

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 491**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/198** (2006.01)

**A61K 31/357** (2006.01)

**A61K 31/704** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2009 E 09704632 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2012 EP 2254569**

54 Título: **Composiciones de ginsenósidos de tipo protopanaxadiol y sus usos**

30 Prioridad:

**24.01.2008 US 23310**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**10.04.2013**

73 Titular/es:

**RAPTOR THERAPEUTICS INC. (100.0%)  
9 Commercial Boulevard, Suite 200  
Novato, CA 94949, US**

72 Inventor/es:

**DALEY, THOMAS, E. y  
TEMPESTA, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 400 491 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

Composiciones de ginsenósidos de tipo protopanaxadiol y sus usos

En este documento, se proponen composiciones de ginsenósidos en particular para ser usadas para reducir las concentraciones de acetaldehído, prevenir o mejorar un síntoma de concentración elevada de acetaldehído, y reducir el riesgo de desarrollar enfermedades o trastornos causados por el contacto con un aldehído, por ejemplo, debido a la exposición a un aldehído de origen medioambiental o por un aldehído producido *in vivo* por la ingesta de alcohol.

Los aldehídos son sustancias químicamente reactivas que tienen efectos tóxicos sobre las personas y animales. La aldehído deshidrogenasa (ALDH) cataliza los aldehídos hasta formar ácidos carboxílicos menos reactivos, que son excretados del organismo como tales o en forma de conjugados (Lindahl, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, **1992**, 27, 283-335). Existen múltiples formas de ALDH que incluyen, por ejemplo, ALDH1A1 citosólica y ALDH1B1 y ALDH2 mitocondriales, que catalizan un amplio espectro de aldehídos (Yoshida et al., *Eur. J. Biochem.* **1998**, 251, 549-557; Vasiliou et al., *Pharmacogenetics* **1998**, 9, 421-434).

Debido a su elevada afinidad ( $K_m < 5 \mu M$ ) por el acetaldehído, ALDH2 destaca entre las deshidrogenasas para la eliminación del acetaldehído que es, por ejemplo, el principal producto de aldehído del catabolismo del alcohol etílico en el ser humano (Klyosov, *Biochemistry* **1996**, 35, 4457-4467; Kurys et al., *J. Biol. Chem.* **1989**, 264, 4715-4721). El acetaldehído está relacionado con síntomas agudos tales como rubefacción, taquicardia, jadeo, mareos, náuseas, vómitos y cefalea, así como con efectos a largo plazo tales como aumento del riesgo de cánceres del tracto digestivo superior, cáncer de mama, enfermedad hepática, enfermedad de Alzheimer, hipertensión e infarto de miocardio (véanse Visapää et al., *Gut*, **2004**, 53, 871-876; Yokohama et al., *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **2003**, 33(3), 111-121; Ohsawa et al., *J. Hum. Genet.*, **2003**, 48, 404-409; y la bibliografía citada en esos documentos). Las personas con una variante de ALDH2 (designada ALDH2\*2 en este documento), que posee una actividad reducida sobre la catálisis de acetaldehído, exhiben sensibilidad relacionada con el alcohol, por ejemplo, rubefacción facial, taquicardia, etc., cuando beben pequeñas cantidades de alcohol etílico que, normalmente, no desencadenarían tales reacciones en los portadores de la isoforma ALDH2 más prevalente (Goedde et al., *Hum. Genet.*, **1992**, 88, 344-346; Xiao et al., *J. Clin. Invest.*, **1995**, 96, 2180-2186).

La exposición al acetaldehído de la población humana, en particular de las personas que desarrollan determinados trabajos, puede ser importante. Por ejemplo, se encuentra acetaldehído en el humo del tabaco y en los gases de escape de los automóviles y motores diesel. También se utiliza o se genera en la fabricación de, por ejemplo, aromas sintéticos para alimentos procesados, fumigantes y desodorantes ambientales. La combustión de la madera, algunos plásticos y algunas espumas duras y blandas de poliuretano produce acetaldehído (*Allyl Compounds, Aldehydes, Epoxides, and Peroxides. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, (Compuestos de Alilo, Aldehídos, Epóxidos y Peróxidos. Monografías IARC sobre la Evaluación del Riesgo de Carcinogénesis por Sustancias Químicas en el Ser Humano), vol. 36, Lyon, Francia: *International Agency for Research on Cancer*, 369 y sigs.)

Con el fin de evitar los efectos indeseables y perjudiciales de los aldehídos tales como el acetaldehído sería conveniente disponer de composiciones y métodos útiles para ayudar a mantener *in vivo* niveles bajos de aldehído.

Se ha informado de que los extractos de ginseng tienen propiedades útiles para tratar el cáncer, que potencian la eliminación de alcohol de la sangre y modulan las actividades de la alcohol deshidrogenasa y ALDH, entre otras (véanse, por ejemplo, Helms, *Alternative Medicine Review*, **2004**, 9(3), 259-274; Lee et al., *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, **1987**, 14, 543-546; Joo et al., *Korean Biochem. J.*, **1977**, 10(2), 109-120). Sin embargo, los principios activos de las diferentes especies vegetales de ginseng pueden incluir muchas saponinas, polisacáridos, flavonoides y aceites volátiles diferentes. Por ejemplo, se han identificado más de 40 saponinas de ginseng diferentes, denominadas ginsenósidos, que se clasifican en diversos tipos, incluidos protopanaxadiol (PPD), protopanaxatriol (PPT) y tipos de ácido oleanónico (véanse, por ejemplo, Zhu et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **2004**, 52, 995-998, y Yu et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **2007**, 55(2), 231-235). Adicionalmente, la composición de principios activos de los extractos de ginseng varía considerablemente en función de diversos parámetros tales como edad o tipo de raíz usada y método de extracción aplicado (véase, por ejemplo, la Patente de EE.UU. No. 4.157.894).

En un aspecto, se ofrecen composiciones de ginsenósidos apropiadas para la administración a un sujeto, por ejemplo, un ser humano. Las composiciones de ginsenósidos consisten en una fracción exenta de ginsenósidos y una fracción de ginsenósidos. La fracción de ginsenósidos consiste en los ginsenósidos Rb1, Rb2, Re y Rd.

En algunas realizaciones, la composición de ginsenósidos es una composición nutracéutica.

En otras realizaciones, la composición de ginsenósidos es una composición farmacéutica.

En todavía otras realizaciones, la fracción exenta de ginsenósidos comprende glutamina o silimarina.

En un aspecto adicional, se proporcionan en este documento artículos manufacturados que comprenden material de acondicionamiento y una composición de ginsenósidos según la descrita en este documento.

En un aspecto, se ofrecen composiciones, por ejemplo, usadas para aumentar la velocidad catalítica de ALDH para reducir la concentración *in vivo* de aldehído o, en otro ejemplo, usadas para prevenir, aliviar o mejorar un síntoma de concentración elevada de aldehído *in vivo*. El aldehído puede ser, por ejemplo, acetaldehído.

5 En determinadas realizaciones, se proporcionan composiciones de ginsenósidos usadas para incrementar la velocidad de reducción de acetaldehído en un sujeto.

10 En determinadas realizaciones, se proporcionan composiciones de ginsenósidos usadas para prevenir o mejorar un síntoma de concentración elevada de acetaldehído en un sujeto. Un síntoma de acetaldehído elevado puede ser, por ejemplo, un síntoma fisiológico que incluye síntomas agudos tales como, por ejemplo, rubefacción, aumento de la frecuencia cardíaca, palpitaciones, hipotensión, náuseas, mareos, cefalea, vómitos, diarrea, molestias estomacales, ataxia o estado de confusión, tales como los que se asocian o pueden asociarse con el consumo de alcohol.

15 En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones de ginsenósidos usadas para reducir la probabilidad o riesgo de que un sujeto desarrolle una enfermedad o trastorno causado por la exposición al acetaldehído, en donde la composición de ginsenósidos aumenta el catabolismo de acetaldehído en el sujeto. Por ejemplo, la exposición a acetaldehído puede ser consecuencia del consumo de alcohol etílico. Como ejemplo adicional, la exposición a acetaldehído puede ser consecuencia de la exposición a acetaldehído en el entorno ajeno al sujeto.

En un aspecto, se proporcionan composiciones de ginsenósidos que se usan para incrementar la velocidad catalítica de ALDH para reducir la concentración de aldehído *in vivo* o, como ejemplo adicional, para prevenir, aliviar o mejorar un síntoma de concentración elevada de aldehído *in vivo*.

20 En ciertas realizaciones, se proporcionan usos de una composición de ginsenósidos para la preparación de un medicamento para a) aumentar la velocidad de reducción de la concentración de acetaldehído en un sujeto; b) prevenir o mejorar un síntoma de concentración elevada de acetaldehído en un sujeto; o c) reducir el riesgo en un sujeto de desarrollar una enfermedad o trastorno causado por la ingesta de alcohol etílico.

25 Figura 1 ofrece una comparación de los efectos de 5, 50 o 500  $\mu\text{g/ml}$  de ginsenósidos Rb2, Re, Rb1, Rd, Rg1 y Rc sobre la actividad de la alcohol deshidrogenasa ("ADH") con respecto a la actividad de ADH en ausencia de ginsenósido ("0  $\mu\text{g/ml}$ ").

Figura 2 ofrece una comparación del efecto medio de los ginsenósidos tipo protopanaxadiol Rb2, Rb1, Rd y Rc ("dioles") frente a los ginsenósidos tipo protopanaxatriol Re y Rg1 ("trioles") a 5, 50 o 500  $\mu\text{g/ml}$  sobre la actividad de ADH con respecto a la actividad de ADH en ausencia de ginsenósido ("0  $\mu\text{g/ml}$ ").

30 Figura 3 ofrece una comparación de los efectos de 5, 50 o 500  $\mu\text{g/ml}$  de los ginsenósidos Rb2, Re, Rb1, Rd, Rg1 y Rc sobre la actividad de la aldehído deshidrogenasa ("ALDH") con respecto a la actividad de la ALDH en ausencia de ginsenósido ("0  $\mu\text{g/ml}$ ").

Figura 4 ofrece una comparación del efecto medio de los ginsenósidos tipo protopanaxadiol Rb2, Rb1, Rd y Rc ("dioles") frente a los ginsenósidos tipo protopanaxatriol Re y Rg1 ("trioles") a 5, 50 o 500  $\mu\text{g/ml}$  sobre la actividad de ALDH con respecto a la actividad de ALDH en ausencia de ginsenósido ("0  $\mu\text{g/ml}$ ").

35 Figura 5 ofrece las frecuencias cardíacas del sujeto 1 (Figura 5A) y del sujeto 2 (Figura 5B) en el tiempo, después de haber ingerido alcohol etílico bajo condiciones en las que no se ha consumido ginsenósido (cuadrados macizos) o después de haber tomado una composición de ginsenósidos (círculos).

40 En general, la nomenclatura usada en este documento y en los procedimientos de laboratorio de química clínica, bioquímica y farmacología descritos en este documento es la conocida que se utiliza habitualmente en la técnica. Excepto que se indique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos empleados en este documento tienen, por lo general, el significado ya conocido por el experto en la técnica a la que pertenece la presente memoria. En el caso de que exista una pluralidad de definiciones para un término usado en este documento, prevalecerán las indicadas en esta sección, a menos que se declare lo contrario.

45 El término "aproximadamente", como se usa en este documento, hace referencia a un valor que no es 10% mayor ni menor que el valor modificado por el término. Por ejemplo, la expresión "aproximadamente 5%" indica un intervalo de 4,5% a 5,5%.

El término "sujeto" hace referencia a animales tales como mamíferos, incluidos, pero sin limitaciones, los primates (por ejemplo, humanos), monos, ganado, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, cerdos, ciervos, osos, ratas, ratones y similares. En realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano.

50 Los términos "tratar", "tratamiento" o sus derivaciones, como se usan en este documento, hacen referencia a un método para aliviar o anular un trastorno y/o sus síntomas asociados.

Los términos "prevenir", "prevención" o sus derivaciones, en ciertas realizaciones, hacen referencia a un método para evitar que un sujeto desarrolle un trastorno y/o sus síntomas asociados. En ciertas realizaciones, los términos

“prevenir”, “prevención” o sus derivaciones hacen referencia a un método para reducir la probabilidad o riesgo de que un sujeto desarrolle un trastorno y/o sus síntomas asociados.

Como se usa en este documento, la expresión “farmacéuticamente aceptable” significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal, o incluido en la Farmacopea de los EE.UU. u otra farmacopea generalmente reconocida, para su uso en animales y, más en particular, en humanos. “Vehículo farmacéuticamente aceptable” y “excipiente farmacéuticamente aceptable” se refieren a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tales como una carga, diluyente, excipiente, disolvente o materiales de encapsulación, líquidos o sólidos. En una realización, cada componente es “farmacéuticamente aceptable” en el sentido de ser compatible con los restantes ingredientes de una composición farmacéutica, y adecuado para el uso en contacto con el tejido u órgano de seres humanos y animales, sin una toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones excesivas, proporcional a una relación de beneficio/riesgo razonable. Véanse, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª edición; Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5ª edición; Rowe et al., Eds, *The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005*; y *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3ª edición; Ash y Ash editores, Gover Publishing Company, 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Ratón, FL, 2004.

Como se usa en este documento, el término “composición” pretende incluir, por ejemplo, suplementos dietéticos, aditivos alimentarios, nutracéuticos, composiciones farmacéuticas y composiciones fisiológicamente aceptables, etc. Se debe entender que en el caso en que un ginsenósido (por ejemplo, ginsenósido Rb1, Rb2, Rc y/o Rd) presente en una composición existe también en una fuente natural, el término “composición” no incluye la fuente natural del componente, pero, en determinadas realizaciones, puede incluir una forma física o químicamente modificada o procesada de la fuente natural, tal como un extracto de la fuente natural.

La expresión “cantidad efectiva”, como se usa en este documento, hace referencia a la cantidad de composición de ginsenósidos que es suficiente para producir un efecto deseable o beneficioso cuando entra en contacto, por ejemplo, con una enzima aldehído deshidrogenasa o, en otro ejemplo, cuando se administra a un sujeto. En ciertas realizaciones, la “cantidad efectiva” de una composición de ginsenósidos es, por ejemplo, la cantidad necesaria para aumentar la velocidad con la que se reduce la concentración de acetaldehído en un sujeto, comparada con la velocidad con que se reduce la concentración de acetaldehído en ausencia de la composición de ginsenósidos. En algunas realizaciones, la “cantidad efectiva” es, por ejemplo, la cantidad necesaria para prevenir o mejorar un síntoma de una concentración elevada de acetaldehído en un sujeto, o para reducir en un sujeto la probabilidad o riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno causado por la exposición a acetaldehído.

El término “síntoma”, como se usa en este documento, es intercambiable con “signo”. Por lo tanto, tal como se usa en este documento, el término “síntoma” hace referencia a una manifestación física que indica una enfermedad o trastorno particular (por ejemplo, *Longman Dictionary of Contemporary English* (1995), 3ª edición), detectable por el sujeto que padece una enfermedad o trastorno particular, o detectable por una persona diferente del sujeto, y que no ha recibido información verbal de dicho sujeto.

Las expresiones “aldehído deshidrogenasa afectada” o “ALDH2 afectada” pretenden indicar que un sujeto tiene una enzima ALDH2 cuya actividad es menor que la de la enzima ALDH2 hallada en la población humana con máxima frecuencia. La actividad enzimática de ALDH2 se puede determinar, por ejemplo, por el ensayo de actividad de la aldehído deshidrogenasa descrito por Xiao et al., *J. Clin. Invest.*, **1995**, *96*, 2180-2186. Como se usa en este documento, sujetos con “aldehído deshidrogenasa afectada” o “ALDH2 afectada” pueden incluir, por ejemplo, aquellos que son portadores homocigóticos o heterocigóticos de la variante alélica ALDH2 del gen ALDH2 descrita en Goedde et al., *Hum. Genet.*, **1992**, *88*, 344-346, y Xiao et al., *J. Clin. Invest.*, **1995**, *96*, 2180-2186.

En este documento, se describen composiciones que comprenden uno o múltiples ginsenósidos de tipo protopanaxadiol, por ejemplo, ginsenósidos Rb1, Rb2, Rb3, Rc, Rd, Rg3, Rh2, Rs1, Rs2, R1, R4, F2, etc., que son apropiados para la administración a un sujeto. En algunas realizaciones, la composición descrita consiste esencialmente en un ginsenósido de tipo protopanaxadiol. En ciertas realizaciones, la composición descrita consiste esencialmente en ginsenósidos Rb1, Rb2, Rc y/o Rd. La fracción de ginsenósidos de la composición según la invención consiste en Rb1, Rb2, Rc y Rd.

Sin aceptar la influencia de ninguna teoría o limitación particular, se cree que los ginsenósidos de tipo protopanaxadiol aumentan la actividad de la aldehído deshidrogenasa (ALDH), pero generalmente los ginsenósidos de tipo protopanaxatriol no lo hacen. De esta forma, y sin estar influidos por ninguna teoría o limitación particular, se cree que las composiciones de ginsenósidos que se proporcionan en este documento incrementan la velocidad de los niveles de aldehído que, de lo contrario, estarían reducidos *in vivo*.

En ciertas realizaciones, se describen en este documento composiciones de ginsenósidos adecuadas para ser administradas al ser humano que comprenden al menos 10% (p/p), al menos 15% (p/p), al menos 20% (p/p), al menos 25% (p/p), al menos 30% (p/p), al menos 50% (p/p), al menos 75% (p/p), al menos 85% (p/p), al menos 90% (p/p), o al menos 95% (p/p) de uno o múltiples ginsenósidos de tipo protopanaxadiol. En ciertas realizaciones, el o los múltiples ginsenósidos de tipo protopanaxadiol se seleccionan del grupo que consiste en los ginsenósidos Rb1,

Rb2, Rb3, Rc, Rd, Rg3, Rh2, Rs1 y Rs2. En algunas realizaciones, el o los múltiples ginsenósidos de tipo protopanaxadiol se seleccionan entre Rb1, Rb2, Rc y Rd.

En algunas realizaciones, se describen composiciones en las que la proporción de ginsenósidos de tipo protopanaxadiol con respecto a ginsenósidos de tipo protopanaxatriol es de aproximadamente 100:0 a 25:27, o de aproximadamente 75:25 a aproximadamente 50:60. En ciertas realizaciones de las composiciones de ginsenósidos descritas, la proporción de ginsenósidos de tipo protopanaxadiol con respecto a ginsenósidos de tipo protopanaxatriol es de aproximadamente 90:10, aproximadamente 80:20 o aproximadamente 60:40.

En ciertas realizaciones descritas, la composición de ginsenósidos consiste en una fracción exenta de ginsenósidos y una fracción de ginsenósidos, en donde la fracción de ginsenósidos comprende al menos 10, 15, 20, 25, 30, 50, 75 o 95% (p/p) de un ginsenósido de tipo protopanaxadiol, por ejemplo, uno o más de Rb1, Rb2, Rc y Rd. En ciertas realizaciones, la fracción de ginsenósidos consiste en un ginsenósido de tipo protopanaxadiol, por ejemplo, uno o más de Rb1, Rb2, Rc y Rd. La fracción exenta de ginsenósidos puede incluir, por ejemplo, uno o múltiples excipientes, vehículos, nutracéuticos, productos alimentarios, vitaminas, minerales, suplementos dietéticos, etc., con la condición de que tales componentes no incluyan un ginsenósido.

Los expertos en la técnica conocen las estructuras químicas de los ginsenósidos, incluidos los ginsenósidos de tipo protopanaxadiol tales como los ginsenósidos Rb1, Rb2, Rc y Rd (véanse, por ejemplo, Yu et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **2007**, 55(2), 231-235; Court, "The Principal Active Chemicals in *Panax* species", en *Ginseng: The Genus Panax* (Court, ed, Harwood Academic Publishers, Ámsterdam, Holanda, 2000). Los ginsenósidos de tipo protopanaxadiol se pueden obtener por cualquier método conocido en la técnica, incluido, por ejemplo, por purificación a partir de fuentes vegetales naturales, por ejemplo, ginseng, que incluye *Panax ginseng* (ginseng asiático o coreano) y *Panax quinquefolius* (ginseng americano), y fuentes vegetales cultivadas, que incluyen cultivos de ginseng (véanse, por ejemplo, *Ginseng: The Genus Panax* (Court, ed, Harwood Academic Publishers, Ámsterdam, Holanda, 2000) y la bibliografía citada en la obra; Yua et al., *Biochemical Engineering Journal*, **2002**, 11, 211-215). Asimismo, los ginsenósidos, incluidos los ginsenósidos Rb1, Rb2, Rc y Rd, están disponibles comercialmente en Compañías tales como ChromaDex, Inc., Irvine, California, EE.UU., Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Osaka, Japón, y Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri, EE.UU.

Por ejemplo, los procedimientos para obtener los ginsenósidos Rb1, Rb2, Rc y/o Rd comprenden típicamente la extracción acuosa u orgánica de una o más especies *Panax* apropiadas, evaporar a sequedad la solución extraída, seguida por cromatografía de columna, cromatografía de capa fina y/o cromatografía de alto rendimiento para obtener una fracción de ginsenósidos purificada. El experto en la técnica conoce las técnicas de extracción y purificación de extractos vegetales, y se pueden adaptar para la preparación de cada una o una mezcla de uno o más de Rb1, Rb2, Rc o Rd a partir de técnicas tales como las que se describen en los siguientes documentos: Patente de EE.UU. No. 6.156.291; Patente de EE.UU. No. 6.083.932; Patente de EE.UU. No. 4.157.894; Patente de EE.UU. No. 5.137.878; y Patente de EE.UU. No. 5.230.889. Del mismo modo, se describen procedimientos para el aislamiento y purificación de Rb1, Rb2, Rc y Rd en, por ejemplo, Shibata et al., *Economic and Medicinal Plant Research*, World Scientific, Filadelfia, págs. 217-284, 1985; Patente de EE.UU. No. 7.235.267; Kawashima et al., *J. Med. Pharmacol. Soc. Wakan-Yaku*, **1986**, 3, 235-236; y Oura et al., *Journal of Biochemistry (Tokyo)*, **1975**, 77(5), 1057-65.

En diversas realizaciones, dependiendo del uso previsto y sin limitaciones, una composición tal como se ofrece en este documento puede estar en forma de suplemento dietético o nutracéutico.

En general, los suplementos nutricionales son consumidos por el sujeto de forma independiente de la composición alimentaria, a diferencia de los aditivos alimentarios que se incorporan a la composición alimentaria durante el procesamiento, fabricación, preparación o suministro de la composición alimentaria, o inmediatamente antes de su consumo. Un suplemento dietético proporciona al consumidor, además de la nutricional, una función terapéutica o profiláctica. Un "nutracéutico", como se usa en este documento, hace referencia a un producto preparado, aislado o purificado a partir de una fuente natural tal como una planta o un producto vegetal, que normalmente no está asociado a los alimentos, por ejemplo una raíz del tipo de ginseng *Panax*, cuya administración a un sujeto tiene el objetivo de ofrecer un beneficio fisiológico, o el de prevenir o mejorar una enfermedad o trastorno en dicho sujeto, es decir, el nutracéutico ofrece un beneficio adicional al nutricional, en caso de que este último exista.

En diversas realizaciones, la composición de la invención comprende típicamente una o más cargas o vehículos consumibles. El término "consumible" significa que el consumo de la carga o vehículo es en general adecuado, o ha sido aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal, para animales y, de manera más particular, para seres humanos. En ciertas realizaciones, el significado de la expresión "suplemento dietético" o "nutracéutico" es el que una agencia reguladora del gobierno federal o local, incluida la Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, asigna a dichas expresiones.

Tal como se describe en este documento, el suplemento dietético o nutracéutico se puede utilizar para reducir la concentración de aldehídos, por ejemplo acetaldehídos, en un sujeto, lo que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad del ginsenósido presente en el suplemento dietético o nutracéutico que es efectiva para reducir la concentración de aldehídos en el sujeto.

Como se describe también en este documento, el suplemento dietético o nutracéutico se puede utilizar para prevenir o mejorar un síntoma de concentración elevada de aldehídos, por ejemplo acetaldehídos, en un sujeto, lo que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad del ginsenósido presente en el suplemento dietético o nutracéutico que es efectiva para prevenir o mejorar un síntoma de concentración elevada de aldehídos en el sujeto.

- 5 En ciertas realizaciones, el suplemento dietético o nutracéutico se puede utilizar para reducir en un sujeto el riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno causado por la ingesta de alcohol etílico, lo que comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad del ginsenósido presente en el suplemento dietético o nutracéutico que es efectiva para incrementar el catabolismo de acetaldehídos en el sujeto, en donde el acetaldehído es un producto del consumo de alcohol etílico por parte del sujeto, y en donde el aumento del catabolismo del acetaldehído reduce el riesgo de que el sujeto desarrolle una enfermedad o trastorno causado por la ingesta de alcohol etílico.

Típicamente, se prevé que la administración o el consumo del suplemento dietético o nutracéutico descrito en este documento se realicen por vía oral. El suplemento dietético o nutracéutico pueden estar en forma sólida o líquida.

- 15 Por ejemplo, una composición como las descritas en este documento, tales como un suplemento dietético o nutracéutico, puede ser un polvo reconstituible que, cuando se reconstituye con un líquido tal como agua potable, puede proporcionar una bebida. En otra realización, una composición como las descritas en este documento se puede incorporar en otros alimentos tales como, sin limitaciones, aceite para cocinar, aceite para freír, aceite para ensaladas, margarina, mayonesa o mantequilla de cacahuete. Los aceites que contienen los compuestos de la invención se pueden emulsionar y ser usados en una diversidad de alimentos de base acuosa tales como bebidas. En consonancia, en una realización, las composiciones de la invención pueden ser una bebida tal como, sin limitaciones, un agua mineral reforzada, agua destilada reforzada, una bebida basada en zumos de frutas, un batido, una bebida con base de leche, una bebida basada en un producto lácteo, una bebida basada en el yogur, una bebida basada en agua carbonatada, una bebida alcohólica, una bebida basada en el café, una bebida basada en el té verde, una bebida basada en el té negro, una bebida basada en granos, una bebida basada en la soja, o una bebida basada en extractos vegetales.

- 25 Además de bebidas, las composiciones de la presente invención se pueden combinar con otros alimentos, por ejemplo, jarabes, almidones, granos o harina de cereales.

En una realización, la composición de ginsenósidos propuesta en este documento es adecuada para la administración oral a un sujeto.

- 30 En una realización adicional, la composición de ginsenósidos propuesta en este documento es una composición nutracéutica y comprende, además, un vehículo, excipiente, diluyente o disolvente fisiológicamente aceptables.

En ciertas realizaciones, en este documento se proporcionan composiciones en las que la composición de ginsenósidos, tal como se ha descrito anteriormente, es una composición farmacéutica y comprende, adicionalmente, un vehículo, excipiente, diluyente o disolvente farmacéuticamente aceptables.

- 35 Vehículos, excipientes, diluyentes o disolventes farmacéuticos pueden ser líquidos estériles tales como agua y aceites, incluidos los de origen del petróleo, animal, vegetal o sintético tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Asimismo, se pueden emplear soluciones salinas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol como vehículos líquidos, en especial para soluciones inyectables. Ejemplos de vehículos farmacéuticos apropiados se describen en *Remington: Science and Practice of Pharmacology*, 21ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, PA (2005), y *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 8ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, PA (2004).

- 45 Los expertos en la técnica farmacéutica conocen perfectamente excipientes adecuados, y los ejemplos no limitantes de excipientes apropiados incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato sódico, monoestearato de glicerol, talco, cloruro sódico, leche descremada deshidratada, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similares. El hecho de que un excipiente particular sea adecuado para su incorporación en una composición farmacéutica depende de una variedad de factores bien conocidos en la técnica, que incluyen, pero sin limitarse a ellos, la vía de administración de la forma de dosificación al paciente, y los ingredientes activos específicos presentes en la forma de dosificación. Si se desea, la composición farmacéutica puede contener también cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tamponantes del pH.

- 50 Las composiciones descritas en este documento pueden incluir, por ejemplo, composiciones y formas de dosificación farmacéuticas anhidras que comprenden ingredientes activos, puesto que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos.

- 55 Una composición farmacéutica, tal como se describe en este documento, se formula para que sea compatible con su vía de administración prevista. Los ejemplos de vías de administración incluyen, sin limitaciones, la administración parenteral, por ejemplo intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral (por ejemplo, inhalación), intranasal y transcutánea (tópica). En una realización específica, la composición se formula de acuerdo con procedimientos convencionales, en forma de composición farmacéutica adaptada para la administración intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral, intranasal o tópica a los sujetos. En una realización preferida, la composición farmacéutica se

formula según procedimientos convencionales para la administración oral en humanos. Típicamente, las composiciones para administración intravenosa son soluciones en un tampón acuoso isotónico estéril. Cuando es necesario, las composiciones pueden incluir también un agente solubilizador y un anestésico local tal como lidocaína, para aliviar el dolor en el punto de inyección. Ejemplos de formas de dosificación incluyen, sin limitaciones: comprimidos; comprimidos oblongos; cápsulas tales como cápsulas de gelatina blanda y elástica; píldoras; trociscos; pastillas; dispersiones; supositorios; ungüentos; cataplasmas (emplastos); pastas; polvos; vendajes; cremas; esparadrapos; soluciones; parches; aerosoles (por ejemplo, vaporizadores o inhaladores nasales); geles; formas de dosificación líquidas apropiadas para la administración oral o a través de las mucosas a un paciente, incluidas suspensiones (por ejemplo, suspensiones acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua, o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones, y elixires; formas de dosificación líquidas apropiadas para la administración parenteral a un paciente; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos), que se pueden reconstituir para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente.

Por lo general, los ingredientes de las composiciones farmacéuticas descritas en este documento se suministran por separado o mezclados en formas de dosificación unitaria, por ejemplo, en forma de polvo liofilizado anhidro o concentrado exento de agua, en un envase cerrado herméticamente tal como una ampolla o sobrecito en el que se indica la cantidad de ingrediente activo. Cuando la composición se debe administrar por infusión, se puede dispensar por medio de una botella de infusión que contiene agua o solución salina de categoría farmacéutica. Cuando la composición se administra como inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua o solución salina estéril para inyección, de modo que los ingredientes se puedan mezclar antes de la administración.

En ciertas realizaciones, la composición de ginsenósidos, incluidas las composiciones farmacéuticas o nutracéuticas que comprenden la composición de ginsenósidos, puede estar en forma de formulación de liberación sostenida. Ejemplos apropiados de formulaciones de liberación sostenida incluyen, por ejemplo, matrices semipermeables de polímeros sólidos hidrófobos que contienen la composición de ginsenósidos descrita en este documento, en donde dichas matrices están en forma de un artículo conformado, por ejemplo, películas o microcápsulas. Ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) o poli(alcohol vinílico)), polilactidas, copolímeros de ácido L-glutámico y L-glutamato de etilo, acetato de etileno vinilo no degradable, copolímeros degradables de ácido láctico-ácido glicólico tales como LUPRON DEPOT® (microesferas inyectables compuestas por copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolide), y poli-ácido-D-(-)-3-hidroxibutírico.

En algunas realizaciones, las composiciones descritas en este documento pueden presentarse como formas de dosificación unitaria. Una forma de dosificación unitaria puede ser, por ejemplo, una composición nutracéutica o una composición farmacéutica. Las formas de dosificación unitaria según la invención comprenden una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva de una composición de ginsenósidos, tal como se ha descrito anteriormente, y típicamente uno o múltiples vehículos o excipientes consumibles y/o fisiológica o farmacéuticamente aceptables, como se ha descrito anteriormente.

En ciertas realizaciones adicionales, las formas de dosificación unitaria comprenden una cantidad de composición de ginsenósidos efectiva para reducir la concentración de acetaldehído en un sujeto, efectiva para prevenir o mejorar un síntoma de concentración elevada de acetaldehído en un sujeto, o efectiva para reducir el riesgo de que un sujeto desarrolle una enfermedad o trastorno causado por la ingesta de alcohol etílico.

Adicionalmente, se proporcionan en este documento formas unitarias que comprenden uno o múltiples compuestos que reducen la velocidad con que se descompone un ingrediente activo. Estos compuestos, designados en este documento como “estabilizadores”, incluyen, sin limitaciones, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tamponantes del pH o tamponantes de la salinidad.

Se pueden usar cantidades efectivas diferentes para trastornos diferentes. Por ejemplo, las formas de dosificación unitaria pueden adoptar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida, y similares. Las formulaciones orales pueden incluir vehículos convencionales tales como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio, todos ellos de grado farmacéutico, etc. Estas composiciones y formas de dosificación contendrán una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva de un agente profiláctico o terapéutico, preferiblemente en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de vehículo, con el fin de proporcionar la forma de administración apropiada para el paciente. La formulación debe adaptarse al modo de administración. En una realización preferida, las formas de dosificación unitaria son estériles y tienen la forma apropiada para la administración a un sujeto, preferiblemente un ser humano.

La composición, aspecto y tipo de forma de dosificación de la invención variarán típicamente en función de su uso. Por ejemplo, la forma de dosificación profiláctica y terapéuticamente efectiva puede variar entre diferentes tipos de enfermedades. De manera similar, una forma de dosificación parenteral puede contener cantidades de la composición de ginsenósidos menores que la forma de dosificación oral usada para tratar la misma enfermedad o trastorno. Estas y otras maneras en las que las formas de dosificación específicas comprendidas en esta invención variarán entre sí serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Véanse, por ejemplo, *Remington: Science and Practice of Pharmacology*, 21ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, PA (2005), y *Ansel's*

*Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 8ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, PA (2004).

En una realización, la forma de dosificación unitaria es un envase, preferiblemente un envase estéril, que contiene una cantidad efectiva de una composición de ginsenósidos y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 En algunas realizaciones, se proporciona un artículo manufacturado que puede simplificar la administración a un sujeto de composiciones de ginsenósidos. Un artículo manufacturado típico comprende una forma de dosificación unitaria de composiciones de ginsenósidos.

10 En una realización, el artículo manufacturado comprende material de acondicionamiento y una composición de ginsenósidos, en donde dicha composición es una composición farmacéutica o una composición nutracéutica como se ha descrito en este documento.

15 El artículo manufacturado puede comprender, además, una etiqueta o instrucciones impresas relativas al uso de la composición, u otro tipo de material de información que ofrece al dietista, médico, técnico, consumidor, sujeto o paciente consejos acerca del modo para aumentar de manera apropiada la reducción de la concentración de aldehídos en un sujeto, prevenir o mejorar un síntoma de concentración elevada de aldehídos en un sujeto, o reducir la probabilidad o riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno en un sujeto, causado por el contacto con un aldehído debido, por ejemplo, a la exposición a un aldehído en el ambiente, o debido a la producción de aldehído *in vivo* a causa de la ingesta de un alcohol. En otras palabras, el artículo manufacturado incluye medios de instrucción que indican o recomiendan un régimen de dosificación que incluye, sin limitaciones, dosis reales, procedimientos de monitorización e información adicional de monitorización.

20 Al igual que en cualquier producto farmacéutico, suplemento dietético o nutracéutico, el material de acondicionamiento y el envase incluidos en el artículo manufacturado están diseñados para proteger la estabilidad del producto durante el almacenamiento y el transporte.

25 El artículo manufacturado puede comprender, adicionalmente, dispositivos útiles para administrar las formas de dosificación unitaria. Ejemplos de tales dispositivos incluyen, sin limitaciones, jeringas, bolsas de goteo, parches e inhaladores.

30 Las composiciones como las descritas en este documento pueden ser adecuadas, por ejemplo, para la administración oral, y las composiciones consumibles por vía oral que incluyen, sin limitaciones, suplementos dietéticos o composiciones nutracéuticas de la invención pueden presentarse en formas de dosificación discretas tales como, sin limitaciones, comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables), comprimidos oblongos, cápsulas, y líquidos (por ejemplo, jarabes aromatizados). Estas formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos y pueden prepararse por métodos farmacéuticos bien conocidos por los expertos en la técnica. Véanse, en general, *Remington: Science and Practice of Pharmacology*, 21ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, PA (2005), y *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 8ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, PA (2004).

35 En todavía otras realizaciones, las composiciones ofrecidas en este documento pueden comprender los ginsenósidos de tipo protopanaxadiol en combinación con uno o múltiples agentes activos. Ejemplos de agentes activos pueden incluir, por ejemplo, una vitamina, un antioxidante, un agente antiinflamatorio, un agente antiinflamatorio no esteroide, un antihistamínico y similares. En ciertas realizaciones, una composición de combinación comprende uno o múltiples ginsenósidos de tipo protopanaxadiol en combinación con glutamina o silimarina (complejo flavonoide de *Silybum marianum* o cardo mariano). En ciertas realizaciones, una composición de combinación comprende los ginsenósidos de tipo protopanaxadiol en combinación con aspirina o ibuprofeno.

40 En ciertas realizaciones, las composiciones de combinación que comprenden los ginsenósidos de tipo protopanaxadiol y glutamina o silimarina, o tanto glutamina como silimarina, pueden presentarse como formas de dosificación unitaria. Por ejemplo, una composición de combinación como forma de dosificación unitaria puede comprender aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg de ginsenósidos de tipo protopanaxadiol, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 3 g de glutamina y/o aproximadamente 20 mg a aproximadamente 800 mg de silimarina. Estas formas de dosificación unitaria pueden comprender además, opcionalmente, uno o múltiples diluyentes, vehículos, estabilizadores, saborizantes u otros componentes conocidos por el experto en la técnica para su inclusión en formas de dosificación unitaria en el curso de la preparación de, por ejemplo, composiciones nutracéuticas o farmacéuticas.

50 En un aspecto, se ofrecen en este documento usos de las composiciones de ginsenósidos descritas anteriormente.

55 Por ejemplo, el ginsenósido se puede administrar como ginsenósido o mezcla de ginsenósidos puros o altamente purificados, o como una composición de los mismos que comprende, por ejemplo, un soporte, diluyente, vehículo y/o excipiente y similares, o una composición nutracéutica, farmacéutica o de otro tipo, según se ha descrito anteriormente.

En ciertas realizaciones, se proponen usos para la reducción incrementada de la concentración de aldehído en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto que la necesite una cantidad de la composición de ginsenósidos efectiva para aumentar la reducción de la concentración de aldehído en el sujeto con respecto a una situación en la que no se administra al sujeto el ginsenósido. En algunas realizaciones, el aldehído es acetaldehído.

- 5 Se entenderá que el origen del aldehído en el sujeto puede deberse a cualquier fuente o factor, por ejemplo, exposición o contacto con aldehído presente en el entorno exterior al sujeto o, por ejemplo, aldehído producido de forma metabólica en el sujeto, debido al consumo (por ejemplo, por ingesta, absorción transcutánea, inhalación, etc.) de un alcohol.

- 10 Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el aldehído es acetaldehído producido *in vivo* a causa del consumo de alcohol etílico. En algunas realizaciones, el aldehído se produce *in vivo* debido a la ingesta de metanol, anticongelante, etilenglicol u otro alcohol.

En algunas realizaciones, se proponen usos para reducir la concentración de aldehído en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad de ginsenósido efectiva para reducir la concentración de aldehído en el sujeto.

- 15 Como se demuestra en los ejemplos siguientes, y sin pretender limitarse a ninguna teoría o mecanismo, los ginsenósidos de tipo protopanaxadiol aumentan la actividad de la aldehído deshidrogenasa (ALDH). Puesto que las aldehído deshidrogenasas se encuentran presentes típicamente en un sujeto, las frases empleadas en este documento en relación con los métodos propuestos para usar un ginsenósido, tales como “reducir la concentración de aldehído en un sujeto” y similares pueden significar, por ejemplo, aumentar la velocidad con la que se reduce un  
20 aldehído en un sujeto. Adicionalmente, tal como se demuestra en los ejemplos descritos en este documento, y sin pretender limitarse a ninguna teoría o mecanismo, los ginsenósidos de tipo protopanaxadiol reducen la actividad de las alcohol deshidrogenasas. Puesto que las alcohol deshidrogenasas se encuentran presentes típicamente en un sujeto para catalizar los alcoholes en aldehídos, las frases empleadas en este documento en relación con los métodos propuestos para usar un ginsenósido, tales como “reducir la concentración de aldehído en un sujeto” y  
25 frases similares pueden significar, por ejemplo, prevenir o reducir una concentración de aldehído en un sujeto que, de lo contrario, se produciría en ausencia de la administración del ginsenósido al sujeto. Igualmente, se entenderá que, sin pretender limitarse a ninguna teoría o restricción, los ginsenósidos de tipo protopanaxadiol administrados a un sujeto pueden reducir tanto las actividades de las alcohol deshidrogenasas como aumentar las actividades de las aldehído deshidrogenasas en el sujeto.

- 30 En algunas realizaciones, se proponen usos para prevenir o mejorar un síntoma de concentración elevada de acetaldehído en un sujeto, que comprende administrar al sujeto que la necesite una cantidad de composición de ginsenósidos efectiva para prevenir o mejorar un síntoma de concentración elevada de acetaldehído en el sujeto.

- En todavía otras realizaciones, se proponen en este documento usos para reducir la probabilidad o riesgo de que un sujeto desarrolle una enfermedad o trastorno causado por la ingesta de alcohol etílico, que comprende administrar a  
35 un sujeto que la necesite una cantidad de la composición de ginsenósidos efectiva para aumentar el catabolismo del acetaldehído en el sujeto. Por ejemplo, el acetaldehído puede ser producto del consumo de alcohol etílico por parte del sujeto, en donde el incremento del catabolismo del acetaldehído reduce la probabilidad o riesgo de una enfermedad o trastorno causado por la ingesta del sujeto de alcohol etílico.

- 40 En ciertas realizaciones de los usos propuestos en este documento, el sujeto es humano. En ciertas realizaciones, el sujeto exhibe un metabolismo alterado del alcohol etílico. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el sujeto tiene una actividad reducida de aldehído deshidrogenasa de subtipo 2 (ALDH2). En otras realizaciones, el sujeto es portador homocigótico o heterocigótico del alelo ALDH2\*2, como se ha señalado anteriormente.

En ciertas realizaciones, se proponen usos para aumentar el catabolismo de acetaldehído en un sujeto, reduciendo de este modo las concentraciones de acetaldehído en el sujeto.

- 45 En este sentido, se entenderá que estos usos se pueden aplicar, por ejemplo, para aliviar las molestias de los síntomas agudos del acetaldehído (tales como, por ejemplo, mareos, taquicardia, rubefacción, cefaleas, etc.).

Los usos propuestos en este documento pueden ser beneficiosos, por ejemplo, para minimizar la exposición a concentraciones de acetaldehído y reducir, de este modo, la probabilidad o riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno asociado con la exposición a largo plazo al acetaldehído.

- 50 La exposición a acetaldehído puede surgir, por ejemplo, como consecuencia del consumo de alcohol etílico. En algunas realizaciones, el acetaldehído está producido por, sin limitaciones, el humo de los cigarrillos o la exposición a acetaldehído en el entorno exterior al sujeto.

- 55 En ciertas realizaciones, un síntoma de concentración elevada de acetaldehído comprende rubefacción, aumento de la frecuencia cardíaca, palpitaciones, hipotensión, náuseas, mareos, cefaleas, vómitos, diarrea, molestias estomacales, ataxia o estado de confusión.

En ciertas realizaciones, la enfermedad o trastorno comprende resaca, gastritis alcohólica o lesión hepática inducida por el alcohol.

5 En ciertas realizaciones, la enfermedad o trastorno comprende cánceres del tracto aerodigestivo superior, cánceres del tracto digestivo o cáncer de mama. En una realización adicional, el cáncer del tracto aerodigestivo superior comprende cánceres esofágico, orofaríngeo, hipofaríngeo, laríngeo, de cabeza o cuello. En una realización adicional, el cáncer digestivo comprende cánceres de estómago o colon.

En ciertas realizaciones, la enfermedad o trastorno comprende enfermedad de Alzheimer de inicio tardío, hipertensión, infarto de miocardio, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica e isquemia cerebral.

En ciertas realizaciones, la concentración de acetaldehído tiene lugar en la sangre, saliva y/o tejidos del sujeto.

10 En ciertas realizaciones, los usos propuestos en este documento reducen la concentración de cualquier aldehído que pueda actuar como sustrato de ALDH2 en un sujeto, y comprenden administrar a un sujeto que la necesite una cantidad de composición de ginsenósidos efectiva para reducir la concentración de dicho aldehído en el sujeto.

15 En ciertas realizaciones, los usos propuestos en este documento previenen o mejoran un síntoma de concentración elevada de aldehído en un sujeto, en donde dicho aldehído es un sustrato para ALDH2, y comprenden administrar a un sujeto que la necesite una cantidad de la composición de ginsenósidos efectiva para prevenir o mejorar un síntoma de concentración elevada de aldehído en el sujeto.

En ciertas realizaciones, se proponen usos para aumentar la actividad de ALDH2 en un sujeto, que comprenden administrar una cantidad de composición de ginsenósidos efectiva para aumentar la actividad de ALDH2 en el sujeto.

20 En ciertas realizaciones, se proponen usos para reducir la actividad de una alcohol deshidrogenasa. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una forma de uso puede comprender administrar a un sujeto una cantidad de la composición de ginsenósidos efectiva para reducir la actividad de una alcohol deshidrogenasa en el sujeto.

25 En todavía otras realizaciones, se proponen usos relacionados con la salud del animal. La toxicidad asociada con el consumo de alcoholes, incluidos los contenidos en los anticongelantes, puede ser letal e, incluso, mortal para los animales. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se proponen usos que comprenden administrar la composición de ginsenósidos a un animal en una cantidad efectiva para aumentar las actividades de ALDH en el animal, reducir las actividades de la alcohol deshidrogenasa en el animal, o tanto aumentar la actividad de ALDH como reducir las actividades de la alcohol deshidrogenasa en el animal. Estos usos pueden aliviar, por ejemplo, un síntoma provocado por el alcohol en un animal. Los alcoholes pueden incluir metanol, alcohol etílico, etilenglicol, butanol, alcohol isopropílico y similares. En algunas realizaciones, los usos propuestos aumentan la velocidad con la que se reduce un aldehído en un animal. En algunas realizaciones, los usos previenen o reducen la catálisis de un alcohol a aldehído en el animal.

30 En ciertas realizaciones, el animal es un mamífero. En algunas realizaciones, el animal es un animal de compañía, domesticado, de investigación o de granja (por ejemplo, perros, conejos, ratas, ratones, cobayas, gatos, cerdos, ovejas, cabras, caballos, ganado, y similares) o animales salvajes (por ejemplo, monos, osos, ciervos, focas, nutrias, etc.).

35 La cantidad de ginsenósido administrada en los usos propuestos anteriormente, y que será efectiva, por ejemplo, para aumentar la reducción de la concentración de aldehído, prevenir o mejorar un síntoma de concentración elevada de aldehído, o reducir la probabilidad o riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno causado por la ingesta de alcohol en el sujeto, variará según la naturaleza y gravedad de la exposición al aldehído, y la vía de administración del ginsenósido. La frecuencia y la dosificación también variarán de acuerdo con factores específicos para cada sujeto o paciente, tales como edad, peso, respuesta y antecedentes clínicos del paciente.

40 Las dosis efectivas se pueden extrapolar de las curvas de respuesta a la dosis derivadas de sistemas de ensayo *in vitro* o de modelos animales. El experto en la técnica puede seleccionar regímenes apropiados tomando en consideración los citados factores y ateniéndose, por ejemplo, a las dosificaciones descritas en la bibliografía y recomendadas en la obra *Physician's Desk Reference* (57<sup>a</sup> ed, 2003).

45 Los ejemplos de dosis de ginsenósido en los usos propuestos en este documento incluyen cantidades en microgramos o miligramos de ginsenósido total por kilogramo de peso del sujeto (por ejemplo, aproximadamente 1 microgramo por kilogramo a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo, aproximadamente 100 microgramos por kilogramo a aproximadamente 5 miligramos por kilogramo, o aproximadamente 1 microgramo por kilogramo a aproximadamente 50 microgramos por kilogramo). Por lo general, la dosis diaria de un ginsenósido descrito en este documento se encuentra comprendida en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg de ginsenósido total a aproximadamente 1.000 mg al día. Estas cantidades se pueden administrar, por ejemplo, como una sola dosis una vez al día, o como dosis divididas a lo largo del día. En una realización, la dosis diaria se administra dos veces al día en dosis divididas equitativamente. De manera más típica, se administrarán dosis del ginsenósido antes de una exposición prevista a un aldehído, o después de que se haya hecho evidente la exposición al aldehído, por ejemplo, por la manifestación de los síntomas agudos de la exposición al aldehído en el sujeto.

- De manera específica, la dosis diaria debe encontrarse en un intervalo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg al día, más específicamente, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 200 mg al día. En el tratamiento del sujeto, la terapia se debe iniciar con una dosis menor, tal vez aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, aumentándola en caso necesario a aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1.000 mg al día, ya sea como dosis única o dosis divididas, dependiendo de la respuesta global del sujeto. En algunos casos, puede ser necesario emplear dosificaciones del ingrediente activo fuera de los intervalos descritos en este documento, como resultará evidente para los expertos en la técnica. Además, se señala que un dietista, clínico o médico responsable del tratamiento sabrá cómo y cuándo interrumpir, ajustar o finalizar la terapia de acuerdo con las respuestas y situación del paciente individual, tal como lo deducirán fácilmente los expertos en la técnica.
- 5 En algunas realizaciones, la cantidad de ginsenósido total administrada a un sujeto en un uso como los propuestos en este documento es de aproximadamente 5 µg/kg, aproximadamente 50 µg/kg, aproximadamente 100 µg/kg, aproximadamente 150 µg/kg, aproximadamente 250 µg/kg, aproximadamente 500 µg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 25 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 75 mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg o mayor. En algunas realizaciones, la dosificación de ginsenósido total administrada es de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 30 mg, aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 50 mg, aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 60 mg, aproximadamente 5,0 mg a aproximadamente 80 mg, o aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, por kilogramo de peso corporal del sujeto al día.
- 10 En ciertas realizaciones, el ginsenósido se administrará al sujeto aproximadamente 10 min, aproximadamente 20 min, aproximadamente 40 min, aproximadamente 1 h, aproximadamente 2 h, aproximadamente 3 h, aproximadamente 10 h, aproximadamente 12 h o aproximadamente 24 h antes de exponerse a un nivel elevado de aldehído debido, aunque sin limitaciones, a la ingesta de alcohol etílico.
- 15 En ciertas realizaciones, el ginsenósido se administrará al sujeto al mismo tiempo que el suceso causante de la concentración elevada de aldehído tal como, por ejemplo, el consumo de alcohol etílico.
- 20 En ciertas realizaciones, el ginsenósido se administrará al sujeto aproximadamente 10 min, aproximadamente 20 min, aproximadamente 40 min, aproximadamente 1 h, aproximadamente 2 h, aproximadamente 3 h, aproximadamente 6 h, o aproximadamente 12 h después de que haya tenido lugar la exposición a un nivel elevado de aldehído causado, aunque sin limitaciones, por la ingesta de alcohol etílico.
- 25 En una realización, el programa de administración del ginsenósido comprende la administración única o repetida, según las necesidades del sujeto determinadas por el experto en la materia.
- 30 En ciertas realizaciones, se administra al sujeto una combinación de ginsenósido y glutamina. Las cantidades de glutamina que se deben administrar al sujeto se encuentran comprendidas típicamente en el intervalo, por ejemplo, de aproximadamente 50 miligramos a aproximadamente 3 gramos, de aproximadamente 150 miligramos a aproximadamente 1,5 gramos, de aproximadamente 400 miligramos a aproximadamente 2 gramos, más típicamente de aproximadamente 900 miligramos a aproximadamente 1,2 gramos, o aproximadamente 1 gramo de glutamina al día.
- 35 En realizaciones en las que se administra a un sujeto una combinación de ginsenósido y silimarina, se administran al sujeto típicamente aproximadamente 20 miligramos a aproximadamente 800 miligramos, más típicamente de aproximadamente 100 miligramos a aproximadamente 600 miligramos, o aproximadamente 400 miligramos de silimarina al día.
- 40 En una realización, el sujeto que experimenta un nivel elevado de acetaldehído ha estado expuesto a acetaldehído de origen ambiental tal como incendio de madera, humo de tabaco, gases de escape de automóviles o motores diesel.
- 45 En una realización, el sujeto que experimenta un nivel elevado de acetaldehído es portador de una aldehído deshidrogenasa alterada.
- En una realización, el sujeto que experimenta un nivel elevado de acetaldehído ha estado consumiendo alcohol etílico.

### Ejemplos

#### Actividad de alcohol deshidrogenasa (ADH)

- 50 Este ejemplo demuestra que algunos, pero no todos los ginsenósidos reducen la actividad catalítica de la alcohol deshidrogenasa (ADH). De manera particular, se ha observado que los ginsenósidos de tipo protopanaxadiol reducen la actividad de la ADH, en tanto que los ginsenósidos de tipo protopanaxatriol no tuvieron efectos importantes sobre la actividad de la ADH.

Los ginsenósidos Rb1, Rb2, Rc, Rd, Re y Rg1 se adquirieron en ChromaDex Inc., Irvine, California, EE.UU. Los ginsenósidos se disolvieron en DMSO para preparar una solución madre. Antes de llevar a cabo un ensayo de actividad, se diluyeron porciones de la solución madre de ginsenósidos en solución tampón de reacción acuosa, a partir de la cual se tomaron las muestras cuya actividad se analizó.

- 5 La actividad de ADH se midió en un ensayo colorimétrico descrito en Gibla y González-Durante, *J. Biochem. Biophys. Methods*, **1993**, 26, 87-93, cuyo contenido se incorpora en su totalidad como referencia a esta memoria.

Los resultados representados en la Figura 1 muestran los efectos de los ginsenósidos individuales Rb1, Rb2, Rc, Rd, Re y Rg1 sobre la actividad de la ADH. La Figura 2 ofrece una comparación de los efectos promediados de los protopanaxadios Rb1, Rb2, Rc y Rd con respecto a los efectos promediados de los protopanaxatrios Re y Rg1. Estos resultados demuestran que concentraciones mayores de aproximadamente 50 µg/ml de un ginsenósido de tipo protopanaxadiol reducen la actividad de ADH. En particular, los ginsenósidos Rb1, Rb2, Rc y Rd redujeron la actividad de ADH, y los ginsenósidos de tipo protopanaxatriol Re y Rg1 no tuvieron ningún efecto importante sobre la actividad de ADH (Figura 1). La reducción media de la actividad de ADH con los protopanaxadios, en comparación con los protopanaxatrios, fue >20% (Figura 2).

- 15 Ensayo de Actividad de Aldehído Deshidrogenasa (ALDH)

Este ejemplo demuestra que algunos, pero no todos los ginsenósidos reducen la actividad catalítica de la ALDH. De manera particular, se ha observado que los ginsenósidos de tipo protopanaxadiol reducen la actividad de ALDH, en tanto que los ginsenósidos de tipo protopanaxatriol no tuvieron efectos importantes sobre la actividad de ALDH.

- 20 Tal como se ha descrito anteriormente, se prepararon soluciones madre de los ginsenósidos Rb1, Rb2, Rc, Rd, Re y Rg1 en DMSO. Se adquirió ALDH en Sigma-Aldrich (producto nº A 6338). Los ensayos de actividad enzimática se llevaron a cabo *in vitro*, siguiendo las instrucciones del vendedor, modificadas por la adición de las sustancias de prueba, lo cual se basa en el ensayo descrito en Bostian et al., *Biochemical Journal*, **1978**, 173, 773-786, cuyo contenido se incorpora en su totalidad como referencia a esta memoria. Este ensayo mide la conversión de acetaldehído en ácido acético a través de la reducción por catálisis de ALDH.

- 25 Los resultados ofrecidos en la Figura 3 muestran los efectos de los ginsenósidos individuales Rb1, Rb2, Rc, Rd, Re y Rg1 sobre la actividad de ALDH. La Figura 4 muestra una comparación de los efectos promediados de los protopanaxadios Rb1, Rb2, Rc y Rd con respecto a los efectos promediados de los protopanaxatrios Re y Rg1. Estos resultados demuestran que concentraciones mayores de aproximadamente 5 µg/ml de un ginsenósido de tipo protopanaxadiol incrementan la actividad de ALDH. En particular, los ginsenósidos Rb1, Rb2, Rc y Rd aumentaron la actividad de ALDH, y los ginsenósidos de tipo protopanaxatriol Re y Rg1 no tuvieron ningún efecto importante sobre la actividad de ALDH (Figura 3). El incremento medio de la actividad de ALDH con los protopanaxadios, en comparación con los protopanaxatrios, fue >50% (Figura 4).

#### Ejemplos de Composiciones de Ginsenósidos

Este ejemplo describe la preparación de diferentes composiciones nutracéuticas de ginsenósidos.

- 35 Preparación de Composiciones en Cápsulas

Ejemplo A: Composición de ginsenósidos 500 mg (Rb1 165 mg, Rb2 40 mg, Rc 250 mg, Rd 45 mg), lactosa 50 mg, almidón 50 mg, talco 2 mg y estearato de magnesio en cantidad apropiada. Los ingredientes citados se mezclan y se envasan en una cápsula de gelatina, de acuerdo con la preparación convencional de cápsulas conocida por el experto en la técnica para obtener una cápsula.

- 40 Ejemplo B: Ginsenósido (tal como Rb1, 35 mg), lactosa 50 mg, almidón 50 mg, talco 2 mg y estearato de magnesio en cantidad apropiada. Los ingredientes citados se mezclan y se envasan en una cápsula de gelatina, de acuerdo con la preparación convencional de cápsulas conocida por el experto en la técnica para obtener una cápsula.

- 45 Ejemplo C: Ginsenósido (tal como Rb2, 10 mg), lactosa 50 mg, almidón 50 mg, talco 2 mg y estearato de magnesio en cantidad apropiada. Los ingredientes citados se mezclan y se envasan en una cápsula de gelatina, de acuerdo con la preparación convencional de cápsulas conocida por el experto en la técnica para obtener una cápsula.

Ejemplo D: Composición de ginsenósidos 100 mg (Rb1 25 mg, Rb2 25 mg, Rc 25 mg, Rd 25 mg), glutamina 400 mg, lactosa 50 mg, almidón 50 mg, talco 2 mg y estearato de magnesio en cantidad apropiada. Los ingredientes citados se mezclan y se envasan en una cápsula de gelatina, de acuerdo con la preparación convencional de cápsulas conocida por el experto en la técnica para obtener una cápsula.

- 50 Ejemplo E: Ginsenósido (tal como Rb1, 35 mg), glutamina 400 mg, lactosa 50 mg, almidón 50 mg, talco 2 mg y estearato de magnesio en cantidad apropiada. Los ingredientes citados se mezclan y se envasan en una cápsula de gelatina, de acuerdo con la preparación convencional de cápsulas conocida por el experto en la técnica para obtener una cápsula.

Ejemplo F: Ginsenosido (tal como Rb2, 10 mg), silimarina 200 mg, lactosa 50 mg, almidón 50 mg, talco 2 mg y estearato de magnesio en cantidad apropiada. Los ingredientes citados se mezclan y se envasan en una cápsula de gelatina, de acuerdo con la preparación convencional de cápsulas conocida por el experto en la técnica para obtener una cápsula.

- 5 Ejemplo G: Composición de ginsenosidos 300 mg (Rb1 75 mg, Rb2 75 mg, Rc 75 mg, Rd 75 mg), silimarina 200 mg, lactosa 50 mg, almidón 50 mg, talco 2 mg y estearato de magnesio en cantidad apropiada. Los ingredientes citados se mezclan y se envasan en una cápsula de gelatina, de acuerdo con la preparación convencional de cápsulas conocida por el experto en la técnica para obtener una cápsula.

#### Reducción de la Concentración de Acetaldehído en un Sujeto

- 10 Los ejemplos siguientes demostrarán que los ginsenosidos pueden prevenir o aliviar los síntomas asociados con la intolerancia al alcohol etílico en sujetos humanos.

#### Estudio N° 1

- 15 Este ejemplo demostrará que se puede reducir la concentración máxima de acetaldehído en sangre, debida al consumo de alcohol etílico, después de administrar al sujeto un ginsenosido, en relación con la concentración máxima en el sujeto, después de consumir alcohol etílico en ausencia del ginsenosido.

Los expertos en la técnica conocen bien los métodos para la toma de muestras y análisis de los niveles de acetaldehído en sangre. Véanse, por ejemplo, Inoue et al., *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **1984**, *8*, 319-322; Stowell, *Clin. Chim. Acta*, **1979**, *98*, 201-5; y Chen et al., *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **1995**, *19*, 939-944, todos ellos incorporados en su totalidad a esta memoria como referencia. Asimismo, los expertos en la técnica son conscientes de que los aumentos de los niveles de acetaldehído en un sujeto incrementarán la frecuencia cardiaca del sujeto, y de que la frecuencia cardiaca se puede usar como indicador de los niveles de acetaldehído. Las concentraciones máximas de acumulación de acetaldehído se producen típicamente entre 15 minutos y 1 hora después del consumo de etanol en sujetos con intolerancia al alcohol etílico debida, por ejemplo, a una actividad de ALDH2 reducida o nula.

- 25 Se identifican sujetos humanos con intolerancia conocida al alcohol etílico y se les distribuye aleatoriamente en grupos de tratamiento (ginsenosido y alcohol etílico) y de control (placebo y alcohol etílico). Se determinan las frecuencias cardiacas y se toman muestras de sangre de cada sujeto antes y después de la administración de ginsenosido o placebo y alcohol etílico.

30 En el grupo de tratamiento se administra por vía oral un ginsenosido de tipo protopanaxadiol, en forma de composición líquida, a una dosis de 0,8 mg de ginsenosido/kg de peso corporal, y en el grupo de control se administra un placebo. 30 minutos después de la administración del ginsenosido o placebo, se administra a cada sujeto alcohol etílico (0,5 g/kg). La frecuencia cardiaca se monitorizará periódicamente, tomando muestras de sangre durante un periodo de hasta 6 horas. Del mismo modo, se puede pedir a los sujetos que informen de síntomas tales como cefaleas, mareos, etc. y se pueden evaluar la rubefacción y/u otros síntomas. Aproximadamente una semana más tarde, se repite el experimento en los mismos sujetos, pero se cambian los tratamientos, es decir, los sujetos anteriormente asignados al grupo de control pasan a estar en el grupo de tratamiento y viceversa para los sujetos en el grupo de tratamiento.

- 35 Se comparan los datos correspondientes a las frecuencias cardiacas, concentraciones de acetaldehído, etc. de los sujetos incluidos en cada grupo.

#### 40 Estudio N° 2

Como se ha señalado anteriormente, determinados individuos son sensibles a los efectos del alcohol etílico, que desencadenarán síntomas tales como rubefacción facial y aumento de la frecuencia cardiaca en dichos individuos cuando se consume alcohol en cantidades moderadas que, normalmente, no provocarían estos síntomas en otros individuos de la población general más abundante. Este estudio demostrará que es posible atenuar la intensidad de la rubefacción facial y los incrementos de la frecuencia cardiaca en individuos con antecedentes de tales síntomas en respuesta a cantidades moderadas de alcohol, mediante la administración de una composición de ginsenosidos como las descritas en este documento. Como sujetos participantes en el estudio descrito a continuación se seleccionan individuos con antecedentes de rubefacción.

- 50 Composición de ginsenosidos: Se preparó un extracto de ginseng, con una fracción de ginsenosidos totales de 30%, en forma de polvo, y se encapsuló (25 mg de extracto por cápsula). La proporción de ginsenosidos de tipo protopanaxadiol con respecto a los de tipo protopanaxatriol en la fracción de ginsenosidos fue de aproximadamente 60:40. La preparación de la composición de ginsenosidos usada en este estudio se considera como generalmente reconocida como segura (GRAS, por sus siglas en inglés).

Cada sujeto lleva a cabo el estudio por sí mismo, según el protocolo siguiente.

Etapa A1: Determinación de la tolerabilidad basal al alcohol

- 5 a) El sujeto registra su pulso en reposo, sentado, antes de beber alcohol de cualquier tipo. El sujeto no deberá consumir cafeína, pseudoefedrina, medicamentos para la tensión arterial ni ningún otro medicamento que altere de forma reconocida la frecuencia cardiaca en al menos las 24 horas previas a esta medición basal, ni deberá ingerir alimentos sólidos durante al menos las 4 horas anteriores a este registro basal. El sujeto deberá contar con la colaboración de un miembro de su familia o un amigo que juzgue el “enrojecimiento” y tome una fotografía del rostro del sujeto para el nivel basal previo al consumo de alcohol. Asimismo, el sujeto deberá evaluar su propia rubefacción facial.
- 10 b) El sujeto bebe 0,175 litros de vino blanco (11 a 12,5% de contenido de alcohol, no vinos de postre) en un plazo  $\leq 30$  min, según la tolerancia, o hasta que se produzcan al menos dos de los siguientes sucesos y/o que el sujeto no pueda tolerar más alcohol:
- 15 i) Frecuencia cardiaca (FC) sentado, en reposo, aumentada en al menos 30 latidos/min (controle su frecuencia cardiaca cada 15 minutos durante los 30 min del periodo de consumo de alcohol);
- ii) Puntuación de rubefacción facial de  $\geq 3+$ ;
- 15 iii) Experimente uno o más síntomas asociados con la exposición al acetaldehído tales como cefaleas, mareos moderados, náuseas, vómitos.
- 20 c) El sujeto puede repetir la ingesta de otros 0,09 l de vino blanco cada 20 minutos si no se produce ninguno de los sucesos anteriores, sin superar un total de 0,35 l (incluida la primera dosis de 0,175 l). Continuar la participación en el estudio con las etapas G2 y G4 solamente si con la ingesta de alcohol se ha producido al menos uno de los síntomas anteriores.
- d) Toma de una fotografía bajo condiciones idénticas de iluminación y con el mismo fondo que en la Etapa A1, sección a anterior.
- e) Registrar la cantidad de alcohol consumido y el periodo de consumo
- 25 f) Medir la frecuencia cardiaca y monitorizar la rubefacción cada 15 min durante las 4 horas siguientes a la finalización del consumo de alcohol, o hasta que ambos factores se normalicen (nivel basal previo a la ingesta). Registrar el tiempo que tardan la frecuencia cardiaca y la rubefacción en recuperar los valores basales previos a la ingesta de alcohol.

Etapa G2: Ensayo con 50 miligramos de composición de ginsenósidos

La Etapa G2 se debe llevar a cabo al menos 3 días después de haber completado la Etapa A.

- 30 a) El sujeto, sentado, registra su pulso en reposo, antes de beber alcohol. El sujeto no debe consumir cafeína, pseudoefedrina, medicamentos para la tensión arterial ni ningún otro medicamento que altere de forma reconocida la frecuencia cardiaca en al menos las 24 horas previas, ni deberá ingerir alimentos sólidos durante al menos 4 horas antes del momento previsto para el consumo de alcohol. El sujeto deberá contar con la colaboración de un miembro de su familia o un amigo que juzgue el “enrojecimiento” y tome una fotografía del rostro del sujeto para el nivel basal previo al consumo de alcohol. Asimismo, el sujeto deberá evaluar su propia rubefacción facial.
- 35 b) Tomar 2 cápsulas de la composición de ginsenósidos.
- c) 1,5 horas después de haber tomado la composición de ginsenósidos, el sujeto debe llevar a cabo lo siguiente:
- 40 i) Medirse el pulso en reposo, estando sentado, inmediatamente antes de beber alcohol;
- ii) Solicitar al familiar o amigo que determine el “enrojecimiento” y autoevaluar la rubefacción facial. Tomar una fotografía del rostro para establecer el patrón basal previo a la ingesta de alcohol. (Las condiciones de iluminación para todas las fotografías a lo largo del estudio deben ser idénticas).
- 45 iii) Beber la misma cantidad del mismo vino blanco que en la Etapa A1, sección b, anterior, y registrar la hora de ingesta de alcohol.

Medir la frecuencia cardiaca y monitorizar la rubefacción cada 15 minutos durante las 4 horas siguientes a la ingesta de alcohol, o hasta que tanto la frecuencia cardiaca como la rubefacción se hayan normalizado (nivel basal previo a la ingesta de alcohol). Registrar la hora a la que la frecuencia cardiaca y la rubefacción han recuperado los valores basales previos al consumo de alcohol.

- 50 Etapa G4: Ensayo con 100 miligramos de la composición de ginsenósidos

La Etapa G4 se debe llevar a cabo al menos 3 días después de haber completado la Etapa G2.

- 5 a) El sujeto, sentado, registra su pulso en reposo, antes de beber alcohol. El sujeto no debe consumir cafeína, pseudoefedrina, medicamentos para la tensión arterial ni ningún otro medicamento que altere de forma reconocida la frecuencia cardiaca en al menos las 24 horas previas, ni deberá ingerir alimentos sólidos durante al menos 4 horas antes del momento previsto para el consumo de alcohol. El sujeto deberá contar con la colaboración de un miembro de su familia o un amigo que juzgue el “enrojecimiento” y tome una fotografía del rostro del sujeto para el nivel basal previo al consumo de alcohol. Asimismo, el sujeto deberá evaluar su propia rubefacción facial.
- 10 b) Tomar 4 cápsulas de la composición de ginsenósidos.
- c) 1,5 horas después de haber tomado la composición de ginsenósidos, el sujeto debe llevar a cabo lo siguiente:
- 15 i) Medirse el pulso en reposo, estando sentado, inmediatamente antes de beber alcohol;
- ii) Solicitar al familiar o amigo que determine el “enrojecimiento” y autoevaluar la rubefacción facial. Tomar una fotografía del rostro para establecer el patrón basal previo a la ingesta de alcohol. (Las condiciones de iluminación para todas las fotografías a lo largo del estudio deben ser idénticas).
- iii) Beber la misma cantidad del mismo vino blanco que en la Etapa A1, sección b, anterior, y registrar la hora de ingesta de alcohol.

20 Medir la frecuencia cardiaca y monitorizar la rubefacción cada 15 minutos durante las 4 horas siguientes a la ingesta de alcohol, o hasta que tanto la frecuencia cardiaca como la rubefacción se hayan normalizado (nivel basal previo a la ingesta de alcohol). Registrar la hora a la que la frecuencia cardiaca y la rubefacción han recuperado los valores basales previos al consumo de alcohol.

25 Resultados: Dos sujetos completaron la Etapa A1 y al menos una de las Etapas G2 y G4 del protocolo del estudio nº 2 descrito anteriormente. Sujeto 1, mujer de 46 años con antecedentes comunicados por ella misma de una respuesta intensa de rubefacción al consumo de alcohol. El sujeto 1 se define como abstemio típico para el alcohol. El sujeto 1 llevó a cabo las Etapas A1 y G4 descritas anteriormente. La frecuencia cardiaca y la evaluación de la rubefacción en respuesta al consumo de alcohol se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Resultados del Sujeto 1 (P.Y.)

Tiempo (min)	Nivel basal (Etapa A1)		Ginsenósido (Etapa G4)	
	Frecuencia cardiaca (lpm)	Rubefacción	Frecuencia cardiaca (lpm)	Rubefacción
0	64		64	
15	92	2	84	1
30	120	3	88	2
45	104	3	92	3
60		3	92	3
75	108		80	3
90	84		80	3
105	76	2	80	2
120	84	2	80	2
135	80	1	88	2
150	88	1	80	
165	84	1		
180	88	1	76	2
210			76	1
240				
270				
300	80	0	72	1

Tiempo (min)	Nivel basal (Etapa A1)		Ginsenósido (Etapa G4)	
	Frecuencia cardiaca (lpm)	Rubefacción	Frecuencia cardiaca (lpm)	Rubefacción
330				
360			64	
<b>Promedio</b>	<b>89</b>	<b>1,7</b>	<b>80</b>	<b>2,1</b>

Después de tomar la composición de ginsenósidos antes de consumir alcohol, el sujeto 1 informó de que, después de ingerir alcohol etílico, se sintió mejor habiendo tomado una composición de ginsenósidos que sin haberlo hecho. Comunicó que la rubefacción que experimenta cuando bebe alcohol tardó más tiempo en manifestarse cuando tomó la composición de ginsenósidos (Tabla 1). Como se muestra en la Figura 5A, la frecuencia cardiaca máxima del sujeto 1 en respuesta al alcohol fue mucho más baja después de tomar la composición de ginsenósidos (*círculos*) que cuando consumió una cantidad equivalente de alcohol en ausencia de la composición de ginsenósidos (*cuadrados macizos*).

Sujeto 2, varón de 23 años con antecedentes de respuesta de rubefacción al consumo de alcohol comunicados por él mismo. El sujeto 2 se define como consumidor ocasional de pequeñas cantidades de alcohol. El sujeto 2 llevó a cabo las Etapas A1 y G2 descritas anteriormente. La frecuencia cardiaca y la evaluación de la rubefacción en respuesta a la ingesta de alcohol se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Resultados del Sujeto 2 (B.)

Tiempo (min)	Nivel basal (Etapa A1)		Ginsenósido (Etapa G2)	
	Frecuencia cardiaca (lpm)	Rubefacción	Frecuencia cardiaca (lpm)	Rubefacción
0	80	0	79	0
15	94	0	94	0
35	99	1	99	1
50	102	2	95	1
75	128	2	109	1
90	128	3	115	2
110	133	3	109	2
130	123	3		
145	139	2	126	1
185	117	2		
205	86	1		
<b>Promedio</b>	<b>112</b>	<b>1,7</b>	<b>103</b>	<b>1,0</b>

Después de tomar la composición de ginsenósidos antes de beber alcohol, el sujeto 2 comunicó sentir una reducción notable de la rubefacción que sufría normalmente con el consumo de alcohol en ausencia de la composición de ginsenósidos (Tabla 2). Como se muestra en la Figura 5B, la frecuencia cardiaca máxima del sujeto 2 en respuesta al alcohol fue más baja después de tomar la composición de ginsenósidos (*círculos*) que cuando consumió la cantidad equivalente de alcohol en ausencia de la composición de ginsenósidos (*cuadrados macizos*).

Estos resultados demuestran que una composición de ginsenósidos como las descritas en este documento puede reducir síntomas tales como, por ejemplo, molestias, rubefacción y aumento de la frecuencia cardiaca, asociados con la sensibilidad al alcohol.

Aun cuando la invención anterior se ha descrito con algún detalle a modo de ilustración y ejemplo con el fin de facilitar su comprensión, a los expertos en la técnica les resultará evidente que se practicarán ciertos cambios y modificaciones. Por lo tanto, la descripción y ejemplos no se deben considerar como limitantes del alcance de la invención, que se define por medio de las reivindicaciones adjuntas.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición de ginsenósidos apropiada para ser administrada a un sujeto, que consiste en una fracción exenta de ginsenósidos y una fracción de ginsenósidos, en donde la fracción de ginsenósidos consiste en Rb1, Rb2, Rc y Rd.
- 5 2. La composición de ginsenósidos de la reivindicación 1,  
en donde la composición de ginsenósidos es una composición farmacéutica y la fracción exenta de ginsenósidos comprende un vehículo, excipiente, diluyente o disolvente farmacéuticamente aceptables; o  
en donde la composición de ginsenósidos es una composición nutracéutica y la fracción exenta de ginsenósidos comprende un vehículo, excipiente, diluyente o disolvente fisiológicamente aceptables.
- 10 3. La composición de ginsenósidos según la reivindicación 1, en donde la composición de ginsenósidos es apropiada para la administración oral a un sujeto.
4. La composición de ginsenósidos según la reivindicación 1, en donde la fracción exenta de ginsenósidos comprende glutamina o silimarina.
- 15 5. La composición de ginsenósidos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, usada en un método para prevenir o mejorar un síntoma de concentración elevada de acetaldehído en un sujeto.
6. La composición de ginsenósidos usada según la reivindicación 5,  
en donde el acetaldehído es un producto del catabolismo del alcohol etílico en el sujeto; o  
en donde el sujeto está expuesto a acetaldehído presente en el humo de los cigarrillos o en el entorno exterior al sujeto; o
- 20 en donde la concentración de acetaldehído se detecta en la sangre, saliva y/o tejido del sujeto.
7. La composición de ginsenósidos usada según la reivindicación 5, en donde el síntoma de concentración elevada de acetaldehído comprende rubefacción, frecuencia cardíaca elevada, palpitaciones, hipotensión, náuseas, mareos, cefalea, vómitos, diarrea, molestias de estómago, ataxia o estado de confusión.
- 25 8. La composición de ginsenósidos usada según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en donde la composición de ginsenósidos se utiliza para aumentar la velocidad con que se reduce la concentración de acetaldehído en un sujeto.
9. La composición de ginsenósidos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, usada en un método para reducir en un sujeto el riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno causado por la ingesta de alcohol etílico, en donde el ginsenósido aumenta el catabolismo de acetaldehído en el sujeto, en donde el acetaldehído es un producto del consumo de alcohol etílico por parte del sujeto.
- 30 10. La composición de ginsenósidos usada según la reivindicación 9,  
en donde la enfermedad o trastorno comprende resaca, gastritis alcohólica o lesión hepática inducida por el alcohol;  
en donde la enfermedad o trastorno comprende cánceres del tracto aerodigestivo superior, cánceres del tracto digestivo o cáncer de mama; o
- 35 en donde la enfermedad o trastorno comprende cáncer de esófago, orofaringe, hipofaringe, laringe, cabeza o cuello;  
o  
en donde la enfermedad o trastorno comprende cáncer de estómago o colon; o  
en donde la enfermedad o trastorno comprende enfermedad de Alzheimer de inicio tardío, hipertensión, infarto de miocardio, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, e isquemia cerebral.
- 40 11. La composición de ginsenósidos usada según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, en donde el sujeto es humano.
12. La composición de ginsenósidos usada según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10,  
en donde el sujeto exhibe un metabolismo alterado del alcohol etílico; o  
en donde el sujeto muestra una actividad reducida de la aldehído deshidrogenasa del subtipo 2 (ALDH2).

13. La composición de ginsenósidos usada según una cualquiera de las reivindicaciones 5, 8 o 9, en donde se administran al día aproximadamente 0,1  $\mu$ g a aproximadamente 100 mg de ginsenósido por kilogramo de peso corporal del sujeto.

14. La composición de ginsenósidos usada según la reivindicación 13,

5 que se debe administrar en combinación con aproximadamente 400 miligramos a aproximadamente 2 gramos de glutamina al día; o

que se debe administrar en combinación con aproximadamente 20 miligramos a aproximadamente 800 miligramos de silimarina al día.

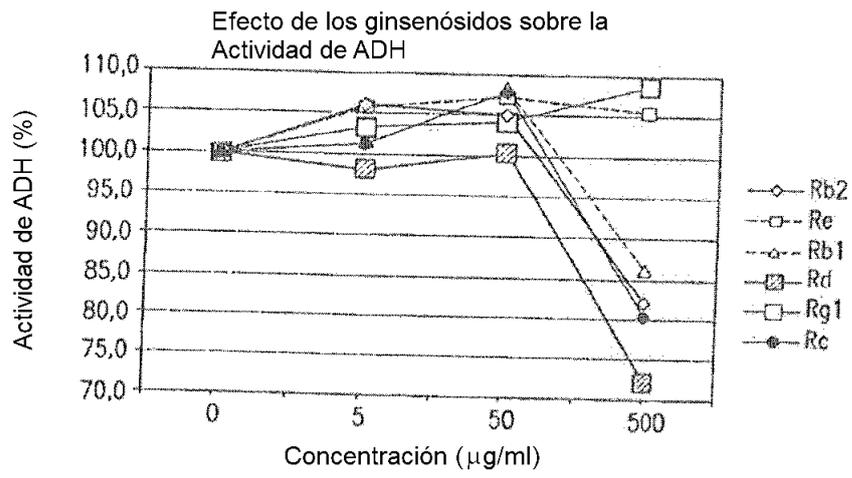


FIG. 1

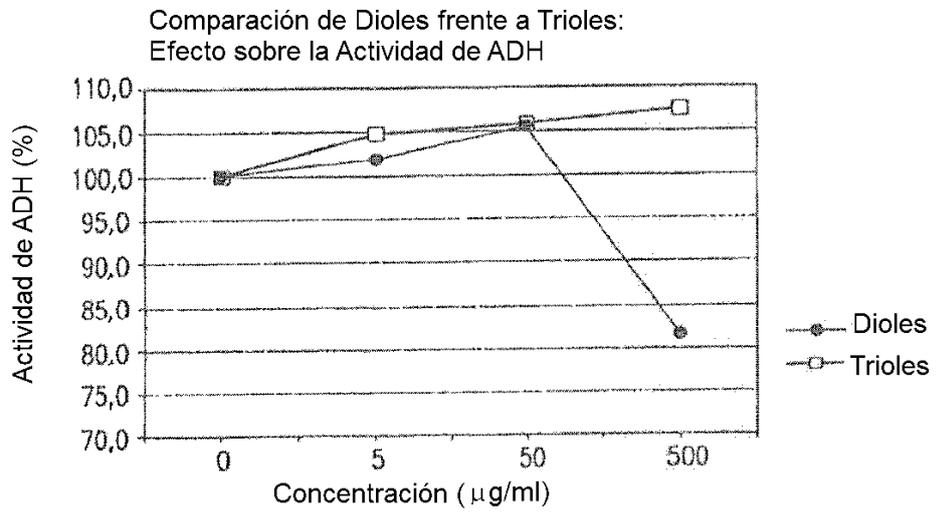


FIG.2

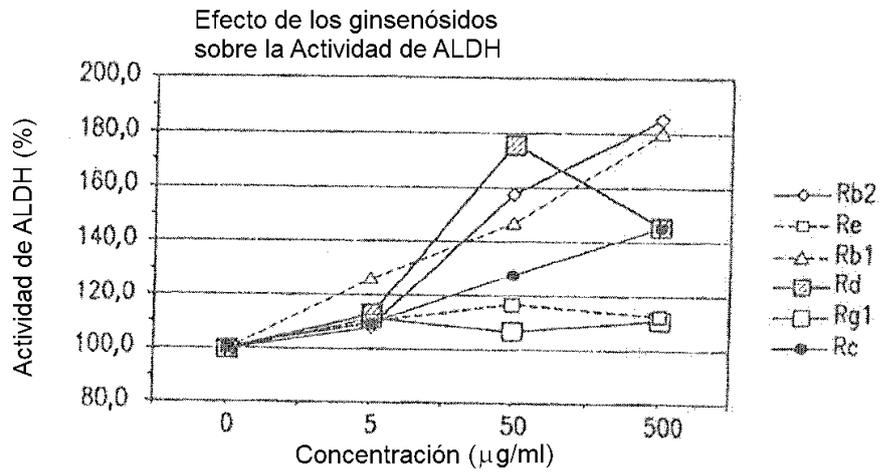


FIG.3

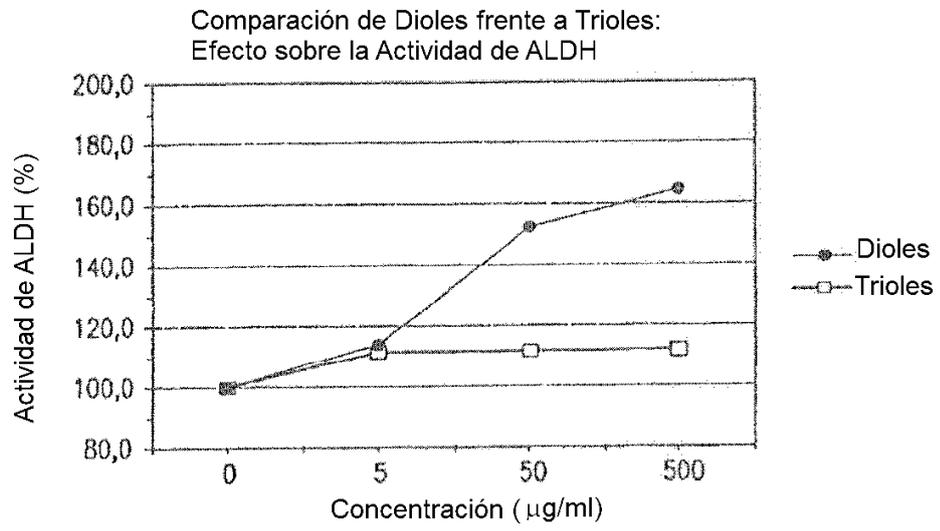


FIG.4

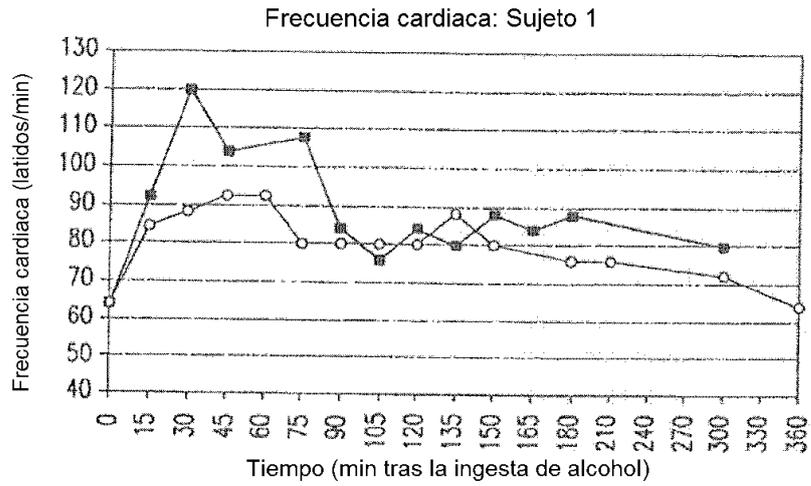


FIG.5A

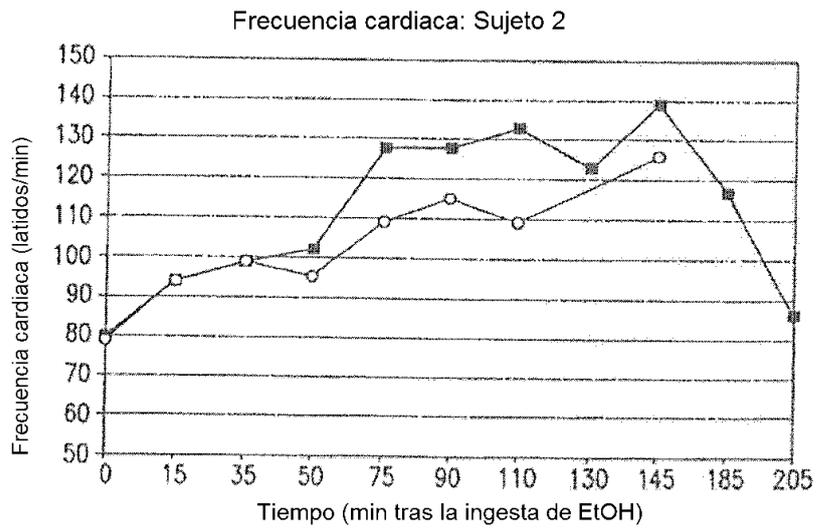


FIG.5B