



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103300449 B

(45) 授权公告日 2015. 05. 06

(21) 申请号 201310226344. X

(22) 申请日 2010. 08. 20

(30) 优先权数据

61/274, 875 2009. 08. 21 US

61/280, 860 2009. 11. 09 US

61/283, 524 2009. 12. 04 US

12/777, 238 2010. 05. 10 US

(62) 分案原申请数据

201080036942. 5 2010. 08. 20

(73) 专利权人 杜特里亚饮料有限责任公司

地址 美国内华达州

(72) 发明人 安东尼·恰尼克 杰弗里·麦金尼

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 高瑜 郑霞

(51) Int. Cl.

A23L 2/38(2006. 01)

A23L 1/30(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1143308 A, 1997. 02. 19, 说明书第 4 页“实施例 4”。

US 2009046823 A1, 2009. 02. 19, 全文。

CN 101124313 A, 2008. 02. 13, 全文。

W0 2005065631 A2, 2005. 07. 21, 全文。

JP 5156408 A, 1976. 05. 18, 全文。

倪沛洲. 乙醇氧化. 《有机化学》. 人民卫生出版社, 1999, 第 422 页最后 1 段至 423 页第 1 段。

Howard Gershman et al.. Deuterium Isotope Effects in the Oxidation of Alcohols in Vitro and in Vivo. 《Archives of biochemistry and biophysics》. 1973, 第 154 卷 (第 2 期), 第 659-674 页。

Margareta Some et al.. Studies on the interaction between ethanol and serotonin metabolism in rat, using deuterated ethanol and 4-methylpyrazole. 《Biochemical Pharmacology》. 2000, 第 59 卷 (第 4 期), 第 385-391 页。

Gunilla Ekstrom et al.. Dehydrogenase-dependent metabolism of alcohols in gastric mucosa of deer mice lacking hepatic alcohol dehydrogenase. 《Biochemical Pharmacology》. 1993, 第 45 卷 (第 10 期), 第 1989-1994 页。

审查员 白盼

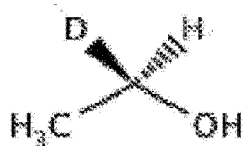
权利要求书1页 说明书18页 附图1页

(54) 发明名称

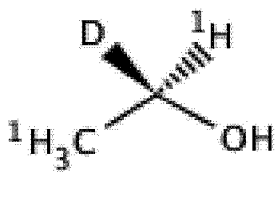
具有降低的乙醛血症风险的乙醇组合物

(57) 摘要

本发明提供了包含根据式 1 的氘代乙醇的饮料和药物组合物, 并且提供了其制造和使用的方法。预期本发明的组合物改善一些与乙醇的消耗有关的副作用, 诸如宿醉和面部潮红。



1. 一种乙醇饮料, 包含水和乙醇, 其中至少 15 摩尔百分比的乙醇是具有下式的氘代乙醇



其中每个 H 可独立地是氢或氘并且所述饮料适合于人消耗。

2. 如权利要求 1 所述的乙醇饮料, 其中至少 30 摩尔百分比的乙醇是所述氘代乙醇。
3. 如权利要求 2 所述的乙醇饮料, 其中至少 50 摩尔百分比的乙醇是所述氘代乙醇。
4. 如权利要求 3 所述的乙醇饮料, 其中至少 75 摩尔百分比的乙醇是所述氘代乙醇。
5. 如权利要求 4 所述的乙醇饮料, 其中至少 95 摩尔百分比的乙醇是所述氘代乙醇。
6. 如权利要求 1 所述的乙醇饮料, 还包含: 增甜剂。
7. 如权利要求 1 所述的乙醇饮料, 还包含: 增味剂。
8. 如权利要求 1 所述的乙醇饮料, 还包含: 香料。
9. 如权利要求 1 所述的乙醇饮料, 还包含: 来源于生产所述饮料的酿造或发酵组合物的同源物。
10. 如权利要求 1 所述的乙醇饮料, 其中按重量计所述饮料的 0.25% 至 60% 是氘代乙醇。
11. 如权利要求 10 所述的乙醇饮料, 还包含: 增甜剂。
12. 如权利要求 10 所述的乙醇饮料, 还包含: 增味剂。
13. 如权利要求 10 所述的乙醇饮料, 还包含: 香料。
14. 如权利要求 10 所述的乙醇饮料, 还包含: 来源于生产所述饮料的酿造或发酵组合物的同源物。
15. 如权利要求 1 所述的乙醇饮料, 其中按重量计所述饮料的 1% 至 40% 是乙醇。
16. 如权利要求 15 所述的乙醇饮料, 还包含: 增甜剂。
17. 如权利要求 15 所述的乙醇饮料, 还包含: 增味剂。
18. 如权利要求 15 所述的乙醇饮料, 还包含: 香料。
19. 如权利要求 15 所述的乙醇饮料, 还包含: 来源于生产所述饮料的酿造或发酵组合物的同源物。

具有降低的乙醛血症风险的乙醇组合物

[0001] 本申请是申请日为 2010 年 8 月 20 日,申请号为“201080036942.5”,发明名称为“具有降低的乙醛血症风险的乙醇组合物”的申请的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明总体上涉及减少与乙醇的消耗有关的副作用的组合物和方法。本发明更具体地涉及包含氘代乙醇的饮料和药物组合物,及其用途。

[0003] 相关申请的交叉引用

[0004] 本申请要求根据 35U. S. C. § 119(e) 的 2009 年 8 月 21 日提交的美国临时专利申请系列第 61/274,875 号、2009 年 11 月 9 日提交的美国临时专利申请系列第 61/280,860 号和 2009 年 12 月 4 日提交的美国临时专利申请系列第 61/283,524 号的优先权权益。通过引用将这些申请的公开内容并入本文。

[0005] 发明背景

[0006] 乙醇是乙醇饮料 (alcoholic beverage) 中的主要精神活性组分,通常在体验乙醇对中枢神经系统的某些作用的具体意图下消耗乙醇饮料。这些作用经几小时过程后降低,因为乙醇逐渐被身体代谢为一种常见的代谢产物乙酰辅酶 A 和能量来源。

[0007] 乙醇在人体中的代谢是由酶醇脱氢酶 (alcohol dehydrogenase, ADH) 和醛脱氢酶 (ALDH) 介导的两步过程 (方程 1)。不幸的是,对于消费者来说,乙醇的中间代谢产物乙醛是毒性的、致突变的和致癌的。



[0008] 从方程 1 中可看到,当 ALDH 催化的反应的速率 (k_2) 不足以高达跟上 ADH 催化的乙醇的脱氢作用的速率 (k_1) 时,乙醛将累积。乙醛在体内的高急性浓度 (乙醛血症 (acetaldehydemia)) 可导致不期望的作用,诸如心血管并发症、困倦、恶心、头痛、哮喘和面部潮红,而慢性乙醛血症可导致肝硬化和食管癌。酒瘾大的人所熟知的急性乙醛毒性的另一不良结果是宿醉 (hangover)。宿醉的人将经历眩晕、疲劳、头痛、恶心、肌肉痛、呕吐、对亮光敏感、或对噪音敏感,以及最常见的这些不良症状的组合,持续一段时间,通常持续 12 到 36 小时。

[0009] 公认乙醛是宿醉和乙醇引起的面部潮红的罪魁祸首,并且乙醛还是乙醇相关癌症的主要怀疑对象,参见下文。乙醛血症可因为大量乙醇消耗、导致 ALDH 活性饱和而发生,或因为在存在异常高的 ADH 活性或不足的 ALDH 活性的情况下 (在方程 1 中 $k_1 \gg k_2$) 少量或适中的乙醇消耗而发生。两种酶系统的遗传缺陷已知导致乙醛血症相关综合征 (D. W. Crabb, M. Matsumoto, D. Chang, M. You, Proc. Nutr. Soc. 2004, 63 :49-63)。

[0010] 例如,具有失活或无效的乙醛脱氢酶 (ALDH) 的个体经历少量饮酒后或施用含乙醇的药物组合物后的乙醛血症相关的面部潮红。(S. Harada, D. P. Agarwal, H. W. Goedde, Lancet. 1981, 2 :982) 药物双硫仑对 ALDH 的抑制在具有原本正常起作用的酶的人中产生类似的敏感性。在两种情况下,存在方程 1 中 k_2 的减小,致使乙醛不能与其形成同样快

地从血液中清除,从而使其浓度达到毒性水平。这种类型的对乙醇引起的潮红的敏感性通常与 ALDH2*2 等位基因有关;具有 ALDH2*2 等位基因还增强饮酒者患食管癌的风险。(T.Yokoyama 等人,Cancer Epidemiology,Biomarkers &Prevention 2003,12 :1227-1233)

[0011] 乙醇消耗可导致乙醛血症的另一方式是乙醇的过快代谢(即,通过提高方程 1 中的 k_1)。几项研究已显示,编码醇脱氢酶的活性过强形式(W.F.Bosron, T.K.Li, Hepatology,1986 6 :502-510)的 ALDH2*2 等位基因的存在也引起乙醇潮红和食管癌的易感(A.Shibuya 等人,Hum. Genet. 1989,82 :14-16 ;T.Takeshita 等人,Hum. Genet. 1996,97 :409-413 ;WJ.Chen 等人,Alcohol.Clin. Exp. Res. 1998,22 :1048-1052 ;A.Yokoyama 等人,Alcohol.Clin. Exp. Res. 1999,23 :1705-1710)。

[0012] 从最早的宿醉,人们就努力寻找治疗过量的乙醇消耗的讨厌的身体影响的有效方法。消耗额外的乙醇是最古老的补救方法;措辞“解醉酒(Hair of the Dog)”出自希腊公元前 4 世纪的剧作家安提芬尼斯(E.C.Brewer, Dictionary of Phrase and Fable (俗语与寓言词典),1898)。尽管这可能暂时缓解乙醛血症和戒酒的症状,但只能推迟痛苦并且可能混合损害。其他提出的有效干预包括多种食品、维生素、膳食补充剂、锻炼和药物。已设计和评估了旨在体内隔绝乙醛的化合物(见,例如 H.T.Nagasawa 等人,J. Med. Chem. 1987,30 :1373-1378),并且许多未批准的“补充剂”和营养制品被出售给公众作为宿醉治疗手段。尽管有巨大的民间传说和轶事宝库,这些方法都未曾显示在临床试验中有效。(M.H.Pittler 等人,BMJ,2005,331 :1515-1518)

[0013] 乙醇引起的潮红反应(由于在亚裔中相对较大的发生率有时被称为“亚洲潮红”)是由具有乙醇代谢相关的酶异常的人经历的一组症状。当受影响的人消耗乙醇时,由于乙醛脱氢酶缺陷和/或醇脱氢酶活性过度而在其系统中存在快速的乙醛积累。这种积累引起这个人面部、颈部和肩部的红斑(由于毛细血管扩张导致的变红);这个人还可经历恶心、头痛、头晕和脉率增加。这些感觉足够难受以至于受影响的个体常常完全克制不去饮酒,并且可阻碍他们使用含乙醇的药物。希望解决这个问题的制药者不得不放弃乙醇的有利物理特性、低成本和相对的安全性。对于宿醉来说,仍需要可靠地解决乙醇引起的潮红问题的组合物和方法。

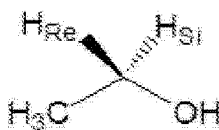
[0014] 氘同位素效应是酶学和药效学领域的熟知现象。一级同位素效应可以是特别大的,且酶促除去的氢的氘取代可将体内底物代谢速率减慢两倍或三倍。特别地,公认的是,底物的氘代通过减慢代谢速率可减少体内代谢产物的浓度。早期的且恰当的实例是吗啡的 N-甲基的氘代的效应:体内代谢被减慢约两倍,降低药理学活性代谢产物的血液水平和引起止痛效能的相应减少(C.Elison 等人,Science,1961,1078-1079)。

[0015] 氘代药物是许多专利申请的主题。授予 Liepins 的美国专利第 5,223,269 号描述了用于治疗高血压的方法和组合物。授予 Furminger 的美国专利第 5,838,375 号描述了包含生物学剂和 D2O 来改进该剂的稳定性的药物组合物。授予 Hoffmann 的美国专利第 5,895,660 号描述了用于透皮应用的氘代药物。美国专利第 6,376,531 号描述了用于治疗精神病疾患的氘代药物。为了所有目的,将这些专利的内容通过引用整体并入到本文件中。

[0016] 乙醇中在 C-1 处的氢原子是对映异位的;按照常规,氧和 C-1 碳及 C-2 碳限定了分割周围空间的平面,并且留在“Si”半个空间中的氢被指定为 H(Si) 或 H_{Si} 。在“Re”半个空间中的氢被命名为 H(Re) 或 H_{Re} 。在乙醇的情况下,可选命名法将 H_{Re} 命名为“前 R”氢,并且

将 H_{Si} 命名为“前 S”。以下显示了绝对立体化学：

[0017]



[0018] 在被哺乳动物醇脱氢酶氧化的过程中,乙醇的 H_{Re} 被立体特异性除去并转移给酶辅因子 NAD,同时夺取羟基质子。这产生产物乙醛,在乙醛中 H_{Si} 被保留作为醛的氢。

[0019] 值得注意的是,尽管有针对减轻过量乙醇消耗的令人不快的作用的数千年的努力,以及缓解与含乙醇的药物制剂的施用有关的问题的最近的尝试,仍需要有效解决这些问题的组合物和方法。

[0020] 发明概述

[0021] 本发明提供了乙醇组合物 (alcoholic composition),诸如饮料或药物制剂,其中该组合物中至少 5 摩尔百分比的乙醇是氘代乙醇,其中 H_{Re} 是氘,如式 1 所示。

[0022]



式1

[0023] 应理解在式 1 中,以及在本文表示的所有其他结构中,每个指定为“H”而没有上标的原子可独立地为氢 (1H) 或氘 (2H)。术语“ 2H ”和“D”可互换地用来特定地指氘。

[0024] 本发明的第一方面提供了一种包含水和乙醇的乙醇饮料,其中至少 5 摩尔百分比的乙醇是具有下式的氘代乙醇

[0025]



[0026] 其中每个 H 可独立地为氢或氘。

[0027] 在一些实施方式中,至少 5 摩尔百分比的乙醇可以是具有下式的氘代乙醇

[0028]



[0029] 在一些实施方式中,至少 5 摩尔百分比的乙醇可以是具有下式的氘代乙醇

[0030]



[0031] 在一些实施方式中,至少 5 摩尔百分比的乙醇可以是具有下式的氘代乙醇
[0032]



[0033] 在一些实施方式中,至少 5 摩尔百分比的乙醇可以是具有式 $\text{CD}_3\text{CD}_2\text{OH}$ 的氘代乙醇。

[0034] 在一些实施方式中,至少 15 摩尔百分比的乙醇可以是所述氘代乙醇。

[0035] 在一些实施方式中,其中至少 30 摩尔百分比的乙醇可以是所述氘代乙醇。

[0036] 在一些实施方式中,至少 50 摩尔百分比的乙醇可以是所述氘代乙醇。

[0037] 在一些实施方式中,至少 75 摩尔百分比的乙醇可以是所述氘代乙醇。

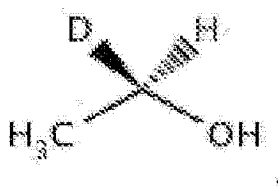
[0038] 在一些实施方式中,至少 95 摩尔百分比的乙醇可以是所述氘代乙醇。

[0039] 本发明的第二方面提供了一种延迟与乙醇饮料的消耗有关的乙醇引起的症状的发作的方法,所述方法包括本发明的第一方面所述的乙醇饮料的消耗。

[0040] 本发明的第三方面提供了一种避免或减少个体中乙醇引起的乙醛血症的方法,所述方法包括向所述个体提供本发明的第一方面所述的乙醇饮料。

[0041] 本发明的第四方面提供了一种制造本发明的第一方面所述的乙醇饮料的方法,所述方法包括向饮料添加具有下式的氘代乙醇的步骤

[0042]



[0043] 其中每个 H 可独立地是氢或氘。

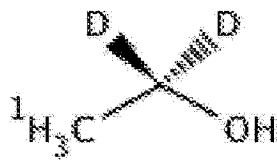
[0044] 在一些实施方式中,所述氘代乙醇可具有下式

[0045]



[0046] 在一些实施方式中,所述氘代乙醇可具有下式

[0047]



[0048] 在一些实施方式中,所述氘代乙醇可具有下式

[0049]



[0050] 在一些实施方式中,所述氘代乙醇可具有式 $\text{CD}_3\text{CD}_2\text{OH}$ 。

[0051] 本发明的第五方面提供了一种包含活性药物成分和乙醇的药物组合物,其中至少 5 摩尔百分比的乙醇是具有下式的氘代乙醇

[0052]



[0053] 其中每个 H 可独立地是氢或氘。

[0054] 在一些实施方式中,至少 5 摩尔百分比的乙醇可以是具有下式的氘代乙醇

[0055]



[0056] 在一些实施方式中,至少 5 摩尔百分比的乙醇可以是具有下式的氘代乙醇

[0057]



[0058] 在一些实施方式中,至少 5 摩尔百分比的乙醇可以是具有下式的氘代乙醇

[0059]



[0060] 在一些实施方式中,至少 5 摩尔百分比的乙醇可以是具有式 $\text{CD}_3\text{CD}_2\text{OH}$ 的氘代乙醇。

[0061] 在一些实施方式中,至少 15 摩尔百分比的乙醇可以是所述氘代乙醇。

[0062] 在一些实施方式中,至少 30 摩尔百分比的乙醇可以是所述氘代乙醇。

[0063] 在一些实施方式中,至少 50 摩尔百分比的乙醇可以是所述氘代乙醇。

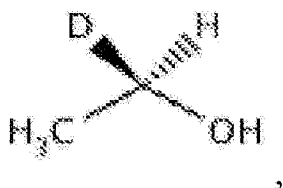
[0064] 在一些实施方式中,至少 75 摩尔百分比的乙醇可以是所述氘代乙醇。

[0065] 在一些实施方式中,至少 95 摩尔百分比的乙醇可以是所述氘代乙醇。

[0066] 本发明的第六方面提供了一种避免或减少个体中乙醇引起的面部潮红的严重度的方法,所述方法包括向所述个体提供本发明第五方面所述的药物组合物。

[0067] 本发明的第七方面提供了一种制造本发明第六所述的药物组合物的方法,所述方法包括将活性药物成分与具有下式的氘代乙醇以足以产生其中组合物中至少 5 摩尔百分比的乙醇为所述氘代乙醇的组合物的量合并的步骤

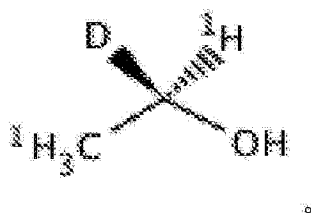
[0068]



[0069] 其中每个 H 可独立地是氢或氘。

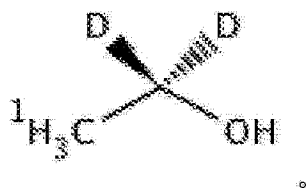
[0070] 在某些实施方式中,所述氘代乙醇可具有下式

[0071]



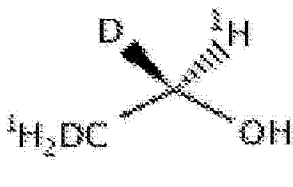
[0072] 在某些实施方式中,所述氘代乙醇可具有下式

[0073]



[0074] 在某些实施方式中,所述氘代乙醇可具有下式

[0075]



[0076] 在某些实施方式中,所述氘代乙醇可具有式 CD_3CD_2OH 。

[0077] 本发明还提供了提高乙醇饮料的消耗与到达乙醇血液峰值水平之间的时间段的方法,以及延迟与乙醇饮料的消耗有关的乙醇引起的症状的发作的方法,所述方法包括含氘代乙醇的乙醇饮料的消耗。本发明还提供了改善乙醛血症及其症状的方法,该方法包括消耗本发明的含乙醇的饮料和药物组合物。

[0078] 附图简述

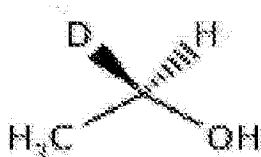
[0079] 图 1 显示在施用普通的饮料乙醇 (◆) 和 1,1- 二氘代乙醇 (■) 后人受试者中的血液乙醇水平的时程。

[0080] 发明详述

[0081] 本发明利用了出人意料的发现,即如果乙醇被氘代,则口服施用的乙醇在人受试者中的吸收速率被显著降低(图 1)。通常在摄入后 20-30 分钟达到的乙醇的血液峰值浓度在摄入后被推迟至 1-2 小时,并且峰值浓度降低了 15-20%。(这种预料不到的对分子量的敏感性的生物化学基础目前还是未知的)。乙醇血液峰值水平也被推迟和降低,因为被乙醇脱氢酶氧化的速率随乙醇浓度而变化。

[0082] 本发明提供了乙醇组合物,诸如饮料或药物制剂,其中该组合物中至少 5 摩尔百分比的乙醇是氘代乙醇,其中 H_{re} 是氘,如式 1 所示:

[0083]

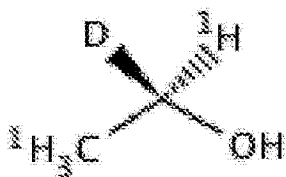


式1

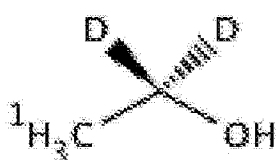
[0084] 如以上所指出的,每个指定为“H”的原子可独立地为氢 (1H) 或氘 (2H)。

[0085] 适合的氘代乙醇的具体实例包括但不限于:乙醇-1-D(式 2)、乙醇-1,1-D₂(式 3)、乙醇-1,2-D₂(式 4) 和乙醇-D₅(CD₃CD₂OH)。式 2 中图解的乙醇-1-D 的对映体可存在于本发明的组合物中。

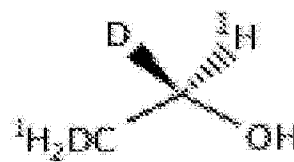
[0086]



式2



式3



式4

[0087] 在依次更优选的实施方式中,组合物包括乙醇,其中至少 15 摩尔百分比、30 摩尔百分比、50 摩尔百分比、75 摩尔百分比或 95 摩尔百分比的乙醇是根据式 1 的氘代乙醇。

[0088] 在另外的实施方式中,本发明还利用了以下事实:通过醇脱氢酶从乙醇中除去 H_{re} 经受大量的一级氘同位素效应。具体地说,由醇脱氢酶除去 H_{re} 位置中的氘 (2H) 比轻氢 (1H) 慢二到四倍。这种效应在体外 (B. V. Plapp 等人., J. Biol. Chem. 1973, 248 :3470 ; Lundquist 等人, Alcohol Clin. Exp. Res. 1986, 10 (增刊 6) :69S-72S ; J. O. Winberg 等人, Biochem. Mol. Biol. Int. 1993, 31 :651-658) 和体内 (S. E. Damgaard, Biochemistry 1981, 20 :5662-5669 ; J. Alderman 等人., J. Biol. Chem. 1987, 262 :7497-7503 ; F. Lundquist 等人., Pharmacol. Toxicol. 1989 65 :55-62) 被彻底地证明。

[0089] 由于一级氘同位素效应,具有大于正常水平的醇脱氢酶活性并因此具有乙醇引起的潮红的倾向的个体在消耗本发明的乙醇组合物后,应以比他或她代谢在 H_{re} 处具有天然

同位素丰度的乙醇显著更低的速率代谢式 1 的氘代乙醇。因为动力学同位素效应产生方程 1 中 k_1 的下降,所以个体在体内产生乙醛的速率被转移回到在正常个体中观察到的速率。结果应是个体系统中降低的乙醛水平,和乙醛血症症状(如宿醉和乙醇引起的潮红)的严重度的相应降低。乙醇中在 H_{re} 处的氘的比例越大,预期的血液中乙醛浓度的降低就越大。

[0090] 如果个体能够以防止醛积累的速率代谢 ADH 产生的乙醛,那么乙醛血液水平的降低应该是尤其显著的。乙醛代谢为乙酸由醛脱氢酶 (ALDH) 执行,且在某种程度上由细胞色素 P450 执行。一些 ALDH 酶在对某些底物诸如苯甲醛 (M. Scharschmidt 等人, *Biochemistry* 1984, 23 :5471-5478) 和甘油醛-3-磷酸 (P. F. Canellas 和 W. W. Cleland, *Biochemistry* 1991, 30 :8871-8876) 作用时展示氘同位素效应。另一方面,绵羊肝 ALDH 在对乙醛-1-d(CH_3CDO) 作用时没有显示同位素效应 (G.J. Hart 和 F. M. Dickinson, *Biochem. J.* 1978, 175 :899-908), 且马肝 ALDH 在对丙醛-1-d(CH_3CH_2CDO) 作用时没有显示同位素效应 (R. I. Feldman 和 H. Weiner, *J. Biol. Chem.* 1972, 247 :267-272)。为了避免任何可能的 ALDH 活性降低,在式 1 化合物的 H_{si} 处有很少的氘或没有氘以及对应地产生很少的 CH_3CDO 或不产生 CH_3CDO 可能是令人期望的。然而应理解,按照本发明的方法通过在乙醇 H_{re} 处提供氘来降低体内乙醛浓度应减少乙醛血症的症状而与 H_{si} 的同位素组成无关。

[0091] 应理解,即使在未遭受酶异常的个体中,消耗本发明的组合物代替等量的现有技术饮料和药物制剂仍应导致更慢的体内乙醛形成,伴有乙醛血症的症状的减少。本发明的氘代乙醇的更慢的代谢与峰值血液乙醇浓度的延长组合,应减少产生给定的精神药理学作用所需的乙醇的量。因此,本发明的饮料可以用比等量现有技术饮料更低的乙醇含量制造,而不被消费者感觉到“更弱”或效力更低,并且它们应产生更加恒定且延长的作用,和较不明显的初始作用。特别是,本发明的饮料可以空腹饮用,且突然发生醉酒的风险较小。

[0092] 反之,可生产具有比现有技术组合物更高的乙醇浓度和更大溶解力而不提高乙醛引起的副作用的药物组合物。更大溶解力使得能够产生更浓的制剂,伴有节约和便利。

[0093] 本发明因此通过提供和 / 或消耗本发明的乙醇饮料和药物组合物而提供避免乙醇引起的乙醛血症、宿醉和面部潮红或降低乙醇引起的乙醛血症、宿醉和面部潮红的严重度的方法。

[0094] 本发明还提供了制造乙醇饮料的方法。该方法包括以足以产生包含水和如下乙醇的乙醇饮料的量向饮料添加根据式 1 的氘代乙醇的步骤:其中至少 5 摩尔百分比的乙醇是根据式 1 的氘代乙醇。在另外的实施方式中,以足以产生包含水和如下乙醇的乙醇饮料的量添加根据式 1 的氘代乙醇:其中至少 15 摩尔百分比、30 摩尔百分比、50 摩尔百分比、75 摩尔百分比或 95 摩尔百分比的乙醇是根据式 1 的氘代乙醇。

[0095] 本发明还提供了制造乙醇药物组合物的方法。该方法包括将活性药物成分 (API) 与根据式 1 的氘代乙醇以足以产生如下组合物的量合并的步骤:其中该组合物中至少 5 摩尔百分比的乙醇是根据式 1 的氘代乙醇。在另外的实施方式中,根据式 1 的氘代乙醇以足以产生如下组合物的量合并:其中该组合物中至少 15 摩尔百分比、30 摩尔百分比、50 摩尔百分比、75 摩尔百分比或 95 摩尔百分比的乙醇是根据式 1 的氘代乙醇。可在合并步骤之前或之后,将药学上可接受的赋形剂引入或与氘代乙醇和 / 或 API 混合。在本文件中,“H”的使用是指氢原子的任何同位素组成的种类,即 1H 、 2H , 或 1H 、 2H 以任意比例的任意组合。“D”

或“ ^2H ”的使用特定地指氘同位素。除非另外指明,否则本文所述的按百分比计的比例是按重量计的百分比。

[0096] “乙醇 (Alcohol)”是指乙醇 (ethanol)。

[0097] “波普饮料 (alcopop)”是指某些调味的乙醇饮料,包括:添加各种果汁或其他调味剂的麦芽饮料;添加了诸如果汁或其他调味剂的成分的含酒饮料(例如,清爽酒 (wine cooler));和包含蒸馏乙醇和添加成分诸如果汁或其他调味剂的饮料。

[0098] “近清酒 (almost sake)”是指注入果味的清酒。“近清酒”的一个实例是由 Takara Sake 生产的 Hana 调味清酒。

[0099] “泡盛酒 (awamori)”是指通常产自冲绳的源自长粒大米的蒸馏烈酒。

[0100] “白酒”是指由高粱、小麦或糯米制成的蒸馏烈酒。它通常具有约 60% 的乙醇含量。

[0101] “啤酒”是指通过淀粉的酿造和发酵产生的乙醇饮料,所述淀粉主要来源于谷粒(例如,发芽的大麦、小麦、玉米和大米)。啤酒的乙醇含量通常在百分之一到百分之六的范围。

[0102] “乙醇饮料”是指适合于人饮用的液体,其包含乙醇、水和至少一种另外的组分,所述至少一种另外的组分是增甜剂、增味剂或香料,或是来源于生产该饮料的酿造或发酵组合物的同源物 (congener)。乙醇的量为按重量计至少 1%。在本发明的各种其他实施方式中,乙醇的量为按重量计至少 2%、5%、10%、20% 或 40%。在本文件的上下文中,“氘代乙醇”是指具有至少一个氘原子并且对应于式 1 的乙醇。氘代乙醇是由供应商诸如 CDN Isotopes, Inc., Pointe-Claire, Quebec, Canada 出售的商业物品,并且制造此类化合物的方法是本领域技术人员熟知的。在 H_{Re} 位被立体特异性氘代的乙醇是已知的(见 Damgaard 等人, Biochemistry, 198120:5662-9 以及其中的参考文献),而外消旋的乙醇 -1-d 容易通过用 BD_3 或 NaBD_4 还原乙醛来获得。美国专利第 7,517,990 号中提及和 / 或讨论了非特异性氢 - 氘交换反应,为了所有目的且特别是为了公开氘掺入的方法的目的,将该专利通过引用整体并入本文件。用 D_2 气体氢化乙烯酯(例如,醋酸乙烯酯),接着水解,将提供在 H_{Re} 位具有至少 50% D 的乙醇 -1, 2-d₂;如果需要的话,可通过利用不对称氢化催化剂升高这个位置的 D 的比例(见,例如, G.J. Clarkson 等人, Tetrahedron:Asymmetry, 2004, 15:1787-1792)。

[0103] 在乙醇代谢的背景下,“酶异常”是指醛脱氢酶水平减少或醇脱氢酶的活性水平增加或二者兼有,导致比受影响的人体内的正常乙醛水平高。尽管这最常见是编码酶的基因的等位基因变异的结果,但其他原因(例如,基因表达的错误调控 (misregulation)) 也被本发明包括。

[0104] 本文提及的“避免”乙醛血症的症状或“减少”乙醛中毒的症状严重度的方法应理解为是指相对于用等剂量非氘代成分将经历的症状的避免或减少。

[0105] “发酵副产物”是指由于淀粉发酵而产生的非乙醇化合物。

[0106] “韩国伏特加 (han)”是指蒸馏多次并与精白米 (polished rice) 混合的由大麦伏特加制成的液体。它未用水稀释。

[0107] “药物组合物”是指适于向人施用的包含活性药物成分、乙醇和任选的水和 / 或其他药学上可接受的赋形剂的液体组合物。

[0108] “清酒”是指通过精大米的多次、平行发酵产生的基于乙醇的饮品。存在两种基

本的清酒类型：普通清酒 (futsu-shu)，其常常被称为“一般清酒 (ordinary sake)”；特定名称酒 (tokutei meisho-shu)，它是常常被称为“特定名称清酒 (special designation sake)”的顶级清酒。本酿造清酒 (Honjozo-shu)、纯米酿清酒 (Junmai-shu) 和吟酿清酒 (Ginjo-shu) 是顶级清酒的类别。本酿造清酒包括在压制之前向清酒添加少量的酿酒乙醇的加工步骤。纯米酿清酒或“纯米清酒”由大米、水和曲霉 (米曲霉 (*Aspergillus oryzae*)) 简单制成；在生产过程中不包括酿酒酵母或其他添加剂。吟酿清酒由加工至初始重量的 60% 或更少的大米制成。

[0109] “日本烧酒 (shochu)”是指由大麦、甜马铃薯、蔗糖或大米制成的蒸馏烈酒。它通常具有 25% 或更高的乙醇含量。

[0110] “韩国烧酒 (soju)”是指传统上由大米制成的具有 25% 到 45% 的乙醇含量范围的蒸馏烈酒。在一些品种中，制造工艺包括发酵马铃薯、大麦、小麦、甜马铃薯或代替大米的木薯。

[0111] “烈酒 (spirit)”是指通过淀粉的发酵和随后的蒸馏而产生的乙醇饮料。淀粉通常从多种天然来源 (例如，龙舌兰、马铃薯、甜菜、未发芽的谷粒) 获取，并且烈酒通常具有大于百分之二十的乙醇含量。该术语包括蒸馏烈酒，诸如伏特加、琴酒、威士忌、黑麦酒、干邑 (cognac)、白兰地、波本酒 (bourbon)、兰姆酒、龙舌兰酒 (tequila) 等等。

[0112] “果酒 (wine)”是指通过主要来源于水果 (例如葡萄) 的糖和淀粉的发酵而产生的乙醇饮料。果酒的乙醇含量通常在百分之九到百分之十六的范围。具有更高乙醇含量的高度果酒 (fortified wine) 也被包括在该术语内。

[0113] 组合物

[0114] 本发明的组合物是包括根据式 1 的氘代乙醇的饮料和药物制剂。通常，组合物包括按重量计 0.25% 至 60.0% 之间的氘代乙醇。

[0115] 在饮料是波普饮料的情况下，它通常包括 0.25% 至 20.0% 之间的氘代乙醇。时常，饮料包括 0.5% 至 15.0% 之间的氘代乙醇。在特定情况下，饮料可包括任意以下范围的氘代乙醇：1.0% 至 15.0%；2.0% 至 15.0%；3.0% 至 15.0%；4.0% 至 15.0%；4.0% 至 14.0%；4.0% 至 13.0%；4.0% 至 12.0%；4.0% 至 11.0%；4.0% 至 10.0%；4.0% 至 9.0%；以及 4.0% 至 8.0%。

[0116] 在饮料是啤酒的情况下，它通常包括 0.25% 至 15.0% 之间的氘代乙醇。时常，饮料包括 0.5% 至 12.0% 之间的氘代乙醇。在特定情况下，饮料可包括任意以下范围的氘代乙醇：1.0% 至 12.0%；2.0% 至 12.0%；3.0% 至 12.0%；3.0% 至 11.0%；3.0% 至 10.0%；3.0% 至 9.0%；3.0% 至 8.0%；3.0% 至 7.0%；以及 3.0% 至 6.0%。

[0117] 在饮料是果酒的情况下，它通常包括 0.25% 至 15.0% 之间的氘代乙醇。时常，饮料包括 0.5% 至 12.0% 之间的氘代乙醇。在特定情况下，饮料可包括任意以下范围的氘代乙醇：1.0% 至 12.0%；2.0% 至 12.0%；3.0% 至 12.0%；4.0% 至 12.0%；5.0% 至 12.0%；6.0% 至 12.0%；3.0% 至 11.0%；3.0% 至 10.0%；3.0% 至 9.0%；3.0% 至 8.0%；3.0% 至 7.0%；以及 3.0% 至 6.0%。

[0118] 在饮料是烈酒的情况下，它通常包括 20.0% 至 60.0% 之间的氘代乙醇。时常，饮料包括 25.0% 至 50.0% 之间的氘代乙醇。在特定情况下，饮料可包括任意以下范围的氘代乙醇：20.0% 至 50.0%；20.0% 至 45.0%；20.0% 至 40.0%；20.0% 至 35.0%；以及 20.0%

至 30.0%。

[0119] 在饮料是清酒的情况下,它通常包括 0.25%至 20.0%之间的氘代乙醇。时常,饮料包括 0.25%至 17.5%之间的氘代乙醇。在某些情况下,饮料可包括任意以下范围的氘代乙醇:1.0%至 15.0%;1.0%至 12.5%;1.5%至 10.0%;2.0%至 10.0%;以及 2.5%至 10.0%。

[0120] 在饮料是泡盛酒的情况下,它通常包括 0.25%至 35.0%之间的氘代乙醇。时常,饮料包括 0.25%至 30.0%之间的氘代乙醇。在某些情况下,饮料可包括任意以下范围的氘代乙醇:1.0%至 27.5%;1.5%至 25.0%;2.0%至 20.0%;2.5%至 17.5%;以及 2.5%至 15.0%。

[0121] 在饮料是白酒的情况下,它通常包括 0.25%至 65.0%之间的氘代乙醇。时常,饮料包括 0.25%至 60.0%之间的氘代乙醇。在特定情况下,饮料可包括任意以下范围的氘代乙醇:1.0%至 55.0%;1.5%至 50.0%;2.0%至 45.0%;2.5%至 40.0%;3.0%至 35.0%;以及 3.5%至 30.0%。

[0122] 在饮料是韩国伏特加的情况下,它通常包括 0.25%至 55.0%之间的氘代乙醇。时常,饮料包括 0.25%至 50.0%之间的氘代乙醇。在特定情况下,饮料可包括任意以下范围的氘代乙醇:1.0%至 45.0%;1.5%至 40.0%;2.0%至 35.0%;2.5%至 30.0%;以及 3.0%至 25.0%。

[0123] 在饮料是日本烧酒的情况下,它通常包括 0.25%至 35.0%之间的氘代乙醇。时常,饮料包括 0.25%至 30.0%之间的氘代乙醇。在特定情况下,饮料可包括任意以下范围的氘代乙醇:1.0%至 25.0%;1.5%至 22.5%;2.0%至 20.0%;2.5%至 17.5%;3.0%至 15.0%;以及 3.5%至 12.5%。

[0124] 在饮料是韩国烧酒的情况下,它通常包括 0.25%至 50.0%之间的氘代乙醇。时常,饮料包括 0.25%至 45.0%之间的氘代化合物。在特定情况下,饮料可包括任意以下范围的氘代乙醇:1.0%至 40.0%;1.5%至 35.0%;2.0%至 30.0%;2.5%至 25.0%;以及 2.5%至 20.0%。

[0125] 在饮料是近清酒的情况下,它通常包括 0.25%至 12.0%之间的氘代乙醇。时常,饮料包括 0.25%至 11.0%之间的氘代乙醇。在特定情况下,饮料可包括任意以下范围的氘代乙醇:1.0%至 10.0%;1.5%至 9.0%;2.0%至 8.0%;2.5%至 7.5%;3.0%至 7.0%;以及 3.5%至 6.0%。

[0126] 多种饮料包括通常比在 1/10 到 10/1 范围的非氘代乙醇与式 1 的氘代乙醇的混合物。非氘代乙醇可以例如由源自发酵、酿造和发酵、和 / 或发酵以及随后蒸馏的组合物获得。

[0127] 例如,在饮料是含氘代乙醇和非氘代乙醇的波普饮料的情况下,氘代乙醇与非氘代乙醇混合物按重量计的比的非限制实例包括: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;和 10/1。

[0128] 在饮料是含氘代乙醇和非氘代乙醇的啤酒的情况下,氘代乙醇与非氘代乙醇混合物重量比的非限制实例包括: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;和 10/1。

[0129] 在饮料是含氘代乙醇和非氘代乙醇的果酒的情况下,氘代乙醇与非氘代乙醇混合

物重量比的非限制实例包括 :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 ;和 10/1。

[0130] 在饮料是含氘代乙醇和非氘代乙醇的烈酒的情况下,氘代乙醇与非氘代乙醇混合物重量比的非限制实例包括 :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 ;和 10/1。

[0131] 在饮料是含氘代乙醇和非氘代乙醇的清酒的情况下,氘代乙醇与非氘代乙醇混合物重量比的非限制实例包括 :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 ;和 10/1。

[0132] 在饮料是含氘代乙醇和非氘代乙醇的泡盛酒的情况下,氘代乙醇与非氘代乙醇混合物重量比的非限制实例包括 :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 ;和 10/1。

[0133] 在饮料是含氘代乙醇和非氘代乙醇的白酒的情况下,氘代乙醇与非氘代乙醇混合物重量比的非限制实例包括 :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 ;和 10/1。

[0134] 在饮料是含氘代乙醇和非氘代乙醇的韩国伏特加的情况下,氘代乙醇与非氘代乙醇混合物重量比的非限制实例包括 :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 ;和 10/1。

[0135] 在饮料是含氘代乙醇和非氘代乙醇的日本烧酒的情况下,氘代乙醇与非氘代乙醇混合物重量比的非限制实例包括 :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 ;和 10/1。

[0136] 在饮料是含氘代乙醇和非氘代乙醇的韩国烧酒的情况下,氘代乙醇与非氘代乙醇混合物重量比的非限制实例包括 :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 ;和 10/1。

[0137] 在饮料是含氘代乙醇和非氘代乙醇的近清酒的情况下,氘代乙醇与非氘代乙醇混合物重量比的非限制实例包括 :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 ;和 10/1。

实施例

[0138] 通过举例说明的方式,以下提供了根据本发明的各种饮料的代表性实例。

[0139] 实施例 1

[0140] 饮料类型 :波普饮料。

[0141] 总乙醇含量 (氘代乙醇和非氘代乙醇) :4.0% 至 8.0%。

[0142] 氘代乙醇的百分比 :100%。

[0143] 非氘代乙醇的百分比 :0%。

[0144] 其他成分 :水 ;糖 ;果汁和 / 或苏打。

[0145] 实施例 2

[0146] 饮料类型 :波普饮料。

[0147] 总乙醇含量 (氘代乙醇和非氘代乙醇) :4.0% 至 8.0%。

[0148] 氘代乙醇的百分比 :90%。

- [0149] 非氘代乙醇的百分比 :10%。
- [0150] 其他成分 :水 ;糖 ;果汁和 / 或苏打。
- [0151] 实施例 3
- [0152] 饮料类型 :波普饮料。
- [0153] 总乙醇含量 (氘代乙醇和非氘代乙醇) :4.0%至 8.0%。
- [0154] 氘代乙醇的百分比 :80%。
- [0155] 非氘代乙醇的百分比 :20%。
- [0156] 其他成分 :水 ;糖 ;果汁和 / 或苏打。
- [0157] 实施例 4
- [0158] 饮料类型 :波普饮料。
- [0159] 总乙醇含量 (氘代乙醇和非氘代乙醇) :4.0%至 8.0%。
- [0160] 氘代乙醇的百分比 :70%。
- [0161] 非氘代乙醇的百分比 :30%。
- [0162] 其他成分 :水 ;糖 ;果汁和 / 或苏打。
- [0163] 实施例 5
- [0164] 饮料类型 :波普饮料。
- [0165] 总乙醇含量 (氘代乙醇和非氘代乙醇) :4.0%至 8.0%。
- [0166] 氘代乙醇的百分比 :60%。
- [0167] 非氘代乙醇的百分比 :40%。
- [0168] 其他成分 :水 ;糖 ;果汁和 / 或苏打。
- [0169] 实施例 6
- [0170] 饮料类型 :波普饮料。
- [0171] 总乙醇含量 (氘代乙醇和非氘代乙醇) :4.0%至 8.0%。
- [0172] 氘代乙醇的百分比 :50%。
- [0173] 非氘代乙醇的百分比 :50%。
- [0174] 其他成分 :水 ;糖 ;果汁和 / 或苏打。
- [0175] 实施例 7
- [0176] 饮料类型 :波普饮料。
- [0177] 总乙醇含量 (氘代乙醇和非氘代乙醇) :4.0%至 8.0%。
- [0178] 氘代乙醇的百分比 :40%。
- [0179] 非氘代乙醇的百分比 :60%。
- [0180] 其他成分 :水 ;糖 ;果汁和 / 或苏打。
- [0181] 实施例 8
- [0182] 饮料类型 :波普饮料。
- [0183] 总乙醇含量 (氘代乙醇和非氘代乙醇) :4.0%至 8.0%。
- [0184] 氘代乙醇的百分比 :30%。
- [0185] 非氘代乙醇的百分比 :70%。
- [0186] 其他成分 :水 ;糖 ;果汁和 / 或苏打。
- [0187] 实施例 9

- [0188] 饮料类型 :波普饮料。
- [0189] 总乙醇含量 (氘代乙醇和非氘代乙醇) :4.0%至 8.0%。
- [0190] 氘代乙醇的百分比 :20%。
- [0191] 非氘代乙醇的百分比 :80%。
- [0192] 其他成分 :水 ;糖 ;果汁和 / 或苏打。
- [0193] 实施例 10
- [0194] 饮料类型 :波普饮料。
- [0195] 总乙醇含量 (氘代乙醇和非氘代乙醇) :4.0%至 8.0%。
- [0196] 氘代乙醇的百分比 :10%。
- [0197] 非氘代乙醇的百分比 :90%。
- [0198] 其他成分 :水 ;糖 ;果汁和 / 或苏打。
- [0199] 实施例 11
- [0200] 药物组合物 :芳香酞剂 (Aromatic Elixir), 美国药典。
- [0201] 总乙醇含量 (氘代乙醇和非氘代乙醇) :22%。
- [0202] 氘代乙醇的百分比 :90%。
- [0203] 非氘代乙醇的百分比 :10%。
- [0204] 其他成分 :水, 糖, 橙油, 柠檬油, 芫荽油, 以及茴香油。
- [0205] 通过举例, 以下药物组合物可基本上按照本领域目前已知的来制造, 但用式 1 的氘代乙醇替换组合物中总乙醇的 50%至 100% :
- [0206]

商标名	API	乙醇含量 (%)
Anbesol TM	苯佐卡因 (20%)	70
Asbron G TM 酞剂	愈创甘油醚 (6.7 mg/ml)	15
	甘氨酸茶碱 (20 mg/ml)	
苯海拉明酞剂	盐酸苯海拉明 (2.5 mg/ml)	14
Bronkolixir TM	硫酸麻黄碱 (2.4 mg/ml)	19
	愈创甘油醚 (10 mg/ml)	

[0207]

	苯巴比妥 (0.8 mg/ml)	
	茶碱 (3 mg/ml)	
	马来酸氯苯那敏 (0.2 mg/ml)	
Choedyl™ 酏剂	胆茶碱 (20 mg/ml)	20
CONTAC™ 夜间	扑热息痛 (33 mg/ml)	25
	马来酸氯苯那敏 (.13 mg/ml)	
	氢溴酸右美沙芬 (1 mg/ml)	
	盐酸伪麻黄碱 (2 mg/ml)	
Donnatal™ 酏剂	苯巴比妥 (3 mg/ml)	23
	硫酸莨菪碱 (21 ug/ml)	
	硫酸阿托品 (3.9 ug/ml)	
	氢溴酸东莨菪碱 (1.3 ug/ml)	
Elixophyllin™ 酏剂	茶碱 (5.3 mg/ml)	20
Lasix™ 口服液	呋塞米 (10 mg/ml)	11.5
Lomotil™ 液体	盐酸地芬诺酯 (5 mg/ml)	15
	硫酸阿托品 (5 ug/ml)	
Lufyllin™ 酏剂	二羟丙茶碱 (10.7 mg/ml)	20
Nicotinex™	烟酸 (10 mg/ml)	14
Nucofed™; Tussar™ SF	磷酸可待因 (2 mg/ml)	12.5
	盐酸伪麻黄碱 (6 mg/ml)	
	愈创甘油醚 (20 mg/ml)	
Organidin™ 酏剂	愈创甘油醚 (40 mg/ml)	22
	氢溴酸右美沙芬 (4 mg/ml)	
Phenobarbital 酏剂	苯巴比妥 (3 mg/ml)	13.5
Prolixin™ 酏剂	盐酸氟奋乃静 (0.5 mg/ml)	14
Robitussin™ 夜间舒缓	扑热息痛 (22 mg/ml)	25
(Robitussin™ Night Relief)	氢溴酸右美沙芬 (1 mg/ml)	
	盐酸伪麻黄碱 (2 mg/ml)	
	马来酸吡拉明 (1.7 mg/ml)	
Sandimmune™ 口服	环孢霉素 (100 mg/ml)	12.5
Sominex™ 液体	盐酸苯海拉明 (12.5 mg/ml)	10
Tussend™ 祛痰药	马来酸氯苯那敏 (0.4 mg/ml)	12.5
	重酒石酸二氢可待因酮 (0.5 mg/ml)	

[0208]

Vicks Nyquil™

盐酸伪麻黄碱 (6 mg/ml)

琥珀酸多西拉敏 (0.4 mg/ml)

25

扑热息痛 (33 mg/ml)

盐酸伪麻黄碱 (2 mg/ml)

氢溴酸右美沙芬 (1 mg/ml)

[0209] 方法

[0210] 本发明提供了制造乙醇饮料的方法。该方法包括以足以产生包含水和如下乙醇的饮料的量向乙醇饮料、非乙醇饮料或乙醇含量低的饮料添加根据式 1 的氘代乙醇的步骤：其中至少 5 摩尔百分比的乙醇是根据式 1 的氘代乙醇。在另一个实施方式中，以足以产生包含水和如下乙醇的饮料的量添加根据式 1 的氘代乙醇：其中至少 15 摩尔百分比的乙醇是根据式 1 的氘代乙醇。在另一个实施方式中，以足以产生包含水和如下乙醇的饮料的量添加根据式 1 的氘代乙醇：其中至少 30 摩尔百分比的乙醇是根据式 1 的氘代乙醇。在另一个实施方式中，以足以产生包含水和如下乙醇的饮料的量添加根据式 1 的氘代乙醇：其中 50 至 100 摩尔百分比的乙醇是根据式 1 的氘代乙醇。

[0211] 本发明还提供了制造乙醇药物组合物的方法。该方法包括在已加入所有其他成分之后以足以产生如下药物组合物的量向活性药物成分添加根据式 1 的氘代乙醇的步骤：其中该组合物中至少 5 摩尔百分比的乙醇是根据式 1 的氘代乙醇。在另一个实施方式中，以足以产生如下药物组合物的量添加根据式 1 的氘代乙醇：其中该组合物中至少 15 摩尔百分比的乙醇是根据式 1 的氘代乙醇。在另一个实施方式中，以足以产生如下药物组合物的量添加根据式 1 的氘代乙醇：其中该组合物中至少 30 摩尔百分比的乙醇是根据式 1 的氘代乙醇。在另一个实施方式中，以足以产生如下药物组合物的量添加根据式 1 的氘代乙醇：其中该组合物中 50 至 100 摩尔百分比的乙醇是根据式 1 的氘代乙醇。

[0212] 本发明的实践者应理解提高氘代乙醇的摩尔分数的益处将以相应高的成本获得，且本发明在商品化出售的产品中的有益用途必然引起利益与成本之间的权衡。

[0213] 通常通过向其他成分添加一种或多种氘代乙醇来制造根据本发明的饮料。在以上实施例 6 的例子中，例如，人们可将适合量的果汁、水、糖和非氘代乙醇（例如，麦芽酒或伏特加）混合在一起，接着添加达到饮料含 4% 至 8% 乙醇且 50% 的乙醇是氘代乙醇所需的正确量的氘代乙醇。

[0214] 啤酒和果酒饮料通常通过向具有减乙醇含量 (reduced alcohol content) 的啤酒或果酒添加适合量的式 1 的氘代乙醇来制造。例如，如果期望啤酒具有 6% 乙醇含量，人们会获得减乙醇含量啤酒（例如，含 3.2% 非氘代乙醇的啤酒）或非乙醇啤酒，并且添加使得总乙醇含量（即，氘代乙醇加非氘代乙醇）为 6% 的量的氘代乙醇。

[0215] 可获得具有多种乙醇含量的烈酒。与啤酒和果酒一样，人们可通过如下方式制造根据本发明的烈酒饮料：向具有少于期望的乙醇量的烈酒添加氘代乙醇—例如，添加氘代乙醇以使得烈酒的总乙醇含量从 20%（非氘代）乙醇提高到 40%。

[0216] 根据本发明的清酒、泡盛酒、白酒、韩国伏特加、日本烧酒、韩国烧酒和“近清酒”饮料是优选地通过向减乙醇形式饮料添加适合量的式 1 的氘代乙醇而制造。例如，如果期望清酒具有 15% 乙醇含量，人们可获得减乙醇清酒并且添加使得总乙醇含量（氘代乙醇加

非氘代乙醇)为15%的量的根据式1的氘代乙醇。适合的减乙醇清酒的实例包括但不限于:发泡型清酒(sparkling sake)诸如POOCHI POOCHI™(Junmai Sparking Sake, Suehiro Sake Brewery (Tohoku, Fukushima), 乙醇含量7.5%), TANZAN JAPON™(Junmai Sparking Sake, Tanzan Shuzo (Kinki, Kyoto), 乙醇含量8.0%), HANA AWAKA™(Junmai Sparking Sake, Ozeki Corporation (Kinki, Hyogo), 乙醇含量7.0%), 以及SAWASAWA™(Junmai Sparking Sake, Choryo (Kinki, Nara), 乙醇含量8.0-9.0%)。

[0217] 制造减乙醇啤酒和果酒的方法也是本领域普通技术人员公知的。非乙醇啤酒和“淡”啤酒尤其是公知的商品。生产低乙醇啤酒的相关描述在美国专利公布第20070116801号以及其中的参考文献中呈现;有关生产低乙醇果酒的描述出现在美国专利第4,681,767号以及其中的参考文献中。为了所有目的,将这些专利文件都通过引用整体并入到本文件中。

[0218] 制造减乙醇清酒的方法也是本领域普通技术人员公知的。生产低乙醇清酒的相关描述在“Development of Low Alcohol Sake(低乙醇清酒的研制)”Onko Chishin, 2004, 第58-62页中呈现。

[0219] 在美国专利第4,612,196号(“Preparation of Low Alcohol Beverages by Reverse Osmosis(通过反渗透制备低乙醇饮料)”)中讨论了具有一般应用性的生产低乙醇饮料的方法,为了所有目的将该专利通过引用整体并入到本文件中。

[0220] 本发明提供了减少被实践者供给乙醇饮料的人的宿醉严重度的方法。该方法包括向这个人提供包含水和如下乙醇的乙醇饮料:其中至少5摩尔百分比的乙醇是根据式1的氘代乙醇。

[0221] 在另一个实施方式中,本发明提供了减少被实践者供给乙醇饮料的人的乙醇引起的面部潮红症状的方法。该方法包括向这个人提供包含水和如下乙醇的乙醇饮料:其中至少5摩尔百分比的乙醇是根据式1的氘代乙醇。预期本发明的饮用饮料提供与饮用等量的其中饮料中所有乙醇是非氘代乙醇的饮料的效应相比,饮用者令人讨厌的乙醛血症相关的身体影响的减少。这在消耗此类饮料到通常导致宿醉程度后尤其真实。本发明饮料的消耗应通常将一种或多种宿醉症状减少至少3%,如通过在人模型或动物模型中的标准化量表所测量的。与宿醉相关的非限制性症状包括眩晕、疲劳、头痛、恶心、肌肉痛、呕吐、对亮光敏感和对噪音敏感。与此类症状相关的动物模型描述在R.D.Prediger等人。“Activation of adenosine A1 receptors reduces anxiety-like behavior during acute ethanol withdrawal (hangover) in mice(腺苷A1受体的激活减少小鼠在急性戒酒(宿醉)过程中的焦虑样行为)。”Neuropsychopharmacology, 2006, 31(10):2210-2220; H.C.Becker, “Animal Models of Alcohol Withdrawal.(戒酒的动物模型)”Alcohol Research & Health, 2000, 24(2):105-110中。

[0222] 取决于相对氘含量和消耗的乙醇总量,根据本发明的饮料的消耗将一个或多个宿醉症状减少至少5%、7.5%或10.0%。在有利的情况下,这种消耗将症状减少至少15.0%、20.0%或25.0%。

[0223] 根据本发明的饮料的消耗此外应将一个或多个乙醇潮红症状减少至少5%,如通过在人模型或动物模型中的标准化量表所测量的。与乙醇潮红相关的非限制性症状包括皮肤发红、恶心、头痛、头晕和脉率增加。潮红的适宜测量方法描述在例如A.K.Kawata

等人, " Flushing Assessment Tool (FAST) :psychometric properties of a new measure assessing flushing symptoms and clinical impact of niacin therapy(潮红评价工具 (FAST) :评定潮红症状和烟酸治疗的临床影响的新测量方法的心理测验特性), " Clinical Drug Investigation, 2009, 29(4) :215-229 中。

[0224] 取决于相对氘含量和消耗的乙醇总量,并取决于个体的基因型和表型,本发明的饮料和药物组合物的消耗可将一个或多个乙醇潮红症状减少至少 5.0%、7.5%或 10.0%。在有利的情况下,这种消耗将症状减少至少 15.0%、20.0%或 25.0%。

[0225] 本发明的组合物提供销售含乙醇饮料的新方法。在一个方法中,向消费者传达饮料包括特定量的乙醇。还向消费者传达饮料中的乙醇将提供比包括特定量的乙醇的典型饮料更少的讨厌的身体影响。该饮料包括水和至少 1.0%的根据式 1 的氘代乙醇。

[0226] 本方法的目标消费者可以是希望减少宿醉的有害副作用的人;可以是具有乙醇代谢相关的酶异常的人;或可以是关注含乙醇饮料的不同方面的人。根据本方法销售的组合物包括本文件所涵盖的任意组合物。

[0227] 实验

[0228] 受试者是 52 岁白人男子, 154kg, 没有已知的乙醇代谢异常。整夜禁食后进行实验。用橙汁将 1,1- 二氘代乙醇, 99 原子% D(CDN Isotopes ;Quebec, Canada) (70mL) 稀释到 500mL, 并且所得饮料经五分钟过程被该受试者消耗。用橙汁漱口和咽, 然后每 10 分钟用商品化呼吸分析仪 (AlcoHAWK™ Pro, Q3 Innovations Inc., Independence, Iowa, U. S. A.) 重复三次获得数据点。对照实验采用 175mL 的商品化伏特加 (80 强度标准 (proof) ;40% 乙醇), 但在其他方面相同。

[0229] 图 1 呈现了测量的血液水平随时间的变化。图中的每个数据点是在每个时间点采集的三个测量值的平均值。基本上相等的曲线下面积表明分析仪对普通乙醇和氘代乙醇同样敏感。

[0230] 来自对照实验的结果在性质上与之前工作者报道的那些相似(见, 例如, Milne 等人, Am. J. Clin. Nutr., 1987, 46 :688-693)。然而, 从图 1 中明显可见, 相对于具有天然同位素丰度的乙醇, 氘代乙醇的吸收被大大地延缓, 并且清除速率降低。

[0231] 本发明的许多改良和改变根据以上教导是可能的。因此应理解在所附权利要求的范围内, 可按本文特定描述之外的其他方式实践本发明。

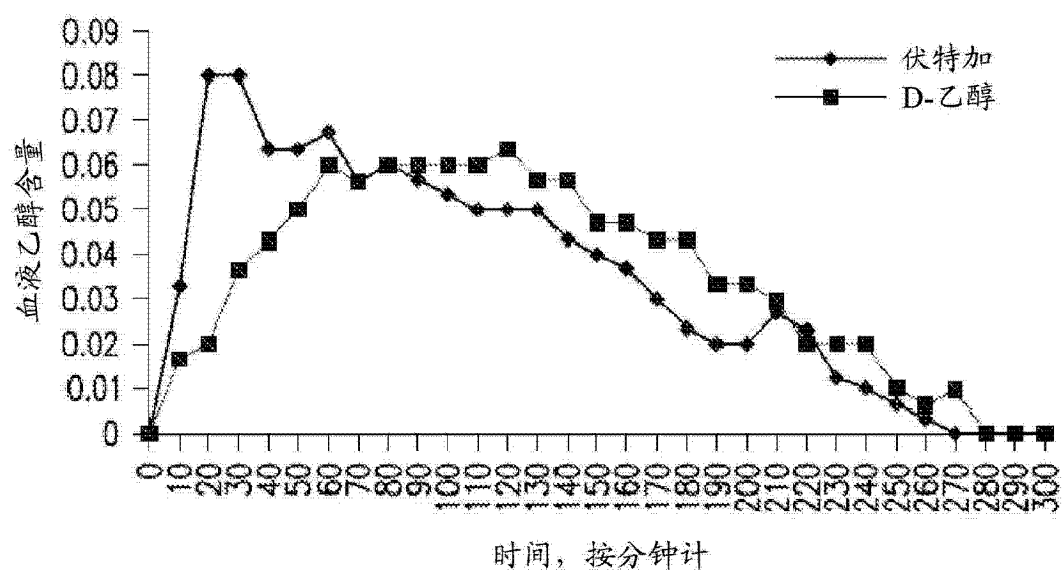


图 1