



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년06월17일  
(11) 등록번호 10-1275660  
(24) 등록일자 2013년06월11일

- (51) 국제특허분류(Int. C1.)  
*A61K 9/22* (2006.01) *A61K 9/20* (2006.01)  
*A61K 31/4427* (2006.01) *A61K 31/444* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2012-7017805(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2006년05월23일  
심사청구일자 2012년08월08일
- (85) 번역문제출일자 2012년07월09일
- (65) 공개번호 10-2012-0094109
- (43) 공개일자 2012년08월23일
- (62) 원출원 특허 10-2007-7030038  
원출원일자(국제) 2006년05월23일  
심사청구일자 2009년03월04일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2006/020104
- (87) 국제공개번호 WO 2007/073398  
국제공개일자 2007년06월28일

(30) 우선권주장  
60/683,985 2005년05월23일 미국(US)

(56) 선행기술조사문현  
US06517868 B2\*  
US06680294 B2\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 10 항

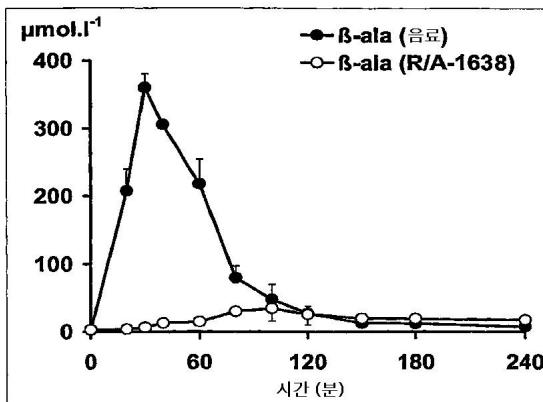
심사관 : 신영신

(54) 발명의 명칭 베타-알라닌의 지속적 방출을 위한 조성물 및 방법

### (57) 요약

근육 및 다른 조직의 협기적 운동능력을 증대시키기 위한 방법 및 조성물이 제공된다. 또한, 유리 베타-알라닌의 지속적 방출을 위해 제형화된 조성물이 제공된다.

**대 표 도** - 도1



## 특허청구의 범위

### 청구항 1

유리 베타-알라닌 또는 유리 베타-알라닌의 염을 포함하는 사람용 식품보조제로서,

상기 사람용 식품보조제는, 유리 베타-알라닌 또는 유리 베타-알라닌의 염을 코팅제로 캡슐화하여 캡슐화된 생성물을 형성시킴으로써 유리 베타-알라닌 또는 유리 베타-알라닌의 염의 지속적 방출을 위해 제형화되며,

캡슐화된 생성물은 유리 베타-알라닌 또는 유리 베타-알라닌의 염 0.1 내지 10.0g을 함유하고,

사람용 식품보조제는, 지각이상 없이 혈액 또는 혈장에서 유리 베타-알라닌을 증가시켜 조직의 혈기적 운동능력을 증가시키기에 효과적인 양의 유리 베타-알라닌 또는 유리 베타-알라닌의 염이 전달되도록 제형화되는, 사람용 식품보조제.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 캡슐화된 생성물이 장용 피복물을 갖는, 사람용 식품보조제.

### 청구항 3

제1항에 있어서, 생성물이 당 피복물을 갖는, 사람용 식품보조제.

### 청구항 4

제1항에 있어서, 생성물이 지질 피복물을 갖는, 사람용 식품보조제.

### 청구항 5

제1항에 있어서, 생성물이 필름 피복물을 갖는, 사람용 식품보조제.

### 청구항 6

제1항에 있어서, 생성물이 마이크로캡슐화된 것인, 사람용 식품보조제.

### 청구항 7

제1항에 있어서, 유리 베타-알라닌 또는 유리 베타-알라닌의 염의 양이 1.0 내지 10.0g인, 사람용 식품보조제.

### 청구항 8

제1항에 있어서, 유리 베타-알라닌 또는 유리 베타-알라닌의 염의 양이 2.0 내지 8.0g인, 사람용 식품보조제.

### 청구항 9

제1항에 있어서, 유리 베타-알라닌 또는 유리 베타-알라닌의 염의 양이 3.0 내지 7.0g인, 사람용 식품보조제.

### 청구항 10

제1항에 있어서, 유리 베타-알라닌 또는 유리 베타-알라닌의 염의 양이 4.0 내지 6.0g인, 사람용 식품보조제.

### 청구항 11

삭제

### 청구항 12

삭제

### 청구항 13

삭제

## 청구항 14

삭제

## 청구항 15

삭제

## 명세서

### 기술분야

- [0001] 본 발명은 일반적으로 제약학 및 생리학 분야에 관한 것이고, 보다 구체적으로는 유리 베타-알라닌(free beta-alanine)의 지속적 방출을 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다.

### 배경기술

- [0002] 천연 식품 보조제는 전형적으로 현대의 사람 및 동물의 식생활에 부족한 영양의 수준을 보충하기 위해 고안된다. 구체적으로, 유용한 보조제는 소비될 경우 조직(tissue)의 기능을 증대시킨다. 특히, 일반적인 식생활에 있어서 육류 및 동물 제품에서만 얻을 수 있는 영양분이 결핍될 수 있는 사람 및 특정 부류의 동물 (예: 채식주의 사람 및 기타 초식성 식생활의 동물)의 식생활을 보충하는 것이 중요하다.

- [0003] 이외에도, 스포츠 및 운동선수 집단에서, 특히 운동능력을 증진시키는 천연 식품 보조제, 예컨대 레저 또는 임용 목적을 위한 신체적 행동을 촉진 또는 증강시키는 보조제의 중요성이 증대되고 있다. 또 다른 예에서, 협기적 (예: 락테이트(lactate)-생성) 스트레스는 노화와 함께 경험할 수 있는 불안 및 피로 발생의 원인이 될 수 있다. 협기적 스트레스는 또한, 국소 순환(local circulation)이 근육내 압력의 증가에 의해 전체적 또는 부분적으로 폐색될 경우(예: 암벽등반 동안)의 장기간의 최대이하의 등척성 운동(submaximal isometric exercise) 또는 장기간의 호흡 정지(예: 자유 다이빙, 또는 수중발레)에서 기인할 수 있다. 과도한 락테이트 생성은 세포 내 환경의 산성화를 초래할 수 있다.

- [0004] 종래의 연구는 카르노신(carnosine)이 베타-알라닌 또는 베타-알라닌의 생물학적 공급원(예: 카르노신)의 보조제의 투여 후 근육 내에서 유의적으로 증가했다는 것을 예증했다. 그러나, 이러한 투여를 위한 바람직했던 투약 계획(예: 1일에 8회)은 순응도의 문제 및 지각이상(paraesthesia)에 대한 문제를 초래했다. 따라서, 순응도를 증대시키고 지각이상의 발생을 감소시키기 위해 지속적 방출 제형(formulation) 내에 유리 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원을 함유하는 개선된 보조제의 요구가 존재한다.

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

- [0005] 유리 베타-알라닌의 1회 주사 용량 2-6g(또는, 베타-알라닌의 생물학적 공급원인 화합물, 예컨대 카르노신의 화학적 등량)은 지각이상, 즉 작열감, 저림 또는 따끔따끔한 느낌(pins-and-needles feeling)과 같은 비정상적 감각을 포함하는 증상을 보이는 심각한 유해 부작용을 초래한다. 유리 베타-알라닌이 직접 또는 베타-알라닌의 생물학적 공급원으로서 작용할 수 있는 화합물 유래의 유리-베타 알라닌의 지속적 방출은 베타-알라닌의 혈장 농도의 증가를 약하게 하여 심각하게 유해한 부작용을 미연에 방지하고, 근육 내에 카르노신 생합성을 안전하고 효율적으로 증가시키는 수단 및 협기적 활동 동안에 대사 산증(metabolic acidosis) 및 근육 피로를 줄일 수 있는 수단을 제공한다.

#### 과제의 해결 수단

- [0006] 본원에서는 유리-베타 알라닌 또는 이의 생물학적 공급원의 지속적 방출을 위한 조성물 및 방법이 제공된다. 일 구체예에서, 조성물은 유리 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원 및 적절한 담체를 함유하는 약제학적 조성물인데, 이때 당해 조성물은 유리-베타 알리닌의 지속적 방출을 위해 제형화된다. 또 다른 구체예에서, 조성물은 유리 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원을 함유하는 식품 보조제이다.

- [0007] 또한 근육 및 다른 조직의 협기적 운동능력을 증대시키는 방법이 제공된다. 이러한 방법에는 유리 베타-알라닌의 지속적 방출을 위해 제형화된 조성물을 제공하는 것, 및 유리 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원을 근

육 또는 다른 조직에서 카르노신의 합성을 증가시키기 위한 유효량으로 투여하는 것을 포함한다.

- [0008] 유리 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원 및 유리 베타-알라닌의 지속적 방출을 위해 제형화된 약제학적으로 허용되는 담체를 함유한 약제학적 조성물이 제공된다. 일 구체예에서, 상기 약제학적 조성물은 경구 투여될 수 있는 정제, 캡슐, 또는 마이크로비즈(microbeads)이다. 또 다른 구체예에서, 약제학적 조성물은 유리 베타-알라닌의 지속적 방출을 위해 제형화된 스킨 패치(patch) 또는 국소 피부과적 화합물이다. 약제학적 조성물은 사람을 위해서 제형화될 수 있다.
- [0009] 유리 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원을 함유한 식품보조제가 제공된다. 일 구체예에서, 식품보조제는 에너지 바(energy bar), 식용 혼탁액 또는 다른 식제품(food product)이다. 식품보조제는 사람을 위해 제형화될 수 있다.
- [0010] 약제학적 조성물은 약 0.1 - 200.0; 약 1.0 - 9.0; 약 2.0 - 8.0; 약 3.0 - 7.0; 또는 약 4.0 - 6.0그램(g)의 유리 베타-알라닌 또는 등량의 유리 베타-알라닌의 생물학적 공급원을 함유할 수 있다. 약제학적 조성물은 사람을 위해 제형화될 수 있으며, 약 0.1 - 200.0; 약 1.0 - 9.0; 약 2.0 - 8.0; 약 3.0 - 7.0; 또는 약 4.0 - 6.0g의 유리 베타-알라닌 또는 등량의 유리 베타-알라닌의 생물학적 공급원을 함유할 수 있다. 일 구체예에서, 식품보조제는 에너지바, 식용 혼탁액 또는 식제품이다. 일 양태에서, 식품보조제는 다수 인분(multiple serving)을 함유하고, 1 인분당 0.1 - 10.0g의 베타-알라닌 또는 등량의 베타-알라닌의 생물학적 공급원을 함유한다. 식품보조제에 함유된 유리 베타-알라닌의 총 용량 또는 유리 베타-알라닌의 생물학적 공급원의 등량은 약 0.1 - 200.0; 약 1.0 - 8.0; 약 3.0 - 7.0; 또는 약 4.0 - 6.0g의 유리 베타-알라닌 또는 등량의 유리 베타-알라닌의 생물학적 공급원이다.
- [0011] 식품보조제는 약 0.1 - 200.0; 약 1.0 - 9.0; 약 2.0 - 8.0; 약 3.0 - 7.0; 또는 약 4.0 - 6.0g의 유리 베타-알라닌 또는 등량의 유리 베타-알라닌의 생물학적 공급원을 함유할 수 있다. 식품보조제는 사람을 위해 제형화될 수 있으며, 약 0.1 - 200.0; 약 1.0 - 9.0; 약 2.0 - 8.0; 약 3.0 - 7.0; 또는 약 4.0 - 6.0g의 유리 베타-알라닌 또는 등량의 유리 베타-알라닌의 생물학적 공급원을 함유할 수 있다. 일 구체예에서, 식품보조제는 에너지바, 식용 혼탁액 또는 식제품이다. 일 양태에서, 식품보조제는 다수 인분(multiple serving)을 함유하고, 1 인분당 0.1 - 10.0g의 베타-알라닌 또는 등량의 베타-알라닌의 생물학적 공급원을 함유한다. 식품보조제에 함유된 유리 베타-알라닌의 총 용량 또는 유리 베타-알라닌의 생물학적 공급원의 등량은 약 0.1 - 200.0; 약 1.0 - 8.0; 약 3.0 - 7.0; 또는 약 4.0 - 6.0g의 유리 베타-알라닌 또는 등량의 유리 베타-알라닌의 생물학적 공급원이다.
- [0012] 본원에는 또한 약제학적 조성물에 함유된 유리 베타-알라닌 또는 등량의 이의 생물학적 공급원을 지속적으로 방출하기 위한 제형이 제공된다. 일 양태에서, 유리 베타-알라닌 또는 등량의 이의 생물학적 공급원을 함유하는 약제학적 조성물이 지속적 방출을 위해 제형화되며 정제, 젤, 또는 마이크로비즈의 형태로 경구적으로 투여될 수 있다. 또 다른 양태에서, 약제학적 조성물은 예컨대 피부를 통한 유리 베타-알라닌의 지속적 방출을 위해 제형화된 하이드로겔(hydrogel)과 같은 국소 피부용 제형이다.
- [0013] 임의의 특정 기전의 작용에 의해 한정하려는 것은 아니라, 본원에서 근육 및 다른 조직의 혼기적 운동능력을 증대시키기 위한 방법 및 조성물이 제공된다. 본원에 개시된 방법 및 조성물은 베타-알라닌의 이용성에 기인한, 신체 조직 내의 카르노신 축적을 제공한다. 이 방법에는 신체 내로 지속적 방출을 위해 제형화된 유리 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원을 함유하는 조성물을 섭취 또는 주입하는 것을 포함한다. 일 양태에서, 조성물은 사람 및 동물 조직에서 베타-알라닐히스티딘(beta-alanylhistidine) 웹타이드(예: 카르노신)의 축적을 증대시킬 수 있는 화합물의 혼합물이다. 조성물은 신체로 주입될 경우 사람 또는 동물의 신체에 베타-알라닐히스티딘 웹타이드의 합성 및 축적을 유도할 수 있다.
- [0014] 본원에 제공되는 조성물은 예컨대 음료, 식용 혼탁액 또는 식품을 포함하는 식품보조제, 또는 사람 또는 동물을 위한 약제학적 조성물의 제조에 이용될 수 있다. 본 발명의 조성물은 본 발명의 임의의 방법에 이용될 수 있다.
- [0015] 일 양태에서, 조직의 혼기적 운동능력을 증대시키기 위한 방법이 제공된다. 상기 방법은 조직 내에 카르노신 합성을 증대시키기에 효과적인 양으로 유리 베타-알라닌을 혈액 또는 혈장에 제공하는 단계를 포함한다. 본원에 언급된 조직은 골격근(skeletal muscle)일 수 있다.
- [0016] 따라서, 예시적 양태에서, 증대된 카르노신 생합성의 결과 근육 조직의 혼기적 운동능력을 증대시키기 위해 약제학적 조성물 또는 식품보조제 내에 함유된 유리 베타-알라닌의 지속적 방출을 위한 조성물 및 방법이 제공된다.
- [0017] 달리 정의하지 않으면, 본 명세서에 이용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술분야에서 숙련된 자(이하 '당업자'라 한다)에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 설명된 것과 유사 또는 동일한 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 시험에 이용될 수 있다고 할지라도, 적절한 방법 및 물질이 하기에 설명되어 있다. 또한, 물질, 방법, 및 실시예는 예증적인 것이지 제한적인 의도는 아니다.

본 명세서에 언급된 모든 공개공보, 특히 출원, 특히, 및 기타 참고인용은 그 전부를 참고인용 하였다. 모순이 발생하는 경우에는, 정의를 포함하여 본 명세서가 우선할 것이다.

- [0018] 본 발명의 1 이상의 구체예의 상세한 설명을 첨부된 도면 및 하기의 설명에 나타냈다. 본 발명의 다른 특징, 물질 및 유리한 효과는 도면 및 상세한 설명, 및 청구의 범위로부터 자명하게 될 것이다.

### 도면의 간단한 설명

- [0019] 도 1은 베타-알라닌 음료 또는 베타-알라닌 지속 방출형 캡슐의 섹취 후에 개인의 베타-알라닌의 혈장 농도를 나타내는 그래프이다.

도 2는 2가지의 다른 지속 방출형 베타-알라닌 제형의 섹취 후에 개인에서 베타-알라닌의 혈장 농도를 나타내는 그래프이다.

다양한 도면에서 유사한 참고표시는 유사한 원소를 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0020] 본원에는 유리 베타-알라닌의 지속적 방출을 위한 조성물이 제공된다. 또한 본원에는 조직 내에 베타-알라닐히스티딘 웨타이드, 특히 카르노신의 합성을 증대시키는데 효과적인 양으로 혈액 또는 혈장에 유리 베타-알라닌을 제공함으로써 조직의 혐기적 운동능력을 증대시키기 위한 방법을 제공한다. 베타-알라닐히스티딘 웨타이드에는 베타-알라닌의 웨타이드, 예컨대 카르노신, 안세린(anserine), 및 발레닌(balenine)이 포함될 수 있다. 유리 베타-알라닌의 지속적 방출은 지각이상과 같은 원하지 않은 유해 부작용을 예방하는데 바람직하다.

- [0021] 본원에 개시되는 임의의 베타-알라닌 함유 조성물은 조성을 내에 유일한 약제학적 활성 성분으로서 제형화될 수 있거나, 또는 베타-알라닌은 다른 활성 성분과 혼합 및/또는 공동-투여될 수도 있다. 예를 들어, 또 다른 활성 성분은, 혐기적 운동 동안에 피로의 발생을 자연시키기 위해 카르노신 생합성을 증대시킴으로써 고강도 운동 동안 발생하는 대사 산증을 약화시키는데 가치가 있는 것으로 당해 기술분야에 알려진 또 다른 약리학적 제제일 수 있다. 또한, 크레아틴과의 혼합물이 바람직한데, 제형의 운동능력향상 효과(ergogenic effect)가 증대되거나 때문이다. 추가적으로, 활성 물질은 또한 원하는 작용을 손상시키지 않은 다른 활성물질 또는 원하는 작용을 보조하는 물질, 즉 제산제, H<sub>2</sub> 차단제, 및 이뇨제와 함께 혼합될 수 있다.

- [0022] 본 명세서에서 사용하는 공동-투여는 개선된 임상학적 결과를 달성하기 위한 협동형 치료의 과정에서 1개 이상의 치료제의 투여를 말하는 것이다. 이러한 공동-투여는 또한 동연적(coextensive)일 수 있는데; 다시 말해서, 같은 기간 동안 이루어질 수 있다.

#### A. 베타-알라닌 및 근육

- [0024] 베타-알라닌 및 L-히스티딘 및 이들의 메틸화된 아날로그(analogue)는 사람 또는 동물의 신체 내에 디웨타이드를 형성한다. 베타-알라닌 및 히스티딘으로부터 생성된 디-웨타이드에는 카르노신(베타-알라닐-L-히스티딘), 안세린(베타-알라닐-L-1-메틸히스티딘), 또는 발레닌 (balenine) (베타-알라닐-L-3-메틸히스티딘)이 포함된다 (본 명세서에서는 일반적으로 "베타-알라닐히스티딘 웨타이드"라고 언급된다). 베타-알라닐히스티딘 웨타이드는 근육 수축 동안 세포내 pH 항상성의 조절에 관여하고, 이로써 근육 피로의 발달에 관여한다. 베타-알라닐히스티딘 웨타이드는 pH-민감성 히스티딘 잔기를 세포 내에 축적하는 효과적인 방법을 제공한다. 따라서, 근육 내에 다양한 베타-알라닐히스티딘 웨타이드 농도는 근육의 혐기적 운동능력에 영향을 미치며, 근육 내에 증가되는 양의 베타-알라닐히스티딘 웨타이드가 근육에 의해 수행될 수 있는 능력 및 일의 양에 양호하게 영향을 미친다.

- [0025] 베타-알라닌 및 L-히스티딘은 신체 내에서 발생될 수 있거나, 식이요법을 통하여 섹취가능하다. 신체 내에서, 베타-알라닌은 근육과 같은 조직에 전달된다. 전형적인 급식 상태에서, 근육 내의 베타-알라닌 농도는 L-히스티딘의 농도에 비하여 낮기 때문에, 베타-알라닌의 농도는 베타-알라닐히스티딘 웨타이드의 합성에 제한이 있는 것으로 생각된다. 사람 또는 동물 신체 내에 베타-알라닐히스티딘 웨타이드의 합성 및 축적은, 베타-알라닌의 혈액 또는 혈장 농도를 증가시키나, 베타-알라닌 및 크레아틴의 혈액 또는 혈장 농도를 증가시키거나, 또는 베타-알라닌, L-히스티딘, 및 크레아틴(즉, N-(아미노이미노메틸)-N-글리신, N-아미디노사르코신(N-amidonosarcosine), N-메틸-N-구아닐글리신, 또는 메틸글리코시아나민(methylglycocyamine))의 혈액 또는 혈

장 농도를 증가시킴으로써 증가될 수 있다.

[0026] 지속적인 격렬한 운동 동안 또는 국소적인 저산소증의 조건 하에서 지속되는 운동 동안, 해당과정(glycolysis) 동안 형성된 히드로늄 이온(hydrionium ion)의 축적 및 협기적 대사에 기인한 락테이트의 축적은 세포내 pH를 심각하게 감소시킬 수 있다. 감소된 pH는 크레아틴-포스포릴크레아틴 시스템의 기능을 손상시킬 수 있다. 세포내 pH의 하강은 또한 근섬유 내의 수축단백질의 기능과 같은 세포 내 다른 기능에 영향을 줄 수 있다. 베타-알라닌을 개개의 검체에 투여하면, 근육 베타-알라닐히스티딘 웨타이드 농도가 상승하고, 근육의 총 운동능력이 증대된다. 이외에도, 베타-알라닌을 함유한 식품을 지속적으로 보충하면 근육 베타-알라닐히스티딘 웨타이드의 농도가 증가하고, 이로써 근육내 완충 용량(buffering capacity)이 증대된다.

[0027] 베타-알라닌 또는 베타-알라닌의 생물학적 공급원인 화합물(예: 카르노신, 안세린, 또는 발라닌, 및 이들의 염 및 화학적 유도체)을 제공하는 것은, 베타-알라닐히스티딘 웨타이드 생합성을 증가시킴으로써 고-강도 운동 동안 겪게되는 대사 산증을 약화시키고, 이로써 협기적 운동 동안 피로의 발생을 지연시키는 적당한 방법이다. 본원에서, 베타-알라닌의 생물학적 공급원인 화합물은 임의의 경로(예컨대, 비경구, 경구, 국소적 경로)에 의해 신체에 투여될 경우, 1 이상의 화학적- 또는 효소-촉매 반응 단계에 의해 베타-알라닌으로 전환되고, 이후 혈액, 혈장 또는 혈청에서 나타나며, 근육 및 다른 조직으로 흡수될 수 있는 화합물로서 정의된다.

[0028] 조성물의 유리 베타-알라닌 함량은 베타-알라닌 또는 이의 아날로그(예: 에스테르 또는 염)의 임의의 활성 형태로서 존재할 수 있다. 조성물의 유리 베타-알라닌 내용물은 약제학적 조성물로 혼입되기 전에, 생성되는 조성물이 허용될 수 없을 정도로 깔끄러운 감촉을 주지 않도록 미분화(micronization) 과정(예를 들어, 압착, 분쇄, 제분 등)을 거칠 수 있다.

## [0029] B. 약제학적 조성물

[0030] 본원에 제공되는 조성물은 지속적 방출을 위해 제형화된 약제학적으로 허용되는 담체와 조합된 유리 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원을 함유한다. 전달의 한 양태가 경구적 전달이지만, 본 발명에 따른 다른 방식의 조성물 전달도 이용될 수 있다. 이러한 것에는, 점막 전달(mucosal delivery), 비강 전달, 안구 전달, 경피 전달, 비경구 전달, 질내 전달, 직장 전달, 및 자궁내 전달이 포함된다. 조성물은 액상, 반액상 또는 고형물의 형태로 존재할 수 있고, 의도된 경로의 투여를 위해 적절한 방식으로 제형화될 수 있다.

[0031] 전형적으로, 본원에 설명한 바와 같은 유리 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원을 함유하는 조성물은 당해 기술분야에 잘 알려진 기법 및 절차를 이용하여 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 예컨대 문헌[Ansel, *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4<sup>th</sup> Ed., 1985, pg 126]을 참조 바란다. 유리 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원의 투여에 적합한 약제학적 담체 또는 운반체에는 투여의 특정 방식에 적절한 것이라고 당업자에게 공지된 임의의 담체가 포함된다.

[0032] 적절한 양의 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원을 함유하는 제형에는, 예컨대 캡슐, 정제, 환약, 분말, 과립, 살균 비경구용 용액 또는 혼탁액, 경구용 용액 또는 혼탁액, 유수 에멀션(oil water emulsion) 및 임플란트(implant) 및 마이크로캡슐화된 전달 시스템 및, 콜라겐, 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리안하이드라이드(polyanhydride), 폴리글리콜산(polyglycolic acid), 폴리오르쏘에스테르(polyorthoester), 및 폴리락트산(polylactic acid)과 같은 생분해성, 생체적합성 중합체에 미세캡슐화된 전달 시스템이 포함된다.

[0033] 경구적 전달을 위한 제형에는, 예컨대, 정제, 캡슐, 과립, 및 벌크 분말(bulk powder)이 포함된다. 경구용 정제의 유형에는 압축된, 저작성 로젠지(chewable lozenge) 및 정제가 포함되는데, 이들은 장용 코팅, 당 코팅 또는 필름 코팅될 수 있다. 캡슐은 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐일 수 있으나, 과립 및 분말이 당업자에게 공지된 다른 성분과 혼합되어 비-비등성 또는 비등성 형태로 제공될 수 있다. 예를 들어, 유리 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원은 예컨대, 프로필렌 카보네이트, 식물성 오일(vegetable oil) 또는 트리글리세라이드(triglyceride)에 혼탁화될 수 있고, 젤라틴 캡슐에 캡슐화될 수 있다. 이러한 용액 및 이들의 제조 및 캡슐화는, 예컨대 미국특허 제4,328,245호; 제4,409,239호 및 제4,410,545호에 개시되어 있다.

[0034] 예를 들어, 장용코팅 정제는, 장용코팅때문에, 위산의 작용에 저항하고 중성 또는 염기성의 소장에서 용해 또는 분해되고; 당의정(sugar coated tablet)은 약제학적으로 허용되는 물질의 상이한 층이 도포된 압축 정제이고; 필름 코팅 정제는 중합체 또는 기타 적절한 코팅으로 코팅된 압축 정제이며; 다중 압축 정제는 상기 언급된 약제학적으로 허용되는 물질을 이용하여 1회 이상의 압축 사이클에 의해 제조된 압축 정제이다. 이러한 정제의

제형 중 임의의 제형이 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원의 전달에 적합하다.

[0035] 유리 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원은 액상 형태로 경구적으로 투여될 수 있다. 경구적 전달을 위한 액상 제형에는 수용액(예: 엘릭시르(elixirs) 및 시럽), 에멀션, 혼탁액, 용액 및/또는 혼탁액이 포함된다. 엘릭시르는, 투명한, 감미된, 하이드로알콜성(hydroalcoholic) 제제이고, 엘릭시르에 이용되는 약제학적으로 허용되는 담체에는 용매가 포함된다. 시럽은 당, 예컨대, 수크로스의 농축된 수용액이며, 방부제를 함유할 수 있다. 에멀션은 한 액체가 다른 액체에 전반적으로 작은 구체의 형태로 분산된 2상 시스템(two phase system)이다. 에멀션에 이용되는 약제학적으로 허용되는 담체는 비 수성 액체, 유화제 및 방부제이다. 혼탁액은 약제학적으로 허용되는 혼탁화제 및 방부제를 이용한다.

[0036] 용액 또는 혼탁액의 제조를 위해서, 예컨대, 물 또는 생리학적으로 허용되는 유기 용매, 예를 들어 알콜(예: 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 1,2-프로필렌 글리콜, 폴리글리콜 및 이들의 유도체, 지방 알콜(fatty alcohol), 글리세롤의 부분적 에스테르), 오일(예: 땅콩유, 올리브유, 참깨유, 아몬드유, 해바라기유, 콩기름, 또는 피마자유), 파라핀, 디메틸 살록사이드(dimethyl sulphoxide), 트리글리세라이드 등을 이용하는 것이 가능하다. 액상 제형의 경우에, 하기의 물질이 안정화제 또는 가용화제(solubilizer)로 이용될 수 있다: 탄소수가 2-4개인 저급 지방족 1가 및 다가 알콜, 예컨대 에탄올, n-프로판올, 글리세롤, 분자량이 200-600인 폴리에틸렌 글리콜(예: 1 내지 40% 수용액), 아카시아 겸, 구아 겸, 또는 하이드로콜로이드에서 선택된 기타 혼탁화제.

[0037] 경구적 전달을 위한 액상 제형 이외에도, 비-경구적 전달(예: 비경구, 피내(interadermal), 피하(subcutaneous), 또는 국소적 전달)을 위해 이용되는 용액 또는 혼탁액에는 하기의 성분 중 임의의 것이 포함될 수 있다: 식염수(saline) 용액, 고정유(fixed oil), 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 디메틸 아세트아미드 또는 기타 합성 용매와 같은 멸균 희석제; 벤질 알콜 및 메틸 파라벤과 같은 항미생물제; 아스코브산(ascorbic acid) 및 나트륨 바이실파이트(sodium bisulfite)와 같은 항산화제; 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA)과 같은 칼레이트제; 아세테이트, 시트레이트 및 포스페이트와 같은 완충액; 및 나트륨 클로라이드 또는 텍스트로스와 같은 장도(tonicity) 조절제. 비경구 제제는 유리, 플라스틱 또는 다른 적절한 물질로 제조된 앰풀, 1회용 주사기 또는 1회용 또는 다회용의 바이알(vial)에 봉입될 수 있다.

[0038] 유리 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원이 불충분한 용해도를 나타내는 경우에는, 유리 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원을 용해하는 방법이 이용될 수 있다. 이러한 방법은 당업자에게 공지되어 있고, 이에는 디메틸살록사이드(DMSO), 디메틸아세트아미드와 같은 공-용매를 이용하는 방법, TWEEN®과 같은 계면활성제를 이용하는 방법, 또는 수성 나트륨 바이카보네이트(bicarbonate)에 베타-알라닌을 용해시키는 방법이 포함되나, 이에 국한되지는 않는다.

[0039] 일 구체예에서, 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원은 리포좀 혼탁액(liposomal suspension)(예: 조직-표적형 리포좀)으로 제형화될 수 있다. 리포좀 혼탁액은 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제4,522,811호를 참조 바란다. 요컨대, 다중라멜라형 소포(MLV's)와 같은 리포좀은 난(卵) 포스파티딜 콜린(egg phosphatidyl choline) 및 뇌 포스파티딜 세린(예: 7:3 몰비율로)을 플라스크의 내부에서 건조시켜 제조될 수 있다. 2가 양이온이 부족한 포스페이트-완충 식염수(PBS) 내에 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원의 용액이 첨가되고 지질막이 분산될 때까지 플라스크는 교반된다. 수득된 담체는 세척되어 비-캡슐화된 베타-알라닌이 제거되고, 원심분리에 의해 펠릿화되며, 이후, PBS에 재현탁화된다.

[0040] 약제학적으로 허용되는 담체는 당해 기술분야에 공지되어 있고, 이들의 선택은 일반적으로 의도된 전달 경로에 좌우된다. 본원에 제공된 조성물 및 방법에 따른 고형물 및 수성 분산액에 유용한 담체의 예에는, 구아 겸, 글루코만난, 피실리움(psyllium), 아카시아 겸, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 및 메틸셀룰로스와 같은 기타 셀룰로스 에테르, 및 나트륨 카르복시메틸셀룰로스와 같은 수용성 중합체가 포함되나, 이에 국한되는 것은 아니다. 액상 조성물을 위한 추가적인 담체에는, 예컨대 물, 식염수, 수성 텍스트로스, 글리세롤, 글리콜, 에탄올 등이 포함된다.

[0041] 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원과 함께, 조성물은 임의의 수의 추가 성분을 함유할 수 있다. 예를 들어, 베타-알라닌을 함유하는 조성물은 또한 하기의 성분을 함유할 수 있다: 락토스, 수크로스, 디칼슘 포스페이트, 또는 카르복시 메틸셀룰로스와 같은 희석제; 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트 및 탈크(talc)와 같은 유휠제; 및/또는 전분, 천연 겸, 예컨대 아카이사젤라틴 겸, 글루코스, 당밀(molasses), 폴리비닐피롤리딘, 셀룰로스 및 이의 유도체, 포비돈 및 크로스포비돈과 같은 결합제, 및 기타 당업계에 알려진 결합제. 본 발명의 조성물은 추가적으로 봉해제(disintegrating agent), 색소(예: 승인된 수용성 FD&C 염료 중 임의의 것), 향료, 및 침윤제를 함유할 수 있다. 향료 및 감미제가 유용하며, 방부제, 안정화제, 완충물질

및 항산화제도 유용하다.

[0042] 본원에 개시된 약제학적 조성물은 또한 유화제, 안정화제, pH 완충제 등 (예: 아세테이트, 나트륨 시트레이트, 시클로덱스트린 유도체, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 나트륨 아세테이트, 트리에탄올아민 올레이트 및 기타 이러한 제제)를 함유할 수 있다. 용매에는 글리세린, 소르비톨, 에틸 알콜 및 시럽이 포함되고; 방부제의 예에는 글리세린, 메틸 및 프로필파라벤, 벤조산, 나트륨 벤조에이트 및 알콜이 포함되며; 에멀션에 이용되는 비 수성 액체의 예에는 미네랄 오일 및 면실유(cottonseed oil)가 포함되고; 유화제의 예에는 젤라틴, 아카시아, 트라가칸트, 벤토나이트, 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트와 같은 계면활성제가 포함되며; 혼탁화제에는 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 페틴, 트라가칸트, 비검(Veegum) 및 아카시아가 포함되고; 감미제에는 수크로스, 시럽, 글리세린 및 사카린과 같은 인공 감미제가 포함되며; 침윤제(wetting agent)에는 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레이트, 디에틸렌 글리콜 모노라우레이트 및 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르가 포함된다.

[0043] 액상의 약제학적-투여가능한 조성물은, 유리 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원을 예컨대, 물, 식염수, 수성 텍스트로스, 글리세롤, 글리콜, 에탄올 등과 같은 담체에 유리 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원 및 경우에 따라 약제학적 보조약(adjuvant)을 용해, 분산, 또는 혼합하여 제조할 수 있다. 추가로, 정제 및 캡슐 제형은, 활성 성분의 용해를 조절 또는 지속하게 하기 위하여 당업자에게 공지된 바와 같이 코팅될 수 있다. 예를 들어, 이로써 정제 및 캡슐 제형은 폐닐살리실레이트, 왁스 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트와 같은 종래의 코팅, 또는 위장에서 이의 본래 상태를 유지하고 베타-알라닌의 지속적 방출을 제공하는 또 다른 장용코팅으로 코팅될 수 있다. 약제학적 조성물을 제조하는 방법은 공지되어 있거나, 또는 당업자에게는 자명할 것이다. 예를 들어, 문헌[*Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, Pa. 15<sup>th</sup> Edition, 1975]을 참조 바란다.

#### C. 지속 방출형 제형

[0045] 본원에 설명한 바와 같은 유리 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원을 함유하는 조성물의 바람직한 제형은 지속 방출형 제형이다. 본 발명의 목적을 위하여, 하기의 용어는 '지속 방출형'과 실질적으로 대등한 것으로 이해될 수 있다: 연속 방출형(continuous release), 조절 방출형(controlled release), 지연 방출형(delayed release), 축적형(depot), 점진 방출형(gradual release), 장기간 방출형(long-term release), 프로그램 방출형(programmed release), 연장 방출형(prolonged release), 비례 방출형(proportionate release), 연기 방출형(protracted release), 저장형(repository), 지체 방출형(retard), 서방형(slow release), 공간 방출형(spaced release), 타임 코트(time coat), 시간별 방출형(timed release), 지연 작용형(delayed action), 연장 작용형(extended action), 레이어드-타임 작용형(layered time action), 장기-작용형(long-acting), 연장 작용형(prolonged action), 반복 작용형(repeated action), 저속 작용형(slowing acting), 지속 작용형(sustained action), 지속-작용 투약(sustained-action medications), 및 확장 방출형(extended release). 이러한 용어의 추가적인 논의는 문헌[*Lescze Krowczynski, Extended-Release Dosage Forms*, 1987(CRC Press, Inc.)]에서 찾을 수 있다.

[0046] 본원에 개시된 조성물 내에 유리 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원의 농도는 근육 및 다른 조직 내에 베타-알라닐히스티딘 펩타이드, 특히 카르노신의 합성을 증대시키기 위해 효과적인 유리 베타-알라닌의 양을 혈액 또는 혈장에 제공함으로써 조직의 혐기적 운동능력을 증대시키는데 효과적이다. 베타-알라닌의 지속 방출형 제형은 고강도의 운동 동안 겪게되는 대사 산증을 약화시키고 이로써 지각이상의 증상을 유발함이 없이 혐기적 운동 동안 피로의 발생을 지연하는데 효과적인 양으로 투여된다.

[0047] 약제학적 조성물 내에 유리 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원의 농도는 특정 제형, 흡수 속도, 베타-알라닌의 불활성 및 분비 속도, 베타-알라닌의 물리화학적 특성, 및 투약 계획뿐만 아니라 당업자에게 공지된 다른 요인에 좌우된다. 그러나, 당해 조성물은 0.001% 내지 100%까지의 유리 베타-알리닌을 함유할 수 있고 또는 이의 생물학적 공급원(예: 0.1 ~ 85% 또는 75 ~ 95%)을 함유할 수 있다.

[0048] 유리 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원은 바람직하지 않은 부작용의 부존재 하에 치료적으로 유용한 효과를 나타내기에 충분한 양으로 약제학적으로 허용되는 담체에 포함될 수 있다. 치료적 유효 농도는 본원에 설명된 바와 같이 생체외 및 생체내 시스템에서 베타-알라닌의 양을 시험하고, 이로부터 사람에 대한 용량에 대해 추정함으로써 실험적으로 측정될 수 있다.

- [0049] 전형적으로, 치료적으로 효과적인 투약량은 근육 또는 다른 조직에 대하여 베타-알라닌 또는 등량의 베타-알라닌의 생물학적 공급원의 혈액, 혈장 또는 혈청 농도를 약  $0.1\mu\text{g}/\text{ml}$  내지 약  $50\text{-}100\mu\text{g}/\text{ml}$  생성하는 것이다. 약제학적 조성물은 전형적으로 1일에 체중 1kg 당 약 0.001mg 내지 약 2000mg의 베타-알라닌의 투약량을 제공해야 한다. 약제학적 투약 단위 (unit) 형태는 투약 단위 형태 당 약 1mg 내지 약 10,000mg(예: 약 10 내지 약 5,000mg)의 베타-알라닌을 제공하도록 제조된다.
- [0050] 유리 베타-알라닌은 체중 1킬로그램(kg) 당 약 1밀리그램(mg) 내지 약 200mg 사이일 수 있거나, 또는 베타-알라닌의 생물학적 공급원(예: 베타-알라닌의 웨타이드(예: 카르노신))의 투약량은 체중 1kg 당 약 2.5mg 내지 약 500mg 사이일 수 있다. 예를 들어, 체중이 80kg인 사람에게 적절한 조절 방출형 1일 투약량은 0.08g 내지 16.0g 사이의 유리 베타-알라닌, 또는 등량의 베타-알라닌의 생물학적 공급원일 수 있다. 일 양태에서, 조절 방출형 투약량으로 투여되는 유리 베타-알라닌의 총량은 사람에 대하여 1일에 200mg 이상, 200mg 내지 5g, 5g 내지 10g, 또는 5g 내지 16g 또는 그 이상일 수 있다. 활성 성분, 예컨대 유리 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원의 1회분 복용량은 약 200, 400, 800, 1600, 3200, 6400mg 또는 그 이상의 양이 되도록 제형화될 수 있다.
- [0051] 사람 및 동물에 대하여, 본원에 개시된 조성물은 예컨대 (a) 유리-베타 알라닌 또는 이의 생물학적 공급원 1중량% 내지 99중량% 및 물 0% 내지 98중량%; (b) 유리 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원 1중량% 내지 98중량% 및 물 0중량% 내지 97중량%; (c) 유리 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원 1중량% 내지 20중량%, 글루코스 또는 기타 단순 탄수화물 9중량% 내지 99중량% 및 물 0중량% 내지 60중량%; 또는 (d) 유리 베타-알라닌 1중량% 내지 20중량% 또는 베타-알라닌의 웨타이드 1중량% 내지 20중량%, 글루코스 또는 기타 단순 탄화수소 9중량% 내지 99중량% 및 물 0중량% 내지 60중량%일 수 있다.
- [0052] 베타-알라닌의 특정 투약량은 단일 복용량으로 투여될 수 있거나, 특정의 시간 간격으로 수회의 소량 복용량으로 나누어 투여될 수 있다. 농도 및 투약량의 수치는 또한 경감될 조건의 심각성에 따라 다양할 수 있다는 것은 이해되어야 한다. 임의의 특정 검체에 대하여, 특정 복용량의 요법은 개인의 요구 및 조성물을 투약하는 자 또는 투약을 감독하는 전문가의 판단에 따라 시간이 지남에 따라 조절되어야하고, 본원에 설명된 농도 범위는 예시적인 것이지 청구된 조성물의 범주 또는 실시를 한정하려는 의도가 아니라는 것은 이해되어야 한다.
- [0053] 약제학적으로 치료적 활성의 유리 베타-알라닌, 베타-알라닌의 생물학적 공급원, 및 이의 유도체, 유사체 또는 접합체 (conjugate)는 전형적으로 단위 용량 (unit dose) 형태 또는 다중 용량 (multiple dose) 형태로 제형화 및 투여된다. 본원에 이용되는 단위 용량 형태는 사람 및 동물 검체에 적절하고, 당해 기술분야에 공지된 바와 같이 개별적으로 포장된, 물리적으로 분리된 단위를 말한다. 각각의 단위 용량은 요구되는 약제학적 담체, 운반체 또는 희석제와 관련하여, 원하는 치료 효과를 생성하기에 충분한 예정된 양의 치료학적 활성 베타-알라닌을 함유한다. 단위 용량 형태는 이의 분할량 또는 수회 양으로 투여될 수 있다. 일반적으로, 단위 용량 형태는 분리된 단위 용량 형태로 투여될 단일 용기에 포장된 복수의 동일한 단위 용량 형태이다. 단위 용량 형태의 예에는 앰풀 및 주사 및 개별적으로 포장된 정제 또는 캡슐이고, 다중 용량 형태의 예에는 바이알, 정제 또는 캡슐의 병, 및 파인트 또는 갤론 용량의 병이 포함된다.
- [0054] 본원에서 사용하는, 지속 방출형은 다수의 연장 방출형 투약 형태 중 임의의 하나를 의미한다. 여러가지 지속 방출형 기법은 약물 투약 형태의 매우 광범위한 스펙트럼을 커버한다. 지속 방출형 기법에는 화학적 시스템뿐만 아니라 물리적 시스템도 포함되나, 이에 국한되지는 않는다.
- [0055] 물리적 시스템에는 캡슐화(예: 마이크로-캡슐화 및 매크로-캡슐화) 및 맴브레인 (membrane) 시스템과 같은 속도-조절 맴브레인을 보유한 저장기 시스템(reservoir system); 중공 섬유, 울트라 미세 다공성 셀룰로스 트리아세테이트, 및 다공성 중합체 물질 및 벌포체와 같은 속도-조절 맴브레인이 없는 저장기 시스템; 비-다공성, 중합체성, 또는 엘라스토머성 매트릭스(예: 비-부식성, 부식성, 환경 작용제 진입성(environmental agent ingress), 및 분해성)에 물리적으로 용해된 시스템 및 비-다공성, 중합체성, 또는 엘라스토머성 매트릭스(예: 비-부식성, 부식성, 환경 작용제 진입성, 및 분해성)에 물리적으로 분산된 물질을 포함하는 모노리튬 시스템(monolithic system); 외부 조절 층과 화학적으로 유사 또는 비유사한 저장기 층을 포함하는 적층구조; 및 삼투압 펌프 또는 이온교환수지 상으로의 흡착과 같은 다른 물리적 방법이 포함되나, 이에 국한되는 것은 아니다.
- [0056] 화학적 시스템에는 중합체 매트릭스의 부식(예: 불균질 또는 균질 부식) 또는 중합체 매트릭스의 생물학적 부식(예: 불균질 또는 균질)이 포함되나, 이에 국한되는 것은 아니다. 하이드로겔 또한 문헌["Controlled Release Systems: Fabrication Technology", Vol. II, Chapter 3; Pages 41-60; "Gels For Drug Delivery", Edited By

Hsieh, D.]에 기술된 바와 같이 이용될 수 있다.

[0057] 다양한 지속 방출형 약물 제형이 개발되어왔다. 이에는, 마이크로캡슐화 분말; 삼투압-조절 위장(gastrointestinal) 전달 시스템; 유체역학적 압력-조절 위장 전달 시스템; 맴브레인 투파-조절 위장 전달 시스템, 예컨대 미세 다공성 맴브레인 투파-조절 위장 전달 시스템; 겔 확산 조절 위장 전달 시스템; 및 이온-교환-조절 위장 전달 시스템, 예컨대 양이온성 및 음이온성 약물이 포함되나, 이에 국한되는 것은 아니다. 일 구체 예에서, 지속 방출형 시스템은 액체와 함께 혼합될 수 있고, 혼합 음료로서 소비될 수 있는 오일-마이크로캡슐화 지속 방출형 분말 투약 형태일 수 있다. 또한, 지속 방출형 제형을 개시한 대표적인 미국 특허(예: 미국특허 제6,696,500호; 제6,756,049호; 제6,919,372호; 제6,992,065호; 및 제7,048,947호)뿐만 아니라, 롬 하스(Rohm Hass)(펜실베니아주, 필라델피아 소재)에 의해 개발된 지속 방출형 제형을 참고 바란다.

[0058] 추가적으로, 종래의 약제학적 결합제, 부형제 및 첨가제 중 다수가 충분한 양으로 이용될 경우, 조절-방출 중합체로 작용할 수 있고, 지속 방출 효과를 생성할 수 있다. 이에는 젤라틴, 조당(raw sugar) 또는 락토스와 같은 천연당, 레시틴(lecithin), 점액(mucilage), 식물 검(plant gums), 펙틴 또는 펙틴 유도체, 조류 다당류(algal polysaccharides), 글루코만난(glucosmannan), 아가 및 리그닌(lignin), 구아 검, 로커스트 빈 검(locust bean gum), 아카시아 검(acacia gum), 잔탄 검(xanthan gum), 카라기난 검(carrageenan gum), 카라야 검(karaya gum), 트라가간트 검(tragacanth gum), 가티 검(ghatti gum), 전분(예: 옥수수 전분 또는 아밀로스), 덱스트란(dextran), 폴리비닐 피롤리돈(polyvinyl pyrrolidone), 폴리비닐 아세테이트, 아라비아 검(gum arabic), 알긴산(alginic acid), 텔로스(tylose), 헐석(talcum), 석송(lycopodium), 실리카겔(silica gel)(예: 콜로이드성), 셀룰로스 및 셀룰로스 유도체(예: 셀룰로스 에테르, 셀룰로스 하이드록시 그룹이 저급 포화 지방족 알콜 및/또는 저급 포화, 지방족 옥시알콜과 부분적으로 에테르화된 셀룰로스 에테르; 예컨대, 메틸옥시프로필 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트, 가교결합된 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 가교결합된 하이드록시프로필셀룰로스, 고분자량의 하이드록시메틸프로필셀룰로스, 카르복시메틸-셀룰로스, 저분자량의 카르복시프로필메틸세룰로스, 중간 점도의 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 알킬셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 프로피오네이트(저, 중 또는 고분자량), 셀룰로스 아세테이트프로피오네이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로스 트리아세테이트, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로스), 탄소수가 12 내지 22개인 지방산뿐만 아니라 지방산의 마그네슘, 칼슘 또는 알루미늄 염, 특히 포화 지방산(예: 마스네슘 스테아레이트와 같은 스테아레이트), 폴리카르복시산, 유화제, 유지, 특히 식물성 오일 (예: 땅콩유, 피마자유, 올리브유, 참깨유, 면실유, 옥수수유, 맥아유, 해바라기씨유, 간유, 각각의 경우 또한 경우에 따라 수화될 수 있음); 포화 지방산의 글리세롤 에스테르 및 폴리글리콜 에스테르(예: C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> 내지 C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub>) 및 이들의 혼합물로서, 글리세롤 하이드록시 그룹은 전체적으로 또는 또한 부분적으로만 에스테르화될 수 있음(예: 모노-, 디- 및 트리글리세라이드); 마이크로캡슐화에 적합한 고 용융점의 수소화된 식물성 오일; 약제학적으로 허용되는 1가- 또는 다가 알콜 및 폴리에틸렌 글리콜 및 이의 유도체와 같은 폴리글리콜, 지방족 포화 또는 불포화 지방산(예: 탄소수 2 내지 22개, 예를 들면, 탄소수 10 - 18개)과 1가 지방족 알콜(예: 탄소수 1 내지 20개) 또는 글리콜, 글리세롤, 디에틸렌 글리콜, 펜타크리스리톨(pentacrythritol), 소르비톨, 마니톨 등과 같은 다가 알콜과의 에스테르(이들은 경우에 따라 에테르화될 수도 있음), 시트르산과 1차 알콜의 에스테르, 아세트산, 우레아(urea), 벤질 벤조에이트, 디옥솔란, 글리세로포르말(glyceroformals), 테트라하이드로페퍼릴 알콜(tetrahydrofurfuryl alcohol), C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알콜 보유 폴리글리콜 에테르, 디메틸아세트아미드(dimethylacetamide), 락트아미드(lactamide), 락테이트(lactate), 에틸카보네이트(ethylcarbonates), 실리콘(예: 중간-점도의 폴리디메틸 실록산(polydimethyl siloxanes)), 탄산칼슘, 탄산나트륨, 인산칼슘, 인산나트륨, 탄산마그네슘 등이 포함된다.

[0059] 추가적으로, 코팅제가 약제학적 조성물의 지속 방출형 특성을 조성 또는 증강시키기 위해 이용될 수 있다. 예를 들어, 코팅제로서 유용한 가소제(plasticizer)에는 시트르산 및 타르타르산 에스테르(아세틸-트리에틸 시트레이트, 아세틸 트리부틸-, 트리부틸-, 트리에틸-시트레이트); 글리세롤 및 글리세롤 에스테르(글리세롤디아세테이트, -트리아세테이트, 아세틸화 모노글리세라이드(acetylated monoglyceride), 피마자유), 프탈산 에스테르(디부틸-, 디아밀-, 디에틸-, 디메틸-, 디프로필-프탈레이트), 디-(2-메톡시- 또는 2-에톡시에틸)-프탈레이트, 에틸프탈일 글리콜레이트, 부틸프탈일에틸 글리콜레이트 및 부틸글리콜레이트; 알콜(프로필렌 글리콜, 다양한 사슬 길이의 폴리에틸렌 글리콜); 아디페이트(디에틸아디페이트, 디(2-메톡시- 또는 2-에톡시에틸)-아디페이트; 벤조페논; 디에틸- 및 디부틸세바케이트; 디부틸석시네이트; 디부틸타르트레이트(dibutyltartrate); 디에틸렌 글리콜 디프로피오네이트(propionate); 에틸렌글리콜 디아세테이트, -디부티레이트, -디프로피오네이트; 트리-

부틸 포스페이트, 트리부티린(tributyrin); 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 모노올레이트; Polysorbar 50과 같은 폴리소르베이트; 및 소르비탄 모노올레이트가 포함된다.

[0060] 지속 방출형 약제학적 조성물을 제조하는 방법은 당해 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 에틸셀룰로스 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스와 같은 코팅제가 유체 베드 제립기(fluid bed granulator)에서 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원과 혼합될 수 있거나, 그 위에 분사될 수 있다. 지속 방출형 약제학적 조성물을 제조하는 또 다른 방법은 고온 용융 식물성 오일 (예: 요오드 값이 최대 약 5이고, 용융점이 약 145°F)과 에틸셀룰로스와 같은 셀룰로스 에테르의 혼합물을 이용한다. 이러한 혼합은 고온의 수조가 오일의 온도를 용융점까지 상승시키기 위해 혼합기의 주변을 순환하게 할 수 있도록 자켓을 보유한 수직 또는 수평의 고강도 믹서 또는 블렌더(blender)에서 가공될 수 있다. 이후, 분말화된 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원은, 완전한 커버리지(coverage)가 달성되고(약 5-10분), 냉각되며, 에틸셀룰로스가 입자에 분사될 때까지 용융된 오일과 혼합된다. 완제품은 연장 방출형 프로파일을 보유한 마이크로캡슐화된, 자유-흐름 지속-방출형 분말이다. 또한, 캡슐화된 생활성 물질의 조절 방출을 설명하는 방법에 대하여는 미국특허 제6,835,397호; 제6,013,286호; 및 제5,190,775호를 참조하길 바란다.

[0061] 조성물에서, 효과적인 농도의 유리 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원이 적절한 약제학적 담체 또는 운반체와 혼합된다. 유리 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원은, 당해 기술분야에 공지된 바와 같이 제형화 이전에, 상응하는 염, 에스테르, 에놀 에테르 또는 에스테르, 산, 염기, 용매화합물, 수화물 또는 프로-드럭으로서 유도체화될 수 있다.

#### [0062] D. 식품보조제

[0063] 유리-베타 알라닌 또는 이의 생물학적 공급원의 지속적 방출을 위해 제형화된 식품보조제가 제공된다. 식품보조제는 식제품(food product) 또는 액상 제품을 함유할 수 있다.

#### [0064] 1. 고형 식제품

[0065] 식제품으로서 제형화된 식품보조제는 고형물 또는 식용 혼탁액으로 존재할 수 있다. 고형 식제품에는 저작성 또는 식용 바, 쿠키, 비스킷, 로젠지, 츄잉껌, 또는 식용 혼탁액이 포함될 수 있다. 일 구체예에서, 유리-베타 알라닌 또는 이의 생물학적 공급원을 함유하는 식품보조제는 갈락토스 물질을 함유하는 고-에너지 다당류 식용 바 형태의 고형 식제품이다.

[0066] 일 구체예에서, 식용 식품 바는 3 내지 37% 중량/중량(w/w) 갈락토스, 0.1 내지 75% w/w 유리 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원, 및 경우에 따라 아미노산, 탄수화물, 섬유 및 지방으로부터 선택되는 추가적인 성분 및 크레아틴 및 베타-알라닐히스티딘 웨타이드(예: 카르노신, 안세린, 및/또는 발레닌)과 같은 기타 성분을 함유한다. 갈락토스의 양은, 예컨대, 5 내지 20%w/w(예: 5 내지 15%w/w)일 수 있다. 당류 성분에는 또한 글루코스가 포함될 수 있다. 일 구체예에서, 동일한 양의 글루코스 및 갈락토스가 제공된다. 또 다른 구체예에서, 갈락토스의 양은 글루코스의 양보다 더 많다.

[0067] 본 발명은 글루코스 농도가 낮을 수 있고 당지수(glycemic index)가 낮을 수 있는 바, 음료 또는 기타 형태의 식품을 제공하기 위해 다른 성분과 함께 유리 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원의 함유물을 포함한다. 갈락토스의 이용은 여러 이점을 제공한다. 예를 들어, 갈락토스는 인슐린원성 (insulogenic)이 아니다; 즉, 갈락토스는 그 자체로 인슐린 반응을 유도하지 않는다. 따라서, 갈락토스의 용도는 대등한 질량의 글루코스보다 낮은 인슐린 반응과 관계된다. 본 발명에 따른 제품은 당뇨병 환자 또는 락토스 불내증 사람이 이용할 수 있다. 갈락토스는 글리코겐 또는 글루코스의 합성을 위해 간에서 급속히 이용될 수 있고, 다른 당보다 치과적 부식을 유발하지 않는 경향이 있다.

[0068] 유리 베타-알라닌을 함유하는 고형 식제품 조성물의 몇몇 구체예는 0.1 내지 50%의 유리 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원을 함유한다. 원하지 않은 유해 부작용을 방지하기 위하여, 유리 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원이 식제품에서 지속형 또는 지연형 방출을 나타내는 것이 바람직하다. 예를 들어, 유리 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원은 식제품 내에 함유될 수 있고 임의의 수분 성분이, 예컨대 총 내에 제형에 의해 분리되어 있을 수 있다. 대안적으로 유리 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원은 식품 그 자체의 매트릭스 내에서 구체화 될 수 있는데, 이때 매트릭스의 성질은 위(胃)에서 식품의 용해를 지연시킨다. 추가적으로, 베

타-알라닌은 무수의 수분-불침투성 쉘(water-impervious shell) (예: 마이크로-캡슐) 내에 과립 또는 분말로서 캡슐화될 수 있고 식품 내에서 이용될 수 있다. 이러한 방법으로, 유리 베타-알라닌은 용해에 의해 위에서 서서히 방출될 수 있다.

[0069] 식제품 내에 섬유의 이용은 상이한 섬유 제품이 당의 방출에 영향을 미치고, 다양한 성분의 결합에 영향을 주며 유리하게도 소화를 지연시키기 때문에, 유리하다. 0 내지 5%w/w(또는 그 이상)의 당이 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원을 함유한 식제품에 이용될 수 있다. 추가적으로, 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원을 함유하는 조성물은 식제품의 제조 이전에 섬유에 흡착될 수 있다. 이러한 방법으로, 베타-알라닌의 신체로의 흡수가 지연될 수 있다.

[0070] 층을 이룬 배열에 있어서, 유리 베타-알라닌 분말 또는 집합체(aggregate)는 경질의 무수 당 층으로 덮힐 수 있다. 선택적 또는 추가적으로, 췌콜릿을 함유하는 층이 수분 장벽으로서 사용될 수 있다. 유리 베타-알라닌을 함유하는 층은, 내부 층으로서 바 내에 배치된 적층 실린더형 층으로서 제공될 수 있다. 선택적 또는 추가적으로, 섬유, 견과류 및 건조 과일과 같은 성분이 적층물을 형성하기 위해 유리 베타-알라닌 함유 층 상에 층을 이를 수 있다. 이러한 층은 혼성 형의 층을 형성하기 위해 시럽을 혼입할 수 있다.

[0071] 대안적인 식제품에서, 베타-알라닌 분말 또는 집합물은 경질의 당 혼합물, 췌콜릿 또는 이를 모두에 의해 덮혀 100 내지 500mg 질량의 입자를 형성할 수 있다. 이는 잔존하는 성분과 혼합되어 매트릭스, 예를 들어, 쿠키 내에 췌콜릿 칩과 같은 분산된 단위로 형성될 수 있다. 이렇게 캡슐화된 배열은 상기 기술된 바와 같이 층에 혼입될 수 있다.

## 2. 식용 혼탁액

[0073] 또 다른 구체예에서, 유리-베타 알라닌 또는 베타-알라닌의 생물학적 공급원을 함유하는 식품보조제는, 유리 베타-알라닌 또는 베타-알라닌의 생물학적 공급원이 식용 혼탁액을 형성하는 식용 보조 매트릭스에 혼탁화된 식제품이다. "혼탁액"이란 용어는 본원에 제공되는 바와 같은 유리 베타-알라닌 또는 이의 생물학적 공급원을 함유하는 조성물을 의미하는 것으로 의도된 것이며, 전형적으로는 고형물 베타-알라닌의 침착(중력의 영향 하에)이 저해 또는 방지되도록 식용 점성 액체 또는 반-액체, 또는 고형물, 지지 매트릭스 내에 분산된 고형물 형태(예: 결정, 분말 등)로 유리 베타-알라닌을 함유한다.

[0074] 조성물은 고형물, 액상 또는 반-액상 형태 (예: 음료, 스프 또는 요구르트)로 제공될 수 있다. 바람직하게는, 유리 베타-알라닌은 지지 매트릭스 전체에 실질적으로 고르게 분포되며(예컨대, 교반, 블렌딩 등의 방법에 의해 균질화함으로써), 이는 수동적으로(예컨대, 소비자에 의해서) 및/또는 조성물이 제조될 당시 기계적으로 달성될 수 있다.

[0075] 편리하게도, 본 발명의 식제품은 베타-알라닌이 식재료(foodstuff) 내에 혼탁화되도록 유리 베타-알라닌 또는 베타-알라닌의 생물학적 공급원이 첨가된 점을 제외하고는 통상의 식제품이다. 본 발명의 조성물을 위한 적절한 지지 매트릭스를 대표할 수 있는 식재료의 예에는 유제품 또는 치즈 스프레드, 마가린, 육류 및 생선 페이스트 및 스프레드 등과 같은 퍼짐성(spreadable) 고형물이 포함된다. 기타 편리한 지지 매트릭스는 액상("흐르는") 또한 고형("고정된") 꿀, 당밀(molasses), 시럽(예: 옥수수 시럽, 글루코스 시럽), 임의의 종류의 당밀(treacle) 또는 젤, 냉각에 의해 점성화된 식품(예: 아이스크림), 및 요리 및 베이킹에 의해 점성화된 식품, 예컨대 머핀, 파이, 타르트, 케이크, 비스킷 및 시리얼 후레이크와 같은 당 또는 기타 탄수화물을 함유한 것들이다.

[0076] 원한다면, 식용 매트릭스 및/또는 조성물 전체로서의 점도는 증점제(viscosifier), 젤화제 등의 첨가에 의해 증가될 수 있다. 이러한 성분은 식품 업계에 잘 알려져 있으며, 예를 들어, 식물-유래의 다당류, 검 등, 예컨대 갈락토만난(galactomannan), 텍스트란, 구아 검, 로커스트 빙 검 등이 포함된다. 이러한 증점제, 젤 등은 원한다면 지지 매트릭스를 형성할 수 있다. 대표적인 식용 매트릭스 중 하나는 농축 알로에 베라(Aloe Vera) 추출물로 제조된 젤이며, 부드러운 크림성 페이스트가, 예컨대 찰 수 있는 튜브에 포장될 수 있다.

[0077] 조성물은 1 이상의 추가적인 성분을 함유하여, 감칠맛 (palatability), 안정성, 풍미 또는 영양적 질이 개선될 수 있다. 이러한 추가적 성분에는 전해질, 비타민(예: 비타민 E, 비타민 C, 티아민(thiamin), 리보플라빈, 니아신(niacin), 비타민 B6, 엽산, 비타민 B12, 비오틴, 및 판토텐산(pantothenic acid)), 지방, 탄수화물(예: 전분 및/또는 당, 예컨대, 글루코스, 프락토스, 수크로스, 및 말토스), 아미노산, 미량 원소, 색소, 향료, 인공 감미제, 천연 건강 증진 물질, 항산화제, 안정화제, 방부제, 및 완충제가 포함된다. 조성물은 풍미가 없거나,

매트릭스의 정상적인 풍미를 가질 수 있다. 선택적으로, 1 이상의 향료가 첨가될 수 있다(예: 과일향, 치즈향 또는 생선향).

[0078] 본원에 개시된 지속 방출형 베타-알라닌 조성물에 함유될 수 있는 기타 성분에는, 예컨대, 항산화제, 알파-리포산(alpha-lipoic acid), 토코트리에놀(tocotrienol), N-아세틸시스테인(N-acetylcysteine), 코엔자임 Q-10, 카르노솔(carnosol)과 같은 로즈마리 추출물, 녹차 폴리페놀과 같은 식물성 항산화제, 포도씨 추출물, 레스베라트롤(resveratrol)과 같은 COX-1 유형의 억제제, 징코 빌로바(ginkgo biloba) 및 마늘 추출물이 포함될 수 있다. L-시스테인 또는 L-시트룰린과 같은 다른 아미노산이 포함될 수 있다. 콜린 클로라이드 또는 포스파티딜콜린과 같은 아세틸콜린 전구체와의 혼합물이 예컨대 혈관확장을 증대시키기 위해 바람직할 수 있다. 이러한 통합 치료법이 본원에 제공된 조성물 및 치료 방법의 추가적인 양태를 구성한다는 것을 이해하여야 한다.

[0079] 이용될 수 있는 인공 감미료에는 아스파탐, 아세설팜 K(Acesulfam K), 사카린 및 시클라메이트(cyclamate)가 포함될 수 있다. 베리, 레몬, 오렌지, 파파야 및 포도와 같은 과일향과 같은 거의 모든 원하는 풍미가 첨가될 수 있다. 시트르산은 산미료(acidulant)로서 이용될 수 있으며, 완충제로서 시트레이트(예: 나트륨 시트레이트)가 이용될 수 있다. 또한, 판 드'아르코 차(Pan D'Arco tea), 인삼, 수마차(suma tea), 징코(Ginkgo), 꿀벌 화분(bee pollen) 및 몰약(myrrh)과 같은 기타 천연 건강 증진 물질이 생리학적 활성 양으로 첨가될 수 있다. 벤조산칼륨 및/또는 소르빈산칼륨과 같은 방부제가 첨가될 수 있다. 베타-카로틴과 같은 냉수 용해성 색소와 같은 색소가 첨가될 수 있다. 그러나, 다른 적절한 색소도 당업자에게는 자명할 것이다. 원한다면, 조성물의 외관을 향상시키기 위해 클라우딩제(clouding agent)가 조성물에 포함될 수 있다.

[0080] 미네랄 및 미량 원소가 사람의 소비에 적합한 임의의 유형 또는 형태로 첨가될 수 있다. 칼슘 및 칼륨은 이들의 글루콘산염, 인산염 또는 수소 인산염의 형태로, 마그네슘은 산화물 또는 탄산염으로서, 크롬은 피콜린산크롬(chromium picolinate)으로서, 셀레늄은 아셀렌산염(selenite) 또는 셀렌산염(selenate)으로서, 그리고, 아연은 글루콘산아연으로서 제공하는 것이 용이하다. 대표적인 양에는 나트륨 400mg/L, 칼슘 100mg/L, 클로라이드 600mg/L, 칼륨 200mg/L, 마그네슘 75mg/L, 인 50mg/L, 크롬 125 $\mu$ g/L, 셀레늄 125 $\mu$ g/L 및 아연 15mg/L이 포함된다.

[0081] 본 발명에 따르면, 당해 기술분야에 포함되는 종래의 분자 생물학, 미생물학, 생화학, 및 재조합 DNA 기법이 이용될 수 있다. 이러한 기법은 문헌에 매우 자세히 설명되어 있다. 본 발명은 추가적으로, 청구의 범위에 설명되는 본 발명의 범주를 제한하지 않는 하기의 실시예에서 추가적으로 설명될 것이다.

#### [0082] 실시예 1 - 유리 베타-알라닌의 지속적 방출을 위한 식용 젤 제형

[0083] 유리 베타-알라닌을 함유하는 식용 젤을 제조하기 위하여, 상업적으로 입수 가능한 딸기향 젤라틴 젤 2봉지의 내용물을 풀 200ml에 용해시켰다. 젤이 완전히 용해될 때까지 내용물을 계속 교반시켰다. 젤라틴 캡슐의 향낭(sachet)을 첨가하여 젤의 향을 추가적으로 강화시켰다. 여기에 유리 베타-알라닌 80g을 첨가했다(최종 부피는 대략 300ml). 농축된 젤 용액을 12×12cm 평판 몰드에 대략 2cm 깊이로 붓고, 4°C에서 젤이 굳도록 했다. 젤의 정사각형의 한 조각(대략 2×2×2 cm의 크기)은 대략 2g의 베타-알라닌을 함유하였다.

[0084] 2g의 베타-알라닌을 함유하는 젤 조각(2개의 반조각으로서)을 섭취할 경우, 지각이상의 증상이 20분 후에 약하게 나타났으며, 어떤 검체에서는 전혀 측정할 수 없었다. 대조적으로, 물에 용해된 2g의 유리 베타-알라닌을 섭취한 검체에서는 지각이상의 증상이 검출되었다. 따라서, 베타-알라닌의 지속적 방출은 등량이 1회 주사 용량으로 투여될 경우 느껴지는 지각이상의 증상을 완화시킨다.

#### [0085] 실시예 2 - 베타-알라닌 캡슐의 용해

[0086] 샘플. 밸챔 인캡슐레이트(Balchem Encapsulate)(뉴욕주, 뉴햄프تون 소재, 예컨대 미국특허 제6,835,397호 참조)를 베타-알라닌의 액상 코팅 과립으로 채웠다. 샘플은 베타-알라닌의 존재량에 기초하여 RIA-1743 60%, 70%, 80%, 90% 및 RIA-1744 60%, 70%, 80%, 90%로 명명했다.

[0087] 실험. 로간 인스트루먼츠(Logan Instruments) DISSO III, USP 테스트 장치 3을 이용하여 내츄럴 얼터너티브 인크.(Natural Alternative Inc.)의 연구개발 실험실에서 실험을 수행했다. 6시간 동안 0.1N 염산에서 용해를 수행했다. 샘플을 1, 2, 3 및 6시간에 채취했다.

[0088] 최초 분석을 위해 사용된 스크린은 상부 및 하부의 캡에 대한 40크기의 단일 메쉬 스크린이였다. RIA-1744에 대한 제2분석은 상부 및 하부의 캡에 대하여 2개의 메쉬 스크린을 이용했는데: 40크기의 메쉬 스크린 및 제2 메쉬 스크린(약간 큰 구멍 크기를 가짐)을 조합했다. 메쉬 스크린을 왕복운동하는 실린더 내에 과립을 포함하도록 하여 조합했다. 캡슐 웰의 분해 후, 캡슐에서 과립이 방출되었다. 증발 광 산란 검출(evaporative light scattering detection)과 함께 HPLC 분석을 이용하여 정량화를 수행했다.

[0089] 결과. 표 1 및 표 2는 40크기의 단일 메쉬 스크린을 이용한 결과를 나타내고, 표 3은 이중 메쉬 스크린을 이용한 RIA-1744의 분석을 나타낸다. 데이터는 두가지 제형, 즉 RIA-1743 및 RIA-1744의 샘플 80% 및 90%가 지속 방출형 특성을 거의 보이지 않았다는 것을 나타낸다. RIA-1744 60% 및 70% 제형은 양 분석 모두에서 지속 방출형 특성을 나타냈다. 60%제형은 6시간의 종료시에 용해된 베타-알라닌이 훨씬 적었다.

표 1

RIA-1743	용해된 %			
시간	1	2	3	6
60%	0.0	8.3	8.8	10.0
70%	11.3	12.4	14.1	17.2
80%	27.9	35.2	44.6	44.8
90%	88.9	93.4	76.8	95.9

표 2

RIA-1744	용해된 %			
시간	1	2	3	6
60%	18.6	33.9	49.3	74.9
70%	26.3	46.8	62.6	81.2
80%	88.1	90.3	73.2	91.3
90%	96.1	94.6	93.7	93.5

표 3

RIA-1744	용해된 %			
시간	1	2	3	6
60%	20.8	33.1	46.4	80.4
70%	26.2	46.7	58.0	84.8
80%	86.4	94.4	92.5	98.1

#### [0093] 실시예 3 - 비-지속 방출형 제형과 비교한 지속 방출형 제형

[0094] 물에 용해된(음료로서 제형화된) 베타-알라닌 1.75g을 검체에 투여하거나, 또는 각각 베타-알라닌 0.35g을 함유하는 5개의 캡슐을 지속 방출형 제형으로 2명의 검체에 투여했다. 베타-알라닌 1.75g을 음료로 투여한 검체는 얼굴, 두피, 목, 팔, 손 및 둔부에 영향을 주는 지각이상의 증상을 보고했지만, 지속 방출형 캡슐 제형으로 1.75g의 베타-알라닌을 복용한 검체는 그러하지 아니했다. 결과(평균 ± SE)는 도 1에 나타냈다.

#### [0095] 실시예 4 - 지속 방출형 제형

[0096] 베타-알라닌 100%, 90%, 80%, 70% 및 60%로 구성되고 나머지는 용해를 지연시키는 액상 혼합물을 함유한 제형으로서, 베타 알라닌을 400mg 함유하는 캡슐을 검체에 투여했다. 2가지의 상이한 액상 혼합물을 이용했는데, 이를 혼합물 "A" 및 "B"로 명명했다.

[0097] 도 2는 지각이상 증상이 기록되지 않은 가장 높은 베타-알라닌 농도를 함유한 조성물 "A" 및 "B"를 나타낸다. 도면의 각 컬럼은(전체적으로): 검체수; 성별; 체중(kg); 및 섭취한 400mg 캡슐의 개수를 나타낸다.

[0098] 검체 1-6에서는 캡슐이 완전히(즉, 100%) 베타-알라닌인 경우에도 지각이상 증상이 기록되지 않았다. 검체 1-4

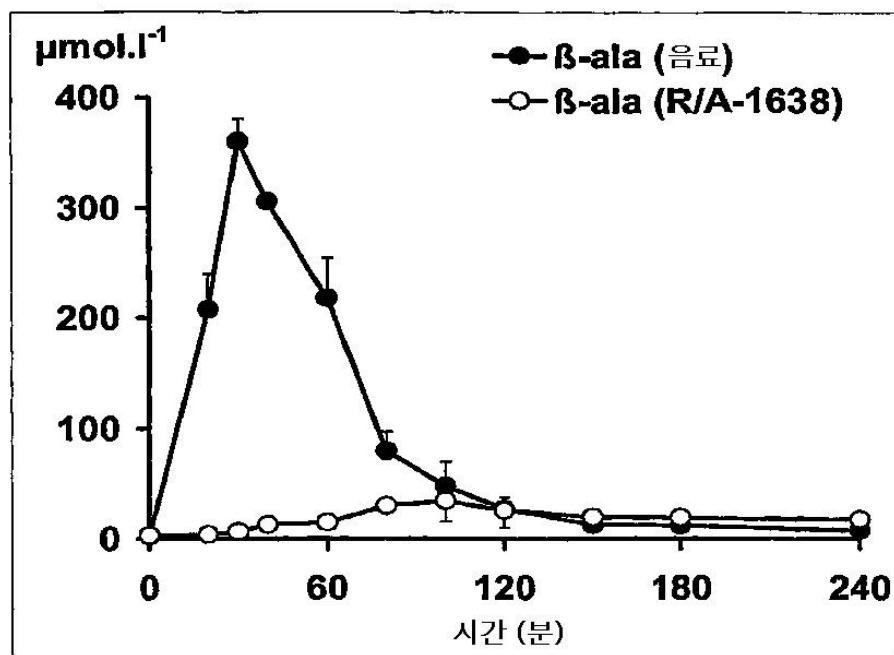
는 각각의 복용량으로 5개의 캡슐을 섭취했고, 검체 5-6은 각각의 복용량으로 4개의 캡슐을 섭취했다. 검체 7-10은 지각이상 증상이 완전히 사라지기 전에 베타-알라닌의 %가 더 낮아졌으며, 혼합물 "A"에 비하여 혼합물 "B"를 섭취할 경우에 더 그러하였다. 검체 11-14는 다른 검체보다 베타-알라닌의 지각이상 효과에 보다 민감했으며, 100% 베타-알라닌에서 최고 등급의 증상을 기록했다. 혼합물 "A" 또는 "B"에서 60% 베타-알라닌을 섭취한 검체 11은 지각이상 증상을 경험하지 않았다. 검체 12-13은 양 혼합물 모두에 대하여 60% 알라닌에서 여전히 약한 지각이상 증상을 경험했고, 따라서 양 혼합물 모두에서 50%에서 증상이 없을 것으로 예상했다. 검체 13 및 14는 각각의 복용량으로 단지 3개의 캡슐을 섭취했다.

[0099]

본 발명이 이의 상세한 설명과 연관하여 설명되었지만, 상기 설명은 본 발명을 예증하기 위한 것이지, 첨부된 청구의 범위에 의해 한정되는 본 발명의 범주를 제한하려는 것으로 의도한 것은 아니라는 것이 이해되어야 한다. 다른 양태, 유리한 효과 및 변형은 하기의 청구범위의 범주 내에 포함된다.

## 도면

### 도면1



## 도면2

