



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0048543
(43) 공개일자 2024년04월15일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A23L 33/16 (2016.01) A61K 9/20 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
A23L 33/16 (2016.08)
A61K 9/205 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7009655</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2022년08월23일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2024년03월22일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2022/073487</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2023/025806
국제공개일자 2023년03월02일</p> <p>(30) 우선권주장
21192881.7 2021년08월24일
유럽특허청(EPO)(EP)
22176761.9 2022년06월01일
유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인
라미나리아 그룹 에이비
스웨덴, 411 32 괴테보르그, 지브롤터가탄 1 에이</p> <p>(72) 발명자
아노프, 마틴
스웨덴, 416 55 예테보리, 킬라토르프스가탄 9에이</p> <p>(74) 대리인
특허법인더웨이브</p> |
|---|---|

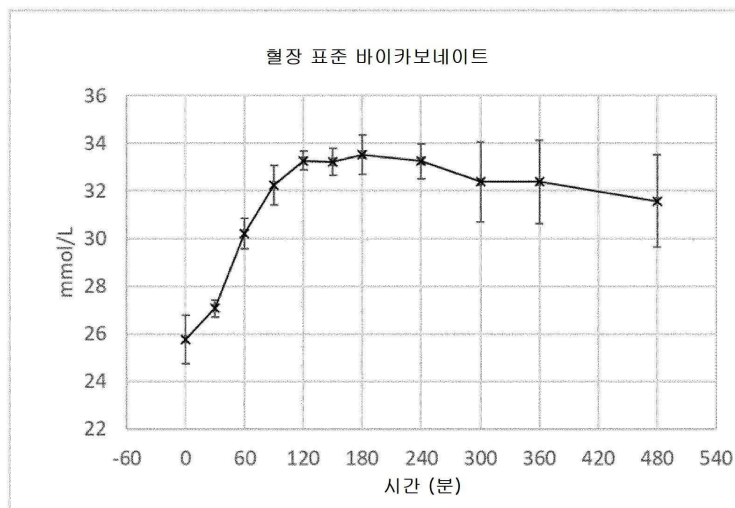
전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 **소듐 바이카보네이트 영양 보충제**

(57) 요약

소듐 바이카보네이트를 포함하는 섭취 가능한 입자로서, 입자는 크기가 1.0 mm 초과 5.0 mm 이하의 범위이고, 적어도 하나의 치수의 두께가 1.0 mm 초과 2.0 mm 이하이며; 입자는 소듐 바이카보네이트를 50 %(w/w) 초과로 함유한다. 섭취 가능한 입자는 영양 보충제 조성물에 포함되고, 이는 수성 액체, 바람직하게는 점성 수성 매질에 분산된 섭취 가능한 입자를 포함하는 현탁액이다.

대표도



(52) CPC특허분류

A23V 2002/00 (2023.08)

A23V 2200/30 (2013.01)

A23V 2250/1614 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

수성 매질에 분산된 소듐 바이카보네이트 (sodium bicarbonate)를 포함하는 섭취 가능한 입자 (ingestible particles)를 포함하는 현탁액인 영양 보충제 조성물 (nutritional supplement composition)로서; 입자는 두께가 1.0 - 2.0 mm이고 직경이 1.0 - 5.0 mm인 정제이고; 입자는 소듐 바이카보네이트를 50 %(w/w) 초과로 함유하고; 수성 매질은 점성 수성 매질인 영양 보충제 조성물.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 섭취 가능한 입자는 소듐 바이카보네이트를 65 %(w/w) 초과, 예컨대 소듐 바이카보네이트를 75 %(w/w) 초과로 포함하는 영양 보충제 조성물.

청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서, 섭취 가능한 입자는 소듐 바이카보네이트를 소장에서 방출하는데 적합한 영양 보충제 조성물.

청구항 4

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서, 정제는 두께가 1.2 - 2.0 mm이고 직경이 1.2 - 5.0 mm인 영양 보충제 조성물.

청구항 5

청구항 4에 있어서, 정제는 직경이 ≤ 2.0 mm, 예컨대 ≤ 1.8 mm인 영양 보충제 조성물.

청구항 6

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, 섭취 가능한 입자는 임의의 코팅이 없는, 예컨대 임의의 장용 코팅이 없는 영양 보충제 조성물.

청구항 7

청구항 1 내지 6 중 어느 한 항에 있어서, 섭취 가능한 입자는 결합제를 추가로 포함하는 영양 보충제 조성물.

청구항 8

청구항 7에 있어서, 결합제는 하이드록시프로필 셀룰로스 (HPC) 및 이의 조합으로부터 선택되는 영양 보충제 조성물.

청구항 9

청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, 섭취 가능한 입자는 하기 조성을 갖는 영양 보충제 조성물:

소듐 바이카보네이트 82 - 92 wt%; 하이드록시프로필 셀룰로스 5 - 15 wt%; 마그네슘 스테아레이트 1 - 3 wt%; 및 무수 콜로이드 실리카 0.1 - 1.0 %.

청구항 10

청구항 1 내지 9 중 어느 한 항에 있어서, 교반되지 않은 점성 수성 매질에서 단일 섭취 가능한 입자의 침강 속도는 5 mm/min 미만, 바람직하게는 2 mm/min 미만, 더 바람직하게는 1 mm/min 미만인 영양 보충제 조성물.

청구항 11

청구항 1 내지 10 중 어느 한 항에 있어서, 점성 수성 매질은 점탄성 매질 (viscoelastic medium)인 영양 보충

제 조성물.

청구항 12

청구항 11에 있어서, 점탄성 매질은 겔인 영양 보충제 조성물.

청구항 13

청구항 1 내지 12 중 어느 한 항에 있어서, 점성 수성 매질은 증점제로서 물에 용해된 하나 이상의 천연 폴리머를 포함하는 영양 보충제 조성물.

청구항 14

청구항 13에 있어서, 천연 폴리머는 폴리사카라이드, 예컨대 천연 및 변성 전분, 크산탄검, 구아검, 카라기난, 알기네이트, 펙틴 및 이의 조합으로부터 선택되는 영양 보충제 조성물.

청구항 15

청구항 1 내지 14 중 어느 한 항에 있어서, 점성 수성 매질은 하기 조성을 갖는 영양 보충제 조성물:

4 - 12 wt%의 말토덱스트린; 3 - 10 wt%의 프럭토스; 2 - 7 wt%의 아세틸화 이전분 아디페이트 (acetylated distarch adipate); 및 0.1 - 1.0 wt%의 크산탄검; 물로 100 wt%.

청구항 16

청구항 1 내지 14 중 어느 한 항에 있어서, 점성 수성 매질은 하기 조성을 갖는 영양 보충제 조성물:

6 - 14 wt%의 말토덱스트린, 2 - 5 wt%의 프럭토스, 1 - 3 wt%의 아세틸화 이전분 아디페이트 및 0.1 - 1.0 wt%의 크산탄검; 물로 100 wt%.

청구항 17

영양 보충제 조성물을 제조하기 위한 키트 (kit)로서, 청구항 1 내지 16 중 어느 한 항에 정의된 섭취 가능한 입자 및 수성 매질을 포함하는 키트.

청구항 18

청구항 1 내지 16 중 어느 한 항에 따른 영양 보충제 조성물을 섭취하는 단계를 포함하는, 고강도 운동 수행능력 (high-intensity exercise performance)을 개선하는 방법.

청구항 19

청구항 1 내지 16 중 어느 한 항에 따른 영양 보충제 조성물을 섭취하는 단계를 포함하는, 대상체에서 운동-유발 (exercise-induced) 산증 (acidosis) 및/또는 산혈증 (acidemia)을 예방, 경감 또는 완화하는 방법.

청구항 20

청구항 1 내지 16 중 어느 한 항에 따른 조성물을 약학적으로 유효한 양으로 섭취하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 대사성 (metabolic) 산증 및/또는 산혈증을 치료하는 방법.

청구항 21

소듐 바이카보네이트를 포함하는 섭취 가능한 입자 (ingestible particle)로서, 입자는 두께가 1.0 - 2.0 mm이고 직경이 1.0 - 5.0 mm인 정제이고; 입자는 소듐 바이카보네이트를 50 % (w/w) 초과로 함유하는 섭취 가능한 입자.

청구항 22

고강도 운동 수행능력을 개선하기 위한, 청구항 1 내지 16 중 어느 한 항에 따른 영양 보충제 조성물 또는 청구항 17에 따른 키트의 용도.

청구항 23

운동-유발 산증 및/또는 산혈증을 예방, 경감 또는 완화하기 위한, 청구항 1 내지 16 중 어느 한 항에 따른 영양 보충제 조성물 또는 청구항 17에 따른 키트의 용도.

청구항 24

청구항 1 내지 16 중 어느 한 항에 따른 조성물을 약학적으로 유효한 양으로 섭취하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 대사성 산증 및/또는 산혈증을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 청구항 1 내지 16 중 어느 한 항에 따른 조성물 또는 청구항 17에 따른 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 운동-유발 산증 (exercise-induced acidosis)을 예방, 경감 또는 완화하고, 운동 수행능력 (exercise performance)을 개선하기 위한 영양 보충제로서 소듐 바이카보네이트 (sodium bicarbonate)의 용도에 관한 것이다. 더 구체적으로, 본 발명은 운동-유발 산증을 예방, 경감 또는 완화하고, 운동 수행능력을 개선하기 위한 영양 보충제로서 유용한 소듐 바이카보네이트의 개선된 제형 (dosage forms)에 관한 것이다. 상기 영양 보충제는 섭취 후에 혈류로 바이카보네이트를 방출하며, 여기서 상기 바이카보네이트는 운동 수행능력의 개선을 위한 세포의 완충제로서 기능한다. 본 발명은 또한 대사성 산증 (metabolic acidosis)을 치료하기 위한 약학 조성물에 유용한 소듐 바이카보네이트의 개선된 제형에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 운동선수에게 유용한 다양한 영양 보충제가 알려져 있으며, 예를 들어 하이드로겔을 개시하는 WO 2019/185742 A1 및 EP 2 098 124 A1을 참조한다. WO 2020/237340 A1은 전화 브라운 슈거 (inverted brown sugars)를 기반으로 하는 고에너지 식품 보충제를 개시한다.

[0003] 소듐 바이카보네이트 (NaHCO_3)는 잘-확립된 영양 운동능력향상 보조제 (nutritional ergogenic aid)이다. 소듐 바이카보네이트를 보충하면 바이카보네이트 농도의 증가를 통해 신체의 세포의 완충 능력을 강화하여 고강도 운동 수행능력을 개선할 수 있으며, 다양한 분석을 통해 이의 효능을 확인할 수 있다 (Hadzic *et al.* *The Impact of Sodium Bicarbonate on Performance in Response to Exercise Duration in Athletes: A Systematic Review*. 2019. *J Sports Sci Med* 18: 271-281). 혈중 바이카보네이트는 산-염기 항상성 바이카보네이트 완충 시스템의 일부이며, 이는 혈중 pH 농도를 조절하고 대사 기능을 지원하는데 중요하다. 세포의 완충제로서 NaHCO_3 는 세포의 바이카보네이트의 유의미한 상승을 유도하여 내인성 바이카보네이트 완충 능력을 증진시킨다.

결과적으로, 이는 골격근으로부터 수소 양이온 (H^+)의 유출을 증진시켜서, 근육 피로를 지연시키고, 수많은 수행 능력 변수, 예컨대 파워 생성 (power output) 및 탈진까지의 시간 (time to exhaustion)에 긍정적인 영향을 미친다.

[0004] 소듐 바이카보네이트를 보충하면 운동-유발 산증, 즉 운동으로 인한 신체의 산-염기 균형의 불균형을 예방, 경감 또는 완화하는데 유용할 수 있다. 운동-유발 산증은 산혈증 (acidemia)으로 이어질 수 있으며, 이는 동맥혈 pH (arterial blood pH)가 7.35 미만인 것으로 정의된다. 소듐 바이카보네이트를 보충하면 또한 운동-유발 산혈증을 예방, 경감 또는 완화하는데 유용할 수 있다.

[0005] 소듐 바이카보네이트를 보충하면 또한 대사성 산증, 즉 신체의 산-염기 균형의 불균형을 특징으로 하는 의학적 병태의 예방, 경감 또는 완화를 포함하는 치료에 유용할 수 있다. 혈장 바이카보네이트 수준이 22 mmol/l 미만이고, 혈중 pH가 7.35 미만인 것을 특징으로 하는 대사성 산증은 격렬한 신체 운동으로 인해 발생하는 경우 급성 또는 일시적일 수 있거나, 또는 신장 기능 손상 (만성 신장 질환, KCD)으로 인해 발생하는 경우 만성일 수 있다. 급성 산증은 근육 기능의 일시적 손상을 초래하지만, 만성 산증은 사망률 증가와 관련이 있다 (Adamczak M *et al.*: *Diagnosis and Treatment of Metabolic Acidosis in Patients with Chronic Kidney Disease - Position Statement of the Working Group of the Polish Society of Nephrology*. *Kidney Blood Press Res* 2018;43:959-969. doi: 10.1159/000490475). 대사성 산증은 산혈증으로 이어질 수 있으며, 이는 동맥혈 pH가 7.35 미만인 것으로 정의된다. 소듐 바이카보네이트를 보충하면 또한 대사성 산혈증의 예방, 경감 또는 완화를 포함하는 치료에 유용할 수 있다.

[0006] US 2007/0218126 A1은 산증과 관련된 염증 및 통증을 감소시키기 위한, 특히 칼슘 카보네이트를 포함하는 조성

물을 개시한다. 2-층상 입자 (two-layered particles)의 크기는 약 3 마이크로미터 (micrometers)이다.

- [0007] 소듐 바이카보네이트의 또 다른 이점은 고강도 운동으로부터의 회복을 개선할 수 있다는 것이다.
- [0008] 혈중 바이카보네이트의 실질적인 변화 (~ 6 mmol/l)는 수행능력-증진 효과의 가능성을 개선한다 (Heibel *et al. Time to optimize supplementation: modifying factors influencing the individual responses to extracellular buffering agents*. 2018. *Front Nutr* 5: 35). 결과적으로, 혈중 바이카보네이트 수준에서 수행 능력-증진 상승을 유도하려면 다량의 경구 복용량 (체질량 1 kg 당 0.2-0.3 g)이 바람직하다.
- [0009] 그러나, 다량의 NaHCO_3 를 섭취하는 경우 (Burke & Pyne. 2007. *Bicarbonate loading to enhance training and competitive performance*. *Int J Sports Physiol Perform* 2: 93-97), 구체적으로 수용액으로 투여하는 경우 (Carr *et al.* 2011. *Effect of sodium bicarbonate on $[\text{HCO}_3^-]$, pH, and gastrointestinal symptoms*. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 21: 189-194], 급성 위장 (gastrointestinal: GI) 불편감이 알려져 있는 부작용이다.
- [0010] 대형 캡슐 (5.6 mm 이상)을 사용한 NaHCO_3 보충의 효과를 조사한 최근 연구 [Middlebrook *et al.* 2021. *Capsule size alters the timing of metabolic alkalosis following sodium bicarbonate supplementation*. *Frontiers Nutr* 8: 27]에서 산-염기 반응에 대한 일부 효과가 보고되었고, GI 증상 및 기호성 (palatability)에 대한 효과는 없는 것으로 보고되었다.
- [0011] 더욱이, NaHCO_3 의 잠재적인 운동능력향상 이점에도 불구하고, GI 불편감으로 인해 개인이 NaHCO_3 를 사용하는 것을 단념시킬 수 있다 (Heibel *supra*).
- [0012] 결론적으로, 운동선수의 NaHCO_3 사용에 있어서 GI 불편감 예컨대 오심, 구토 및 설사는 실질적인 주요 제한 사항으로 제시된다.
- [0013] 위-저항성 캡슐 (gastro-resistant capsules)이 NaHCO_3 섭취 시에 전형적인 증상을 완화할 수 있다고 제안되었다 (de Oliveira *et al.* 2018. *Is bypassing the stomach a means to optimize sodium bicarbonate supplementation? A case study with a postbariatric surgery individual*. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 26: 1-4). 이는 Hilton *et al.* 2019. *A novel ingestion strategy for sodium bicarbonate supplementation in a delayed-release form: a randomised crossover study in trained males*. *Sports Med* 5: 4에 의해 어느 정도 뒷받침되며, 이들은 GI 증상의 발생률이 더 낮았지만 혈중 $[\text{HCO}_3^-]$ 및 pH가 피크 (peak)에 도달하는 시간이 원치 않게 지연되었다고 보고하였다.
- [0014] 또한, 위장 증상을 감소시키기 위한 수단으로서 장용 코팅 (enteric-coating)이 제안되었다 [Hilton *et al.* 2020. *Enteric-Coated Sodium Bicarbonate Attenuates Gastrointestinal Side-Effects*. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 30: 62-68]. 그 결과, GI 증상의 감소를 보여주었지만, 혈중 $[\text{HCO}_3^-]$ 및 pH의 목적하는 증가를 입증하지 못하였다.
- [0015] 또한, 제약 분야에서 널리 연구되고 사용되는 효율적인 위저항성 코팅 (gastroresistant coatings)은 장용 폴리머 (enteric polymers)를 사용하며, 이는 천연 성분으로서 간주되지 않거나 또는 규제 기관에 의한 GRAS (generally regarded as safe) 등급을 보유하지 않아서, NaHCO_3 와 같은 영양 제품에는 사용될 수 없다 (Barbosa *et al.* 2017. *Going natural: using polymers from nature for gastroresistant applications*. *Br J Pharm* 2: 14-30].
- [0016] US 2013/0236545 A1은 크렙스 회로 (Krebs cycle) 전구체 염을 함유하는 또 다른 제제와 함께 투여되는 경우, 시스틴뇨증 (cystinurea) 치료에 유용한 경구용 약학적 제제를 개시한다. 상기 제제는 적어도 바이카보네이트 염 및 적어도 하나의 서방형 매트릭스를 포함하는 코어, 및 연장된 방출을 보장하기 위한 적어도 하나의 코팅제를 포함하는 코팅으로 구성되는 2-층상 미니-정제 (two-layered mini-tablet)이다.
- [0017] US 6,432,450 B1 및 CN 109430669 A는 발포성 조성물, 즉 섭취하기 전에 바이카보네이트 염을 물에서 몇 초 내에 방출시켜서 이를 섭취하기 전에 이미 이산화탄소를 형성하도록 디자인된 조성물을 개시한다.
- [0018] RU 2550927 C2는 객담의 점도를 감소시키기 위한 소듐 바이카보네이트를 함유하는 과립을 갖는 기침약을 개시한다. 이는 소듐 바이카보네이트가 구강 내에서 이미 방출되고, 다시 물에서 몇 초 내에 방출되는 것을

의미한다.

[0019] 따라서, 소듐 바이카보네이트 (NaHCO_3)의 섭취 후 GI 부작용의 유의미한 감소와 관련이 있는, 소듐 바이카보네이트 (NaHCO_3)의 영양 섭취를 위한 제제 및 방법이 필요하다.

발명의 내용

[0020] 발명의 요약

[0021] 본 발명의 목적은 소듐 바이카보네이트 (NaHCO_3) 섭취 후에 GI 부작용의 유의미한 감소와 관련이 있는, 소듐 바이카보네이트 (NaHCO_3)의 영양 섭취를 위한 제제 및 방법을 제공하는 것이다.

[0022] 추가적인 목적은 동시에 높은 기호성 및 높은 위장 흡수와 관련이 있는, 소듐 바이카보네이트의 영양 섭취를 위한 제제 및 방법을 제공하는 것이다.

[0023] 추가적인 목적은 고강도 운동 수행능력을 개선하기 위해 충분한 양의 소듐 바이카보네이트의 섭취를 용이하게 하는, 소듐 바이카보네이트의 영양 섭취를 위한 제제 및 방법을 제공하는 것이다.

[0024] 추가적인 목적은 운동-유발 산증 또는 산혈증에 유용한, 소듐 바이카보네이트의 영양 섭취를 위한 제제 및 방법을 제공하는 것이다.

[0025] 본 개시내용으로부터 자명한 이러한 목적 및 다른 목적을 위해, 본 발명은 제1 양상에 따라 영양 보충제 조성물 (nutritional supplement composition)을 제공하며, 이는 점성 수성 매질에 분산된 섭취 가능한 입자 (ingestible particles)를 포함하는 현탁액이다.

[0026] 상기 수성 매질의 점도는 섭취 가능한 입자가 점성 수성 매질에 분산된 경우 분산액이 섭취될 때까지 상기 섭취 가능한 입자의 침강을 방지하거나 또는 지연시킨다.

[0027] 상기 섭취 가능한 입자는 소듐 바이카보네이트를 포함하며, 여기서 입자는 크기가 1.0 mm 초과 5.0 mm 이하의 범위이고, 적어도 하나의 치수의 두께는 1.0 mm 초과 2.0 mm 이하이며; 상기 입자는 소듐 바이카보네이트를 50 % (w/w) 초과로 함유한다.

[0028] 본 발명자들은 이러한 치수의 섭취 가능한 입자가 소듐 바이카보네이트 (NaHCO_3)의 효율적인 흡수를 달성하고 GI 부작용의 발생은 낮다는 것을 깨닫고, 이를 입증하였다. 상기 입자는 체중 1 kg당 소듐 바이카보네이트 염 0.20 - 0.30 g의 범위 또는 초과 양으로 소듐 바이카보네이트 염의 섭취 및 흡수를 촉진하며, 이는 혈중 바이카보네이트의 실질적인 변화 ($\sim 4\text{-}6 \text{ mmol/l}$)를 달성하여 수행능력-증진 효과의 가능성을 개선하는데 필요하다.

[0029] 본 발명자들은 섭취 가능한 입자가 구체적으로 점성 매질에 분산되는 경우, 예컨대 점탄성 특성을 갖는 겔 또는 유체 또는 점성 액체에 분산되는 경우, 소듐 바이카보네이트의 효율적인 흡수를 달성하고, GI 부작용의 발생은 낮다는 것을 깨닫고, 이를 입증하였다.

[0030] 제2 양상에 따르면, 영양 보충제 조성물을 제조하기 위한 키트 (kit)가 제공되며, 상기 키트는 본원에 정의된 섭취 가능한 입자; 및 본원에 정의된 수성 매질을 포함한다.

[0031] 추가의 일 양상에 따르면, 상기 섭취 가능한 입자를 포함하는 영양 보충제 조성물 및 키트는 고강도 운동 수행능력을 개선하는데 유용하다. 상기 섭취 가능한 입자는 고강도 운동 수행능력을 개선하기 위한 영양 보충제 조성물에 유용하다.

[0032] 추가의 일 양상에 따르면, 고강도 운동 수행능력을 개선하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 섭취 가능한 입자를 포함하는 영양 보충제 조성물을 섭취하는 단계를 포함한다.

[0033] 하나의 추가 양상에 따르면, 상기 섭취 가능한 입자를 포함하는 영양 보충제 조성물 및 키트는 운동-유발 산증 및/또는 산혈증을 예방, 경감 또는 완화하는데 유용하다. 대상체에서 운동-유발 산증 및/또는 산혈증을 예방, 경감 또는 완화하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 섭취 가능한 입자를 포함하는 영양 보충제 조성물을 섭취하는 단계를 포함한다.

[0034] 하나의 추가 양상에 따르면, 상기 섭취 가능한 입자는 운동-유발 산증 및/또는 산혈증을 예방, 경감 또는 완화하기 위한 영양 보충제 조성물에 유용하다.

[0035] 추가의 일 양상에 따르면, 상기 섭취 가능한 입자를 포함하는 조성물 및 키트는 또한 대사성 산증 및/또는 산혈증을 치료하는데 유용하다. 이는 상기 조성물이 약학 조성물임을 의미한다. 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 대사성 산증 및/또는 산혈증을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 섭취 가능한 입자를 포함하는 조성물을 약학적으로 유효한 양으로 섭취하는 단계를 포함한다. 상기 조성물 및 키트는 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 대사성 산증 및/또는 산혈증을 치료하는 방법에 유용하며, 상기 방법은 섭취 가능한 입자를 포함하는 조성물을 약학적으로 유효한 양으로 섭취하는 단계를 포함한다.

[0036] 추가의 일 양상에 따르면, 상기 섭취 가능한 입자는 또한 대사성 산증 및/또는 산혈증을 치료하는데 유용하다. 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 대사성 산증 및/또는 산혈증을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 섭취 가능한 입자의 약학적으로 유효한 양을 섭취하는 단계를 포함한다. 상기 섭취 가능한 입자는 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 대사성 산증 및/또는 산혈증을 치료하는 방법에 유용하며, 상기 방법은 섭취 가능한 입자의 약학적으로 유효한 양을 섭취하는 단계를 포함한다.

[0037] 바람직한 구체에 및 추가 양상은 첨부된 청구범위, 열거된 구체에 및 출원서 전반에 걸쳐 정의된다.

도면의 간단한 설명

[0038] 도 1은 소듐 바이카보네이트 입자의 섭취 전 및 섭취 후에 측정된 혈장 표준 바이카보네이트 농도 (plasma standard bicarbonate concentrations)를 보여준다.

도 2는 소듐 바이카보네이트 입자의 섭취 전 및 섭취 후에 측정된 혈장 표준 바이카보네이트 농도를 보여준다.

도 3은 고점도 비히클 또는 저점도 비히클과 조합된 소듐 바이카보네이트 입자로부터 바이카보네이트의 흡수를 보여준다.

도 4는 소듐 바이카보네이트 입자의 섭취 후에 측정된 혈장 바이카보네이트 수준을 보여준다.

도 5는 0.5-1.0 mm의 과립 형태의 소듐 바이카보네이트 및 1.5 x 3.0 mm의 미니정제 (minitabets) 형태의 소듐 바이카보네이트의 용출 (dissolution) 진행 과정을 비교한다.

도 6은 상이한 조건하에 및 상이한 비히클에 분산된 경우 경시적으로 미니정제로부터 NaHCO_3 의 방출을 보여준다.

도 7은 2개의 비히클의 점도 및 전단-담화 (shear-thinning) 특성을 비교한다.

도 8은 점탄성 매질에 대한 진동 테스트 (oscillatory test)를 보여준다.

도 9는 본 발명의 영양 보충제 조성물을 섭취한 운동선수의 혈중 pH 및 혈장 바이카보네이트 농도의 효과를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0039] 상세한 설명

[0040] 본원에서 제공되는 영양 보충제 조성물은 점성 수성 매질에 분산된 섭취 가능한 입자를 포함하는 현탁액이다.

[0041] 상기 섭취 가능한 입자는 소듐 바이카보네이트를 포함하고, 크기가 잘 정의되어 있다. 상기 섭취 가능한 입자는 고강도 운동 수행능력을 개선하기 위한 영양 보충제 조성물에서 그 자체로 유용한 입자이다. 본 발명에 따른 NaHCO_3 입자의 섭취는 NaHCO_3 의 필적하는 양을 용액 또는 캡슐로 섭취한 후에 나타나는 위장관 부작용을 감소시키는 것을 입증할 수 있다.

[0042] 말할 필요도 없이, 상기 섭취 가능한 입자는 소듐 바이카보네이트를 체내에 방출하도록 디자인하고, 더 구체적으로는 소듐 바이카보네이트를 소장 내에 방출하도록 디자인한다. 상기 섭취 가능한 입자는 대장에 도달하기 전에 소듐 바이카보네이트를 방출하도록 디자인한다.

[0043] 상기 섭취 가능한 입자는 소듐 바이카보네이트 염을 포함하며, 상기 입자는 크기가 1.0 mm 초과 5.0 mm 이하의 범위, 예컨대 4.0 mm 이하이고, 적어도 하나의 치수의 두께가 1.0 mm 초과 2.5 mm 이하, 예컨대 2.0 mm 이하, 예컨대 1.8 mm 이하이고; 상기 입자는 소듐 바이카보네이트를 50 % (w/w) 초과로 함유한다. 상기 섭취 가능한 입자는 전형적으로 크기가 1.2-5.0 mm의 범위이고, 적어도 하나의 치수의 두께는 1.2-2.0 mm이다.

[0044] 적어도 하나의 치수가 2.0 mm보다 더 작으면 양호한 기호성을 제공하고, 동시에 섭취 가능한 입자가 유문 괄약

근 (pyloric sphincter)을 자유롭게 통과할 수 있으므로, 위 통과 시간 (gastric transit time)이 짧아서 유익하다. 이로 인해 위 챔버 (gastric chamber) 내에서 NaHCO_3 의 용출 수준이 낮아서, 잠재적인 상부 GI 불쾌감이 유의미하게 감소한다. 용어 "용출 (dissolution)" 및 "방출 (release)"은 본 문헌에서 상호교환 가능하게 사용된다.

- [0045] 상기 섭취 가능한 입자는 붕해되지 않으며; 대신에 상기 소듐 바이카보네이트는 경시적으로 입자 표면으로부터 연속적으로 용해되거나 또는 부식된다. 이는 첫째로 잠재적인 상부 GI 불쾌감을 감소시키는 것이고, 둘째로 - 마찬가지로 중요한 것은 - 혈중 $[\text{HCO}_3^-]$ 및 pH의 목적하는 증가의 연장된 지속 기간을 제공하는 것이다.
- [0046] 장내 소듐 바이카보네이트의 흡수 기전은 나트륨의 능동 흡수를 통해 진행되고, 이는 Na^+/H^+ 교환을 포함한다. 이와 같이 장으로 분비된 양성자는 바이카보네이트를 중화시켜서 탄산을 형성하고, 다시 물 및 CO_2 를 형성한다. 마지막 단계는 소장 내강벽에서 카보안하이드라제 (carboanhydrase)에 의해 촉매된다. 용해된 CO_2 는 세포막을 통해 쉽게 확산되어 혈류로 들어간다. 바이카보네이트 이온이 세포막을 통해 이동하는 것이 중요하다는 과학적 증거는 없다.
- [0047] 이러한 과정의 순 효과는 세포의 액체 (혈액 및 간질액) 중 나트륨 및 바이카보네이트 (각각 양이온 및 음이온)와 pH가 모두 증가하는 것이다.
- [0048] 경시적으로, 바이카보네이트는 신체의 다른 구획으로 추가로 분포될 것이다. 바이카보네이트는 신장 분비에 의해 제거되므로 바이카보네이트의 알칼리화 효과는 대부분 24-36시간 내에 사라질 것이다.
- [0049] 위 및 소장에서 바이카보네이트의 중화는 인체에 대한 알칼리화 효과의 측면에서 동일하다. 위에서 바이카보네이트에 과도하게 노출되는 것은 피해야 하지만, 어느 정도의 노출은 여전히 높은 GI 내약성을 달성하면서 가능한 것으로 믿어진다.
- [0050] 소듐 바이카보네이트는 위에서 부분적이지만 제한적으로 방출될 것이다. 이와 같이 용해된 소듐 바이카보네이트의 일부는 위산과 반응하여 탄산/이산화탄소를 생성하고, 대부분은 소장으로 운반될 것이다.
- [0051] 바람직하게는, 입자내 소듐 바이카보네이트의 실질적으로 모두가 완전히 용해되어 소장을 떠나기 전에 혈액으로 흡수될 수 있다. 이는 대장에서 소듐 바이카보네이트의 방출을 방지하고, 잠재적인 하부 GI 불쾌감을 감소시킨다.
- [0052] 따라서, 상기 섭취 가능한 입자가 고강도 운동 수행능력을 개선하기 위한 영양 보충제로서 사용될 수 있으며, 다른 타입의 NaHCO_3 제제에서 관찰되는 심각한 GI 불쾌감의 위험은 없다.
- [0053] 상기 섭취 가능한 입자는 소듐 바이카보네이트를 65 % (w/w) 초과, 예컨대 소듐 바이카보네이트를 75 % (w/w) 초과, 예컨대 80 % (w/w) 이상을 포함하는 것이 바람직하다.
- [0054] 또한, 상기 섭취 가능한 입자는 소듐 바이카보네이트를 90 % (w/w) 미만, 예컨대 소듐 바이카보네이트를 85 % (w/w) 이하로 포함하는 것이 바람직하다.
- [0055] 바람직하게는, 각 섭취 가능한 입자는 소듐 바이카보네이트를 80 mg 미만, 예컨대 소듐 바이카보네이트를 50 mg 미만, 바람직하게는 30 mg 미만, 더 바람직하게는 20 mg 미만으로 포함한다. 더욱 바람직하게는, 각 섭취 가능한 입자는 소듐 바이카보네이트를 5 mg 초과, 예컨대 소듐 바이카보네이트를 10 mg 초과, 바람직하게는 15 mg 초과로 포함한다. 전형적으로, 각 정제는 소듐 바이카보네이트를 5-30 mg, 예를 들어 10-20 mg, 예컨대 15-20 mg으로 포함한다.
- [0056] 상기 섭취 가능한 입자는 적어도 하나의 치수의 두께가 ≤ 2.5 mm, 예컨대 ≤ 2.0 mm이다. 운동선수들은 두께가 2.0 mm 이하, 예를 들어 1.5 mm인 입자가 두께가 2.0 mm보다 큰, 예를 들어 2.3 mm인 입자보다 삼키는 것이 훨씬 더 용이한 것으로 사료되는 것으로 본원에서 입증되었다. 섭취되는 점성 유체와 입자를 조합함으로써 기호성을 추가로 개선할 수 있다. 또한, 두께가 2.5 mm 이하, 예컨대 2.0 mm 이하이면 입자가 유문 괄약근을 통해 위에서 자유롭게 배출되도록 하여, 위에서 GI 불쾌감의 위험을 감소시키는 것으로 간주된다.
- [0057] 상기 섭취 가능한 입자는 바람직하게는 적어도 하나의 치수의 두께가 ≤ 1.8 mm, 예컨대 ≤ 1.6 mm, 바람직하게는 ≤ 1.5 mm이다. 이러한 치수는 양호한 기호성을 보장하고, 동시에 섭취 가능한 입자가 유문 괄약근을 자유롭게 통과할 수 있으므로, 위 통과 시간이 짧아서 유익하다. 이로 인해 위 챔버내 NaHCO_3 의 용출 수준이 낮아

저서, 잠재적인 GI 불쾌감이 유의미하게 감소한다.

- [0058] 상기 섭취 가능한 입자는 적어도 하나의 치수의 두께가 $> 1.0 \text{ mm}$, 바람직하게는 $\geq 1.2 \text{ mm}$, 예를 들어 $\geq 1.5 \text{ mm}$ 일 수 있다. 더 얇은 입자 ($\leq 0.5 \text{ mm}$)는 위 챔버에서 더 빠른 용출 시간과 관련되어 있으며, 이는 결국 GI 불쾌감을 유발할 수 있다는 것이 입증되었다. 또한, 본원에서 크기가 $0.5 - 1.0 \text{ mm}$ 인 입자가 중등도 GI 증상과 관련이 있다는 것이 입증되었다. 두께에 대한 하한은 구강내 용출 정도를 최소화하고 위에서 방출 속도를 적절하게 감쇠시켜서 장용 코팅이 필요하지 않도록 보장한다. 상기 섭취 가능한 입자, 예를 들어 정제 또는 미니 정제는 바람직하게는 층상이 아니다 (non-layered). 이는 입자가 본질적으로 균일하며 어떠한 코팅도 함유하지 않는 것을 의미한다. 따라서 상기 입자는 다층 구조 (multi-layered)가 아니다. 바람직하게는, 상기 섭취 가능한 입자는 층상이 아닌, 코팅되지 않은 정제이다. 이는 소듐 바이카보네이트 염의 소장에서의 효율적인 방출을 보장하는데 유용하며, 이는 바이카보네이트 함량이 혈액으로 흡수될 수 있음을 의미한다. 전형적으로, 상기 섭취 가능한 입자내 소듐 바이카보네이트 함량은 섭취 후 3시간 내에, 바람직하게는 섭취 후 2시간 내에 완전히 용해된다. 용출률이 더 느려지면 (예를 들어, 4시간 이상), 대장내에 소듐 바이카보네이트가 방출되고, 이는 결국 바람직하지 않은 하부 GI 증상, 예컨대 설사와 관련된다.
- [0059] 상기 섭취 가능한 입자는 바람직하게는 크기가 $\leq 4.0 \text{ mm}$, 예컨대 $\leq 3.5 \text{ mm}$, 예컨대 $\leq 3.0 \text{ mm}$, 예컨대 $\leq 2.0 \text{ mm}$, 또는 심지어 $\leq 1.8 \text{ mm}$ 또는 $\leq 1.6 \text{ mm}$ 이다. 적합한 입자 크기는 예를 들어 $1.2 - 4.0 \text{ mm}$, 예를 들어 $1.2 - 3.0 \text{ mm}$, 예를 들어 $1.2 - 2.0 \text{ mm}$ 또는 $1.2 - 1.8 \text{ mm}$ 이다. 이러한 치수는 바이카보네이트의 영양 섭취가 충분하고 양호한 기호성을 보장한다. 5.0 mm 보다 큰 입자 크기, 예컨대 대형 캡슐 (large capsules)은 특히 운동선수의 수행능력을 위해 섭취하기가 더 어렵다.
- [0060] 상기 섭취 가능한 입자는 구형 (spheroid shaped)인 것이 바람직하다. 전형적으로, 상기 섭취 가능한 입자는 측면 높이 (side height)가 전체 두께보다 작은 곡률 (curvature)을 가질 수 있다. 상기 섭취 가능한 입자의 바람직한 형식에는 펠렛, 비드, 정제 및 과립을 포함한다. 특히 바람직한 형식은 정제 또는 미니 정제이다.
- [0061] 소정의 구체예에서, 다소 구형인 입자는 직경/두께 비율 (diameter/thickness ratio)이 3:2 내지 3:1, 또는 1:3 내지 2:3이다.
- [0062] 일 구체예에서, 상기 섭취 가능한 입자는 두께가 1.0 mm 초과 2.0 mm 이하이고 직경이 1.0 mm 초과 5.0 mm 이하이고, 예컨대 두께 $1.2 - 2.0 \text{ mm}$ 및 직경 $1.2 - 5.0 \text{ mm}$ 인 정제 또는 미니 정제이다. 상기 정제는 바람직하게는 두께 $\leq 1.8 \text{ mm}$, 예컨대 $\leq 1.6 \text{ mm}$, 바람직하게는 $\leq 1.5 \text{ mm}$ 이다. 이러한 치수는 양호한 기호성을 보장하고 동시에 정제가 유문 괄약근을 자유롭게 통과할 수 있으므로, 위 통과 시간이 짧아서 유익하다. 이로 인해 위 챔버내 NaHCO_3 의 용출 수준이 낮아져서, 잠재적인 GI 불쾌감이 유의미하게 감소한다. 상기 정제는 두께가 $> 1.0 \text{ mm}$, 가장 바람직하게는 $\geq 1.2 \text{ mm}$ 일 수 있다. 본원에서 더 얇은 입자 ($\leq 0.5 \text{ mm}$)는 위 챔버에서 더 빠른 용출 시간과 관련되어 있으며, 이는 결국 GI 불쾌감을 유발할 수 있다는 것이 입증되었다. 또한, 본원에서 크기가 $0.5 - 1.0 \text{ mm}$ 인 입자는 중등도 GI 증상과 관련이 있다는 것이 입증되었다. 상기 정제는 바람직하게는 직경이 $\leq 4.0 \text{ mm}$, 예컨대 $\leq 3.5 \text{ mm}$, 예컨대 $\leq 3.0 \text{ mm}$, 예컨대 $\leq 2.0 \text{ mm}$, 또는 심지어 $\leq 1.8 \text{ mm}$ 또는 $\leq 1.6 \text{ mm}$ 이다. 적합한 정제 직경은 예를 들어 $1.2 - 4.0 \text{ mm}$, 예를 들어 $1.2 - 3.0 \text{ mm}$, 예를 들어 $1.2 - 2.0 \text{ mm}$ 또는 $1.2 - 1.8 \text{ mm}$ 이다. 이러한 치수는 소듐 바이카보네이트의 영양 섭취가 충분하면서 양호한 기호성을 보장한다. 5.0 mm 보다 큰 정제 크기는 특히 운동선수의 수행능력을 위해 섭취하기가 더 어렵다.
- [0063] 상기 입자, 예를 들어 정제 또는 미니 정제는 비-붕해성 (non-disintegrating)인 것이 바람직하다. 상기 섭취 가능한 입자는 붕해되지 않기 때문에, 소듐 바이카보네이트는 경시적으로 입자 표면으로부터 연속적으로 용해되거나 또는 부식된다. 이는 잠재적인 GI 불쾌감을 감소시키고, 혈중 $[\text{HCO}_3^-]$ 및 pH의 목적하는 증가의 연장된 지속 기간을 제공한다.
- [0064] 상기 섭취 가능한 입자는 구강 또는 위에서 다량으로 용해되지 않는다. 이는 잠재적인 GI 불쾌감을 감소시킨다. 상기 입자가 위에서 상당히 오랜 시간 동안 존재하기 때문에, 구강에서보다 위에서 더 많은 소듐 바이카보네이트를 방출한다. 상기 섭취 가능한 입자로부터 소듐 바이카보네이트의 적절하게 지연된 방출은 점성 비히클, 예컨대 겔 또는 다른 점탄성 매질에 섭취 가능한 입자를 혼입시킴으로써 유리하게 달성될 수 있다.
- [0065] 상기 섭취 가능한 입자 중 소듐 바이카보네이트 함량은 소장을 떠나기 전에 완전히 용해되고, 이는 소듐 바이카보네이트 함량이 혈액으로 흡수될 수 있음을 의미한다. 전형적으로, 상기 섭취 가능한 입자 중 소듐 바이카보네이트 함량은 섭취 후 3시간 내에, 바람직하게는 섭취 후 2시간 내에 완전히 용해된다. 실시예에서 입증된 바와 같이, 이는 소듐 바이카보네이트가 혈액으로 흡수될 수 있도록 보장하므로 더 큰 캡슐과 비교하여 유리하다.

바람직하게는, 상기 섭취 가능한 입자의 섭취 후 최대 혈장 바이카보네이트 농도의 90%에 도달하는 시간 (T90% max)은 섭취 후 3시간 이내이다. 더 느린 용출 및 관련된 더 높은 T90% max, 예를 들어 4시간 초과는 대장에서 소듐 바이카보네이트의 방출을 초래하고, 이는 결국 바람직하지 않은 하부 GI 증상, 예컨대 설사와 관련이 있다. 상기 섭취 가능한 입자는 장용 코팅을 하지 않는 것이 바람직하며, 이는 용출 및 관련된 T90% max를 지연시키기 때문이다. 따라서, 상기 섭취 가능한 입자에는 코팅하지 않는 것이 바람직하다.

[0066] 상기 섭취 가능한 입자는 소듐 바이카보네이트 염에 추가하여, 부형제를 포함할 수 있으며, 이는 소듐 바이카보네이트 염과 함께 합하면 최대 100 %(w/w)가 된다. 따라서, 상기 섭취 가능한 입자는 결합제 (binder), 활택제 (lubricant) 및 유동화제 (glidant) 중 적어도 하나를 추가로 포함할 수 있다. 상기 섭취 가능한 입자는 또한 추가 부형제를 포함할 수 있다.

[0067] 소정의 구체예에서, 상기 섭취 가능한 입자는 결합제를 전형적으로 1-50 %(w/w), 예를 들어 1-30 %(w/w) 또는 1-15 %(w/w)의 양으로 추가로 포함한다. 상기 결합제 성분은 전술한 바와 같이 입자의 부식에 의한 소듐 바이카보네이트의 점진적인 방출 요건을 충족하도록 선택된다. 바람직한 결합제는 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 칼슘 카보네이트, 칼슘 포스페이트, 하이드록시프로필 셀룰로스 (HPC) 및 폴리사카라이드, 및 이의 조합으로부터 선택된다. 추가로 바람직한 결합제는 미세결정 셀룰로스 및 젤라틴으로, 이는 또한 상기 설명한 바와 같이 조합될 수 있다. 바람직한 폴리사카라이드 결합제는 고분자량 알기네이트, 펙틴, 트라가칸트검 및 아카시아검, 및 이의 조합, 예컨대 고분자량 알기네이트, 펙틴 및 아카시아검, 및 이의 조합으로부터 선택된다. 소정의 구체예에서, 상기 결합제는 칼슘 카보네이트 및 아카시아검, 및 이의 조합으로부터 선택된다. 일 바람직한 구체예에서, 상기 결합제는 HPC를 함유한다. HPC는 상기 입자에 양호한 기계적 안정성을 제공한다. 소정의 바람직한 구체예에서, 상기 결합제는 HPC이고; 예컨대 상기 섭취 가능한 입자의 1-30 %(w/w), 1-15 %(w/w) 또는 5-15 %(w/w)의 양이다. 소정의 구체예에서, 상기 결합제는 HPC 및 아카시아검, 및 이의 조합으로부터 선택된다.

[0068] 소정의 구체예에서, 상기 섭취 가능한 입자는 활택제를, 전형적으로 0.1-10 %(w/w), 예를 들어 1-5 %(w/w)의 양으로 추가로 포함한다. 바람직한 활택제는 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 및 이의 조합으로부터 선택된다. 소정의 구체예에서, 상기 활택제는 마그네슘 스테아레이트이다.

[0069] 소정의 구체예에서, 상기 섭취 가능한 입자는 유동화제를, 전형적으로 0.1-5 %(w/w), 예를 들어 1-3 %(w/w)의 양으로 추가로 포함한다. 바람직한 유동화제는 흙 실리카 (무수 콜로이드 실리카)이다.

[0070] 소정의 구체예에서, 상기 섭취 가능한 입자는 당 (sugars) 및 복합 탄수화물 (complex carbohydrates)로부터 선택된 추가 부형제를, 전형적으로 1-50 %(w/w), 예를 들어 1-40 %(w/w), 예를 들어 1-30 %(w/w), 예를 들어 1-20 %(w/w), 예를 들어 1-10 %(w/w)의 양으로 추가로 포함한다. 바람직한 당은 글루코스, 프럭토스, 수크로스 및 이소말토스로부터 선택되며, 전형적으로 1-50 %(w/w), 예를 들어 1-40 %(w/w), 예를 들어 1-30 %(w/w), 예를 들어 1-20 %(w/w), 예를 들어 1-10 %(w/w)의 양이다. 바람직한 복합 탄수화물은 말토덱스트린, 건조 글루코스 시럽 및 건조 프럭토스 시럽으로부터 선택되며, 전형적으로 1-50 %(w/w), 예를 들어 1-40 %(w/w), 예를 들어 1-30 %(w/w), 예를 들어 1-20 %(w/w), 예를 들어 1-10 %(w/w)의 양이다.

[0071] 상기 섭취 가능한 입자는 바람직하게는 하기 조성들 중 하나를 가질 수 있다 (총합은 최대 100 wt%):

[0072] (A) 소듐 바이카보네이트 75 - 85 wt%; 칼슘 카보네이트 5 - 10 wt%; 하이드록시프로필 셀룰로스 5 - 10 wt%; 말토덱스트린 0.1 - 1.0 wt%; 아카시아검 1 - 3 wt%; 마그네슘 스테아레이트 1 - 3 wt%; 및 무수 콜로이드 실리카 0.1 - 1.0 wt%.

[0073] (B) 소듐 바이카보네이트 82 - 92 wt%; 하이드록시프로필 셀룰로스 5 - 15 wt%; 마그네슘 스테아레이트 1 - 3 wt%; 및 무수 콜로이드 실리카 0.1 - 1.0 %.

[0074] (C) 소듐 바이카보네이트 80 - 90 wt%; 칼슘 포스페이트 5 - 15 wt%; 아카시아검 1 - 5 wt%; 마그네슘 스테아레이트 1 - 3 wt%; 및 무수 콜로이드 실리카 0.1 - 1.0 wt%.

[0075] 바람직하게는, 상기 조성물은 직경이 1.2 - 5.0 mm의 범위이고 두께가 1.2 - 2.0 mm의 범위인 미니 정제로 제제화된다.

[0076] 상기 영양 보충제 조성물은 섭취 가능한 입자가 수성 매질에 분산된 현탁액이다. 상기 섭취 가능한 입자는 바람직하게는 수성 매질에 현탁되어 섭취를 용이하게 하고 기호성을 개선한다. 상기 수성 매질은 예를 들어 점성 용액 또는 콜로이드 현탁액일 수 있다.

[0077] 상기 섭취 가능한 입자는 바람직하게는 섭취하기 직전에 수성 매질에 새롭게 분산시켜서, 섭취하기 전에 소듐

바이카보네이트가 원치 않게 용출되는 것을 방지한다. 생성된 현탁액은 바람직하게는 제조 후 15분 내에 섭취해야 한다. 소듐 바이카보네이트의 방출량은 섭취하기 전에는 가능한 낮아야 하며, 바람직하게는 섭취한 전체 양의 20% 미만, 예컨대 섭취한 전체 양의 15% 미만이어야 한다.

[0078] 수성 매질은 섭취를 용이하게 하고 기호성을 개선하기 위해 점성 수성 매질, 예컨대 점성 수성 액체, 예컨대 점성 수성 용액인 것이 바람직하다. 바람직하게는, 점성 수성 매질은 점탄성 매질이다. 바람직한 점탄성 매질은 겔이다. 점성 수성 매질은 또한 점성 액체일 수 있다. 소듐 바이카보네이트는 밀도가 높기 때문에, 이의 높은 양, 최대 85% 또는 심지어 초과를 함유하는 섭취 가능한 입자는 또한 고밀도를 가질 것이다. 이러한 입자가 물에 분산되는 경우, 이들은 용기 바닥으로 빠르게 침강할 것이다. 매질의 점도는 점성 매질에 분산되는 경우 분산액이 섭취될 때까지 섭취 가능한 입자가 침강되는 것을 방지할 수 있을 만큼 충분히 높아야 한다. 교반되지 않은 점성 수성 매질내 단일 섭취 가능한 입자의 침강 속도는 70 mm/min 미만, 예컨대 20 mm/min 미만, 예컨대 10 mm/min 미만인 것이 바람직하다. 실시예 2에서와 같이, 중간 점도의 매질 중 미니정제의 침강 속도는 약 60 mm/min이고, 실시예 8을 참조한다. 교반되지 않은 점성 수성 매질내 단일 섭취 가능한 입자의 침강 속도는 5 mm/min 미만, 바람직하게는 2 mm/min 미만, 더 바람직하게는 1 mm/min 미만인 것이 특히 바람직하다. 실시예 1에서와 같이, 점성 매질 중 미니정제의 침강 속도는 0.5 mm/min 미만이고, 실시예 8을 참조한다. 또한, 본원에서는 점도가 높은 비히클을 사용하면 섭취 후 처음 90분 동안 소듐 바이카보네이트의 흡수가 더 빨라지는 것을 입증하였고 (도 3), 이는 아마도 입자의 위 배출 (gastric emptying)이 더 빨라지기 때문일 수 있다. 또한, 점성 비히클은 조성물의 기호성을 개선하고, 입자를 쉽게 섭취하고 용기에 남지 않도록 보장한다. 점성 비히클의 또 다른 이점은 예를 들어 섭취하는 경우 비히클의 혼합 속도를 늦추어서, 영양 보충제 조성물의 정제가 부식되는 속도를 감소시킨다는 점이다.

[0079] 임의의 특정한 이론에 제한되지 않고, 점성 매질은 염산이 배출되는 위벽의 고도로 산성인 환경에 입자가 직접 노출되는 것을 방지하는 것으로 사료된다. 이는 입자의 완전성 (integrity)을 보호할 수 있고 다르게 발생할 수 있는 위장 문제를 예방하거나 또는 감소시키는 것으로 여겨진다.

[0080] 본 발명의 영양 보충제 조성물 중 섭취 가능한 소듐 바이카보네이트 입자 및 점성 수성 매질의 상호작용 조합 (interactive combination)은 운동-유발 산증을 포함한 산증을 놀랍도록 효율적인 방식으로 예방하며; 상기 섭취 가능한 입자의 크기는 기호성 개선 및 GI 부작용의 유의미한 감소와 함께 섭취를 용이하게 한다. 점성 수성 매질은 입자를 매질 중에 분산을 유지시켜서 충분한 양의 소듐 바이카보네이트의 섭취를 용이하게 할뿐만 아니라, 섭취 전 및 위내에서 입자로부터 소듐 바이카보네이트의 방출을 지연시킨다. 점성 수성 매질은 조성물이 소장에도달하여 효과적으로 흡수될 때까지 섭취된 미니정제로부터 소듐 바이카보네이트의 방출을 지연시키는 것으로 간주된다.

[0081] 영양 보충제 조성물의 유리한 일 구체예에서, 점성 수성 매질은 점탄성 매질, 바람직하게는 겔 형태이다. 미니정제는 조합된 제품을 섭취하기 전에 점탄성 매질에 분산된다. 바람직하게는, 점탄성 매질은 겔, 예컨대 점탄성 특성을 갖는 수성 반고체 겔이다. 점탄성 매질은 침강을 방지하고 입자의 섭취를 용이하게 한다. 점탄성 비히클의 또 다른 이점은 예를 들어 섭취하는 경우 매질의 혼합 속도를 늦추어서, 영양 보충제 조성물의 정제가 부식되는 속도를 감소시킨다는 점이다. 실시예 7에서 입증된 바와 같이, 점탄성 비히클은 조성물이 섭취될 때까지 미니정제로부터 NaHCO_3 의 방출을 실질적으로 지연시키는데 유용한 것으로 간주된다.

[0082] 점탄성 매질의 한 가지 특징은 전단-담화 특성 또는 의사소성 (pseudoplastic properties)을 갖는다는 것이다. 점성은 있지만 점탄성이 없는 매질과 비교하여, 점탄성 매질은 휴지 (rest) 상태에서는 점성이 있지만, 삼킬 때와 같이 빠르게 유동하거나 또는 교반하는 경우 점성이 떨어진다.

[0083] 실시예 9 및 도 7을 참조하면, 점도는 예를 들어, 평형 평면 기하 (parallel plate geometry) (플레이트 직경 (plate diameter) 50 mm, 갭 (gap) 100 μm)를 사용하여 전단율 제어된 레오미터 (shear rate controlled rheometer, Model 302, Anton Paar, Germany)를 사용하여 20°C에서 결정할 수 있다. 이러한 설정에서, 물 (water)의 점도는 전단율 0 - 100 s^{-1} 에서 1 $\text{mPa} \cdot \text{s}$ 로 거의 일정하다. 의심의 여지를 없애기 위해, 본원에 정의된 점성 수성 매질은 물보다 훨씬 더 점성이 높다. 본원에 정의된 점성 수성 매질은 전단율 0 - 100 s^{-1} , 예컨대 40 s^{-1} 에서 전형적으로 적어도 50 $\text{mPa} \cdot \text{s}$, 예컨대 적어도 100 $\text{mPa} \cdot \text{s}$ 의 점도를 나타낸다. 바람직하게는, 본원에 정의된 수성 매질은 전단율 0 - 100 s^{-1} , 예컨대 40 s^{-1} 에서 적어도 300 $\text{mPa} \cdot \text{s}$, 예컨대 적어도 500 $\text{mPa} \cdot \text{s}$ 의 점도를 나타낸다. 점성 특성에 추가하여, 본원에 정의된 점탄성 매질은 전단율 20 - 100 s^{-1} 에서보다 전

단율 $0 - 10 \text{ s}^{-1}$ 에서 전형적으로 유의미하게 더 높은 점도를 나타낸다. 본원에 정의된 점탄성 매질은 전형적으로 전단율 5 s^{-1} 에서의 점도가 전단율 40 s^{-1} 에서의 점도의 적어도 2배인 것을 나타낸다. 상기 특정 값은 이러한 특정 설정과 관련이 있지만, 당업자는 실시예 9를 참조하여 다른 실험 설정에서 점도 및 점탄성에 대한 해당 값을 용이하게 결정할 수 있다. 의심을 피하기 위해, 결정된 점도 값은 섭취 가능한 입자와 조합하기 전의 점성 수성 매질을 지칭하며, 이러한 특성은 이 실험 설정을 사용하여 결정될 수 있다.

[0084] 상기 점탄성 매질 (비히클)은 예를 들어 섭취하는 경우 매질의 혼합 속도를 늦추어서, 영양 보충제 조성물의 정체가 부식되는 속도를 감소시킨다는 점에서 유리하다. 물과 접촉하면, 바이카보네이트가 미니정제로부터 제어된 방식으로 방출될 것이다. 미니정제가 점탄성 매질로 둘러싸여 있는 경우, 물이 정제에 가깝게 정제되어 있기 때문에 점도가 낮은 액체에서보다 더 느리게 방출될 것이다. 위에서, 상기 점탄성 매질은 또한 위액에 대한 장벽으로서 어느 정도 역할을 한다.

[0085] 일반적으로, 겔은 분산상이 분산 매질과 조합되어 점성 및 탄성 특성을 모두 갖는 (탄성 특성이 우세한) 반고체 물질을 생성하는 콜로이드로서 설명될 수 있다. 점탄성 특성은 변형률 (γ , 무차원) 및 응력 (τ , N/m^2) 간의 위상 변이 (phase shift)를 측정하는 진동 테스트로 설명될 수 있다. 45° 내지 90° 의 위상 변이의 경우, 유체 특성이 우세하고, 0° 내지 45° 의 위상 변이의 경우, 겔의 전형적인 탄성 특성이 우세하다. 복소 전단 탄성률 (complex shear modulus)은 수직 성분 G' (탄성 에너지의 저장, 저장 탄성률) 및 G'' (점성 소산에 의한 에너지 손실, 손실 탄성률)을 갖는 벡터 G 로서 설명될 수 있다. 따라서, 겔은 G' 가 G'' 보다 더 큰 것을 특징으로 한다. G' (물질의 고체-유사 반응 부분과 관련된 저장 탄성률)가 G'' (물질의 액체-유사 반응과 관련된 손실 탄성률)보다 더 높아지면 시스템은 해당 주파수에서 겔과 유사하다.

[0086] 겔화 생성물은 상대적으로 연질이고 씹임 텍스처 (chewy texture)를 갖는 것을 특징으로 한다. 전형적인 겔화 생성물에는 젤라틴 기반 제품뿐만 아니라 특정 타입의 카라기난, 알기네이트, 전분, 아가로스, β -글루칸, 젤란검, 펙틴 또는 셀룰로스 화합물을 기반으로 하는 제품을 포함한다. 일반적으로, 겔은 분산상이 분산 매질과 조합되어 반고체 물질, 예를 들어 젤리 (jelly)를 생성하는 콜로이드로서 설명될 수 있다.

[0087] 겔에서, 상기 겔 구조는 이의 밀도가 높음에도 불구하고 정체가 침강/침하되는 것을 방지할 것이다. 이는 또한 영양 보충제 조성물에 대한 인지되는 기호성의 개선에 기여한다. 이로써 상기 겔은 또한 미니정제의 섭취를 용이하게 할 것이다.

[0088] 의심을 피하기 위해, 소듐 바이카보네이트를 포함하는 섭취 가능한 입자는 겔 시스템의 분산상을 구성하지 않는다. 소듐 바이카보네이트를 포함하는 섭취 가능한 입자 자체가 겔에 분산된다. 상기 겔은 또한 분산상 (소듐 바이카보네이트를 포함하는 섭취 가능한 입자가 아님)이 분산 매질과 조합되어 반고체 물질을 생성하는 콜로이드로서 설명될 수 있다.

[0089] 소정의 구체예에서, 점성 수성 매질은 증점제로서 물에 용해된 하나 이상의 천연 폴리머를 포함한다. 바람직한 천연 폴리머는 폴리사카라이드, 예컨대 천연 및 변성 전분, 크산탄검, 구아검, 카라기난, 알기네이트, 펙틴 및 이의 조합으로부터 선택된다. 변성 전분은 우수한 안정성으로 매질에 점탄성 특성을 제공한다. 바람직한 변성 전분은 매우 유용한 점탄성 특성을 획득하기 위해 아세틸화 이전분 아디페이트 (acetylated distarch adipate)를 바람직하게는 점성 수성 매질의 2 wt% 초과, 예컨대 3 wt% 초과의 양으로 존재한다. 높은 기호성을 위해서, 전분 및 더 적은 양의 더 강력한 증점제, 예컨대 크산탄검의 조합이 유리하다. 바람직한 천연 폴리머는 하기의 조합이다:

[0090] (a) 천연 또는 변성 전분; 및

[0091] (b) 크산탄검 또는 구아검;

[0092] (a):(b)의 상대 중량 비율 99:1 내지 90:10.

[0093] 바람직한 일 구체예에서, 상기 점성 수성 매질은 천연 폴리머로서 전분 또는 변성 전분, 바람직하게는 변성 전분을 포함한다. 이들은 아밀라제의 공격을 받아서, 겔을 약화시키고, 이는 미니정제로부터 소듐 바이카보네이트의 소장에서의 방출을 촉진할 것이다. 바이카보네이트 방출을 촉진하고, 미니정제가 결장에 도달하기 전에 방출을 완료할 것으로 예상된다.

[0094] 일부 구체예에서, 상기 점성 수성 매질은 물에 용해된 하나 이상의 당 또는 복합 탄수화물을 포함한다. 바람직한 당은 글루코스, 프럭토스, 수크로스 및 이소말톨로스로부터 선택된다. 바람직한 복합 탄수화물은 전분, 말

토덱스트린, 글루코스 시럽 및 프럭토스 시럽으로부터 선택된다.

- [0095] 상기 점성 수성 매질은 바람직하게는 하기 조성 중 하나를 가질 수 있다 (물을 사용하여 100 wt%로 균형을 맞춤):
- [0096] (A) 4 - 12 wt%의 말토덱스트린; 3 - 10 wt%의 프럭토스; 2 - 7 wt%의 아세틸화 이전분 아디페이트; 및 0.1 - 1.0 wt%의 크산탄검.
- [0097] (B) 6 - 14 wt%의 말토덱스트린, 2 - 5 wt%의 프럭토스, 1 - 3 wt%의 아세틸화 이전분 아디페이트 및 0.1 - 1.0 wt%의 크산탄검.
- [0098] 영양 보충제 조성물의 일부 구체예에서, 1회 제공량 (one serving)으로 섭취 가능한 입자 내에 소듐 바이카보네이트 염의 전체 양은 10 g 초과, 바람직하게는 15 g 초과이다. 영양 보충제 조성물의 일부 구체예에서, 1회 제공량으로 섭취 가능한 입자 내에 소듐 바이카보네이트 염의 전체 양은 50 g 미만, 바람직하게는 40 g 미만, 더 바람직하게는 30 g 미만이다.
- [0099] 일 구체예에서, 상기 영양 보충제 조성물은 수성 매질에 분산된 섭취 가능한 입자를 포함하는 현탁액이다. 상기 입자는 크기가 1.2 - 5.0 mm이고, 적어도 하나의 치수의 두께는 1.2 - 2.0 mm이다. 상기 입자는 소듐 바이카보네이트 염을 65 % (w/w) 초과로 함유한다. 섭취 가능한 입자는 섭취를 용이하게 하고 기호성을 개선하기 위해, 물에 용해된 말토덱스트린 및 당 예컨대 프럭토스를 함유하는 점성 매질에 현탁된다.
- [0100] 또한, 영양 보충제 조성물을 제조하기 위한 키트가 제공되며, 상기 키트는 본원에 정의된 섭취 가능한 입자; 및 본원에 정의된 수성 매질을 포함한다. 상기 키트는 수성 매질에 분산된 섭취 가능한 입자를 포함하는 현탁액으로서 영양 보충제 조성물을 제조하는데 유용하다. 생성된 영양 보충제 조성물은 고강도 운동 수행능력을 개선하는데 유용하다. 일부 구체예에서, 1회 제공량으로 섭취 가능한 입자 내에 소듐 바이카보네이트 염의 전체 양은 10 g 초과, 바람직하게는 15 g 초과이다. 영양 보충제 조성물의 일부 구체예에서, 1회 제공량으로 섭취 가능한 입자 내에 소듐 바이카보네이트 염의 전체 양은 50 g 미만, 바람직하게는 40 g 미만, 더 바람직하게는 30 g 미만이다.
- [0101] 추가의 일 양상에 따르면, 상기 섭취 가능한 입자는 고강도 운동 수행능력을 개선하기 위한 영양 보충제 조성물에 유용하다. 구체적으로, 상기 섭취 가능한 입자는 고강도 운동 수행능력을 개선하기 위해 본원에 개시된 영양 보충제 조성물에 유용하다.
- [0102] 또한, 상기 섭취 가능한 입자를 포함하는 영양 보충제 조성물 및 키트는 운동-유발 산증 및/또는 산혈증을 예방, 경감 또는 완화하는데 유용하다는 것이 인식된다. 상기 섭취 가능한 입자는 운동-유발 산증 및/또는 산혈증을 예방, 경감 또는 완화하는데 유용하다. 소듐 바이카보네이트를 보충하면 운동-유발 산증, 즉 운동으로 인한 신체의 산-염기 균형의 불균형을 예방, 경감 또는 완화하는데 유용할 수 있다. 운동-유발 산증은 산혈증으로 이어질 수 있으며, 이는 동맥혈 pH가 7.35 미만인 것으로 정의된다. 소듐 바이카보네이트를 보충하면 또한 운동-유발 산혈증을 예방, 경감 또는 완화하는데 유용할 수 있다.
- [0103] 추가의 일 양상에 따르면, 고강도 운동 수행능력을 개선하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 섭취 가능한 입자를 포함하는 영양 보충제 조성물을 섭취하는 단계를 포함한다. 구체적으로, 상기 영양 보충제 조성물은 본원에 정의된 바와 같다. 바람직하게는, 상기 영양 보충제 조성물은 섭취 직전, 예를 들어 섭취하기 전 5분 내에 섭취 가능한 입자 및 수성 매질을 혼합함으로써 새롭게 제조한다. 이는 입자가 섭취 시에 필수적으로 온전하고 비-용해된 상태인 것을 보장한다.
- [0104] 대상체에서 운동-유발 산증 및/또는 산혈증을 예방, 경감 또는 완화하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 섭취 가능한 입자를 포함하는 영양 보충제 조성물을 섭취하는 단계를 포함한다. 전형적으로 체질량 1 kg당 바이카보네이트 염 0.10 - 0.40 g; 바람직하게는 체질량 1 kg당 바이카보네이트 염 0.20 - 0.35 g; 바람직하게는 체질량 1 kg당 바이카보네이트 염 0.25 - 0.30 g의 전체 양을 함유하는 섭취 가능한 입자가 섭취된다.
- [0105] 본원에 정의된 바와 같은 바람직한 용도 또는 방법에서, 체질량 1 kg당 소듐 바이카보네이트 염 0.10 - 0.40 g; 바람직하게는 체질량 1 kg당 소듐 바이카보네이트 염 0.20 - 0.35 g; 바람직하게는 체질량 1 kg당 소듐 바이카보네이트 염 0.25 - 0.30 g의 전체 양을 함유하는 섭취 가능한 입자가 섭취된다. 혈중 바이카보네이트 농도를 적어도 5 mmol/l, 예컨대 적어도 6 mmol/l로의 증가를 달성하기 위해 충분한 양의 소듐 바이카보네이트를 섭취하는 것이 바람직하다. 그러나, 상황에 따라 혈중 바이카보네이트 농도를 1 mmol/l, 2 mmol/l, 3 mmol/l 또는 4 mmol/l로 증가시키는 것이 유용할 수 있다는 것을 이미 알고 있다.

- [0106] 추가의 일 양상에 따르면, 상기 섭취 가능한 입자를 포함하는 조성물 및 키트는 또한 대사성 산증 및/또는 산혈증, 즉 신체의 산-염기 균형의 불균형을 특징으로 하는 의학적 병태를 치료하는데 유용하다. 이는 상기 조성물이 약학 조성물인 것을 의미한다. 대사성 산증은 산혈증으로 이어질 수 있으며, 이는 동맥혈 pH가 7.35 미만인 것으로 정의된다. 임상적으로, 대사성 산증은 산 생성의 증가, 바이카보네이트의 손실, 또는 신장이 과도한 산을 배출하는 능력의 감소로 인해 발생할 수 있다.
- [0107] 몇 분 내지 며칠 동안 지속되는 급성 대사성 산증은 종종 심각한 질병 또는 입원 중에 발생하며, 일반적으로 신체가 과도한 양의 유기산 (케토산 또는 락트산)을 생성하는 경우 발생한다. 몇 주 내지 몇 년 동안 지속되는 만성 대사성 산증의 상태는 신장 기능 손상 (만성 신장 질환) 및/또는 바이카보네이트 소모로 인해 발생할 수 있다. 급성 대사성 산증과 만성 대사성 산증의 유해 효과는 또한 상이하며, 급성 대사성 산증은 병원 환경에서 심혈관계에 영향을 미치고, 만성 대사성 산증은 근육, 뼈, 신장 및 심혈관 건강에 영향을 미친다.
- [0108] 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 대사성 산증 및/또는 산혈증을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 섭취 가능한 입자를 포함하는 조성물을 약학적으로 유효한 양으로 섭취하는 단계를 포함한다. 영양 보충제 조성물 및 키트는 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 대사성 산증 및/또는 산혈증을 치료하는 방법에 유용하며, 상기 방법은 섭취 가능한 입자를 포함하는 조성물을 약학적으로 유효한 양으로 섭취하는 단계를 포함한다. 상기 대사성 산증 및/또는 산혈증은 만성 신장 질환으로 인해 발생할 수 있다. 전형적으로 체질량 1 kg당 바이카보네이트 염 0.01 - 0.10 g; 바람직하게는 체질량 1 kg당 바이카보네이트 염 0.02 - 0.07 g; 바람직하게는 체질량 1 kg당 바이카보네이트 염 0.02 - 0.04 g의 전체 양을 함유하는 섭취 가능한 입자가 섭취된다. 바람직한 구체예에서, 이는 일일 복용량 (daily dose)에 해당한다. 일부 구체예에서, 섭취 가능한 입자 내에 소듐 바이카보네이트 염의 일일 양 (daily amount)은 1 g 초과, 바람직하게는 2 g 초과이다. 상기 조성물의 일부 구체예에서, 섭취 가능한 입자 내에 소듐 바이카보네이트 염의 일일 양은 5 g 미만, 바람직하게는 4 g 미만, 더 바람직하게는 3 g 미만, 예컨대 일일 2-5 g, 3-5 g 또는 2-3 g이다. 전체 일일 복용량은 한 번에 섭취하는 것이 바람직하며, 본원에 개시된 조성물은 위장 문제와 관련된 위험을 감소시킨다.
- [0109] 상기 섭취 가능한 입자는 또한 대사성 산증 및/또는 산혈증을 치료하는데 그 자체로서 유용하다. 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 대사성 산증 및/또는 산혈증을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 섭취 가능한 입자의 약학적으로 유효한 양을 섭취하는 단계를 포함한다. 상기 섭취 가능한 입자는 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 대사성 산증 및/또는 산혈증을 치료하는 방법에 유용하며, 상기 방법은 섭취 가능한 입자의 약학적으로 유효한 양을 섭취하는 단계를 포함한다. 상기 대사성 산증 및/또는 산혈증은 만성 신장 질환으로 인해 발생할 수 있다. 전형적으로 체질량 1 kg당 바이카보네이트 염 0.01 - 0.10 g; 바람직하게는 체질량 1 kg당 바이카보네이트 염 0.02 - 0.07 g; 바람직하게는 체질량 1 kg당 바이카보네이트 염 0.02 - 0.04 g의 전체 양을 함유하는 섭취 가능한 입자가 섭취된다. 바람직한 구체예에서, 이는 일일 복용량에 해당한다. 일부 구체예에서, 섭취 가능한 입자 내에 소듐 바이카보네이트 염의 일일 양은 1 g 초과, 바람직하게는 2 g 초과이다. 상기 조성물의 일부 구체예에서, 섭취 가능한 입자 내에 소듐 바이카보네이트 염의 일일 양은 5 g 미만, 바람직하게는 4 g 미만, 더 바람직하게는 3 g 미만, 예컨대 일일 2-5 g, 3-5 g 또는 2-3 g이다. 전체 일일 복용량은 한 번에 섭취하는 것이 바람직하며, 본원에 개시된 섭취 가능한 입자는 위장 문제와 관련된 위험을 감소시킨다.
- [0110] 본 발명은 하기 비-제한적인 실시예에 의해 추가로 예시될 것이다.
- [0111] 실시예
- [0112] 실시예 1
- [0113] 직경 3.0 mm, 높이 1.5 mm, 평균 중량 18 mg의 미니정제를 하기 조성으로 제조하였다: NaHCO₃ 85 wt%, 칼슘 포스페이트 10 wt%, 아카시아검 2.5 wt%, 마그네슘 스테아레이트 2 wt% 및 무수 콜로이드 실리카 0.5 wt%. 성분들을 Turbula 믹서에서 혼합하였다. 힘 공급장치 (force feeder)가 장착된 Fette 52i 회전식 프레스 (Fette 52i rotary press)를 사용하여 정제를 압축하였다.
- [0114] 참가자들은 소듐 바이카보네이트 미니정제 및 비히클을 섭취하기 적어도 3시간 전에 아침 식사를 하였다. 점성 비히클은 22 g의 말토덱스트린, 16 g의 프럭토스, 12 g의 아세틸화 이전분 아디페이트, 및 0.4 g의 크산탄검을 블렌딩하고, 이 혼합물을 300 g의 물과 혼합하여 제조하였다. 혼합물은 혼합 10분 후에 사용할 준비가 되었다. 체중 1 키로 (kilo)당 소듐 바이카보네이트 0.3 g에 해당하는 소듐 바이카보네이트 미니정제를 혼합물에 추가하고, 모두 5분 내에 섭취하였다.
- [0115] 동맥화 모세혈 (arterialized capillary blood) 샘플을 섭취 전, 및 섭취 후 8시간까지 30, 60 또는 120분 간

격으로 수집하였다. 혈액 샘플을 혈액 가스 분석기 (blood gas analyzer)로 즉시 분석하였다.

[0116] 도 1은 체중 1 킬로그램 NaHCO_3 0.30 g에 해당하는 미니정제를 점성 음료 350 g과 함께 섭취하기 전 및 후에 측정 한 혈장 표준 바이카보네이트 농도 (평균 $\pm$ S.D., $n=4$)를 보여준다.

[0117] 피크 바이카보네이트 농도 (peak bicarbonate concentration)의 적어도 90%가 120분에 도달하였다. $t=0$ 으로부터 최대 증가는 약 7 mmol/l이었다.

[0118] 실시예 2.

[0119] 실시예 1에서와 같은 미니정제를 사용하였다.

[0120] 참가자는 소듐 바이카보네이트 미니정제 및 비히클을 섭취하기 적어도 3시간 전에 아침 식사를 하였다. 점성 비히클은 33 g의 말토덱스트린, 11 g의 프럭토스, 5.4 g의 아세틸화 이전분 아디페이트 및 0.6 g의 크산탄검을 블렌딩하고, 이 혼합물을 300 g의 물과 혼합하여 제조하였다 (중간 점도). 체중 1 킬로그램 소듐 바이카보네이트 0.3 g에 해당하는 소듐 바이카보네이트 미니정제를 혼합물에 부가하고, 모두 5분 내에 섭취하였다. 60분에 아몬드 버터를 곁들인 떡 (rice cakes) 2개와 300 g의 물에 용해된 26 g의 말토덱스트린 및 13 g의 프럭토스를 함유하는 음료로 구성된 가벼운 식사를 하였다.

[0121] 실험 2일 중 1일 (도 2에서 점선)에는 소듐 바이카보네이트 섭취 후 각각 약 3, 5 및 7시간에 시작하는, 3회의 20분 고강도 인터벌 트레이닝 (high intensity interval training: HIIT) 운동을 수행하였다. 동맥화 모세혈 샘플을 섭취 전 및 섭취 후 약 8.5시간까지 수집하였다.

[0122] 도 2는 체중 1 킬로그램 NaHCO_3 0.30 g에 해당하는 미니정제를 점성 음료 (중간 점도) 350 g과 함께 섭취하기 전 및 후에 측정 한 혈장 표준 바이카보네이트 농도를 보여준다.

[0123] 실선: 휴식 또는 저강도 운동 (걷기) 조건.

[0124] 점선: 휴식 및 저강도 운동 다음에, 각각 약 180분, 300분 및 420분에 혈액 샘플링 후에 시작하는, 3회의 20분 고강도 인터벌 트레이닝 (HIIT) 세션을 수행함.

[0125] 혈장 바이카보네이트는 휴식/저강도 운동 조건에서의 혈장 바이카보네이트 수준과 비교하여, HIIT 세션에 의해 낮아졌지만, 다음 HIIT 세션 전 및 시험 종료 시에 회복되었다 (도 2).

[0126] 실시예 3

[0127] 실시예 1 및 2에서와 같은 미니정제를 실시예 1에서와 같은 고점도 비히클, 또는 실시예 2에서와 같은 중간 점도를 갖는 비히클과 조합하여 사용하였다. 체중 1 kg당 소듐 바이카보네이트 0.30 g에 해당하는 미니정제를 함유하는 혼합물을 표준 아침 식사 후 2.5-3.5시간에 섭취하였다. 동맥화 모세혈에서의 표준 바이카보네이트 수준을 섭취 직전 및 직후에 모니터링하였다.

[0128] 도 3은 고점도 비히클 (실선 B 및 C) 또는 중간 점도 비히클 (점선 A)과 조합된 미니정제로부터 바이카보네이트의 흡수를 보여준다. 샘플 A 및 B에서는 60분에 가벼운 식사를 하였다. 샘플 C에서는 가벼운 식사를 하지 않았다.

[0129] 도 3에서 볼 수 있는 바와 같이, 섭취 직전 및 직후에 모니터링한 동맥화 모세혈에서의 표준 바이카보네이트 수준은 고점도 비히클 (B 및 C)을 사용하여 섭취 후 처음 120분 동안 아마도 위 배출이 더 빨라졌기 때문에 바이카보네이트의 흡수가 더 빨라진 것으로 나타났다. 60분에 섭취한 가벼운 식사 (아몬드 버터를 곁들인 떡 2개와 300 g의 물에 용해된 26 g의 말토덱스트린 및 13 g의 프럭토스를 함유하는 음료로 구성됨)는 이후 90-120분 동안 바이카보네이트의 흡수에 영향을 주었다 (A 및 B).

[0130] 실시예 4

[0131] 비히클과 각각 조합된 상이한 소듐 바이카보네이트 제제를 1-4가지 경우에 대해 2-6명의 대상체가 섭취하였다. 섭취 후 0-6시간 동안 인지된 상부 및 하부 위장관 증상 뿐만 아니라 인지된 기호성을 기록하였다. 모세혈에서의 표준 바이카보네이트 농도를 섭취 전 및 섭취 후 최대 적어도 210분까지 모니터링하였다. 그 결과를 표 1에 요약하였다. 단일 실험으로부터 바이카보네이트 수준의 예를 도 4에 제공한다.

[0132] 도 4는 하기를 섭취한 후에 측정된, 2명의 상이한 대상체에서의 혈장 바이카보네이트 수준을 보여준다:

- [0133] A: 33 g의 말토덱스트린 및 17 g의 수크로스를 함유하는, 480 mL의 물에 용해된 소듐 바이카보네이트;
- [0134] B: 섭취 직전에 실시예 1에서와 같은 비히클과 혼합된 소듐 바이카보네이트 분말 (<0.3 mm);
- [0135] D1 및 D2: 실시예 1에서와 같은 소듐 바이카보네이트 미니정제 및 점성 부형제를 사용한 2가지 동일한 실험.
- [0136] 표 1
- [0137] 상이한 바이카보네이트 및 비히클 제제의 섭취 후에 인지된 기호성 및 GI 증상 및 최대 혈장 바이카보네이트 농도의 90%에 도달하는 시간 (T90% max).
- [0138] A: 저점도 비히클 (수크로스 33 g, 말토덱스트린 17 g, 물 480 ml)에 용해된 소듐 바이카보네이트.
- [0139] B: 섭취 직전에 고점도 비히클에 부가된 소듐 바이카보네이트 분말.
- [0140] C: 소듐 바이카보네이트 과립.
- [0141] D 및 E: 85%의 소듐 바이카보네이트를 함유하는, 실시예 1-3에서와 같은 미니정제.
- [0142] F: 소듐 바이카보네이트가 칼슘 카보네이트 (50%) 및 말토덱스트린 (35%)으로 대체된 플라시보 미니정제 (placebo minitabets).
- [0143] G: 칼슘 포스페이트 및 아카시아검이 10 wt%의 PVP로 대체되고, 소듐 바이카보네이트 함량이 87.5 wt%인, 실시예 1-3에서와 같은 미니정제.
- [0144] H: Eudragit[®] L30D55의 장용 코팅이 있는, G에서와 같은 미니정제.
- [0145] I: 1.2 g의 소듐 바이카보네이트 분말 (<0.3 mm)이 충전된, 하이프로멜로스 캡슐, 크기 00E.
- [0146] 실시예 1에 기재된 바와 같은 고점도 비히클.
- [0147] 실시예 2에 기재된 바와 같은 중간 점도 비히클.
- [0148] 기호성: 1 = 매우 낮음, 5 = 매우 높음.
- [0149] 상부 및 하부 GI 증상: 1 = 증상 없음, 4-5= 심각한 증상.

표 1

[0150]

	바이카보네이트 공급원	치수 (mm)	비히클 점도	기호성	상부 GI 증상	하부 GI 증상	T90% max (h)	대상체의 수 x 경우의 수
A	용해된 NaHCO ₃	n.a.	낮음	1	3	2	1.5-2.0	n=2x1
B	NaHCO ₃ 분말	<0.3	높음	2	2-3	2	1.5-2.0	n=2x1
C	NaHCO ₃ 입자	0.5-1.0	높음	3	2-3	3-4	2.5	n=2x1
D	18 mg 미니정제	1.5 x 3.0	높음	4	1	1	2.0-2.5	n=6x1, 2x4
E	18 mg 미니정제	1.5 x 3.0	중간	3-4	1	1	2.0-2.5	n=2x4
F	18 mg 플라시보 미니정제	1.5 x 3.0	높음	4	1	1	n.a.	n=2x4
G	24 mg 미니정제	2.3 x 3.0	높음	3	1	1	1.5-2.5	n=2x2
H	27 mg 장용 미니정제	2.3 x 3.0	높음	3	1	3-4	≥4.0	n=2x1
I	1.2 g 캡슐	8 x 25	낮음	2-3	2	1-2	2.0-2.5	n=2x2

- [0151] 실시예 5
- [0152] 85% NaHCO_3 를 함유하는 실시예 1에서와 같은 미니정제를 인 비트로 용출률 (*in vitro* dissolution rate)의 측면에서 입자 크기 0.5-1.0 mm의 소듐 바이카보네이트 과립 (표 1에서 샘플 C)과 비교하였다.
- [0153] 소듐 바이카보네이트의 138 mg에 해당하는 미니정제 또는 과립을 30 ml의 모의 장액 (simulated intestinal fluid)에 부가하고, 50-ml의 나사 캡 용기 (50-ml screw capped containers)에 배치하였다. 실험 중에 상기 용기를 간헐적으로 부드럽게 진탕하고, 경시적으로 pH를 측정하였고, 도 5를 참조한다.
- [0154] 바이카보네이트로 인한 pH의 상승은 작은 과립과 비교하여 미니정제를 사용하는 경우 실질적으로 지연된다.
- [0155] 실시예 6
- [0156] (A) 직경이 1.2 - 5.0 mm 범위이고 두께가 1.2 - 2.0 mm 범위인 미니정제를 하기 조성으로 제조하였다:
- [0157] 소듐 바이카보네이트 80 wt%
- [0158] 칼슘 카보네이트 8 wt%
- [0159] 하이드록시프로필 셀룰로스 7 wt%
- [0160] 말토덱스트린 0.5 wt%
- [0161] 아카시아검 2 wt%
- [0162] 마그네슘 스테아레이트 2 wt%
- [0163] 무수 콜로이드 실리카 0.5 %.
- [0164] (B) 직경이 1.2 - 5.0 mm 범위이고 두께가 1.2 - 2.0 mm 범위인 미니정제를 하기 조성으로 제조하였다:
- [0165] 소듐 바이카보네이트 87.5 wt%
- [0166] 하이드록시프로필 셀룰로스 10 wt%
- [0167] 마그네슘 스테아레이트 2 wt%
- [0168] 무수 콜로이드 실리카 0.5 %.
- [0169] 실시예 7
- [0170] 3가지 상이한 실험에서 미니정제로부터 소듐 바이카보네이트의 방출.
- [0171] (A) 유럽 약전 (Ph. Eur.) 2.9.3 "Dissolution test for solid dosage forms"에 따른 타입 2의 용출 장치와 유사한 기기를 사용하였다. 실시예 6B에서와 같이 126 mg의 NaHCO_3 및 부형제를 함유하고, 전체 중량이 144 mg이며 크기가 1.5 x 3.0 mm인 미니정제 8개를 500-ml 유리 비이커 바닥에서 40 mm 위에 있는 스테인리스강 그물 위에 배치하고, 25 mm 위에 자기 교반 막대를 회전시켰다. 탈염수 (500 ml)를 37 +/- 2 °C로 유지하고, 150 rpm으로 교반하였다. 용해된 NaHCO_3 의 농도는 전기 전도도 측정을 통해 결정하였다. 완전 방출에 대한 기준으로서, 정제의 잔여물이 더 이상 관찰되지 않고 전도도가 3분 내에 더 이상 증가하지 않는 경우에 전도도를 측정하였다. 탈염수 중 미니정제로부터 NaHCO_3 의 75% 초과를 15분 내에, 95% 초과를 30분 내에 방출하였다.
- [0172] (B) 상기 (A)에서와 같은 미니정제 8개를 각각 함유하는 6개의 용기를 실시예 1에 기재된 반고체 겔인 점탄성 매질 40 g에 분산시키고, 37°C로 유지된 인큐베이터에서 12 rpm으로 텀블링 (tumbling)하였다. 용기들을 다양한 시점에 꺼내어, 미니정제를 꺼내어 탈염수로 부드럽게 세척한 후에, 겔 및 세척액을 혼합하고, 전체 중량 200 g으로 희석하였다. NaHCO_3 농도는 전기 전도도 측정으로 측정하였다. 완전 방출에 대한 기준으로서, 8개의 미니정제를 탈염수 160 ml에 완전히 붕해될 때까지 유지시킨 다음에, 40 g의 겔과 혼합하였다. 미니정제를 천천히 텀블링하는 겔에 분산시킨 상태로 유지한 경우, NaHCO_3 의 약 25%를 15분 내에, 약 50%를 30분 내에, 약 75%를 60분 내에 방출하였다.
- [0173] (C) 미니정제를 겔내에 분산시키고, 실온에서 15분 동안 유지하였다. NaCO_3 의 방출량은 (B)에서와 같이 결정하였다. 미니정제를 텀블링하지 않고 실온에서 겔 내에 분산시킨 상태로 유지한 경우, NaCO_3 의 약 10-15%를 15분

내에 방출하였다.

[0174] 그 결과를 도 6에 제시하고, 여기서 미니정제로부터 방출된 NaHCO_3 의 퍼센트를 상기에서 상세하게 설명한 바와 같이 실험 (A)-(C)에 대해 경시적으로 표시하였다.

[0175] 이러한 실험으로부터 미니정제로부터 NaHCO_3 는 물 비히클 (A)에서 교반된 경우와 비교하여 점탄성 겔 비히클 (B)에서 텀블링한 경우 상당히 더 느리게 방출되는 것으로 결론내렸다. 본 발명의 맥락에서, 점탄성 비히클은 조성물이 소장에 도달할 때까지 섭취된 미니정제로부터 NaHCO_3 의 방출을 지연시키는데 유용한 것으로 간주된다. 또한, 미니정제를 텀블링하지 않은 겔에 분산시키는 경우 (C), 텀블링한 경우 (B)보다 미니정제로부터 NaHCO_3 는 상당히 더 느리게 방출되는 것으로 결론내렸다. 본 발명의 맥락에서, 점탄성 비히클은 조성물이 섭취될 때까지 미니정제로부터 NaHCO_3 의 방출을 실질적으로 지연시키는데 유용한 것으로 간주된다. 실험 (C)에서는 NaCO_3 의 약 10-15%를 15분 내에 방출하였으며, 이 시간 내에 제품을 섭취할 것을 권장한다.

[0176] 실시예 8

[0177] 본원에 정의된 바이카보네이트 미니정제의 침강 속도에 대해 점탄성 비히클을 테스트하였다.

[0178] 정제는 직경 3 mm, 높이 1.5 mm, 중량 18 mg 및 밀도 2.6 mg/mm^3 이었다. 몇 개의 정제를 비히클 표면 아래에 배치하고, 최대 30분 동안 또는 적어도 10 mm로 침강될 때까지 관찰하였다.

[0179] 비히클 A (A 100%)는 27 g의 말토덱스트린, 20 g의 프럭토스, 15 g의 아세틸화 이전분 아디페이트, 0.5 g의 크산탄검, 300 ml의 물을 함유하였다. A를 물로 희석하여 희석물을 제조하였고, A 80% - A 67%라고 한다. 비히클 A 67%는 A 100%를 1.5배 희석한 것에 해당한다. 비히클 E1은 실시예 1에서와 같은 조성물이다. 비히클 E2는 실시예 2에서와 같은 조성물이다.

[0180] 테스트한 비히클에 대한 침강 속도는 표 2에 제시한다.

표 2

비히클	침강 속도 (mm/min)
A 100%	0 ^a
A 80%	0.1
A 75%	0.2
A 70%	3.3
A 67%	30
E1	0 (10분 내에 침강을 보이지 않음)
E2	60

[0182] 실시예 9

[0183] (A) 실시예 8의 2개의 비히클 A 100% 및 A 67%의 점도 및 전단-담화 특성을 전단율 제어된 레오미터 (shear rate controlled rheometer, Model 302, Anton Paar, Germany)를 사용하여 측정하였다. 평형 평면 기하 (플레이트 직경 50 mm, 갭 100 μm)를 사용하였다. 점도는 20℃에서 측정하였다. 비히클에 대한 점도는 도 7에 제시한다 (A-100 및 A-67). 상대 점도 A-100/A-67은 또한 도 7에 제시한다.

[0184] 도 7에서 볼 수 있는 바와 같이, 2가지 하이드로콜로이드 분산액 A-100 및 A-67의 점도 곡선은 전단 담화 특성을 나타낸다. 전단율 5 s^{-1} 에서의 점도: A-100: 5900 $\text{mPa} \cdot \text{s}$; A-67 560 $\text{mPa} \cdot \text{s}$. 전단율 40 s^{-1} 에서의 점도: A-100: 1540 $\text{mPa} \cdot \text{s}$; A-67 220 $\text{mPa} \cdot \text{s}$.

[0185] 비히클 A-100을 1.5배 희석하여 수득한 A-67의 점도는 도 7에 나타낸 바와 같이 전단율에 따라 점도가 약 6배 이상 감소하였다.

[0186] (B) 복소 전단 벡터 G의 탄성 성분 G' (저장 탄성률) 및 점성 성분 G'' (손실 탄성률)를 나타내는 진동 테스트를 실시예 8로부터의 비히클 A (A 100%)에 대해 수행하였다.

[0187] 측정은 전단율 제어된 레오미터 (Model 302, Anton Paar, Germany)를 사용하여 20℃에서 수행하였다. 평형 평

면 기하 (플레이트 직경 50 mm, 갭 100 μm)를 사용하였다.

[0188] A 100%에 대한 저장 탄성률 G' 및 손실 탄성률 G'' 를 도 8에 제시한다. G'/G'' 비율은 약 3이며, 이는 샘플이 점탄성 매질이고 겔의 특성을 갖는 것을 의미한다.

[0189] 실시예 10

[0190] 체중 80 kg의 잘 훈련된 남성 운동선수는 매일 동일한 운동 프로토콜에 따라, 2일 연속 고강도 인터벌 트레이닝을 수행하였다. 고강도 인터벌 트레이닝 전, 도중 및 후에 혈중 pH 및 혈장 바이카보네이트를 측정하였다. 위밍업 후에, 45초 러닝 (running) 및 15초 휴식을 시점 0에서 시작하여 30회 반복하였고, 중간에 5분간 휴식을 취하였다. 운동 강도는 무산소 역치 (anaerobic threshold)를 초과하였다 (혈장 락테이트 4 mmol/l 초과). 둘째 날에, 본원에 정의된 영양 보충제 조성물을 운동 전, -90분 시점에 샘플링 직후에 섭취하였다. 영양 보충제 조성물은 실시예 1에 기재된 바와 같은 반고체 비히클에 분산된, 실시예 7에 기재된 바와 같은 체중 1 kg당 0.275 g에 해당하는, 22 g의 NaHCO_3 를 함유하는 미니정제를 함유하였다.

[0191] 그 결과를 도 9에 제시하고, 여기서 상부 패널 (A)은 혈중 pH를 나타내고, 하부 패널 (B)은 혈장 바이카보네이트 농도를 나타낸다. 회색 막대는 고강도 인터벌 트레이닝 간격을 나타낸다.

[0192] 1일차: 원/점선; 2일차: 사각형/실선.

[0193] 첫째 날 (대조군)에, 운동으로 인해 pH는 pH 7.43에서 pH 7.35로 강하하였고, 혈장 바이카보네이트 농도는 24 mmol/l에서 18 mmol/l로 강하하였고, 이는 경미한 산증에 해당한다. 둘째 날에, 운동으로 인한 pH 강하는 섭취한 영양 보충제 조성물로부터 지속적인 바이카보네이트 흡수로 인한 pH 증가로 상쇄되었다. 혈중 pH는 7.40 이상으로 유지하였고, 혈장 바이카보네이트 농도는 23 mmol/l 이상으로 유지하였다. 혈중 pH 및 혈장 바이카보네이트의 변화는 도 9에서 볼 수 있는 바와 같이 동일한 패턴을 따랐다.

[0194] 항목별 구체예 목록

[0195] 1. 수성 매질에 분산된 소듐 바이카보네이트를 포함하는 섭취 가능한 입자를 포함하는 현탁액인 영양 보충제 조성물 (nutritional supplement composition)로서; 입자는 두께가 1.0 - 2.0 mm이고 직경이 1.0 - 5.0 mm인 정제이고; 입자는 소듐 바이카보네이트를 50 %(w/w) 초과로 함유하고; 수성 매질은 점성 수성 매질인 영양 보충제 조성물.

[0196] 2. 항목 1에 있어서, 섭취 가능한 입자는 소듐 바이카보네이트를 65 %(w/w) 초과, 예컨대 소듐 바이카보네이트를 75 %(w/w) 초과로 포함하는 영양 보충제 조성물.

[0197] 3. 항목 1 또는 2에 있어서, 섭취 가능한 입자는 소듐 바이카보네이트를 90 %(w/w) 미만, 예컨대 소듐 바이카보네이트를 85 %(w/w) 이하로 포함하는 영양 보충제 조성물.

[0198] 4. 항목 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 섭취 가능한 입자는 소듐 바이카보네이트를 소장에서 방출하는데 적합한 영양 보충제 조성물.

[0199] 5. 항목 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 정제는 두께가 1.2 - 2.0 mm이고 직경이 1.2 - 5.0 mm인 영양 보충제 조성물.

[0200] 6. 항목 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, 정제는 두께가 ≤ 1.8 mm, 예컨대 ≤ 1.5 mm인 영양 보충제 조성물.

[0201] 7. 항목 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 정제는 직경이 ≤ 4.0 mm, 예컨대 ≤ 3.0 mm인 영양 보충제 조성물.

[0202] 8. 항목 7에 있어서, 정제는 직경이 ≤ 2.0 mm, 예컨대 ≤ 1.8 mm인 영양 보충제 조성물.

[0203] 9. 항목 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 섭취 가능한 입자는 비-붕해성인 영양 보충제 조성물.

[0204] 10. 항목 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 섭취 가능한 입자는 임의의 코팅이 없는, 예컨대 임의의 장용 코팅이 없는 영양 보충제 조성물.

[0205] 11. 항목 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 섭취 가능한 입자는 비-충상 입자인 영양 보충제 조성물.

[0206] 12. 항목 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 섭취 가능한 입자는 결합제를 추가로 포함하는 영양 보충제 조성물.

[0207] 13. 항목 12에 있어서, 결합제는 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 칼슘 카보네이트, 칼슘 포스페이트, 하이드록시프로

필 셀룰로스 (HPC), 미세결정 셀룰로스, 젤라틴 및 폴리사카라이드, 및 이의 조합으로부터 선택되는 영양 보충제 조성물.

- [0208] 14. 항목 13에 있어서, 결합제는 하이드록시프로필 셀룰로스 (HPC) 및 이의 조합으로부터 선택되는 영양 보충제 조성물.
- [0209] 15. 항목 13에 있어서, 폴리사카라이드는 고분자량 알기네이트, 펙틴, 트라가칸트검 및 아카시아검, 및 이의 조합으로부터 선택되는 영양 보충제 조성물.
- [0210] 16. 항목 12에 있어서, 결합제는 칼슘 카보네이트, 아카시아검, 및 이의 조합으로부터 선택되는 영양 보충제 조성물.
- [0211] 17. 항목 1 내지 16 중 어느 하나에 있어서, 섭취 가능한 입자는 활택제를 추가로 포함하는 영양 보충제 조성물.
- [0212] 18. 항목 17에 있어서, 활택제는 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트 및 이의 조합으로부터 선택되고; 바람직하게는 활택제는 마그네슘 스테아레이트인 영양 보충제 조성물.
- [0213] 19. 항목 1 내지 18 중 어느 하나에 있어서, 섭취 가능한 입자는 유동화제를 추가로 포함하는 영양 보충제 조성물.
- [0214] 20. 항목 19에 있어서, 유동화제는 흙드 실리카인 영양 보충제 조성물.
- [0215] 21. 항목 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 섭취 가능한 입자는 당 및 복합 탄수화물로부터 선택되는 추가 부형제를 포함하는 영양 보충제 조성물.
- [0216] 22. 항목 21에 있어서, 당은 글루코스, 프럭토스, 수크로스 및 이소말톨로스로부터 선택되는 영양 보충제 조성물.
- [0217] 23. 항목 21에 있어서, 복합 탄수화물은 전분, 말토덱스트린, 건조 글루코스 시럽 및 건조 프럭토스 시럽으로부터 선택되는 영양 보충제 조성물.
- [0218] 24. 항목 1 및 4 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 섭취 가능한 입자는 하기 조성을 갖는 영양 보충제 조성물:
- [0219] 소듐 바이카보네이트 75 - 85 wt%; 칼슘 카보네이트 5 - 10 wt%; 하이드록시프로필 셀룰로스 5 - 10 wt%; 말토덱스트린 0.1 - 1.0 wt%; 아카시아검 1 - 3 wt%; 마그네슘 스테아레이트 1 - 3 wt%; 및 무수 콜로이드 실리카 0.1 - 1.0 wt%.
- [0220] 25. 항목 1 및 4 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 섭취 가능한 입자는 하기 조성을 갖는 영양 보충제 조성물:
- [0221] 소듐 바이카보네이트 82 - 92 wt%; 하이드록시프로필 셀룰로스 5 - 15 wt%; 마그네슘 스테아레이트 1 - 3 wt%; 및 무수 콜로이드 실리카 0.1 - 1.0 %.
- [0222] 26. 항목 1 및 4 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 섭취 가능한 입자는 하기 조성을 갖는 영양 보충제 조성물:
- [0223] 소듐 바이카보네이트 80 - 90 wt%; 칼슘 포스페이트 5 - 15 wt%; 아카시아검 1 - 5 wt%; 마그네슘 스테아레이트 1 - 3 wt%; 및 무수 콜로이드 실리카 0.1 - 1.0 wt%.
- [0224] 27. 항목 1 내지 26 중 어느 하나에 있어서, 교반되지 않은 점성 수성 매질에서 단일 섭취 가능한 입자의 침강 속도는 5 mm/min 미만, 바람직하게는 2 mm/min 미만, 더 바람직하게는 1 mm/min 미만인 영양 보충제 조성물.
- [0225] 28. 항목 1 내지 27 중 어느 하나에 있어서, 점성 수성 매질은 점탄성 매질인 영양 보충제 조성물.
- [0226] 29. 항목 1 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 점성 수성 매질은 액체인 영양 보충제 조성물.
- [0227] 30. 항목 28에 있어서, 점탄성 매질은 겔인 영양 보충제 조성물.
- [0228] 31. 항목 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 점성 수성 매질은 증점제로서 물에 용해된 하나 이상의 천연 폴리머를 포함하는 영양 보충제 조성물.
- [0229] 32. 항목 31에 있어서, 천연 폴리머는 폴리사카라이드, 예컨대 천연 및 변성 전분, 크산탄검, 구아검, 카라기난, 알기네이트, 펙틴 및 이의 조합으로부터 선택되는 영양 보충제 조성물.
- [0230] 33. 항목 32에 있어서, 천연 폴리머는 하기의 조합인 영양 보충제 조성물:

- [0231] (a) 천연 또는 변성 전분; 및
- [0232] (b) 크산탄검 또는 구아검;
- [0233] (a):(b)의 상대 중량 비율 99:1 내지 90:10.
- [0234] 34. 항목 32에 있어서, 천연 폴리머는 천연 및 변성 전분으로부터 선택되는 영양 보충제 조성물.
- [0235] 35. 항목 34에 있어서, 천연 폴리머는 변성 전분인 영양 보충제 조성물.
- [0236] 36. 항목 1 내지 35 중 어느 하나에 있어서, 점성 수성 매질은 물에 용해된 하나 이상의 당 또는 복합 탄수화물을 포함하는 영양 보충제 조성물.
- [0237] 37. 항목 36에 있어서, 당은 글루코스, 프럭토스, 수크로스 및 이소말톨로스로부터 선택되는 영양 보충제 조성물.
- [0238] 38. 항목 36에 있어서, 복합 탄수화물은 전분, 말토덱스트린, 글루코스 시럽 및 프럭토스 시럽으로부터 선택되는 영양 보충제 조성물.
- [0239] 39. 항목 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 점성 수성 매질은 하기 조성을 갖는 영양 보충제 조성물:
- [0240] 4 - 12 wt%의 말토덱스트린; 3 - 10 wt%의 프럭토스; 2 - 7 wt%의 아세틸화 이전분 아디페이트; 및 0.1 - 1.0 wt%의 크산탄검; 물로 100 wt%.
- [0241] 40. 항목 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 점성 수성 매질은 하기 조성을 갖는 영양 보충제 조성물:
- [0242] 6 - 14 wt%의 말토덱스트린, 2 - 5 wt%의 프럭토스, 1 - 3 wt%의 아세틸화 이전분 아디페이트 및 0.1 - 1.0 wt%의 크산탄검; 물로 100 wt%.
- [0243] 41. 항목 1 내지 40 중 어느 하나에 있어서, 1회 제공량으로 섭취 가능한 입자 내에 소듐 바이카보네이트의 전체 양은 10 g 초과, 바람직하게는 15 g 초과인 영양 보충제 조성물.
- [0244] 42. 항목 41에 있어서, 1회 제공량으로 섭취 가능한 입자 내에 소듐 바이카보네이트의 전체 양은 50 g 미만, 바람직하게는 40 g 미만, 더 바람직하게는 30 g 미만인 영양 보충제 조성물.
- [0245] 43. 영양 보충제 조성물을 제조하기 위한 키트로서, 항목 1 내지 42 중 어느 하나에 정의된 섭취 가능한 입자 및 수성 매질을 포함하는 키트.
- [0246] 44. 항목 43에 있어서, 영양 보충제 조성물은 수성 매질에 분산된 섭취 가능한 입자를 포함하는 현탁액인 키트.
- [0247] 45. 고강도 운동 수행능력을 개선하기 위한, 항목 1 내지 42 중 어느 하나에 따른 영양 보충제 조성물 또는 항목 43 내지 44 중 어느 하나에 따른 키트의 용도.
- [0248] 46. 운동-유발 산증 및/또는 산혈증을 예방, 경감 또는 완화하기 위한, 항목 1 내지 42 중 어느 하나에 따른 영양 보충제 조성물 또는 항목 43 내지 44 중 어느 하나에 따른 키트의 용도.
- [0249] 47. 항목 1 내지 42 중 어느 하나에 따른 섭취 가능한 입자를 포함하는 영양 보충제 조성물을 섭취하는 단계를 포함하는, 고강도 운동 수행능력을 개선하는 방법.
- [0250] 48. 항목 47에 있어서, 체질량 1 kg당 바이카보네이트 염 0.10 - 0.40 g; 바람직하게는 체질량 1 kg당 바이카보네이트 염 0.20 - 0.35 g; 바람직하게는 체질량 1 kg당 바이카보네이트 염 0.25 - 0.30 g의 전체 양을 함유하는 섭취 가능한 입자를 섭취하는 방법.
- [0251] 49. 항목 1 내지 42 중 어느 하나에 따른 영양 보충제 조성물을 섭취하는 단계를 포함하는, 대상체에서 운동-유발 산증 및/또는 산혈증을 예방, 경감 또는 완화하는 방법.
- [0252] 50. 항목 1 내지 42 중 어느 하나에 따른 조성물을 약학적으로 유효한 양으로 섭취하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 대사성 산증 및/또는 산혈증을 치료하는 방법.
- [0253] 51. 항목 50에 있어서, 대사성 산증 및/또는 산혈증은 만성 신장 질환에 의해 유발되는 방법.
- [0254] 52. 항목 50 내지 51 중 어느 하나에 있어서, 체질량 1 kg당 바이카보네이트 염 0.01 - 0.10 g; 바람직하게는 체질량 1 kg당 바이카보네이트 염 0.02 - 0.07 g; 바람직하게는 체질량 1 kg당 바이카보네이트 염 0.02 - 0.04

g의 전체 양을 함유하는 섭취 가능한 입자를 섭취하는 방법.

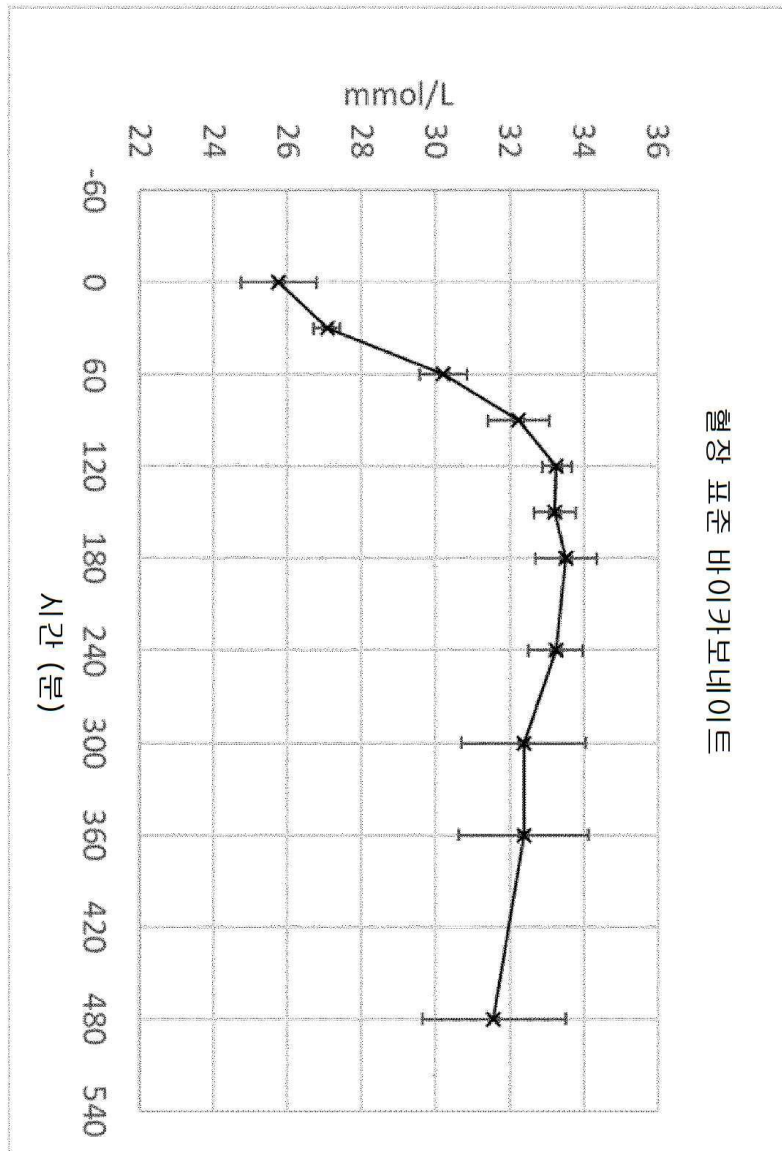
- [0255] 53. 의약으로서 사용하기 위한, 항목 1 내지 42 중 어느 하나에 따른 조성물 또는 항목 43 내지 44 중 어느 하나에 따른 키트.
- [0256] 54. 항목 50 내지 52 중 어느 하나에 따른 방법에 사용하기 위한, 항목 1 내지 42 중 어느 하나에 따른 조성물 또는 항목 43 내지 44 중 어느 하나에 따른 키트.
- [0257] 55. 대사성 산증 및/또는 산혈증의 치료를 위한 의약의 제조에서, 항목 1 내지 42 중 어느 하나에 따른 조성물 또는 항목 43 내지 44 중 어느 하나에 따른 키트의 용도.
- [0258] 56. 소듐 바이카보네이트를 포함하는 섭취 가능한 입자로서, 입자는 두께가 1.0 - 2.0 mm이고 직경이 1.0 - 5.0 mm인 정제이고; 입자는 소듐 바이카보네이트를 50 %(w/w) 초과로 함유하는 섭취 가능한 입자.
- [0259] 57. 항목 56에 있어서, 소듐 바이카보네이트를 65 %(w/w) 초과로, 예컨대 소듐 바이카보네이트를 75 %(w/w) 초과로 포함하는 섭취 가능한 입자.
- [0260] 58. 항목 56 내지 57 중 어느 한 항에 있어서, 소듐 바이카보네이트를 90 %(w/w) 미만으로, 예컨대 소듐 바이카보네이트를 85 %(w/w) 이하로 포함하는 섭취 가능한 입자.
- [0261] 59. 항목 56 내지 58 중 어느 하나에 있어서, 입자는 소듐 바이카보네이트를 소장에서 방출하는데 적합한 섭취 가능한 입자.
- [0262] 60. 항목 56 내지 59 중 어느 하나에 있어서, 정제는 두께가 1.2 - 2.0 mm이고 직경이 1.2 - 5.0 mm인 섭취 가능한 입자.
- [0263] 61. 항목 56 내지 60 중 어느 하나에 있어서, 정제는 두께가 ≤ 1.8 mm, 예컨대 ≤ 1.5 mm인 섭취 가능한 입자.
- [0264] 62. 항목 56 내지 61 중 어느 하나에 있어서, 정제는 직경이 ≤ 4.0 mm, 예컨대 ≤ 3.0 mm인 섭취 가능한 입자.
- [0265] 63. 항목 62에 있어서, 정제는 직경이 ≤ 2.0 mm, 예컨대 ≤ 1.8 mm인 섭취 가능한 입자.
- [0266] 64. 항목 56 내지 63 중 어느 하나에 있어서, 입자는 비-붕해성인 섭취 가능한 입자.
- [0267] 65. 항목 56 내지 64 중 어느 하나에 있어서, 입자의 코팅이 없는, 예컨대 입자의 장용 코팅이 없는 섭취 가능한 입자.
- [0268] 66. 항목 56 내지 65 중 어느 하나에 있어서, 섭취 가능한 입자는 비-충상 입자인 섭취 가능한 입자.
- [0269] 67. 항목 56 내지 66 중 어느 하나에 있어서, 결합제를 추가로 포함하는 섭취 가능한 입자.
- [0270] 68. 항목 67에 있어서, 결합제는 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 칼슘 카보네이트, 칼슘 포스페이트, 하이드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 미세결정 셀룰로스, 젤라틴 및 폴리사카라이드, 및 이의 조합으로부터 선택되는 섭취 가능한 입자.
- [0271] 69. 항목 68에 있어서, 결합제는 하이드록시프로필 셀룰로스 (HPC) 및 이의 조합으로부터 선택되는 섭취 가능한 입자.
- [0272] 70. 항목 68에 있어서, 폴리사카라이드는 고분자량 알기네이트, 펙틴, 트라가칸트검 및 아카시아검, 및 이의 조합으로부터 선택되는 섭취 가능한 입자.
- [0273] 71. 항목 67에 있어서, 결합제는 칼슘 카보네이트, 아카시아검, 및 이의 조합으로부터 선택되는 섭취 가능한 입자.
- [0274] 72. 항목 56 내지 71 중 어느 하나에 있어서, 활택제를 추가로 포함하는 섭취 가능한 입자.
- [0275] 73. 항목 72에 있어서, 활택제는 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 및 이의 조합으로부터 선택되는 섭취 가능한 입자.
- [0276] 74. 항목 73에 있어서, 활택제는 마그네슘 스테아레이트인 섭취 가능한 입자.
- [0277] 75. 항목 56 내지 74 중 어느 하나에 있어서, 유동화제를 추가로 포함하는 섭취 가능한 입자.

- [0278] 76. 항목 75에 있어서, 유동화제는 흙드 실리카인 섭취 가능한 입자.
- [0279] 77. 항목 56 내지 76 중 어느 하나에 있어서, 당 및 복합 탄수화물로부터 선택되는 추가 부형제를 포함하는 섭취 가능한 입자.
- [0280] 78. 항목 77에 있어서, 당은 글루코스, 프럭토스, 수크로스 및 이소말톨로스로부터 선택되는 섭취 가능한 입자.
- [0281] 79. 항목 77에 있어서, 복합 탄수화물은 전분, 말토덱스트린, 건조 글루코스 시럽 및 건조 프럭토스 시럽으로부터 선택되는 섭취 가능한 입자.
- [0282] 80. 항목 56 및 59 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 섭취 가능한 입자는 하기 조성을 갖는 섭취 가능한 입자:
- [0283] 소듐 바이카보네이트 75 - 85 wt%; 칼슘 카보네이트 5 - 10 wt%; 하이드록시프로필 셀룰로스 5 - 10 wt%; 말토덱스트린 0.1 - 1.0 wt%; 아카시아검 1 - 3 wt%; 마그네슘 스테아레이트 1 - 3 wt%; 및 무수 콜로이드 실리카 0.1 - 1.0 wt%.
- [0284] 81. 항목 56 및 59 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 섭취 가능한 입자는 하기 조성을 갖는 섭취 가능한 입자:
- [0285] 소듐 바이카보네이트 82 - 92 wt%; 하이드록시프로필 셀룰로스 5 - 15 wt%; 마그네슘 스테아레이트 1 - 3 wt%; 및 무수 콜로이드 실리카 0.1 - 1.0 %.
- [0286] 82. 항목 56 및 59 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 섭취 가능한 입자는 하기 조성을 갖는 섭취 가능한 입자:
- [0287] 소듐 바이카보네이트 80 - 90 wt%; 칼슘 포스페이트 5 - 15 wt%; 아카시아검 1 - 5 wt%; 마그네슘 스테아레이트 1 - 3 wt%; 및 무수 콜로이드 실리카 0.1 - 1.0 wt%.
- [0288] 83. 고강도 운동 수행능력을 개선하기 위한 영양 보충제 조성물에서, 항목 56 내지 82 중 어느 하나에 따른 섭취 가능한 입자의 용도.
- [0289] 84. 고강도 운동 수행능력을 개선하기 위한, 항목 56 내지 82 중 어느 하나에 따른 섭취 가능한 입자의 용도.
- [0290] 85. 운동-유발 산증 및/또는 산혈증을 예방, 경감 또는 완화하기 위한 영양 보충제 조성물에서, 항목 56 내지 82 중 어느 하나에 따른 섭취 가능한 입자의 용도.
- [0291] 86. 운동-유발 산증 및/또는 산혈증을 예방, 경감 또는 완화하기 위한, 항목 56 내지 82 중 어느 하나에 따른 섭취 가능한 입자의 용도.
- [0292] 87. 항목 56 내지 82 중 어느 하나에 따른 섭취 가능한 입자를 섭취하는 단계를 포함하는, 고강도 운동 수행능력을 개선하는 방법.
- [0293] 88. 항목 56 내지 82 중 어느 하나에 따른 섭취 가능한 입자를 섭취하는 단계를 포함하는, 대상체에서 운동-유발 산증 및/또는 산혈증을 예방, 경감 또는 완화하는 방법.
- [0294] 89. 항목 87 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 체질량 1 kg당 바이카보네이트 염 0.10 - 0.40 g; 바람직하게는 체질량 1 kg당 바이카보네이트 염 0.20 - 0.35 g; 바람직하게는 체질량 1 kg당 바이카보네이트 염 0.25 - 0.30 g의 전체 양을 함유하는 섭취 가능한 입자를 섭취하는 방법.
- [0295] 90. 항목 56 내지 82 중 어느 하나에 따른 섭취 가능한 입자의 약학적으로 유효한 양을 섭취하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 대사성 산증 및/또는 산혈증을 치료하는 방법.
- [0296] 91. 항목 90에 있어서, 대사성 산증 및/또는 산혈증은 만성 신장 질환에 의해 유발되는 방법.
- [0297] 92. 항목 90 내지 91 중 어느 하나에 있어서, 체질량 1 kg당 바이카보네이트 염 0.01 - 0.10 g; 바람직하게는 체질량 1 kg당 바이카보네이트 염 0.02 - 0.07 g; 바람직하게는 체질량 1 kg당 바이카보네이트 염 0.02 - 0.04 g의 전체 양을 함유하는 섭취 가능한 입자를 섭취하는 방법.
- [0298] 93. 의약으로서 사용하기 위한, 항목 56 내지 82 중 어느 하나에 따른 섭취 가능한 입자.
- [0299] 94. 항목 90 내지 92 중 어느 하나에 따른 방법에 사용하기 위한, 항목 56 내지 82 중 어느 하나에 따른 섭취 가능한 입자.
- [0300] 95. 대사성 산증 및/또는 산혈증의 치료를 위한 의약의 제조에서, 항목 56 내지 82 중 어느 하나에 따른 섭취

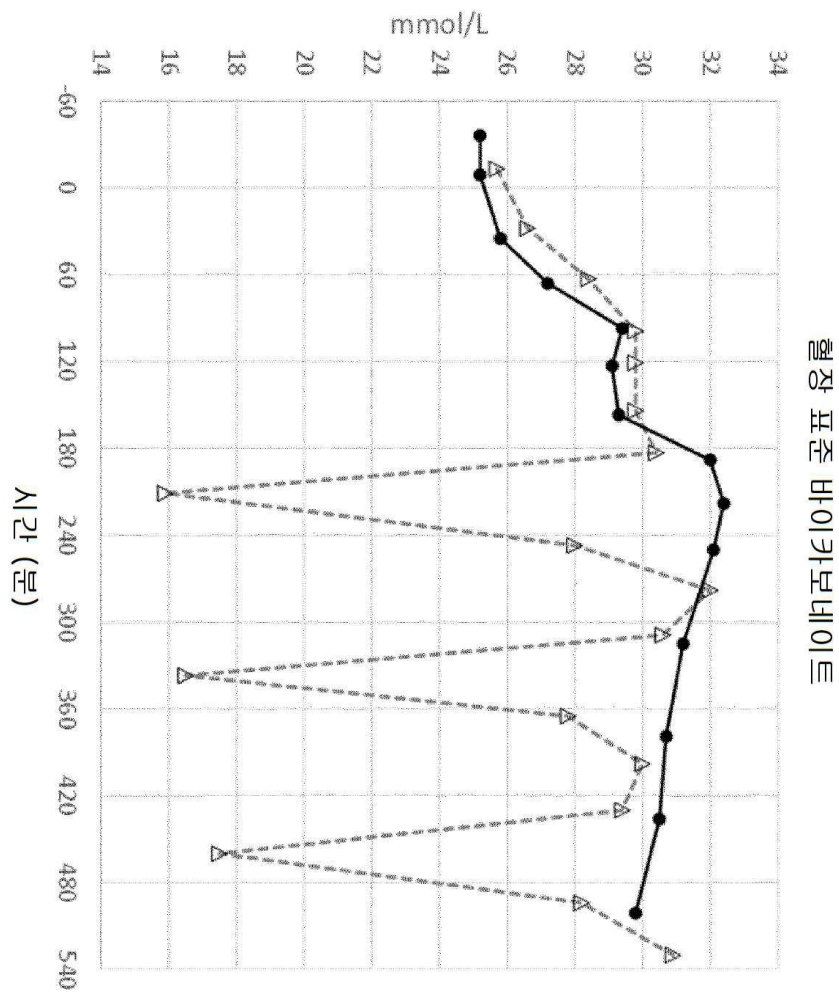
가능한 입자의 용도.

도면

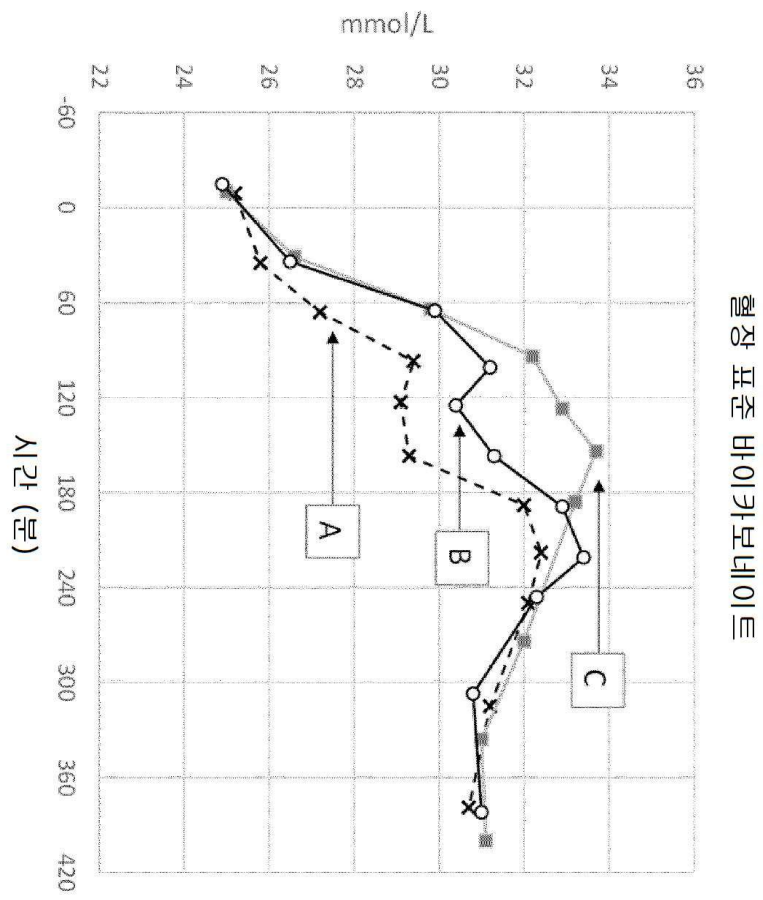
도면1



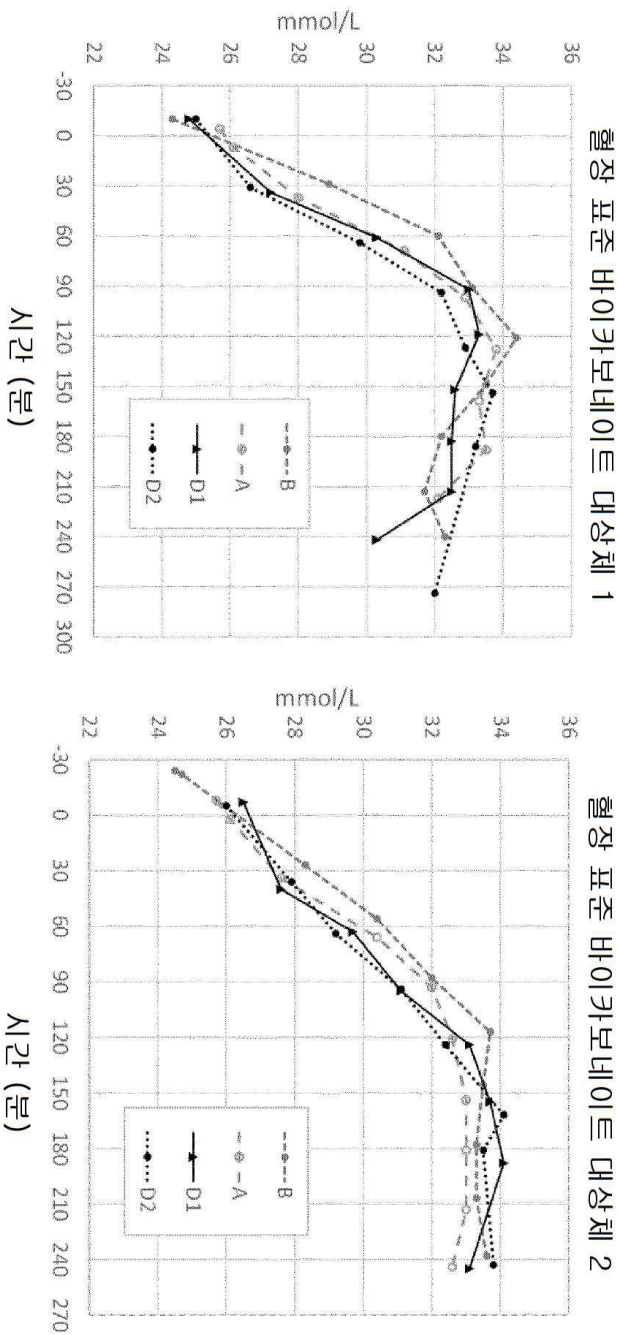
도면2



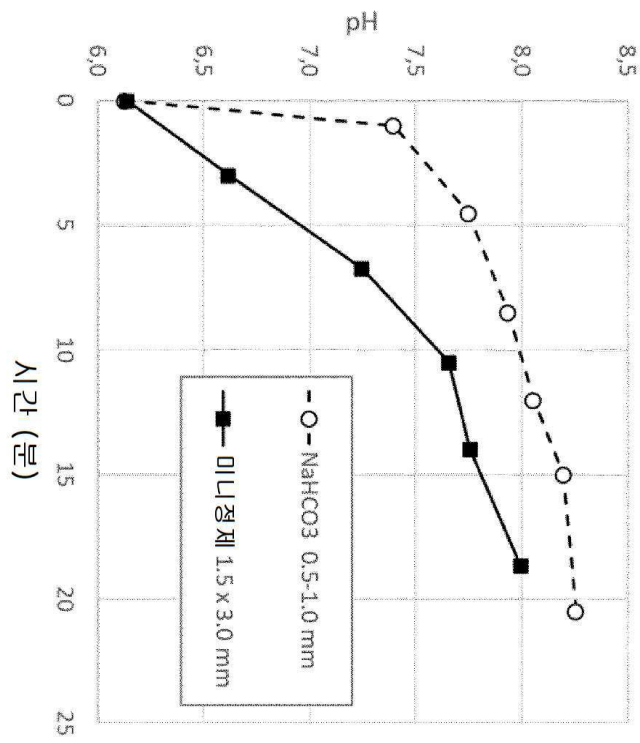
도면3



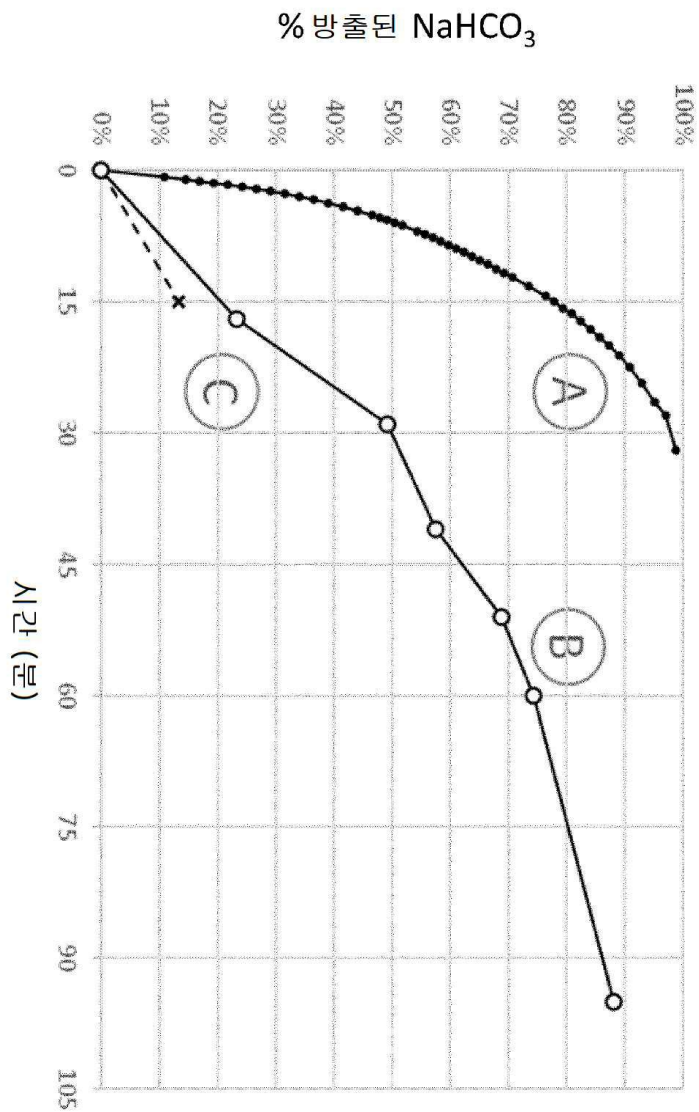
도면4



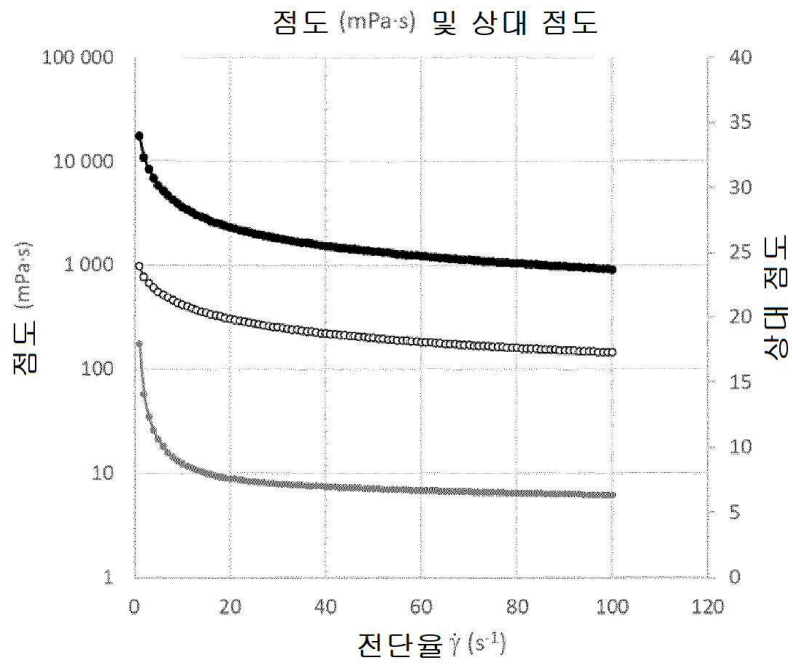
도면5



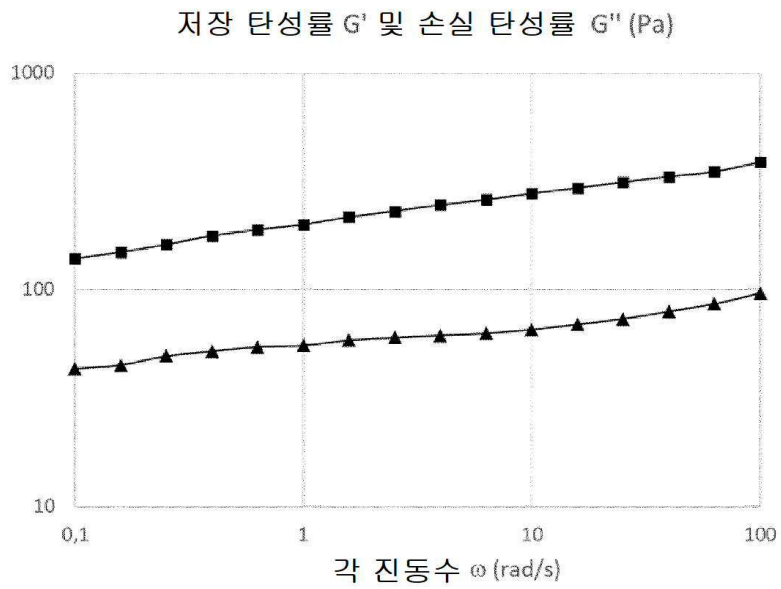
도면6



도면7



도면8



도면9

