

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 460**

51 Int. Cl.:
A23L 1/303 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
A23L 1/29 (2006.01)
A23L 1/302 (2006.01)
A23L 1/305 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/32 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06762860 .2**
- 96 Fecha de presentación: **27.07.2006**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1909600**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.04.2008**

54 Título: **Composición para moderar el metabolismo del alcohol y para reducir el riesgo de enfermedades inducidas por el alcohol**

30 Prioridad:
 29.07.2005 EP 05016568
 29.07.2005 EP 05016567
 29.07.2005 EP 05016566
 29.07.2005 EP 05016565
 29.07.2005 EP 05016563
 29.07.2005 EP 05016564
 24.08.2005 WO PCT/EP2005/009148
 24.08.2005 WO PCT/EP2005/009147
 24.08.2005 WO PCT/EP2005/009150
 24.08.2005 WO PCT/EP2005/009151
 24.08.2005 WO PCT/EP2005/009149
 24.08.2005 WO PCT/EP2005/009152
 24.08.2005 WO PCT/EP2005/009153

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.08.2012

73 Titular/es:
TIMA FOUNDATION
ALTE CHURERSTR 45
9496 BALZERS, LI

72 Inventor/es:
MATUSCHKA-GREIFFENCLAU, Markus Graf von

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 386 460 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición para moderar el metabolismo del alcohol y para reducir el riesgo de enfermedades inducidas por el alcohol

5 La presente invención se refiere a una composición de materia, en particular, una composición alimenticia, un suplemento dietético o alimenticio y una composición farmacéutica, respectivamente. La composición de materia reduce el riesgo de neuropatía, enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío, y el cáncer, en particular, cáncer de páncreas, de esófago, orofaríngeo laríngeo, de hígado y/o de mama, en particular el riesgo inducido por drogas y/o alcohol de dichas enfermedades. A este respecto, la presente invención se refiere también a una composición de materia, en particular, una composición alimenticia, un suplemento dietético o
10 alimenticio y una composición farmacéutica, respectivamente, que apoya y/o modera el proceso de degradación del alcohol en el interior del cuerpo humano.

La presente invención aborda, particularmente, el problema de la acumulación de acetaldehído después de una degradación rápida del alcohol, es decir, tal como puede ocurrir en la mayoría de la gente con una estructura genética de tipo no-caucásico.

15 Se asume que el consumo de bebidas alcohólicas está asociado con un mayor riesgo de enfermedades neuropáticas. El etanol induce una gran cantidad de efectos sobre el cerebro y el sistema nervioso que conducen a cambios en el comportamiento, la coordinación motora y, en el caso extremo, al daño cerebral. En particular, la polineuropatía periférica del nervio es observada, comúnmente, en pacientes alcohólicos. Un posible mediador de los efectos del alcohol es el acetaldehído, un metabolito de etanol, altamente tóxico. El acetaldehído es una molécula altamente reactiva con actividad oxidativa y tiene efectos citotóxicos y modifica las proteínas en las células, conduciendo a su disfunción.
20

Se asume también que el consumo de bebidas alcohólicas está asociado con un mayor riesgo de enfermedades neurodegenerativas. Se cree que estas enfermedades son causadas por la deposición de cuerpos de inclusión en las células neuronales y, finalmente, la desaparición de las células. Se ha informado de que el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica siguiente causada por los oxidantes, tales como especies reactivas del oxígeno, desempeñan un papel importante en la patogénesis de las enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la isquemia cerebral. De esta manera, se cree que el acetaldehído es la causa de diversos cambios neuronales inducidos por el alcohol. Se sospecha también que el acetaldehído desempeña un papel fundamental en el desarrollo de cánceres relacionados con el alcohol, debido a sus establecidos efectos dañinos para el ADN (roturas de única hebra y de dos hebras) y de carcinogenicidad en animales de laboratorio.
25
30

Se asume también que el consumo de bebidas alcohólicas está asociado con un mayor riesgo de ciertos tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de páncreas, de hígado, de mama, de esófago y orofaríngeo laríngeo. La asociación de consumo de alcohol con un mayor riesgo de cáncer de esófago y orofaríngeo laríngeo se considera que es evidente, al menos implícitamente, a partir de estudios epidemiológicos que indican que el propio alcohol y/o sus metabolitos tienen potencia carcinógena.
35

Además, los niveles aumentados de estrógeno en mujeres bebedoras parecen ser un mecanismo importante para el desarrollo de cáncer de mama. Un posible mecanismo para el aumento de estrógeno es que el ácido acético, producido en exceso después de beber, es convertido en esteroides. El posible papel del acetaldehído para el cáncer de mama inducido por el alcohol parece ser evidente.

40 El documento WO0300607 divulga composiciones para el tratamiento de síntomas y enfermedades relacionadas con el alcohol (hígado, neuronas, acetaldehído), que comprenden nicotinamida, glucosa, vitamina C, ácido glutámico, cistina, riboflavina, ácido lipoico, fumarato férrico y pantotenato de calcio.

Un artículo muy reciente (Lancet Oncol 7: 149-156, 2006) estudió la relación entre el consumo de alcohol y el riesgo de cáncer colorrectal y cáncer de pulmón.

45 El etanol introducido en el cuerpo es eliminado por su oxidación, principalmente en el hígado. El etanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$) es metabolizado, primero, en acetaldehído (CH_3CHO) por la alcohol deshidrogenasa (ADH) y, a continuación, el acetaldehído (CH_3CHO) es metabolizado a ácido acético (CH_3COOH) por la aldehído deshidrogenasa (ALDH), principalmente por la aldehído deshidrogenasa 2 (ALDH2) del hígado.



La mayor parte del acetaldehído generado durante el metabolismo del alcohol es eliminado rápidamente por ALDH2, la ALDH de Km baja. Hay isoformas polimórficas de ALDH y la ALDH de clase 2 (ALDH2), que tiene la constante de

afinidad (Km) más baja, es la enzima más importante para la oxidación de acetaldehído. Un alelo mutante, ALDH2*2, tiene un único punto de mutación (G→A) en el exón 12 del gen ALDH2*1 activo. Esta mutación resulta en una sustitución de ácido glutámico (Glu) en la posición de aminoácido 487 por lisina (Lys). De esta manera, ALDH2*2 codifica una subunidad catalíticamente inactiva y actúa en una manera dominante negativa. Los individuos con genotipo ALDH2*1/2*2 heterocigótico deberían tener sólo el 6% de actividad en comparación con los que tienen un genotipo ALDH2*1/2*1 homocigótico normal. La distribución del alelo ALDH2*2 varía según la raza: es frecuente en Asia oriental, pero no se ha encontrado en caucásicos ni en africanos, los cuales tienen el alelo ALDH2*1 activo. El 40-50% de los asiáticos orientales tienen el alelo ALDH2*2 inactivo. Los picos medios de las concentraciones de acetaldehído en la sangre de heterocigotos ALDH2*1/2*2 y homocigotos ALDH2*2/2*2, después de beber una pequeña cantidad de etanol (0,1 g/kg de peso corporal), son cinco veces y 18 veces, respectivamente, los encontrados en homocigotos ALDH2*1/2*1 después de beber una cantidad moderada de etanol (0,8 g/kg de peso corporal). La cantidad de acetaldehído en la saliva se incrementa en heterocigotos ALDH2*1/2*2 que han tomado alcohol y su nivel cae cuando la oxidación de alcohol de los homocigotos ALDH2*1/2*1 es inhibida por un inhibidor de ALDH, 4-metilpirazol. Por lo tanto, la oxidación de acetaldehído se ve notablemente afectada en los individuos con el alelo ALDH2*2.

La deficiencia de la actividad ALDH2 está asociada con un mayor riesgo de cáncer y, por lo tanto, el acetaldehído es considerado como un carcinógeno. De hecho, el acetaldehído puede dañar hepatocitos de cultivo y resulta en hiperproliferación secundaria.

También parece evidente que la deficiencia de ALDH2 está asociada con un mayor riesgo de polineuropatía y enfermedad de Alzheimer de aparición tardía. Además, el tiempo de conducción sensorial es significativamente mayor en los pacientes alcohólicos japoneses, con alelo ALDH2*2 hipoactivo que en homocigotos ALDH2*1/2*1 activos, lo que indica una disfunción de las neuronas periféricas de los primeros. El sistema de células neuronales experimentales, en el que ALDH está genéticamente inactivada, se convierte en altamente vulnerable al metabolito aldehído añadido exógenamente, lo que indica que el estrés oxidativo causado por acetaldehído daña considerablemente las células neuronales. Estos resultados sugieren, en conjunto, que el estrés oxidativo inducido por acetaldehído puede dañar la producción de energía mitocondrial y modificar las proteínas en las células neuronales, lo que conlleva a formar la deposición de proteínas modificadas. Estos cambios dañan adicionalmente la función celular y, finalmente, causan la muerte celular. Por lo tanto, el acetaldehído puede estar implicado, de manera cercana, en la patogénesis de la polineuropatía y/o enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer de aparición tardía.

Se supone también que la deficiencia de ALDH2 está asociada con un aumento del riesgo de cáncer de mama. El acetaldehído tiene carácter lipófilo y se acumula en los tejidos adiposos. La glándula mamaria es rica en grasa y otros tejidos lipófilos. Se concluye que el consumo de bebidas alcohólicas está asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama. De esta manera, se asume también el posible papel del acetaldehído en el cáncer de mama inducido por el alcohol.

Para el cáncer de hígado, se conoce que el virus de la hepatitis (HV), especialmente HVB y HVC, aumenta el riesgo de cáncer de hígado. Sin embargo, se considera que los estudios epidemiológicos apoyan que la deficiencia de ALDH2 está asociada también con un mayor riesgo de cáncer de hígado para los bebedores de alcohol, con o sin virus de la hepatitis. Esto apoya la noción de que el acetaldehído está implicado estrechamente en la carcinogénesis de los hepatocitos en los bebedores de alcohol.

Además, parece evidente que las bebidas alcohólicas son carcinógenas para los seres humanos y están relacionadas, causalmente, con el cáncer de la cavidad oral, faringe, laringe y esófago. En particular, parece que la deficiencia de ALDH2 está asociada también con un mayor riesgo de cáncer de la cavidad oral, faringe, laringe y esófago. Las células epiteliales en este tracto digestivo superior son atacadas por el acetaldehído, no sólo difundido desde la sangre, sino también secretado por las glándulas salivales después de beber, especialmente en personas con el alelo ALDH2*2. La mezcla de suplemento según la invención acelera la desaparición del alcohol y el acetaldehído después de beber, no sólo en homocigotos ALDH2*1/2*1 sino en heterocigotos ALDH2*1/2*2. El suplemento según la invención acelera, de manera efectiva, el metabolismo del alcohol, y se espera que suprima la secreción de acetaldehído desde las glándulas salivales. Por lo tanto, el suplemento según la invención puede ser usado para disminuir el riesgo de cáncer de la cavidad oral, faringe, laringe y esófago.

En Japón, la pancreatitis alcohólica es el tipo más común (68,5%) de la pancreatitis crónica en los hombres. La pancreatitis crónica ha sido señalada como un factor de riesgo para el cáncer de páncreas. Aunque ser fumador es un factor de riesgo bien documentado para el desarrollo de cáncer de páncreas, parece que la deficiencia de ALDH2 aumenta el riesgo de cáncer de páncreas en los fumadores y se supone que el alcohol aumenta el riesgo de cáncer de páncreas en los fumadores. Estos datos, colectivamente, sugieren que el alcohol, más posiblemente su metabolito acetaldehído, participa en la carcinogénesis de las células pancreáticas.

Parece que la deficiencia de ALDH2 está asociada también con un aumento del riesgo de cáncer de páncreas. Las

células epiteliales en este tracto digestivo superior son atacadas por el acetaldehído, no sólo difundido desde la sangre, sino también secretado por las glándulas salivales después de beber, especialmente en las personas con el alelo ALDH2*2.

5 Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar composiciones efectivas en la reducción de enfermedades inducidas por el alcohol.

El objeto es resuelto por el asunto tratado, tal como se define en las reivindicaciones.

La figura siguiente es parte de la presente descripción y se incluye para demostrar un cierto aspecto de la presente invención. La invención puede comprenderse mejor con referencia a esta figura, en combinación con la descripción detallada de las realizaciones específicas, presentadas en la presente memoria.

10 La Figura 1 muestra, en un diagrama, los efectos de la composición según la presente invención sobre la metástasis de RPMI4788 mejorada por el alcohol. ETOH significa etanol; SUP significa composición según la presente invención; 4788 significa células RPMI4788.

La Figura 2 muestra, en un diagrama, el efecto de la composición según la presente invención sobre el nivel de etanol en sangre. SUP significa composición según la presente invención.

15 La Figura 3 muestra, en un diagrama, el efecto de la composición según la presente invención sobre el nivel de acetaldehído. SUP significa composición según la presente invención.

La Figura 4 muestra, en un diagrama, el efecto de la composición según la presente invención, en comparación con Amino de Kanpai, sobre el nivel de etanol en sangre. SUP significa composición según la presente invención.

20 El término "neuropatía", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a cualquier enfermedad o anomalía de las neuronas del sistema nervioso. En particular, "neuropatía" significa un trastorno del sistema nervioso periférico, que afecta los nervios en cualquier parte del cuerpo, excepto el cerebro y la médula espinal. Un ejemplo no limitativo para neuropatía es la polineuropatía alcohólica, que se caracteriza por entumecimiento, sensaciones anormales llamadas disestesias y alodinis que se producen de manera espontánea o como reacción a estímulos externos, y una forma característica de dolor, llamado dolor neuropático o neuralgia.

25 La expresión "enfermedad neurodegenerativa", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a cualquier enfermedad o anomalía del sistema nervioso, causada por el deterioro de las neuronas, que incluye la muerte de las neuronas y la pérdida funcional de neurotransmisores. Los ejemplos no limitativos para una enfermedad neurodegenerativa son la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.

30 La expresión "composición alimenticia", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a cualquier tipo de composición que es comestible y/o bebible sin causar síntomas tóxicos cuando el sujeto come o bebe la composición respectiva.

Las expresiones "suplemento", "suplemento dietético" o "suplemento alimenticio", tal como se usan en la presente memoria, se refieren a una composición que es consumida además de las comidas diarias o entre las mismas.

35 La expresión "enfermedad de Alzheimer de aparición tardía", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a la aparición de la enfermedad de Alzheimer en personas de edad avanzada, en particular en personas de 65 años de edad y mayores.

40 La expresión "síndrome de sensibilidad al alcohol", tal como se usa en la presente memoria, se refiere al enrojecimiento como consecuencia de beber alcohol. El enrojecimiento está asociado con el eritema (enrojecimiento causado por la dilatación de los capilares) de la cara, el cuello y hombros, después del consumo de alcohol. El enrojecimiento después del consumo de alcohol está asociado, frecuentemente, con una gama de síntomas: mareos, náuseas, dolores de cabeza, aumento del pulso, adormecimiento extremo ocasional e hinchazón y picazón ocasional de la piel. Los síntomas se conocen, colectivamente, como "síndrome de sensibilidad al alcohol" o "rubor asiático".

45 La expresión "cáncer orofaríngeo laríngeo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a cánceres derivados de la cavidad oral, faringe, laringe o esófago superior. En la etapa temprana del cáncer de esta zona, podría determinarse el origen. Sin embargo, muy frecuentemente, el cáncer de esta zona es encontrado en la etapa invasiva tardía y el origen no puede ser determinado. Por lo tanto, los cánceres que surgen desde esta fuente se denominan colectivamente "cáncer orofaríngeo laríngeo".

La expresión "forma de dosificación", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a una cantidad de medicamento a ser tomada en un tiempo, opcionalmente, en intervalos regulares.

50 Según la presente invención, el objeto se consigue por una composición de materia que comprende las sustancias

siguientes:

dextrosa, vitamina C, L-glutamina cisteína, riboflavina, ácido succínico, ácido fumárico, coenzima Q10 y niacina.

5 La composición según la presente invención reduce la actividad o suprime la producción de una enzima alcohol deshidrogenasa particular, concretamente, la ADH₃, de manera que la producción de acetaldehído y el proceso de metabolismo de etanol se ralentizan y la carga máxima inducida por alcohol en el organismo humano es reducida. Además, la actividad enzimática de la aldehído deshidrogenasa ALDH₂ es mejorada, de manera que la metabolización del acetaldehído es soportada.

10 La composición de materia según la presente invención acelera la desaparición de alcohol y el acetaldehído después de beber. La composición está activa preferentemente en sujetos homocigotos ALDH₂*1/2*1 y heterocigotos ALDH₂*1/2*2. La composición según la presente invención acelera, de manera efectiva, el metabolismo del alcohol y suprime la secreción de acetaldehído de las glándulas salivales. Por lo tanto, la composición según la presente invención puede ser usada para disminuir el riesgo de neuropatía, enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer de inicio tardío, y de cáncer, en particular, de cáncer de páncreas, de esófago, orofaríngeo laríngeo, de hígado y de mama.

15 Al reducir el pico de exceso de acetaldehído que entra en el torrente sanguíneo, reduciendo, de esta manera, el riesgo de daño a órganos vitales y funciones del cuerpo humano, la composición según la presente invención reduce el riesgo de diversas formas de cáncer, tales como el cáncer de páncreas, de esófago, orofaríngeo laríngeo, de hígado y/o de mama.

20 Al reducir la concentración de acetaldehído en sangre después de beber, la composición según la presente invención reduce el riesgo de cáncer de páncreas, preferentemente para los bebedores de alcohol con el hábito de fumar, especialmente aquellos que tienen el alelo ALDH₂*2.

25 Al eliminar el ácido acético a través de la activación del ciclo de ácido tricarbóxico (TCA) y el sistema de transporte de electrones y, consiguientemente, previniendo la síntesis de esteroides, incluyendo estrógeno, la composición según la invención reduce el riesgo de cáncer de mama y cáncer de hígado, preferentemente para los bebedores de alcohol, especialmente aquellos que tienen el alelo ALDH₂*2.

30 La composición de materia según la presente invención contiene varias sustancias, que frecuentemente están presentes en niveles deficientes en pacientes con neuropatía alcohólica. De esta manera, la composición es efectiva en la reducción de un síndrome de sensibilidad al alcohol, reduciendo la probabilidad de dolores de cabeza y ayuda también a evitar o aliviar una resaca inducida por alcohol, al día siguiente. La fracción de niacina (vitamina B3) incluida en la composición funciona como nicotinamida adenina dinucleótido (NAD), que es efectiva hacia una coenzima para la alcohol deshidrogenasa (ADH) y aldehído deshidrogenasa (ALDH). Esta vitamina es proporcionada para acelerar el metabolismo del etanol.

35 Según una realización particularmente preferente, la composición incluye también ácido pantoteico, en particular, en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg. El ácido pantoteico funciona como coenzima A (CoA), que se considera necesaria para metabolizar el ácido acético. El ácido acético es activado en conjugación con CoA para formar acetil-CoA, que es metabolizada en el ciclo TCA. Desde el punto de vista enzimático, la eliminación de un producto (ácido acético) es efectiva para una aceleración del metabolismo de un sustrato (acetaldehído).

40 Preferentemente, esta composición debería ser tomada aproximadamente 5 minutos antes del consumo de alcohol y en caso de un alto consumo de alcohol, de nuevo mientras se está consumiendo alcohol. La masa de la composición tomada por el consumidor debería estar en el intervalo de aproximadamente el 70 al 120% de la masa de alcohol incluida en las bebidas consumidas. Una dosis estándar podría incluir aproximadamente 10,0 g de dextrosa, 1,0 g de vitamina C, 1,5 g de L-glutamina, 500 mg de cisteína, 40 mg de riboflavina, 100 mg de ácido succínico, 100 mg de ácido fumárico, 60 mg de coenzima Q10 y aproximadamente 10 mg de niacina (vitamina B3). Preferentemente, la relación de los componentes de la composición está orientada hacia la relación proporcionada anteriormente. La dosis
45 global puede ser adaptada al peso corporal del consumidor.

La composición según la presente invención está destinada a impedir que pase demasiado acetaldehído al interior de la matriz mitocondrial y para suprimir un auto bloqueo de la actividad enzimática de ALDH y facilitar, de esta manera, la descomposición del acetaldehído.

50 Por lo tanto, los riesgos fisiológicos en conexión con el consumo de alcohol pueden reducirse significativamente mediante el uso de la composición según la presente invención, ya que esta composición facilita, en una manera sinérgica, una disminución temprana del nivel de acetaldehído después de beber y, simultáneamente, proporciona un efecto protector con respecto a la supresión de la generación de radicales libres.

- Si la composición debe ser administrada como una composición alimenticia o suplementos dietéticos, preferentemente como ingredientes de un tipo de aperitivo, está en una forma que permita que la composición alimenticia sea consumida en un restaurante o en un bar previamente al consumo de bebidas alcohólicas. La composición alimenticia o suplemento dietético está constituido, preferentemente, en una manera en la que una dosificación de la misma está en forma de comprimidos. Preferentemente, cada comprimido tiene una forma y una dimensión que permiten que dicho comprimido sea ingerido fácilmente. Preferentemente, dichos comprimidos tienen una forma tal que una dosis incluye una pluralidad de esos comprimidos. Los comprimidos pueden estar acomodados en el interior de un receptáculo de dosificación que incluye un número de esos comprimidos. Es posible que la composición alimenticia esté en forma de pequeños comprimidos o bolas, y mantener los mismos en un pequeño tubo, mientras que el volumen de la composición alimenticia ingerida por el consumidor puede ser determinado con respecto al volumen de alcohol que se espera consumir. La composición o suplementación dietética puede estar también en una forma similar a terrones de azúcar, o podría estar en forma de polvo criogénico. La composición o suplemento dietético pueden estar separados en subunidades separadas. Es posible proporcionar una unidad, por ejemplo una cápsula que incluye la fracción de vitamina C, cisteína, riboflavina, ácido succínico, ácido fumárico y coenzima Q10, mientras que la mayor parte de la fracción de dextrosa se mantiene en unidades, cápsulas, comprimidos, etc., separados. Es posible añadir sustancias adicionales, tales como extractos de zumos de frutas, cúrcuma, tanino, un polvo de Panax notoginseng y Vinca rosea, en cantidades adecuadas. También pueden añadirse té oolong, aloe vera y algas espirales de agua. La composición o la suplementación dietética pueden estar también en forma de un líquido, en particular, un líquido de tipo jarabe. Es posible proporcionar la composición alimenticia con el aspecto de un refresco en una pequeña botella.
- Preferentemente una dosis para una persona con un peso corporal de aproximadamente 80 kg incluye una fracción de dextrosa de aproximadamente el 75%. Dicha dosificación es para proporcionar una moderación considerable en la degradación de aproximadamente 18 ml de alcohol.
- La composición está constituida, preferentemente, en una manera en la que una dosis de la misma incluye una fracción de dextrosa de aproximadamente el 75,2% en masa, es decir, una cantidad de dextrosa en el intervalo de 7,2 a 12,8 g, preferentemente, 10,0 g en una dosis de 13,3 g.
- La composición está constituida, preferentemente, en una manera en la que una dosis de la misma incluye una fracción de vitamina C de aproximadamente el 7,5% en masa, es decir, una cantidad de vitamina C en el intervalo de 0,78 a 1,18 g, preferentemente 1,0 g en una dosis de 13,3 g.
- La composición está constituida, preferentemente, en una manera en la que una dosis de la misma incluye una fracción L-glutamina de aproximadamente el 11,27% en masa, es decir, una cantidad de dicha fracción de L-glutamina en el intervalo de 1,23 a 1,7 g, preferentemente 1,5 g en una dosis de 13,3 g.
- La composición está constituida, preferentemente, en una manera en la que una dosis de la misma incluye una fracción de cisteína de aproximadamente el 3,76% en masa, es decir, una cantidad de dicha fracción de cisteína en el intervalo de 460 a 540 mg, preferentemente 500 mg en una dosis de 13,3 g.
- La composición está constituida, preferentemente, en una manera en la que una dosis de la misma incluye una fracción de riboflavina de aproximadamente el 0,30% en masa, es decir una cantidad de dicha riboflavina en el intervalo de 32 a 48 mg, preferentemente 40 mg en una dosis de 13,3 g.
- La composición está constituida, preferentemente, en una manera en la que una dosis de la misma incluye una fracción de ácido succínico de aproximadamente el 0,752% en masa, es decir, una cantidad de dicho ácido succínico en el intervalo de 90 a 110 mg, preferentemente 100 mg en una dosis de 133 g.
- La composición está constituida, preferentemente, en una manera en la que una dosis de la misma incluye una fracción de ácido fumárico de aproximadamente el 0,752% en masa, es decir, una cantidad de dicho ácido fumárico en el intervalo de 90 a 110 mg, preferentemente 100 mg en una dosis de 13,3 g.
- La composición está constituida, preferentemente, en una manera en la que una dosis de la misma incluye una fracción de la coenzima Q10 de aproximadamente el 0,451% en masa, es decir, una cantidad de dicha fracción de coenzima en el intervalo de 50 a 70 mg, preferentemente 60 mg en una dosis de 13,3 g.
- La composición está constituida, preferentemente, en una manera en la que una dosis de la misma incluye una fracción de niacina de aproximadamente 1 a 20 mg, preferentemente 15 mg en una dosis de 13,3 g.
- Más preferentemente, cada ingrediente de la composición, diferente de niacina, está en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 gramos, preferentemente de aproximadamente 0,05 - 50 gramos, en el que la niacina está en el intervalo de aproximadamente 1 a 20 mg.

Se considera que la composición que ofrece los siguientes logros:

1. Reducción del metabolismo de etanol mediante la ralentización del proceso de oxidación de etanol en acetaldehído, para prevenir la acumulación de acetaldehído en primer lugar.
2. Estimulación de la actividad de ALDH y prevención de cualquier bloqueo de su actividad enzimática.
- 5 3. Aceleración de la reacción de acetaldehído a ácido acético y la descomposición adicional en el ciclo de citrato.
4. Mejora de los niveles de esos antioxidantes del consumidor de alcohol, que protegen, especialmente, contra los efectos tóxicos de acetaldehído.

Se cree que el primer logro se consigue mediante la ingesta de una gran dosis de azúcar dextrosa (glucosa).

10 La glucosa es oxidada rápidamente en el citosol de las células del hígado, usando la misma colección de NAD citosol usada por el etanol para ser convertido en acetaldehído. Debido a que la cantidad de NAD citosólico es limitada y sólo puede ser reproducida constantemente a partir de $\text{NADH}+\text{H}^+$, se acumula mucho menos acetaldehído.

15 Se cree también que el segundo logro se consigue mediante la ingesta de una gran dosis de glucosa. La glucosa aumenta la actividad enzimática de ADH, así como de ALDH. Cuando se produce una gran carga de glucosa en el citosol de células hepáticas, entonces no hay posibilidad de que el acetaldehído alcance niveles que podrían conducir a la inactivación de ALDH o a la destrucción mitocondrial.

Se cree que el tercer logro se realiza

- a) Acelerando la reoxidación de $\text{NADH}+\text{H}^+$ a NAD, acelerando el transporte de electrones a través de la membrana mitocondrial interna
 - b) Se cree que la aceleración del ciclo de Krebs se consigue mediante la inclusión de la coenzima Q_{10} y riboflavina.
- 20 La riboflavina será transformada rápidamente en FMN, la cual, junto con la coenzima Q_{10} , es la sustancia determinante para la velocidad de la reoxidación de $\text{NADH}+\text{H}^+$ a NAD- en la matriz mitocondrial. El acetaldehído necesita NAD^+ , cuando es metabolizado a ácido acético. Dentro de esta reacción NAD es transformado en $\text{NADH}+\text{H}^+$. Debido a que la disponibilidad de NAD está limitada en la matriz mitocondrial, $\text{NADH}+\text{H}^+$ tiene que ser re-transformada en NAD para servir de nuevo para la descomposición de acetaldehído. Esta reacción sólo es posible porque FMN y la coenzima Q_{10} absorben los electrones de $\text{NADH}+\text{H}^+$ y los transportan a través de la membrana mitocondrial. Cuanto mayor sea la disponibilidad de FMN y coenzima Q_{10} , más se acelera este proceso y, debido a que hay más NAD disponible, se acelera el metabolismo del acetaldehído.

Es sabido que la inclusión de la coenzima Q_{10} disminuye en el cuerpo humano con la edad.

30 La activación del ciclo Krebs (citrato) se consigue mediante la inclusión de ácido succínico y ácido fumárico. Ambas sustancias activan la segunda mitad del ciclo de citrato y, de esta manera, activan el proceso de oxidación aeróbica en las mitocondrias. El ácido L-glutámico es convertido rápidamente en L-glutamina después de la absorción en el cuerpo humano, y L-glutamina ayuda a acelerar el transporte asparatato/malato citosólico de mitocondria, que desempeña un papel clave en el curso de la intoxicación por acetaldehído. También acelera el proceso de oxidación de succinato mediante la prevención de la inhibición oxálica y acética de la succinato deshidrogenasa.

35 El cuarto logro, la elevación de los niveles de anti-oxidantes, se consigue mediante la inclusión de cisteína, ácido ascórbico y también de L-glutamina. La cisteína debería proporcionar un fuerte efecto anti-oxidante, al igual que el ácido ascórbico. El cuerpo humano transforma la cisteína en glutatión, que protege especialmente contra los efectos tóxicos de acetaldehído. Para alcanzar un nivel óptimo de glutatión y para evitar que la cisteína se transforme en cistina, es importante combinar la cisteína con glutamina y proporcionar el doble de ácido ascórbico que de cisteína.

40 Mediante la administración de las sustancias indicadas, el nivel de acetaldehído después de beber alcohol se reducirá notablemente y los síntomas de sensibilidad al alcohol disminuirán. Los otros efectos secundarios conocidos del acetaldehído, tales como dolores de cabeza y resacas, también deberían desaparecer.

45 De esta manera, la presente invención se refiere a una composición para reducir el riesgo de neuropatía, enfermedades neurodegenerativas, incluyendo enfermedad de Alzheimer de inicio tardío, y de cáncer, en particular, de cáncer de esófago, orofaríngeo laríngeo, de hígado, de mama y/o de páncreas, inducido por alcohol, moderando un proceso de degradación del alcohol con respecto al metabolismo de etanol en el interior del cuerpo humano. La composición de la presente invención incluye las siguientes sustancias, en una cantidad fisiológicamente relevante: niacina (vitamina B3), dextrosa, vitamina C, L-glutamina, cisteína, riboflavina, ácido succínico, ácido fumárico y coenzima Q_{10} .

Además, las composiciones según la presente invención pueden ser usadas como un producto farmacéutico. El producto farmacéutico o medicamento, respectivamente, puede ser usado, por ejemplo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis del cáncer. A modo de ejemplo no limitativo, dichos cánceres pueden ser seleccionados de entre cáncer de mama, cáncer de hígado, cáncer pancreático, cáncer de esófago y cáncer orofaríngeo laríngeo.

En una realización adicional, la composición de la presente invención puede ser usada también para la fabricación de un medicamento para la prevención de la metástasis tumoral en general.

En realizaciones adicionales, la composición de la presente invención puede ser usada también para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de la neuropatía y el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad neurodegenerativa, en particular, enfermedad de Alzheimer de inicio tardío.

En una realización adicional, la composición según la presente invención puede ser usada también para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de resaca, síndrome de sensibilidad al alcohol, dolor de cabeza y/o intoxicación alcohólica.

En una realización adicional, la composición según la presente invención está presente en forma de comprimidos. En una realización adicional, una dosis de la composición según la presente invención incluye una pluralidad de pequeños comprimidos o cápsulas. En particular, dichos comprimidos o cápsulas pueden estar contenidos en un receptáculo de dosificación. En otra realización, la composición según la presente invención está en una forma similar a un terrón de azúcar. En otra realización, la composición según la presente invención está en forma de polvo criogénico. En otra realización, la composición según la presente invención está en forma de una pequeña unidad de bebida. En otra realización, la composición según la presente invención está en forma de un jarabe.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición, un suplemento alimenticio o dietético y una composición farmacéutica para reducir el riesgo de neuropatía y/o enfermedades neurodegenerativas, incluyendo enfermedad de Alzheimer de inicio tardío, cáncer de esófago, cáncer orofaríngeo laríngeo, cáncer de mama, cáncer de hígado y/o cáncer de páncreas, inducidos por alcohol, incluyendo dicha composición niacina para influir en un proceso de degradación del alcohol, en particular con respecto al metabolismo del etanol en el interior del cuerpo humano, y sustancias, especialmente las sustancias indicadas anteriormente, que proporcionan los efectos siguientes en el cuerpo humano: -Reducción del metabolismo del etanol ralentizando el proceso de oxidación del etanol en acetaldehído, para prevenir la acumulación de acetaldehído en primer lugar; -Estimulación de la actividad de ALDH y prevención de cualquier bloqueo de su actividad enzimática; -Aceleración de la reacción de acetaldehído a ácido acético y la descomposición subsiguiente en el ciclo de citrato; -Mejora de los niveles de dichos antioxidantes del consumidor de alcohol, que protegen especialmente contra los efectos tóxicos del acetaldehído.

Tal como se ha indicado anteriormente, la presente invención se refiere a una composición que comprende niacina (vitamina B3), dextrosa, vitamina C, L-glutamina, cisteína, riboflavina, ácido succínico, ácido fumárico y coenzima Q10. Tal como se ha indicado anteriormente, hay varias realizaciones de esta composición.

Ejemplos:

Ejemplo 1: Solución de suplemento y animales

Los ingredientes del suplemento, excepto la coenzima Q10, fueron adquiridos en Sigma Aldrich Japan (Tokio, Japón). Diez gramos de dextrosa, 1,0 gramos de vitamina C, 1,5 gramos de L-glutamina, 500 mg de cisteína, 40 mg de riboflavina, 100 mg de ácido succínico, 100 mg de ácido fumárico y 10 mg de niacina fueron disueltos en 100 ml de agua destilada (solución de suplemento). Cien mg de coenzima Q10 (Jarrow Formulas, Los Ángeles, CA, EE.UU.) fueron disueltos en 14 ml de aceite de sésamo.

Se adquirieron ratones machos, atímicos, de 6 semanas de edad, de la clase BALB/cA-jcl-nu/nu (Clea Japan Inc., Shizuoka, Japón) y se dejaron aclimatar durante una semana antes del estudio. Durante el experimento, los ratones fueron mantenidos a una temperatura de 23°C, 50% de humedad y una condición específica libre de patógenos (SPF).

Ejemplo 2: Línea celular y experimentos de metástasis

Células RPMI4788 derivadas de cáncer colorrectal humano generan metástasis pulmonar en ratones atímicos (Moore GE & Koike A (1964), Cancer Enero, 17: 11-20; Kondo H. et al. (1987), Jpn J Cancer Res. (Gann) 78, 12: 1400-1408). La línea celular fue subcultivada en matraces de cultivo de tejido con medio de cultivo de solución RPMI 1640 (Nikken Biomedical Laboratory, Kyoto, Japón), suplementado con 10% de suero fetal bovino (FBS) (Hyclone Laboratories, Inc., Logan, UT) a 37°C, en una atmósfera de 100% de humedad, 5% CO₂ y 95% de aire. Después del aislamiento de las células cultivadas mediante 0,02% EDTA, se preparó una suspensión de células usando PBS de 0,01 M, una tinción con triptano azul confirmó una viabilidad celular superior al 98%.

ES 2 386 460 T3

Para producir metástasis pulmonar, a los ratones atímicos se les inyectó una suspensión de células de $5 \times 10^4/0,1$ ml en la vena la cola. Veintiocho días después de la inyección, se contaron todos los nódulos metastáticos en la superficie del pulmón. El pulmón fue fijado en formaldehido neutro al 10% y fue embebido en parafina. Las secciones fueron teñidas con hematoxilina-eosina y fueron examinadas histológicamente.

- 5 Para ensayar el suplemento, se administraron 320 μ l de solución de suplemento y 50 μ l de aceite de sésamo disuelto con Co-Q10 por ratón, al estómago, por un tubo metálico por vía oral. Para ensayar los efectos del suplemento + EtOH, una hora después de la administración del suplemento, se inyectaron 7,0 ml/kg de etanol en la cavidad peritoneal. A continuación, 1 hora después de la inyección de etanol, se inyectaron $5 \times 10^4/100$ μ l de células RPMI4788 en la vena de la cola. Los ratones atímicos fueron sacrificados 28 días después de la inyección celular y se contaron los nódulos metastáticos en la superficie pulmonar
- 10

Los resultados de estos experimentos se muestran en la Tabla 1, a continuación

Tabla 1

Ej.	Número de nódulos metastáticos en la superficie pulmonar			
	4788 (Control)	ETOH+4788	SUP+4788	SUP+ETOH+4788
	14	48	28	49
	27	70	24	46
	31	64	54	80
	61	68	28	66
	41	75	40	46
	82	58	34	21
	37	69	45	64
	9	62	67	79
	16	18	21	9
	14	19	13	11
	14	21	15	12
	12	24	13	14
	16	19	11	16
	16	20	17	14
	17	21	16	15
	18	20	17	14
Total	425	676	443	556
Promedio	26,6	42,25	27,7	34,75
menos 4788	0	251	18	131
				52,20%

- 15 Se realizaron dos experimentos independientes, con ocho ratones cada uno. Promedio de nódulos metastáticos en la superficie de los pulmones en el Control (sólo células 4788): 26,6, Células Etanol + 4788: 42,25, Células Suplemento + 4788: 27,7, Células Suplemento + etanol + 4788: 34,75. Estos resultados muestran que el suplemento según la invención no afectó al potencial metastático de la línea celular 4788. El etanol mejoró aproximadamente el 60% del potencial metastático de la línea celular 4788. El suplemento redujo la mitad de la metástasis, que fue mejorada por el

etanol. La diferencia entre el grupo de células etanol + 4788 y células suplemento + etanol + 4788 es significativa (P = 0.03) según la prueba t.

Ejemplo 3: Actividad NK

5 Se usó un ensayo de liberación de ⁵¹Cr a corto plazo para determinar la actividad citotóxica de las células asesinas naturales (NK). Los ratones fueron divididos en los siguientes 3 grupos, control, administración de etanol y administración de suplemento y etanol. Veinticuatro horas después de la administración de etanol, los esplenocitos de los ratones atímicos fueron separados como suspensión de células individuales. Las células YAC-1 objetivo (1 x 10⁷) fueron marcadas mediante incubación con 200 µCi de ⁵¹Cr, durante 2 horas, a 37°C. Después de lavadas y, a continuación, incubadas durante 2 horas, a 37°C, las células fueron suplementadas en medio RPMI1640. Se mezclaron 10 20 µl de células objetivo marcadas y 100 µl de células efectoras en una placa de microtitulación de 96 pocillos (Sumitomo Bakelite Co., Ltd., Tokio, Japón) a varias relaciones efectores/células objetivo. Después de 4 horas de incubación, las placas fueron centrifugadas y la radioactividad del sobrenadante fue medida mediante un contador gamma. El porcentaje de citotoxicidad fue calculado como (liberación grupo experimental - liberación espontánea / liberación total - liberación espontánea). Se realizó un análisis estadístico de los resultados mediante una prueba t², y p < 0,5 se definió como el nivel de significación. Los resultados de este experimento se muestran en la Tabla 2, a 15 continuación.

Tabla 2

	Liberación espontánea de ⁵¹ Cr	Liberación total de ⁵¹ Cr	Control	EtOH	Suple.+EtOH
Cont. Promedio	264,3	2.966,3	930,6	568,6	771,8
Actividad NK			24,60%	11,10%	18,70%
% Control				45,5%	
% incremento					
NK					55,9

20 De esta manera, el etanol redujo la actividad NK de los ratones atímicos de control al 45,5%, y este efecto fue inducido por el acetaldehído, tal como se ha informado anteriormente en muchos manuscritos. El suplemento aumento el 55,9% la actividad NK, reducida por el etanol. El suplemento puede reducir el acetaldehído tanto en ratones atímicos como en humanos y la actividad NK.

Ejemplo 4: Preparación de suplemento, voluntarios humanos y alcohol

25 Los ingredientes del suplemento, excepto la coenzima Q10, fueron adquiridos en Sigma Aldrich Japan (Tokio, Japón). AQUAQ10P40 (Nissin Pharma. Tokio, Japón), que está en forma de polvo y contiene 40% de la coenzima Q10, fue usado como coenzima Q10. Se mezclaron un gramo de vitamina C, 1,5 gramos de ácido L-glutámico, 500 mg de cisteína, 40 mg de riboflavina, 100 mg de ácido succínico, 100 mg de ácido fumárico, 10 mg de niacina y 250 mg de AQUAQ10P40 (volumen exacto como 100 mg de coenzima Q10). La mezcla de suplemento fue disuelta en 100 ml de agua justo antes de beber.

30 Cuatro voluntarios adultos sanos (dos hombres y dos mujeres, edad 26 - 48) se prestaron al consumo de alcohol y a la toma de muestras de sangre. Se usaron cuatrocientos ml de vino tinto, que contiene 12,5% de etanol, como alcohol, y esta cantidad es exactamente igual a 50 gramos de etanol. El vino tinto fue administrado durante el primer intervalo de 30 minutos desde el comienzo de los experimentos. El control y el estudio de suplemento fueron examinados en fechas diferentes.

35 **Ejemplo 5: Toma de muestras de sangre, y medición de etanol y acetaldehído en sangre**

La muestra de sangre fue tomada en los 4 tiempos siguientes: antes de la administración de alcohol (0), y 30, 60 y 90 minutos después de la administración de alcohol (30, 60, 90 min). El suplemento fue tomado por vía oral con 100 ml de agua, 20 minutos antes de la administración. Para la medición de etanol, la sangre entera fue almacenada a 4°C en tubo recubierto con heparina. Para la medición de acetaldehído, las muestras de sangre fueron centrifugadas inmediatamente en un tubo recubierto de heparina a 1.500 rpm x 10 minutos, y los sueros fueron congelados a -80°C. El etanol y el acetaldehído fueron medidos por laboratorios biomédicos de la compañía BML, INC (Shibuya-ku, Tokio, Japón). Se realizó un análisis estadístico de los resultados mediante prueba t², y p <0,5 se definió como el nivel de

significación. Los resultados de estos experimentos sanguíneos de etanol se muestran en la Tabla 3, a continuación.

Tabla 3

Efectos del suplemento sobre etanol en sangre humana

Tiempo	0	30 min	60 min	90 min
Sin SUP	0	83,75	80,75	70,25
Con SUP	0	24,75	50,75	45

(Los datos indicados son promedios de 4 muestras, mg/dl)

- 5 El suplemento (composición de la presente invención) redujo el nivel de etanol en sangre en comparación con el control en los puntos temporales 30, 60 y 90 minutos después de la administración del alcohol. Se observó una diferencia significativa ($P < 0,05$) entre el control y estudio de suplemento en los puntos temporales 60 y 90 minutos.

Los resultados de estos experimentos de acetaldehído en sangre se muestran en la Tabla 4, a continuación.

Tabla 4

Efectos del suplemento sobre acetaldehído en sangre humana

Tiempo	0	30 min	60 min	90 min
Sin SUP	0	2,125	1,65	1,7
Con SUP	0	0,575	0,475	0,475

(Los datos indicados son promedios de 4 muestras, μM)

- 10 El suplemento (composición de la presente invención) mantiene un nivel bajo de acetaldehído en sangre en comparación con el control en los puntos temporales 30, 60 y 90 minutos después de la administración del alcohol. Se observó una diferencia significativa ($P < 0,05$) entre el control y estudio de suplemento en los puntos temporales 30, 60 y 90 minutos.

Ejemplo 6: Comparación de la composición de la presente invención y Amino de Kanpai

- 15 Amino de Kanpai es un producto de Ajinomoto (Tokio, Japón) que se comercializa en el mercado japonés desde Marzo de 2006, y contiene 1,4 gramos de glutamina y 1,4 gramo de alanina. Ajinomoto comercializa Amino de Kanpai como composiciones reductoras de alcohol para seres humanos. Además, las composiciones deberían reducir el dolor de cabeza y la incomodidad causada por el alcohol. En estos experimentos, todas las condiciones del experimento son idénticas a las condiciones de los Ejemplos 4 y 5 anteriores, excepto que participaron 3 voluntarios y una porción de
- 20 Amino de Kanpai (3,0 gramos) fue administrada 20 minutos antes de la administración de alcohol. Los resultados de los niveles de etanol en sangre con Amino de Kanpai, y los datos correspondientes de control y suplementos (SUP: composición de la presente invención) se muestran en la Tabla 5, a continuación.

Tabla 5

Comparación de la composición de la presente invención y Amino de Kanpai

Tiempo	0	30 min	60 min	90 min
Control	0	57,6	79	70
Con Amino de Kanpai	0	58,3	71	61
Con SUP	0	26	54,3	48,3

(Los datos indicados son promedios de 3 muestras, mg/dl)

ES 2 386 460 T3

Amino de Kanpai mostró ligeros efectos de reducción de etanol en comparación con el control. La relación de reducción de etanol a los 90 minutos era del 12,8% para Amino Kanpai, y del 31% para SUP. Una prueba t^2 indicó que no había una diferencia significativa entre Amino de Kanpai y el control.

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende niacina, dextrosa, vitamina C, L-glutamina, cisteína, riboflavina, ácido succínico, ácido fumárico y coenzima Q10.
2. Composición según la reivindicación 1, en la que la composición comprende además ácido pantoténico.
- 5 3. Composición según la reivindicación 1 ó 2, en la que la composición comprende una fracción de dextrosa de aproximadamente el 75,2% en masa.
4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición comprende una fracción de vitamina C, de aproximadamente el 7,5% en masa.
- 10 5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición comprende una fracción de L-glutamina y/o ácido L-glutámico de aproximadamente el 11,28% en masa.
6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición comprende una fracción de cisteína de aproximadamente el 3,76% en masa.
7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición comprende una fracción de riboflavina de aproximadamente el 0,3% en masa.
- 15 8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición comprende una fracción de ácido succínico de aproximadamente el 0,752% en masa.
9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición comprende una fracción de ácido fumárico de aproximadamente el 0,752% en masa.
- 20 10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición comprende una fracción de coenzima Q10 de aproximadamente el 0,451% en masa.
11. Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para la fabricación de una composición alimenticia o composición dietética para reducir el riesgo de cáncer, neuropatía, enfermedad neurodegenerativa, síndrome de resaca, síndrome de sensibilidad al alcohol, dolor de cabeza y/o intoxicación por acetaldehído, inducidos por alcohol.
- 25 12. Uso según la reivindicación 11, en el que el cáncer es seleccionado de entre cáncer de mama, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de esófago y cáncer orofaríngeo laríngeo.
13. Uso según la reivindicación 11, en el que la enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Alzheimer, en particular, la enfermedad de Alzheimer de aparición tardía.
- 30 14. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en la que la composición está presente en forma de dosificación, como polvo criogénico, como líquido, en particular, como una pequeña unidad de bebida o como jarabe.
15. Composición según la reivindicación 14, en la que la forma de dosificación está, en particular, en forma de comprimidos o en una forma similar a los terrones de azúcar o en la que una dosis comprende una pluralidad de pequeños comprimidos o cápsulas.
- 35 16. Composición según la reivindicación 15, en la que los comprimidos o cápsulas están presentes en un receptáculo de dosificación.

Fig. 1

Efectos de SUP sobre metástasis de RPMI4877 mejorada por el alcohol

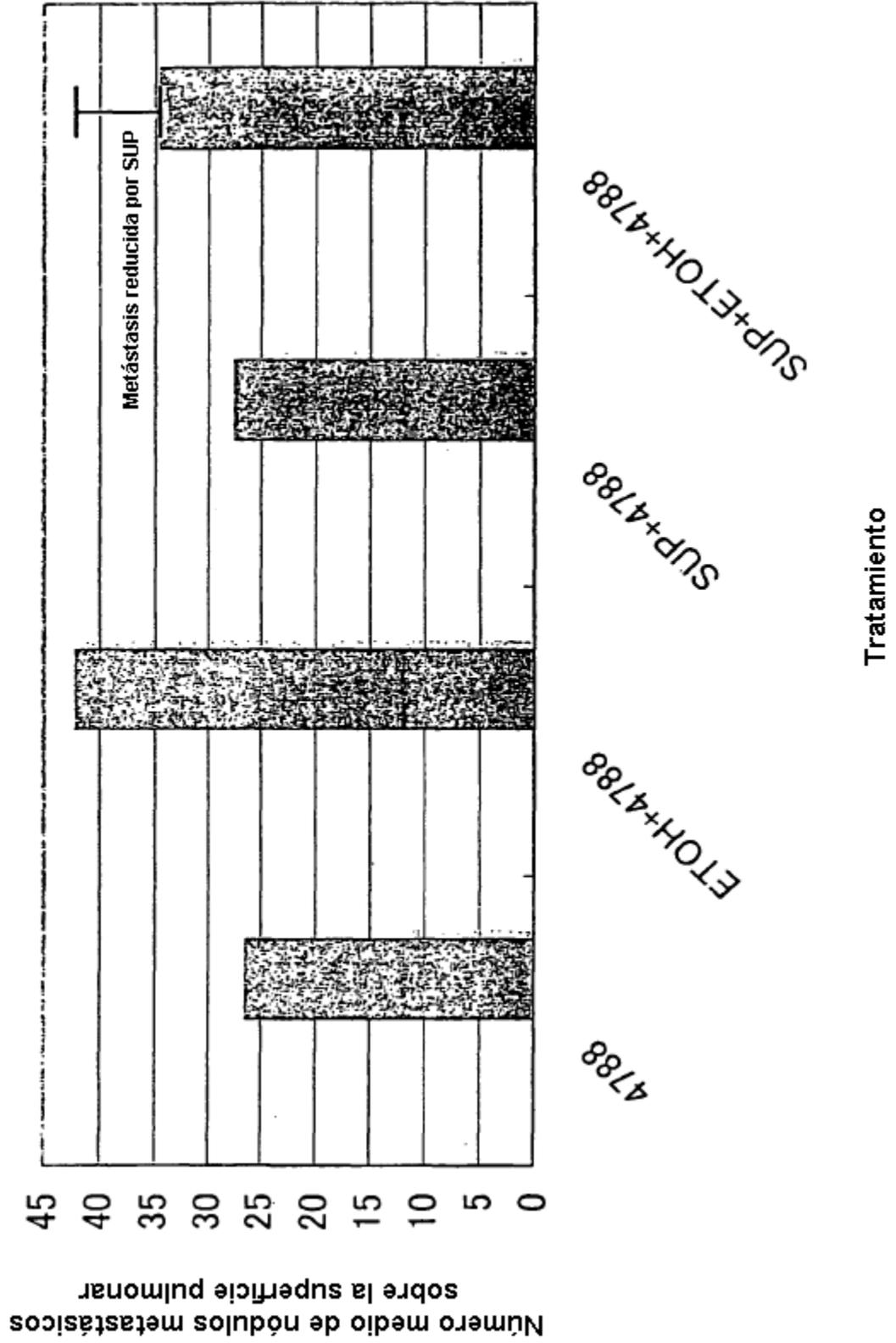


Fig. 2

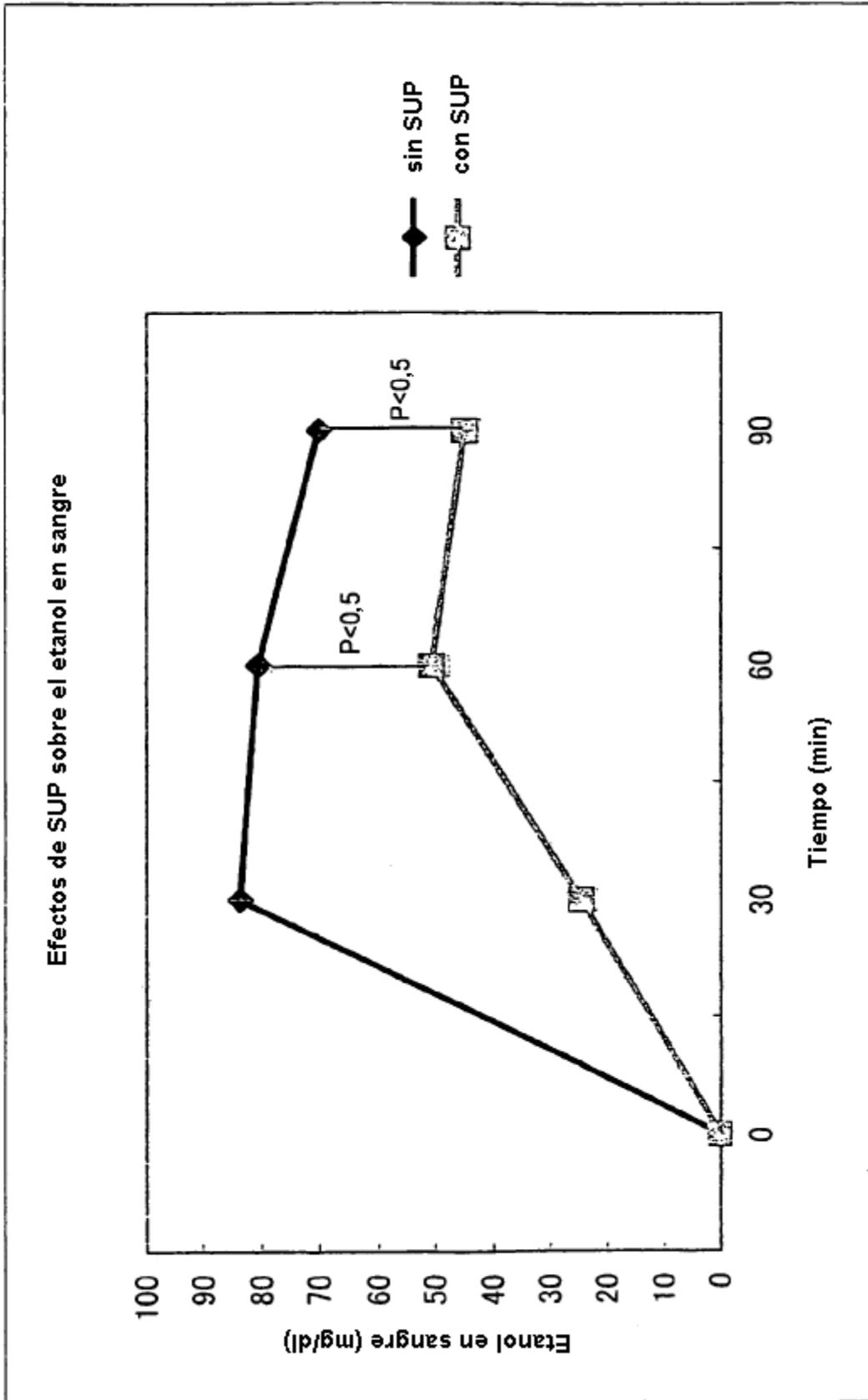


Fig. 3

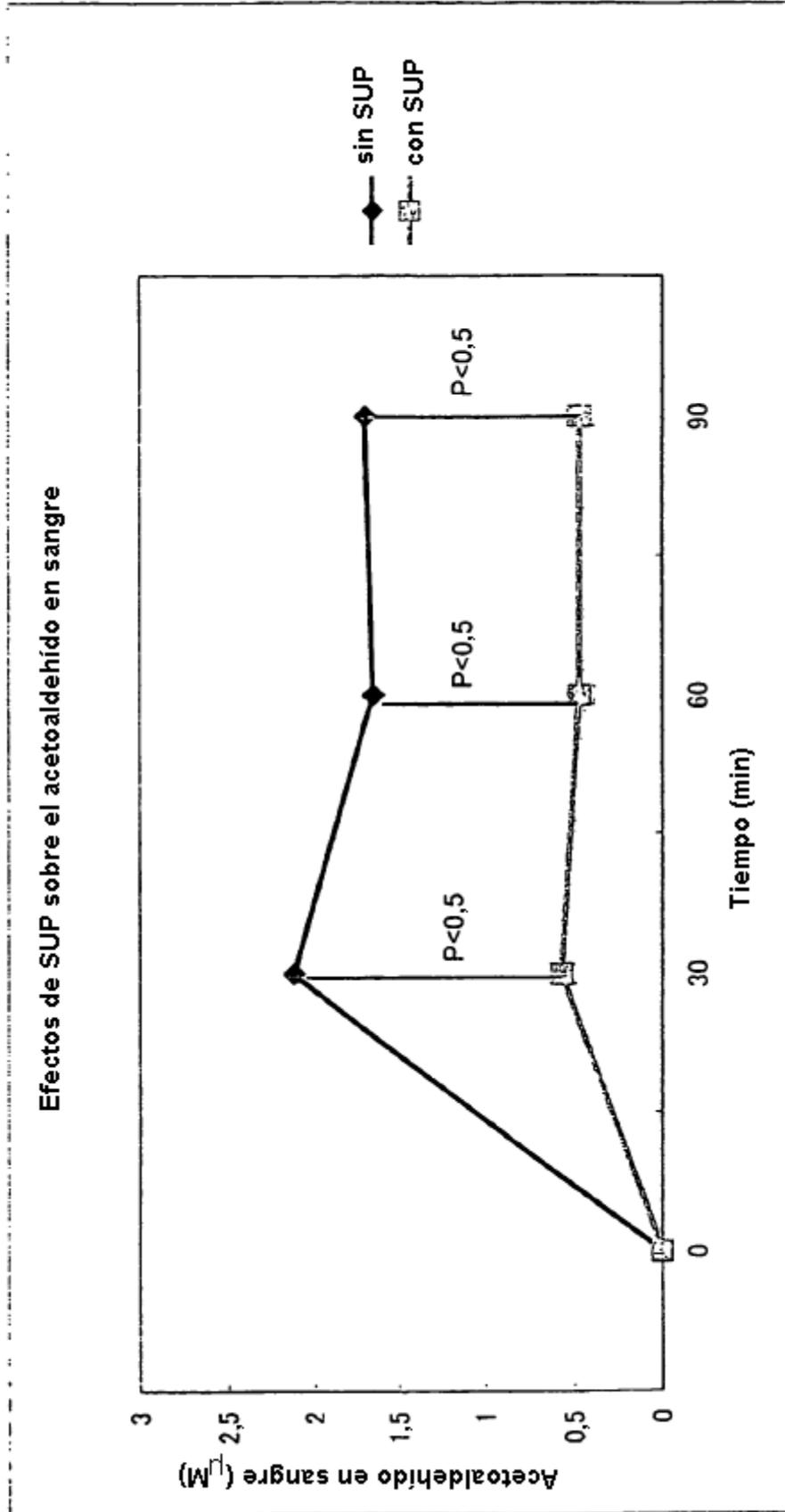


Fig. 4

