

REPUBLICA DE COLOMBIA



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-041745- -00000-0000

Fecha: 2012-03-09 15:34:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 39

PATENTE DE INVENCION

EXPEDIENTE No. _____

Contiene los documentos relativos a la solicitud de Patente de:

Título: COMPOSICIONES ALCOHÓLICAS QUE TIENEN UN RIESGO REDUCIDO DE ACETALDEHIDEMIA.

Solicitante: PROTIA LLC.

De: RENO, NEVADA, ESTADOS UNIDOS.

Apoderado: MAURICIO JARAMILLO C.

Bogotá, D.C., Marzo de 2012

WF-2839

PETI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-041745- -00000-0000

Fecha: 2012-03-09 15:34:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 39

FORMULARIO UNICO D

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE :

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capitulo I

☐ Capitulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PROTIA LLC
Dirección: 15025 Brioli Dr, Reno, Nevada 89511, USA
Teléfono: Fax:
E-Mail:
Domicilio: Reno, Nevada, U.S.A.

IDENTIFICACION

C.C. NIT
C.E. Otro
Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO
Dirección: Calle 67 No. 7 – 35 Oficina 1204 Bogotá D.C., Colombia
Teléfono: 3192900 Fax: 3210295
E-Mail: mjaramillo@gpzlegal.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. X NIT
C.E. Otro
Número 80.421.942 TP 74.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Anthony Czarnik, Jeffrey Mckinney
Dirección: 15025 Brioli Dr., Reno, Nevada 89511, USA
Domicilio: Reno, Nevada, U.S.A.

C.C. NIT.

5

PCT (86)

Solicitud internacional No.: PCT/US2010/046211 Fecha: 20/08/2010

Publicación Internacional No.: WO2011/022682 Fecha: 24.02.2011

6

TITULO (54)_COMPOSICIONES ALCOHÓLICAS QUE TIENEN UN RIESGO REDUCIDO DE ACETALDEHIDEMIA

7

Clasificación Internacional (51): C12C 11/00 (2006.01)

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

USA
USA
USA
USA

21/08/2009
09/11/2009
04/12/2009
10/05/2010

61/274,875
61/280,860
61/283,524
12/777,238

9

Comprobante de pago No. Fecha:

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional

FIGURA CARACTERÍSTICA

11



1

12 Solicito la concesión de la patente

Nombre: MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO

Firma:

C.C. 80.421.942 de Usaquén T.P. 74.555 C.S.Jra.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN ☐ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☒ PCT
(21) No. De solicitud	(51) int. Cl: C12C 11/00 (2006.01)
(22) Fecha de solicitud: 20/08/2010	(71) Solicitante (s): Protia LLC
(30) Prioridad	(72) Interventor (es): Anthony Czarnik Jeffrey Mckinney
(31) No. Prioridad: 61/274,875 61/280,860 61/283,524 12/777,238	
(32) Fecha: 21/08/2009 09/11/2009 04/12/2009 10/05/2010	
(33) País: Estados Unidos	(74) Apoderado (s): Mauricio Jaramillo C.
(54) Título: COMPOSICIONES ALCOHÓLICAS QUE TIENEN UN RIESGO REDUCIDO DE ACETALDEHIDEMIA	
Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT	
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional: 21/03/2010	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 20/08/2010 No. de solicitud PCT: PCT/US2010/046211	(87) Publicación internacional Fecha: 24.02.2011 No. Publicación: WO/2011/022682
Resumen reivindicación (es): La invención proporciona bebidas y composiciones farmacéuticas que contienen un alcohol deuterizado de acuerdo con la Fórmula 1, y proporciona métodos para su elaboración y uso. Se espera que las composiciones de la invención disminuyan algunos de los efectos colaterales negativos asociados con el consumo de alcohol, tales como resaca y rubefacción facial.  1	

(43) International Publication Date
24 February 2011 (24.02.2011)



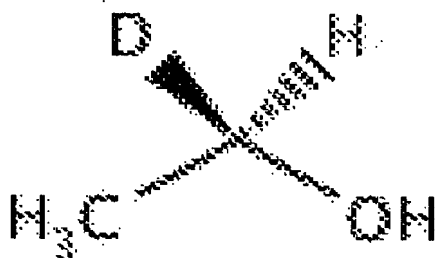
(10) International Publication Number
WO 2011/022682 A1

- (51) International Patent Classification:
C12C 11/00 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2010/046211
- (22) International Filing Date:
20 August 2010 (20.08.2010)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/274,875 21 August 2009 (21.08.2009) US
61/280,860 9 November 2009 (09.11.2009) US
61/283,524 4 December 2009 (04.12.2009) US
12/777,238 10 May 2010 (10.05.2010) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **PRO-TIA LLC** [US/US]; 15025 Brioli Dr, Reno, Nevada 89511 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **CZARNIK, Anthony** [US/US]; 15025 Brioli Dr, Reno, Nevada 89511 (US). **MCKINNEY, Jeffrey** [US/US]; 851 Moraga Road, Lafayette, California 94549 (US).
- (74) Agent: **VANCE, David**; 5467 Hill Top St, Crozet, Virginia 22932 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: ALCOHOLIC COMPOSITIONS HAVING A LOWERED RISK OF ACETALDEHYDEMIA

(57) Abstract: The present invention provides beverages and pharmaceutical compositions containing a deuterated alcohol according to Formula 1, and provides methods for their manufacture and use. The compositions of the invention are expected to ameliorate some of the negative side effects associated with the consumption of alcohol, such as hangover and facial flushing.



COMPOSICIONES ALCOHÓLICAS QUE TIENEN UN RIESGO REDUCIDO DE ACETALDEHIDEMIA

Campo de la Invención

La presente invención se refiere en general a composiciones y métodos que disminuyen los efectos secundarios negativos asociados con el consumo de etanol. Se relaciona más específicamente con bebidas y composiciones farmacéuticas que contienen alcohol deuterizado, y con los usos de las mismas.

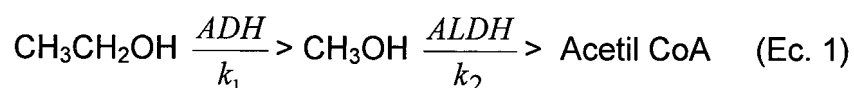
Referencia Cruzada con Solicitudes Relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad bajo la 35 U.S.C. §119(e) de las Solicitudes de Patente Provisionales de E.U. Series Nos. 61/274,875 presentada el 21 de agosto de 2009; No. 61/280,860 presentada el 9 de noviembre de 2009; y 61/283,524 presentada el 4 de diciembre de 2009. La descripción de estas solicitudes se incorpora en la presente mediante la referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El etanol es el principal constituyente psicoactivo en las bebidas alcohólicas, las cuales se consumen usualmente con el propósito específico de experimentar algunos efectos del etanol sobre el sistema nervioso central. Estos efectos disminuyen a través del curso de algunas horas, a medida que el etanol se metaboliza gradualmente por el cuerpo en Acetil CoA, un producto metabólico común y fuente de energía.

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



Puede observarse a partir de la Ecuación 1 que cuando la tasa de la reacción (k_2) catalizada por ALDH no es lo suficientemente alta para estar de acuerdo con la tasa de la deshidrogenación de etanol (k_2) catalizada por ALD, el

acetaldehído se acumulará. Las concentraciones muy altas de acetaldehído *in vivo* (acetaldehidemia) pueden conducir a efectos indeseables tales como complicaciones cardiovasculares, somnolencia, náusea, dolor de cabeza, asma y rubefacción facial, mientras la acetaldehidemia crónica puede conducir a cirrosis y cáncer de esófago. Otro resultado desafortunado de la toxicidad del acetaldehído agudo, muy conocido por los bebedores en abundancia es la resaca. Una persona con una resaca experimentará aturdimiento, fatiga, dolor de cabeza, náusea, dolores musculares, vómito, sensibilidad a la luz brillante, o sensibilidad al ruido, y con más frecuencia una combinación de estos molestos síntomas, durante un periodo de tiempo que típicamente dura de 12 a 36 horas.

Se encuentra bien establecido que el acetaldehído es el culpable de las resacas y en la rubefacción facial inducida por el alcohol, y es el principal sospechoso de cánceres asociados con el alcohol también *vide infra* (Véase más adelante). La acetaldehidemia puede presentarse como resultado del abundante consumo de alcohol, conduciendo a la saturación de la actividad de ALDH, o como resultado del consumo ligero o moderado en presencia de actividad de ADH anormalmente alta o la actividad inadecuada de ALDH ($k_1 \ll k_2$ en la Ecuación 1). Se sabe que los defectos inherentes en ambos sistemas enzimáticos, conducen a síndromes relacionados con la acetaldehidemia. (D.W. Crabb, M. Matsumoto, D. Chang, M. You, *Proc. Nutr. Soc.* **2004**, 63:49-63.)

Por ejemplo, la rubefacción facial relacionada con la acetaldehidemia después de una ligera ingestión de alcohol, o en la administración de composiciones farmacéuticas que contienen etanol, se experimenta por individuos que poseen aldehído deshidrogenasa (ALDH) inactiva o ineficiente. (S. Harada, D.P. Agarwal, H.W. Goedde, *Lancet.* **1981**, 2:982.) La inhibición de ALDH por el fármaco disulfiram crea una sensibilidad en personas que tienen una enzima que de otra manera actúa normalmente. En ambos casos, existe una reducción de k_2 en la Ecuación 1, dando como resultado una falla para desalojar el acetaldehído de la sangre tan rápidamente como se forma, permitiendo su concentración hasta alcanzar niveles tóxicos. Este tipo de sensibilidad a la rubefacción inducida por el alcohol se asocia comúnmente con el alelo *ALDH2*2*; la posesión del cual también

aumenta el riesgo de cáncer de esófago entre los bebedores. (T. Yokoyama *et al.*, *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* **2003**, 12:1227-1233).

Otro medio por el cual el consumo de etanol puede dar como resultado la acetaldemia es por el metabolismo excesivamente rápido de etanol (i.e., al incrementar k_1 en la Ecuación 1). Varios estudios han demostrado que la presencia de los alelos *ALDH2*2*, que codifican para formas hiper-activas de la alcohol deshidrogenasa (W.F. Bosron, T.K. Li, *Hepatology*, **1986** 6:502-510), también contribuyen a la rubefacción por alcohol y a una predisposición al cáncer de esófago (A. Shibuya *et al.*, *Hum. Genet.* **1989**, 82:14-16; T. Takeshita *et al.*, *Hum. Genet.* **1996**, 97:409-413; W.J. Chen *et al.*, *Alcohol. Clin. Exp. Res.* **1998**, 22:1048-1052; A. Yokoyama *et al.*, *Alcohol. Clin. Exp. Res.* **1999**, 23:1705-1710).

Desde la primera cruda, las personas han luchado por encontrar una forma efectiva de tratar las desagradables consecuencias físicas del consumo excesivo de alcohol. El consumo de alcohol adicional se encuentra entre los más antiguos remedios; la expresión "Hair of the dog" (Trago para curar la cruda) se ha atribuido al dramaturgo griego Antífanos del siglo 4º A.C. (E.C. Brewer, Dictionary of Phrase and Fable, (Diccionario de Frases y Fábulas) 1898). Aunque esto puede aliviar temporalmente los síntomas de la acetaldemia y el regreso al alcohol, esto solamente pospone el sufrimiento y probablemente integra el daño. Otra de las mediaciones supuestamente efectivas ha incluido una amplia variedad de alimentos, vitaminas, complementos dietéticos, ejercicios y medicamentos. Se han diseñado y evaluado compuestos propuestos para acomplejar el acetaldehído *in vivo* (ver, e.g., H.T. nagasawa *et al.*, *J. Med. Chem.* 1987, 30: 1373-1378), y un amplio conjunto de "suplementos" y nutrimentos no probados se comercializan al público como tratamientos para la resaca. No obstante la vasta colección de folclor y evidencia anecdótica, ninguno de estos métodos ha demostrado ser efectivo en un ensayo clínico. (M.H. Pittler *et al.*, *BMJ*, **2005**, 331:1515-1518.)

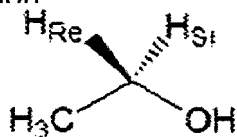
La reacción de rubefacción inducida por el alcohol (algunas veces llamada (Rubefacción Asiática) debido a su ocurrencia relativamente mayor entre los descendientes Asiáticos) es un conjunto de síntomas experimentados por una persona que tiene una anormalidad enzimática relacionada con el metabolismo del

etanol. Cuando una persona afectada consume alcohol, existe una rápida acumulación de acetaldehído en su sistema, debido a una deficiencia de aldehído deshidrogenasa y/o un exceso de la actividad de la alcohol deshidrogenasa. Esta acumulación ocasiona eritema (enrojecimiento debido a la dilatación capilar) de la cara, cuello y hombros de la persona; la persona también puede experimentar náusea, dolor de cabeza, aturdimiento y una frecuencia del pulso incrementada. Las sensaciones son lo suficientemente desagradables que las personas afectadas, frecuentemente se abstienen completamente de ingerirlas y pueden desistir del uso de farmacéuticos que contienen etanol. Los fabricantes de fármacos que desean solucionar este problema han tenido que renunciar a las ventajosas propiedades físicas, bajo costo y seguridad relativa del etanol. Como con las resacas, permanece una necesidad de composiciones y métodos que confiablemente traten los problemas de la rubefacción inducida por el etanol. El efecto del isótopo de deuterio es un fenómeno muy conocido en los campos de la enzimología y los farmacodinámicos. El efecto primario del isótopo puede ser especialmente grande, y la sustitución de deuterio de los hidrógenos enzimáticamente retirados, puede disminuir la tasa del metabolismo de los sustratos *in vivo* por un factor de dos o tres. En particular, se encuentra bien establecido que la apropiada deuterización de un sustrato, al disminuir la tasa de metabolismo, puede reducir la concentración de metabolitos *in vivo*. Un primer y pertinente ejemplo es el efecto de la deuterización del grupo N-metilo de la morfina: el metabolismo *in vivo* se disminuye por un factor de aproximadamente dos, disminuyendo el nivel sanguíneo del metabolito farmacológicamente activo y causando una reducción correspondiente en la potencia analgésica (C. Elison *et al.*, *Science*, **1961**, 1078-1079).

Los fármacos deuterizados han sido el objeto de varias solicitudes de patentes. La Patente de E.U. No. 5,223,269 de Liepins describe métodos y composiciones para tratar la hipertensión. La Patente de E.U. No. 5,838,375 de Furminger describe composiciones farmacéuticas que contienen un agente biológico y D₂O para mejorar la estabilidad del agente. La Patente de E.U. No. 5,895,660 de Hoffmann describe fármacos deuterizados para aplicaciones

transdérmicas. La Patente de E.U. No. 6,376,531 describe fármacos deuterizados para el tratamiento de trastornos psiquiátricos. Los contenidos de estas patentes se incorporan mediante la referencia en este documento en su totalidad, para todo propósito.

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



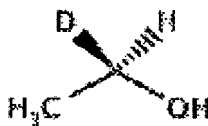
En el curso de la oxidación por una alcohol deshidrogenasa de
15 mamífero, el H_{Re} de etanol se retira estereo-específicamente y se transfiere al cofactor enzimático NAD, con abstracción concurrente del protón de hidroxilo. Esto produce acetaldehído como el producto, en el cual H_{Si} se ha retenido como el hidrógeno aldehídico.

De manera notable, a pesar de miles de años de esfuerzos dirigidos
20 a disminuir los efectos desagradables del exceso de consumo de etanol, y de intentos más recientes por disminuir los problemas asociados con la administración de formulaciones farmacéuticas que contienen etanol, existe aún la necesidad de composiciones y métodos que resuelvan de manera efectiva estos problemas.

25 SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una composición alcohólica, tal como una bebida o una formulación farmacéutica, en donde al menos 5 moles por ciento del etanol en la composición es etanol deuterizado en donde H_{Re} es deuterio, como se muestra en la Fórmula 1.

30



Fórmula 1

Debe entenderse que la Fórmula 1 y en todas las otras estructuras representadas en la presente, cada átomo designado "H" sin un superíndice puede independientemente ser hidrógeno (^1H) o deuterio (^2H). Los términos " ^2H " y "D" se
5 utilizan de manera intercambiable para referirse específicamente a deuterio.

La presente invención también proporciona métodos para incrementar el periodo de tiempo entre el consumo de una bebida alcohólica y llegar a los niveles pico en sangre de etanol, y métodos para retardar el inicio de los síntomas inducidos por etanol asociados con el consumo de bebidas
10 alcohólicas, que comprenden el consumo de una bebida alcohólica que contiene etanol deuterizado. La invención también proporciona métodos para aliviar la acetaldemidemia y sus síntomas, los cuales comprenden el consumo de las bebidas y composiciones farmacéuticas que contienen alcohol de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DELA FIGURA

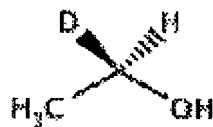
15 Se muestra el curso del tiempo de los niveles de alcohol en sangre en un sujeto humano después de la administración de etanol en una bebida ordinaria ($\blacklozenge$) y 1,1-dideuterioetanol ($\blacksquare$).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención toma ventaja del sorprendente descubrimiento
20 de que la tasa de absorción de etanol administrado oralmente en un sujeto humano se reduce significativamente si el etanol es desuterizado (Figura 1). Las concentraciones pico en sangre de etanol, que normalmente se alcanzan en 20-30 minutos después de la ingestión, se retardan 1-2 horas después de la ingestión, y las concentraciones pico se reducen por 15-20%. (Las bases bioquímicas para
25 esta inesperada sensibilidad al peso molecular no se conocen actualmente). Los niveles pico en sangre de acetaldehído se retardan y reducen también, debido a que la tasa de oxidación por la alcohol deshidrogenasa es una función de la concentración de etanol.

La invención proporciona una composición alcohólica, tal como una
30 bebida o una formulación farmacéutica, en donde al menos 5 moles por ciento del etanol en la composición es etanol deuterizado en donde H_{Re} es deuterio, como se

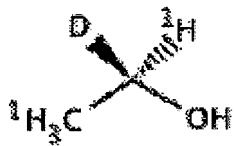
muestra en la Fórmula 1:



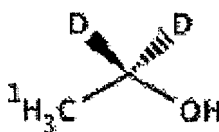
Fórmula 1

5 Como se anotó arriba, cada átomo designado "H" puede ser independientemente hidrógeno (^1H) o (^2H). Los ejemplos específicos de etanoles deuterizados adecuados incluyen, pero no se limitan a etanol-1-D (Fórmula 2), etanol-1,1-D₂ (Fórmula 3), etanol-1,2-D₂ (Fórmula 4), y etanol-D₅ (CD₃CD₂OH). El enantiómero del etanol-1-D ilustrado en la Fórmula 2 puede estar presente en las

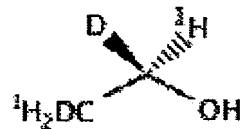
10 composiciones de la invención.



Fórmula 2



Fórmula 3



Fórmula 4

En modalidades sucesivas más preferidas, las composiciones

15 comprenden etanol en donde al menos 15 moles por ciento, 30 moles por ciento, 50 moles por ciento, 75 moles por ciento, o 95 moles por ciento del etanol es un alcohol deuterizado de acuerdo con la Fórmula 1.

En modalidades adicionales, la presente invención también toma ventaja del hecho de que el retiro de H_{Re} del etanol por la alcohol deshidrogenasa

20 se somete a un efecto sustancialmente primario del isótopo de deuterio. Específicamente, el deuterio (^2H) en la posición H_{Re} se retira mediante la alcohol deshidrogenasa de dos a cuatro veces más lentamente que un hidrógeno ligero (^1H). Este efecto se encuentra documentado completamente tanto *in vitro* (B.V. Plapp *et al.*, *J. Biol. Chem.* **1973**, 248:3470; Lundquist *et al.*, *Alcohol Clin Exp. Res.* **1986**, 10(6^o Supl): 69S-72S; J.O. Winberg *et al.*, *Biochem. Mol. Biol. Int.* **1993**, 31:651-658) e *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).

25

Debido al efecto primario del isótopo de deuterio, una persona que

30 tiene una mayor actividad de alcohol deshidrogenasa que la normal, y consecuentemente tiene una propensión a la rubefacción inducida por el alcohol,

al consumir una composición alcohólica de la invención, debe metabolizar el etanol deuterizado de la Fórmula 1 a una tasa significativamente más lenta que el o ella metabolizaría el etanol que tiene una abundancia isotópica natural en H_{Re} . Debido a que el efecto cinético del isótopo produce una disminución de k_1 en la Ecuación 1, la tasa de producción del individuo de acetaldehído *in vivo* se debe cambiar de regreso a la tasa observada en individuos normales. El resultado debe ser un nivel reducido de acetaldehído en el sistema del individuo, con una reducción correspondiente en la severidad de los síntomas de la acetaldemidemia, tales como la resaca y la rubefacción inducida por el alcohol. Entre mayor sea la proporción de deuterio en H_{Re} en el etanol, mayor será la reducción esperada en la concentración de acetaldehído en la sangre. La reducción en los niveles de acetaldehído en la sangre debe ser especialmente pronunciada si la persona puede metabolizar el acetaldehído generado por ADH a una tasa que evite la acumulación del aldehído. El metabolismo del acetaldehído en acetato se lleva a cabo por la aldehído deshidrogenasa (ALDH), y hasta un cierto grado por el citocromo P450. Algunas enzimas de ALDH exhiben un efecto de isótopo de deuterio cuando operan sobre ciertos sustratos, tales como benzaldehídos (M. Scharschmidt *et al.*, *Biochemistry* **1984**, 23:5471-5478) y gliceraldehído-3-fosfato (P.F. Canellas y W. W. Cleland, *Bochemistry* **1991**, 30:8871-8879). Por otra parte, ALDH de hígado de ovejas no mostró efecto del isótopo cuando actuó sobre acetaldehído-1-d (CH_3CDO) (G. J. Hart y F. M. Dickinson, *Biochem. J.* **1978**, 175:899-908), y el ALDH de hígado de caballo no mostró efecto de isótopo cuando actuó sobre propionaldehído-1-d (CH_3CH_2CDO) (R. I. Feldman y H. Weiner, *J. Biol. Chem.* **1972**, 247:267-272). A fin de evitar cualquier reducción posible en la actividad del ALDH, puede ser deseable tener poco o ningún deuterio en H_{Si} en el compuesto de la Fórmula 1, y correspondientemente poca o ninguna producción de CH_3CDO . Sin embargo, debe entenderse que disminuir la concentración de acetaldehído *in vivo* al proporcionar deuterio en H_{Re} de etanol, mediante los métodos de la presente invención, debe reducir los síntomas de la acetaldemidemia independientemente de la composición isotópica de H_{Si} .

Se apreciará que aún en individuos que *no* sufren de una

anormalidad enzimática, el consumo de las composiciones de la invención en lugar del equivalente de las bebidas y formulaciones farmacéuticas de la técnica anterior, debe aún conducir a una más lenta formación de acetaldehído *in vivo*, con la concomitante reducción de los síntomas de la acetaldhidemia. El

5 metabolismo más lento del alcohol deuterizado de la invención, en combinación con el periodo prolongado de la concentración pico de alcohol en sangre, debe reducir la cantidad de alcohol necesario para producir un efecto psicofarmacológico dado. Las bebidas de la presente invención, por consiguiente, pueden elaborarse con un menor contenido de alcohol que las bebidas de la

10 técnica anterior sin que se perciba por los consumidores como “más débil” o menos potente, y deben producir un efecto más consistente y prolongado con un menor efecto inicial pronunciado. En particular las bebidas de la invención, pueden consumirse en un estómago vacío, con menos riesgo de un repentino inicio de ebriedad.

15 De manera inversa, las composiciones farmacéuticas pueden producirse teniendo mayores concentraciones de etanol y mayor potencia del solvente que las composiciones de la técnica anterior, sin un incremento en los efectos secundarios inducidos por el acetaldehído. La mayor potencia del solvente permite la producción de formulaciones más concentradas, con los concomitantes

20 ahorros y conveniencia.

La presente invención proporciona así, métodos para evitar, o reducir la severidad de la acetaldhidemia, la resaca y la rubefacción facial inducida por etanol, al proporcionar y consumir las bebidas y composiciones farmacéuticas alcohólicas de la invención.

25 La presente invención también proporciona un método para elaborar una bebida alcohólica. El método comprende la etapa de agregar a la bebida un alcohol deuterizado de acuerdo con la Fórmula 1, en una cantidad suficiente para producir una bebida alcohólica que comprende agua y etanol en donde al menos 5 moles por ciento del etanol es un alcohol deuterizado de acuerdo con la Fórmula

30 1. En modalidades adicionales, el alcohol deuterizado de acuerdo con la Fórmula 1 se agrega en una cantidad suficiente para producir una bebida alcohólica que

comprende agua y etanol en donde al menos 15 moles por ciento, 30 moles por ciento, 50 moles por ciento, 75 moles por ciento, o 95 moles por ciento del etanol es un alcohol deuterizado de acuerdo con la Fórmula 1.

La presente invención también proporciona un método para elaborar una composición farmacéutica alcohólica. El método comprende la etapa de combinar un ingrediente farmacéutico activo (API) con un alcohol deuterizado de acuerdo con la Fórmula 1, en una cantidad suficiente para producir una composición en donde al menos 5 moles por ciento del etanol en la composición es un alcohol deuterizado de acuerdo con la Fórmula 1. En modalidades adicionales, el alcohol deuterizado de acuerdo con la fórmula 1 se combina en una cantidad suficiente para producir una composición en donde al menos 15 moles por ciento, 30 moles por ciento, 50 moles por ciento, 75 moles por ciento, o 95 moles por ciento del etanol en la composición es un alcohol deuterizado de acuerdo con la Fórmula 1. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden introducirse o mezclarse con el etanol deuterizado y o el API, antes o después de la etapa de combinación.

En el presente documento, el uso de "H" se refiere al género de los átomos de hidrógeno, de cualquier composición isotópica, *i.e.*, ^1H , ^2H , o cualquier combinación de las mismas en cualquier posición. El uso de "D" o " ^2H " se refiere específicamente al isótopo de deuterio. Las proporciones descritas en la presente por porcentajes, son porcentajes por peso a menos que se indique de otra manera.

"Alcohol" se refiere a etanol.

"Alcopop" se refiere a ciertas bebidas alcohólicas saborizadas, incluyendo: bebidas de malta en las cuales se han agregado varios jugos de frutas u otros saborizantes; bebidas que contienen vino en las cuales se han agregado ingredientes tales como jugos de fruta u otros saborizantes (*e.g.*, wine coolers); y bebidas que contienen alcohol destilado e ingredientes agregados tales como jugos de frutas u otros saborizantes.

"Casi sake" se refiere al sake infundido con sabores frutales. Un ejemplo de "casi sake" es sake saborizado con Hana producido por Takara Sake.

“Awamori” se refiere a un licor fuerte destilada derivada del arroz de grano largo que típicamente se elabora en Okinawa.

“Baijiu” se refiere a un licor fuerte destilado elaborado de sorgo, trigo o arroz glutinoso. Típicamente tiene un contenido de alcohol de aproximadamente 60%.

“Cerveza” se refiere a una bebida alcohólica producida por el braceaje y fermentación de almidones, que se derivan principalmente de granos de cereal (e.g., cebada, trigo, maíz y arroz malteados). El contenido de alcohol de la cerveza típicamente varía de uno por ciento hasta seis por ciento.

“Bebida alcohólica” se refiere a un líquido adecuado para el consumo humano, que contiene etanol, agua y al menos un componente adicional, que es un edulcorante, odorante, o saborizante, o un congénere derivado de las composiciones de braceaje o fermentación a partir de las cuales se produce la bebida. La cantidad de etanol es al menos de 1% por peso. En diversas otras modalidades de la invención, la cantidad de etanol es de al menos 2%, 5%, 10%, 20%, o 40% por peso. El “alcohol deuterizado”, en el contexto de este documento, se refiere a etanol que tiene al menos un átomo de deuterio y que corresponde a la Fórmula 1. Los alcoholes deuterizados son artículos de comercio vendidos por proveedores tales como CDN Isotopes, Inc., Pointe-Claire, Québec, Canadá, y los métodos para elaborar tales compuestos son muy conocidos por los expertos en la materia. Se conoce el etanol estereo-específicamente deuterizado en la posición H_{Re} (ver Damgaard *et al.*, *Biochemistry*, **1981** 20:5662-9 y referencias en la misma), mientras que el etanol-1-d racémico se obtiene fácilmente mediante la reducción de acetaldehído con BD_3 o $NaBD_4$. Las reacciones de intercambio hidrógeno-deuterio no específicas se refieren y/o se tratan en la Patente de E. U. No. 7,517,990, la cual se incorpora mediante la referencia en este documento en su totalidad para todo propósito, y particularmente para el propósito de exponer los métodos de la incorporación de deuterio. La hidrogenación de un vinil éster (e.g., vinil acetato) con gas D_2 , seguida por hidrólisis, proporcionará etanol-1,2- d_2 que tiene al menos 50% D en la posición H_{Re} ; la proporción de D en esta posición puede elevarse, si se desea, mediante el uso de un catalizador de hidrogenación

asimétrico. (Ver, e.g., G. J. Clarkson *et al.*, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, 15:1787-1792).

“Anormalidad enzimática” en el contexto del metabolismo del etanol se refiere ya sea a un nivel disminuido de la aldehído deshidrogenasa o a un nivel incrementado de la actividad de la alcohol deshidrogenasa, o a ambos, lo cual da como resultado niveles mayores a los normales de acetaldehído en el cuerpo de una persona afectada. Aunque esto es más comúnmente el resultado de variantes alélicas en los genes que codifican para las enzimas, se abarcan otras causas (e.g., mala regulación de la expresión genética) por la presente invención.

Las referencias en la presente a métodos para “evitar” o “reducir la severidad” de los síntomas de la acetaldhidemia deben entenderse como referidos a la anulación o reducción en relación con los síntomas que se experimentarían con una dosis equivalente de una composición no deuterizada.

“Subproducto de fermentación” se refiere a compuestos no de etanol producidos como resultado de la fermentación de almidón.

“Han” se refiere a un licor elaborado de vodka de cebada que se ha destilado y mezclado múltiples veces con arroz descortezado. Este no se diluye con agua.

“Composición farmacéutica” se refiere a una composición líquida, adecuada para su administración a humanos, que comprende un ingrediente farmacéuticamente activo, etanol y opcionalmente agua y/u otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

“Sake” se refiere a una bebida a base de alcohol producida mediante múltiple fermentación paralela de arroz descortezado. Existen dos tipos básicos de sake: *futsu-shu*, que frecuentemente es referido como “sake ordinario”; y *tokutei meisho-shu*, que es un sake de primera calidad frecuentemente referido como “sake de denominación especial”. El *Honjozo-shu*, *Junmai-shu* y *Ginjo-shu* son categorías de sake de primera calidad. *Honjozo-shu*, incluye una etapa de procesamiento de agregar una ligera cantidad de alcohol de cerveza al sake antes de prensar. El *Junmai-shu*, o “sake de arroz puro”, se elabora simplemente de arroz, agua y moho koji (*Aspergillus oryzae*); no se incluye levadura de cerveza u

otros aditivos en el proceso de producción. El *Ginjo-shu* se elabora de arroz que ha sido descortezado al 60% o menos de su peso original.

“shochu” se refiere a un licor fuerte destilado elaborado de cebada, papas dulces, azúcar de caña o arroz. Típicamente tiene un contenido de alcohol
5 de 25% o más.

“Soju” se refiere a un licor fuerte destilado tradicionalmente elaborado de arroz con un contenido de alcohol que varía de 25% a 45%. En algunas variantes, el proceso de elaboración incluye la fermentación de las papas, la cebada, el trigo, las papas dulces o tapioca en lugar de arroz.

10 “Licor fuerte” se refiere a bebidas alcohólicas producidas mediante la fermentación de almidones y la subsecuente destilación. Los almidones comúnmente se derivan de una variedad de fuentes naturales (e.g., agave, papas, remolachas, un grano de cereal malteado), y los licores fuertes típicamente tienen un contenido de alcohol mayor a veinte por ciento. El término abarca licores
15 fuertes destilados tales como vodka, ginebra, whisky, whisky de centeno, coñac, brandy, bourbon, ron, tequila y lo similar.

“Vino” se refiere a una bebida alcohólica producida por la fermentación de azúcares y almidones, principalmente derivados de frutas (e.g., uvas). El contenido de alcohol del vino típicamente varía de nueve por ciento a
20 dieciséis por ciento. Los vinos fortificados, que tienen mayor contenido de alcohol también se abarcan dentro del término.

Composiciones

Las composiciones de la presente invención son bebidas y formulaciones farmacéuticas que comprenden un alcohol deuterizado de acuerdo
25 con la Fórmula 1. Típicamente, las composiciones comprenden entre 0.25 por ciento y 60.0 por ciento por peso del alcohol deuterizado..

En donde la bebida es un alcopop, típicamente comprende entre 0.25 por ciento y 20.0 por ciento del alcohol deuterizado. Frecuentemente la bebida comprende entre 0.5 por ciento y 15.0 por ciento del alcohol deuterizado. En
30 casos específicos, la bebida puede comprender cualquiera de los siguientes rangos de alcohol deuterizado: de 1.0 por ciento hasta 15.0 por ciento; de 2.0 por

5 ciento hasta 15.0 por ciento; de 3.0 por ciento hasta 15.0 por ciento; de 4.0 por ciento hasta 15.0 por ciento; de 4.0 por ciento hasta 14.0 por ciento; de 4.0 por ciento hasta 13.0 por ciento; de 4.0 por ciento hasta 12.0 por ciento; de 4.0 por ciento hasta 11.0 por ciento; de 4.0 por ciento hasta 10.0 por ciento; de 4.0 por ciento hasta 9.0 por ciento; y de 4.0 por ciento hasta 8.0 por ciento.

10 En donde la bebida es cerveza, típicamente comprende entre 0.25 por ciento y 15.0 por ciento del alcohol deuterizado. Frecuentemente la bebida comprende entre 0.5 por ciento y 12.0 por ciento del alcohol deuterizado. En casos específicos, la bebida puede comprender cualquiera de los siguientes rangos de alcohol deuterizado: de 1.0 por ciento y 12.0 por ciento; de 2.0 por ciento y 12.0 por ciento; de 3.0 por ciento y 12.0 por ciento; de 3.0 por ciento y 11.0 por ciento; de 3.0 por ciento y 10.0 por ciento; de 3.0 por ciento y 9.0 por ciento; de 3.0 por ciento y 8.0 por ciento; de 3.0 por ciento y 7.0 por ciento y de 3.0 por ciento y 6.0 por ciento.

15 En donde la bebida es vino, típicamente comprende entre 0.25 por ciento y 15.0 por ciento del alcohol deuterizado. Frecuentemente la bebida comprende entre 0.5 por ciento y 12.0 por ciento del alcohol deuterizado. En casos específicos, la bebida puede comprender cualquiera de los siguientes rangos de alcohol deuterizado: de 1.0 por ciento y 12.0 por ciento; de 2.0 por ciento y 12.0 por ciento; de 3.0 por ciento y 12.0 por ciento; de 4.0 por ciento y 12.0 por ciento; de 5.0 por ciento y 12.0 por ciento; de 6.0 por ciento y 12.0 por ciento; de 3.0 por ciento y 11.0 por ciento; de 3.0 por ciento y 10.0 por ciento; de 3.0 por ciento y 9.0 por ciento; de 3.0 por ciento y 8.0 por ciento; de 3.0 por ciento y 7.0 por ciento y de 3.0 por ciento y 6.0 por ciento.

25 En donde la bebida es un licor fuerte, típicamente comprende entre 20.0 por ciento y 60.0 por ciento del alcohol deuterizado. Frecuentemente la bebida comprende entre 25.0 por ciento y 50.0 por ciento del alcohol deuterizado. En casos específicos, la bebida puede comprender cualquiera de los siguientes rangos de alcohol deuterizado: de 20.0 por ciento a 50.0 por ciento; de 20.0 por ciento a 45.0 por ciento; de 20.0 por ciento a 40.0 por ciento; de 20.0 por ciento a 35.0 por ciento; y de 20.0 por ciento a 30.0 por ciento.

30

En donde la bebida es sake, típicamente comprende entre 0.25 por ciento y 20.0 por ciento del alcohol deuterizado. Frecuentemente la bebida comprende entre 0.25 por ciento y 17.5 por ciento del alcohol deuterizado. En ciertos casos, la bebida puede comprender cualquiera de los siguientes rangos de alcohol deuterizado: de 1.0 por ciento a 15.0 por ciento; de 1.0 por ciento a 12.5 por ciento; de 1.5 por ciento a 10.0 por ciento; de 2.0 por ciento a 10.0 por ciento; y de 2.5 por ciento a 10.0 por ciento.

En donde la bebida es awamori, típicamente comprende entre 0.25 por ciento y 35.0 por ciento del alcohol deuterizado. Frecuentemente la bebida comprende entre 0.25 por ciento y 30.0 por ciento del alcohol deuterizado. En ciertos casos, la bebida puede comprender cualquiera de los siguientes rangos de alcohol deuterizado: de 1.0 por ciento hasta 27.5 por ciento; de 1.5 por ciento hasta 25.0 por ciento; de 2.0 por ciento hasta 20.0 por ciento; de 2.5 por ciento hasta 17.5 por ciento; y de 2.5 por ciento hasta 15.0 por ciento.

En donde la bebida es baijiu, típicamente comprende entre 0.25 por ciento y 65.0 por ciento del alcohol deuterizado. Frecuentemente la bebida comprende entre 0.25 por ciento y 60.0 por ciento del alcohol deuterizado. En casos específicos, la bebida puede comprender cualquiera de los siguientes rangos de alcohol deuterizado: de 1.0 por ciento hasta 55.0 por ciento; de 1.5 por ciento hasta 50.0 por ciento; de 2.0 por ciento hasta 45.0 por ciento; de 2.5 por ciento hasta 40.0 por ciento; de 3.0 por ciento hasta 35.0 por ciento; y de 3.5 por ciento hasta 30.0 por ciento.

En donde la bebida es Han, típicamente comprende entre 0.25 por ciento y 55.0 por ciento del alcohol deuterizado. Frecuentemente la bebida comprende entre 0.25 por ciento y 50.0 por ciento del alcohol deuterizado. En casos específicos, la bebida puede comprender cualquiera de los siguientes rangos de alcohol deuterizado: de 1.0 por ciento hasta 45.0 por ciento; de 1.5 por ciento hasta 40.0 por ciento; de 2.0 por ciento hasta 35.0 por ciento; de 2.5 por ciento hasta 30.0 por ciento; y de 3.0 por ciento hasta 25.0 por ciento.

En donde la bebida es Shochu, típicamente comprende entre 0.25 por ciento y 35.0 por ciento del alcohol deuterizado. Frecuentemente la bebida

comprende entre 0.25 por ciento y 30.0 por ciento del alcohol deuterizado. En casos específicos, la bebida puede comprender cualquiera de los siguientes rangos de alcohol deuterizado: de 1.0 por ciento hasta 25.0 por ciento; de 1.5 por ciento hasta 22.5 por ciento; de 2.0 por ciento hasta 20.0 por ciento; de 2.5 por
5 ciento hasta 17.5.0 por ciento; de 3.0 por ciento hasta 15.0 por ciento y de 3.5 por ciento hasta 12.5 por ciento.

En donde la bebida es Soju, típicamente comprende entre 0.25 por ciento y 50.0 por ciento del alcohol deuterizado. Frecuentemente la bebida comprende entre 0.25 por ciento y 45.0 por ciento del alcohol deuterizado. En
10 casos específicos, la bebida puede comprender cualquiera de los siguientes rangos de alcohol deuterizado: de 1.0 por ciento hasta 40.0 por ciento; de 1.5 por ciento hasta 35.0 por ciento; de 2.0 por ciento hasta 30.0 por ciento; de 2.5 por ciento hasta 25.0 por ciento; y de 3.0 por ciento hasta 20.0 por ciento.

En donde la bebida es casi sake, típicamente comprende entre 0.25
15 por ciento y 12.0 por ciento del alcohol deuterizado. Frecuentemente la bebida comprende entre 0.25 por ciento y 11.0 por ciento del alcohol deuterizado. En casos específicos, la bebida puede comprender cualquiera de los siguientes rangos de alcohol deuterizado: de 1.0 por ciento hasta 10.0 por ciento; de 1.5 por ciento hasta 9.0 por ciento; de 2.0 por ciento hasta 8.0 por ciento; de 2.5 por ciento
20 hasta 7.5 por ciento; de 3.0 por ciento hasta 7.0 por ciento y de 3.5 por ciento hasta 6.0 por ciento.

Las diversas bebidas incluyen mezclas de etanol no deuterizado y un etanol deuterizado de la Fórmula 1, comúnmente en proporciones que varían de 1/10 a 10/1. El etanol no deuterizado puede obtenerse, por ejemplo a partir de
25 composiciones derivadas de la fermentación, braceaje y fermentación, y/o fermentación y destilación subsecuente.

Por ejemplo en donde la bebida es un alcopop que contiene etanol tanto no deuterizado como deuterizado, los ejemplos no limitantes de proporciones de mezcla de alcohol deuterizado a no deuterizado, por peso, incluyen: 1/10; 1/9;
30 1/8; 1/7; 1/6; 1/5; 1/4; 1/3; 1/2; 1/1; 2/1; 3/1; 4/1; 5/1; 6/1; 7/1; 8/1; 9/1; y 10/1.

En donde la bebida es cerveza que contiene etanol tanto deuterizado

como no deuterizado, los ejemplos no limitantes de proporciones en peso de mezcla de alcohol deuterizado a no deuterizado, incluyen: 1/10; 1/9; 1/8; 1/7; 1/6; 1/5; 1/4; 1/3; 1/2; 1/1; 2/1; 3/1; 4/1; 5/1; 6/1; 7/1; 8/1; 9/1; y 10/1.

5 En donde la bebida es vino que contiene etanol tanto deuterizado como no deuterizado, los ejemplos no limitantes de proporciones en peso de mezcla de alcohol deuterizado a no deuterizado, incluyen: 1/10; 1/9; 1/8; 1/7; 1/6; 1/5; 1/4; 1/3; 1/2; 1/1; 2/1; 3/1; 4/1; 5/1; 6/1; 7/1; 8/1; 9/1; y 10/1.

10 En donde la bebida es licor fuerte que contiene etanol tanto deuterizado como no deuterizado, los ejemplos no limitantes de proporciones en peso de mezcla de alcohol deuterizado a no deuterizado, incluyen: 1/10; 1/9; 1/8; 1/7; 1/6; 1/5; 1/4; 1/3; 1/2; 1/1; 2/1; 3/1; 4/1; 5/1; 6/1; 7/1; 8/1; 9/1; y 10/1.

15 En donde la bebida es sake que contiene etanol tanto deuterizado como no deuterizado, los ejemplos no limitantes de proporciones en peso de mezcla de alcohol deuterizado a no deuterizado, incluyen: 1/10; 1/9; 1/8; 1/7; 1/6; 1/5; 1/4; 1/3; 1/2; 1/1; 2/1; 3/1; 4/1; 5/1; 6/1; 7/1; 8/1; 9/1; y 10/1.

20 En donde la bebida es awamori que contiene etanol tanto deuterizado como no deuterizado, los ejemplos no limitantes de proporciones en peso de mezcla de alcohol deuterizado a no deuterizado, incluyen: 1/10; 1/9; 1/8; 1/7; 1/6; 1/5; 1/4; 1/3; 1/2; 1/1; 2/1; 3/1; 4/1; 5/1; 6/1; 7/1; 8/1; 9/1; y 10/1.

25 En donde la bebida es baijiu que contiene etanol tanto deuterizado como no deuterizado, los ejemplos no limitantes de proporciones en peso de mezcla de alcohol deuterizado a no deuterizado, incluyen: 1/10; 1/9; 1/8; 1/7; 1/6; 1/5; 1/4; 1/3; 1/2; 1/1; 2/1; 3/1; 4/1; 5/1; 6/1; 7/1; 8/1; 9/1; y 10/1.

30 En donde la bebida es Han que contiene etanol tanto deuterizado como no deuterizado, los ejemplos no limitantes de proporciones en peso de mezcla de alcohol deuterizado a no deuterizado, incluyen: 1/10; 1/9; 1/8; 1/7; 1/6; 1/5; 1/4; 1/3; 1/2; 1/1; 2/1; 3/1; 4/1; 5/1; 6/1; 7/1; 8/1; 9/1; y 10/1.

En donde la bebida es Shochu que contiene etanol tanto deuterizado como no deuterizado, los ejemplos no limitantes de proporciones en peso de mezcla de alcohol deuterizado a no deuterizado, incluyen: 1/10; 1/9; 1/8; 1/7; 1/6; 1/5; 1/4; 1/3; 1/2; 1/1; 2/1; 3/1; 4/1; 5/1; 6/1; 7/1; 8/1; 9/1; y 10/1.

En donde la bebida es Soju que contiene etanol tanto deuterizado como no deuterizado, los ejemplos no limitantes de proporciones en peso de mezcla de alcohol deuterizado a no deuterizado, incluyen: 1/10; 1/9; 1/8; 1/7; 1/6; 1/5; 1/4; 1/3; 1/2; 1/1; 2/1; 3/1; 4/1; 5/1; 6/1; 7/1; 8/1; 9/1; y 10/1.

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

EJEMPLOS

10 A manera de ilustración, se proporcionan abajo ejemplos representativos de diversas bebidas de acuerdo con la presente invención.

Ejemplo 1

Tipo de bebida: alcopop

15 Contenido total de etanol (deuterizado y no deuterizado): 4.0 por ciento hasta 8.0 por ciento.

Porcentaje de etanol deuterizado: 100 por ciento

Porcentaje de etanol no deuterizado: 0 por ciento

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

Ejemplo 2

20 Tipo de bebida: alcopop

Contenido total de etanol (deuterizado y no deuterizado): 4.0 por ciento hasta 8.0 por ciento.

Porcentaje de etanol deuterizado: 90 por ciento

Porcentaje de etanol no deuterizado: 10 por ciento

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

Ejemplo 3

Tipo de bebida: alcopop

Contenido total de etanol (deuterizado y no deuterizado): 4.0 por ciento hasta 8.0 por ciento.

30 Porcentaje de etanol deuterizado: 80 por ciento

Porcentaje de etanol no deuterizado: 20 por ciento

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

Ejemplo 4

Tipo de bebida: alcopop

5 Contenido total de etanol (deuterizado y no deuterizado): 4.0 por ciento hasta 8.0 por ciento.

Porcentaje de etanol deuterizado: 70 por ciento

Porcentaje de etanol no deuterizado: 30 por ciento

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

Ejemplo 5

10 Tipo de bebida: alcopop

Contenido total de etanol (deuterizado y no deuterizado): 4.0 por ciento hasta 8.0 por ciento.

Porcentaje de etanol deuterizado: 60 por ciento

Porcentaje de etanol no deuterizado: 40 por ciento

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

Ejemplo 6

Tipo de bebida: alcopop

Contenido total de etanol (deuterizado y no deuterizado): 4.0 por ciento hasta 8.0 por ciento.

20 Porcentaje de etanol deuterizado: 50 por ciento

Porcentaje de etanol no deuterizado: 50 por ciento

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

Ejemplo 7

Tipo de bebida: alcopop

25 Contenido total de etanol (deuterizado y no deuterizado): 4.0 por ciento hasta 8.0 por ciento.

Porcentaje de etanol deuterizado: 40 por ciento

Porcentaje de etanol no deuterizado: 60 por ciento

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

30 Ejemplo 8

Tipo de bebida: alcopop

Contenido total de etanol (deuterizado y no deuterizado): 4.0 por ciento hasta 8.0 por ciento.

Porcentaje de etanol deuterizado: 30 por ciento

Porcentaje de etanol no deuterizado: 70 por ciento

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

Ejemplo 9

Tipo de bebida: alcopop

Contenido total de etanol (deuterizado y no deuterizado): 4.0 por ciento hasta 8.0 por ciento.

10 Porcentaje de etanol deuterizado: 20 por ciento

Porcentaje de etanol no deuterizado: 80 por ciento

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

Ejemplo 10

Tipo de bebida: alcopop

15 Contenido total de etanol (deuterizado y no deuterizado): 4.0 por ciento hasta 8.0 por ciento.

Porcentaje de etanol deuterizado: 10 por ciento

Porcentaje de etanol no deuterizado: 90 por ciento

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

20 Ejemplo 11

Composición farmacéutica: Aromatic Elixir, U.S.P

Contenido total de etanol (deuterizado y no deuterizado): 22 por ciento.

Porcentaje de etanol deuterizado: 90 por ciento

25 Porcentaje de etanol no deuterizado: 10 por ciento

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

A manera de ejemplo, las siguientes composiciones farmacéuticas pueden prepararse sustancialmente como se conoce actualmente en la técnica, pero con la sustitución del etanol deuterizado de la Fórmula 1 de un 50% hasta un 100% del etanol total en la composición:

30

	Marca	API	Contenido de Etanol (%)
	Anbesol™	Benzocaína (20%)	70
	Asbron G™Elixir	Guaifenesina (6.7 mg/ml) Glicinato de teofilina (20 mg/ml)	15
5	Diphenhydramine Elixir	difenidramina HCl (2.5 mg/ml)	14
	Bronkolixir™	sulfato de efedrina (2.4 mg/ml) guaifenesina (10 mg/ml) fenobarbital (0.8 mg/ml) teofilina (3 mg/ml) maleato de clorfeniramina (0.2 mg/ml)	19
10	Choedyl™ Elixir	oxtrifilina (20 mg/ml)	20
	CONTACT™ Nighttime	acetaminofén (33 mg/ml) maleato de clorfeniramina (.13 mg/ml) dextrometorfan HBr (1 mg/ml) seudoefedrina HCl (2 mg/ml)	25
	Donnatal™ Elixir	fenobarbital (3 mg/ml) sulfato de hiosciamina (21 ug/ml) sulfato de atropina (3.9 ug/ml) escopolamina HBr (1.3 ug/ml)	23
15	Elixophyllin™ Elixir	teofilina (5.3 mg/ml)	20
	Lasix™ Oral Solution	furosemida (10 mg/ml)	11.5
	Lomotil™ Liquid	difenoxilato HCl (5 mg/ml) sulfato de atropina (5 ug/ml)	15
20	Lufyllin™ Elixir	difilina (10.7 mg/ml)	20
	Nicotinex™	niacina (10 mg/ml)	14
	Marca	API	Contenido de Etanol (%)
25	Nucofed™; Tussar™ SF	fosfato de codeína (2 mg/ml) seudoefedrina HCl (6 mg/ml) guaifenesina (20 mg/ml)	12.5
	Organidin™ Elixir	guaifenesina (40 mg/ml) dextrometorfan HBr (4 mg/ml)	22
	Phenobarbital Elixir	fenobarbital (3 mg/ml)	13.5
30	Prolixin™ Elixir	flufenacina HCl (0.5 mg/ml)	14
	Robitussin™ Night Relief	acetaminofen (22 mg/ml) dextrometorfano HBr (1 mg/ml) seudoefedrina HCl (2 mg/ml) maleato de pirilamina (1.7 mg/ml)	25
	Sandimmune™ Oral	ciclosporina (100 mg/ml)	12.5
	Sominex™ Liquid	difenhidramina HCl (12.5 mg/ml)	10

5

10

Métodos

La presente invención proporciona un método para elaborar una bebida alcohólica. El método comprende la etapa de agregar a una bebida alcohólica, no alcohólica o reducida de alcohol, un alcohol deuterizado de acuerdo con la Fórmula 1, en una cantidad suficiente para producir una bebida que comprende agua y etanol, en donde al menos 5 moles por ciento del etanol es un alcohol deuterizado de acuerdo con la Fórmula 1. En otra modalidad, se agrega un alcohol deuterizado de acuerdo con la Fórmula 1 en una cantidad suficiente para producir una bebida que comprende agua y etanol, en donde al menos 15 moles por ciento del etanol es un alcohol deuterizado de acuerdo con la Fórmula 1. En otra modalidad, se agrega un alcohol deuterizado de acuerdo con la Fórmula 1 en una cantidad suficiente para producir una bebida que comprende agua y etanol en donde al menos 30 moles por ciento del etanol es un alcohol deuterizado de acuerdo con la Fórmula 1. En otra modalidad, se agrega un alcohol deuterizado de acuerdo con la Fórmula 1 en una cantidad suficiente para producir una bebida que comprende agua y etanol en donde entre 50 y 100 moles por ciento del etanol es un alcohol deuterizado de acuerdo con la Fórmula 1.

La presente invención proporciona también un método para elaborar una composición farmacéutica alcohólica. El método comprende la etapa de agregar a un ingrediente farmacéutico activo un alcohol deuterizado de acuerdo con la Fórmula 1, en una cantidad suficiente para producir, después que se han

incorporado todos los otros ingredientes, una composición farmacéutica en donde al menos 5 moles por ciento del etanol en la composición es un alcohol deuterizado de acuerdo con la Fórmula 1. En otra modalidad, se agrega un alcohol deuterizado de acuerdo con la Fórmula 1 en una cantidad suficiente para producir una composición farmacéutica en donde al menos 15 moles por ciento del etanol en la composición es un alcohol deuterizado de acuerdo con la Fórmula 1. En otra modalidad, se agrega un alcohol deuterizado de acuerdo con la Fórmula 1 en una cantidad suficiente para producir una composición farmacéutica en donde al menos 30 moles por ciento del etanol en la composición es un alcohol deuterizado de acuerdo con la Fórmula 1. En otra modalidad, se agrega un alcohol deuterizado de acuerdo con la Fórmula 1 en una cantidad suficiente para producir una composición farmacéutica en donde entre 50 y 100 moles por ciento del etanol en la composición es un alcohol deuterizado de acuerdo con la Fórmula 1.

Los profesionales de la presente invención apreciarán que los beneficios de incrementar la fracción de moles del etanol deuterizado se obtendrán a un mayor costo de manera correspondiente, y que el uso ventajoso de la invención en productos vendidos comercialmente ocasionará una relación entre beneficios y costos.

Las bebidas de acuerdo con la presente invención se elaboran típicamente al agregar uno o más de los alcoholes deuterizados a otros ingredientes. En el caso del Ejemplo 6 de arriba, por ejemplo, se pueden mezclar juntas las cantidades adecuadas de jugo de fruta, agua, azúcar y etanol no deuterizado (e.g., licor de malta o vodka), seguido por la adición de la cantidad correcta de alcohol deuterizado necesario para llegar a una bebida que contiene 4 por ciento hasta 8 por ciento de etanol, con 50 por ciento de etanol siendo alcohol deuterizado.

Las bebidas de cerveza y vino se elaboran típicamente al agregar una cantidad adecuada del alcohol deuterizado de la Fórmula 1 a ya sea cerveza o vino que tiene un contenido reducido de alcohol. Por ejemplo, si se desea una cerveza que tenga 6 por ciento de contenido de etanol, se puede obtener una

cerveza reducida de alcohol (e.g., conteniendo la cerveza 3.2% de etanol no deuterizado) o una cerveza no alcohólica, y agregar una cantidad de etanol deuterizado de tal manera que todo el contenido de etanol (i.e., deuterizado más no deuterizado) sea de 6 por ciento.

5 Los licores fuertes se encuentran disponibles con una variedad de contenidos de alcohol. Como con la cerveza y el vino, se puede hacer una bebida de licor fuerte de acuerdo con la presente invención al agregar etanol deuterizado a un licor fuerte que tenga menos de la cantidad deseada de etanol – e.g., agregar etanol deuterizado de tal manera que se incremente todo el contenido de alcohol
10 de un licor fuerte desde un 20 por ciento de etanol (no deuterizado) hasta un 40 por ciento.

Las bebidas sake, awamori, baijiu, han, shochu, soju y “casi sake” de acuerdo con la presente invención se elaboran preferentemente al agregar una cantidad adecuada de un alcohol deuterizado de la Fórmula 1 a una versión
15 reducida de alcohol de la bebida. Por ejemplo, si se desea un sake que tenga 15 por ciento de contenido de etanol, se puede obtener un sake reducido de alcohol y agregar una cantidad de etanol deuterizado de acuerdo con la Fórmula 1 de tal manera que todo el contenido de etanol (deuterizado más no deuterizado) sea del 15 por ciento. Ejemplos de sakes reducidos de alcohol adecuados incluyen, pero
20 no se limitan a sakes espumosos tales como POOCHI POOCHI™ (Junmai Sparkling Sake, Suehiro Sake Brewery (Tohoku, Fukushima), contenido de alcohol 7.5%), TANZAN JAPON™ (Junmai Sparkling Sake, Tanzan Shuzo (Kinki, Kyoto), contenido de alcohol 8.0%). HANA AWAKA™ (Junmai Sparkling Sake, Ozeki Corporation (Kinki, Hyogo), contenido de alcohol 7.0%) y SAWASAWA™ (Junmai
25 Sparkling Sake, Choryo (Kinki, Nara), contenido de alcohol 8.0-9.0%).

Los métodos para elaborar cerveza y vino reducidos de alcohol se conocen bien por los de experiencia ordinaria en la materia. Las cervezas no alcohólicas y “ligeras” en particular, son artículos de comercio muy conocidos. Una descripción detallada para la producción de cerveza baja en alcohol se
30 presenta en la Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2007116801 y las referencias en la misma; una descripción con respecto a la producción de vino

bajo en alcohol aparece en la Pat. de E.U. No. 4,681,767 y las referencias en la misma. Ambos de estos documentos de patente se incorporan mediante la referencia en este documento en su totalidad, para todo propósito.

Los métodos para elaborar sake reducido de alcohol se conocen bien por los de experiencia ordinaria en la materia. Una descripción relacionada con la producción de sake bajo en alcohol se presenta en (Development of Low Alcohol Sake) "Desarrollo de Sake Bajo en Alcohol" Onko Chishin, 2004, pp 58-62.

Un método para producir bebidas bajas en alcohol que tiene aplicabilidad general se trata en la Patente de E.U. No. 4,612,196 ("Preparation of Low Alcohol Beverages by Reverse Osmosis") ("Preparación de Bebidas Bajas en Alcohol Mediante Osmosis Inversa"), la cual se incorpora en su totalidad mediante la referencia en este documento, para todo propósito.

La presente invención proporciona un método para reducir la severidad de una resaca en una persona a quien el profesional ha servido bebidas alcohólicas. El método comprende proporcionar a esa persona una bebida alcohólica que comprende agua y etanol, en donde al menos 5 moles por ciento del etanol es un alcohol deuterizado de acuerdo con la Fórmula 1.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un método para reducir los síntomas de la rubefacción facial inducida por el alcohol en una persona a quien el profesional ha servido bebidas alcohólicas. El método comprende proporcionar a esa persona una bebida alcohólica que comprende agua y etanol, en donde al menos 5 moles por ciento del etanol es un alcohol deuterizado de acuerdo con la Fórmula 1. Al beber las bebidas de la presente invención se espera proporcionar una reducción en los efectos físicos desagradables relacionados con la acetaldehidemia en el bebedor, en comparación con los efectos de beber una cantidad equivalente de bebidas similares en donde todo el etanol en la bebida es no deuterizado. Esto es especialmente cierto después del consumo de tales bebidas hasta un grado que normalmente da como resultado una resaca. El consumo de las presentes bebidas debe reducir típicamente uno o más de los síntomas de la resaca por al menos 3 por ciento, según se mide mediante una escala estandarizada en un

modelo humano o animal. Los síntomas no limitantes asociados con una resaca incluyen aturdimiento, fatiga, dolor de cabeza, náusea, dolores musculares, vómito, sensibilidad a la luz brillante, y sensibilidad al ruido. Los modelos animales relacionados con tales síntomas se describen en R.D. Prediger *et al.* 5 (“Activation of adenosine A1 receptors reduces anxiety-like behavior during acute ethanol withdrawal (hangover) in mice”) “La activación de los receptores A1 de adenosina reduce el comportamiento similar a la ansiedad durante la abstinencia aguda de etanol (resaca) en ratones.” *Neuropsychopharmacology*, **2006**, 31(10):2210-2220; H.C. Becker, (“Animal Models of Alcohol Withdrawal”) “Modelos 10 Animales de Abstinencia de Alcohol”. *Alcohol Research & Health*, **2000**, 24(2):105-110.

Dependiendo del contenido relativo de deuterio y la cantidad total de etanol consumida, el consumo de bebidas *de acuerdo con* la presente invención reducirá uno o más de los síntomas de la resaca por al menos 5.0 por ciento, 7.5 15 por ciento o 10.0 por ciento. En casos favorables, tal consumo reduce los síntomas por al menos 15.0 por ciento, 20.0 por ciento o 25.0 por ciento.

El consumo de bebidas de acuerdo con la presente invención debe reducir además uno o más de los síntomas de rubefacción por alcohol por al menos 5 por ciento, según se mide por una escala estandarizada en un modelo 20 humano o animal. Los síntomas no limitantes asociados con la rubefacción por alcohol incluyen enrojecimiento de la piel, náusea, dolores de cabeza, sensación de mareo y tasa de pulsaciones incrementada. Las medidas adecuadas para la rubefacción se describen por ejemplo, en A.K. Kawata *et al.*, (“Flushing Assesment Tool (FAST): psychometric properties of a new measure assesing flushing 25 symptoms and clinical impact of niacin therapy”) “Herramienta para la Valoración de la Rubefacción (FAST): propiedades sicométricas de una nueva medida de valoración de los síntomas de la rubefacción e impacto clínico de la terapia con niacina”, *Clinical Drug Investigation*, **2009**, 29(4):215-229.

Dependiendo de un contenido relativo de deuterio y la cantidad total 30 de etanol consumida, y del genotipo y fenotipo del individuo, el consumo de las bebidas y las composiciones farmacéuticas de la invención, puede reducir uno o

más de los síntomas de rubefacción por alcohol por al menos 5.0 por ciento, 7.5 por ciento o 10.0 por ciento. En casos favorables, tal consumo reduce los síntomas por al menos 15.0 por ciento, 20.0 por ciento o 25.0 por ciento.

Las composiciones de la presente invención proporcionan nuevos
5 métodos para elaborar bebidas que contienen alcohol. En un método, se comunica al consumidor que una bebida incluye una cantidad particular de alcohol. Se comunica además al consumidor que el alcohol en la bebida proporcionará menos efectos físicos desagradables que una bebida típica que incluye la cantidad particular de alcohol. La bebida comprende agua, y al menos
10 1.0 por ciento de un alcohol deuterizado de acuerdo con la Fórmula 1.

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

Experimental

El sujeto fue un hombre blanco Caucásico de 52 años, 154 kg, sin
20 anomalías conocidas del metabolismo de etanol. Los experimentos se condujeron después de un ayuno durante la noche. Se diluyeron 1,1-Dideuterioetanol, 99 átomos % D (Isótopos CDN; Quebec, Canadá) (70 ml) en 500 ml con jugo de naranja, y la bebida resultante se consumió por el sujeto durante el curso de cinco minutos. La boca y el paladar se enjuagaron con jugo de naranja, y
25 se obtuvieron entonces los puntos de datos por triplicado, cada 10 minutos con un analizador de aliento comercial (AlcoHAWK™Pro, Q3 Innovations Inc., Independence, Iowa, U.S.A). El experimento de control empleó 175 ml de vodka comercial (80 grados; 40% de etanol) pero por lo demás idéntico.

Los niveles en sangre medidos como una función de tiempo se
30 presentan en la Figura 1. Cada punto de datos en la Figura es el promedio de las tres mediciones tomadas en cada punto de tiempo. Las áreas sustancialmente

equivalentes bajo las curvas sugieren que el analizador es igualmente sensible a los etanoles comunes y deuterizados.

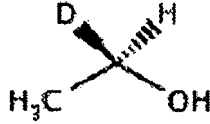
Los resultados a partir del experimento de control son cualitativamente similares a los reportados por trabajadores anteriores (ver, e.g.,
5 Milne *et al.*, *Am. J. Clin. Nutr.*, **1987**, 46:688-693). Sin embargo es evidente a partir de la Figura 1, que la absorción del etanol deuterizado se retarda sustancialmente, con relación al etanol que tiene una abundancia isotópica natural, y que se reduce la tasa de eliminación.

Son posibles numerosas modificaciones y variaciones de la presente
10 invención a la luz de las enseñanzas anteriores. Por lo tanto debe entenderse que dentro del alcance de las reivindicaciones anexas, la invención puede practicarse de otra manera que la descrita específicamente en la presente.

REIVINDICACIONES

1. Una bebida alcohólica que comprende agua y etanol, en donde al menos 5 moles por ciento del etanol es un alcohol deuterizado que tiene la fórmula

5



en donde cada H puede ser independientemente hidrógeno o deuterio.

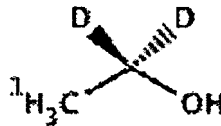
2. La bebida alcohólica de la reivindicación 1, en donde al menos 5 moles por ciento del etanol es un alcohol deuterizado que tiene la fórmula

10

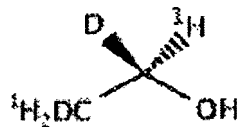


3. La bebida alcohólica de la reivindicación 1, en donde al menos 5 moles por ciento del etanol es un alcohol deuterizado que tiene la fórmula

15



4. La bebida alcohólica de la reivindicación 1, en donde al menos 5 moles por ciento del etanol es un alcohol deuterizado que tiene la fórmula



20

5. La bebida alcohólica de la reivindicación 1, en donde al menos 5 moles por ciento del etanol es un alcohol deuterizado que tiene la fórmula $\text{CD}_3\text{CD}_2\text{OH}$.

6. La bebida alcohólica de la reivindicación 1, en donde al menos 15 moles por ciento del etanol es dicho alcohol deuterizado.

25

7. La bebida alcohólica de la reivindicación 6, en donde al menos 30 moles por ciento del etanol es dicho alcohol deuterizado.

8. La bebida alcohólica de la reivindicación 7, en donde al menos 50 moles por ciento del etanol es dicho alcohol deuterizado.

30

9. La bebida alcohólica de la reivindicación 8, en donde al menos 75 moles por ciento del etanol es dicho alcohol deuterizado.

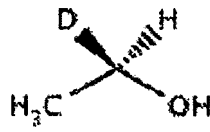
10. La bebida alcohólica de la reivindicación 9, en donde al menos

95 moles por ciento del etanol es dicho alcohol deuterizado.

11. Un método para retardar el inicio de los síntomas inducidos por etanol asociados con el consumo de una bebida alcohólica, el cual comprende el consumo de una bebida alcohólica de acuerdo con la reivindicación 1.

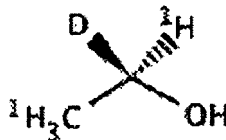
5 12. Un método para evitar o reducir la acetaldhidemia inducida por etanol en un individuo, que comprende proporcionar para dicho individuo una bebida alcohólica de acuerdo con la reivindicación 1.

13. Un método para elaborar una bebida alcohólica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende la etapa de agregar a una bebida un alcohol deuterizado que tiene la fórmula

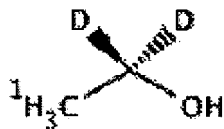


en donde cada H puede ser independientemente hidrógeno o deuterio.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el alcohol deuterizado tiene la fórmula

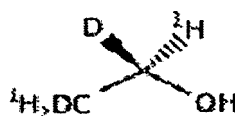


15. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el alcohol deuterizado tiene la fórmula



20

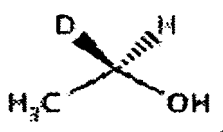
16. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el alcohol deuterizado tiene la fórmula



25

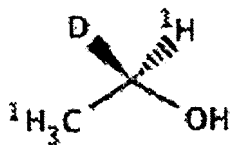
17. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el alcohol deuterizado tiene la fórmula $\text{CD}_3\text{CD}_2\text{OH}$.

18. Una composición farmacéutica que comprende un ingrediente farmacéutico activo y etanol, en donde al menos 5 moles por ciento del etanol es un alcohol deuterizado que tiene la fórmula

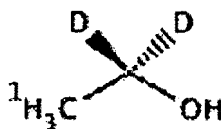


en donde cada H puede ser independientemente hidrógeno o deuterio.

19. La composición farmacéutica de la reivindicación 18, en donde al menos 5 moles por ciento del etanol es un alcohol deuterizado que tiene la fórmula



20. La composición farmacéutica de la reivindicación 18, en donde al menos 5 moles por ciento del etanol es un alcohol deuterizado que tiene la fórmula



21. La composición farmacéutica de la reivindicación 18, en donde al menos 5 moles por ciento del etanol es un alcohol deuterizado que tiene la fórmula



22. La composición farmacéutica de la reivindicación 18, en donde al menos 5 moles por ciento del etanol es un alcohol deuterizado que tiene la fórmula $\text{CD}_3\text{CD}_2\text{OH}$.

23. La composición farmacéutica de la reivindicación 18, en donde al menos 15 moles por ciento del etanol es dicho alcohol deuterizado.

24. La composición farmacéutica de la reivindicación 23, en donde al menos 30 moles por ciento del etanol es dicho alcohol deuterizado.

25. La composición farmacéutica de la reivindicación 24, en donde al menos 50 moles por ciento del etanol es dicho alcohol deuterizado.

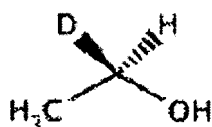
26. La composición farmacéutica de la reivindicación 25, en donde al menos 75 moles por ciento del etanol es dicho alcohol deuterizado.

27. La composición farmacéutica de la reivindicación 26, en donde al menos 95 moles por ciento del etanol es dicho alcohol deuterizado.

28. Un método para evitar o reducir la severidad de la rubefacción facial inducida por etanol en un individuo, que comprende proporcionar para dicho individuo una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18.

29. Un método para elaborar una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, que comprende la etapa de combinar un ingrediente farmacéutico activo con un alcohol deuterizado que tiene la fórmula

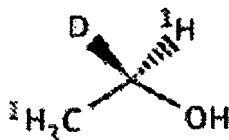
10



en donde cada H puede ser independientemente hidrógeno o deuterio, en una cantidad suficiente para producir una composición en donde al menos 5 moles por ciento del etanol en la composición es dicho alcohol deuterizado.

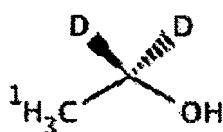
15

30. El método de acuerdo con la reivindicación 29, en donde el alcohol deuterizado tiene la fórmula



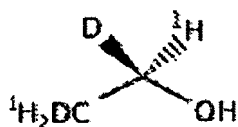
20

31. El método de acuerdo con la reivindicación 29, en donde el alcohol deuterizado tiene la fórmula



25

32. El método de acuerdo con la reivindicación 29, en donde el alcohol deuterizado tiene la fórmula



30

33. El método de acuerdo con la reivindicación 29, en donde el alcohol deuterizado tiene la fórmula CD₃CD₂OH.

RESUMEN

La presente invención proporciona bebidas y composiciones farmacéuticas que contienen un alcohol deuterizado de acuerdo con la Fórmula 1, y proporciona métodos para su elaboración y uso. Se espera que las composiciones de la invención disminuyan algunos de los efectos colaterales negativos asociados con el consumo de alcohol, tales como resaca y rubefacción facial.

Protia 2839

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0019032	
				Bogotá D.C., Febrero 24 de 2012 - 14:53:20	
RECIBIDO DE : GOMEZ PINZON ASEMARCAS S.A.				NI 830.121.797	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	191972480	23/02/2012	15.785.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN		590.000.00	590.000.00
					\$590.000.00
=====					
SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO					
					
No. 12-041745- -00000-0000					
Fecha: 2012-03-09 15:34:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR					
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI					
Act. 411 PRESENTACION Folios: 39					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Febrero 24 de 2012 - 14:53:23					

Protia 2839

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0019046

Bogotá D.C., Febrero 24 de 2012 - 14:53:20

RECIBIDO DE : GOMEZ PINZON ASEMARCAS S.A.

NI 830.121.797

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	191972480	23/02/2012	15.785.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	690.000.00	690.000.00
				\$690.000.00

=====

SON: **SEISCIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-041745- -00000-0000

Fecha: 2012-03-09 15:34:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION Folios: 39

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 24 de 2012 - 14:53:23



No. 12-041745-00000-0000

Fecha: 2012-03-09 15:34:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 39

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐