



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) 
1-0023029

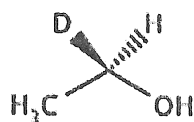
(51)⁷ C12H 1/14, A61K 31/45

(13) B

-
- | | | | | | |
|------|---|------------|------------|---------------|------------|
| (21) | 1-2012-00380 | (22) | 20.08.2010 | | |
| (86) | PCT/US2010/046211 | 20.08.2010 | (87) | WO2011/022682 | 24.02.2011 |
| (30) | 61/274,875 | 21.08.2009 | US | | |
| | 61/280,860 | 09.11.2009 | US | | |
| | 61/283,524 | 04.12.2009 | US | | |
| | 12/777,238 | 10.05.2010 | US | | |
| (45) | 25.02.2020 | 383 | (43) | 25.09.2012 | 294 |
| (73) | DEUTERIA BEVERAGES, LLC. (US)
15025 Broili Dr., Reno NV 89511, United States of America. | | | | |
| (72) | CZARNIK, Anthony (US), MCKINNEY, Jeffrey (US) | | | | |
| (74) | Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.) | | | | |
-

(54) ĐỒ UỐNG CHỨA CÔN

(57) Sáng chế đề xuất đồ uống chứa côn được đơteri hóa có công thức 1. Đồ uống chứa côn theo sáng chế được mong đợi là làm giảm một số tác dụng phụ có hại liên quan đến việc tiêu thụ côn, như dư chứng sau khi say và chứng đỏ bừng mặt.



Công thức 1

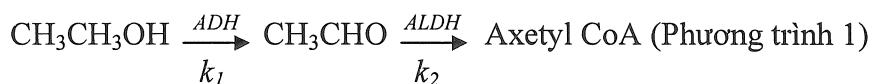
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế liên quan đến chế phẩm và phương pháp làm giảm tác dụng phụ có hại liên quan đến việc tiêu thụ etanol. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến đồ uống chứa cồn được đơteri hóa.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Etanol là thành phần tác động lên thần kinh chính trong các đồ uống chứa cồn, mà thường được tiêu thụ với mục đích cụ thể là để có được một số tác dụng của etanol lên hệ thần kinh trung ương. Các tác dụng này giảm sau vài giờ, khi etanol dần được chuyển hóa bởi cơ thể thành axetyl CoA, sản phẩm của quá trình chuyển hóa chung và nguồn năng lượng.

Quá trình chuyển hóa etanol trong cơ thể người là quá trình gồm hai bước (phương trình 1), được điều tiết bởi các enzym ancol dehydrogenaza (ADH) và aldehyt dehydrogenaza (ALDH). Không may cho người tiêu dùng, chất chuyển hóa trung gian của etanol, axetaldehyt, là có tính độc, gây đột biến, và gây ung thư.



Từ phương trình 1 có thể thấy rằng khi tốc độ của phản ứng được xúc tác bởi ALDH (k_2) không đủ cao để theo kịp tốc độ của phản ứng khử hydro của etanol được xúc tác bởi ADH (k_1), axetaldehyt sẽ được tích tụ. Nồng độ cấp cao của axetaldehyt *in vivo* (axetaldehyt trong máu) có thể dẫn đến các tác dụng không mong muốn như các biến chứng tim mạch, tình trạng uể oải, nôn mửa, đau đầu, hen và đỏ bừng mặt, trong khi tình trạng có axetaldehyt trong máu mãn tính có thể dẫn đến bệnh xơ gan và bệnh ung thư thực quản. Kết quả không mong đợi khác của độc tính axetaldehyt cấp, được biết rõ bởi những người uống rượu nhiều, là dư chứng sau khi say. Người gặp dư chứng sau khi say sẽ bị chóng mặt, mệt mỏi, đau đầu, nôn mửa, đau cơ, buồn nôn, nhạy cảm với ánh sáng, hoặc nhạy cảm với tiếng ồn, và phổ biến nhất là kết hợp các

triệu chứng không dễ chịu này, trong một khoảng thời gian thường kéo dài từ 12 đến 36 giờ.

Đã biết rằng axetaldehyt là thủ phạm gây dư chứng sau khi say và chứng đỏ bừng mặt do cồn gây ra, và nó là yếu tố tình nghi chính ở các bệnh ung thư liên quan đến cồn cũng như các bệnh dưới đây. Việc có axetaldehyt trong máu có thể xảy ra do mức tiêu thụ cồn cao, dẫn đến sự bão hòa hoạt tính ALDH, hoặc do mức tiêu thụ cồn ít và vừa khi có mặt hoạt tính ADH cao bất thường hoặc hoạt tính ALDH không đủ ($k_1 \gg k_2$ trong phương trình 1). Khiếm khuyết kế thừa trong cả hai hệ thống enzym được biết là dẫn đến hội chứng liên quan đến việc có axetaldehyt trong máu. (D. W. Crabb, M. Matsumoto, D. Chang, M. You, *Proc. Nutr. Soc.* 2004, 63:49-63.)

Ví dụ, chứng đỏ bừng mặt do có axetaldehyt trong máu sau khi uống một ít, hoặc do sử dụng dược phẩm chứa etanol, gặp phải ở các cá thể có aldehyt dehydrogenaza (ALDH) bị bất hoạt hoặc không hiệu quả. (S. Harada, D.P. Agarwal, H.W. Goedde, *Lancet*. 1981, 2:982). Sự ức chế ALDH bởi thuốc disulfiram tạo ra độ nhạy tương tự ở những người có enzym tác động bình thường khác. Trong cả hai trường hợp, có sự giảm k_2 ở phương trình 1, dẫn đến không thể làm sạch axetaldehyt trong máu nhanh bằng quá trình tạo thành nó, làm cho nồng độ của nó đạt đến hàm lượng gây độc. Kiểu nhạy cảm với chứng đỏ bừng do cồn gây ra này thường liên quan đến alen *ALDH2*2*; mà sự có mặt của nó cũng làm tăng nguy cơ bệnh ung thư thực quản trong số những người nghiện rượu. (T. Yokoyama et al., *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2003, 12:1227-1233).

Phương thức khác từ đó sự tiêu thụ etanol có thể dẫn đến tình trạng có axetaldehyt trong máu là bằng cơ chế chuyển hóa etanol quá nhanh (tức là, bằng cách làm tăng k_1 ở Phương trình 1). Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng sự có mặt của alen *ADH2*2*, mã hóa các dạng có hoạt tính cao của ancol dehydrogenaza (W.F. Bosron, T.K. Li, *Hepatology*, 1986 6:502-510), cũng góp phần vào chứng đỏ bừng mặt do cồn và khuynh hướng mắc bệnh ung thư thực quản (A. Shibuya et al., *Hum. Genet.* 1989, 82:14-16; T. Takeshita et al., *Hum. Genet.* 1996, 97: 409-413; WJ. Chen et al., *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1998, 22:1048-1052; A. Yokoyama et al., *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1999, 23:1705-1710).

Từ dư chứng sau khi say đầu tiên này, người ta đã cố gắng để tìm ra cách hiệu quả để điều trị các hậu quả không dễ chịu về thể chất của việc tiêu thụ quá nhiều cồn. Việc tiêu thụ cồn bổ sung là một trong số các phương pháp chữa trị cổ nhất; cụm từ "Hair of the Dog" (thức uống giải rượu) xuất phát từ nhà viết kịch Antiphanes của Hy Lạp thế kỷ 4 trước công nguyên. (E.C. Brewer, *Dictionary of Phrase and Fable*, 1898). Mặc dù phương pháp này có thể tạm thời làm giảm triệu chứng của việc có axetaldehyt trong máu và thu hồi cồn, nhưng nó chỉ là làm trì hoãn sự đau đớn và có thể dẫn xấp xỉ thương tổn này. Các can thiệp được cho là hiệu quả khác bao gồm các loại thực phẩm, vitamin, chất bổ sung cho chế độ ăn, tập luyện và dược phẩm. Hợp chất được nhằm để cô lập axetaldehyt *in vivo* đã được thiết kế và đánh giá (xem, ví dụ, H.T. Nagasawa et al, *J. Med. Chem.* 1987, 30: 1373- 1378), và khoảng rộng gồm các "chất bổ sung" chưa được chứng minh và các dưỡng chất có trên thị trường dưới dạng các điều trị cho dư chứng sau khi say. Tuy nhiên, trong nhiều bằng chứng dân gian và giai thoại đã tìm ra, không phương pháp nào trong số các phương pháp này cho thấy là có hiệu quả trong thử nghiệm lâm sàng. (M.H. Pittler et al., *BMJ*, 2005, 331:1515-1518.)

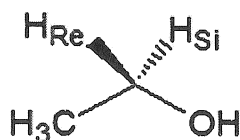
Phản ứng đỏ bừng mặt do cồn gây ra (đôi khi được gọi là "đỏ mặt châu Á" do sự xuất hiện tương đối nhiều ở châu Á) là tập hợp các triệu chứng mắc phải ở người có sự bất thường enzym liên quan đến cơ chế chuyển hóa etanol. Khi một người tiêu thụ cồn bị tác động, có sự tạo thành nhanh chóng axetaldehyt trong hệ thống của người này, do sự khiếm khuyết aldehyt dehydrogenaza và/hoặc sự thừa hoạt tính ancol dehydrogenaza. Sự tạo thành này dẫn đến chứng ban đỏ (tạo màu đỏ do sự giãn nở mao quản) ở mặt, cổ, và vai của người này; người này cũng có thể bị nôn mửa, đau đầu, vầng đầu, và tốc độ mạch đập tăng. Cảm giác này đủ khó chịu khiến những người bị tác động này thường xuyên phải nhịn uống hoàn toàn, và họ có thể bị ngăn sử dụng dược phẩm chứa etanol. Những nhà sản xuất thuốc mong muốn giải quyết vấn đề này đã phải từ bỏ các tính chất vật lý có lợi của etanol, chi phí thấp, và tương đối an toàn. Vì với các dư chứng sau khi say, vẫn có nhu cầu đối với chế phẩm và phương pháp giải quyết đáng tin cậy vấn đề đỏ bừng mặt do etanol gây ra.

Hiệu ứng đồng vị đơteri là đã biết trong lĩnh vực enzym học và dược động lực học. Hiệu ứng đồng vị cơ bản có thể là đặc biệt lớn, và sự thay thế đơteri của các hydro được loại bỏ bằng enzym có thể làm chậm tốc độ chuyển hóa của các cơ chất *in*

vivo theo hệ số hai hoặc ba. Cụ thể, đã được công nhận là việc đơteri hóa thích hợp cơ chất, bằng cách làm chậm tốc độ chuyển hóa, có thể làm giảm nồng độ chất chuyển hóa *in vivo*. Ví dụ ban đầu và thích hợp là tác dụng của việc đơteri hóa nhóm N-metyl của morphin: quá trình chuyển hóa *in vivo* được làm chậm theo hệ số bằng khoảng hai, làm giảm hàm lượng của chất chuyển hóa được tính trong máu và gây ra sự giảm tương ứng hiệu lực giảm đau (C. Elison et al, *Science*, 1961, 1078-1079).

Thuốc được đơteri hóa là đối tượng của nhiều đơn sáng chế. Patent Mỹ số 5,223,269 của Liepins mô tả phương pháp và chế phẩm để điều trị chứng cao huyết áp. Patent Mỹ số 5,838,375 của Furminger mô tả được phẩm chứa chất sinh học và D₂O để cải thiện độ ổn định của chất. Patent Mỹ số 5,895,660 của Hoffmann mô tả thuốc được đơteri hóa để dùng qua da. Patent Mỹ số 6,376,531 mô tả được phẩm được đơteri hóa để điều trị các rối loạn tâm thần. Nội dung của các patent này được kết hợp vào tài liệu này bằng cách viện dẫn, cho tất cả các mục đích.

Nguyên tử hydro ở C-1 trong etanol là có tính đối hình; theo quy ước oxy và các cacbon C-1 và C-2 xác định nên mặt phẳng chia cắt không gian bao quanh, và hydro nằm trong nửa không gian "Si" được chỉ định là H(Si) hoặc H_{Si}. Hydro nằm trong nửa không gian "Re" được gọi là H(Re) hoặc H_{Re}. Trong trường hợp là etanol, thuật ngữ thay thế chỉ định H_{Re} là hydro "pro-R", và H_{Si} là "pro-S". Hóa học lập thể tuyệt đối được thể hiện dưới đây:



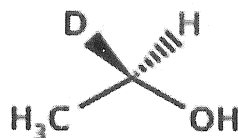
Trong giai đoạn oxy hóa bởi ancol dehydrogenaza của động vật có vú, H_{Re} của etanol bị loại bỏ về mặt đặc hiệu lập thể và được chuyển đến enzym đồng yếu tố NAD, với sự lấy ra đồng thời proton hydroxyl. Quá trình này tạo ra axetaldehyt dưới dạng sản phẩm, trong đó H_{Si} vẫn được giữ lại dưới dạng hydro aldehyt.

Đáng chú ý là, mặc dù đã có hàng nghìn năm nỗ lực nhằm làm giảm các tác dụng không dễ chịu của sự tiêu thụ quá nhiều etanol, và cả các nỗ lực gần đây nhằm

làm giảm các vấn đề liên quan đến việc sử dụng dược phẩm chứa etanol, vẫn có nhu cầu về chế phẩm và phương pháp giải quyết hiệu quả vấn đề này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất chế phẩm còn, như đồ uống hoặc dược phẩm, trong đó ít nhất 5% mol etanol trong chế phẩm là etanol được đơteri hóa (deuterated ethanol) trong đó H_{Re} là đơteri, như được thể hiện trong Công thức 1.



Công thức 1

Cần hiểu rằng trong Công thức 1 và trong tất cả các cấu trúc khác được biểu diễn trong bản mô tả, mỗi nguyên tử được chỉ định là "H" mà không có chỉ số trên có thể độc lập là hydro (1H) hoặc đơteri (2H). Thuật ngữ " 2H " và "D" được dùng thay thế cho nhau chỉ cụ thể đến đơteri.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp làm tăng khoảng thời gian giữa tiêu thụ đồ uống chứa cồn và đạt được hàm lượng etanol trong máu mức đỉnh, và đồ uống chứa cồn chứa etanol được đơteri hóa dùng để trì hoãn sự tấn công của các triệu chứng do etanol gây ra liên quan đến sự tiêu thụ đồ uống chứa cồn này. Đồ uống chứa cồn và dược phẩm theo sáng chế còn được dùng để làm giảm tình trạng có axetaldehyt trong máu và các triệu chứng của nó.

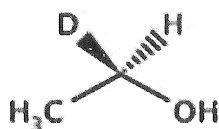
Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig.1 thể hiện tiến trình thời gian của hàm lượng cồn trong máu ở đối tượng người sau khi sử dụng etanol trong đồ uống thông thường (◆) và 1,1-đideterioetanol (■).

Mô tả chi tiết sáng chế

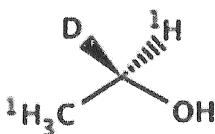
Sáng chế tận dụng việc phát hiện bất ngờ là tốc độ hấp thu etanol đưa vào qua đường miệng ở đối tượng người được giảm đáng kể nếu etanol được đơteri hóa (Fig.1). Nồng độ etanol trong máu mức đỉnh, mà thường đạt đến ở khoảng 20-30 phút sau khi tiêu hóa, được trì hoãn từ 1 đến 2 giờ sau khi tiêu hóa, và nồng độ đỉnh được giảm xuống từ 15 đến 20%. (Cơ sở hóa sinh cho độ nhạy với khối lượng phân tử không ngờ này đối không được thể hiện). Hàm lượng axetaldehyt trong máu mức đỉnh được trì hoãn và cũng được giảm, do tốc độ oxy hóa bởi ancol dehydrogenaza là hàm của nồng độ etanol.

Sáng chế đề xuất chế phẩm còn, như đồ uống hoặc dược phẩm, trong đó ít nhất 5% mol etanol trong chế phẩm là etanol được đơteri hóa trong đó H_{Re} là đơteri, như được thể hiện trong Công thức 1 :

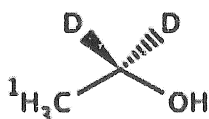


Công thức 1

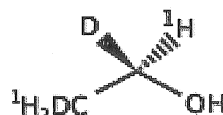
Như được lưu ý ở trên, mỗi nguyên tử được chỉ định là "H" có thể độc lập là hydro (1H) hoặc đơteri (2H). Ví dụ cụ thể về etanol được đơteri hóa thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etanol-1-D (Công thức 2), etanol-1,1-D₂ (Công thức 3), etanol-1,2-D₂ (Công thức 4), và etanol-D₅ (CD₃CD₂OH). Chất đồng phân đối quang của etanol-1-D được minh họa trong công thức 2 có thể có mặt trong chế phẩm theo sáng chế.



Công thức 2



Công thức 3



Công thức 4

Theo các phương án ưu tiên hơn, chế phẩm chứa etanol trong đó ít nhất 15% mol, 30% mol, 50% mol, 75% mol, hoặc 95% mol etanol là cồn rượu được đơteri hóa có công thức 1.

Theo các phương án khác, sáng chế còn tận dụng thực tế là việc loại bỏ H_{Re} ra khỏi etanol bởi ancol dehydrogenaza là tùy vào hiệu ứng đồng vị đơteri cơ bản. Cụ thể, đơteri (2H) ở vị trí H_{Re} được loại bỏ bởi ancol dehydrogenaza chậm hơn hydro nhẹ (1H) từ hai đến bốn lần. Tác dụng này được đưa vào tài liệu cả *in vitro* (B. V. Plapp et al., *J. Biol. Chem.* 1973, 248:3470; Lundquist et al, *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1986, 10(6th Suppl):69S-72S; J.O. Winberg et al, *Biochem. Mol. Biol. Int.* 1993, 31:651-658) và *in vivo* (S.E. Damgaard, *Biochemistry* 1981, 20:5662-5669; J. Alderman et al., *J. Biol. Chem.* 1987, 262:7497-7503; F. Lundquist et al., *Pharmacol. Toxicol.* 1989 65:55-62).

Do hiệu ứng đồng vị đơteri cơ bản, một cá thể có mức hoạt tính ancol dehydrogenaza lớn hơn bình thường, và do đó có khuynh hướng bị đỏ bừng mặt do cồn gây ra, khi tiêu thụ chế phẩm cồn theo sáng chế, cần chuyển hóa etanol được đơteri hóa có Công thức 1 ở tốc độ chậm hơn đáng kể hơn so với khi người này chuyển hóa etanol có độ giàu đồng vị tự nhiên ở H_{Re} . Do hiệu ứng đồng vị động tạo ra sự giảm k_1 ở Phương trình 1, tốc độ sản xuất axetaldehyt *in vivo* của cá thể cần phải được dịch chuyển về tốc độ quan sát được ở các cá thể bình thường. Kết quả cần phải là hàm lượng axetaldehyt giảm trong hệ thống của cá thể, với sự giảm tương ứng mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng của tình trạng có axetaldehyt trong máu, như dư chứng sau khi say và chứng đỏ bừng mặt do cồn gây ra. Tỷ lệ đơteri ở H_{Re} trong etanol càng cao, sự giảm nồng độ axetaldehyt mong muốn trong máu càng lớn.

Sự giảm hàm lượng axetaldehyt trong máu cần phải đặc biệt dễ nhận thấy nếu cá thể có thể chuyển hóa axetaldehyt được tạo ra bởi ADH ở tốc độ mà ngăn cản sự tích lũy aldehyt. Quá trình chuyển hóa axetaldehyt thành axetat được thực hiện bởi aldehyt dehydrogenaza (ALDH), và ở một mức độ nhất định là bởi cytochrom P450. Một số enzym ALDH thể hiện hiệu ứng đồng vị đơteri khi hoạt động trên các cơ chất nhất định, như benzaldehyt (M. Scharschmidt et al., *Biochemistry* 1984, 23:5471-5478) và glyxeraldehyt-3-phosphat (P.F. Canellas và W.W. Cleland, *Biochemistry*

1991, 30:8871-8876). Mặt khác, ALDH ở gan cừu cho thấy không có hiệu ứng đồng vị nào khi hoạt động trên axetaldehyt-1-d (CH_3CDO) (GJ. Hart và F.M. Dickinson, *Biochem. J.* 1978, 175:899-908), và ALDH ở gan ngựa cho thấy không có hiệu ứng đồng vị nào khi hoạt động trên propionaldehyt-1-d ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CDO}$) (RI. Feldman và H. Weiner, *J. Biol. Chem.* 1972, 247:267-272). Để tránh khả năng giảm hoạt tính ALDH có thể có bất kỳ, có thể mong muốn là có rất ít hoặc không có đơteri ở H_{Si} trong hợp chất có Công thức 1, và tương ứng là có rất ít hoặc không có sự tạo thành CH_3CDO . Tuy nhiên, cần hiểu rằng việc làm giảm nồng độ axetaldehyt *in vivo* bằng cách cung cấp đơteri ở H_{Re} của etanol, bằng phương pháp theo sáng chế, cần phải làm giảm triệu chứng của tình trạng có axetaldehyt trong máu bất kể chế phẩm đồng vị H_{Si} .

Sẽ được hiểu rằng ngay cả ở cá thể không gặp phải sự bất thường của enzym, việc tiêu thụ chế phẩm theo sáng chế thay vì đồ uống và dược phẩm của tình trạng kỹ thuật tương đương vẫn cần dẫn đến sự tạo thành axetaldehyt *in vivo* chậm hơn, với sự giảm các triệu chứng của tình trạng có axetaldehyt trong máu đi kèm. Quá trình chuyển hóa chậm của cồn được đơteri hóa theo sáng chế, kết hợp với giai đoạn kéo dài của nồng độ cồn trong máu mức đỉnh, cần phải làm giảm lượng cồn cần thiết để tạo ra tác dụng dược học tâm thần nhất định. Do đó, đồ uống theo sáng chế có thể được sản xuất với hàm lượng cồn thấp hơn so với đồ uống của tình trạng kỹ thuật tương đương không được quan sát thấy bởi người tiêu dùng như là có hiệu lực "yếu hơn" hoặc thấp hơn, và chúng cần tạo ra tác dụng nhất quán hơn và kéo dài với tác dụng ban đầu ít rõ ràng hơn. Cụ thể, đồ uống theo sáng chế có thể được tiêu thụ với dạ dày rỗng, với nguy cơ bị say đột ngột thấp hơn.

Ngược lại, dược phẩm có thể được tạo ra có nồng độ etanol cao hơn và khả năng hòa tan lớn hơn so với chế phẩm của tình trạng kỹ thuật, mà không có sự tăng tác dụng phụ do axetaldehyt gây ra. Khả năng hòa tan lớn làm cho có thể tạo ra chế phẩm cô đặc hơn, với sự an toàn và tiện lợi đi kèm.

Do đó, sáng chế đề xuất đồ uống và dược phẩm chứa cồn dùng để tránh, hoặc giảm độ nghiêm trọng của tình trạng có axetaldehyt trong máu, dư chứng sau khi say và chứng đỏ bừng mặt, do etanol gây ra.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp sản xuất đồ uống chứa cồn. Phương pháp này bao gồm bước thêm cồn được đơteri hóa có công thức 1 vào đồ uống, ở lượng đủ để tạo ra đồ uống chứa cồn chứa nước và etanol trong đó ít nhất 5% mol etanol là cồn được đơteri hóa có công thức 1. Theo phương án khác, cồn được đơteri hóa có công thức 1 được thêm vào ở lượng đủ để tạo ra đồ uống chứa cồn chứa nước và etanol trong đó ít nhất 15% mol, 30% mol, 50% mol, 75% mol, hoặc 95% mol etanol là cồn được đơteri hóa có công thức 1.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp sản xuất được phẩm chứa cồn. Phương pháp này bao gồm bước kết hợp thành phần được tính (API) với cồn được đơteri hóa có công thức 1, ở lượng đủ để tạo ra chế phẩm trong đó ít nhất 5% mol etanol trong chế phẩm là cồn được đơteri hóa có công thức 1. Theo phương án khác, cồn được đơteri hóa có công thức 1 được kết hợp ở lượng đủ để tạo ra chế phẩm trong đó ít nhất 15% mol, 30% mol, 50% mol, 75% mol, hoặc 95% mol etanol trong chế phẩm là cồn được đơteri hóa có công thức 1. Tá được được dụng có thể được đưa vào hoặc được trộn với etanol được đơteri hóa và/hoặc API, trước hoặc sau bước kết hợp này.

Trong tài liệu này, thuật ngữ "H" được dùng để chỉ loại nguyên tử hydro, của hợp phần đồng vị bất kỳ, tức là ^1H , ^2H , hoặc kết hợp bất kỳ của chúng ở tỷ lệ bất kỳ. "D" hoặc " ^2H " được dùng để chỉ cụ thể đến chất đồng vị đơteri. Các tỷ lệ được mô tả bằng % trong bản mô tả là % trọng lượng trừ khi được quy định khác.

"Cồn" chỉ etanol.

"Alcopop" chỉ đồ uống chứa cồn có mùi vị nhất định, gồm: đồ uống từ mạch nha được bổ sung nước hoa quả hoặc các hương liệu khác; đồ uống chứa rượu vang được bổ sung các thành phần như nước hoa quả hoặc các hương liệu khác (ví dụ, chất làm lạnh rượu); và đồ uống chứa cồn chưng cất và các thành phần bổ sung như nước hoa quả hoặc các hương liệu khác.

"Rượu gần như sake" chỉ rượu sake được pha với hương vị hoa quả. Một ví dụ về "rượu gần như sake" là rượu sake hương Hana được tạo ra bởi Takara Sake.

"Awamori" là rượu chưng cất thu được từ gạo hạt dài được làm ra điển hình ở Okinawa.

"Baijiu" là rượu chưng cất được làm ra từ cây lúa miến, lúa mỳ hoặc gạo nếp. Nó thường có hàm lượng cồn là khoảng 60%.

"Bia" là đồ uống chứa cồn được tạo ra bằng cách ủ và lên men tinh bột, tinh bột này chủ yếu thu được từ hạt ngũ cốc (ví dụ, lúa mạch, lúa mỳ, ngô và gạo được ủ mạch nha). Hàm lượng cồn của bia thường nằm trong khoảng từ 1% đến 6%.

"Đồ uống chứa cồn" chỉ chất lỏng thích hợp để người tiêu thụ, chứa etanol, nước, và ít nhất một thành phần khác, là chất tạo ngọt, chất tạo mùi, hoặc chất tạo hương vị, hoặc thành phần cùng loại thu được từ chế phẩm được ủ hoặc được lên men từ đó đồ uống được tạo ra. Lượng etanol ít nhất là bằng 1% trọng lượng. Theo các phương án khác của sáng chế, lượng etanol ít nhất là bằng 2%, 5%, 10%, 20%, hoặc 40% trọng lượng. "Cồn được đơteri hóa" theo phần mô tả của tài liệu này, chỉ etanol có ít nhất một nguyên tử đơteri, và tương ứng với Công thức 1. Cồn được đơteri hóa là chất được bán trên thị trường bởi các nhà bán hàng như CDN Isotopes, Inc., Pointe-Claire, Quebec, Canada, và phương pháp sản xuất hợp chất này là đã biết với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Etanol được đơteri hóa đặc hiệu lập thể ở vị trí H_{Re} là đã biết (xem Damgaard et al., *Biochemistry*, 1981 20:5662-9, và các tài liệu tham khảo trong đó), trong khi etanol-1-d dạng triệt quang dễ dàng được thu nhận bằng cách khử axetaldehyt bằng BD_3 hoặc $NaBD_4$. Phản ứng trao đổi hydro-đơteri không đặc hiệu được viện dẫn và/hoặc thảo luận trong Patent Mỹ số 7,517,990, mà được kết hợp vào tài liệu bằng cách viện dẫn cho tất cả các mục đích, và cụ thể là cho mục đích bộc lộ phương pháp kết hợp đơteri. Sự hydro hóa vinyl este (ví dụ, vinyl axetat) bằng khí D_2 , sau đó là quá trình thủy phân, sẽ tạo ra etanol-1,2- d_2 có ít nhất 50% D ở vị trí H_{Re} ; tỷ lệ D ở vị trí này có thể tăng, nếu muốn, bằng cách sử dụng chất xúc tác hydro hóa không đối xứng. (Xem, ví dụ, G.J. Clarkson et al., *Tetrahedron: Asymmetry*, 2004, 15:1787-1792.)

"Sự bất thường của enzym" trong trường hợp chuyển hóa etanol chỉ hàm lượng aldehyt dehydrogenaza giảm hoặc mức hoạt tính ancol dehydrogenaza tăng, hoặc cả hai, mà dẫn đến hàm lượng axetaldehyt cao hơn bình thường trong cơ thể người bị tác

động. Mặc dù đây là kết quả thường thấy nhất của các thay đổi alen trong các gen mã hóa cho các enzym này, các nguyên nhân khác (ví dụ, mất điều hòa biểu hiện gen) cũng được bao gồm trong sáng chế.

Các viện dẫn đến phương pháp "tránh" hoặc "làm giảm độ nghiêm trọng" của các triệu chứng của tình trạng có axetaldehyt trong máu cần được hiểu là chỉ sự tránh hoặc giảm so với các triệu chứng sẽ gặp phải với liều tương đương của chế phẩm không được đơteri hóa.

"Sản phẩm phụ lên men" là hợp chất không phải etanol được tạo ra do sự lên men tinh bột.

"Han" chỉ dịch lỏng được làm ra từ vodka lúa mạch chưng cất nhiều lần và được trộn với gạo đã được làm bóng. Nó không được pha loãng với nước.

"Dược phẩm" chỉ chế phẩm lỏng, thích hợp để dùng cho người, chứa thành phần dược tính, etanol, và tùy ý nước và/hoặc tá dược được dụng khác.

"Sake" chỉ đồ uống gốc cồn được sản xuất bởi nhiều quá trình lên men song song từ gạo bóng. Có hai loại rượu sake chính: *futsu-shu*, thường được gọi là "sake thường"; và, *tokutei meisho-shu*, là rượu sake hảo hạng thường được gọi là "sake đặc biệt". *Honjozo-shu*, *Junmai-shu* và *Ginjo-shu* là các loại sake hảo hạng. *Honjozo-shu* bao gồm bước xử lý là bổ sung lượng nhỏ rượu ủ vào sake trước khi ép. *Junmai-shu*, hoặc "sake gạo tinh khiết", được làm đơn thuần từ gạo, nước và nấm mốc koji (*Aspergillus oryzae*); không có nấm men ủ hoặc các chất phụ gia khác được bao gồm vào quy trình sản xuất. *Ginjo-shu* được làm từ gạo được làm bóng đến 60% hoặc ít hơn theo trọng lượng ban đầu của nó.

"Shochu" chỉ rượu chưng cất được làm từ lúa mạch, khoai lang, đường mía, hoặc gạo. Nó thường có hàm lượng cồn là 25% hoặc cao hơn.

"Soju" chỉ rượu chưng cất thường được làm từ gạo với hàm lượng cồn nằm trong khoảng từ 25% đến 45%. Ở một số loại, quy trình sản xuất bao gồm việc lên men khoai tây, lúa mạch, lúa mỳ, khoai lang hoặc bột sắn bột thay cho gạo.

"Rượu cồn" chỉ đồ uống được sản xuất bằng cách lên men tinh bột và sau đó chưng cất. Tinh bột thường được thu nhận từ nhiều nguồn tự nhiên (ví dụ, cây thù, khoai tây, củ cải, hạt ngũ cốc chưa được ủ mạch nha), và các rượu này thường có hàm lượng cồn lớn hơn 20%. Thuật ngữ này bao gồm các rượu chưng cất như vodka, gin, whisky, whisky làm từ lúa mạch đen, rượu cô-nhắc, brandy, bourbon, rum, tequila, và các rượu tương tự.

"Rượu vang" chỉ đồ uống chứa cồn được sản xuất bằng cách lên men đường và tinh bột, chủ yếu thu được từ trái cây (ví dụ, nho). Hàm lượng cồn của rượu vang thường nằm trong khoảng từ 9% đến 16%. Rượu vang nâng độ, có hàm lượng cồn cao hơn, cũng được bao gồm trong thuật ngữ này.

Chế phẩm

Chế phẩm theo sáng chế là đồ uống và được phẩm chứa cồn được đoteri hóa có công thức 1. Thông thường, chế phẩm này chứa từ khoảng 0,25% đến 60,0% trọng lượng là cồn được đoteri hóa.

Khi đồ uống là alcopop, nó thường chứa khoảng từ 0,25% đến 20,0% cồn được đoteri hóa. Thông thường, đồ uống này chứa khoảng từ 0,5% đến 15,0% cồn được đoteri hóa. Trong trường hợp cụ thể, đồ uống có thể chứa cồn được đoteri hóa ở hàm lượng nằm trong khoảng bất kỳ trong số các khoảng sau đây: 1,0% đến 15,0%; 2,0% đến 15,0%; 3,0% đến 15,0%; 4,0% đến 15,0%; 4,0% đến 14,0%; 4,0% đến 13,0%; 4,0% đến 12,0%; 4,0% đến 11,0%; 4,0% đến 10,0%; 4,0% đến 9,0%; và 4,0% đến 8,0%.

Khi đồ uống là bia, nó thường chứa khoảng từ 0,25% đến 15,0% cồn được đoteri hóa. Thông thường, đồ uống này chứa khoảng từ 0,5% đến 12,0% cồn được đoteri hóa. Trong trường hợp cụ thể, đồ uống này có thể chứa cồn được đoteri hóa ở hàm lượng nằm trong khoảng bất kỳ trong số các khoảng sau đây: 1,0% đến 12,0%; 2,0% đến 12,0%; 3,0% đến 12,0%; 3,0% đến 11,0%; 3,0% đến 10,0%; 3,0% đến 9,0%; 3,0% đến 8,0%; 3,0% đến 7,0%; và, 3,0% đến 6,0%.

Khi đồ uống là rượu vang, nó thường chứa khoảng từ 0,25% đến 15,0% cồn được đoteri hóa. Thông thường, đồ uống này chứa khoảng từ 0,5% đến 12,0% cồn được đoteri hóa. Trong trường hợp cụ thể, đồ uống này có thể chứa cồn được đoteri hóa ở hàm lượng nằm trong khoảng bất kỳ trong số các khoảng sau đây: 1,0% đến 12,0%; 2,0% đến 12,0%; 3,0% đến 12,0%; 4,0% đến 12,0%; 5,0% đến 12,0%; 6,0% đến 12,0%; 3,0% đến 11,0%; 3,0% đến 10,0%; 3,0% đến 9,0%; 3,0% đến 8,0%; 3,0% đến 7,0%; và, 3,0% đến 6,0%.

Khi đồ uống là rượu chưng cất, nó thường chứa khoảng từ 20,0% đến 60,0% cồn được đoteri hóa. Thông thường, đồ uống này chứa khoảng từ 25,0% đến 50,0% cồn được đoteri hóa. Trong trường hợp cụ thể, đồ uống này có thể chứa cồn được đoteri hóa ở hàm lượng nằm trong khoảng bất kỳ trong số các khoảng sau đây: 20,0% đến 50,0%; 20,0% đến 45,0%; 20,0% đến 40,0%; 20,0% đến 35,0%; và 20,0% đến 30,0%.

Khi đồ uống là rượu sake, nó thường chứa khoảng từ 0,25% đến 20,0% cồn được đoteri hóa. Thông thường, đồ uống này chứa khoảng từ 0,25% đến 17,5% cồn được đoteri hóa. Trong trường hợp nhất định, đồ uống có thể chứa cồn được đoteri hóa ở hàm lượng nằm trong khoảng bất kỳ trong số các khoảng sau đây: 1,0% đến 15,0%; 1,0% đến 12,5%; 1,5% đến 10,0%; 2,0% đến 10,0%; và 2,5% đến 10,0%.

Khi đồ uống là awamori, nó thường chứa khoảng từ 0,25% đến 35,0% cồn được đoteri hóa. Thông thường, đồ uống này chứa khoảng từ 0,25% đến 30,0% cồn được đoteri hóa. Trong trường hợp nhất định, đồ uống này có thể chứa cồn được đoteri hóa ở hàm lượng nằm trong khoảng bất kỳ trong số các khoảng sau đây: 1,0% đến 27,5%; 1,5% đến 25,0%; 2,0% đến 20,0%; 2,5% đến 17,5%; và 2,5% đến 15,0%.

Khi đồ uống là baijiu, nó thường chứa khoảng từ 0,25% đến 65,0% cồn được đoteri hóa. Thông thường, đồ uống này chứa khoảng từ 0,25% đến 60,0% cồn được đoteri hóa. Trong trường hợp cụ thể, đồ uống này có thể chứa cồn được đoteri hóa ở hàm lượng nằm trong khoảng bất kỳ trong số các khoảng sau đây: 1,0% đến 55,0%; 1,5% đến 50,0%; 2,0% đến 45,0%; 2,5% đến 40,0%; 3,0% đến 35,0%; và 3,5% đến 30,0%.

Khi đồ uống là han, nó thường chứa khoảng từ 0,25% đến 55,0% cồn được đoteri hóa. Thông thường, đồ uống này chứa khoảng từ 0,25% đến 50,0% cồn được đoteri hóa. Trong trường hợp cụ thể, đồ uống này có thể chứa cồn được đoteri hóa ở hàm lượng nằm trong khoảng bất kỳ trong số các khoảng sau đây: 1,0% đến 45,0%; 1,5% đến 40,0%; 2,0% đến 35,0%; 2,5% đến 30,0%; và 3,0% đến 25,0%.

Khi đồ uống là shochu, nó thường chứa khoảng từ 0,25% đến 35,0% cồn được đoteri hóa. Thông thường, đồ uống này chứa khoảng từ 0,25% đến 30,0% cồn được đoteri hóa. Trong trường hợp cụ thể, đồ uống này có thể chứa cồn được đoteri hóa ở hàm lượng nằm trong khoảng bất kỳ trong số các khoảng sau đây: 1,0% đến 25,0%; 1,5% đến 22,5%; 2,0% đến 20,0%; 2,5% đến 17,5%; 3,0% đến 15,0%; và 3,5% đến 12,5%.

Khi đồ uống là soju, nó thường chứa khoảng từ 0,25% đến 50,0% cồn được đoteri hóa. Thông thường, đồ uống này chứa khoảng từ 0,25% đến 45,0% cồn được đoteri hóa. Trong trường hợp cụ thể, đồ uống này có thể chứa cồn được đoteri hóa ở hàm lượng nằm trong khoảng bất kỳ trong số các khoảng sau đây: 1,0% đến 40,0%; 1,5% đến 35,0%; 2,0% đến 30,0%; 2,5% đến 25,0%; và 2,5% đến 20,0%.

Khi đồ uống là rượu gần như sake, nó thường chứa khoảng từ 0,25% đến 12,0% cồn được đoteri hóa. Thông thường, đồ uống này chứa khoảng từ 0,25% đến 11,0% cồn được đoteri hóa. Trong trường hợp cụ thể, đồ uống này có thể chứa cồn được đoteri hóa ở hàm lượng nằm trong khoảng bất kỳ trong số các khoảng sau đây: 1,0% đến 10,0%; 1,5% đến 9,0%; 2,0% đến 8,0%; 2,5% đến 7,5%; 3,0% đến 7,0%; và 3,5% đến 6,0%.

Các đồ uống khác nhau gồm hỗn hợp của etanol không được đoteri hóa và etanol được đoteri hóa có Công thức 1, thường ở tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1/10 đến 10/1. Etanol không được đoteri hóa có thể thu được, ví dụ, từ chế phẩm thu được từ quá trình lên men, ủ và lên men, và/hoặc lên men và sau đó chưng cất.

Ví dụ, khi đồ uống là alcopop chứa cả etanol được đoteri hóa và etanol không được đoteri hóa, ví dụ không giới hạn về tỷ lệ của hỗn hợp cồn được đoteri hóa với

cồn không được đoteri hóa, theo trọng lượng, gồm: 1/10; 1/9; 1/8; 1/7; 1/6; 1/5; 1/4; 1/3; 1/2; 1/1; 2/1; 3/1; 4/1; 5/1; 6/1; 7/1; 8/1; 9/1; và 10/1.

Khi đồ uống là bia chứa cả etanol được đoteri hóa và etanol không được đoteri hóa, ví dụ không giới hạn về tỷ lệ của hỗn hợp cồn được đoteri hóa với cồn không được đoteri hóa gồm: 1/10; 1/9; 1/8; 1/7; 1/6; 1/5; 1/4; 1/3; 1/2; 1/1; 2/1; 3/1; 4/1; 5/1; 6/1; 7/1; 8/1; 9/1; và 10/1.

Khi đồ uống là rượu vang chứa cả etanol được đoteri hóa và etanol không được đoteri hóa, ví dụ không giới hạn về tỷ lệ của hỗn hợp cồn được đoteri hóa với cồn không được đoteri hóa gồm: 1/10; 1/9; 1/8; 1/7; 1/6; 1/5; 1/4; 1/3; 1/2; 1/1; 2/1; 3/1; 4/1; 5/1; 6/1; 7/1; 8/1; 9/1; và 10/1.

Khi đồ uống là rượu chưng cất chứa cả etanol được đoteri hóa và etanol không được đoteri hóa, ví dụ không giới hạn về tỷ lệ của hỗn hợp cồn được đoteri hóa với cồn không được đoteri hóa gồm: 1/10; 1/9; 1/8; 1/7; 1/6; 1/5; 1/4; 1/3; 1/2; 1/1; 2/1; 3/1; 4/1; 5/1; 6/1; 7/1; 8/1; 9/1; và 10/1.

Khi đồ uống là rượu sake chứa cả etanol được đoteri hóa và etanol không được đoteri hóa, ví dụ không giới hạn về tỷ lệ của hỗn hợp cồn được đoteri hóa với cồn không được đoteri hóa gồm: 1/10; 1/9; 1/8; 1/7; 1/6; 1/5; 1/4; 1/3; 1/2; 1/1; 2/1; 3/1; 4/1; 5/1; 6/1; 7/1; 8/1; 9/1; và 10/1.

Khi đồ uống là awamori chứa cả etanol được đoteri hóa và etanol không được đoteri hóa, ví dụ không giới hạn về tỷ lệ của hỗn hợp cồn được đoteri hóa với cồn không được đoteri hóa: 1/10; 1/9; 1/8; 1/7; 1/6; 1/5; 1/4; 1/3; 1/2; 1/1; 2/1; 3/1; 4/1; 5/1; 6/1; 7/1; 8/1; 9/1; và 10/1.

Khi đồ uống là baijiu chứa cả etanol được đoteri hóa và etanol không được đoteri hóa, ví dụ không giới hạn về tỷ lệ của hỗn hợp cồn được đoteri hóa với cồn không được đoteri hóa: 1/10; 1/9; 1/8; 1/7; 1/6; 1/5; 1/4; 1/3; 1/2; 1/1; 2/1; 3/1; 4/1; 5/1; 6/1; 7/1; 8/1; 9/1; và 10/1.

Khi đồ uống là han chứa cả etanol được đoteri hóa và etanol không được đoteri hóa, ví dụ không giới hạn về tỷ lệ của hỗn hợp cồn được đoteri hóa với cồn không

được đơteri hóa gồm: 1/10; 1/9; 1/8; 1/7; 1/6; 1/5; 1/4; 1/3; 1/2; 1/1; 2/1; 3/1; 4/1; 5/1; 6/1; 7/1; 8/1; 9/1; và 10/1.

Khi đồ uống là shochu chứa cả etanol được đơteri hóa và etanol không được đơteri hóa, ví dụ không giới hạn về tỷ lệ của hỗn hợp cồn được đơteri hóa với cồn không được đơteri hóa gồm: 1/10; 1/9; 1/8; 1/7; 1/6; 1/5; 1/4; 1/3; 1/2; 1/1; 2/1; 3/1; 4/1; 5/1; 6/1; 7/1; 8/1; 9/1; và 10/1.

Khi đồ uống là soju chứa cả etanol được đơteri hóa và etanol không được đơteri hóa, ví dụ không giới hạn về tỷ lệ của hỗn hợp cồn được đơteri hóa với cồn không được đơteri hóa gồm: 1/10; 1/9; 1/8; 1/7; 1/6; 1/5; 1/4; 1/3; 1/2; 1/1; 2/1; 3/1; 4/1; 5/1; 6/1; 7/1; 8/1; 9/1; và 10/1.

Khi đồ uống là rượu gần giống sake chứa cả etanol được đơteri hóa và etanol không được đơteri hóa, ví dụ không giới hạn về tỷ lệ của hỗn hợp cồn được đơteri hóa với cồn không được đơteri hóa gồm: 1/10; 1/9; 1/8; 1/7; 1/6; 1/5; 1/4; 1/3; 1/2; 1/1; 2/1; 3/1; 4/1; 5/1; 6/1; 7/1; 8/1; 9/1; và 10/1.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ tiêu biểu về các loại đồ uống khác nhau theo sáng chế được đưa ra dưới đây theo cách minh họa.

Ví dụ 1

Loại đồ uống: alcopop.

Hàm lượng etanol tổng (được đơteri hóa và không được đơteri hóa): 4,0% đến 8,0%.

Phần trăm etanol được đơteri hóa: 100%.

Phần trăm etanol không được đơteri hóa: 0%.

Thành phần khác: nước; đường; nước hoa quả ép và/hoặc soda.

Ví dụ 2

Loại đồ uống: alcopop.

Hàm lượng etanol tổng (được đơteri hóa và không được đơteri hóa): 4,0% đến 8,0%.

Phần trăm etanol được đơteri hóa: 90%.

Phần trăm etanol không được đơteri hóa: 10%.

Thành phần khác: nước; đường; nước hoa quả ép và/hoặc soda.

Ví dụ 3

Loại đồ uống: alcopop.

Hàm lượng etanol tổng (được đơteri hóa và không được đơteri hóa): 4,0% đến 8,0%.

Phần trăm etanol được đơteri hóa: 80%.

Phần trăm etanol không được đơteri hóa: 20%.

Thành phần khác: nước; đường; nước hoa quả ép và/hoặc soda.

Ví dụ 4

Loại đồ uống: alcopop.

Hàm lượng etanol tổng (được đơteri hóa và không được đơteri hóa): 4,0% đến 8,0%.

Phần trăm etanol được đơteri hóa: 70%.

Phần trăm etanol không được đơteri hóa: 30%.

Thành phần khác: nước; đường; nước hoa quả ép và/hoặc soda.

Ví dụ 5

Loại đồ uống: alcopop.

Nồng độ etanol tổng (được đơteri hóa và không được đơteri hóa): 4,0% đến 8,0%.

Phần trăm etanol được đơteri hóa: 60%.

Phần trăm etanol không được đơteri hóa: 40%.

Thành phần khác: nước; đường; nước hoa quả ép và/hoặc soda.

Ví dụ 6

Loại đồ uống: alcopop.

Hàm lượng etanol tổng (được đơteri hóa và không được đơteri hóa): 4,0% đến 8,0%.

Phần trăm etanol được đơteri hóa: 50%.

Phần trăm etanol không được đơteri hóa: 50%.

Thành phần khác: nước; đường; nước hoa quả ép và/hoặc soda.

Ví dụ 7

Loại đồ uống: alcopop.

Hàm lượng etanol tổng (được đơteri hóa và không được đơteri hóa): 4,0% đến 8,0%.

Phần trăm etanol được đơteri hóa: 40%.

Phần trăm etanol không được đơteri hóa: 60%.

Thành phần khác: nước; đường; nước hoa quả ép và/hoặc soda.

Ví dụ 8

Loại đồ uống: alcopop.

Hàm lượng etanol tổng (được đơteri hóa và không được đơteri hóa): 4,0% đến 8,0%.

Phần trăm etanol được đơteri hóa: 30%.

Phần trăm etanol không được đơteri hóa: 70%.

Thành phần khác: nước; đường; nước hoa quả ép và/hoặc soda.

Ví dụ 9

Loại đồ uống: alcopop.

Hàm lượng etanol tổng (được đơteri hóa và không được đơteri hóa): 4,0% đến 8,0%.

Phần trăm etanol được đơteri hóa: 20%.

Phần trăm etanol không được đơteri hóa: 80%.

Thành phần khác: nước; đường; nước hoa quả ép và/hoặc soda.

Ví dụ 10

Loại đồ uống: alcopop.

Hàm lượng etanol tổng (được đơteri hóa và không được đơteri hóa): 4,0% đến 8,0%.

Phần trăm etanol được đơteri hóa: 10%.

Phần trăm etanol không được đơteri hóa: 90%.

Thành phần khác: nước; đường; nước hoa quả ép và/hoặc soda.

Ví dụ 11

Dược phẩm: Aromatic Elixir, U. S. P.

Nồng độ etanol tổng (được đơteri hóa và không được đơteri hóa): 22%.

Phần trăm etanol được đơteri hóa: 90%.

Phần trăm etanol không được đơteri hóa: 10%.

Thành phần khác: nước, đường, dầu cam, dầu chanh, dầu cây rau mùi, và dầu hồi.

Lấy ví dụ, các dược phẩm sau đây có thể được bào chế về cơ bản như đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, nhưng có sự thay thế ethanol được đơteri hóa có Công thức 1 cho từ 50% đến 100% tổng ethanol trong chế phẩm:

Tên thương hiệu	API	Hàm lượng ethanol (%)
Anbesol™	benzocain (20%)	70
Asbron G™ Elixir	guaifenesin (6,7 mg/ml) theophyllin glyxinat (20 mg/ml)	15
Diphenhydramine Elixir	diphenhydramin HCl (2,5 mg/ml)	14
Bronkolixir™	ephedrin sulfat (2,4 mg/ml) guaifenesin (10 mg/ml) phenobarbital (0,8 mg/ml) theophyllin (3 mg/ml) clopheniramin maleat (0,2 mg/ml)	19
Choedyl™ Elixir	oxtriphylin (20 mg/ml)	20
CONTACT™ Nighttime	axetaminophen (33 mg/ml) clopheniramin maleat (.13 mg/ml)) dextromethorphan HBr (1 mg/ml) pseudoephedrin HCl (2 mg/ml)	25
Donnatal™ Elixir	phenobarbital (3 mg/ml) hyosxyamin sulfat (21 ug/ml) atropin sulfat (3,9 ug/ml) scopolamin HBr (1,3 ug/ml)	23
Elixophyllin™ Elixir	theophyllin (5,3 mg/ml)	20
Dung dịch miệng Lasix™	furosemide (10 mg/ml)	11,5
Lomotil™ Liquid	diphenoxylat HCl (5 mg/ml) atropin sulfat (5 ug/ml)	15
Lufyllin™ Elixir	dyphylin (10,7 mg/ml)	20
Nicotinex™	niacin (10 mg/ml)	14
Nucofed™; Tussar™ SF	codein phosphat (2 mg/ml) pseudoephedrin HCl (6 mg/ml) guaifenesin (20 mg/ml)	12,5

Organidin™ Elixir	guaifenesin (40 mg/ml)	22
	dextromethorphan HBr (4 mg/ml)	
Phenobarbital Elixir	phenobarbital (3 mg/ml)	13,5
Prolixin™ Elixir	fluphenazin HCl (0,5 mg/ml)	14
Robitussin™ Night Relief	axetaminophen (22 mg/ml)	25
	dextromethorphan HBr (1 mg/ml)	
	pseudoephedrin HCl (2 mg/ml)	
	pyrilamin maleat (1,7 mg/ml)	
Sandimmune™ Oral	xyclosporin (100 mg/ml)	12,5
Sominex™ Liquid	diphenhydramin HCl (12,5 mg/ml)	10
Tussend™ Expectorant	clopheniramin maleat (0,4 mg/ml)	12,5
	hydrocodon bitartrat (0,5 mg/ml)	
	pseudoephedrin HCl (6 mg/ml)	
Vicks Nyquil™	doxylamin succinat (0,4 mg/ml)	25
	axetaminophen (33 mg/ml)	
	pseudoephedrin HCl (2 mg/ml)	
	dextromethorphan HBr (1 mg/ml)	

Phương pháp

Sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất đồ uống chứa cồn. Phương pháp này bao gồm bước bổ sung cồn được đoteri hóa có công thức 1 vào đồ uống chứa cồn, không chứa cồn, hoặc có lượng cồn giảm, ở lượng đủ để tạo ra đồ uống chứa nước và etanol trong đó ít nhất 5% mol etanol là cồn được đoteri hóa có công thức 1. Theo phương án khác, cồn được đoteri hóa có công thức 1 được bổ sung ở lượng đủ để tạo ra đồ uống chứa nước và etanol, trong đó ít nhất 15% mol etanol là cồn được đoteri hóa có công thức 1. Theo phương án khác, cồn được đoteri hóa có công thức 1 được bổ sung ở lượng đủ để tạo ra đồ uống chứa nước và etanol, trong đó ít nhất 30% mol etanol là cồn được đoteri hóa có công thức 1. Theo phương án khác, cồn được đoteri hóa có công thức 1 được bổ sung ở lượng đủ để tạo ra đồ uống chứa nước và etanol, trong đó khoảng từ 50 đến 100% mol etanol là cồn được đoteri hóa có công thức 1.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp sản xuất được phẩm chứa cồn. Phương pháp này bao gồm bước bổ sung cồn được đơteri hóa có công thức 1 vào thành phần được tính, ở lượng đủ để tạo ra, sau khi tất cả các thành phần khác đã được kết hợp, được phẩm trong đó ít nhất 5% mol etanol trong được phẩm này là cồn được đơteri hóa có công thức 1. Theo phương án khác, cồn được đơteri hóa có công thức 1 được bổ sung vào ở lượng đủ để tạo ra được phẩm trong đó ít nhất 15% mol etanol trong được phẩm này là cồn được đơteri hóa có công thức 1. Theo phương án khác, cồn được đơteri hóa có công thức 1 được bổ sung vào ở lượng đủ để tạo ra được phẩm trong đó ít nhất 30% mol etanol trong được phẩm này là cồn được đơteri hóa có công thức 1. Theo phương án khác, cồn được đơteri hóa có công thức 1 được bổ sung vào ở lượng đủ để tạo ra được phẩm trong đó khoảng từ 50 đến 100% mol etanol trong được phẩm này là cồn được đơteri hóa có công thức 1.

Những người thực hiện sáng chế sẽ hiểu rằng lợi ích từ việc tăng phần mol của etanol được đơteri hóa sẽ thu được với chi phí cao hơn tương ứng, và rằng việc sử dụng sinh lợi theo sáng chế trong các sản phẩm được đưa ra thị trường sẽ dẫn đến sự cân bằng giữa lợi ích và chi phí.

Đồ uống theo sáng chế thường được tạo ra bằng cách bổ sung một hoặc nhiều trong số các cồn được đơteri hóa vào các thành phần khác. Trong trường hợp như Ví dụ 6 ở trên, ví dụ, người ta có thể trộn lượng thích hợp của nước hoa quả ép, nước, đường và etanol không được đơteri hóa (ví dụ, dịch mạch nha hoặc vodka) cùng nhau, sau đó bổ sung lượng chính xác của cồn được đơteri hóa cần thiết để đạt được đồ uống chứa từ 4% đến 8% etanol, với 50% etanol này là cồn được đơteri hóa.

Đồ uống bia và rượu vang thường được tạo ra bằng cách bổ sung lượng thích hợp của cồn được đơteri hóa có Công thức 1 vào bia hoặc rượu vang mà có hàm lượng cồn giảm. Ví dụ, nếu muốn bia có hàm lượng 6% etanol, người ta sẽ thu bia có hàm lượng cồn giảm (ví dụ, bia chứa 3,2% etanol không được đơteri hóa) hoặc bia không chứa cồn, và bổ sung một lượng etanol được đơteri hóa sao cho hàm lượng toàn bộ etanol (tức là, được đơteri hóa + không được đơteri hóa) là 6%.

Rượu cồn là có sẵn với các hàm lượng cồn khác nhau. Như với bia và rượu vang, người ta có thể tạo ra rượu cồn theo sáng chế bằng cách bổ sung etanol được

đoteri hóa vào rượu cần có lượng ethanol thấp hơn lượng ethanol mong muốn – ví dụ, bổ sung ethanol được đoteri hóa sao cho hàm lượng toàn bộ cần của rượu cần tăng lên từ khoảng 20% đến 40% ethanol (không được đoteri hóa).

Các đồ uống sake, awamori, baijiu, han, shochu, soju, và "rượu gần như sake" theo sáng chế tốt hơn là được tạo ra bằng cách bổ sung lượng thích hợp của cần được đoteri hóa có Công thức 1 vào đồ uống có hàm lượng cần giảm. Ví dụ, nếu muốn rượu sake có hàm lượng 15% ethanol, người ta có thể thu rượu sake có hàm lượng cần giảm và bổ sung lượng ethanol được đoteri hóa có công thức 1 sao cho hàm lượng toàn bộ ethanol (được đoteri hóa + không được đoteri hóa) là 15%. Ví dụ về rượu sake chứa hàm lượng cần giảm thích hợp gồm, nhưng không giới hạn ở, sake sủi bọt như POOCHI POOCHI™ (Junmai Sparkling Sake, Suehiro Sake Brewery (Tohoku, Fukushima), hàm lượng cần 7,5%), TANZAN JAPON™ (Junmai Sparkling Sake, Tanzan Shuzo (Kinki, Kyoto), hàm lượng cần 8,0%), HANA AWAKA™ (Junmai Sparkling Sake, Ozeki Corporation (Kinki, Hyogo), hàm lượng cần 7,0%), và SAWASAWA™ (Junmai Sparkling Sake, Choryo (Kinki, Nara), hàm lượng cần từ 8,0 đến 9,0%).

Phương pháp sản xuất bia và rượu vang có hàm lượng cần giảm cũng đã được biết bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Bia không chứa cần và bia "nhẹ", cụ thể, là các sản phẩm đã biết trên thị trường. Mô tả liên quan đến việc sản xuất bia hàm lượng cần thấp được trình bày trong công bố đơn sáng chế Mỹ số 20070116801 và các tài liệu tham khảo trong đó; mô tả về việc sản xuất rượu vang hàm lượng cần thấp có trong Patent Mỹ số 4,681,767 và các tài liệu tham khảo trong đó. Cả hai tài liệu sáng chế này được kết hợp vào tài liệu này bằng cách viện dẫn, cho tất cả các mục đích.

Phương pháp sản xuất rượu sake có hàm lượng cần giảm cũng đã được biết với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Mô tả liên quan đến quy trình sản xuất sake hàm lượng cần thấp được trình bày trong "Development of Low Alcohol Sake" Onko Chishin, 2004, pp 58-62.

Phương pháp sản xuất đồ uống có hàm lượng cần thấp có khả năng ứng dụng chung được thảo luận trong Patent Mỹ số 4,612,196 ("Preparation of Low Alcohol

Beverages by Reverse Osmosis"), được kết hợp vào tài liệu bằng cách viện dẫn, cho tất cả các mục đích.

Sáng chế đề xuất đồ uống chứa cồn chứa nước và etanol, trong đó ít nhất 5% mol etanol là cồn được đơteri hóa có công thức 1 dùng để làm giảm độ nghiêm trọng của dư chứng sau khi say ở người sử dụng đồ uống chứa cồn này.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất đồ uống chứa cồn chứa nước và etanol, trong đó ít nhất 5% mol etanol là cồn được đơteri hóa có công thức 1 dùng để làm giảm triệu chứng của chứng đỏ bừng mặt do cồn gây ra ở người sử dụng đồ uống chứa cồn này. Việc uống đồ uống theo sáng chế được mong đợi là làm giảm các tác động về mặt thể chất khó chịu liên quan đến tình trạng có axetaldehyt trong máu ở người uống, so với các tác động của việc uống một lượng tương đương của đồ uống tương tự trong đó toàn bộ etanol trong đồ uống không được đơteri hóa. Điều này là đặc biệt đúng sau khi tiêu thụ các đồ uống này ở một mức độ nhất định mà thường dẫn đến dư chứng sau khi say. Việc tiêu thụ đồ uống uống liền cần làm giảm cụ thể một hoặc nhiều triệu chứng của dư chứng sau khi say ít nhất 3%, như được đo bởi thang đo chuẩn hóa ở mẫu người hoặc động vật. Các triệu chứng không giới hạn liên quan đến dư chứng sau khi say bao gồm chóng mặt, mệt mỏi, đau đầu, buồn nôn, đau cơ, nôn, nhạy cảm với ánh sáng, và nhạy cảm với tiếng ồn. Các mẫu động vật liên quan đến các triệu chứng này được mô tả trong R.D. Prediger et al. "Activation of adenosine A1 receptors reduces anxiety-like behavior during acute ethanol withdrawal (hangover) in mice." *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31(10):2210-2220; H. C. Becker, "Animal Models of Alcohol Withdrawal." *Alcohol Research & Health*, 2000, 24(2): 105- 110.

Tùy thuộc vào hàm lượng đơteri tương đối và tổng lượng etanol được tiêu thụ, việc tiêu thụ đồ uống theo sáng chế sẽ làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng của dư chứng sau khi say ít nhất 5,0%, 7,5% hoặc 10,0%. Trong trường hợp ưu tiên, việc tiêu thụ này làm giảm các triệu chứng này ít nhất 15,0%, 20,0% hoặc 25,0%.

Việc tiêu thụ đồ uống theo sáng chế còn cần phải làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng của chứng đỏ bừng mặt do cồn ít nhất 5%, như được đo bởi thang đo chuẩn hóa ở mẫu người hoặc động vật. Các triệu chứng không giới hạn đi kèm với chứng đỏ bừng mặt do cồn bao gồm chứng đỏ da, nôn, đau đầu, vầng đầu, và tốc độ

mạch đập tăng. Các phương pháp đo chứng đỏ bừng mặt thích hợp được mô tả trong, ví dụ, A. K. Kawata et al., "Flushing Assessment Tool (FAST): psychometric properties of a new measure assessing flushing symptoms and clinical impact of niacin therapy," *Clinical Drug Investigation*, 2009, 29(4):215-229.

Tùy vào hàm lượng đoteri tương đối và tổng lượng etanol được tiêu thụ, và dựa vào kiểu gen và kiểu hình của cá thể, việc tiêu thụ đồ uống và dược phẩm theo sáng chế có thể làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng của chứng đỏ bừng mặt do cồn ít nhất 5,0%, 7,5% hoặc 10,0%. Trong trường hợp ưu tiên, việc tiêu thụ này làm giảm các triệu chứng này ít nhất 15,0%, 20,0% hoặc 25,0%.

Chế phẩm theo sáng chế đưa ra phương pháp mới tiếp thị đồ uống chứa cồn. Theo một phương pháp, một người sẽ thông tin đến người tiêu thụ là đồ uống chứa một lượng cồn cụ thể. Người này thông tin thêm đến người tiêu dùng là cồn trong đồ uống sẽ gây ra các tác động không dễ chịu về thể chất nhiều hơn so với đồ uống thông thường chứa lượng cồn cụ thể. Đồ uống này chứa nước và ít nhất 1,0% cồn được đoteri hóa có công thức 1.

Người tiêu dùng được nhắm đến cho phương pháp này có thể là người muốn giảm các tác dụng phụ có hại của dư chứng sau khi say; đó có thể là người có sự bất thường về enzym liên quan đến quá trình chuyển hóa etanol; hoặc đó có thể là người được quan tâm về khía cạnh khác của đồ uống chứa cồn. Chế phẩm được tiếp thị theo phương pháp này gồm chế phẩm bất kỳ được bao gồm bởi tài liệu này.

Thử nghiệm

Đối tượng là nam người Cáp-ca, da trắng, 52 tuổi, 154 kg, không có sự bất thường đã biết nào về quá trình chuyển hóa etanol. Các thử nghiệm được thực hiện sau khi nhịn ăn qua đêm. 1,1-Diđoterioetanol, 99% nguyên tử D (CDN Isotopes; Quebec, Canada) (70 mL) được pha loãng đến 500 mL bằng nước cam ép, và đồ uống thu được được tiêu thụ bởi đối tượng trong khoảng thời gian năm phút. Miệng và vòm miệng được tráng qua với nước cam ép, và sau đó thu được các điểm số liệu, trong 3 lần thử nghiệm, mỗi lần 10 phút với máy phân tích hơi thở có bán trên thị trường (AlcoHAWK™ Pro, Q3 Innovations Inc., Independence, Iowa, U.S.A.) Thử nghiệm

đối chứng sử dụng 175 mL rượu vodka có trên thị trường (80 độ; 40% etanol) nhưng về mặt khác giống nhau y hệt.

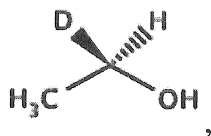
Hàm lượng trong máu được đo dưới dạng hàm theo thời gian được biểu diễn trên Fig.1. Mỗi điểm số liệu trên hình vẽ này là giá trị trung bình của ba lần đo được lấy ở mỗi thời điểm. Các diện tích gần như tương đương bên dưới đường cong gợi ý rằng máy phân tích nhạy tương đương nhau đối với etanol thường và etanol được đơteri hóa.

Các kết quả từ thử nghiệm đối chứng là tương tự về mặt định tính với các kết quả được báo cáo bởi những người thực hiện trước đó (xem, ví dụ, Milne et al, *Am. J. Clin. Nutr.*, 1987, 46:688-693.) Tuy nhiên, từ Fig.1 thấy rõ ràng là sự hấp thụ etanol được đơteri hóa được làm chậm lại về cơ bản, so với etanol có độ giàu đồng vị tự nhiên, và rằng tốc độ thanh thải giảm.

Nhiều cải biến và thay đổi theo sáng chế là có thể thực hiện theo các nội dung ở trên. Do đó, được hiểu là nằm trong phạm vi các điểm yêu cầu bảo hộ đi kèm, sáng chế có thể được thực hiện theo cách khác như đã mô tả cụ thể trong bản mô tả.

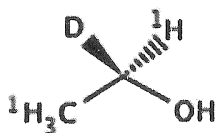
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Đồ uống chứa cồn, trong đó đồ uống này chứa nước, etanol được đơteri hóa (deuterated ethanol) và thành phần bổ sung thích hợp cho đồ uống chứa cồn, trong đó đồ uống này thích hợp để người tiêu thụ và từ 0,25 đến 60% trọng lượng đồ uống là cồn được đơteri hóa có công thức



trong đó mỗi H có thể độc lập là hydro hoặc đơteri.

2. Đồ uống chứa cồn theo điểm 1, trong đó etanol được đơteri hóa là cồn được đơteri hóa có công thức



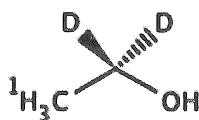
3. Đồ uống chứa cồn theo điểm 2, trong đó thành phần bổ sung là chất tạo ngọt thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.

4. Đồ uống chứa cồn theo điểm 2, trong đó thành phần bổ sung là chất tạo mùi thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.

5. Đồ uống chứa cồn theo điểm 2, trong đó thành phần bổ sung là chất tạo hương vị thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.

6. Đồ uống chứa cồn theo điểm 2, trong đó thành phần bổ sung là chất cùng loại có nguồn gốc từ chế phẩm được ủ hoặc được lên men thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.

7. Đồ uống chứa cồn theo điểm 1, trong đó etanol được đơteri hóa là cồn được đơteri hóa có công thức



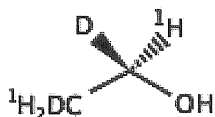
8. Đồ uống chứa cồn theo điểm 7, trong đó thành phần bổ sung là chất tạo ngọt thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.

9. Đồ uống chứa cồn theo điểm 7, trong đó thành phần bổ sung là chất tạo mùi thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.

10. Đồ uống chứa cồn theo điểm 7, trong đó thành phần bổ sung là chất tạo hương vị thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.

11. Đồ uống chứa cồn theo điểm 7, trong đó thành phần bổ sung là chất cùng loại có nguồn gốc từ chế phẩm được ủ hoặc được lên men thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.

12. Đồ uống chứa cồn theo điểm 1, trong đó ethanol được đơteri hóa là cồn được đơteri hóa có công thức



13. Đồ uống chứa cồn theo điểm 12, trong đó thành phần bổ sung là chất tạo ngọt thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.

14. Đồ uống chứa cồn theo điểm 12, trong đó thành phần bổ sung là chất tạo mùi thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.

15. Đồ uống chứa cồn theo điểm 12, trong đó thành phần bổ sung là chất tạo hương vị thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.

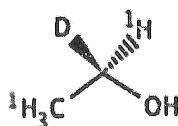
16. Đồ uống chứa cồn theo điểm 12, trong đó thành phần bổ sung là chất cùng loại có nguồn gốc từ chế phẩm được ủ hoặc được lên men thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.

17. Đồ uống chứa cồn theo điểm 1, trong đó ethanol được đơteri hóa là cồn được đơteri hóa có công thức $\text{CD}_3\text{CD}_2\text{OH}$.

18. Đồ uống chứa cồn theo điểm 17, trong đó thành phần bổ sung là chất tạo ngọt thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.

19. Đồ uống chứa cồn theo điểm 17, trong đó thành phần bổ sung là chất tạo mùi thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.

20. Đồ uống chứa cồn theo điểm 17, trong đó thành phần bổ sung là chất tạo hương vị thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.
21. Đồ uống chứa cồn theo điểm 17, trong đó thành phần bổ sung là chất cùng loại có nguồn gốc từ chế phẩm được ủ hoặc được lên men thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.
22. Đồ uống chứa cồn theo điểm 1, trong đó thành phần bổ sung là chất tạo ngọt thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.
23. Đồ uống chứa cồn theo điểm 1, trong đó thành phần bổ sung là chất tạo mùi thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.
24. Đồ uống chứa cồn theo điểm 1, trong đó thành phần bổ sung là chất tạo hương vị thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.
25. Đồ uống chứa cồn theo điểm 1, trong đó thành phần bổ sung là chất cùng loại có nguồn gốc từ chế phẩm được ủ hoặc được lên men thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.
26. Đồ uống chứa cồn theo điểm 1, trong đó từ 1 đến 40% trọng lượng đồ uống này là etanol được đơteri hóa.
27. Đồ uống chứa cồn theo điểm 26, trong đó thành phần bổ sung là chất tạo ngọt thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.
28. Đồ uống chứa cồn theo điểm 26, trong đó thành phần bổ sung là chất tạo mùi thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.
29. Đồ uống chứa cồn theo điểm 26, trong đó thành phần bổ sung là chất tạo hương vị thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.
30. Đồ uống chứa cồn theo điểm 26, trong đó thành phần bổ sung là chất cùng loại có nguồn gốc từ chế phẩm được ủ hoặc được lên men thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.
31. Đồ uống chứa cồn theo điểm 26, trong đó etanol được đơteri hóa là cồn được đơteri hóa có công thức



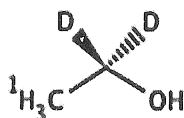
32. Đồ uống chứa cồn theo điểm 31, trong đó thành phần bổ sung là chất tạo ngọt thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.

33. Đồ uống chứa cồn theo điểm 31, trong đó thành phần bổ sung là chất tạo mùi thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.

34. Đồ uống chứa cồn theo điểm 31, trong đó thành phần bổ sung là chất tạo hương vị thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.

35. Đồ uống chứa cồn theo điểm 31, trong đó thành phần bổ sung là chất cùng loại có nguồn gốc từ chế phẩm được ủ hoặc được lên men thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.

36. Đồ uống chứa cồn theo điểm 26, trong đó etanol được đơteri hóa là cồn được đơteri hóa có công thức



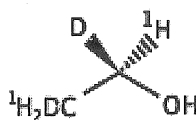
37. Đồ uống chứa cồn theo điểm 36, trong đó thành phần bổ sung là chất tạo ngọt thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.

38. Đồ uống chứa cồn theo điểm 36, trong đó thành phần bổ sung là chất tạo mùi thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.

39. Đồ uống chứa cồn theo điểm 36, trong đó thành phần bổ sung là chất tạo hương vị thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.

40. Đồ uống chứa cồn theo điểm 36, trong đó thành phần bổ sung là chất cùng loại có nguồn gốc từ chế phẩm được ủ hoặc được lên men thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.

41. Đồ uống chứa cồn theo điểm 26, trong đó etanol được đơteri hóa là cồn được đơteri hóa có công thức



42. Đồ uống chứa cồn theo điểm 41, trong đó thành phần bổ sung là chất tạo ngọt thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.

43. Đồ uống chứa cồn theo điểm 41, trong đó thành phần bổ sung là chất tạo mùi thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.
44. Đồ uống chứa cồn theo điểm 41, trong đó thành phần bổ sung là chất tạo hương vị thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.
45. Đồ uống chứa cồn theo điểm 41, trong đó thành phần bổ sung là chất cùng loại có nguồn gốc từ chế phẩm được ủ hoặc được lên men thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.
46. Đồ uống chứa cồn theo điểm 26, trong đó etanol được đơteri hóa là cồn được đơteri hóa có công thức $\text{CD}_3\text{CD}_2\text{OH}$.
47. Đồ uống chứa cồn theo điểm 46, trong đó thành phần bổ sung là chất tạo ngọt thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.
48. Đồ uống chứa cồn theo điểm 46, trong đó thành phần bổ sung là chất tạo mùi thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.
49. Đồ uống chứa cồn theo điểm 46, trong đó thành phần bổ sung là chất tạo hương vị thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.
50. Đồ uống chứa cồn theo điểm 46, trong đó thành phần bổ sung là chất cùng loại có nguồn gốc từ chế phẩm được ủ hoặc được lên men thích hợp cho đồ uống chứa cồn này.

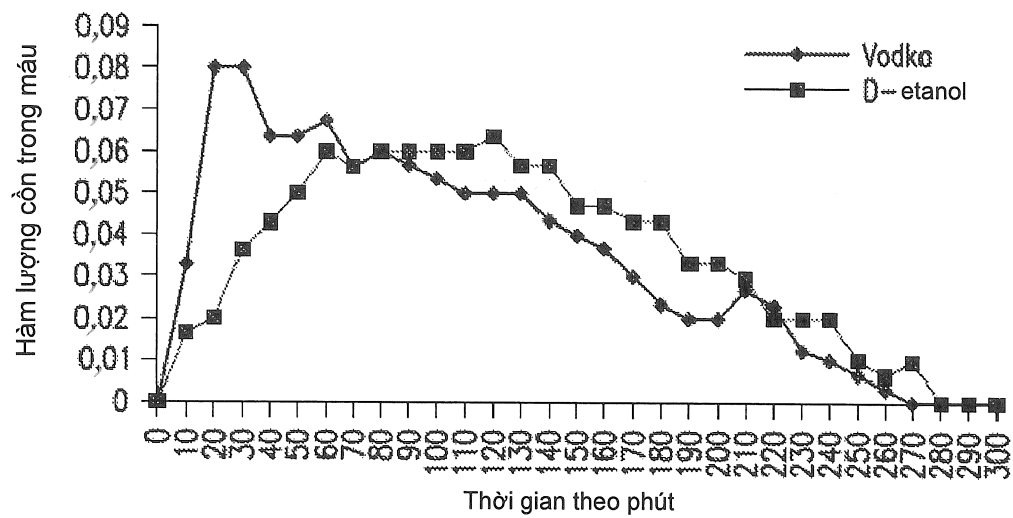


FIG. 1