

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-534094

(P2004-534094A)

(43) 公表日 平成16年11月11日(2004. 11. 11)

|                                   |                 |             |
|-----------------------------------|-----------------|-------------|
| (51) Int.Cl. <sup>7</sup>         | F I             | テーマコード (参考) |
| A 6 1 K 31/7004                   | A 6 1 K 31/7004 | 4 C 0 8 6   |
| A 6 1 K 31/197                    | A 6 1 K 31/197  | 4 C 2 0 6   |
| A 6 1 K 31/198                    | A 6 1 K 31/198  |             |
| A 6 1 K 31/381                    | A 6 1 K 31/381  |             |
| A 6 1 K 31/4188                   | A 6 1 K 31/4188 |             |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 36 頁) 最終頁に続く |                 |             |

|               |                              |          |                                |
|---------------|------------------------------|----------|--------------------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2003-511878 (P2003-511878) | (71) 出願人 | 504011003                      |
| (86) (22) 出願日 | 平成14年7月5日 (2002. 7. 5)       |          | ペナム インベストメンツ プロプライエ            |
| (85) 翻訳文提出日   | 平成16年1月8日 (2004. 1. 8)       |          | トリー リミティッド                     |
| (86) 国際出願番号   | PCT/AU2002/000890            |          | オーストラリア国, ニュー サウス ウェ           |
| (87) 国際公開番号   | W02003/006073                |          | ールズ 2300, ニューカースル, キン          |
| (87) 国際公開日    | 平成15年1月23日 (2003. 1. 23)     |          | グ ストリート 35                     |
| (31) 優先権主張番号  | PR 6261                      | (74) 代理人 | 100107685                      |
| (32) 優先日      | 平成13年7月10日 (2001. 7. 10)     |          | 弁理士 高橋 健                       |
| (33) 優先権主張国   | オーストラリア (AU)                 | (72) 発明者 | マグレガー, ニール, ローランド              |
|               |                              |          | オーストラリア国, ニュー サウス ウェ           |
|               |                              |          | ールズ 2282, エリーバナ, パンナメ          |
|               |                              |          | ナ クレッシェント 5                    |
|               |                              | Fターム(参考) | 4C086 AA01 BB04 BC18 BC42 CB28 |
|               |                              |          | EA01 MA02 MA03 MA52 NA14       |
|               |                              |          | ZC37 ZC39                      |
|               |                              |          | 最終頁に続く                         |

(54) 【発明の名称】 二日酔いに有効な組成物及びそのための使用

(57) 【要約】

【課題】

二日酔いを治療するための組成物を開発すること。

【解決方法】

フルクトース及びフルクトース含有オリゴ糖の少なくとも一つを含む下記の組成物を提供する。即ち、(1) フルクトース及びフルクトース含有オリゴ糖の少なくとも一つにグルコースを含有するオリゴ糖を含む組成物、(2) フルクトース及びフルクトース含有オリゴ糖の少なくとも一つに、グルコースを含有するオリゴ糖、及び分枝鎖アミノ酸の少なくとも一つを加えた組成物、及び(3) フルクトース、フルクトース含有オリゴ糖の少なくとも一つに、グルコースを含有するオリゴ糖、分枝鎖アミノ酸及びB群のビタミンとαー

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

エタノールなどの毒性化合物の消費により惹起され又は悪化する症状の一つ以上を予防及び／又は治療する際に使用する、

i) フルクトース、及び

i i) フルクトースを含有するオリゴ糖

の少なくとも一つを含む組成物。

## 【請求項 2】

該組成物が

i i i) グルコースを含有するオリゴ糖

10

を更に含む、請求項 1 記載の組成物。

## 【請求項 3】

該組成物が

i i i) グルコースを含有するオリゴ糖、及び

i v) 分枝鎖アミノ酸

の少なくとも一つを更に含む、請求項 1 記載の組成物。

## 【請求項 4】

該組成物が

i i i) グルコースを含有するオリゴ糖、

i v) 分枝鎖アミノ酸、及び

20

v) α-リポ酸と B 群のビタミンとの混合物

の少なくとも一つを更に含む、請求項 1 記載の組成物。

## 【請求項 5】

該分枝鎖アミノ酸がロイシン、バリン及びイソロイシンから選択されるものである、請求項 3 又は請求項 4 記載の組成物。

## 【請求項 6】

該分枝鎖アミノ酸がロイシンである、請求項 5 記載の組成物。

## 【請求項 7】

該 B 群のビタミンがパントテン酸及びビオチンを含む群から選択されるものである、請求項 4～請求項 6 いずれか 1 項に記載の組成物。

30

## 【請求項 8】

エタノールなどの毒性化合物の消費により惹起され又は悪化する症状の一つ以上を予防及び／又は治療するのに使用される場合の請求項 1 から請求項 7 いずれか 1 項に記載の組成物。

## 【請求項 9】

エタノールなどの毒性化合物の消費により惹起され又は悪化する症状の一つ以上を有する又は有する可能性のある被験者を予防及び／又は治療する方法であって、該症状の一つ以上を緩和又は予防するのに十分な時間及び条件の下で、

i) フルクトース、及び

i i) フルクトースを含有するオリゴ糖

40

の少なくとも一つを含む組成物の有効量を該被験者に投与する工程を含む方法。

## 【請求項 10】

該組成物が

i i i) グルコースを含有するオリゴ糖、

i v) 分枝鎖アミノ酸、及び

v) α-リポ酸と B 群のビタミンとの混合物

の少なくとも一つを更に含むものである、請求項 9 記載の方法。

## 【請求項 11】

エタノールなどの毒性化合物の消費により惹起され又は悪化する症状の一つ以上を有する又は有する可能性のある被験者を予防及び／又は治療するための薬剤の製造における、

50

- i) フルクトース、及び
  - i i) フルクトースを含有するオリゴ糖
- の少なくとも一つと、任意選択的に
- i i i) グルコースを含有するオリゴ糖、
  - i v) 分枝鎖アミノ酸、及び
  - v)  $\alpha$ -リポ酸とB群のビタミンとの混合物
- の少なくとも一つを加えたものの使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は一般的にエタノールなどの毒性化合物の消費により惹起される又は悪化する一つ以上の症状の予防及び／又は治療に使用する組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

本明細書の著者により参照される刊行物の書誌的詳細は本明細書の末尾にまとめてある。

【0003】

本明細書におけるいずれの先行技術についての言及も、この先行技術がオーストラリア又は任意の他国での一般常識又は一般的常識の一部をなすとの認識でも又は如何なる形の示唆でもなく、またそのように解釈されるべきではない。

【0004】

アルコールの二日酔いは、頭痛、振せん、嘔気、下痢、及び職業的技能、認知的技能又は空間視覚的技能の低下と結び付いた疲労により特徴付けられる。二日酔いの症状は脱水、ホルモンの変化、無秩序なサイトカイン経路、並びにエタノール及びアセトアルデヒド等のその関連する副産物の毒性作用により惹起されるようである。生理学的特徴は正常な末梢抵抗とともに心臓活動の増加、脳波記録検査での広範性緩徐 (diffuse slowing)、及び抗利尿ホルモンのレベルの増加を含む。

【0005】

アルコール (エタノール) の乱用及びこれに伴う二日酔いは共同社会にとってかなりの負担である。最近の総説 (非特許文献1) では、米国において、関連する常習欠勤及び低い職務遂行能力は年間1480億ドル (勤労社会人一人当たりの平均年間経費、2000ドル) の負担をかけることが示唆されている。二日酔いはアルコール依存症と関連しているが、その負担の大部分は軽度から中程度の飲酒者が負うことになる。二日酔いをする者は彼ら自身にかなりの危険を及ぼしうる。他の者は、それにもかかわらず、正常な血中アルコール濃度を有する。オーストラリアでは、大半の自動車交通事故はアルコール絡みであるため、警察活動、法律、保健及び厚生財源にとって重要な問題である。興味深いことに、二日酔いの症状の緩和がアルコール消費の増加につながるという証拠は示唆されていない (非特許文献1を参照)。従って、有効な治療、とりわけ認知能力及び空間視覚能力を改善し次いで常習欠勤を減少させ、職務遂行能力を向上させ得るであろう治療の開発は当然のことである。

【0006】

エタノールは酵素アルコール・デヒドロゲナーゼによりアセトアルデヒドに代謝され、アセトアルデヒドは酵素アセトアルデヒド・デヒドロゲナーゼにより酢酸に代謝される。これらの反応は主に肝臓で起こるが他の組織でも起こり得る。エタノール及びその関連する代謝副産物は、インスリン作用の阻害、解糖系酵素の改変及び酸素ラジカルの形成の誘発を含む多数の様々な影響を代謝に及ぼす。これらの基本的な生化学反応は、視床下部下垂体などのニューロン及び内分泌の活動、副腎軸の活動並びにカテコールアミンの生産に著しい障害を招く。

【非特許文献1】

ヴィゼ・ジェイジイ、シュリパック・エムジイ、ブラウナー・ダブリュエス、アルコールの二日酔い、Ann Int Med, 132: 897-902, 2000。

10

20

30

40

50

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は一般的にエタノールなどの毒性化合物の消費により惹起される又は悪化する一つ以上の症状を予防及び／又は治療するための組成物を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明に至る研究において、本発明者はエタノールの代謝を増強しエタノール及びその副産物と関連する生化学的変化の幾つかを阻害するための組成物を開発した。該組成物はエタノールなどの毒性化合物の消費により惹起され又は悪化する一つ以上の症状の予防及び／又は治療に使用するのに適している。 10

【0009】

発明の概要

本明細書を通して、文脈が他の意味を要求しない限り、「含む(comprise)」という単語、並びに「含む(comprises)」及び「含む(comprising)」などの変形は、明記した要素若しくは整数若しくは工程又は要素若しくは整数若しくは工程の群の包含を意味するが、任意の他の要素若しくは整数若しくは工程又は要素若しくは整数若しくは工程の群の排除を意味するものではないと理解される。

【0010】

本発明の一側面において、エタノールなどの毒性化合物の消費により惹起され又は悪化する一つ以上の症状の予防及び／又は治療に使用するための 20

i) フルクトース、及び

i i) フルクトースを含有するオリゴ糖

の少なくとも一つを含む組成物が提供される。

【0011】

本発明の別の側面は、エタノールなどの毒性化合物の消費により惹起され又は悪化する一つ以上の症状の予防及び／又は治療に使用するための

i) フルクトース、及び

i i) フルクトースを含有するオリゴ糖

の少なくとも一つを 30

i i i) グルコースを含有するオリゴ糖

と共に含む組成物を提供する。

【0012】

本発明の更に別の側面は、エタノールなどの毒性化合物の消費により惹起され又は悪化する一つ以上の症状の予防及び／又は治療に使用するための

i) フルクトース、及び

i i) フルクトースを含有するオリゴ糖

の少なくとも一つを

i i i) グルコースを含有するオリゴ糖、及び

i v) 分枝鎖アミノ酸 40

の少なくとも一つと共に含む組成物に向けられる。

【0013】

本発明の更なる別の側面は、エタノールなどの毒性化合物の消費により惹起され又は悪化する一つ以上の症状の予防及び／又は治療に使用するための

i) フルクトース、及び

i i) フルクトースを含有するオリゴ糖

の少なくとも一つを

i i i) グルコースを含有するオリゴ糖、

i v) 分枝鎖アミノ酸、及び

v) α-リボ酸とB群のビタミンとの混合物 50

の少なくとも一つと共に含む組成物である。

【0014】

本発明の更なる別の一側面は、エタノールなどの毒性化合物の消費により惹起され又は悪化する一つ以上の症状の予防及び／又は治療に使用される場合の、

v i ) フルクトース、及び

v i i ) フルクトースを含有するオリゴ糖

の少なくとも一つを

v i i i ) グルコースを含有するオリゴ糖、

i x ) 分枝鎖アミノ酸、及び

x )  $\alpha$ -リポ酸とB群のビタミンとの混合物

の少なくとも一つと共に含む組成物である。

10

【0015】

本発明の更なる別の関連する一側面は、エタノールなどの毒性化合物の消費により惹起され又は悪化する一つ以上の症状を有する又は有する可能性のある被験者を予防及び／又は治療する方法であって、該症状の一つ以上を緩和又は予防するのに十分な時間及び条件の下で大まかに上述した有効量の組成物を該被験者に投与する工程を含む方法を提供する。

【0016】

本発明の更なる他の関連する側面は、エタノールなどの毒性化合物の消費により惹起され又は悪化する症状の一つ以上を有する又は有する可能性のある被験者を予防及び／又は治療する方法であって、該症状の一つ以上を緩和又は予防するのに十分な時間及び条件の下で、

i ) フルクトース、及び

i i ) フルクトースを含有するオリゴ糖

の少なくとも一つの有効量を

i i i ) グルコースを含有するオリゴ糖、

i v ) 分枝鎖アミノ酸、及び

v )  $\alpha$ -リポ酸とB群のビタミンとの混合物

の少なくとも一つの有効量と共に該被験者に投与する工程を含む方法を提供する。

20

【0017】

本発明の更なる別の一側面は、エタノールなどの毒性化合物の消費により惹起され又は悪化する一つ以上の症状を有する又は有する可能性のある被験者を予防及び／又は治療するための薬剤の製造における、

i ) フルクトース；及び

i i ) フルクトースを含有するオリゴ糖

の少なくとも一つと、任意選択的に

i i i ) グルコースを含有するオリゴ糖、

i v ) 分枝鎖アミノ酸、及び

v )  $\alpha$ -リポ酸とB群のビタミンとの混合物

の少なくとも一つを加えたものの使用を提供する。

30

【0018】

発明の詳細な説明

本発明はエタノールの代謝を増強し且つエタノール及びその副産物に関連する生化学的変化の幾つかを阻害するための組成物の開発に一部基づくものである。本発明の新規な組成物及びその誘導体はエタノールなどの毒性化合物の消費により惹起され又は悪化する症状の一つ以上を予防及び／又は治療するのに有用である。

【0019】

「アルコール」及び「エタノール」という単語は本明細書で同義的に用いられ、アルコール化合物、それらの毒性代謝産物及びこれらの誘導体又は類似体を指す。

【0020】

本発明の一側面において、エタノールなどの毒性化合物の消費により惹起され又は悪化す

40

50

る症状の一つ以上を予防及び／又は治療に使用するための

i) フルクトース、及び

ii) フルクトースを含有するオリゴ糖

の少なくとも一つを含む組成物が提供される。

#### 【0021】

本明細書中、「オリゴ糖」という用語についての言及は一つ以上の型の単糖類の任意の加水分解可能な重合体についての言及を含み、該オリゴ糖は単糖類の約2から100以上の分子を含む。オリゴ糖についての言及は二糖類及び複雑なオリゴ糖についての言及を含む。

#### 【0022】

該フルクトースを含有するオリゴ糖はスクロース又はコーンシロップであることが好ましい。

10

#### 【0023】

更により好ましい実施態様では、該コーンシロップは高フルクトースコーンシロップである。

#### 【0024】

決して本発明を一つの特定の理論又は作用様式に限定するものではないが、フルクトースを含有するオリゴ糖を含めると、炭水化物の利用性が増加且つ延長し、その結果エタノールの代謝が増強され且つエタノールにより誘発されるインスリン応答性の変化が減少すると提唱される。

20

#### 【0025】

従って、本発明の別の一側面は、エタノールなどの毒性化合物の消費により惹起され又は悪化する症状の一つ以上を予防及び／又は治療するのに使用するための

i) フルクトース、及び

ii) フルクトースを含有するオリゴ糖

の少なくとも一つを

iii) グルコースを含有するオリゴ糖

と共に含む組成物を提供する。

#### 【0026】

本明細書中、「グルコースを含有するオリゴ糖」という用語についての言及はその最も広い意味で用いられ、当業者に周知であろうその機能性誘導体、同族体及び類似体を含む。

30

#### 【0027】

該グルコースを含有するオリゴ糖はデキストロース又はマルトデキストリンであることが好ましい。

#### 【0028】

該グルコースを含有するオリゴ糖はコーン・マルトデキストリンであることが更により好ましい。

#### 【0029】

更なる実施態様では、一つ以上の分枝鎖アミノ酸が本発明の組成物に含まれる。再び、いずれの特定の作用様式又は理論に限定することなく、分枝鎖アミノ酸は非常に優れたエネルギー源でありエタノールにより阻害されるタンパク質の生産に必要である。

40

#### 【0030】

従って、本発明の更なる別の一側面は、エタノールなどの毒性化合物の消費により惹起され又は悪化する症状の一つ以上を予防及び／又は治療するのに使用するための

i) フルクトース、及び

ii) フルクトースを含有するオリゴ糖

の少なくとも一つを

iii) グルコースを含有するオリゴ糖、及び

iv) 分枝鎖アミノ酸

の少なくとも一つと共に含む組成物に向けられる。

50

## 【0031】

本明細書中、「分枝鎖アミノ酸」についての言及は当業者に周知のその誘導体、同族体、類似体及び擬似体についての言及を含む。本明細書で意図される当該アミノ酸の化学的類似体はアミノ基又はカルボキシル基などの側鎖の修飾を含むが、これらに限定されない。

## 【0032】

該分枝鎖アミノ酸はロイシン、バリン及びイソロイシンを含む群から選択されることが好ましい。

## 【0033】

該分枝鎖アミノ酸はロイシンであることが更により好ましい。

## 【0034】

該組成物の構成要素は任意の便宜的な起源に由来しうる。例えば、それらは精製された形であってよく、又はそれらはハーブ又は好ましくはハーブの抽出物又はハーブの園芸学上若しくは植物学上の同等物又はハーブ抽出物の化学上若しくは機能上の同等物の形であってもよい。

## 【0035】

エタノールの代謝は、エタノール及びアセトアルデヒドが酸化される際にNADHに還元される酸化型NAD<sup>+</sup>の利用可能性に依存している。本発明によれば、酸素ラジカルの形成の増加及びNAD<sup>+</sup>の利用可能性の減少によるエタノールの悪影響はB群のビタミンとともにα-リポ酸を含む組成物の投与により低減されうると提唱される。

## 【0036】

従って、本発明の別の一実施態様は、エタノールなどの毒性化合物の消費により惹起され又は悪化する症状の一つ以上を予防及び／又は治療するのに使用するための

- i) フルクトース、及び
  - i i) フルクトースを含有するオリゴ糖
- の少なくとも一つを
- i i i) グルコースを含有するオリゴ糖、
  - i v) 分枝鎖アミノ酸、及び
  - v) α-リポ酸とB群のビタミンとの混合物
- の少なくとも一つと共に含む組成物を意図する。

## 【0037】

好ましいB群のビタミンはパントテン酸及びビオチンを含む群から選択される。

## 【0038】

本発明の別の関連する一側面は、エタノールなどの毒性化合物の消費により惹起され又は悪化する一つ以上の症状を有する又は有する可能性のある被験者を予防及び／又は治療する方法であって、該症状の一つ以上を緩和又は予防するのに十分な時間及び条件の下で大まかに上述した有効量の組成物を該被験者に投与する工程を含む方法を提供する。

## 【0039】

本発明の更なる別の関連する一側面は、エタノールなどの毒性化合物の消費により惹起され又は悪化する症状の一つ以上を有する又は有する可能性のある被験者を予防及び／又は治療する方法であって、該症状の一つ以上を緩和又は予防するのに十分な時間及び条件の下で、

- i) フルクトース、及び
  - i i) フルクトースを含有するオリゴ糖
- の少なくとも一つの有効量を、任意選択的に
- i i i) グルコースを含有するオリゴ糖、
  - i v) 分枝鎖アミノ酸、及び
  - v) α-リポ酸とB群のビタミンとの混合物
- の少なくとも一つの有効量と共に該被験者に投与する工程を含む方法を提供する。

## 【0040】

本発明の更なる別の側面は、エタノールなどの毒性化合物の消費により惹起され又は悪

10

20

30

40

50

化する症状の一つ以上を有する又は有する可能性のある被験者を予防及び／又は治療するための薬剤の製造における

- i) フルクトース、及び
  - ii) フルクトースを含有するオリゴ糖
- の少なくとも一つと、任意選択的に
- iii) グルコースを含有するオリゴ糖、
  - iv) 分枝鎖アミノ酸、及び
  - v)  $\alpha$ -リポ酸とB群のビタミンとの混合物
- の少なくとも一つを加えたものの使用を提供する。

#### 【0041】

本発明の組成物の投与は任意の簡便な経路によるものであってよい。経口投与が一般的に好ましいが、本組成物の医薬剤形は滅菌水溶液（水溶性の場合）及び滅菌注射溶液又は滅菌注射分散液の即時調製用の滅菌粉末など注射用途に適したものでありうる。該組成物は製造及び貯蔵の条件下で安定でなければならず、そして細菌類及び真菌類などの微生物の汚染作用から保護されなければならない。担体は例えば水、エタノール、ポリオール（例えばグリセロール、プロピレングリコール及び液体ポリエチレングリコール等）、それらの適当な混合物及び植物油を含む溶媒又は分散媒であり得る。適当な流動性は例えばリシチン（lecithin）などの被覆剤の使用により維持できる。微生物の作用は種々の抗細菌剤及び抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサル等により防止できる。多くの場合、例えば糖類又は塩化ナトリウムなどの等張剤を含むことが好ましい。注射組成物の持続吸収は例えばモノステアリン酸アルミニウム及びゼラチン等の吸収を遅らせる物質を該組成物中に使用することにより達成できる。

#### 【0042】

滅菌注射溶液は上で列挙した種々の他成分とともに適切な溶媒中に必要量の活性化化合物を加えた後、必要ならば過滅菌することにより調製される。滅菌注射溶液の調製用の滅菌粉末の場合、調製の好ましい方法は真空乾燥及び凍結乾燥の技術であり、これらは先に滅菌ろ過したその溶液から任意の付加的な所望成分を含んだ活性成分の粉末を与える。

#### 【0043】

該組成物は例えば不活性な希釈剤とともに又は同化できる食用担体とともに経口投与されうる。或いは硬殻又は軟殻のゼラチンカプセルに封入されうる。或いは錠剤に圧縮されうる。或いは粉末剤形であってもよく又は食事の食物とともに直接取込んでもよい。経口による治療投与及び／又は予防投与では、該活性化化合物は賦形剤と混ぜ、摂取可能な錠剤、バッカル剤、トローチ、カプセル、エリキシル、懸濁液、シロップ、ウエハー等の剤形で用いられうる。このような組成物及び調製物は少なくとも1重量%の活性化化合物を含有すべきである。該組成物及び調製物の百分率は無論変更してもよく、重量単位で便宜上約5%から約80%であってよい。このような治療に有用な組成物中の活性化化合物の量は適切な用量が得られるようなものである。本発明の好ましい組成物又は調製物は経口投与単位剤形が約0.01  $\mu$ gから約2000mgの活性化化合物を含むように調製される。代替的な量は約1.0  $\mu$ gから約1500ng、約1  $\mu$ gから約1000mgそして約10  $\mu$ gから約500mgの間の量を含む。

#### 【0044】

錠剤、トローチ、ピル、カプセル等は以下に列挙する構成要素も含んでよい。即ち、ガム、アカシア、コーンスターチ若しくはゼラチンなどの結合剤、磷酸二カルシウムなどの賦形剤、コーンスターチ、片栗粉、アルギン酸等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、及びスクロース、ラクトース若しくはサッカリンなどの甘味料又はペパーミント、冬緑油、若しくはサクランボの風味などの香味料などである。投与単位剤形がカプセルの場合、上記の型の材料に加えて液体担体を含んでもよい。種々の他の材料が被覆剤として又は他の方法で投与単位の物理的形態を改変するために存在しうる。例えば、錠剤、ピル又はカプセルはセラック、糖類又は両方で被覆してもよい。シロップ又はエリキシルには、活性化化合物、甘味料としてスクロース、保存剤としてメチルパラベン及びプロピル

10

20

30

40

50

パラベン、色素、並びにサクランボ又はオレンジの風味などの香味料を含めてもよい。無論、投与単位剤形を調製する際に用いられるいずれの材料も薬学的に純粋であり使用量において実質的に無毒であるべきである。その上、該活性化合物（単数又は複数）は徐放性の調製物及び製剤に組み込んでもよい。

【0045】

薬学的に許容しうる担体及び／又は希釈剤には、任意の及びあらゆる溶媒、分散媒、被覆剤、抗細菌剤及び抗真菌剤、等張剤並びに吸収遅延剤等が含まれる。医薬活性物質のためのこのような媒体及び物質の使用は当分野で周知である。従来の媒体又は物質はいずれも該活性成分と配合禁忌でない限り、治療組成物中でのその使用が意図される。補足的な活性成分も該組成物中に組み込んでよい。

10

【0046】

投与の容易性及び用量の画一性のため非経口組成物を投与単位剤形に作製することはとりわけ好都合である。本明細書で用いられる投与単位剤形は治療されるべき哺乳動物の被験体にとって単位投与量として適した物理的に不連続な単位を指す。個々の単位は必要な医薬担体と混合して望ましい治療効果を生じるよう計算された予め定められた量の活性物質を含有する。本発明の新規な投与単位剤形の明細は、（a）活性物質の独特の特色及び達成されるべき特定の治療効果、並びに（b）本明細書で詳細に開示されたように身体健康が損なわれた病的状態を有する生きている被験体の疾患を治療するためこのような活性物質を混合する技術に内在する限界により決定され且つ直接依存する。

【0047】

主要な活性成分（単数又は複数）は簡便且つ有効な投与のために投与単位剤形において薬学的に許容しうる適切な担体と有効量で混合される。例えば単位投与剤形は100グラム当たり0.01  $\mu\text{g}$  から約70 g に及ぶ量で主要な活性化合物を含む。割合で表すと、該活性化合物は一般的に担体の1 ml 中に約0.5  $\mu\text{g}$  から約2000 mg までで存在する。補足活性成分を含む組成物の場合、該用量はこれらの成分の通常の投与用量及び投与様式を参照して決定される。或いは、投与量は体重 kg 当たりの量として表されうる。この場合、体重 kg 当たり約0.001  $\mu\text{g}$  から約1000 mg に及ぶ量が投与されうる。500 mg / kg 体重又は約10.01  $\mu\text{g}$  から約0.1  $\mu\text{g}$  又は0.1  $\mu\text{g}$  より上から約250 mg / kg 体重が本発明により意図される。

20

【0048】

エタノール消費の症状に先立って、予防的投与が意図される。該組成物はエタノールの消費前に投与されることが好ましい。これは消費を止める際に同用量服用されうるであろう。或いは、該組成物はその後都合のよいときに投与される。二日酔いの症状が続く場合、反復投与及び／又はより多くの投与がなされうる。投与量及び投与頻度は体重及び消費された又は消費する予定のアルコール量を含む幾つかの因子により決定される。

30

【0049】

該組成物はエタノール消費の前、最中、又は直後に投与されるのが更により好ましい。

【0050】

本発明は下記の非限定的な実施例を参照して更に説明する。

【実施例1】

【0051】

下記の組成が被験者に試験された。

【0052】

【表1】

40

| 化合物                   | mg / 100 Grams |
|-----------------------|----------------|
| コーン・マルトデキストリン         | 56609.1 mg     |
| フルクトース                | 21000 mg       |
| デキストロースー水塩            | 7000 mg        |
| L-アラニン                | 3500 mg        |
| L-ロイシン                | 2500 mg        |
| L-イソロイシン              | 2500 mg        |
| L-バリン                 | 2500 mg        |
| L-グリシン                | 1000 mg        |
| L-セリン                 | 500 mg         |
| L-メチオニン               | 50 mg          |
| L-フェニルアラニン            | 50 mg          |
| L-アルギニン               | 50 mg          |
| L-チロシン                | 50 mg          |
| L-ヒスチジン               | 50 mg          |
| L-アスパラギン酸             | 50 mg          |
| L-グルタミン酸              | 50 mg          |
| L-アスパラギン              | 50 mg          |
| L-プロリン                | 50 mg          |
| L-リジン                 | 50 mg          |
| L-スレオニン               | 50 mg          |
| L-シスチン                | 50 mg          |
| リン酸ナトリウム              | 1000 mg        |
| 重炭酸ナトリウム              | 750 mg         |
| アスコルビン酸               | 300 mg         |
| アスパラギン酸マグネシウム         | 150 mg         |
| ニコチンアミド               | 30 mg          |
| d- $\alpha$ 酢酸トコフェロール | 20 mg          |
| フマル酸第1鉄               | 20 mg          |
| $\alpha$ -リボ酸         | 10 mg          |
| パントテン酸カルシウム           | 5 mg           |
| リボフラビン                | 3 mg           |
| チアミン                  | 2 mg           |
| ベータカロチン               | 750 mcg        |
| ビオチン                  | 5 mcg          |
| コレカルシフェロール            | 5 mcg          |
| シアノコバラミン              | 5 mcg          |
| 香料                    |                |

10

20

30

40

50

## 【実施例 2】

## 【0053】

中程度の飲酒者である42歳の男性被験者は過剰量のアルコールを消費した翌朝に茶匙1杯の実施例1の栄養補助食品を服用した。30分以内に彼は再び明瞭に考え始めることができ且つ二日酔いの症状の大部分は消失したことが報告された。この被験者は通常二日酔いに著しく苦しんでいる。

## 【実施例 3】

## 【0054】

中程度の飲酒者である42歳の男性被験者は飲酒前に茶匙1杯の実施例1の栄養補助食品

を服用し、飲酒会の終了後茶匙 1 杯を服用した。彼は飲酒会中アルコールによりひどく酔うことはなく、翌朝二日酔いは無かったと言明した。この被験者は通常二日酔いにひどく苦しんでいる。

【実施例 4】

【0055】

下記の組成も被験者に試験される。

【0056】

【表 2】

| 化合物                   | mg / 100 Grams |
|-----------------------|----------------|
| コーン・モルトデキストリン         | 56609.1 mg     |
| フルクトース                | 21000 mg       |
| デキストロース一水塩            | 7000 mg        |
| L-アラニン                | 3500 mg        |
| L-ロイシン                | 2500 mg        |
| L-イソロイシン              | 2500 mg        |
| L-バリン                 | 2500 mg        |
| L-グリシン                | 1000 mg        |
| L-セリン                 | 500 mg         |
| L-フェニルアラニン            | 50 mg          |
| L-チロシン                | 50 mg          |
| L-ヒスチジン               | 50 mg          |
| L-アスパラギン酸             | 50 mg          |
| L-グルタミン酸              | 50 mg          |
| L-アスパラギン              | 50 mg          |
| L-プロリン                | 50 mg          |
| L-リジン                 | 50 mg          |
| L-スレオニン               | 50 mg          |
| L-シスチン                | 50 mg          |
| リン酸ナトリウム              | 1000 mg        |
| 重炭酸ナトリウム              | 750 mg         |
| アスコルビン酸               | 300 mg         |
| アスパラギン酸マグネシウム         | 150 mg         |
| ニコチンアミド               | 30 mg          |
| d- $\alpha$ 酢酸トコフェロール | 20 mg          |
| フマル酸第 1 鉄             | 20 mg          |
| $\alpha$ -リボ酸         | 10 mg          |
| パントテン酸カルシウム           | 5 mg           |
| リボフラビン                | 3 mg           |
| チアミン                  | 2 mg           |
| ベータカロチン               | 750 mcg        |
| ビオチン                  | 5 mcg          |
| コレカルシフェロール            | 5 mcg          |
| シアノコバラミン              | 5 mcg          |
| 香料                    |                |

10

20

30

40

50

【0057】

当業者は、本明細書に記載された本発明が詳細に記載されたもの以外のものに変形及び修飾を受け易いことを理解するはずである。本発明はこのようなあらゆる変形及び修飾を包

含することが理解されるべきである。本発明は、この明細書中で言及し又は示した工程、特徴、組成物及び化合物の全てを個別に又は集合的に包含し、そして該工程若しくは特徴の任意の組合わせ及びあらゆる組合わせをも包含する。

【0058】

引用文献

ヴィゼ・ジェイジイ、シュリパック・エムジイ、ブラウナー・ダブリュエス、アルコールの二日酔い，Ann Int Med, 132: 897-902, 2000。

## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
23 January 2003 (23.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 03/006073 A1(51) International Patent Classification: A61K 031/7004,  
31/7016, 31/702, A61P 025/32

(21) International Application Number: PCT/AU02/00890

(22) International Filing Date: 5 July 2002 (05.07.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: PR 6261 10 July 2001 (10.07.2001) AU

(71) Applicant (for all designated States except US): PENAM  
INVESTMENTS PTY LTD [AU/AU]; 35 King Street,  
Newcastle, New South Wales 2300 (AU).(81) Designated States (national): AU, AG, AI, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MY, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,  
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,  
KR, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,  
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,  
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, MI, MR, NE, SN, TD, TG).Published:  
with international search report

(72) Inventor: and

(75) Inventor/Applicant (for US only): MCGREGOR, Neil,  
Roland [AU/AU]; 5 Pannamena Crescent, Iileehana, New  
South Wales 2282 (AU).For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette.(74) Agents: SLATTERY, John, M et al.; Davies Collison  
Cave, 1 Little Collins Street, Melbourne, Victoria 3000  
(AU).

WO 03/006073 A1

(54) Title: A COMPOSITION AND USES THEREFOR FOR COMBATING HANGOVER

(57) Abstract: The present invention relates generally to a composition for use in the prophylaxis and/or treatment of one or more symptoms caused or exacerbated by consumption of alcohol which composition comprises: (1) fructose and (2) fructose-containing oligosaccharide.

WO 03/006073

PCT/AU02/00890

A COMPOSITION AND USES THEREFOR FOR COMBATING  
HANGOVER

FIELD OF THE INVENTION

- 5 The present invention relates generally to a composition for use in the prophylaxis and/or treatment of one or more symptoms caused or exacerbated by consumption of a toxic compound such as ethanol.

10 BACKGROUND OF THE INVENTION

Bibliographic details of the publications referred to by author in this specification are collected at the end of the description.

- 15 Reference to any prior art, in this specification is not, and should not be taken as an acknowledgment or any form of suggestion that this prior art is common general knowledge or forms a part of the common general knowledge in Australia or any other country.

- 20 The alcohol hangover is characterised by headache, tremulousness, nausea, diarrhoea, and fatigue combined with decreased occupational, cognitive, or visual-spatial skill performance. The symptoms of hangover seem to be caused by dehydration, hormonal alterations, deregulated cytokine pathways, and toxic effects of ethanol and its related bi-products, such as acetaldehyde. Physiological
- 25 characteristics include increased cardiac work with normal peripheral resistance, diffuse slowing on electroencephalography, and increased levels of antidiuretic hormone.

- Alcohol (ethanol) abuse and the resultant hangover are a substantial cost to the
- 30 community. The recent review (Wiese *et al*, 2000) suggested that in the United States, related absenteeism and poor job performance cost \$148 billion annually

WO 03/006073

PCT/AU02/00890

- 2 -

(average annual cost per working adult, \$2000). Although hangover is associated with alcoholism, most of its cost is incurred by the light-to-moderate drinker. Subjects with hangover may pose substantial risk to themselves and others despite having a normal blood alcohol level. In Australia most motor traffic accidents are alcohol related and therefore represent a substantial problem for policing, legal, insurance and health resources. Interestingly no evidence suggests that alleviation of hangover symptoms leads to increased alcohol consumption (Wiese et al, 2000). Therefore, the development of an effective treatment is warranted, particularly a therapy which improves the cognitive and visual-spatial performance which it turn could reduce absenteeism and improve job performance.

Ethanol is metabolised to acetaldehyde by the enzyme alcohol dehydrogenase and acetaldehyde is metabolised to acetate by the enzyme acetaldehyde dehydrogenase. These reactions occur predominantly in the liver but can also occur in other tissues. Ethanol and its related metabolic bi-products have many diverse influences on metabolism which include inhibition of insulin action, alteration of glycolytic enzymes and induction of the formation of oxygen radicals. These basic biochemical reactions result in a significant disturbance of neuronal and endocrine activity such as hypothalamic pituitary adrenal axis activity and catecholamine production.

In the work leading up to the present invention the instant inventor has developed a composition to enhance the metabolism of ethanol and inhibit some of the biochemical changes associated with ethanol and its bi-products, said composition being suitable for use in the prophylaxis and/or treatment of one or more symptoms caused or exacerbated by consumption of a toxic compound such as ethanol.

30

WO 03/006073

PCT/AU02/00890

- 3 -

**SUMMARY OF THE INVENTION**

Throughout this specification, unless the context requires otherwise the word "comprise", and variations such as "comprises" and "comprising", will be understood to imply the inclusion of a stated element or integer or step or group of elements or integers or steps but not the exclusion of any other elements or integer or step or group of elements or integers or steps.

In one aspect of the invention there is provided a composition comprising at least one of:

- i) fructose; and
- ii) fructose-containing oligosaccharide

for use in the prophylaxis and/or treatment of one or more symptoms caused or exacerbated by consumption of a toxic compound such as ethanol.

Another aspect of the present invention provides a composition comprising at least one of:

- i) fructose; and
- ii) fructose-containing oligosaccharide;

together with

- iii) a glucose-containing oligosaccharide

for use in the prophylaxis and/or treatment of one or more symptoms caused or exacerbated by consumption of a toxic compound such as ethanol.

Yet another aspect of the present invention is directed to a composition comprising at least one of:

- i) fructose; and
- ii) fructose-containing oligosaccharide;

together with at least one of:

- iii) a glucose-containing oligosaccharide; and
- iv) a branched chain amino acid

WO 03/006073

PCT/AU02/00890

- 4 -

for use in the prophylaxis and/or treatment of one or more symptoms caused or exacerbated by consumption of a toxic compound such as ethanol.

Even yet another aspect of the present invention a composition comprising at least  
5 one of:

- i) fructose; and
- ii) fructose-containing oligosaccharide;

together with at least one of:

- iii) a glucose-containing oligosaccharide
- 10 iv) a branched chain amino acid; and
- v)  $\alpha$ -lipoic acid together with a B-group vitamin

for use in the prophylaxis and/or treatment of one or more symptoms caused or exacerbated by consumption of a toxic compound such as ethanol.

15 Even yet another aspect of the present invention a composition comprising at least one of:

- vi) fructose; and
- vii) fructose-containing oligosaccharide;

together with at least one of:

- 20 viii) a glucose-containing oligosaccharide
- ix) a branched chain amino acid; and
- x)  $\alpha$ -lipoic acid together with a B-group vitamin

when used in the prophylaxis and/or treatment of one or more symptoms caused or exacerbated by consumption of a toxic compound such as ethanol.

25

Yet another related aspect of the present invention provides a method for prophylaxis and/or treatment of a subject having or likely to have one or more symptoms caused or exacerbated by consumption of a toxic compound such as ethanol, said method comprising administering to said subject an effective amount  
30 of a composition as broadly described above for a time and under conditions sufficient to alleviate or prevent one or more of said symptoms.

WO 03/006073

PCT/AU02/00890

- 5 -

Yet another related aspect of the present invention provides a method for prophylaxis and/or treatment of a subject having or likely to have one or more symptoms caused or exacerbated by consumption of a toxic compound such as ethanol, said method comprising administering to said subject an effective amount of at least one of:

- i) fructose; and
- ii) fructose-containing oligosaccharide;

together with at least one of:

- 10      iii) a glucose-containing oligosaccharide
- iv) a branched chain amino acid; and
- v)  $\alpha$ -lipoic acid together with a B-group vitamin

for a time and under conditions sufficient to alleviate or prevent one or more of said symptoms.

15

Still yet another aspect of the present invention provides the use of at least one of:

- i) fructose; and
- ii) fructose-containing oligosaccharide;

optionally together with at least one of:

- 20      iii) a glucose-containing oligosaccharide
- iv) a branched chain amino acid; and
- v)  $\alpha$ -lipoic acid together with a B-group vitamin

in the manufacture of a medicament for prophylaxis and/or treatment of a subject having or likely to have one or more symptoms caused or exacerbated by

25      consumption of a toxic compound such as ethanol.

#### DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention is predicated, in part, on the development of a composition to enhance the metabolism of ethanol and inhibit some of the biochemical changes associated with ethanol and its bi-products. The novel composition of the

30

WO 03/006073

PCT/AU02/00890

- 6 -

present invention and derivatives thereof are useful for the prophylaxis and/or treatment of one or more symptoms caused or exacerbated by consumption of a toxic compound such as ethanol.

- 5 The words "alcohol" and "ethanol" are used synonymously herein and refer to alcoholic compounds, their toxic metabolites and to derivatives or analogues of these.

One aspect of the invention there is provided a composition comprising at least  
10 one of:

- i) fructose; and
- ii) fructose-containing oligosaccharide

for use in the prophylaxis and/or treatment of one or more symptoms caused or exacerbated by consumption of a toxic compound such as ethanol.

- 15 Reference herein to the term "oligosaccharide" includes reference to any hydrolysable polymer of one or more type of monosaccharides, said oligosaccharide containing from about 2 to 100 or more molecules of monosaccharide. Reference to an oligosaccharide includes reference to a  
20 disaccharide and a complex oligosaccharide.

Preferably, said fructose-containing oligosaccharide is sucrose or corn syrup.

- In an even yet more preferred embodiment the corn syrup is high-fructose corn  
25 syrup.

- Although not limiting the present invention in any way to one particular theory or mode of action, it is proposed that the inclusion of a fructose-containing oligosaccharide increases and prolongs carbohydrate availability which enhances  
30 ethanol metabolism and reduces ethanol-induced alterations in insulin responsiveness.

WO 03/006073

PCT/AU02/00890

- 7 -

Accordingly, another aspect of the present invention provides a composition comprising at least one of:

- i) fructose; and
- 5 ii) fructose-containing oligosaccharide;

together with

- iii) a glucose-containing oligosaccharide

for use in the prophylaxis and/or treatment of one or more symptoms caused or exacerbated by consumption of a toxic compound such as ethanol.

10

Reference herein to the term "glucose-containing oligosaccharide" is used in its broadest sense and includes functional derivatives, homologues and analogues thereof which would be well known to those skilled in the art.

15

Preferably, said glucose-containing oligosaccharide is dextrose or a maltodextrin.

Even more preferably, said glucose-containing oligosaccharide is a corn maltodextrin.

20

In a further embodiment, one or more branched chain amino acids are included in the composition of the present invention. Again, without limitation to any particular mode of action or theory, branched chain amino acids are a very good source of energy and are required for protein production which is inhibited by ethanol.

25

Accordingly, yet another aspect of the present invention is directed to a composition comprising at least one of:

- i) fructose; and
- ii) fructose-containing oligosaccharide;

together with at least one of:

30

- iii) a glucose-containing oligosaccharide; and
- iv) a branched chain amino acid

WO 03/006073

PCT/AU02/00890

- 8 -

for use in the prophylaxis and/or treatment of one or more symptoms caused or exacerbated by consumption of a toxic compound such as ethanol.

Reference herein to "branched chain amino acid" includes reference to derivatives, homologues, analogues and mimetics thereof which will be well known to those skilled in the art. Chemical analogues of the subject amino acids contemplated herein include, but are not limited to, modification to side chains such as amino or carboxyl groups.

10 Preferably, said branched chain amino acid is selected from the group comprising leucine, valine and isoleucine.

Even more preferably, said branched chain amino acid is leucine.

15 Components of the composition may be derived from any convenient source. For example, they may be in purified form or they maybe in the form of herbs or preferably an extract of herbs or horticultural or botanical equivalents of herbs or chemical or functional equivalents of the herb extract

20 Ethanol metabolism is dependent on the availability of oxidised  $\text{NAD}^+$  which is reduced to NADH when ethanol and acetaldehyde are oxidised. In accordance with the present invention it is proposed that the deleterious effects of ethanol in increasing oxygen radical formation and reducing the availability of  $\text{NAD}^+$  may be reduced by administration of a composition containing  $\alpha$ -lipoic acid together with a  
25 B-group vitamin.

Another embodiment of the present invention contemplates therefore a composition comprising at least one of:

- i) fructose; and
  - 30 ii) fructose-containing oligosaccharide;
- together with at least one of:

WO 03/006073

PCT/AU02/00890

- 9 -

- iii) a glucose-containing oligosaccharide;
- iv) a branched chain amino acid; and
- v)  $\alpha$ -lipoic acid together with a B-group vitamin

for use in the prophylaxis and/or treatment of one or more symptoms caused or  
5 exacerbated by consumption of a toxic compound such as ethanol.

Preferred B-group vitamins are selected from the group comprising pantothenate  
and biotin.

10 In another related aspect of the present invention provides a method for  
prophylaxis and/or treatment of a subject having or likely to have one or more  
symptoms caused or exacerbated by consumption of a toxic compound such as  
ethanol, said method comprising administering to said subject an effective amount  
of a composition as broadly described above for a time and under conditions  
15 sufficient to alleviate or prevent one or more of said symptoms.

Yet another related aspect of the present invention provides a method for  
prophylaxis and/or treatment of a subject having or likely to have one or more  
symptoms caused or exacerbated by consumption of a toxic compound such as  
20 ethanol, said method comprising administering to said subject an effective amount  
of at least one of:

- i) fructose; and
- ii) fructose-containing oligosaccharide;

optionally together with at least one of:

- 25
- iii) a glucose-containing oligosaccharide;
  - iv) a branched chain amino acid; and
  - v)  $\alpha$ -lipoic acid together with a B-group vitamin

for a time and under conditions sufficient to alleviate or prevent one or more of  
said symptoms.

30

Yet another aspect of the present invention provides the use of at least one of:

WO 03/006073

PCT/AU02/00890

- 10 -

- i) fructose; and
  - ii) fructose-containing oligosaccharide;
- optionally together with at least one of:
- iii) a glucose-containing oligosaccharide;
  - 5 iv) a branched chain amino acid; and
  - v)  $\alpha$ -lipoic acid together with a B-group vitamin
- in the manufacture of a medicament for prophylaxis and/or treatment of a subject having or likely to have one or more symptoms caused or exacerbated by consumption of a toxic compound such as ethanol.
- 10 Administration of the composition of the present invention may be by any convenient route. Oral administration is generally preferred although pharmaceutical forms of the present composition may be suitable for injectable use such as sterile aqueous solutions (where water soluble) and sterile powders
- 15 for the extemporaneous preparation of sterile injectable solutions or dispersions. The composition must be stable under the conditions of manufacture and storage and must be preserved against the contaminating action of microorganisms such as bacteria and fungi. The carrier can be a solvent or dispersion medium containing, for example, water, ethanol, polyol (for example, glycerol, propylene
- 20 glycol and liquid polyethylene glycol, and the like), suitable mixtures thereof and vegetable oils. The proper fluidity can be maintained, for example, by the use of a coating such as lecithin. The prevention of the action of microorganisms can be brought about by various antibacterial and antifungal agents, for example, parabens, chlorobutanol, phenol, sorbic acid, thimerosal and the like. In many
- 25 cases, it will be preferable to include isotonic agents, for example, sugars or sodium chloride. Prolonged absorption of the injectable compositions can be brought about by the use in the compositions of agents delaying absorption, for example, aluminum monostearate and gelatin.
- 30 Sterile injectable solutions are prepared by incorporating the active compounds in the required amount in the appropriate solvent with various of the other ingredients

WO 03/006073

PCT/AU02/00890

- 11 -

enumerated above, as required, followed by filtered sterilization. In the case of sterile powders for the preparation of sterile injectable solutions, the preferred methods of preparation are vacuum drying and the freeze-drying technique which yield a powder of the active ingredient plus any additional desired ingredient from previously sterile-filtered solution thereof.

The compositions may be orally administered, for example, with an inert diluent or with an assimilable edible carrier, or it may be enclosed in hard or soft shell gelatin capsule, or it may be compressed into tablets, or it may be in powdered form or incorporated directly with the food of the diet. For oral therapeutic and/or prophylactic administration, the active compound may be incorporated with excipients and used in the form of ingestible tablets, buccal tablets, troches, capsules, elixirs, suspensions, syrups, wafers, and the like. Such compositions and preparations should contain at least 1% by weight of active compound. The percentage of the compositions and preparations may, of course, be varied and may conveniently be between about 5 to about 80% of the weight of the unit. The amount of active compound in such therapeutically useful compositions in such that a suitable dosage will be obtained. Preferred compositions or preparations according to the present invention are prepared so that an oral dosage unit form contains between about 0.01 µg and about 2000 mg of active compound. Alternative amounts include between about 1.0 µg and about 1500 ng, between about 1µg and about 1000 mg and between about 10 µg and about 500 mg.

The tablets, troches, pills, capsules and the like may also contain the components as listed hereafter: A binder such as gum, acacia, corn starch or gelatin; excipients such as dicalcium phosphate; a disintegrating agent such as corn starch, potato starch, alginic acid and the like; a lubricant such as magnesium stearate; and a sweetening agent such as sucrose, lactose or saccharin may be added or a flavouring agent such as peppermint, oil of wintergreen, or cherry flavouring. When the dosage unit form is a capsule, it may contain, in addition to materials of the above type, a liquid carrier. Various other materials may be present as

WO 03/006073

PCT/AU02/00890

- 12 -

coatings or to otherwise modify the physical form of the dosage unit. For instance, tablets, pills, or capsules may be coated with shellac, sugar or both. A syrup or elixir may contain the active compound, sucrose as a sweetening agent, methyl and propylparabens as preservatives, a dye and flavouring such as cherry or orange flavour. Of course, any material used in preparing any dosage unit form should be pharmaceutically pure and substantially non-toxic in the amounts employed. In addition, the active compound(s) may be incorporated into sustained-release preparations and formulations.

Pharmaceutically acceptable carriers and/or diluents include any and all solvents, dispersion media, coatings, antibacterial and antifungal agents, isotonic and absorption delaying agents and the like. The use of such media and agents for pharmaceutical active substances is well known in the art. Except insofar as any conventional media or agent is incompatible with the active ingredient, use thereof in the therapeutic compositions is contemplated. Supplementary active ingredients can also be incorporated into the compositions.

It is especially advantageous to formulate parenteral compositions in dosage unit form for ease of administration and uniformity of dosage. Dosage unit form as used herein refers to physically discrete units suited as unitary dosages for the mammalian subjects to be treated; each unit containing a predetermined quantity of active material calculated to produce the desired therapeutic effect in association with the required pharmaceutical carrier. The specification for the novel dosage unit forms of the invention are dictated by and directly dependent on (a) the unique characteristics of the active material and the particular therapeutic effect to be achieved, and (b) the limitations inherent in the art of compounding such an active material for the treatment of disease in living subjects having a diseased condition in which bodily health is impaired as herein disclosed in detail.

The principal active ingredient or ingredients are compounded for convenient and effective administration in effective amounts with a suitable pharmaceutically

WO 03/006073

PCT/AU02/00890

- 13 -

acceptable carrier in dosage unit form. A unit dosage form can, for example, contain the principal active compounds in amounts ranging from 0.01  $\mu\text{g}$  to about 70g/100grams. Expressed in proportions, the active compound is generally present in from about 0.5  $\mu\text{g}$  to about 2000 mg/ml of carrier. In the case of  
5 compositions containing supplementary active ingredients, the dosages are determined by reference to the usual dose and manner of administration of the said ingredients. Alternatively, amounts administered may be represented in terms of amounts/kg body weight. In this case, amounts range from about 0.001  $\mu\text{g}$  to about 1000 mg/kg body weight may be administered 500 mg/kg body weight  
10 or about 10.01  $\mu\text{g}$  to about or above 0.1  $\mu\text{g}$  to about 250 mg/kg body weight are contemplated by the present invention.

Prior to case of ethanol consumption, prophylactic administration is contemplated. Preferably, the composition is administered prior to consumption of ethanol. This  
15 could be followed by an equal dose when consumption stops. Alternatively, the composition is administered when convenient thereafter. If symptoms of hangover persist, a repeat dose and/or a larger dose may be administered. The dosage and frequency of dosing is determined by a number of factors including body weight and quantity of alcohol consumed or to be consumed.

20 Still more preferably, the composition is administered before, during or shortly after ethanol consumption.

The present invention is now further described with reference to the following non-  
25 limiting examples.

WO 03/006073

PCT/AU02/00890

- 14 -

**EXAMPLE 1**

The following composition was tested in subjects:

| Compound                   | mg per 100 Grams |
|----------------------------|------------------|
| Corn maltodextrins         | 56609.1mg        |
| Fructose                   | 21000mg          |
| Dextrose monohydrate       | 7000mg           |
| L-Alanine                  | 3500mg           |
| L-Leucine                  | 2500mg           |
| L-Isoleucine               | 2500mg           |
| L-Valine                   | 2500mg           |
| L-Glycine                  | 1000mg           |
| L-Serine                   | 500mg            |
| L-Methionine               | 50mg             |
| L-Phenylalanine            | 50mg             |
| L-Arginine                 | 50mg             |
| L-Tyrosine                 | 50mg             |
| L-Histidine                | 50mg             |
| L-Aspartic acid            | 50mg             |
| L-Glutamic acid            | 50mg             |
| L-Asparagine               | 50mg             |
| L-Proline                  | 50mg             |
| L-Lysine                   | 50mg             |
| L-Threonine                | 50mg             |
| L-Cystine                  | 50mg             |
| Sodium phosphate           | 1000mg           |
| Sodium bicarbonate         | 750mg            |
| Ascorbic acid              | 300mg            |
| Magnesium aspartate        | 150mg            |
| Nicotinamide               | 30mg             |
| d-alpha Tocopheryl acetate | 20mg             |
| Ferrous fumarate           | 20mg             |
| $\alpha$ -Lipoic acid      | 10mg             |
| Calcium Pantothenate       | 5mg              |
| Riboflavin                 | 3mg              |
| Thiamine                   | 2mg              |
| Betacarotene               | 750mcg           |
| Biotin                     | 5mcg             |
| Cholecalciferol            | 5mcg             |
| Cyanocobalamin             | 5mcg             |
| Flavour                    |                  |

WO 03/006073

PCT/AU02/00890

- 15 -

**EXAMPLE 2**

A male subject aged 42 years, who is a moderate drinker, took a teaspoon of the supplement of Example 1 on the morning following the consumption of an  
5 excessive amount of alcohol and reported that within 30 minutes that he was able to start to think clearly again and that most of the symptoms of his hangover were gone. This subject usually suffers significantly from hangovers.

**EXAMPLE 3**

10 A male subject aged 42 years, who is a moderate drinker, took a teaspoon of the supplement of Example 1 prior to drinking and a teaspoon following the end of the drinking session. He stated that he was not as severely effected by alcohol during his drinking session and that the following morning he did not have a hangover.  
15 This subject usually suffers significantly from hangovers.

WO 03/006073

PCT/AU02/00890

- 16 -

**EXAMPLE 4**

The following composition is also tested in subjects:

| Compound                   | mg per 100 Grams |
|----------------------------|------------------|
| Corn maltodextrins         | 56609.1mg        |
| Fructose                   | 21000mg          |
| Dextrose monohydrate       | 7000mg           |
| L-Alanine                  | 3500mg           |
| L-Leucine                  | 2500mg           |
| L-Isoleucine               | 2500mg           |
| L-Valine                   | 2500mg           |
| L-Glycine                  | 1000mg           |
| L-Serine                   | 500mg            |
| L-Phenylalanine            | 50mg             |
| L-Tyrosine                 | 50mg             |
| L-Histidine                | 50mg             |
| L-Aspartic acid            | 50mg             |
| L-Glutamic acid            | 50mg             |
| L-Asparagine               | 50mg             |
| L-Proline                  | 50mg             |
| L-Lysine                   | 50mg             |
| L-Threonine                | 50mg             |
| L-Cystine                  | 50mg             |
| Sodium phosphate           | 1000mg           |
| Sodium bicarbonate         | 750mg            |
| Ascorbic acid              | 300mg            |
| Magnesium aspartate        | 150mg            |
| Nicotinamide               | 30mg             |
| d-alpha Tocopheryl acetate | 20mg             |
| Ferrous fumarate           | 20mg             |
| $\alpha$ -Lipoic acid      | 10mg             |
| Calcium Pantothenate       | 5mg              |
| Riboflavine                | 3mg              |
| Thiamine                   | 2mg              |
| Betacarotene               | 750mcg           |
| Biotin                     | 5mcg             |
| Cholecalciferol            | 5mcg             |
| Cyanocobalamin             | 5mcg             |
| Flavour                    |                  |

WO 03/006073

PCT/AU02/00890

- 17 -

Those skilled in the art will appreciate that the invention described herein is susceptible to variations and modifications other than those specifically described. It is to be understood that the invention includes all such variations and modifications. The invention also includes all of the steps, features, compositions  
5 and compounds referred to or indicated in this specification, individually or collectively, and any and all combinations of any two or more of said steps or features.

WO 03/006073

PCT/AU02/00890

- 18 -

#### BIBLIOGRAPHY

Wiese JG, Shlipak MG, Browner WS. The alcohol hangover. *Ann Int Med*, 132:897-902, 2000.

WO 03/006073

PCT/AU02/00890

- 19 -

## CLAIMS:

1. A composition comprising at least one of:
  - i) fructose; and
  - ii) fructose-containing oligosaccharide
- 5 for use in the prophylaxis and/or treatment of one or more symptoms caused or exacerbated by consumption of a toxic compound such as ethanol.
2. A composition according to claim 1 wherein said composition further comprises:
  - 10 iii) a glucose-containing oligosaccharide.
3. A composition according to claim 1 wherein said composition further comprises at least one of:
  - iii) a glucose-containing oligosaccharide; and
  - 15 iv) a branched chain amino acid.
4. A composition according to claim 1 wherein said composition further comprises at least one of:
  - iii) a glucose-containing oligosaccharide;
  - 20 iv) a branched chain amino acid; and
  - v)  $\alpha$ -lipoic acid together with a B-group vitamin.
5. A composition according to claim 3 or 4 wherein said branched chain amino acid is selected from leucine, valine and isoleucine.
- 25 6. A composition according to claim 5 wherein said branched chain amino acid is leucine.
7. A composition according to any one of claims 4 to 6 wherein said B-group
- 30 vitamin is selected from the group comprising pantothenate and biotin.

WO 03/006073

PCT/AU02/00890

- 20 -

8. A composition according to any one of claims 1 to 7 when used in the prophylaxis and/or treatment of one or more symptoms caused or exacerbated by consumption of a toxic compound such as ethanol.
- 5 9. A method for the prophylaxis and/or treatment of a subject having or likely to have one or more symptoms caused or exacerbated by consumption of a toxic compound such as ethanol, said method comprising administering to said subject an effective amount of a composition comprising at least one of:
- 10 i) fructose; and  
ii) fructose-containing oligosaccharide;  
for a time and under conditions sufficient to alleviate or prevent one or more of said symptoms.
10. A method according to claim 9 wherein said composition further comprises  
15 at least one of:
- iii) a glucose-containing oligosaccharide;  
iv) a branched chain amino acid; and  
v)  $\alpha$ -lipoic acid together with a B-group vitamin.
- 20 11. Use of at least one of:
- i) fructose; and  
ii) fructose-containing oligosaccharide;  
optionally together with at least one of:
- 25 iii) a glucose-containing oligosaccharide;  
iv) a branched chain amino acid; and  
v)  $\alpha$ -lipoic acid together with a B-group vitamin  
in the manufacture of a medicament for prophylaxis and/or treatment of a subject having or likely to have one or more symptoms caused or exacerbated by consumption of a toxic compound such as ethanol.

## 【国際調査報告】

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                        |                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| INTERNATIONAL SEARCH REPORT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                        | International application No.<br>PCT/AU02/00890                  |
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                        |                                                                  |
| Int. Cl. <sup>7</sup> : A61K 031/7004, 31/7016, 31/702; A61P 025/32                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                        |                                                                  |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                        |                                                                  |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                        |                                                                  |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                        |                                                                  |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                        |                                                                  |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>WPAT, MEDLINE: Key words: Fructose, oligosaccharide, dissacharide, sucrose, corn syrup, alcohol, hangover and related terms.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                        |                                                                  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                        |                                                                  |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                     | Relevant to claim No.                                            |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | GB 2308810 A (SOBERING THOUGHTS LTD) 9 July 1997<br>See page 1; page 9 lines 3-10; claims                                              | 1-11                                                             |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Derwent Abstract Accession No. 2001-180433/18, Class B05, RU 2160589-C1 (BIOFIZIKA PRODN CENTRE SCI PRODN ASSOC)<br>See whole abstract | 1-11                                                             |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input type="checkbox"/> See patent family annex                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                        |                                                                  |
| <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> |                                                                                                                                        |                                                                  |
| Date of the actual completion of the international search<br>23 August 2002                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                        | Date of mailing of the international search report<br>9 SEP 2002 |
| Name and mailing address of the ISA/AU<br>AUSTRALIAN PATENT OFFICE<br>PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA<br>E-mail address: pct@ipaaustralia.gov.au<br>Facsimile No. (02) 6285 3929                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                        | Authorized officer<br>S. Chew<br>Telephone No : (02) 6283 2248   |

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT                           |                                                                                                                              | International application No.<br>PCT/AU02/00890 |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                              |                                                 |
| Category*                                             | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                           | Relevant to claim No.                           |
| X                                                     | EP 185117 A (IPEX GETRANKE-HERST. UND VERTRIEBSGESELLSCHAFT mbH) 25 June 1986<br>See claims                                  | 1-11                                            |
| A                                                     | FR 2748935 A (CLERGEAUD J) 28 November 1997<br>See whole document                                                            | 1-11                                            |
| A                                                     | Derwent Abstract Accession No. 98-167658/15, Class B05 (B03), RU 2086237-C1 (NEMIROVSKII O N) 10 August 1997<br>See abstract | 1-11                                            |

---

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. <sup>7</sup> | F I            | テーマコード (参考) |
|--------------------------|----------------|-------------|
| A 6 1 K 31/51            | A 6 1 K 31/51  |             |
| A 6 1 K 31/702           | A 6 1 K 31/702 |             |
| A 6 1 P 39/02            | A 6 1 P 39/02  |             |

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

Fターム(参考) 4C206 AA01 FA44 FA53 MA02 MA03 MA72 NA14 ZC37 ZC39