de 3 a 15 g de D-GLAC por hora a índices de administración de 100- 500 ml/h.

La presente invención está ilustrada por los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1

La formación de ácido acético a partir de AcA, mediada por la NAD producida en la reducción del D-GLAC, como se ha descrito en la Reacción 6 arriba, ha sido demostrada por primera vez.

320 mg (3 mmol) de D-GLAC, liberado a partir de la sal hemicálcica obtenida comercialmente (Sigma-Aldrich) con ácido sulfúrico, fue añadida en 2 ml de agua a 30 ml de 0.25 mM de una solución tampón de potasio dihidrogeno fosfato (pH 6.865). Inmediatamente antes de esto, 13.2 mg (0.3 mmol) de AcA, 2 mg (5 unidades) de ALDH liofilizada y 210 mg (3 mmol) de NADH han sido añadidos al tampón en hielo. La solución fue agitada durante 6 horas. Su acidez fue luego aumentada hasta pH 3 por la adición de 1 M de ácido fosfórico (H_3PO_4) una gota cada vez. La solución fue luego sometida a extracción de éter continua durante 6 horas, tras lo cual fue concentrada a 5 ml y analizada por cromatografía de gases.

Se usó un cromatógrafo de gases Micromat equipado con una columna y un detector de ionización de llamas. La columna fue una de 30 cm x 0.32 cm i.d. PE-Wax (N 931-6413) envuelta con polietilenoglicol (PEG) (Perkin Elmer). Se usó helio como gas portador. La temperatura del inyector fue establecida a 200°C y la temperatura del detector a 240°C.

El horno fue programado de tal manera que la columna funcionó a 40°C durante los 15 primeros minutos después de la inyección de la muestra, y la temperatura de la columna fue luego aumentada a 15°C por minuto hasta la temperatura final de 230°C que fue luego mantenida durante los 10 últimos minutos.

Un análisis de los cromatogramas mostraron que se había formado ácido acético siendo su tiempo de retención de 783 seg. Se comprobó el resultado usando una preparación de ácido acético comercial (Baker Analyzed Reagent) como referencia.

Ejemplo 2

El efecto de D-GLAC en el metabolismo del alcohol fue estudiado en 80 ratas adultas macho con un peso de 210-440 g (ratas no adictas al alcohol, ratas ANA, Alcohol Research Unit, National Public Health Institute, Helsinki). 40 animales fueron ayunados durante 12 horas antes del experimento, y 40 fueron alimentados normalmente.

En el experimento, cada rata recibió intraperitonealmente una dosis individual de intoxicación de alcohol (1.2 g/kg, 10% p/v) en solución salina fisiológica.

Además de alcohol, la mitad de las ratas (20 ayunadas y 20 ratas sin ayunar) recibió la sal hemicálcica de D-GLAC (Sigma-Aldrich) disuelta en dicha dosis de alcohol (0.5 g/kg, 5% p/v).

Se extrajeron muestras de sangre de la vena safena de la cola de cada rata antes y después de 1 hora y 2 horas después de la administración de alcohol y D-GLAC. Las muestras de sangre fueron luego analizadas por derivatización de cromatografía de gases.

Los resultados están presentados en la tabla 1.

TABLA 1

Efecto del ácido d-glicérico en el nivel de alcohol en la sangre

Dosis	Tiempo ¹	Ayunas	Concentración de alcohol en la sangre (mM) ²	
(g/kg)	(h)	(+/-)	D-GLAC + (N)	D-GLAC - (N)
0.5	1	-	21.8 $\pm$ 0.5 (20) ^{3***}	26.8 $\pm$ 0.7 (20)
0.5	1	+	24.4 $\pm$ 0.8 (20) ^{3,4***}	29.8 $\pm$ 0.6 (20) ^{4***}
0.5	2	-	12.5 $\pm$ 0.9 (20) ^{3***}	18.0 $\pm$ 0.9 (20)

0.5	2	+	16.6 $\pm$ 0.8 (20) ^{3,4***}	22.2 $\pm$ 0.5 (20)
¹ tiempo desde, administración de alcohol; ² media $\pm$ SEM; ³ comparación entre glicerato + y glicerato -; ⁴ comparación entre ayunas + y ayunas -; *P < 0.05; ***P < 0.001				

Entre las ratas ayunadas y las no ayunadas, el grupo que ha recibido D-GLAC tenía de media el 20% menos concentración de alcohol en sangre que el grupo de control correspondiente que no recibió D-GLAC pero que recibió la misma cantidad de alcohol que el grupo D-GLAC correspondiente.

Se podría concluir que el D-GLAC esencialmente mejoró el metabolismo del alcohol.

Referencias distintas a patentes citadas

Bonham J R, Stephenson T J, Carpenter K H, Rattenbury J M, Cromby C H, Pollitt R J, Hull D: D(+)-Glyceric Aciduria: Etiology and Clinical Consequences. *Pediatric Research*, Vol 28, No 1, 1990, p. 41.

Crownover B, La Dine J, Bradford B, Glassman E, Forman D, Schneider H, Thurman R G: Activation of Ethanol Metabolism in Humans by Fructose: Importance of Experimental Design. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Vol 236, No 3, 1986, p. 574 - 579.

Eriksson C J P, Fukunaga T: Human Blood Acetaldehyde (Update 1992), *Alcohol & Alcoholism*, Suppl. 2, 1992, p. 9 - 25.

Harper H A, Rodwell V W, Mayes P A: Review of Physiological Chemistry, 16 p., *Lange Medical Publications*, Los Altos, California, 1977, p. 274.

Lesová, K. et al. *Folia Microbiologica*, 2001, vol. 46, no 1, p. 21-23, Abstract.

Tabakoff B, Eriksson C J P, Wartburg J-P: Methionine Lowers Circulating Levels of Acetaldehyde after Ethanol Ingestion. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, Vol. 13, No. 2, 1989, p. 164 - 171.

Thieden H, Grunnet N, Damgaard S E, Seftoft L: Effect of Fructose and Glyceraldehyde on Ethanol Metabolism in Human Liver and in Rat Liver, *European Journal of Biochemistry*, Vol. 30, 1972, p. 250 - 261.

REIVINDICACIONES

5 1. Uso de ácido D-glicérico o su sal o éster para la producción de una preparación farmacéutica para mejorar el metabolismo del alcohol.

2. Uso según la reivindicación 1, donde la preparación farmacéutica comprende uno o más compuesto(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en ácido D-glicérico y sus sales y ésteres, como única(s) sustancia(s) activa(s).

10 3. Uso según la reivindicación 1, donde la preparación farmacéutica consiste en uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en ácido D-glicérico y sus sales y ésteres, como único(s) ingrediente(s) de dicha preparación.

15 4. Uso según la reivindicación 1, donde la preparación farmacéutica comprende uno o más compuesto(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en ácido D-glicérico y sus sales y ésteres, y un excipiente aceptable farmacéuticamente.

5. Uso según la reivindicación 1, donde la preparación farmacéutica es una preparación oral en forma de solución, jarabe, polvo, cápsula o comprimido.

20 6. Uso según la reivindicación 1, donde la preparación farmacéutica está en forma de una solución adecuada para la administración parenteral y que comprende ácido D-glicérico o su sal o ambos.

25 7. Uso según la reivindicación 1, donde la preparación farmacéutica es parte de una bebida o un producto alimentario.

30

35

40

45

50

55

60

65

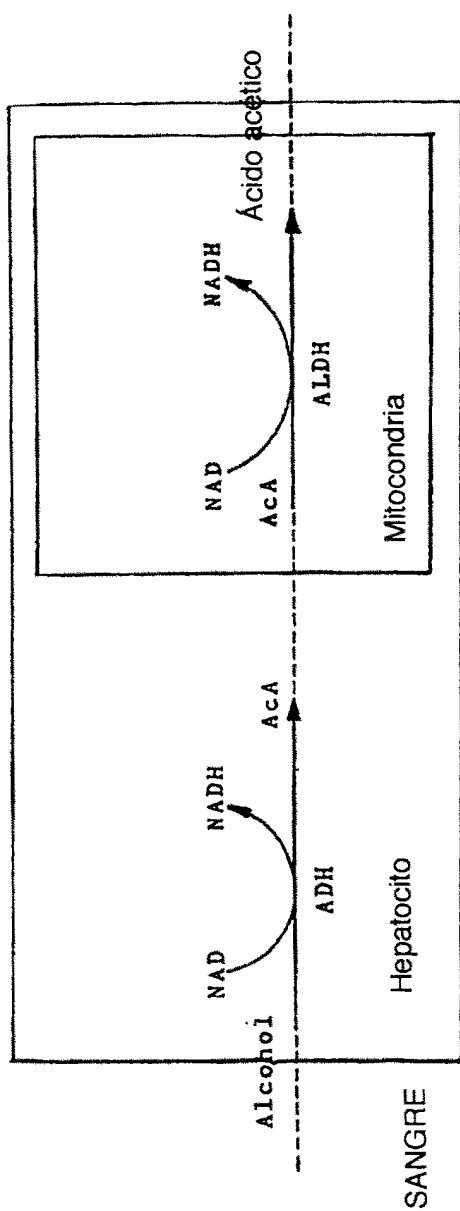


Figura 1

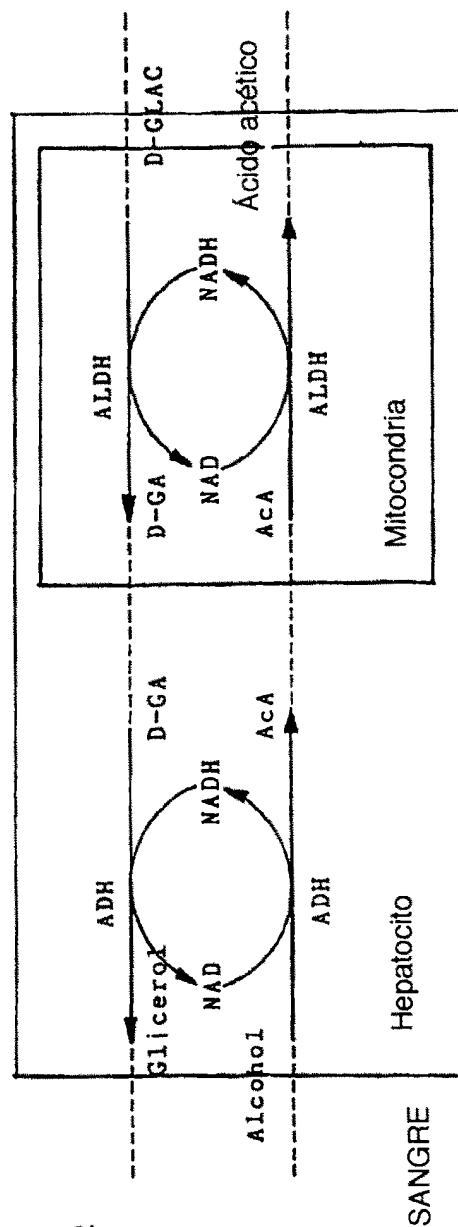


Figura 2

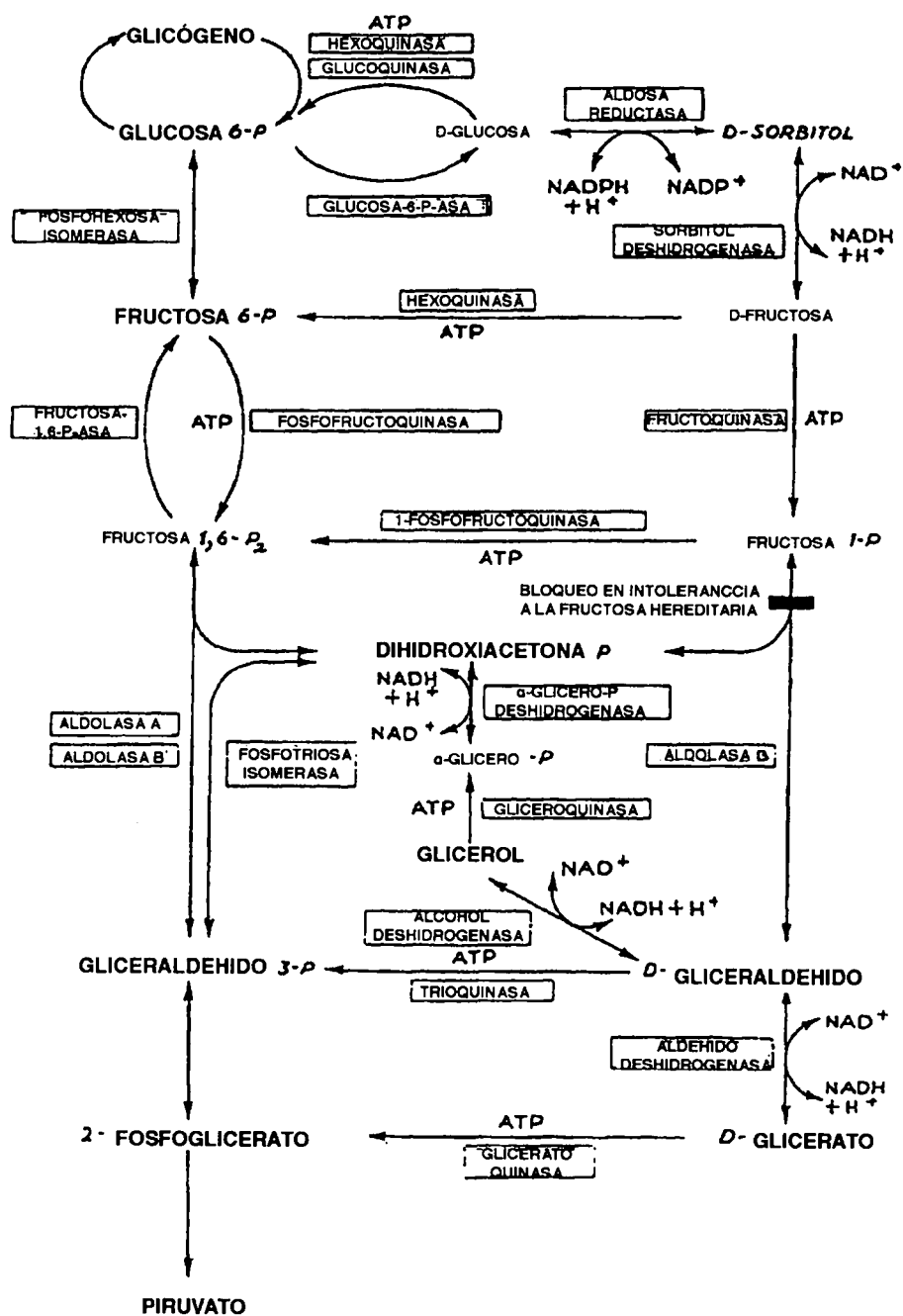


Figura 3

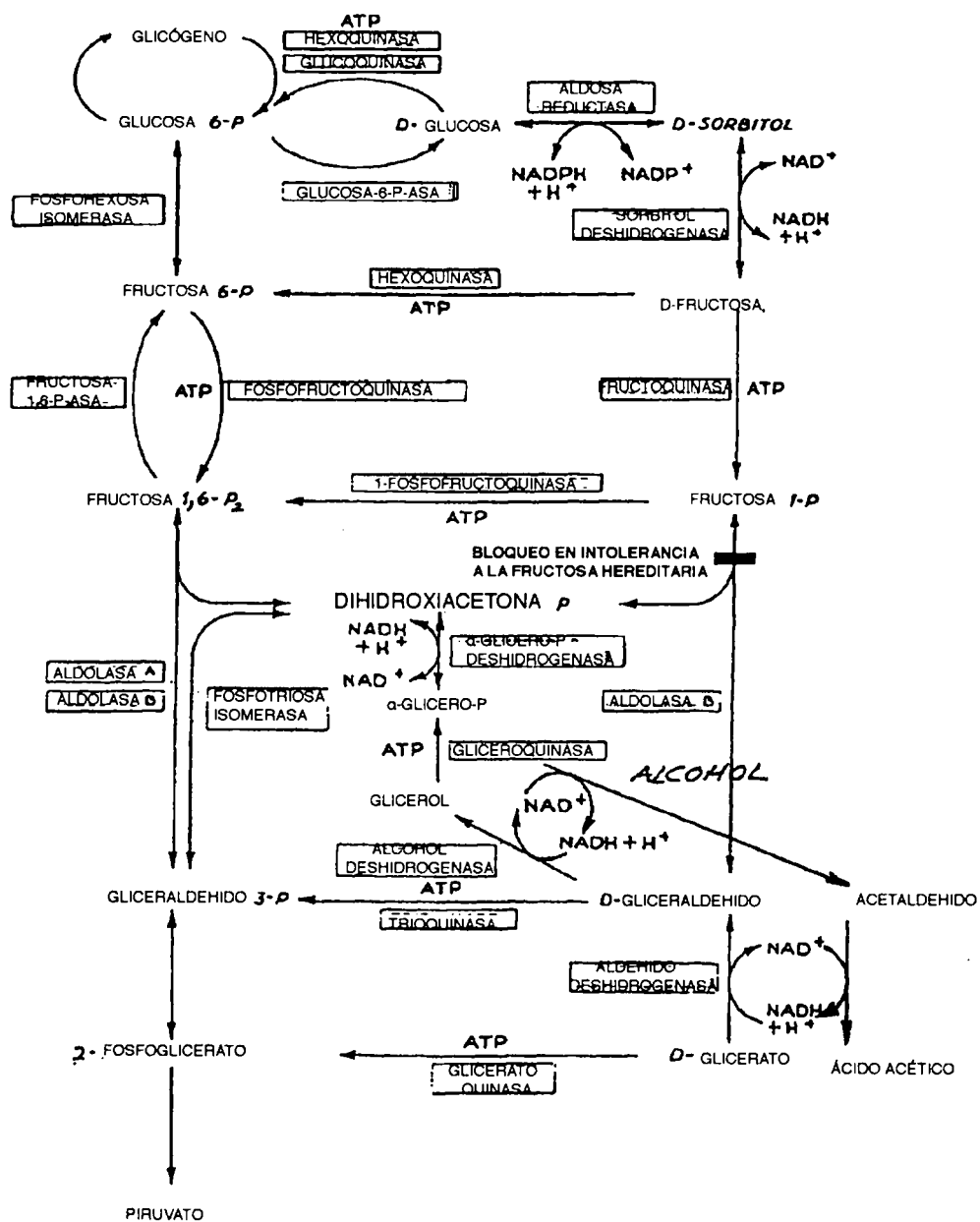


Figura 4