

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.	(45) 공고일자	2006년03월13일
A61K 31/195 (2006.01)	(11) 등록번호	10-0560097
A23L 1/29 (2006.01)	(24) 등록일자	2006년03월06일

(21) 출원번호	10-2000-7003626	(65) 공개번호	10-2001-0030928
(22) 출원일자	2000년04월03일	(43) 공개일자	2001년04월16일
번역문 제출일자	2000년04월03일		
(86) 국제출원번호	PCT/IT1998/000249	(87) 국제공개번호	WO 1999/17623
국제출원일자	1998년09월18일	국제공개일자	1999년04월15일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 가나, 감비아, 인도네시아, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 사이프러스,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장 RM97A000594 1997년10월03일 이탈리아(IT)

(73) 특허권자 시그마타우 인두스트리에 파르마슈티케 리우니테 에스.피.에이.
이탈리아 로마 00144 비알레 샤케스파아레 47

(72) 발명자 파시,알도
이탈리아,포메지아I-00040,10,비아라말모라

카바자,클라우디오
이탈리아,로마I-00186,2,피아자캄피텔리

(74) 대리인 백남훈

심사관 : 김희진

(54) 알콜중독자에게는 알콜 금단(禁斷) 증상과 음주욕구를 억제하고, 그리고 건강한 사람에게는 과음을 예방하는 약제조성물

요약

본 발명은 L-카르니틴, 아세틸 L-카르니틴 및 프로피오닐 L-카르니틴 또는 이의 약리학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 복합 조성물이 알콜중독자에게는 알콜 금단(禁斷) 증상과 음주욕구 억제를 위한 약제학적 조성물로 이용되고, 그리고 비교적 건강한 사람, 특히 젊은 사람의 과음을 예방하기 위한 식이성 보조물, 건강식품, 의료식 또는 영양물로 이용될 수 있음을 나타내고 있다.

색인어

L-카르니틴, 아세틸 L-카르니틴, 프로피오닐 L-카르니틴, 알콜중독

명세서

기술분야

본 발명은 알콜중독의 치료를 위한 L-카르니틴 및 저급 알카노일 L-카르니틴 또는 이의 약리학적으로 허용 가능한 복합 조성물에 관한 것이다. 상기 복합 조성물의 용도는 알콜의 금단(禁斷) 증상(떨림, 발한(發汗), 반사이상항진(反射異常亢進), 메스꺼움, 불안 및 경련과 같은) 및 음주욕구를 억제한다.

배경기술

지금까지 알콜중독 치료를 위해 사용되는 모든 약제들은 많은 단점을 가지고 있다.

이들의 약리학적 효과에 관해서는 알콜의 금단(禁斷) 증상 치료에 일반적으로 사용되는 다수의 약제들과 비슷하다. 실제로, 현재 사용되는 이들의 대부분의 용도는 알콜의 교차내성을 개발하는데 이용되고 있다. 금단(禁斷) 증상에 대한 모든 치료 환자들이 모두 알콜을 필요로하는 것은 아니지만, SNC 억제에 대한 잠재력이 있다.

이전에 알콜중독 치료에 광범위하게 사용되었던 파라알데하이드는 사용한 후에 불쾌한 냄새 및 갑작스러운, 설명할 수 없는 연속되는 사망으로 인하여 그 사용이 완전히 중지되고 있다.

현재 드물게 이용되는 것으로 내성행동(fast-acting) 바르비투르산염(펜토바르비탈 및 세코바르비탈)이 있다.

선택된 약제들로는 클로로다이아제폭사이드(chlorodiazepoxide) 및 다이아제팜(diazepam)과 같은 벤조다이아제핀이 있다. 그러나, 이들은 한 가지 중요한 단점을 가지고 있는데, 상기 클로로다이아제폭사이드 또는 다이제팜을 먹으면 알콜중독환자가 흥분할 수 있고, 오히려 물리적 중독 및 금단(禁斷) 증후군을 발병시킬 수 있다는 사실이다.

페노타이아진(phenothiazines)은 심한 음주가섬망(delirium tremens)을 조절하지 못하고, 또한 간질발작에 대한 한계치를 낮추기 때문에 추천되지 않았다.

마지막으로, 논쟁이 되는 몇몇 물질 중에서 다이설피람(disulfiram)의 치료상의 이용이 있는데, 상기 다이설피람은 아세트알데하이드(알콜 산화의 중간 생성물)의 대사를 방해하고 축적물을 생기게 하여 독성 증상 및 심한 불쾌감을 야기한다. 알콜을 마시고 다이설피람을 먹으면 12시간 안에 결막, 고동치는 두통, 빈박(頻搏)(tachycardia), 과호흡(過呼吸)(hyperpnoea) 및 발한(發汗)의 기색으로 얼굴과 목의 강한 혈관확장으로 이어져 5 ~ 15분 이내에 얼굴 세수를 하게 한다. 그리고, 30 ~ 60분 이내에 메스꺼움과 구토를 하고 심하게는 고혈압, 현기증을 일으키며, 때때로 기절 또는 허탈해질 수 있다. 이러한 반응은 1 ~ 3시간 계속된다. 소수의 환자들은 알콜을 마신 후 다이설피람을 먹는 동안 불쾌감이 강하여 위험해질 수 있다. 또한, 상기 약제는 때때로 경련, 심장의 부정맥 및 심근경색을 야기한다.

시험동물에 있어서 금단(禁斷) 증상을 감소시키는 카르니틴의 효능이 보고된 바 있다.

Abu Murad 등은 마우스에 있어서 "에탄올 투여를 하는 동안 DL-카르니틴의 첨가를 규정식으로 주어 에탄올 금단(禁斷) 증상의 강도가 상당히 감소되었다"라고 밝히고 있다[Brit. J. Pathol. vol. 58. n. 6, Dec. 1977].

Corbett 등은 "연장된 투여와 에탄올의 금단(禁斷) 효과의 적어도 얼마는 (칼슘/마그네슘)ATPase의 활성으로 알콜-유도된 변화 예방에 의해"라고 카르니틴 투여가 알콜을 중화할 수 있다고 가정하고 있다[Neuropharmacology, vol. 23, n. 2B, pp. 269~271, 1984].

아세틸 L-카르니틴에 관해서는 Tempesta 등이 다중중심(multicentred) 이중 맹검(二重盲檢) 플라시보-조절 연구로부터 예비자료를 보고하였으며[Int. J. Clin. Pharm. Res. X(1/2) 101 ~ 107, 1990], 1개월-금주 만성 알콜중독의 적어도 하나에서 어느 정도 인식부족을 감소시키는 아세틸 L-카르니틴의 가능한 효능을 제시하고 있다.

알콜중독 치료에 있어서, 알카노일 L-카르니틴, 바람직하게는 프로피오닐 L-카르니틴의 다른 효능은 일찍이 가정되지 않았으며 시험되지 않았다.

발명의 상세한 설명

L-카르니틴, 아세틸 L-카르니틴, 프로피오닐 L-카르니틴 또는 이의 약리학적으로 허용 가능한 염이 함유되어 있는 복합 조성물은 알콜중독자에게는 알콜의 금단(禁斷) 증상(떨림, 발한(發汗), 반사이상항진(反射異常亢進), 메스꺼움, 불안 및 경련과 같은) 및 음주욕구를 억제할 뿐만 아니라, 비교적 건강한 사람이지만 이따금씩 그리고 불연속적으로 알콜음료를 섭취 하더라도 과음하는 사람들에게는 예방 또는 예방적인 수단으로서 효과적으로 이용될 수 있다.

또한, 본 발명의 조성물의 사용자로는 비교적 건강한 사람들, 바람직하게는 젊은 사람들이 될 수 있는데, 비록 이들이 임상적으로 알코올-중독으로 여길 수 없다고 하더라도 때때로 생활방식의 큰 변화로 과거보다는 더 자주 발생하는, 특히 젊은 사람들에게 관해서는 상대적으로 짧은 시간에 발생하는 상황하에 강한 알콜성 음료의 과도한 섭취로 술을 마시는 사람들이 그 사용자가 될 수 있음을 주목해야 한다. 이러한 현상은 사회적이고 개인적인 관계는 물론, 사회경제적인 특징까지도 나쁜 결과를 나타내어 가족생활의 관점에 중대한 영향을 미칠 수 있다.

그러므로, 본 발명의 복합 조성물은 약제학적 조성물로 사용됨은 물론이고, 식이성 보조물, 건강식품, 의료식 또는 영양물, 또는 상기한 이들의 복합적 목적으로 사용될 수 있다. 그리고, 상기 조성물은 또한 L-카르니틴과 상기한 알카노일 L-카르니틴, 식이성 보조물, 비타민, 조효소, 미네랄 등과 같은 그 밖의 유효성분들의 혼합물을 포함할 수 있다.

L-카르니틴/아세틸 L-카르니틴/프로피오닐 L-카르니틴 또는 이의 약리학적으로 허용 가능한 염들의 몰비는 6:4:1 ~ 3:2:1의 범위이다. 바람직하게, 상기 몰비는 5:4:1이다.

단위 투여 용량에 있어서, 상기 조성물은 L-카르니틴 분자내염(inner salt) 0.44 ~ 0.66 g; 아세틸 L-카르니틴 분자내염 0.44 ~ 0.66 g; 프로피오닐 L-카르니틴 분자내염 0.12 ~ 0.18 g 또는 이의 약리학적으로 허용 가능한 염의 동량을 포함한다.

L-카르니틴, 아세틸 L-카르니틴 및 프로피오닐 L-카르니틴의 약리학적으로 허용 가능한 염은 원치않는 독성 또는 부작용을 일으키지 않는 산을 사용하는 상기 유효성분들의 임의의 염을 의미한다. 상기 산들은 제약업계의 당업자들에게 잘 알려져 있다.

적합한 염들의 예로는 다음과 같으며, 이에 한정되는 것은 아니다: 클로라이드; 브로마이드; 아이오다이드; 아스파르테이트, 바람직하게는 애시드 아스파르테이트; 시트레이트, 바람직하게는 애시드 시트레이트; 타르트레이트; 포스페이트, 바람직하게는 애시드 포스페이트; 푸마레이트, 바람직하게는 애시드 푸마레이트; 글리세로포스페이트; 글루코스 포스페이트; 락테이트; 말리에이트, 바람직하게는 애시드 말리에이트; 오로테이트; 옥살레이트, 바람직하게는 애시드 옥살레이트; 셀페이트, 바람직하게는 애시드 셀페이트; 트리클로로아세테이트; 트리플루오로아세테이트 및 메탄설포네이트.

FDA-공인된 약리학적으로 허용 가능한 염들의 목록은 문헌[Int. J. of Pharm. 33, (1986), 201~217]에 나타나 있다; 최근 공개된 것은 여기에 참고문헌으로서 구체화되어 있다.

L-카르니틴 및 상기한 알카노일 L-카르니틴은 특히 독성이 없기 때문에, 본 발명의 상기 복합 조성물은 이미 언급한 원치 않는 독성 또는 부작용을 가져오지 않는다.

본 발명의 복합 조성물의 활성을 L-카르니틴 및 아세틸 L-카르니틴을 다르게 사용하는 것과 비교하여 보고된 생체내(in-vivo)의 많은 약리학적 연구를 다음에 상세하게 설명하고 있다.

다음의 상세한 설명에서, 복합 조성물은 "COMP", L-카르니틴은 "LC", 아세틸 L-카르니틴은 "ALC", 그리고 프로피오닐 L-카르니틴은 "PLC"로 나타내었다.

실시에

보겔 시험(Vogel test)에 의해 측정된 알콜-의존적 쥐에 있어서 COMP의 진정작용

21 °C에서 일정한 빛-어둠 변경의 조건을 유지하고, 표준 실험실 먹이를 공급한 위스터 수컷 랫트(우리당 5마리로 두었다)를 이용하였다. 상기 랫트에게 6개월 동안 임의로 10% 에탄올을 만성적으로 투여하였다.

알콜에 대한 조사의 강제적 행동에 포함된 불안요소에 대한 COMP의 얼마되지 않는 활성을 평가하기 위하여, 문헌에 개시된 바와 같은 보겔 시험(Vogel test)의 변경된 버전을 이용하였다[Keppler D. et al. in Exp. Mol. Path. 9, 279(1968)].

실험을 시작하기 전에 상기 랫트에게 48시간 동안 물을 주지 않았다. 에탄올 처리의 정지시점에 랫트를 4개의 군으로 나누고, 다음과 같은 복강내 투여를 하였다: 첫 번째 군(A)은 용인된 살린 용액(15 ml/kg), 두 번째 군(B)은 COMP(20 mg LC + 20 mg ALC + 4 mg PLC/kg), 세 번째 군(C)은 LC(20 mg/kg) 및 네 번째 군(D)은 ALC(20 mg/kg)를 투여하였다.

시험날 당일, 병속에 하나는 물이 담기고 다른 하나는 물과 에탄올의 혼합(90:10 v/v)물이 담긴 두 개의 음료용기를 랫트에게 주었고, 병의 금속입구에는 전기원을 연결하여 음료용기를 매번 5회 핥게한 후, 전기 충격(1 mA)을 10분 동안 주어 물-알콜 용액 마시기를 원하는 것을 극복하도록 랫트를 뒤로 물러나지 못하게 하였다. 단지 물만 들어있는 용기만을 주목하는 랫트에 한정하여 물-알콜 용액 마시기를 거부하는 쥐가 효능의 표시로 받아들였다. 그 결과들을 다음 표 1에 나타내었다.

[표 1]

노출주기가 10분 이상인 처리된 동물(랫트)들의 핥은 수

동물군	핥은 수
A(살린)	39.8 ± 7.5
B(COMP)	4.9 ± 1.14 *
C(LC)	10 ± 6.4 *
D(ALC)	32.2 ± 6.4
* $P < 0.01$ vs A $P < 0.05$ vs B	

Hunt-Majchrowicz 방법에 의해 측정된 랫트에서 금단(禁斷) 증후군에 대한 COMP의 효과

실험은 21 °C에서 일정한 빛-어둠 변경의 조건을 유지하고, 표준 실험실 먹이를 공급하는 조건하에 우리당 위스터 수컷 랫트 5마리를 두어 수행하였다. 랫트를 6개월 동안 임의로 10% 에탄올을 만성적으로 투여하였다.

에탄올 투여 정지 8시간 후에, 4개의 군에 각각 5마리로 분배하였다.

첫 번째 군(A)는 살린 용액(15 ml/kg), 두 번째 군(B)는 COMP(20 mg LC + 20 mg ALC + 4 mg PLC/kg), 세 번째 군(C)은 용인된 LC(20 mg/kg)를 복강내 투여하였고, 반면 네 번째 군(D)는 ALC(20 mg/kg)를 투여하였다. 알콜 금단(禁斷) 증후군 발생에 대한 상기 언급된 처리로 유도된 효과의 평가를 위해, 사람에 있어 금단(禁斷) 증후군의 가장 특징적인 징후인 떨림(tremor)을 랫트에게서 측정하였다. Hunt와 Majchrowicz에 의해 설명된 방법을 이용하여 떨림의 수를 평가하였다[Hunt W. A. and Majchrowicz E., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 213, 9 ~ 12(1980)]. 그 결과를 다음 표 2에 나타내었다.

[표 2]

동물군	30분	60분	90분	120분
A(살린)	6 ± 1.5	9 ± 2.5	8 ± 2.5	9 ± 1.5
B(COMP)	0 ± 0.25	0 ± 0	0 ± 0.65	0 ± 0.25
C(LC)	2 ± 0.5	1 ± 0.5	2 ± 1	3 ± 1
D(ALC)	4 ± 2	5 ± 2	5 ± 1.5	6 ± 2

소리자극을 주었을 경우, 만성적으로 알콜 처리된 랫트의 행동 관찰을 평가하는 금단(禁斷) 증후군에 대한 COMP의 효과

실험은 21 °C에서 일정한 빛-어둠 변경의 조건을 유지하고, 표준 실험실 먹이를 공급하는 조건하에 우리당 위스터 수컷 랫트 5마리를 두어 수행하였다. 랫트를 6개월 동안 임의로 10% 에탄올을 만성적으로 투여하였다.

에탄올 투여 정지 8시간 후에, 4개의 군에 각각 10마리로 분배하였다.

첫 번째 군(A)는 살린 용액(15 ml/kg), 두 번째 군(B)는 COMP(20 mg LC + 20 mg ALC + 4 mg PLC/kg), 세 번째 군(C)은 용인된 LC(20 mg/kg)를 복강내 투여하였고, 마지막 군(D)는 ALC(20 mg/kg)를 투여하였다. 알콜 금단(禁斷) 증후군 발생에 대한 상기 언급된 처리로 유도된 효과의 평가를 위해, 전기벨(100 dB)에 의해 1분 동안의 소리 발산으로 나타나는 행동반응의 징후로 랫트의 민감성을 관찰하였다. 실험은 처리 1시간 후에 랫트의 모든 군에서 수행하였고, 그 결과를 다음 표 3에 나타내었다.

[표 3]

동물군	경련 동물/처리된 동물
A(살린)	8/10
B(COMP)	1/10
C(LC)	5/10
D(ALC)	6/10

만성적으로 에탄올 처리되는 랫트의 CNS(중추신경계)에 있어 지방과산화에 대한 COMP의 효과

본 연구는 다음의 COMP 투여로 발생하는 말론알데하이드(MDA)의 변화하는 바를 평가하기 위하여 수행하였으며, 상기 MDA는 에탄올의 해로운 영향의 결과로서 자유 라디칼로 인하여 손상을 주는 중추신경계의 취약성의 확실하고 정량적인 지표가 되는 것이다.

실험은 21 °C에서 일정한 빛-어둠 변경의 조건을 유지하고, 표준 실험실 먹이를 공급하는 조건하에 우리당 위스터 수컷 랫트 5마리를 두어 수행하였다. 랫트의 두 군은 각각 5마리로 구성되어 있고, 처리 주기 동안 물에 10% 에탄올을 넣어 투여하였다. 세 번째 군은 어떤 처리도 없이 표준 실험실 식이를 유지하였다. 에탄올 처리 2개월 후, 첫 번째군의 랫트에 단일 복강내 투여량으로 COMP(20 mg LC + 20 mg ALC + 4 mg PLC/kg)를 투여하였다. 처리 몇분 후, 랫트를 희생시켜 뇌를 즉시 제거하였다. Slater와 Sawyer에 의해 설명된 변경된 마이크로방법을 이용하여 MDA를 측정하였다[Slater T. F. and Sawyer B. C., 1971, J. Biochem. Tokyo 8: 2180]. 조직을 pH 7.4의 Tris-HCl 0.05M 완충용액에 넣어 0°C에서 10분 동안 담가두었다. 대뇌 균등액의 분율(0.05 ml)을 20% 트리클로로아세트산(w/v)으로 추출하였다. 원심분리 후에, 0.67% 타이오바르비투르산(thiobarbituric acid) 1ml가 들어있는 pH 7.0의 Tris-HCl 0.026M 완충용액에 상층액 0.9 ml를 첨가하였다. 시료를 10분 동안 끓는물에 두고, 냉각후 분광기를 사용하여 532 nm에서 흡광도를 측정하였다. MDA는 nmol/mg 단백질로 표현하였다. 단백질을 시약으로서 바이신코닉 산(bicinchoninic acid)을 사용하는 스미스 방법(Smith method)으로 측정하였다[Smith et al., 1985, Analyst. Biochem. 27: 502]. 대조군 랫트, 에탄올 투여 후의 랫트, 그리고 에탄올 + COMP의 투여 후의 랫트에서의 MDA 양을 다음 표 4에 나타내었다.

【표 4】

동물군	MDA nmol/mg 단백질
대조군	0.543 ± 0.19
에탄올	1.12 ± 0.13
에탄올 + COMP	0.385 ± 0.15

본 발명의 조성물은 통상의 약제학적 형태로 경구적 또는 비경구적으로 투여할 수 있으며, 이는 당업자들에게 잘 알려진 통상적인 과정에 의해 제조될 수 있다. 상기 형태는 정제, 캡슐, 용제, 시럽 등과 같은 액체 및 고체의 경구적 단위 투여 형태, 그리고 주사 가능한 형태, 예를 들면 바이얼 및 앰플주사제용 무균 용액과 같은 형태 모두를 포함한다.

이러한 상기의 약제학적 형태에 대해서는 통상의 용매, 희석제 및 부형제가 이용되었다. 선택적으로, 방부제, 감미제 및 향미료를 첨가할 수 있다. 상기 물질들의 예로는 약제학적 기술의 당업자들에게 자명한 소듐 카르복실메틸 셀룰로오스, 폴리솔베이트, 솔비톨, 전분 아비셀(starch avicel), 탈크 및 그 밖의 다른 종류가 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

산업상 이용 가능성

이상에서 설명한 바와 같이, 본 발명에 따른 L-카르니틴, 아세틸 L-카르니틴 및 프로피오닐 L-카르니틴 또는 이의 약리학적 허용 가능한 염은 알콜중독자에게는 알콜의 금단(禁斷) 증상과 음주욕구 억제와 건강한 사람에게는 과음을 예방하는데 적합한 조성물이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

L-카르니틴, 아세틸 L-카르니틴 및 프로피오닐 L-카르니틴 또는 이의 약리학적으로 허용 가능한 염의 혼합물이 함유되어 있는 것임을 특징으로 하는 알콜중독자의 알콜 금단(禁斷) 증상 및 음주욕구를 억제하는 경구 또는 비경구적 투여용 약제 조성물.

청구항 2.

삭제

청구항 3.

삭제

청구항 4.

제 1 항에 있어서, 상기 L-카르니틴 : 아세틸 L-카르니틴 : 프로피오닐 L-카르니틴 또는 이의 약리학적으로 허용 가능한 염의 몰비가 6:4:1 ~ 3:2:1의 범위인 것임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 5.

제 4 항에 있어서, 상기 몰비가 5:4:1인 것임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6.

제 4 항에 있어서, 단위 투여 용량으로 L-카르니틴 분자내염(inner salt) 0.44 ~ 0.66 g; 프로피오닐 L-카르니틴 분자내염 0.12 ~ 0.18 g 또는 이의 약리학적으로 허용 가능한 염 동량이 함유되어 있는 것임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 7.

제 1 항에 있어서, 상기 L-카르니틴, 아세틸 L-카르니틴 및 프로피오닐 L-카르니틴의 약리학적으로 허용 가능한 염은 클로라이드; 브로마이드; 아이오다이드; 아스파르테이트 또는 애시드 아스파르테이트; 시트레이트 또는 애시드 시트레이트; 타르트레이트; 포스페이트 또는 애시드 포스페이트; 푸마레이트 또는 애시드 푸마레이트; 글리세로포스페이트; 글루코스 포스페이트; 락테이트; 말리에이트 또는 애시드 말리에이트; 오로테이트; 옥살레이트 또는 애시드 옥살레이트; 셀페이트 또는 애시드 셀페이트; 트리클로로아세테이트; 트리플루오로아세테이트; 및 메탄설포네이트를 포함하는 그룹 중에서 선택된 것임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 8.

제 1 항, 제 4 항, 제 5 항, 제 6 항 또는 제 7 항에 있어서, 상기 조성물은 식품 보조물, 비타민, 조효소 및 미네랄 물질들이 포함되어 있는 것임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 9.

삭제

청구항 10.

삭제

청구항 11.

삭제

청구항 12.

삭제