



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I775921 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：107128367 (22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 08 月 14 日

(51)Int. Cl. : A61K31/197 (2006.01) A61K38/04 (2006.01)

A61P1/16 (2006.01) A61P21/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/08/14 美國 62/545,362

2018/01/05 美國 62/614,214

2018/07/13 美國 62/697,772

(71)申請人：美商胺細拉健康公司 (美國) AXCELLA HEALTH INC. (US)

美國

(72)發明人：康柏 威廉 COMB, WILLIAM (US)；卡羅 尚恩 CARROLL, SEAN (US)；亞非

恩 瑞弗 AFEYAN, RAFFI (CA)；哈密爾 麥克 HAMILL, MICHAEL (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

期刊 Suzanna Ndraha, Irsan Hasan, Marcellus Simadibrata, "The effect of L-ornithine L-aspartate and branch chain amino acids on encephalopathy and nutritional status in liver cirrhosis with malnutrition", Acta Med Indones, 43(1), 2011 Jan, 18-22.

期刊 楊惠卿、林淑媛，應用實證於肝性腦病變患者蛋白質飲食攝取的臨床決策，護理雜誌，60卷5期，102年10月，90-96頁。

審查人員：劉祥音

申請專利範圍項數：45 項 圖式數：5 共 114 頁

(54)名稱

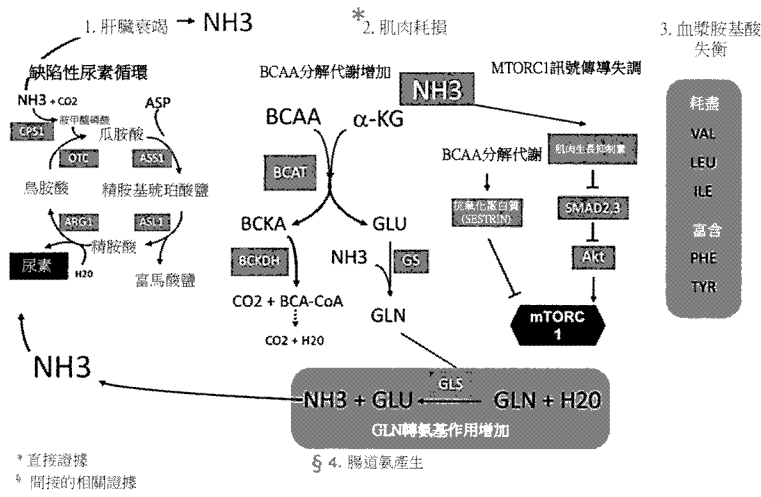
用於治療和高血氨症或肌肉耗損中之一者或兩者相關之肝疾病及失調之組合物及方法

(57)摘要

本發明提供用於治療或預防個體與高血氨症或肌肉耗損相關之肝疾病及失調之組合物及方法。

This disclosure provides compositions and methods for treating or preventing liver diseases and disorders with hyperammonemia or muscle wasting in a subject.

指定代表圖：



【圖1】



I775921

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療和高血氨症或肌肉耗損中之一者或兩者相關之肝疾病及失調之組合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR THE TREATMENT OF LIVER DISEASES AND DISORDERS ASSOCIATED WITH ONE OR BOTH OF HYPERAMMONEMIA OR MUSCLE WASTING

【中文】

本發明提供用於治療或預防個體與高血氨症或肌肉耗損相關之肝疾病及失調之組合物及方法。

【英文】

This disclosure provides compositions and methods for treating or preventing liver diseases and disorders with hyperammonemia or muscle wasting in a subject.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療和高血氨症或肌肉耗損中之一者或兩者相關之肝疾病及失調之組合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR THE TREATMENT OF LIVER DISEASES AND DISORDERS ASSOCIATED WITH ONE OR BOTH OF HYPERAMMONEMIA OR MUSCLE WASTING

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 據估計在美國600,000個體罹患肝硬化且此等患者中有14,000位處在末期疾病並等待肝移植。研究已顯示肝硬化患者中多達40-60%具有伴隨性肌肉耗損。所產生的脆弱係罹患末期肝疾病(ESLD)的患者中功能減退、肝硬化相關併發症、住院治療及死亡率的主要原因。肝移植可明確治癒ESLD，但與肝疾病嚴重度無關之體質下降與從移植等候名單除名風險之增加相關。

【0002】 據估計肝硬化患者中有40至50%顯示肝硬化性肌少症。肝硬化性肌少症係肝硬化中不利地影響患者的存活期及生活品質之一種常見的併發症。肝硬化性肌少症係由肝硬化中因尿素循環功能障礙引起的高血氨症所致之一種全身性疾病，其中肌肉解毒氨，但會損失肌肉質量。肌少症減少存活期，減少接受移植的機會，及增加肝硬化患者中肝硬化相關併發症之風險。

【0003】 針對罹患肝硬化的患者(諸如罹患ESLD或肝硬化性肌少症

之患者)之最新照護標準包括生活方式改變，諸如增加運動及膳食干預。目前，尚無核可之藥理學干預。

【0004】 在不存在可用之療法的情況下，仍需要用於治療伴隨高血氨症或肌肉耗損之肝疾病及失調(諸如肝硬化、肝硬化性肌少症、ESLD、肝功能不全或肝性腦病)之藥劑(例如，膳食組合物及治療劑)。

【發明內容】

【0005】 本文提供一種包含胺基酸實體之組合物(例如活性部分)，其可用於改良個體(例如罹患伴隨高血氨症或肌肉耗損中之一者或兩者之肝疾病或失調之個體)之肝功能、高血氨症、肌肉質量或肌肉功能中之一者、兩者、三者或更多者(例如全部)。該組合物可用於治療(例如，逆轉、減輕、改善或預防)有需要個體(例如人類)之伴隨高血氨症或肌肉耗損中之一者或兩者之肝疾病或失調(例如，肝硬化(例如肝硬化性肌少症)、末期肝疾病(ESLD)、肝功能不全或肝性腦病)之方法中。

【0006】 在一個態樣中，本發明之特徵係包含如下、由如下組成或基本上由如下組成之組合物：

a) 分支鏈胺基酸(BCAA)實體，其係選自白胺酸胺基酸實體、異白胺酸胺基酸實體、纈胺酸胺基酸實體、或兩種或三種BCAA實體之組合；

b) 尿素循環胺基酸(UCAA)實體，其係選自鳥胺酸胺基酸實體、天冬胺酸實體、或兩種UCAA實體之組合；及

c) 必需胺基酸(EAA)實體，其係選自組胺酸胺基酸實體、離胺酸胺基酸實體、或蘇胺酸胺基酸實體或兩種或三種EAA實體之組合；

其中(a)至(c)之至少一種胺基酸實體(例如，兩種、三種、四種、五種、六種、七種或八種胺基酸實體)不以長度超過20個胺基酸殘基之肽提

供。

【0007】 在一些實施例中，鳥胺酸胺基酸實體係選自L-鳥胺酸、鳥胺酸 α -酮基戊二酸、鳥胺酸HCl、瓜胺酸或其組合。

【0008】 在一些實施例中，組合物中不存在苯丙胺酸、酪胺酸及麩醯胺酸，或若存在，以小於如下量存在：例如組合物(呈乾燥形式)總重量之10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%或更少。在一些實施例中，(a)至(c)之總重量%(例如，(a)至(c)中之三種、四種、五種、六種、七種或八種胺基酸實體)係基於乾重，大於組合物中其他蛋白質組分(例如乳清蛋白)或非蛋白質組分(或兩者)之總重量%，例如，(a)至(c)總重量%為：組合物(呈乾燥形式)中胺基酸實體或總組分總重量之至少50重量%、至少75重量%或至少90重量%。

【0009】 在一些實施例中，(a)至(c)中之三種、四種、五種、六種、七種或八種胺基酸實體係在該組合物中呈游離胺基酸形式或鹽胺基酸形式中之一種或兩種形式，例如：組合物(呈乾燥形式)總重量之至少35重量%、至少40重量%、至少42重量%、至少45重量%、至少50重量%、至少75重量%、至少80重量%、至少90重量%或更多為組合物中(a)至(c)中之呈游離胺基酸形式或鹽胺基酸形式中之一種或兩種形式之三種、四種、五種、六種、七種或八種胺基酸整體。

【0010】 在一些實施例中，該組合物包含19種或更少、18種或更少、15種或更少、12種或更少、或10種或更少胺基酸實體之組合。在一些實施例中，該組合佔：組合物(呈乾燥形式)中胺基酸實體或總組分總重量之至少42重量%、至少75重量%或至少90重量%。

【0011】 在一些實施例中，組合物中不存在苯丙胺酸、酪胺酸或麩醯胺酸中之一者、兩者或更多者(例如全部)，或若存在，以小於如下量存在：例如組合物(呈乾燥形式)總重量之10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%或更少。在一些實施例中，若存在，苯丙胺酸、酪胺酸或麩醯胺酸中之一者、兩者或更多者(例如全部)係呈游離胺基酸形式或鹽胺基酸中之一種或兩種形式存在。

【0012】 在一些實施例中，BCAA實體之重量%為組合物(呈乾燥形式)中胺基酸實體或總組分之總重量之至少37重量%、8重量%、39重量%、40重量%、41重量%、42重量%、43重量%、44重量%、45重量%或更多。

【0013】 在一些實施例中，UCAAA實體之重量%為組合物(呈乾燥形式)中胺基酸實體或總組分之總重量之至少25重量%、26重量%、27重量%、28重量%、29重量%、30重量%、31重量%、32重量%、33重量%、34重量%、35重量%或更多。

【0014】 在一些實施例中，EAA實體之重量%為組合物(呈乾燥形式)中胺基酸實體或總組分之總重量之至少16重量%、17重量%、18重量%、19重量%、20重量%或更多。

【0015】 在一些實施例中，該組合物不包含長度超過20個胺基酸殘基之肽(例如乳清蛋白)，或若存在長度超過20個胺基酸殘基之肽，該肽以小於如下量存在：組合物(呈乾燥形式)中胺基酸實體或總組分之總重量之10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%或更少。

【0016】 在一些實施例中，該組合物具有如下特徵中之一者、兩者或三者：

d) BCAA 實體中之三者之組合之重量%係大於UCAAA 實體或UCAAA 實體中之兩者之組合之重量%，例如，BCAA 實體中之三者之組合之重量%係比UCAAA 實體或UCAAA 實體中之兩者之組合之重量%大至少5%；例如，BCAA 實體中之三者之組合之重量%係比UCAAA 實體或UCAAA 實體中之兩者之組合之重量%大至少10%、15%、20%或更多；

e) BCAA 實體中之三者之組合之重量%係大於(c)中EAA 實體或EAA 實體中之兩者或三者之組合之重量%；例如，BCAA 實體中之三者之組合之重量%係比(c)中EAA 實體或EAA 實體中之兩者或三者之組合之重量%大至少30%；例如，BCAA 實體中之三者之組合之重量%係比(c)中EAA 實體或EAA 實體中之兩者或三者之組合之重量%大至少40%、50%或55%或更多；

f) 該UCAAA 實體或該等UCAAA 實體中兩者組合之重量%係大於(c)中該EAA 實體或該等EAA 實體中兩者或三者組合之重量%；例如，UCAAA 實體或UCAAA 實體中之兩者之組合之重量%係比(c)中EAA 實體或EAA 實體中之兩者或三者之組合之重量%大至少25%；例如，UCAAA 實體或UCAAA 實體中之兩者之組合之重量%係比(c)中EAA 實體或EAA 實體中之兩者或更多者之組合之重量%大至少30%、35%、40%或更多；或

g) (d)至(f)中之兩者或三者之組合。

【0017】 在一些實施例中，(c)中之BCAA 實體或BCAA 實體:UCAAA 實體或UCAAA 實體:EAA 實體或EAA 實體之重量比率為20 +/- 15%:15 +/- 15%:9 +/- 15%，其中該等比率係基於當量的呈游離形式之各胺基酸確

定。

【0018】 在一些實施例中，(a)至(c)中之三種、四種、五種、六種、七種或八種胺基酸實體係選自表1。

【0019】 在一些實施例中，該組合物(例如活性部分)包含如下或由如下組成或基本上由如下組成：a) 選自如下之白胺酸胺基酸實體：i) L-白胺酸或其鹽、ii) 二肽或其鹽或三肽或其鹽，包括L-白胺酸、或iii) β -羥基- β -甲基丁酸(HMB)或其鹽；b) 如下中之一者或兩者：i) 選自L-鳥胺酸或其鹽或二肽或其鹽或三肽或其鹽之鳥苷酸胺基酸實體，包括L-鳥胺酸；或ii) 選自L-天冬胺酸或其鹽或二肽或其鹽或三肽或其鹽之天冬胺酸胺基酸實體，包括L-天冬胺酸；及c) 選自如下之EAA實體：i) L-組胺酸或其鹽、ii) 二肽或其鹽或三肽或其鹽，包括L-組胺酸、iii) L-離胺酸或其鹽、iv) 二肽或其鹽或三肽或其鹽，包括L-離胺酸、v) L-蘇胺酸或其鹽、或vi) 二肽或其鹽或三肽或其鹽，包括L-蘇胺酸。在一些實施例中，該組合物進一步包含異白胺酸胺基酸實體或纈胺酸胺基酸實體中之一者或兩者，其中該異白胺酸胺基酸實體或纈胺酸胺基酸實體中之一者或兩者不以長度超過20個胺基酸殘基之肽提供。

【0020】 在一些實施例中，該異白胺酸胺基酸實體為L-異白胺酸或其鹽或二肽或其鹽或三肽或其鹽，包括L-異白胺酸。在一些實施例中，該纈胺酸胺基酸實體為L-纈胺酸或其鹽或二肽或其鹽或三肽或其鹽，包括L-纈胺酸。

【0021】 在一些實施例中，白胺酸胺基酸實體:異白胺酸胺基酸實體:纈胺酸胺基酸實體:鳥胺酸胺基酸實體:天冬胺酸胺基酸實體:組胺酸胺基酸實體:蘇胺酸胺基酸實體:離胺酸胺基酸實體之重量比率為8 +/- 20%:4

症狀。

【0026】 在另一個態樣中，本發明之特徵係一種用於治療或預防特徵係高血氨症或肌肉耗損中之一者或兩者之肝疾病或失調之方法，其包括對有需要個體投與有效量之本文所揭示之態樣或實施例中任一者之組合物(例如活性部分)，藉此治療個體之肝疾病或失調或肌肉耗損。

【0027】 在一些實施例中，該個體罹患肝硬化。在一些實施例中，該個體罹患肝硬化性肌少症。在一些實施例中，該個體罹患肝功能不全。在一些實施例中，該個體罹患末期肝疾病。在一些實施例中，該個體罹患肝性腦病。

【0028】 在一些實施例中，投與組合物導致如下中之一者、兩者、三者、四者、五者、六者、七者、八者、九者、十者或更多者(例如全部)：a) BCAA濃度增加；b) 芳族胺基酸(AAA)濃度減小；c) 氨濃度減小；d) 蛋白質濃度增加，例如，蛋白質合成增加；e) mTORC1之活化增加；f) 肌肉抑制素濃度減小；g) 肌酸酐濃度減小；h) 白蛋白濃度減小；i) 膽紅素濃度減小；j) Fischer比率增加(例如，BCAA濃度相對AAA濃度增加)；或k) 纈胺酸濃度相對苯丙胺酸濃度增加。

【圖式簡單說明】

【0029】

圖1為顯示本發明之組合物如何藉由改良缺陷性尿素循環、肌肉耗損、血漿胺基酸失衡或腸道氨產生中之一者、兩者、三者或四者而可再編肝疾病或失調(諸如肝硬化)中由氨引起之肌肉耗損之無序多因子級聯之方式的示意圖。

圖2為顯示特徵係對罹患肝功能不全之個體投與胺基酸組合物之臨床

研究之設計的示意圖。箭頭指示胺基酸組合物(每期給藥15天)之2種不同給藥(14.7 g TID及4.9 g TID)與對照組之交叉設計。在每期的第1天、第8天及第15天確定PK及結構(體重及組成)及功能(握力、椅子站立及平衡評估)之生理評估。

圖3A-3B為顯示個體在臨床研究1期及2期的第1天、第8天及第15天之Fischer比率(FR)及纈胺酸:苯丙胺酸比率(VPR)的一系列圖。測量值為平均值 \pm 平均值標準誤差(SEM)。14.7 g TID胺基酸組合物組對對照組中之個體之數量為9。對照組對4.9 g TID胺基酸組合物組中之個體之數量為7。

圖4A-4B為顯示在臨床研究1期的第15天投與14.7 g TID胺基酸組合物之個體之氨濃度與FR及VPR之間存在負相關性的一系列圖。

圖5A-5B為顯示個體在臨床研究1期(P1)及2期間(2)的第15天對第1天之乾瘦體質量及肝臟脆弱指數(LFI)之改變%的一系列圖。A表示胺基酸組合物組，及C表示對照組。測量值為平均值 \pm SEM。14.7 g TID胺基酸組合物對對照組中之個體之數量為9。對照組對4.9 g TID胺基酸組合物組中之個體之數量為7。§指示瘦體質量或肝臟脆弱指數之改良看起來係在胺基酸組合物被提取時消失。†指示相較於對照組LFI相對改良80%。

【實施方式】

【0030】 本文部分地描述一種包含胺基酸實體之組合物(例如活性部分)及藉由投與有效量之該組合物改良肝功能、高血氨症、肌肉質量或肌肉功能中之一者、兩者、三者或四者之方法。可投與該組合物以治療或預防有需要個體中之伴隨高血氨症或肌肉耗損中之一者或兩者之肝疾病或失調。

【0031】 肌少症為肝硬化之嚴重併發症且與罹患末期肝疾病的患者之總死亡率相關。可採用旨在改善肝硬化中之肌少症之有限的療法，然而，事實係減少之肌肉質量表示肝硬化之其他併發症(諸如腹水、感染及肝性腦病)之重要危險因子。因肝臟為胺基酸穩衡之重要組織，在罹患肝硬化(其進一步加劇肌肉耗損及肝硬化相關併發症)的患者中胺基酸分佈不穩衡。本文所揭示之組合物中之胺基酸實體及相對量的胺基酸實體經過最佳化(例如)以改良需要許多生物、細胞及分子過程協同的個體之肝功能、高血氨症、肌肉功能、肌肉質量且減輕與肝功能障礙相關之併發症(例如，腹水、感染或肝性腦病)。在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如)藉由改良罹患肝疾病或失調(諸如肝硬化)的個體之胺基酸分佈而改良肌肉或血液中之一者或兩者內之氨解毒，同時刺激肌肉合成代謝。

【0032】 在不受任何理論限制下，應明瞭本發明之組合物可再編肝疾病及失調(諸如肝硬化)中由氨引起之肌肉消耗之無序多因子級聯以改良如下中之一者或多者：1)缺陷性尿素循環(例如，導致肝臟衰竭)；2)肌肉耗損，由於增加之BCAA分解代謝或去調節之mTORC1訊號傳導中之一者或兩者所致；3)胺基酸失衡(例如，血漿中耗盡纈胺酸、異白胺酸及異白胺酸，富集苯丙胺酸及酪胺酸)；及4)腸道氨產生(例如，由於增加之麩醯胺酸轉氨基作用所致)(參見圖1)。類似地，投與本發明之組合物可導致增加Fischer比率(例如，BCAA濃度對AAA濃度之比率)、增加纈胺酸對苯丙胺酸比率、針對於較瘦弱表現型改良其身體組成、及改良針對於肌肉蛋白質合成之胺基酸之利用率(例如)以降低個體中之氨濃度中之一者、兩者、三者或全部。

【0033】 在一些實施例中，Fischer比率(例如，BCAA濃度對AAA

濃度之比率)係用於確定個體中之血漿胺基酸失衡(例如)以評估個體之肝臟代謝或肝功能不全嚴重度中之一者或兩者。在下文詳述之實例1中，本發明之組合物改良罹患輕度至中度肝功能不全的人類個體之Fischer比率。

【0034】 纈胺酸濃度對苯丙胺酸濃度(例如，纈胺酸對苯丙胺酸比率)之增加可指示個體中之增加之蛋白質合成或減小之氨濃度中之一者或兩者。在下文詳述之實例1中，本發明之組合物改良罹患輕度至中度肝功能不全之人類個體之纈胺酸對苯丙胺酸比率。

【0035】 在某些實施例中，個體中之氨濃度係與個體之Fischer比率或纈胺酸對苯丙胺酸比率中之一者或兩者存在負相關性。個體之氨濃度與Fischer比率或纈胺酸對苯丙胺酸比率間的負相關性可指示肌肉蛋白質合成期間之氨消耗。

【0036】

定義

除非另外指明，否則用於申請專利範圍及說明書中之術語係如下文所述進行定義。

【0037】 必須注意的是，如本說明書及隨附申請專利範圍中所用，除非本文清楚地另作指明，否則單數形式「一」、「一個」及「該」包括複數指示物。

【0038】 如本文所使用，術語「胺基酸實體」係指呈游離形式或鹽形式中之一者或兩者之胺基酸、肽(例如二肽、三肽、寡肽或多肽)之胺基酸殘基、胺基酸之衍生物、胺基酸之前驅物或胺基酸之代謝產物。

【0039】 如本文所使用，術語「XXX胺基酸實體」係指在游離胺基

酸包含游離XXX或呈鹽形式之XXX情況下；在肽係指包含XXX殘基之肽(例如，二肽或三肽)情況下；在衍生物係指XXX之衍生物；在前驅物係指XXX之前驅物情況下；及在代謝產物係指XXX代謝產物情況下之胺基酸實體(表1)。

表1.胺基酸實體包括本文所述組合物之胺基酸、前驅物、代謝產物及衍生物。

	示例性胺基酸	前驅物	代謝產物	衍生物	鹽
白胺酸	L-白胺酸	側氧基-白胺酸(α -酮基異己酸(KIC))	HMB(β -羥基- β -甲基丁酸)；側氧基-白胺酸；異戊醯基-CoA	N-乙醯基-白胺酸；	
異白胺酸	L-異白胺酸	2-側氧基-3-甲基-戊酸(α -酮基- β -甲基戊酸(KMV))；蘇胺酸	2-側氧基-3-甲基-戊酸；甲基丁醯基-CoA	N-乙醯基-異白胺酸	
纈胺酸	L-纈胺酸	2-側氧基-戊酸(α -酮基異戊酸(KIV))	異丁醯基-CoA	N-乙醯基-纈胺酸	
鳥胺酸	L-鳥胺酸	L-精胺酸、甘胺酸	瓜胺酸		鳥胺酸 α -酮基戊二酸、鳥胺酸HCl
天冬胺酸	L-天冬胺酸	富馬酸鹽	腺苷酸基琥珀酸		
組胺酸	L-組胺酸	組織胺醇；組織胺醛；核糖-5-磷酸	肌肽；組織胺；尿酸鹽；	N-乙醯基-組胺酸	
離胺酸	L-離胺酸	二胺基庚二酸；天冬胺酸	三甲基組胺酸胺基酸實體；肉鹼；醇母胺酸(Saccharopine)	N-乙醯基-離胺酸	L-離胺酸乙醯鹽
蘇胺酸	L-蘇胺酸	高絲胺酸；O-磷酸高絲胺酸	側氧基丁酸	N-乙醯基-蘇胺酸	

【0040】 例如，在XXX為白胺酸(L)之情況下，則白胺酸胺基酸實體係指游離L或呈鹽形式之L、包含L殘基之肽(例如，二肽或三肽)、L衍生物、L前驅物或L之代謝產物；在XXX為異白胺酸(I)之情況下，則異白胺酸胺基酸實體係指游離I或呈鹽形式之I、包含I殘基之肽(例如，二肽或三肽)、I衍生物、I前驅物或I之代謝產物；在XXX為纈胺酸(V)之情況下，則纈胺酸胺基酸實體係指游離V或呈鹽形式之V、包含V殘基之肽(例如，二肽或三肽)、V衍生物、V前驅物或V之代謝產物；在XXX為鳥胺酸(Orn)之情況下，則鳥胺酸胺基酸實體係指游離Orn或呈鹽形式之Orn、包含Orn殘基之肽(例如，二肽或三肽)、Orn衍生物、Orn前驅物或Orn之代謝產物；在XXX為天冬胺酸(D)之情況下，則天冬胺酸胺基酸實體係指游離D或呈鹽形式之D、包含D殘基之肽(例如，二肽或三肽)、D衍生物、D前驅物或D之代謝產物；在XXX為組胺酸(H)之情況下，則組胺酸胺基酸實體係指游離H或呈鹽形式之H、包含H殘基之肽(例如，二肽或三肽)、H衍生物、H前驅物或H之代謝產物；在XXX為離胺酸(K)之情況下，則離胺酸胺基酸實體係指游離K或呈鹽形式之K、包含K殘基之肽(例如，二肽或三肽)、K衍生物、K前驅物或K之代謝產物；及在XXX為蘇胺酸(T)之情況下，則蘇胺酸胺基酸實體係指游離T或呈鹽形式之T、包含T殘基之肽(例如，二肽或三肽)、T衍生物、T前驅物或T之代謝產物。

【0041】 「約」及「近似」一般意指在測量值之屬性或精確度下，測得之量之可接受誤差程度。示例性誤差程度係在所給定值或值範圍之15百分比(%)以內，通常，在10%以內，及更通常，在5%以內。

【0042】 「胺基酸」係指具有胺基(-NH₂)、羧基(-C(=O)OH)及經由中心碳原子連接之側鏈之有機化合物，且包括必需及非必需胺基酸、及

天然及非天然胺基酸。除非另有指示，否則本文提及之胺基酸為胺基酸之L-異構體。

【0043】 如本文所使用，術語「活性部分」意指呈聚集體之具有本文所述之生理作用，例如，改良肝功能、高血氨症、肌肉質量或肌肉功能中之一者、兩者、三者或更多者(例如全部)之四種或更多種胺基酸實體之組合。例如，活性部分可治療罹患高血氨症或肌肉消耗中之一者或兩者之肝疾病或失調。本發明之活性部分可包含其他生物活性成分。在一些實例中，活性部分包含三種或更多種胺基酸實體之指定組合，如下文詳述。在其他實施例中，活性部分係由三種或更多種胺基酸實體之指定組合組成，如下文詳述。

【0044】 個別胺基酸實體係以各種量或比率(其可表示為重量(例如以公克計)、胺基酸實體彼此的重量比率、莫耳量、組合物之重量百分比、組合物之莫耳量百分比、熱量含量、貢獻於組合物之熱量百分比等計之量)存於組合物(例如活性部分)中。一般而言，本發明將提供幾公克之呈劑型、以胺基酸實體相對組合物重量(即，存於組合物中之所有胺基酸實體及任何其他生物活性成分之重量)之重量百分比計或以比率計之胺基酸實體。在一些實施例中，該組合物(例如活性部分)呈醫藥上可接受之製劑(例如醫藥產品)提供。

【0045】 如本文所使用，術語「有效量」意指本發明組合物(尤其係本發明醫藥組合物)中之本發明活性成分之足以減輕症狀且/或改良待治療的病況(例如，提供所需臨床反應)的量。用於組合物中之活性成分之有效量將由主治醫師之知識及經驗根據所治療的特定病況、病況之嚴重度、治療之持續時間、併用療法之屬性、所用的特定活性成分、所用的特定的醫

藥上可接受之賦形劑及/或載劑、及類似因素改變。

【0046】 胺基酸實體之「當量」為生理上產生如就胺基酸實體而言對應之游離胺基酸的量之相同活性之量。

【0047】 本文所述之「醫藥組合物」包含至少一種「活性成分」及醫藥上可接受之載劑或賦形劑。在一些實施例中，該醫藥組合物用作治療劑。不需要滿足醫藥標準之其他組合物(GMP；醫藥級組分)可用作營養醫療食品或用作補充劑，此等稱為「消費者健康組合物」。

【0048】 如本文所用，術語「醫藥上可接受」係指在合理範圍的醫療判斷下適用於與人類及動物之組織接觸而無過量毒性、刺激、過敏性反應或其他問題或併發症且符合合理的效益/風險比之胺基酸、物質、賦形劑、組合物及/或劑型。在一個特定實施例中，「醫藥上可接受」意指不含可偵測之內毒素或外毒素濃度低於醫藥產品中可接受之濃度。

【0049】 在一個特定實施例中，「醫藥上可接受」意指由醫藥工業或由監管醫藥工業的機構或實體(例如，政府或商業機構或實體)用於確保藥品、醫藥組合物、治療或其他治療劑之一或多個產品品質參數在可接受範圍內之標準。產品品質參數可為由醫藥工業或由機構或實體(例如，政府或商業機構或實體)監管之任何參數，包括(但不限於)組合物；組合物均勻性；劑量；劑量均勻性；污染物或雜質之存在、不存在及/或濃度；及可育程度(例如，微生物之存在、不存在及/或濃度)。示例性政府監管機構包括：聯邦藥品管理局(Federal Drug Administration)(FDA)、歐洲藥品局(European Medicines Agency)(EMA)、SwissMedic、中國食品及藥品管理局(China Food and Drug Administration)(CFDA)或日本藥品及醫療設備管理局(Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices

Agency)(PMDA)。

【0050】 術語「醫藥上可接受之賦形劑」係指醫藥調配物中除了活性成分外之生理上相容之成分。醫藥上可接受之賦形劑可包括(但不限於)緩衝劑、甜味劑、分散增進劑、矯味劑、苦澀掩蔽劑、天然著色劑、人造著色劑、穩定劑、溶劑或防腐劑。在一個特定實施例中，醫藥上可接受之賦形劑包含檸檬酸或卵磷脂中之一者或兩者。

【0051】 如本文所使用，術語「蛋白質組分」係指肽(例如多肽或寡肽)、其片段、降解肽、胺基酸實體或游離胺基酸。蛋白質組分包括呈游離形式或鹽形式之胺基酸、胺基酸之二肽、胺基酸之三肽、胺基酸之衍生物、胺基酸之前驅物、或胺基酸之代謝產物。示例性蛋白質組分包括(但不限於)乳清蛋白、卵白蛋白、大豆蛋白、酪蛋白、大麻蛋白、豌豆蛋白、糙米蛋白、或其片段或降解肽中之一者或多者。

【0052】 如本文所使用，術語「非蛋白質組分」係指組合物之除了蛋白質組分外的任何組分。示例性非蛋白質組分包括(但不限於)糖(例如單糖(例如，右旋糖、葡萄糖或果糖)、二糖、寡糖或多糖)；脂質(例如含硫脂質(例如 α -硫鎘酸)、長鏈三酸甘油酯、 ω 3脂肪酸(例如，EPA、DHA、STA、DPA或ALA)、 ω 6脂肪酸(GLA、DGLA或LA)、中鏈三酸甘油酯或中鏈脂肪酸)；維生素(例如，維生素A、維生素E、維生素C、維生素D、維生素B6、維生素B12、生物素或泛酸)；礦物質(鋅、硒、鐵、銅、葉酸鹽、磷、鉀、錳、鉻、鈣或鎂)；或固醇(例如膽固醇)。

【0053】 組合物、調配物或產物在其提供所需臨床效益的情況下係「治療性」。所需臨床效應可以減輕疾病進展及/或緩解疾病之一或多種症狀顯示。

【0054】 「單位劑量」(unit dose或unit dosage)包括藥品，其等呈以活性及非活性組分(賦形劑)之特定混合物用於特定組態(諸如(例如)膠囊殼)中銷售且分配為特定劑量(例如，呈多個棒式包)之形式。

【0055】 如本文所使用，術語「治療」肝疾病或失調或肌肉耗損係指改善伴隨高血氨症或肌肉耗損中之一者或兩者的肝疾病或失調(例如，減慢、阻止或降低伴隨高血氨症或肌肉耗損中之一者或兩者或其臨床症狀中之至少一者的肝疾病或失調之發展)；緩解或改善至少一種身體參數，包括彼等患者可能不可辨別之參數；及/或防止或延遲伴隨高血氨症或肌肉耗損中之一者或兩者的肝疾病或失調之發作或發展或進展。

【0056】

包含胺基酸實體之組合物

如本文所述之本發明組合物(例如活性部分)包含胺基酸實體，例如，表1中所示之胺基酸實體。

【0057】 在某些實施例中，白胺酸胺基酸實體係選自表1，例如，白胺酸胺基酸實體係選自L-白胺酸、 β -羥基- β -甲基丁酸(HMB)、側氧基-白胺酸(α -酮基異己酸(KIC))、異戊醯基-CoA、正乙醯基白胺酸或其組合。在某些實施例中，白胺酸胺基酸實體係選自L-白胺酸、側氧基-白胺酸(KIC)、異戊醯基-CoA、正乙醯基白胺酸或其組合。

【0058】 在某些實施例中，異白胺酸胺基酸實體係選自表1，例如，異白胺酸胺基酸實體係選自L-異白胺酸、2-側氧基-3-甲基-戊酸(α -酮基- β -甲基戊酸(KMV))、蘇胺酸、甲基丁醯基-CoA、D-異白胺酸、N-乙醯基-異白胺酸或其組合。

【0059】 在某些實施例中，纈胺酸胺基酸實體係選自表1，例如，

纈胺酸胺基酸實體係選自L-纈胺酸、2-側氧基-戊酸(α -酮基異戊酸(KIV))、異丁醯基-CoA、N-乙醯基纈胺酸或其組合。

【0060】 在某些實施例中，鳥胺酸胺基酸實體係選自表1，例如，鳥胺酸胺基酸實體係選自L-鳥胺酸、鳥胺酸 α -酮基戊二酸、鳥胺酸HCl、L-精胺酸、甘胺酸、瓜胺酸或其組合。在某些實施例中，鳥胺酸胺基酸實體係選自L-鳥胺酸、鳥胺酸 α -酮基戊二酸、鳥胺酸HCl、瓜胺酸或其組合。在某些實施例中，鳥胺酸胺基酸實體係選自L-鳥胺酸、鳥胺酸HCl、瓜胺酸或其組合。

【0061】 在某些實施例中，天冬胺酸胺基酸實體係選自表1，例如，天冬胺酸胺基酸實體係選自L-天冬胺酸、富馬酸鹽、腺苷酸基琥珀酸或其組合。

【0062】 在某些實施例中，組胺酸胺基酸實體係選自表1，例如，組胺酸胺基酸實體係選自L-組胺酸、組織胺醇、組織胺醛、核糖-5-磷酸、肌肽、組織胺、尿刊酸鹽及N-乙醯基-組胺酸或其組合。

【0063】 在某些實施例中，離胺酸胺基酸實體係選自表1，例如，離胺酸胺基酸實體係選自L-離胺酸、二胺基庚二酸、天冬胺酸、三甲基組胺酸胺基酸實體、肉鹼、酵母胺酸、N-乙醯基-離胺酸或其組合。

【0064】 在某些實施例中，蘇胺酸胺基酸實體係選自表1，例如，蘇胺酸胺基酸實體係選自L-蘇胺酸、高絲胺酸、O-磷酸高絲胺酸、側氧基丁酸、N-乙醯基-蘇胺酸或其組合。

【0065】 在一些實施例中，(a)白胺酸胺基酸實體、異白胺酸胺基酸實體或纈胺酸胺基酸實體中之一者、兩者或三者係呈游離胺基酸形式。在一些實施例中，(a)白胺酸胺基酸實體、異白胺酸胺基酸實體或纈胺酸胺

基酸實體中之一者、兩者或三者係呈鹽胺基酸形式。

【0066】 在一些實施例中，(b)鳥胺酸胺基酸實體或天冬胺酸胺基酸實體中之一者或兩者係呈游離胺基酸形式。在一些實施例中，(b)鳥胺酸胺基酸實體或天冬胺酸胺基酸實體中之一者或兩者係呈鹽胺基酸形式(例如，L-鳥胺酸或其鹽及L-天冬胺酸或其鹽係以組合呈鹽(LOLA)存在)。

【0067】 在一些實施例中，(c)組胺酸胺基酸實體、離胺酸胺基酸實體或蘇胺酸胺基酸實體中之一者、兩者或三者係呈游離胺基酸形式。在一些實施例中，(c)組胺酸胺基酸實體、離胺酸胺基酸實體或蘇胺酸胺基酸實體中之一者、兩者或三者係呈鹽胺基酸形式(例如，L-離胺酸或其鹽係呈L-離胺酸乙酸鹽存在)。

【0068】 在一些實施例中，組合物(呈乾燥形式)之總重量之至少：35重量%、40重量%、42重量%、45重量%、50重量%、55重量%、60重量%、70重量%、80重量%或更多為(a)至(c)中呈游離胺基酸形式之三種、四種、五種、六種、七種或八種胺基酸實體。在一些實施例中，組合物(呈乾燥形式)之總重量之至少：15重量%、20重量%、25重量%、35重量%、40重量%或更多為(a)至(c)中呈鹽形式之三種、四種、五種、六種、七種或八種胺基酸實體。

【0069】 在一些實施例中，(a)至(c)中之三種、四種、五種、六種、七種或八種胺基酸實體係以二肽或三肽之部分提供，例如以組合物總成分之至少：0.01重量%、0.1重量%、0.5重量%、1重量%、5重量%或10重量%或更多量之胺基酸實體。

【0070】 在一些實施例中，該組合物進一步包含L-丙胺酸、L-精胺酸、L-色胺酸、肉鹼、乙酸钠或其組合。在一些實施例中，該組合物進一

步包含礦物質，例如，鋅。在一些實施例中，該組合物進一步包含維生素，例如，維生素A、維生素D、維生素E或其組合中之一者、兩者或三者。在一些實施例中，該組合物進一步包含除氮劑，例如，乙酸苯酯、乙醯基-L-肉鹼、瓜胺酸、苯甲酸鈉、苯基丁酸鈉或其組合。

【0071】 在一些實施例中，該組合物可包含硫AA(SAA)，諸如N-乙醯基半胱胺酸(NAC)。在一個實施例中，SAA(例如NAC)具有抗氧化劑活性。在一個實施例中，SAA(例如NAC)導致經投與本文所述之組合物之個體中減少之反應性氧物質(ROS)或增加之麩胱甘肽(GSH)。

【0072】 在一些實施例中，該組合物包含如下、由如下組合或基本上由如下組成：白胺酸胺基酸實體、異白胺酸胺基酸實體、纈胺酸胺基酸實體、鳥胺酸胺基酸實體、天冬胺酸胺基酸實體、組胺酸胺基酸實體、蘇胺酸胺基酸實體及離胺酸胺基酸實體。

【0073】 在一些實施例中，該組合物(例如，活性部分)包含如下、由如下組成或基本上由如下組成：a)白胺酸胺基酸實體；b)鳥胺酸胺基酸實體；及c)選自組胺酸胺基酸實體、離胺酸胺基酸實體或蘇胺酸胺基酸實體或兩種或三種EAA實體之組合之必需胺基酸(EAA)-實體；其中(a)至(c)之至少一種胺基酸實體(例如，兩種、三種、四種或五種胺基酸實體)不以長度超過20個胺基酸殘基之肽提供。

【0074】 在一些實施例中，該組合物(例如活性部分)包含如下、由如下組成或基本上由如下組成：a)白胺酸胺基酸實體及纈胺酸胺基酸實體；b)鳥胺酸胺基酸實體；及c)選自組胺酸胺基酸實體、離胺酸胺基酸實體或蘇胺酸胺基酸實體或兩種或三種EAA實體之組合之必需胺基酸(EAA)-實體；其中(a)至(c)之至少一種胺基酸實體(例如，兩種、三種、四

種或五種胺基酸實體)不以長度超過20個胺基酸殘基之肽提供。在一些實施例中，該組合物進一步包含異白胺酸胺基酸實體。在一些實施例中，該組合物進一步包含天冬胺酸胺基酸實體。

【0075】 在一些實施例中，該組合物(例如活性部分)包含如下、由如下組成或基本上由如下組成：a)白胺酸胺基酸實體、異白胺酸胺基酸實體及纈胺酸胺基酸實體；b)鳥胺酸胺基酸實體；及c)選自組胺酸胺基酸實體、離胺酸胺基酸實體或蘇胺酸胺基酸實體或兩種或三種EAA實體之組合之必需胺基酸(EAA)-實體之必需胺基酸(EAA)-實體；其中(a)至(c)之至少一種胺基酸實體(例如，兩種、三種、四種、五種、六種或七種胺基酸實體)不以長度超過20個胺基酸殘基之肽提供。在一些實施例中，該組合物進一步包含天冬胺酸胺基酸實體。

【0076】 在一些實施例中，白胺酸胺基酸實體、異白胺酸胺基酸實體、纈胺酸胺基酸實體、鳥胺酸胺基酸實體、天冬胺酸胺基酸實體、組胺酸胺基酸實體、離胺酸胺基酸實體或蘇胺酸胺基酸實體中之一者、兩者、三者、四者、五者、六者、七者或八者係呈二肽(例如，同源二肽或異源二肽)或其鹽之部分提供。在一些實施例中，白胺酸胺基酸實體為Ala-Leu。在一些實施例中，白胺酸胺基酸實體、異白胺酸胺基酸實體、纈胺酸胺基酸實體、鳥胺酸胺基酸實體、天冬胺酸胺基酸實體、組胺酸胺基酸實體、離胺酸胺基酸實體或蘇胺酸胺基酸實體中之一者、兩者、三者、四者、五者、六者、七者或八者係呈三肽(例如，同源三肽或異源三肽)或其鹽之部分提供。

【0077】 在一些實施例中，該組合物可達成如下中之一者、兩者、三者、四者、五者、六者、七者、八者、九者或全部(例如更多者)：a) 分

支鏈胺基酸(BCAA)濃度增加；b) 芳族胺基酸(AAA)濃度減小；c) 氨濃度減小；d) 蛋白質濃度增加，例如，蛋白質合成增加；e) mTORC1之活化增加；f) 肌肉生長抑制素濃度減小；g) 肌酸酐濃度減小；h) 白蛋白濃度增加；i) 膽紅素濃度減小；j) Fischer比率恢復(例如，BCAA濃度相對AAA濃度增加)；或k) 纈胺酸濃度相對苯丙胺酸濃度增加。

【0078】 在一些實施例中，該組合物可增加或減小白蛋白的產生(例如)至少50%、60%或70%，使用白蛋白分析偵測，例如，在HepG2肝細胞癌細胞中，例如，使用基於抗體之偵測分析，例如ELISA，例如，如實例9中所述，例如，相對參考組合物(例如，包含L-鳥胺酸及L-天冬胺酸；L-組胺酸、L-離胺酸及L-蘇胺酸；L-鳥胺酸、L-天冬胺酸、L-組胺酸、L-離胺酸及L-蘇胺酸；或L-白胺酸、L-異白胺酸及L-纈胺酸之胺基酸組合物)偵測得。

【0079】 在一些實施例中，該組合物可減輕萎縮至少10%、25%、30%、40%、50%或60%，使用TNF α 偵測，例如，在肌管中，例如，使用MYOSCREENTM平臺，例如，如實例10中所述，例如，相對參考組合物(例如，包含L-組胺酸、L-離胺酸及L-蘇胺酸；L-白胺酸、L-異白胺酸、L-纈胺酸、L-組胺酸、L-離胺酸、L-蘇胺酸、L-苯丙胺酸、L-甲硫胺酸及L-色胺酸；L-鳥胺酸、L-天冬胺酸、L-組胺酸、L-離胺酸及L-蘇胺酸；L-鳥胺酸、L-天冬胺酸、L-白胺酸、L-異白胺酸、L-纈胺酸、L-組胺酸、L-離胺酸、L-蘇胺酸、L-苯丙胺酸、L-甲硫胺酸及L-色胺酸；或L-天冬胺酸、L-白胺酸、L-異白胺酸、L-纈胺酸、L-組胺酸、L-離胺酸、L-蘇胺酸、L-苯丙胺酸、L-甲硫胺酸及L-色胺酸之胺基酸組合物)偵測得。

【0080】

i. 量

一種示例性組合物(例如活性部分)可包含0.89 g白胺酸或當量的白胺酸胺基酸受體、0.44 g異白胺酸或當量的異白胺酸胺基酸實體、0.89 g纈胺酸或當量的纈胺酸胺基酸實體、0.33 g離胺酸或當量的離胺酸胺基酸實體、0.33 g組胺酸或當量的組胺酸胺基酸實體、0.33 g蘇胺酸或當量的蘇胺酸胺基酸實體、0.83 g鳥胺酸或當量的鳥胺酸胺基酸實體及0.83 g天冬胺酸或當量的天冬胺酸胺基酸實體(參見，例如，表2中的小包(g))。

表2.包含胺基酸(例如活性部分)之示例性組合物。

胺基酸	小包(g)	劑量(g) (TID)	總日劑量 (g)	重量比率	重量% (不包含L-離 胺酸乙酸鹽)	重量% (包含L-離胺 酸乙酸鹽)
L-白胺酸	0.89	2.67	8	8	18.2	17.7
L-異白胺酸	0.44	1.33	4	4	9.1	8.8
L-纈胺酸	0.89	2.67	8	8	18.2	17.7
L-離胺酸 (L-離胺酸乙酸鹽)	0.33 (0.47, 呈 鹽形式)	1 (1.41, 呈 鹽形式)	3 (4.2, 呈 鹽形式)	3 (4.2, 呈 鹽形式)	6.8	9.4
L-組胺酸	0.33	1	3	3	6.8	6.6
L-蘇胺酸	0.33	1	3	3	6.8	6.6
L-鳥胺酸	0.83	2.5	7.5	7.5	17.1	33.2
L-天冬胺酸	0.83	2.5	7.5	7.5	17.1	17.7
總胺基酸	4.9 (5, L- 離胺酸乙 酸鹽)	14.7 (15.1, L-離胺酸乙 酸鹽)	44 (45.2, L-離胺酸 乙酸鹽)		100	100
總BCAA	2.23	6.67	20	20	45.5	44.2
總EAA	1	3	9	9	20.4	22.6
總UCAA	1.66	5	15	15	34.2	50.9
總UCAA + BCAA	3.88	11.67	35	35	79.7	95.1

【0081】 在一些實施例中，該組合物包含0.89 g +/- 20%白胺酸或當量的白胺酸胺基酸實體、0.44 g +/- 20%異白胺酸或當量的異白胺酸胺基酸實體、0.89 g +/- 20%纈胺酸或當量的纈胺酸胺基酸實體、0.33 g +/- 20%離胺酸或當量的離胺酸胺基酸實體、0.33 g +/- 20%組胺酸或當量的組胺酸胺基酸實體、0.33 g +/- 20%蘇胺酸或當量的蘇胺酸胺基酸實體、0.83 g +/- 20%鳥胺酸或當量的鳥胺酸胺基酸實體及0.83 g +/- 20%天冬胺

酸或當量的天冬胺酸胺基酸實體。

【0082】 在一些實施例中，該組合物包含0.89 g +/- 15%白胺酸或當量的白胺酸胺基酸實體、0.44 g +/- 15%異白胺酸或當量的異白胺酸胺基酸實體、0.89 g +/- 15%纈胺酸或當量的纈胺酸胺基酸實體、0.33 g +/- 15%離胺酸或當量的離胺酸胺基酸實體、0.33 g +/- 15%組胺酸或當量的組胺酸胺基酸實體、0.33 g +/- 15%蘇胺酸或當量的蘇胺酸胺基酸實體、0.83 g +/- 15%鳥胺酸或當量的鳥胺酸胺基酸實體及0.83 g +/- 15%天冬胺酸或當量的天冬胺酸胺基酸實體。

【0083】 在一些實施例中，該組合物包含0.89 g +/- 10%白胺酸或當量的白胺酸胺基酸實體、0.44 g +/- 10%異白胺酸或當量的異白胺酸胺基酸實體、0.89 g +/- 10%纈胺酸或當量的纈胺酸胺基酸實體、0.33 g +/- 10%離胺酸或當量的離胺酸胺基酸實體、0.33 g +/- 10%組胺酸或當量的組胺酸胺基酸實體、0.33 g +/- 10%蘇胺酸或當量的蘇胺酸胺基酸實體、0.83 g +/- 10%鳥胺酸或當量的鳥胺酸胺基酸實體及0.83 g +/- 10%天冬胺酸或當量的天冬胺酸胺基酸實體。

【0084】 在一些實施例中，該組合物包含0.89 g +/- 5%白胺酸或當量的白胺酸胺基酸實體、0.44 g +/- 5%異白胺酸或當量的異白胺酸胺基酸實體、0.89 g +/- 5%纈胺酸或當量的纈胺酸胺基酸實體、0.33 g +/- 5%離胺酸或當量的離胺酸胺基酸實體、0.33 g +/- 5%組胺酸或當量的組胺酸胺基酸實體、0.33 g +/- 5%蘇胺酸或當量的蘇胺酸胺基酸實體、0.83 g +/- 5%鳥胺酸或當量的鳥胺酸胺基酸實體及0.83 g +/- 5%天冬胺酸或當量的天冬胺酸胺基酸實體。

【0085】 一種示例性組合物(例如活性部分)可包含0.89 g 白胺酸或

當量的白胺酸胺基酸實體、0.44 g 異白胺酸或當量的異白胺酸胺基酸實體、0.89 g 纈胺酸或當量的纈胺酸胺基酸實體、0.33 g 離胺酸或當量的離胺酸胺基酸實體、0.33 g 組胺酸或當量的組胺酸胺基酸實體、0.33 g 蘇胺酸或當量的蘇胺酸胺基酸實體及0.83 g 鳥胺酸或當量的鳥胺酸胺基酸實體(參見，例如，表3中之小包(g))。

表3.包含胺基酸之示例性組合物(例如活性部分)。

胺基酸	小包(g)	劑量(g) (TID)	總日劑量(g)	重量比率	重量%
L-白胺酸	0.89	2.67	8	8	21.3
L-異白胺酸	0.44	1.33	4	4	10.5
L-纈胺酸	0.89	2.67	8	8	21.3
L-離胺酸 (L-離胺酸乙酸鹽)	0.33 (0.47, 呈 鹽形式)	1 (1.41, 呈鹽 形式)	3 (4.2, 呈鹽 形式)	3 (4.2, 呈鹽 形式)	11.2
L-組胺酸	0.33	1	3	3	7.9
L-蘇胺酸	0.33	1	3	3	7.9
L-鳥胺酸	0.83	2.5	7.5	7.5	19.9
總胺基酸	4.0 (4.2, L-離 胺酸乙酸鹽)	12.2 (12.6, L- 離胺酸乙酸 鹽)	36.5 (37.7, L- 離胺酸乙酸 鹽)		100
總BCAA	2.23	6.67	20		
總EAA	1	3	9		

【0086】 在一些實施例中，該組合物包含0.89 g +/- 20%白胺酸或當量的白胺酸胺基酸實體、0.44 g +/- 20%異白胺酸或當量的異白胺酸胺基酸實體、0.89 g +/- 20%纈胺酸或當量的纈胺酸胺基酸實體、0.33 g +/- 20%離胺酸或當量的離胺酸胺基酸實體、0.33 g +/- 20%組胺酸或當量的組胺酸胺基酸實體、0.33 g +/- 20%蘇胺酸或當量的蘇胺酸胺基酸實體及0.83 g +/- 20%鳥胺酸或當量的鳥胺酸胺基酸實體。

【0087】 在一些實施例中，該組合物包含0.89 g +/- 15%白胺酸或當量的白胺酸胺基酸實體、0.44 g +/- 15%異白胺酸或當量的異白胺酸胺基酸實體、0.89 g +/- 15%纈胺酸或當量的纈胺酸胺基酸實體、0.33 g +/- 15%離胺酸或當量的離胺酸胺基酸實體、0.33 g +/- 15%組胺酸或當量的

組胺酸胺基酸實體、0.33 g +/- 15%蘇胺酸或當量的蘇胺酸胺基酸實體及0.83 g +/- 15%鳥胺酸或當量的鳥胺酸胺基酸實體。

【0088】 在一些實施例中，該組合物包含0.89 g +/- 10%白胺酸或當量的白胺酸胺基酸實體、0.44 g +/- 10%異白胺酸或當量的異白胺酸胺基酸實體、0.89 g +/- 10%纈胺酸或當量的纈胺酸胺基酸實體、0.33 g +/- 10%離胺酸或當量的離胺酸胺基酸實體、0.33 g +/- 10%組胺酸或當量的組胺酸胺基酸實體、0.33 g +/- 10%蘇胺酸或當量的蘇胺酸胺基酸實體及0.83 g +/- 10%鳥胺酸或當量的鳥胺酸胺基酸實體。

【0089】 在一些實施例中，該組合物包含0.89 g +/- 5%白胺酸或當量的白胺酸胺基酸實體、0.44 g +/- 5%異白胺酸或當量的異白胺酸胺基酸實體、0.89 g +/- 5%纈胺酸或當量的纈胺酸胺基酸實體、0.33 g +/- 5%離胺酸或當量的離胺酸胺基酸實體、0.33 g +/- 5%組胺酸或當量的組胺酸胺基酸實體、0.33 g +/- 5%蘇胺酸或當量的蘇胺酸胺基酸實體及0.83 g +/- 5%鳥胺酸或當量的鳥胺酸胺基酸實體。

【0090】 胺基酸組合物J-1包含白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、N-乙醯基半胱胺酸、組胺酸、離胺酸及蘇胺酸作為其指定胺基酸組分。胺基酸組合物J-1不含胺基酸酪胺酸、苯丙胺酸及麩醯胺酸。胺基酸組合物J-1中此等胺基酸組分之實例實施例顯示於表4 (公克/小包或單位劑型、公克/天及重量比率)中。

表4. 組合物J-1之胺基酸組分。

胺基酸	重量比率	g/天	g/小包	日間劑量 (2x / 天)	夜間劑量 (1x / 天)
白胺酸	4	12	2.0	4	4
異白胺酸	2	6	1.0	2	2
纈胺酸	4	12	2.0	4	4
N-乙醯基半胱胺酸	1	3	0.5	1	1

組胺酸	1	3	0.5	1	1
離胺酸	1	3	0.5	1	1
蘇胺酸	1	3	0.5	1	1
總胺基酸	--	42 g	7 g	14 g	14 g
(總BCAA)	--	(30 g)	(5 g)	(8 g)	(8 g)
碳水化合物 補充劑 (就夜間給藥而言)	--	--	--	n/a	(≥200 kcal)

【0091】 示例性胺基酸組合物中此等胺基酸組分之實例實施例顯示於表5中(公克/單位劑型、公克/天及重量比率)。

表5. 示例性組合物之胺基酸組分。

胺基酸	重量比率	g/天	日間劑量 (2x / 天)	夜間劑量 (1x / 天)
白胺酸	2.6	8	~2.6	~2.6
異白胺酸	1.3	4	~1.3	~1.3
纈胺酸	2.6	8	~2.6	~2.6
組胺酸	1	3	1	1
離胺酸	1	3	1	1
蘇胺酸	1	3	1	1
總胺基酸	--	29 g	10 g	10 g
(總BCAA)	--	(20 g)	6.7	6.7
碳水化合物 補充劑 (就夜間給藥而言)	--	--	n/a	(≥200 kcal)

【0092】

ii. 比率

在一些實施例中，(c)中之BCAA實體或BCAA實體:UCAA實體或UCAA實體:EAA實體或EAA實體重量比率為約20 +/- 20%:15 +/- 20%:9 +/- 20%，其中該等比率係基於當量的呈游離形式之各胺基酸確定。在一些實施例中，(c)中之BCAA實體或BCAA實體:UCAA實體或UCAA實體:EAA實體或EAA實體重量比率為約20 +/- 15%:15 +/- 15%:9 +/-

15%，其中該等比率係基於當量的呈游離形式之各胺基酸確定。在一些實施例中，(c)中之BCAA實體或BCAA實體:UCAA實體或UCAA實體:EAA實體或EAA實體重量比率為約10 +/- 20%:15 +/- 10%:9 +/- 10%，其中該等比率係基於當量的呈游離形式之各胺基酸確定。在一些實施例中，(c)中之BCAA受體或BCAA實體:UCAA受體或UCAA受體:EAA實體或EAA實體重量比率為約20 +/- 15%:5 +/- 5%:9 +/- 5%，其中該等比率係基於當量的呈游離形式之各胺基酸確定。

【0093】 在一些實施例中，(c)中之白胺酸胺基酸實體:鳥胺酸胺基酸實體:EAA重量比率為約8 +/- 20%:7.5 +/- 20%:3 +/- 20%或約8 +/- 20%:7.5 +/- 20%:4.2 +/- 20%，其中該等比率係基於當量的呈游離形式之各胺基酸確定。在一些實施例中，(c)中之白胺酸胺基酸實體:鳥胺酸胺基酸實體:EAA重量比率為約8 +/- 15%:7.5 +/- 15%:3 +/- 15%或約8 +/- 15%:7.5 +/- 15%:4.2 +/- 15%，其中該等比率係基於當量的呈游離形式之各胺基酸確定。在一些實施例中，(c)中之白胺酸胺基酸實體:鳥胺酸胺基酸實體:EAA重量比率為約8 +/- 10%:7.5 +/- 10%:3 +/- 10%或約8 +/- 10%:7.5 +/- 10%:4.2 +/- 10%，其中該等比率係基於當量的呈游離形式之各胺基酸確定。在一些實施例中，(c)中之白胺酸胺基酸實體:鳥胺酸胺基酸實體:EAA重量比率為約8 +/- 5%:7.5 +/- 5%:3 +/- 5%或約8 +/- 5%:7.5 +/- 5%:4.2 +/- 5%，其中該等比率係基於當量的呈游離形式之各胺基酸確定。

【0094】 在一些實施例中，(c)中之白胺酸胺基酸實體:鳥胺酸胺基酸實體:天冬胺酸胺基酸實體:EAA重量比率為約8 +/- 20%:7.5 +/- 20%:7.5 +/- 20%:3 +/- 20%或約8 +/- 20%:7.5 +/- 20%:7.5 +/- 20%:4.2

+/- 20%，其中該等比率係基於當量的呈游離形式之各胺基酸確定。在一些實施例中，(c)中之白胺酸胺基酸實體:鳥胺酸胺基酸實體:天冬胺酸胺基酸實體:EAA重量比率為約8 +/- 15%:7.5 +/- 15%:7.5 +/- 15%:3 +/- 15%或約8 +/- 15%:7.5 +/- 15%:7.5 +/- 15%:4.2 +/- 15%，其中該等比率係基於當量的呈游離形式之各胺基酸確定。在一些實施例中，(c)中之白胺酸胺基酸實體:鳥胺酸胺基酸實體:天冬胺酸胺基酸實體:EAA重量比率為約8 +/- 10%:7.5 +/- 10%:7.5 +/- 10%:3 +/- 10%或約8 +/- 10%:7.5 +/- 10%:7.5 +/- 10%:4.2 +/- 10%，其中該等比率係基於當量的呈游離形式之各胺基酸確定。在一些實施例中，(c)中之白胺酸胺基酸實體:鳥胺酸胺基酸實體:天冬胺酸胺基酸實體:EAA重量比率為約8 +/- 5%:7.5 +/- 5%:7.5 +/- 5%:3 +/- 5%或約8 +/- 5%:7.5 +/- 5%:7.5 +/- 5%:4.2 +/- 5%，其中該等比率係基於當量的呈游離形式之各胺基酸確定。

【0095】 在一些實施例中，白胺酸胺基酸實體:異白胺酸胺基酸實體:纈胺酸胺基酸實體:鳥胺酸胺基酸實體:天冬胺酸胺基酸實體:組胺酸胺基酸實體:蘇胺酸胺基酸實體:離胺酸胺基酸實體之重量比率為8 +/- 20%:4 +/- 20%:8 +/- 20%:7.5 +/- 20%:7.5 +/- 20%:3 +/- 20%:3 +/- 20%:3 +/- 20%，其中該等比率係基於當量的呈游離形式之各胺基酸確定。在一些實施例中，白胺酸胺基酸實體:異白胺酸胺基酸實體:纈胺酸胺基酸實體:鳥胺酸胺基酸實體:天冬胺酸胺基酸實體:組胺酸胺基酸實體:蘇胺酸胺基酸實體:離胺酸胺基酸實體之重量比率為8 +/- 15%:4 +/- 15%:8 +/- 15%:7.5 +/- 15%:7.5 +/- 15%:3 +/- 15%:3 +/- 15%:3 +/- 15%，其中該等比率係基於當量的呈游離形式之各胺基酸確定。在一些實施例中，白胺酸胺基酸實體:異白胺酸胺基酸實體:纈胺酸胺基酸實體:鳥胺酸胺基酸實體:天冬胺酸

胺基酸實體:組胺酸胺基酸實體:蘇胺酸胺基酸實體:離胺酸胺基酸實體之重量比率為8 +/- 10%:4 +/- 10%:8 +/- 10%:7.5 +/- 10%:7.5 +/- 10%:3 +/- 10%:3 +/- 10%:3 +/- 10%。在一些實施例中，白胺酸胺基酸實體:異白胺酸胺基酸實體:纈胺酸胺基酸實體:鳥胺酸胺基酸實體:天冬胺酸胺基酸實體:組胺酸胺基酸實體:蘇胺酸胺基酸實體:離胺酸胺基酸實體之重量比率為8 +/- 5%:4 +/- 5%:8 +/- 5%:7.5 +/- 5%:7.5 +/- 5%:3 +/- 5%:3 +/- 5%:3 +/- 5%。

【0096】 在一些實施例中，EAA實體或EAA實體(例如，組胺酸胺基酸實體、離胺酸胺基酸實體或蘇胺酸胺基酸實體中之一者、兩者或三者)對BCAA實體或BCAA實體(例如，白胺酸胺基酸實體、異白胺酸胺基酸實體或纈胺酸胺基酸實體中之一者、兩者或三者)與UCAAs實體或UCAAs實體(例如，鳥胺酸胺基酸實體或天冬胺酸胺基酸實體中之一者或兩者)之組合之重量比率為至少1:4 +/- 15%、或至少1:3 +/- 15%且不大於3:4 +/- 15%，例如，EAA實體或EAA實體對BCAA實體或BCAA實體與UCAAs實體或UCAAs實體之組合之重量比率為1:2 +/- 15%，其中該等比率係基於當量的呈游離形式之各胺基酸確定。

【0097】 在一些實施例中，組胺酸胺基酸實體、離胺酸胺基酸實體及蘇胺酸胺基酸實體組合對白胺酸胺基酸實體、異白胺酸胺基酸實體、纈胺酸胺基酸實體、鳥胺酸胺基酸實體及天冬胺酸胺基酸實體組合之重量比率為至少1:4 +/- 15%、或至少1:3 +/- 15%且不大於3:4 +/- 15%，例如，組胺酸胺基酸實體、離胺酸胺基酸實體及蘇胺酸胺基酸實體組合對白胺酸胺基酸實體、異白胺酸胺基酸實體、纈胺酸胺基酸實體、鳥胺酸胺基酸實體及天冬胺酸胺基酸實體組合之重量比率為1:2 +/- 15%，其中該等比率

係基於呈游離形式之各胺基酸之當量確定。

【0098】 在一些實施例中，該UCAAs、或該等UCAAs實體中兩者組合對該等BCAAs實體中三者組合之重量比率為至少5:20 +/- 15%、或至少10:20 +/- 15%且不大於18:20 +/- 15%，例如，該等UCAAs實體中兩者組合對該等BCAAs實體中三者組合之重量比率為15:20 +/- 15%，其中該等比率係基於呈游離形式之各胺基酸之當量確定。

【0099】 在一些實施例中，該等EAA實體中三者組合對該等BCAAs實體中三者組合之重量比率為至少5:20 +/- 15%、或至少7:20 +/- 15%且不大於15:20 +/- 15%，例如，該等EAA實體中三者組合對該等BCAAs實體中三者組合之重量比率為9:20 +/- 15%，其中該等比率係基於呈游離形式之各胺基酸之當量確定。

【0100】 在一些實施例中，該等EAA實體中三者組合對該等UCAAs實體中三者組合之重量比率為至少4:15 +/- 15%、或至少6:15 +/- 15%、且不大於13:15 +/- 15%，例如，該等EAA實體中三者組合對該等UCAAs實體中三者組合之重量比率為9:15 +/- 15%，其中該等比率係基於呈游離形式之各胺基酸之當量確定。

【0101】 在一些實施例中，鳥胺酸胺基酸實體對白胺酸胺基酸實體之重量比率為至少3:4 +/- 15%、或至少17:20 +/- 15%、且不大於5:4 +/- 15%，例如，鳥胺酸胺基酸實體對白胺酸胺基酸實體之重量比率為15:16 +/- 15%，其中該等比率係基於呈游離形式之各胺基酸之當量確定。

【0102】 在一些實施例中，(c)中的EAA實體對白胺酸胺基酸實體之重量比率為至少1:8 +/- 15%、或至少1:4 +/- 15%、且不大於3:4 +/- 15%，例如，(c)中的EAA實體對白胺酸實體之重量比率為3:8 +/- 15%或

21:40 +/- 15%，其中該等比率係基於呈游離形式之各胺基酸之當量確定。

【0103】 在一些實施例中，(c)中的EAA實體對鳥胺酸胺基酸實體之重量比率為至少2:15 +/- 15%、或至少4:15 +/- 15%、且不大於2:3 +/- 15%，例如，(c)中的EAA實體對鳥胺酸胺基酸實體之重量比率為2:5 +/- 15%或14:25 +/- 15%，其中該等比率係基於當量的呈游離形式之各胺基酸確定。

【0104】 在一些實施例中，(c)中的EAA實體對白胺酸胺基酸實體及鳥胺酸胺基酸實體組合之重量比率為至少2:31 +/- 15%、或至少4:31 +/- 15%、且不大於12:31 +/- 15%，例如，(c)中的EAA實體對白胺酸胺基酸實體及鳥胺酸胺基酸實體組合之重量比率為6:31 +/- 15%或42:155 +/- 15%，其中該等比率係基於當量的呈游離形式之各胺基酸確定。

【0105】 在一些實施例中，天冬胺酸胺基酸實體對白胺酸胺基酸實體之重量比率為至少3:4 +/- 15%、或至少17:20 +/- 15%、且不大於5:4 +/- 15%，例如，天冬胺酸胺基酸實體對白胺酸胺基酸實體之重量比率為15:16 +/- 15%，其中該等比率係基於當量的呈游離形式之各胺基酸確定。

【0106】 在一些實施例中，(c)中的EAA對天冬胺酸胺基酸實體之重量比率為至少2:15 +/- 15%、或至少4:15 +/- 15%、且不大於4:5 +/- 15%，例如，(c)中的EAA對天冬胺酸胺基酸實體之重量比率為2:5 +/- 15%或14:25 +/- 15%，其中該等比率係基於當量的呈游離形式之各胺基酸確定。

【0107】 在一些實施例中，(c)中的EAA中之兩者或三者之組合對白

胺酸胺基酸實體及天冬胺酸胺基酸實體組合之重量比率為至少4:31 +/- 15%、或6:31 +/- 15%、且不大於24:31 +/- 15%，例如，(c)中的EAA中之兩者或三者之組合對白胺酸胺基酸實體及天冬胺基胺基酸實體組合之重量比率為12:31 +/- 15%、72:155 +/- 15%或102:155 +/- 15%，其中該等比率係基於當量的呈游離形式之各胺基酸確定。

【0108】 在一些實施例中，天冬胺酸胺基酸實體對鳥胺酸胺基酸實體之重量比率為至少3:4 +/- 15%、或至少4:5 +/- 15%、且不大於2:1 +/- 15%，例如，天冬胺酸胺基酸實體對白胺酸胺基酸實體之重量比率為1:1 +/- 15%，其中該等比率係基於當量的呈游離形式之各胺基酸確定。

【0109】 在一些實施例中，異白胺酸胺基酸實體對白胺酸胺基酸實體或纈胺酸胺基酸實體中之一者或兩者之重量比率為至少2:3 +/- 15%、或至少4:7 +/- 15%、且不大於4:5 +/- 15%，例如，異白胺酸胺基酸實體對白胺酸胺基酸實體或纈胺酸胺基酸實體中之一者或兩者之比率為1:2 +/- 15%，其中該等比率係基於當量的呈游離形式之各胺基酸確定。

【0110】 在一些實施例中，異白胺酸胺基酸實體對天冬胺酸胺基酸實體或鳥胺酸胺基酸實體中之一者或兩者之重量比率為至少1:3 +/- 15%、或至少3:8 +/- 15%、且不大於3:5 +/- 15%，例如，白胺酸胺基酸實體對天冬胺酸胺基酸實體或鳥胺酸胺基酸實體中之一者或兩者之比率為8:15 +/- 15%，其中該等比率係基於當量的呈游離形式之各胺基酸確定。

【0111】 在一些實施例中，異白胺酸胺基酸實體對(c)中的EAA中之兩者或三者之組合之重量比率為至少1:5 +/- 15%、或至少1:4 +/- 15%、且不大於3:4 +/- 15%，例如，異白胺酸胺基酸實體對(c)中的EAA中之兩者或三者之組合之比率為約2:3或約5:9或20:51 +/- 15%，其中該等比率係基

於當量的呈游離形式之各胺基酸確定。

【0112】 在一些實施例中，鳥胺酸胺基酸實體對纈胺酸胺基酸實體之重量比率為至少3:4 +/- 15%、或至少17:20 +/- 15%、且不大於5:4 +/- 15%，例如，鳥胺酸胺基酸實體對纈胺酸胺基酸實體之重量比率為15:16 +/- 15%，其中該等比率係基於當量的呈游離形式之各胺基酸確定。

【0113】 在一些實施例中，BCAA對總胺基酸實體之重量比率為至少1:4 +/- 15%、或至少1:3 +/- 15%、且不大於2:5 +/- 15%，例如，鳥胺酸胺基酸實體對纈胺酸胺基酸實體之重量比率為20:44 +/- 15%，其中該等比率係基於當量的呈游離形式之各胺基酸確定。

【0114】

iii. 胺基酸實體間的關係

在一些實施例中，BCAA實體中之一者、兩者相組合或三者組合之重量%係大於UCAAs實體中之一者或兩者組合之重量%，例如，BCAA實體中之一者、兩者組合或三者組合之重量%係比UCAAs實體中之一者或兩者組合之重量%大至少5%；例如，BCAA實體中之一者、兩者組合或三者組合之重量%係比UCAAs實體中之一者或兩者組合之重量%大至少10%、15%、20%、25%或30%。

【0115】 在一些實施例中，BCAA實體中之一者、兩者組合或三者組合之重量%係大於EAA實體((c)中)中之一者、兩者組合或三者組合之重量%；例如，BCAA實體中之一者、兩者組合或三者組合之重量%係比EAA實體((c)中)中之一者、兩者組合或三者組合之重量%大至少50%；例如，BCAA實體中之一者、兩者組合或三者組合之重量%係比EAA實體((c)中)中之一者、兩者組合或三者組合之重量%大至少60%、70%、80%、

90%或100%。

【0116】 在一些實施例中，UCAA實體中之一者或兩者組合之重量%係大於EAA實體((c)中)中之一者、兩者組合或三者組合之重量%；例如，UCAA實體中之一者或兩者組合之重量%係比EAA實體((c)中)中之一者、兩者組合或三者組合之重量%大至少25%；例如，UCAA實體中之一者或兩者組合之重量%係比 (c)中EAA實體中之一者、兩者組合或三者組合之重量%大至少30%、45%、50%、55%或60%。

【0117】 在一些實施例中，BCAA實體或BCAA實體(例如，白胺酸胺基酸實體、異白胺酸胺基酸實體或纈胺酸胺基酸實體中之一者、兩者或三者)與UCAA實體或UCAA實體(例如，鳥胺酸胺基酸實體或天冬胺酸胺基酸實體中之一者或兩者)之組合之重量%係大於EAA實體或EAA實體(例如，組胺酸胺基酸實體、離胺酸胺基酸實體或蘇胺酸胺基酸實體中之一者、兩者或三者)之重量%；例如，BCAA實體或BCAA實體與UCAA實體或UCAA實體之組合之重量%係比EAA實體或EAA實體之重量%大至少50%；例如，BCAA實體或BCAA實體與UCAA實體或UCAA實體之組合之重量%係比EAA實體或EAA實體之重量%大至少60%、70%、80%或90%。

【0118】 在一些實施例中，白胺酸胺基酸實體、異白胺酸胺基酸實體、纈胺酸胺基酸實體、鳥胺酸胺基酸實體及天冬胺酸胺基酸實體組合之重量%係大於組胺酸胺基酸實體、離胺酸胺基酸實體及蘇胺酸胺基酸實體組合之重量%；例如，白胺酸胺基酸實體、異白胺酸胺基酸實體、纈胺酸胺基酸實體、鳥胺酸胺基酸實體及天冬胺酸胺基酸實體組合之重量%係比組胺酸胺基酸實體、離胺酸胺基酸實體及蘇胺酸胺基酸實體組合之重量%

大至少50%；例如，白胺酸胺基酸實體、異白胺酸胺基酸實體、纈胺酸胺基酸實體、鳥胺酸胺基酸實體及天冬胺酸胺基酸實體組合之重量%係比組胺酸胺基酸實體、離胺酸胺基酸實體及蘇胺酸胺基酸實體組合之重量%大至少60%、70%、80%或90%。

【0119】 在一些實施例中，白胺酸胺基酸實體或纈胺酸胺基酸實體中之一者或兩者之重量%係大於鳥胺酸胺基酸實體或天冬胺酸胺基酸實體中之一者或兩者之重量%，例如，白胺酸胺基酸實體或纈胺酸胺基酸實體中之一者或兩者之重量%係比鳥胺酸胺基酸實體或天冬胺酸胺基酸實體中之一者或兩者之重量%大至少2%，例如，白胺酸胺基酸實體或纈胺酸胺基酸實體中之一者或兩者之重量%係比鳥胺酸胺基酸實體或天冬胺酸胺基酸實體中之一者或兩者之重量%大至少3%、4%、5%或6%。

【0120】 在一些實施例中，白胺酸胺基酸實體或纈胺酸胺基酸實體中之一者或兩者之重量%係大於(c)中EAA實體或兩種EAA實體之組合之重量%，例如，白胺酸胺基酸實體或纈胺酸胺基酸實體中之一者或兩者之重量%係比(c)中EAA實體或兩種EAA實體之組合之重量%大至少10%，例如，白胺酸胺基酸實體或纈胺酸胺基酸實體中之一者或兩者之重量%係比(c)中EAA實體或兩種EAA實體之組合之重量%大至少12%、15%、20%、22%或25%。

【0121】 在一些實施例中，鳥胺酸胺基酸實體及天冬胺酸胺基酸實體中之一者或兩者之重量%係大於(c)中EAA實體或兩種EAA實體之組合之重量%，例如，鳥胺酸胺基酸實體及天冬胺酸胺基酸實體中之一者或兩者之重量%係比(c)中EAA實體或兩種EAA實體之組合之重量%大至少4%，例如，鳥胺酸胺基酸實體及天冬胺酸胺基酸實體中之一者或兩者之

重量%係比(c)中EAA實體或兩種EAA實體之組合之重量%大至少5%、10%、15%、20%或25%。

【0122】 在一些實施例中，天冬胺酸胺基酸實體或鳥胺酸胺基酸實體中之一者或兩者之重量%係大於異白胺酸胺基酸實體，例如，天冬胺酸胺基酸實體或鳥胺酸胺基酸實體中之一者或兩者之重量%係比異白胺酸胺基酸實體之重量%大至少65%，例如，天冬胺酸胺基酸實體或鳥胺酸胺基酸實體中之一者或兩者係比異白胺酸胺基酸實體之重量%大至少70%、75%、80%或85%。

【0123】 在一些實施例中，(a)及(b)中之白胺酸胺基酸實體或纈胺酸胺基酸實體及鳥胺酸胺基酸實體或天冬胺酸胺基酸實體組合之重量%係大於(c)中EAA實體或EAA實體中之兩者或三者之組合之重量%，例如，白胺酸胺基酸實體或纈胺酸胺基酸實體及鳥胺酸胺基酸實體或天冬胺酸胺基酸實體組合之重量%係比(c)中EAA實體或EAA實體中之兩者或三者之組合之重量%大至少20%，例如，白胺酸胺基酸實體或纈胺酸胺基酸實體及鳥胺酸胺基酸實體或天冬胺酸胺基酸實體組合之重量%係比(c)中EAA實體或EAA實體中之兩者或三者之組合之重量%大至少25%、30%、35%、40%或50%。

【0124】 在一些實施例中，白胺酸胺基酸實體或纈胺酸胺基酸實體中之一者或兩者之重量%係大於天冬胺酸胺基酸實體或鳥胺酸胺基酸實體中之一者或兩者之重量%，例如，白胺酸胺基酸實體或纈胺酸胺基酸實體中之一者或兩者之重量%係比天冬胺酸胺基酸實體或鳥胺酸胺基酸實體之重量%大至少2%，例如，白胺酸胺基酸實體或纈胺酸胺基酸實體中之一者或兩者之重量%係比天冬胺酸胺基酸實體或鳥胺酸胺基酸實體之重量%

大至少3%、4%、5%或6%。

【0125】 在一些實施例中，天冬胺酸胺基酸實體或鳥胺酸胺基酸實體中之一者或兩者之重量%係大於(c)中EAA實體中之一者或兩者之重量%，例如，天冬胺酸胺基酸實體或鳥胺酸胺基酸實體中之一者或兩者之重量%係比(c)中之EAA實體中之一者或兩者之重量%大至少15%，例如，天冬胺酸胺基酸實體或鳥胺酸胺基酸實體中之一者或兩者之重量%係比(c)中之EAA實體中之一者或兩者之重量%大至少20%、25%、30%或35%。

【0126】 在一些實施例中，白胺酸胺基酸實體及天冬胺酸胺基酸實體組合之重量%係大於(c)中之EAA或EAA中之兩者或三者之組合之重量%，例如，白胺酸胺基酸實體及天冬胺酸胺基酸實體組合之重量%係比(c)中之EAA或EAA中之兩者或三者之組合之重量%大至少20%，例如，白胺酸胺基酸實體及天冬胺酸胺基酸實體組合之重量%係比(c)中之EAA或EAA中之兩者或三者之組合之重量%大至少25%、30%、35%、40%或50%；

【0127】 在一些實施例中，白胺酸胺基酸實體、異白胺酸胺基酸實體及纈胺酸胺基酸實體組合之重量%係組合物之至少20%、至少30%或至少40%，但不超過組合物之70%。在一些實施例中，鳥胺酸胺基酸實體及天冬胺酸胺基酸實體組合之重量%係組合物之至少15%、至少25%或至少35%，但不超過組合物之60%。

【0128】 在一些實施例中，白胺酸胺基酸實體或纈胺酸胺基酸實體中之一者或兩者之重量%係大於異白胺酸胺基酸實體，例如，白胺酸胺基酸實體或纈胺酸胺基酸實體中之一者或兩者之重量%係比異白胺酸胺基酸實體之重量%大至少25%，例如，白胺酸胺基酸實體或纈胺酸胺基酸實體

中之一者或兩者之重量%係比異白胺酸胺基酸實體之重量%大至少30%、35%、40%或45%。在一些實施例中，白胺酸胺基酸實體之重量%係等於組合物中纈胺酸胺基酸實體之重量%。

【0129】 在一些實施例中，(c)中之EAA中之兩者或三者之組合之重量%係大於異白胺酸胺基酸實體，例如，(c)中之EAA中之兩者或三者之組合之重量%係比異白胺酸胺基酸實體之重量%大至少25%，例如，(c)中之EAA中之兩者或三者之組合之重量%係比異白胺酸胺基酸實體之重量%大至少30%、35%、45%或50%。

【0130】 在一些實施例中，BCAA實體或BCAA實體(例如，白胺酸胺基酸實體、異白胺酸胺基酸實體或纈胺酸胺基酸實體中之一者、兩者或三者)與UCAAs實體或UCAAs實體(例如，鳥胺酸胺基酸實體或天冬胺酸胺基酸實體中之一者或兩者)之組合係以胺基酸實體總重量之至少50% +/- 15%，例如至少50% +/- 15%至66% +/- 15%的量存在。在一些實施例中，EAA實體(例如，組胺酸胺基酸實體、離胺酸胺基酸實體或蘇胺酸胺基酸實體中之一者、兩者或三者)係以胺基酸實體總重量之至多20% +/- 15%，例如至多20% +/- 15%至33% +/- 15%的量存在。

【0131】 在一些實施例中，白胺酸胺基酸實體、異白胺酸胺基酸實體、纈胺酸胺基酸實體、鳥胺酸胺基酸實體及天冬胺酸胺基酸實體組合係以胺基酸實體總重量之至少50% +/- 15%，例如至少50% +/- 15%至66% +/- 15%的量存在。在一些實施例中，組胺酸胺基酸實體、離胺酸胺基酸實體及蘇胺酸胺基酸實體係以胺基酸實體總重量之至多20% +/- 15%，例如至多20% +/- 15%至33% +/- 15%的量存在。

【0132】 在一些實施例中，白胺酸胺基酸實體或纈胺酸胺基酸實體

中之一者或兩者係以胺基酸實體總重量之10% +/- 15%至30% +/- 15%，例如18.2% +/- 15%存在。在一些實施例中，纈胺酸胺基酸實體係以胺基酸實體總重量之12% +/- 15%至30% +/- 15%，例如18.2% +/- 15%存在。在一些實施例中，白胺酸胺基酸實體係以胺基酸實體總重量之10% +/- 15%至25% +/- 15%，例如18.2% +/- 15%存在。

【0133】 在一些實施例中，異白胺酸胺基酸實體係以胺基酸實體總重量之5% +/- 15% to 20% +/- 15%，例如9.1 % +/- 15%存在。在一些實施例中，鳥胺酸胺基酸實體或天冬胺酸胺基酸實體中之一者或兩者各以胺基酸實體總重量之10% +/- 15%至30% +/- 15%，例如17.1 % +/- 15%存在(例如，鳥胺酸胺基酸實體及天冬胺酸胺基酸實體之組合係以胺基酸實體總重量之17.1% +/- 15%存在)。在一些實施例中，組胺酸胺基酸實體、蘇胺酸胺基酸實體或離胺酸胺基酸實體中之一者、兩者或三者各以胺基酸實體總重量之2% +/- 15%至15% +/- 15%，例如6.8% +/- 15%存在。

【0134】

iv. 組合物中除去或限制分子

在一些實施例中，該組合物不包含選自或衍生自蛋白蛋白、大豆蛋白、乳蛋白、酪蛋白、酪蛋白酸鹽、大麻蛋白、豌豆蛋白、小麥蛋白、燕麥蛋白、螺旋藻、微蛋白、小扁豆蛋白、藜麥蛋白、小扁豆蛋白、牛肉蛋白或糙米蛋白中之一者、兩者、三者、四者、五者、六者、七者、八者、九者、10者、11者、12者、13者、14者、15者或更多者(例如全部)之長度超過20個胺基酸殘基之肽(例如，蛋白補充劑)，或若存在該肽，則該肽係以組合物(呈乾燥形式)中胺基酸實體或總組分總重量之小於：10重量%、5重量%、1重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%存在。

【0135】 在一些實施例中，該組合物包含3至19種、3至18種、3至16種、3至15種或3至10種不同胺基酸實體之組合，例如，該組合包含組合物(呈乾燥形式)中之胺基酸實體或總組分總重量%之至少：42重量%、75重量%或90重量%。

【0136】 在一些實施例中，二肽或其鹽或三肽或其鹽係以組合物(呈乾燥形式)中胺基酸實體或總組分總重量之小於：10重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%或更小存在。

【0137】 在一些實施例中，組合物(呈乾燥形式)中胺基酸實體或總組分總公克數之至少50%、至少60%、至少70%或更多係來自(a)至(c)中之一者、兩者、三者、四者、五者或更多者(例如全部)。

【0138】 在一些實施例中，來自組合物(呈乾燥形式)中胺基酸實體或總組分之卡路里之至少：50%、60%、70%或更多係來自(a)至(c)中之胺基酸實體中之三者、四者、五者、六者、七者或八者。

【0139】 在一些實施例中，EAA實體中之一者、兩者或三者不為芳族胺基酸(AAA)，或若AAA存在於組合物中，則AAA係以(例如)組合物(呈乾燥形式)總重量之小於：10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%或更小存在。在一些實施例中，該AAA為苯丙胺酸或酪胺酸中之一者或兩者。在一些實施例中，組合物中不存在苯丙胺酸，或若存在，以(例如)組合物(呈乾燥形式)總重量之小於：例如10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%或更小存在。在一些實施例中，組合物中不存在酪胺酸，或若存在，以(例如)組合物(呈乾燥形式)總重量之小於：10重量%、5重量%以下、1重量%以下、0.5重量%以下、

0.1重量%以下、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%或更小存在。

【0140】 在一些實施例中，組合物中不存在麩醯胺酸，或若存在，以(例如)組合物(呈乾燥形式)總重量之小於：10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%或更小存在。

【0141】 在一些實施例中，組合物中不存在甲硫胺酸，或若存在，以(例如)組合物(呈乾燥形式)總重量之小於：10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%或更小存在。在一些實施例中，組合物中不存在脯胺酸，或若存在，以(例如)組合物(呈乾燥形式)總重量之小於：10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%或更小存在。在一些實施例中，組合物中不存在甲硫胺酸及脯胺酸，或若存在，以(例如)組合物(呈乾燥形式)總重量之小於：10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%或更小存在。

【0142】 在一些實施例中，組合物中不存在精胺酸，或若存在，以(例如)組合物(呈乾燥形式)總重量之小於：10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%或更小存在。在一些實施例中，組合物中不存在甘胺酸，或若存在，以(例如)組合物(呈乾燥形式)總重量之小於：10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%或更小存在。在一些實施例中，組合物中不存在精胺酸及甘胺酸，或若存在，以(例如)組合物(呈乾燥形式)總重量之小於：10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%或更小存在。

【0143】 在一些實施例中，組合物中不存在碳水化合物(例如，右旋糖、麥芽右旋糖(maltodextrose)、蔗糖、糊精、果糖、半乳糖、葡萄糖、糖原、高果糖玉米糖漿、蜂蜜、肌醇、轉化糖、乳糖、左旋糖、麥芽糖、糖蜜、甘蔗或木糖中之一者、兩者、三者、四者、五者、六者、七者、八者、九者、10者、11者、12者、13者、14者、15者、16者、17者或18者)，或若存在，以(例如)組合物(呈乾燥形式)總重量之小於：10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%或更小存在。

【0144】 在一些實施例中，組合物中不存在維生素(例如，維生素B1、維生素B2、維生素B3、維生素B6、維生素B12、維生素C或維生素D中之一者、兩者、三者、四者、五者、六者或七者)，或若存在，以(例如)組合物(呈乾燥形式)總重量之小於：10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%或更小存在。

【0145】 在一些實施例中，組合物中不存在硝酸鹽或亞硝酸鹽中之一者或兩者，或若存在，以(例如)組合物(呈乾燥形式)總重量之小於：10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%或更小存在。

【0146】 在一些實施例中，組合物中不存在4-羥基異白胺酸，或若存在，以(例如)組合物(呈乾燥形式)總重量之小於：10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%或更小存在。

【0147】 在一些實施例中，組合物中不存在益生菌(例如，芽孢桿菌

益生菌(*Bacillus probiotic*)), 或若存在, 以(例如)組合物(呈乾燥形式)總重量之小於: 10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01 wt. %、0.001重量%或更小存在。

【0148】 在一些實施例中, 組合物中不存在苯乙酸酯, 或若存在, 以(例如)組合物(呈乾燥形式)總重量之小於: 10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%或更小存在。

【0149】 在一些實施例中, 組合物中不存在乙醯基-L-肉鹼, 或若存在, 以(例如)組合物(呈乾燥形式)總重量之小於: 10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%或更小存在。

【0150】 在一些實施例中, 組合物中不存在明膠(例如明膠膠囊), 或若存在, 以(例如)組合物(呈乾燥形式)總重量之小於: 10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%或更小存在。

【0151】

治療方法

本發明提供一種用於改良肝功能、高血氨症、肌肉質量或肌肉功能中之一者、兩者、三者或更多者(例如全部)之方法, 其包括對有需要個體投與有效量之本文所揭示之組合物(例如活性部分)。該組合物可根據本文所述之給藥方案投與以改良個體(例如人類)之肝功能、高血氨症、肌肉質量或肌肉功能中之一者、兩者、三者或更多者(例如全部)。

【0152】 本發明提供一種用於治療或預防伴隨高血氨症或肌肉耗損

中之一者或兩者的肝疾病或失調(例如，肝硬化，例如肝硬化性肌少症、末期肝疾病、肝功能不全、肝性腦病或其組合)之方法，其包括對有需要個體投與有效量之本文所揭示之組合物(例如活性部分)。該組合物可根據本文所述之給藥方案投與以治療個體(例如人類)之伴隨高血氨症或肌肉耗損中之一者或兩者的肝疾病或失調。

【0153】 在一些實施例中，該個體已被診斷為罹患伴隨高血氨症或肌肉耗損中之一者或兩者的肝疾病或失調(例如，肝硬化，例如肝硬化性肌少症、末期肝疾病、肝功能不全、肝性腦病或其組合)。在一些實施例中，該個體已被診斷為罹患伴隨高血氨症或肌肉耗損中之一者或兩者的肝疾病或失調。在一些實施例中，該個體為人類。在一些實施例中，該個體先前尚未曾接受過本文所述之組合物(例如初次治療個體)之治療。

【0154】 在一些實施例中，本文所述之組合物(例如活性部分)係用作改良個體(例如，罹患伴隨高血氨症或肌肉耗損中之一者或兩者的肝疾病或失調之個體)之肝功能、高血氨症、肌肉質量或肌肉功能中之一者、兩者、三者或更多者(例如全部)之藥物。在一些實施例中，該組合物係用作治療(例如，逆轉、減低、改善或預防)個體之伴隨高血氨症或肌肉耗損中之一者或兩者的肝疾病或失調之藥物。

【0155】 在一些實施例中，本文所述之組合物(例如活性部分)係用於製造用於改良個體(例如，罹患伴隨高血氨症或肌肉耗損中之一者或兩者的肝疾病或失調之個體)之肝功能、高血氨症、肌肉質量或肌肉功能中之一者、兩者、三者或更多者(例如全部)之藥物。在一些實施例中，該組合物(例如活性部分)係用於製造用於治療(例如，逆轉、降低、改善或預防)個體之伴隨高血氨症或肌肉耗損中之一者或兩者的肝疾病或失調之藥

物。

【0156】 在本文所揭示態樣或實施例中之任何一者之一些實施例中，該個體罹患肌肉耗損。在本文所揭示態樣或實施例中之任何一者之一些實施例中，該個體罹患高血氨症。

【0157】 可用本文所揭示組合物(例如活性部分)治療的個體包括罹患肝硬化之個體。在一些實施例中，罹患肝硬化之個體罹患肝硬化性肌少症、末期肝疾病、肝功能不全、肝性腦病或其組合。在一些實施例中，該個體罹患肝硬化性肌少症。在一些實施例中，該個體罹患末期肝疾病。在一些實施例中，該個體罹患肝功能不全。在一些實施例中，該個體罹患肝性腦病。

【0158】 在一些實施例中，該個體罹患選自氨濃度增加(例如高血氨症)、分支鏈胺基酸(BCAA)濃度增加、芳族AA (AAA)濃度增加、分解代謝過度、蛋白質合成減少(例如部分合成率(FSR)減小，例如，在肌肉或肝組織中之一者或兩者中)、反應氧物質(ROS)增加、合成代謝減少或自體吞噬增加(例如，相對無肝疾病或失調之健康個體而言)中之一者、兩者、三者、四者、五者、六者、七者或更多者(例如全部)之代謝症狀。在一些實施例中，測定個體之血漿樣本中之氨、BCAA或AA中之一者、兩者或更多者(例如全部)之濃度。在一些實施例中，過夜空腹加速個體於例如在用本文所述之組合物(例如，包含碳水化合物補充劑之組合物)治療之前之分解代謝。在一些實施例中，該方法進一步包括監測個體之代謝症狀之改良。

【0159】 在一些實施例中，例如在用本文所述組合物治療之前個體中L-纈胺酸、L-白胺酸或L-異白胺酸中之一者、兩者或更多者(例如全部)

之濃度(例如，血樣樣本中)減小(例如，相對無肝疾病或失調之健康個體而言)。在一個實施例中，在用本文所述組合物治療之前個體之肌肉組織中L-纈胺酸濃度減小。在一個實施例中，L-纈胺酸濃度係與個體之死亡率相關。在一個實施例中，L-白胺酸經氧化以用於個體之氨解毒(例如肌肉氨)。

【0160】 在一些實施例中，例如在用本文所述之組合物治療之前個體中L-組胺酸、L-離胺酸或L-蘇胺酸中之一者、兩者或更多者(例如全部)之濃度(例如，血漿樣本中)減小(例如，相對無肝疾病或失調之健康個體而言)。在一些實施例中，L-組胺酸、L-離胺酸或L-蘇胺酸中之一者、兩者或更多者(例如全部)中之一者、兩者或更多者之濃度之減小導致個體中蛋白質合成(例如，肝或肌肉蛋白中之一者或兩者)減少。

【0161】 在一些實施例中，例如在用本文所述組合物治療之前個體中酪胺酸、苯并胺酸、色胺酸或麩醯胺酸中之一者、兩者、三者或更多者之濃度(例如，血漿樣本中)增加(例如，相對無肝疾病或失調之健康個體而言)。在一些實施例中，酪胺酸或苯丙胺酸中之一者或兩者之濃度指示個體之死亡率。在一些實施例中，麩醯胺酸濃度係由於個體中肌肉氨解毒或產氨中之一者或兩者而增加。

【0162】 在一些實施例中，該個體患有選自肌肉萎縮、肌纖維面積減小、呼吸換氣減少、能量不足、骨骼肌質量減少、生命品質降低、住院治療頻率增加、肝移植成功率降低或存活期減少中之一者、兩者、三者、四者、五者、六者、七者、八者或更多者(例如全部)之身體症狀。在一些實施例中，該方法進一步包括監測個體之身體症狀之改良。

【0163】 在一些實施例中，個體中功能測定減少(例如，相對無肝疾

病或失調之健康個體而言)。在一些實施例中，個體中握力評估測定、椅子站立評估測定或平衡評估測定中之一者、兩者、三者或更多者(例如全部)減少。在一些實施例中，該個體之Childs-Pugh分數增加(例如，相對無肝疾病或失調之健康個體而言)。在一些實施例中，該方法進一步包括監測個體之功能測定或Childs-Pugh分數中之一者或兩者之改良。

【0164】 在一些實施例中，該方法進一步包括監測個體之選自高血氨症、腹水或與腹水相關之併發症、靜脈曲張性出血、感染、肝性腦病、氨中毒、肝功能不全、尿素合成減少、肝組織發炎、纖維化、肝硬化、肌肉耗損、肌肉分解代謝、肌肉萎縮、低白蛋白血症、分解代謝過度、營養不良、脆弱或凝血障礙中之一者、兩者、三者、四者、五者、六者、七者、八者、九者、10者、11者、12者、13者、14者、15者、16者、17者、18者或更多者(例如全部)之症狀之改良。

【0165】

個體中之改良

在一些實施例中，該個體展示在投與組合物後其血漿胺基酸分佈恢復(例如，BCAA濃度增加及AAA濃度減小)。在一些實施例中，該組合物可增加個體(例如，患有輕度至中度肝功能不全之人類患者)之Fischer比率(FR)(例如，BCAA濃度對AAA濃度之比率)。在某些實施例中，在投與組合物之前，個體之FR係小於 $4 \pm 20\%$ 。在某些實施例中，投與組合物(例如)8天的時間導致個體之Fischer比率增加至大於 $4 \pm 20\%$ ，例如， $4.5 \pm 20\%$ 或 $5 \pm 20\%$ 之比率(例如，相對如實例1中所述之對照個體而言)。在某些實施例中，投與組合物(例如)8天的時間導致個體之FR增加至少10%，例如，至少20%、30%、40%或更大(例如，相對如實例1中所述

之對照個體而言)。

【0166】 在一些實施例中，該組合物可增加個體(例如，患有輕度至中度肝功能不全之人類患者)之纈胺酸對苯丙胺酸比率(VPR)。在某些實施例中，在投與組合物之前，個體之VPR係小於4 +/- 20%。在某些實施例中，投與組合物(例如)8天的時間導致個體之VPR增加至大於4 +/- 20%，例如4.5 +/- 20%、5 +/- 20%、5.5 +/- 20%或6 +/- 20%之比率(例如，相對如實例1中所述之對照個體而言)。在某些實施例中，投與組合物(例如)8天的時間導致個體之VPR增加至少20%，例如，至少30%、40%、50%或更多(例如，相對如實例1中所述之對照個體而言)。

【0167】 投與組合物可導致個體之身體組成之改良，例如，個體之身體組成經改變為更瘦表現型(例如，相對對照個體而言)。在一些實施例中，該組合物可增加個體(例如，患有輕度至中度肝功能不全之人類個體)之瘦體質量。在某些實施例中，投與組合物(例如)8天的時間導致個體之瘦體質量增加至少1%，例如至少1.25%、1.5%、1.75%或更多(例如，相對如實例1中所述之對照個體而言)。

【0168】 投與組合物可導致個體之肝臟脆弱指數(LFI)之改良。在一些實施例中，該組合物可減小個體(例如，患有輕度至中度肝功能不全之人類個體)之LFI。在某些實施例中，投與組合物(例如)8天的時間導致個體之LFI減小至少50%，例如至少60%、70%、80%或更多(例如，相對如實例1中所述之對照個體而言)。

【0169】 投與組合物可導致個體(例如，患有肝硬化之個體)之異白胺酸濃度之改良(例如增加)。在一些實施例中，該組合物可增加個體(例如患有肝硬化之個體)之異白胺酸濃度(例如，血漿樣本中)。在某些實施

例中，投與組合物(例如)20天的時間導致個體之異白胺酸濃度(例如，血漿樣本中)增加至少15%，例如至少20%、25%、30%或更多(例如，相對在投與組合物之前而言，如實例2中所述)。

【0170】 投與組合物可導致個體(例如，患有肝硬化之個體)之白胺酸濃度之改良(例如增加)。在一些實施例中，該組合物可增加個體(例如，患有肝硬化之個體)之白胺酸濃度(例如，血漿樣本中)。在某些實施例中，投與組合物(例如)20天的時間導致個體之白胺酸濃度(例如，血漿樣本中)增加至少10%，例如至少15%、20%、25%或更多(例如，相對在投與組合物之前而言，如實例2中所述)。

【0171】 投與組合物可導致個體(例如，患有肝硬化之個體)之纈胺酸濃度之改良(例如增加)。在一些實施例中，該組合物可增加個體(例如，患有肝硬化之個體)之纈胺酸濃度(例如，血漿樣本中)。在某些實施例中，投與組合物(例如)20天的時間導致個體之纈胺酸濃度(例如，血漿樣本中)增加至少3%，例如至少5%、7%、10%或更多(例如，相對在投與組合物之前而言，如實例2中所述)。

【0172】 在一些實施例中，投與包含BCAA(例如，白胺酸、纈胺酸或異白胺酸中之一者、兩者或更多者(例如全部))之組合物至個體導致個體之經刺激之蛋白質合成、氨解毒(例如，肌肉組織中)或恢復之Fischer比率中之一者、兩者或更多者(例如全部)。在一些實施例中，投與包含EAA(例如，組胺酸、離胺酸及蘇胺酸中之一者、兩者或更多者(例如全部))之組合物至個體導致個體中蛋白質合成(例如，肌肉或肝組織中之一者或兩者中)增加。在一些實施例中，投與包含UCAAs(例如，鳥胺酸及天冬胺酸中之一者或兩者)之組合物至個體導致個體中氨減少或尿素循環受

刺激中之一者或兩者。

【0173】 在一些實施例中，投與組合物導致選自個體之高血氨症、腹水或與腹水相關之併發症、靜脈曲張性出血、感染、肝性腦病、氨中毒、肝功能不全、尿素合成減少、肝組織發炎、纖維化、肝硬化、肌肉耗損、肌肉分解代謝、肌肉萎縮、低白蛋白血症、分解代謝過度、營養不良、脆弱或凝血障礙中之一者、兩者、三者、四者、五者、六者、七者、八者、九者、10者、11者、12者、13者、14者、15者、16者、17者、18者或更多者(例如全部)之症狀之改良。

【0174】 在一些實施例中，投與組合物增進肌肉依賴性氨解毒或蛋白質合成中之一者或兩者而導致個體中氨濃度減小或肌肉質量減少中之一者或兩者。

【0175】 在一些實施例中，投與組合物導致個體展示氨濃度減小(例如高血氨症)、分支鏈胺基酸濃度增加(BCAA)、芳族AA(AAA)濃度減小、分解代謝過度之減少或自體吞噬減少中之一者、兩者、三者或更多者(例如全部)(例如，相對投與組合物前之個體而言)。

【0176】 在一些實施例中，投與組合物導致個體展示肌肉萎縮減少、肌纖維面積增加、呼吸換氣增加、能量增加、骨骼肌質量增加、生活品質增加、住院治療頻率減小、肝移植成功率增加或存活期增加中之一者、兩者、三者、四者、五者、六者、七者、八者或更多者(例如全部)(例如，相對在投與組合物前之個體而言)。

【0177】 在一些實施例中，投與組合物導致個體之體重或身體組成中之一者或兩者之改良，例如，個體之身體組成經改變為更瘦表現型(例如，相對在投與組合物前之個體而言)。在一些實施例中，投與組合物導

致個體展示握力評估測定、椅子站立評估測定或平衡評估測定中之一者、兩者、三者或更多者(例如全部)增加(例如，相對在投與組合物前之個體而言)。在一些實施例中，投與組合物導致個體展示Childs-Pugh分數減少(例如，相對在投與組合物前之個體而言)。

【0178】 在一些實施例中，投與組合物導致個體展示氨濃度減小(例如高血氨症)、BCAA濃度增加、AAA濃度減小、分解代謝減小、蛋白質合成增加(例如，FSR增加，例如，在肌肉或肝組織中之一者或兩者中)、ROS減小、分解代謝減少、合成代謝增加或自體吞噬減少中之一者、兩者、三者、四者、五者、六者、七者或更多者(例如全部)(例如，相對無肝疾病或失調之健康個體而言)。

【0179】

給藥方案

該組合物(例如活性部分)可根據本文所述之給藥方案投與以改良個體(例如，患有肝疾病或失調或肌肉耗損中之一者或兩者之個體)之肝功能、高血氨症、肌肉質量或肌肉功能中之一者、兩者、三者或更多者(例如全部)。在一些實施例中，EAA(例如，組胺酸、組胺酸胺基酸實體及蘇胺酸中之一者、兩者或三者)以可達成個體中與AAA(例如，酪胺酸或苯丙胺酸中之一者或兩者)濃度之化學計量之劑量包含於組合物中。在一些實施例中，該組合物(例如，公克/天)之給藥導致個體中游離胺基酸併入至肌肉蛋白中或合成代謝增加中之一者或兩者。

【0180】 該組合物可以每天5 g +/- 20% g至每天100 g +/- 20% g，例如，每天10 g +/- 20% g至每天75 g +/- 20% g之劑量投與個體(例如)兩週、三週、四週、五週、六週、七週、八週、九週、10週、11週、12

週、13週、14週、15週、16週或更長時間之治療期。在一些實施例中，該組合物係以每天10 g +/- 20% g、每天15 g +/- 20% g、每天20 g +/- 20% g、每天25 +/- 20% g、每天30 +/- 20% g、每天35 +/- 20% g、每天40 +/- 20% g、每天41 +/- 20% g、每天42 +/- 20% g、每天43 +/- 20% g、每天44 +/- 20% g、每天45 +/- 20% g、每天46 +/- 20% g、每天47 +/- 20% g、每天48 +/- 20% g、每天49 +/- 20% g、每天50 +/- 20% g、每天55 +/- 20% g或每天60 +/- 20% g之劑量投與。在某些實施例中，該組合物係以每天44 +/- 20% g之劑量投與。

【0181】 在一些實施例中，該組合物係與膳食一起投與。在一些實施例中，該組合物係在兩次膳食之間(例如，在膳食之前或在膳食之後)投與。在一些實施例中，該組合物係以日間至少一次及夜間或睡前至少一次投與。

【0182】 在一些實施例中，該組合物可依單一或多劑量方案中任一方案提供至個體(例如，患有伴隨高血氨症或肌肉耗損中之一者或兩者的肝疾病或失調之個體)。在一些實施例中，劑量可(例如)每天兩次、每天三次、每天四次、每天五次、每天六次、每天七次或每天七次以上投與。在一些實施例中，該組合物可長期地投與，例如，超過30天，例如，31天、40天、50天、60天、3個月、6個月、9個月、一年、兩年或三年)。

【0183】 在一些實施例中，該組合物係在患者醒著時每小時、每2小時、每3小時、每4小時、每5小時、每6小時、每7小時、每8小時、每9小時、每10小時、每11小時、每11小時、每12小時、每13小時、每14小時或每16小時投與。在一個實施例中，該組合物之一個劑量係在夜間投與。

【0184】 在一些實施例中，該組合物包括三個棒式包，例如，各棒式包佔包括於本文所述組合物中之各胺基酸實體的量之33.3% +/- 20%。在某些實施例中，該等三個棒式包係每天三次投與。

【0185】 在一些實施例中，該組合物係(例如)每天一次、每天兩次、每天三次、每天四次、每天五次或每天六次(例如每天三次)以2 g +/- 20%至60 g +/- 20%總胺基酸實體之劑量投與。在一些實施例中，該組合物係(例如)每天一次、每天兩次或每天三次(例如每天三次)以2 g +/- 20%至10 g +/- 20%、10 g +/- 20%至40 g +/- 20%、或40 g +/- 20%至60 g +/- 20%總胺基酸實體之劑量投與。在某些實施例中，該組合物係每天兩次以10 g +/- 20%至40 g +/- 20%總胺基酸實體之劑量，例如，每天三次以10 g +/- 20%、15 g +/- 20%、20 g +/- 20%、25 g +/- 20%、30 g +/- 20%、35 g +/- 20%或40 g +/- 20%總胺基酸實體之劑量(例如15 g +/- 20%)投與。

【0186】 在一些實施例中，該組合物可(例如)在晚上、夜間或睡前(表6)投與時，與碳水化合物補充劑一起投與個體。在一些實施例中，在夜間或睡前投與時，該組合物進一步包含至少50 kcal、至少100 kcal或至少200 kcal碳水化合物補充劑以用於夜間給藥。在一些實施例中，碳水化合物補充劑係在夜間以30 g +/- 20%至90 g +/- 20%(例如55 g +/- 20%)之劑量與組合物一起投與。在一些實施例中，碳水化合物補充劑可包含多糖(例如麥芽糊精(例如50 +/- 20% g麥芽糊精))及可發酵纖維或益生菌(例如， β -葡聚糖(例如2.5 +/- 20% g β -葡聚糖)或抗性澱粉(例如2.5 +/- 20% g抗性澱粉)中之一者或兩者)。在一些實施例中，碳水化合物補充劑可呈粉末或液體形式提供且與適合投與(例如，在晚上)至患者之組合物一起進

行混合。在一些實施例中，與碳水化合物補充劑一起投與組合物支持個體之過夜合成代謝。

表6.適於與組合物投與之示例性碳水化合物補充劑。

組分	公克	Est kcal/g	Est kcal	組合物中之示例性功能
麥芽糊精	50	4	200	多糖用作葡萄糖及熱量含量之主要來源。
β-葡聚糖	2.5	4	10	可發酵纖維/益生菌減慢葡萄糖(自麥芽糊精)之吸收，提供額外熱量含量，及促進腸微生物相之恢復性改變。
抗性澱粉	2.5	2	5	可發酵纖維/益生菌減慢葡萄糖(自麥芽糊精)之吸收，提供額外熱量含量，及增進腸微生物相之恢復性改變。
總碳水化合物/天	55			
估算的cal/天			215	

【0187】

活性部分及醫藥組合物之產生

本發明之特徵係一種製造或製備前述本發明之組合物(例如活性部分)之方法。用於製備組合物之胺基酸實體可經聚結及/或速溶以助於分散及/或溶解。

【0188】 該等組合物可使用來自如下來源(或可使用其他來源)之胺基酸實體進行製備：例如，FUSI-BCAA™速溶摻合物(2:1:1重量比率之L-白胺酸、L-異白胺酸及L-纈胺酸)、速溶L-白胺酸及其他酸可自Ajinomoto Co., Inc.獲得。醫藥級胺基酸實體原料可用於製造醫藥胺基酸實體產品。食品(或補充劑)級胺基酸實體原料可用於製造膳食胺基酸實體產品。

【0189】 為產生本發明之組合物，可使用如下一般步驟：起始物質(個別胺基酸實體及賦形劑)可經摻合成一摻合單位，接著驗證摻合物均勻度及胺基酸實體含量，及將經摻合之粉末填充於棒狀包或其他單位劑型中。棒狀包或其他單位劑型之內含物可在用於經口投與之時分散於水中。

【0190】 當將原料(例如醫藥級胺基酸實體及/或賦形劑)組合成組合物時，該組合物中可存在污染物。當組合物實質上不包含(例如包含小於10%、小於9%、小於8、小於7、小於6、小於5、小於4、小於3、小於2、小於1、小於0.1、小於0.01或0.001%(w/w))污染物時，組合物符合污染物濃度標準。在一些實施例中，本文方法中所述之組合物不包含污染物。污染物包含非有意存在於組合物中之任何物質(例如，醫藥級胺基酸實體及賦形劑(例如經口投與組分)可為有意存在)或對於組合物之產品品質參數具有負面效應(例如，個體中之副作用、效力減小、穩定性減小/存放期縮短、變色、氣味、口味差、質地/口感差，或組合物組分之分離增加)之任何物質。在一些實施例中，污染物包括微生物、內毒素、金屬或其組合。在一些實施例中，組合物之各部分受例如金屬、卵磷脂、膽鹼、內毒素、微生物或其他污染物(例如來自原料之污染物)污染之程度低於食品中所允許的程度。

【0191】

賦形劑

本發明之胺基酸組合物可與一或多種賦形劑複合或調配。適宜賦形劑之非限制性實例包括激味劑(tastant)、矯味劑(flavorant)、緩衝劑、防腐劑、穩定劑、黏合劑、密實劑、潤滑劑、分散增強劑、崩解劑、調味劑(flavoring agent)、甜味劑及著色劑。

【0192】 在一些實施例中，賦形劑包括緩衝劑。適宜緩衝劑之非限制性實例包括檸檬酸、檸檬酸鈉、碳酸鎂、碳酸氫鎂、碳酸鈣及碳酸氫鈣。

【0193】 在一些實施例中，賦形劑包括防腐劑。適宜防腐劑之非限

制性實例包括抗氧化劑(諸如 α -生育酚及抗壞血酸鹽)及抗微生物劑(諸如對羥基苯甲酸鹽、氯丁醇及苯酚)。

【0194】 在一些實施例中，該組合物包含黏合劑作為賦形劑。適宜黏合劑之非限制性實例包括澱粉、預糊化澱粉、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、纖維素、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素、聚丙烯醯胺、聚乙烯基噁唑啉酮(polyvinylloxazolidone)、聚乙烯醇、C12-C18脂肪酸醇、聚乙二醇、多元醇、糖類、寡糖及其組合。

【0195】 在一些實施例中，該組合物包含用作賦形劑之潤滑劑。適宜潤滑劑之非限制性實例包括硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、氫化植物油、史提若特(sterotex)、聚氧乙烯單硬脂酸酯、滑石、聚乙二醇、苯甲酸鈉、月桂基硫酸鈉、月桂基硫酸鎂及輕礦物油。

【0196】 在一些實施例中，該組合物包含作為賦形劑之分散增強劑。適宜分散劑之非限制性實例包括澱粉、海藻酸、聚乙烯吡咯啉酮、瓜爾膠、高嶺土、黃原膠、膨潤土、純化木纖維素、乙醇酸澱粉鈉、同晶型矽酸鹽及用作高HLB乳化劑表面活性劑之微晶纖維素。

【0197】 在一些實施例中，該組合物包含用作賦形劑之崩解劑。在一些實施例中，該崩解劑為非泡騰崩解劑。適宜非泡騰崩解劑之非限制性實例包括澱粉(諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、其預膠化且改質之澱粉)、甜味劑、黏土(諸如膨潤土)、微晶纖維素、藻酸鹽、乙醇酸澱粉鈉、膠類(諸如瓊脂、瓜爾膠、刺槐豆膠、刺梧桐樹膠、果膠及黃蓍膠)。在一些實施例中，崩解劑為泡騰崩解劑。適宜泡騰崩解劑之非限制性實例包括碳酸氫鈉與檸檬酸的組合及碳酸氫鈉與酒石酸的組合。

【0198】 在一些實施例中，賦形劑包括矯味劑。矯味劑可選自合成

精油及矯味芳香烴；天然油類；來自植物、葉、花及果實之提取物；及其組合。在一些實施例中，矯味劑係選自肉桂油；冬青油；薄荷油；丁香油；草油；茴油；桉樹油；香草油；柑橘類油，諸如檸檬油、柑桔油、葡萄油及葡萄柚油；及水果香精，包括蘋果、桃、梨、草莓、覆盆子、櫻桃、李子、鳳梨及杏。

【0199】 在一些實施例中，賦形劑包括甜味劑。適宜甜味劑之非限制性實例包括葡萄糖(玉米糖漿)、右旋糖、轉化糖、果糖及其混合物(在不用作載劑的情況下)；醣精及其各種鹽，諸如鈉鹽；二肽甜味劑，諸如阿斯巴甜(aspartame)；二氫查爾酮化合物、甘草素；甜葉菊(*Stevia Rebaudiana*)(甜菊糖(Stevioside))；蔗糖之氫衍生物，諸如蔗糖素；及糖醇類，諸如山梨糖醇、甘露醇、木糖醇(xylitol)及類似物。亦涵蓋氫化澱粉水解產物及合成甜味劑3,6-二氫-6-甲基-1,2,3-噁嗪啉-4-酮-2,2-二氧化物，尤其係鉀鹽(乙醯磺胺酸-K)及其鈉及鈣鹽。

【0200】 在一些實施例中，該組合物包含著色劑。適宜著色劑之非限制性實例包括食品、藥物及化妝品色素(FD&C)、藥物及化妝品色素(D&C)及外部藥物及化妝品色素(外部D&C)。著色劑可用作染料或其對應之色澱。

【0201】 特定賦形劑可包括如下中之一者或多者：檸檬酸、卵磷脂(例如Alcolec F100)、甜味劑(例如蔗糖素、蔗糖素微粒化NF、乙醯磺胺酸鉀(例如Ace-K))、分散增強劑(例如黃原膠(例如Ticaxan Rapid-3))、矯味劑(例如香草卡士達(vanilla custard) #4306、Nat Orange WONF #1326、酸橙865.0032U及檸檬862.2169U)、苦味掩蔽劑(例如936.2160U)及天然或人造著色劑(例如FD&C黃6)。各棒狀包之示例性成分內含物顯示

於表7中。

表7.各棒式包中之成分內含物。

成分	等級	功能	來源；評價
胺基酸	USP	活性醫藥成分(API)	各種來源；非速溶形式(MFG標度)
檸檬酸	USP	pH，口味	Spectrum Chems；f(體積) ≤ 1.0% w/v
乙醯磺胺酸鹽K	NF	甜味劑(快速啟動)	Spectrum Chems；靶1甜味劑
蔗糖素	NF	甜味劑(慢慢啟動)	Spectrum Chems；WHO ADI ≤ 15 mg/kg
卵磷脂(Alecolec F100)	FCC	潤濕劑	American Lecithin Company
黃原膠	FCC	穩定劑/增稠劑	TIC膠；f(體積) ≤ 0.5% w/v
香草卡士達(Art)	GRAS	口味/香味	David Michael；掩蔽硫
橙(Natural and WONF)	GRAS	1°口味	David Michael；柑橘類性質與低pH相匹配
酸橙(Natural and WONF)	GRAS	2°口味	FONA；單一口味供應商
檸檬(Natural and artificial)	GRAS	2°口味	FONA；單一口味供應商
味道改質劑	GRAS	掩蔽苦味	FONA；可在小體積下使用
FD&C黃6號	USP	顏色	Sensient；與口味相匹配

【0202】 在另一個實施例中，賦形劑受限於檸檬酸、甜味劑(例如蔗糖素)、黃原膠、香味劑(例如，香草卡士達#4036)、矯味劑(例如，Nat orange WONF #1362)及著色劑(例如FD&C黃6)，例如，賦形劑尤其包括卵磷脂(表8)。

表8.棒式包中之示例性含量。

成分	等級	功能
胺基酸	USP	活性醫藥成分(API)
檸檬酸	USP	pH，口味
蔗糖素	NF	甜度(慢慢啟動)

第 59 頁(發明說明書)

黃原膠	FCC	穩定劑/增稠劑
香草卡士達(Art)	GRAS	香味
橙(Nat+WONF)	GRAS	1°口味
FD&C黃6號	USP	顏色

【0203】

膳食組合物

包含胺基酸實體之組合物(例如活性部分)可經調配且用作(例如)選自醫療食品、功能性食品或補充劑之膳食組合物。在此一實施例中，原料及最終產品應滿足食品標準。

【0204】 本文所揭示態樣及實施例中之任何一者之組合物可用作(例如)選自醫療食品、功能性食品或補充劑之膳食組合物。在一些實施例中，該膳食組合物係用於包括投與組合物至個體之方法中。該組合物可出於改良個體之肝功能、高血氨症、肌肉質量或肌肉功能中之一者、兩者、三者或更多者(例如全部)之目的用於膳食組合物中。

【0205】 在一些實施例中，該膳食組合物係選自醫療食品、功能性食品或補充劑。在一些實施例中，該組合物呈包含本文所述組合物之營養補充劑、膳食調配物、功能性食品、醫療食品、食品或飲料之形式。在一些實施例中，包含本文所述組合物之營養補充劑、膳食調配物、功能性食品、醫療食品、食品或飲料用於管理個體之伴隨高血氨症或肌肉耗損中之一者或兩者的肝疾病或失調(例如肝硬化，例如，肝硬化性肌少症、末期肝疾病、肝功能不全、肝性腦病或其組合)。

【0206】 本發明之特徵係一種改良高血氨症、腹水或與腹水相關之併發症、靜脈曲張性出血、感染、肝性腦病、氨中毒、肝功能不全、尿素合成減少、肝組織發炎、纖維化、肝硬化、肌肉耗損、肌肉分解代謝、肌肉萎縮、低白蛋白血症、分解代謝過度、營養不良、脆弱或凝血障礙中之

一者、兩者、三者、四者、五者、六者、七者、八者、九者、10者、11者、12者、13者、14者、15者、16者、17者、18者或更多者(例如全部)之方法，其包括對個體投與有效量之本文所述之膳食組合物。

【0207】 本發明之特徵係一種提供營養支持或補充至患有伴隨高血氨症或肌肉耗損中之一者或兩者的肝疾病或失調之個體之方法，其包括對個體投與有效量之本文所述之組合物。

【0208】 本發明之特徵係一種提供有助於管理伴隨高血氨症或肌肉耗損中之一者或兩者的肝疾病或失調之營養支持或補充之方法，其包括對有需要個體投與有效量之本文所述之組合物。

【0209】 在一些實施例中，該個體罹患肝硬化。

【0210】 在一些實施例中，該個體罹患肝硬化性肌少症。在一些實施例中，該個體罹患肝功能不全。在一些實施例中，該個體罹患末期肝疾病。在一些實施例中，該個體罹患肝性腦病。

【0211】 該等組合物可用於個體(例如，無伴隨高血氨症或肌肉耗損中之一者或兩者的肝疾病或失調之個體)之膳食管理方法中。在一些實施例中，該個體不罹患伴隨高血氨症或肌肉耗損中之一者或兩者的肝疾病或失調。

【0212】

生物標記物

本文所揭示方法中之任一方法可包括評估或監測投與包含胺基酸實體之組合物至個體(例如，罹患伴隨高血氨症或肌肉耗損中之一者或兩者的肝疾病或失調(例如，肝硬化，例如肝硬化性肌少症、末期肝疾病、肝功能不全、肝性腦病或其組合)之個體)之有效性。

【0213】 在實施例中，組合物在治療個體中之有效性之價值包括測定如下中之一者、兩者、三者、四者、五者、六者、七者、八者、九者、10者、11者或更多者(例如全部)：a) BCAA對AAA比率(例如Fischer比率)、b) 氨濃度、c) 纈胺酸濃度對苯丙胺酸濃度、d) 白蛋白濃度(例如由膳食誘導之白蛋白)、e) 肌肉生長抑制素濃度、f) mTOR之活性之程度、g) 肌酸酐濃度、h) 膽紅素濃度、i) 尿液3-甲基組胺酸濃度、j) AMPK濃度、k) Gcn2濃度或l) 蛋白質合成之程度。

【0214】 在本文所揭示之方法中任一方法之一些實施例中，a)至l)中之一者或多者之測定可從獲自個體之樣本達成。在一些實施例中，該樣本係選自血液樣本(例如血漿樣本)、肝臟樣本或肌肉樣本。

【0215】 在一些實施例中，該個體係在接受包含所定義胺基酸組分之組合物之前、期間或之後進行評估。

【0216】 在一些實施例中，BCAA濃度及AAA濃度係使用Fischer比率確定。

【0217】 在一些實施例中，投與組合物導致如下中之一者、兩者、三者、四者、五者、六者、七者、八者、九者、10者、11者或更多者(例如全部)：a) BCAA濃度對AAA濃度增加(例如，Fischer比率增加)、b) 氨濃度減小、c) 纈胺酸濃度對苯丙胺酸濃度增加、d) 白蛋白濃度增加(例如由膳食誘導之白蛋白)、e) 肌肉生長抑制素濃度減小、f) mTOR濃度或活性增加、g) 肌酸酐濃度減小、h) 膽紅素濃度減小、i) 尿液3-甲基組胺酸濃度減小、j) AMPK濃度減小、k) Gcn2濃度減小或l) 蛋白質合成之程度增加。

【0218】 在一些實施例中，投與組合物導致個體之血液、血漿或血

清中之一者、兩者或更多者(例如全部)中(例如，個體之血液、血漿或血清樣品中)胺基酸實體(例如，L-纈胺酸、L-白胺酸、L-異白胺酸、L-組胺酸、L-離胺酸或L-蘇胺酸中之一者、兩者、三者、四者、五者或六者)增加。

【0219】 在一些實施例中，投與組合物導致在24小時的治療期後(例如，在48小時或72小時後)a)至l)中之一者、兩者、三者、四者、五者、六者、七者、八者、九者、10者、11者或更多者(例如全部)之改良。

【0220】

實例

描述以下實例以幫助理解本發明，但無意於以任何方式限制本發明範疇，且不應解釋為以任何方式限制本發明範疇。

【0221】

實例1：以胺基酸組合物治療肝功能不全個體。

本文所述研究之特徵係對患有輕度至中度肝功能不全之個體投與包含胺基酸之組合物。該經pre-IND及IRB批准的研究之目的係藉由在投與7天及14天後觀察胺基酸代謝、肝功能/健康、及氨解毒之各種標記物確定胺基酸組合物之定安全性及耐受性以及其對結構及人類生理學功能之影響。該組合物包含每一棒狀包約0.8889 g L-白胺酸、約0.4444 g L-異白胺酸、約0.8889 g L-纈胺酸、約0.4703 g L-離胺酸乙酸鹽(或約0.3333 g L-離胺酸)、約0.3333 g L-組胺酸、約0.3333 g L-蘇胺酸及約1.6667 g L-鳥胺酸L-天冬胺酸，其係呈三個棒狀包每天三次(例如，總計每天約44.1 g或每天三次約14.7 g)投與。每一棒狀包組合物中胺基酸之總量(公克)顯示於表9中。

表9.胺基酸組合物之組分，公克(g)/個別棒式包。

胺基酸實體	總量(g)
L-白胺酸	0.8889 g
L-異白胺酸	0.4444 g
L-纈胺酸	0.8889 g
L-離胺酸乙酸鹽	0.4703 g (0.3333 g L-離胺酸)
L-組胺酸	0.3333 g
L-蘇胺酸	0.3333 g
L-鳥胺酸L-天冬胺酸	1.6667 g

【0222】 在該研究中，個體每天三次接受胺基酸組合物，持續14天。胺基酸以意欲溶解於8盎司水中之粉末形式提供。在14天的研究期參與者接受胺基酸組合物。

【0223】 本文所述之研究包括部分1及部分2(圖2)。部分1的目的係確定患有輕度至中度肝功能不全之個體如何回應於標準蛋白餐，例如，相對內源性胺基酸濃度而言。作為所欲安全性評估之一部分，評估回應於該蛋白餐之血漿氨濃度。在過夜空腹後，測定個體之生命特徵、體重/身體組成、握力、椅子站立及平衡評估，接著抽取基線血液，接著投與包含35 g蛋白質之標準化蛋白奶昔。蛋白餐5小時後，在指定時間點採集血液樣本以測定氨及血漿胺基酸。

【0224】 部分2之特徵係兩種不同量之胺基酸組合物(每期給藥15天)與作為對照之自然史間之2-期交叉設計。在部分2期間，每天三次以兩種不同量(1期14.7 g TID及2期4.9 TID分別持續14天)對個體投與胺基酸組合物(圖2)。每次投藥由3個棒狀包之胺基酸組合物經混合於8盎司水中(藉由攝入前混合或搖晃至少30秒)組成，且每天三次(約早餐一小時後、午餐一小時後、及晚餐一小時後)經口投與。於2期中，每次投藥由1個棒狀包之胺基酸組合物經混合於4盎司水中(藉由攝入前混合或搖晃至少30秒)組成，且每天三次(約早餐一小時後、午餐一小時後、及晚餐一小時後)經口

投與。

【0225】 在1期中，將部分1之個體分成兩組：一組經TID投與接受14.7 g胺基酸組合物加上標準化睡前點心(一個LARABAR[®])，持續14天。第二組接受無胺基酸組合物下之標準化睡前點心，持續14天。在清除長達14天後，1期中接受14.7 g胺基酸組合物TID之個體在2期中僅接受標準睡前點心及1期中僅接受睡前點心之個體在2期中接受4.9 g胺基酸組合物TID加上標準化睡前點心。測定體重/身體組成、握力、血漿胺基酸濃度、血清總蛋白、白蛋白、總 α -胺基氮、及尿液尿素及 α -胺基氮。

【0226】 該研究之主要結果測量值為安全性及耐受性。次要後果測量值係經由與胺基酸代謝及肝功能相關的生物標記物檢查對人類生理之影響。評估係在該研究之基線(第1天)、第8天及第15天進行。在臨床實驗室中，血漿中之胺基酸濃度及血清中之氮濃度係使用標準分析方法測定。

【0227】 在第1天及第15天確定乾瘦體質量。身體組成(包括乾瘦體質量)係使用InBody 770系統測定，該系統係測定細胞內及細胞外身體水分、瘦體、脂肪及肌肉質量。

【0228】 在第1天及第15天測定肝臟脆弱指數組成部分(握力、椅子站立及平衡)。使用校準握力計(Jamar)進行最大握力之測定。個體用其慣用手緊握握力計，然後鬆開，且重複測試三次。椅子站立評估測定個體在不使用其手臂下從椅子上站起來及坐下來5次所花的時間。在3個位置中每個位置10秒測試平衡。就每一位置而言，當個體腳處於正確姿勢時啟動碼錶且該個體放棄任何支撐。

【0229】

結果

在1期中，投與14.7 g胺基酸組合物TID之個體證實到第8天Fischer比率(FR)及纈胺酸:苯丙胺酸比率(VPR)穩健增加40-50%且在第15天相較對照組而言此等程度維持(圖3A-3B)。在沖洗胺基酸組合物14天時，Fischer比率及VPR比率返回至基線。在沖洗後，在2期中，當投與14.7 g胺基酸組合物之1期中的相同個體與對照交叉時，未觀測到Fischer比率及VPR比率增加。1期中對照組中之個體當與2期中4.9 g胺基酸組合物TID交叉時證實Fischer比率或纈胺酸:苯丙胺酸比率最小或相對更高劑量之胺基酸組合物組而言未增加。在第15天投與14.7 g胺基酸組合物之組之氮與FR或VPR間存在強負相關性，此表明肌肉蛋白合成期間氮之消耗(圖4A及4B)。

【0230】 在1期中，在第15天相對對照組而言，投與14.7 g胺基酸組合物TID之個體證實乾瘦體質量穩健改變2%及肝臟脆弱指數(LFI)相對改良80%(圖5A-5B)。在沖洗後，在2期中，當投與14.7 g胺基酸組合物之1期中的相同個體與對照交叉時，未觀測到乾瘦體質量之增加及LFI之減小。因此，瘦體質量及LFI之改良看起來在停止投與胺基酸組合物時喪失。1期中之對照組中之個體在與2期中之4.9 g胺基酸組合物TID交叉時證實相對更高劑量之胺基酸組合物組而言乾瘦體質量最小或無增加及LFI最小或無減少。

【0231】 總之，此等發現證實該胺基酸組合物於此等參數之可靠藥理學效應，且表明該胺基酸組合物具有有利的安全性及耐受性並影響與胺基酸代謝、改良之肝功能/健康、及改良之氮解毒相關之人體結構及功能之生物標記物。

【0232】

實例2：ODLIVHKT提高基礎BCAA濃度。

在治療的第1天及第20天測定經ODLIVHKT或比較成分治療之動物之分支鏈胺基酸之基礎血漿濃度。

【0233】 基礎理論：分支鏈胺基酸在患有肝硬化之患者之血漿中被耗盡且低濃度與末期肝疾病存活期相關。由於肝臟衰竭致使氮處理失敗而造成對麩胺酸分解代謝解毒肌肉內氮使得BCAA耗盡之發生。分支鏈胺基酸改良白蛋白減少性肝硬化個體中之白蛋白但在肝硬化病理生理學之其他態樣中無效。纈胺酸濃度與肝硬化死亡率高度相關(Kinny-Koster 2015)。

【0234】 方法：使8-週大的斯潑雷格-多雷(Sprague-Dawley)大鼠接受膽管結扎(BDL)，BDL係膽汁淤積誘導性肝硬化之一個明確確立的模型。膽管結扎三週後，該等動物係高血氮的且展示無序血漿胺基酸分佈，及ODLIVHKT治療或成分治療組(關於治療組可參見表10)係以BID經口投與20天開始。在研究的第1天及第20天，隨意餵食該等動物過夜，在投與胺基酸組合物前1小時移去食物並在該時間採集血樣。測定經急驟冷凍之肝素化血漿樣本中之胺基酸濃度。

組	胺基酸組合物
1	媒劑
2	LIV
3	LIVHKT
4	OD
5	ODLIVHKT

【0235】 結果：ODLIVHKT治療導致在第20天基礎BCAA濃度相較第1天增加，而其他治療組引起惡化或未改變(表11)。經媒劑治療之動物顯示在第20天白胺酸、異白胺酸及纈胺酸之基礎濃度相較第1天顯著減小(全部p值 < 0.1)。在經LIV及LIVHKT治療之動物之治療期異白胺酸濃度顯著惡化，經OD治療之動物顯示略微改良，及經ODLIVHKT治療之動物顯示異白胺酸濃度增加最多。在第20天經LIV及LIVHKT治療之動物之白

胺酸濃度相較第1天顯著減小。經OD治療之動物顯示白胺酸濃度不變，而ODLIVHKT動物顯示傾向於顯著性之增加之基礎濃度。在第20天經LIV及LIVHKT治療之動物之纈胺酸濃度相較第1天顯著增加及經OD治療之動物減小但無顯著性。ODLIVHKT為顯示在第20天基礎纈胺酸濃度相較第1天增加之唯一的治療組。

化合物	治療組	天	平均血漿濃度 (uM)	血漿濃度標準差	n	p-值 T-測試第1天 對第20天
異白胺酸	1.媒劑	1	65.12	14.80	5	0.078
		20	49.68	13.38	8	
	2.LIV	1	85.97	9.31	5	0.034
		20	65.50	17.25	8	
	3.LIVHKT	1	98.77	13.74	5	0.001
		20	53.95	20.10	8	
	4.OD	1	74.85	22.15	5	0.382
		20	90.12	31.01	6	
	5.ODLIVHKT	1	58.37	20.51	5	0.075
		20	86.98	23.66	5	
白胺酸	1.媒劑	1	99.54	24.57	5	0.094
		20	77.96	18.04	8	
	2.LIV	1	131.25	14.27	5	0.007
		20	93.00	23.32	8	
	3.LIVHKT	1	160.03	24.84	5	0.000
		20	73.12	25.07	8	
	4.OD	1	137.67	42.96	5	0.955
		20	136.06	48.51	6	
	5.ODLIVHKT	1	98.72	36.55	5	0.178
		20	134.39	39.79	5	
纈胺酸	1.媒劑	1	138.78	34.07	5	0.071
		20	108.41	21.31	8	
	2.LIV	1	193.96	26.31	5	0.001
		20	122.29	30.19	8	
	3.LIVHKT	1	220.26	44.40	5	0.000
		20	101.74	35.82	8	
	4.OD	1	181.82	47.43	5	0.581
		20	162.77	60.22	6	
	5.ODLIVHKT	1	147.57	51.29	5	0.579
		20	166.33	51.28	5	

【0236】

實例3：胺基酸組合物影響所投與胺基酸之藥物動力學性質及延長之治療導致改良之胺基酸代謝。

在第1天及第20天測定ODLIVHKT或組成性組合物之藥物動力學性質(最大濃度，C_{MAX})。

【0237】 相關性：在肝硬化個體中，胺基酸代謝與蛋白質合成間的平衡受到破壞(Muller等人，1999；Tessari等人，2003)。對合成代謝刺激之反應相較於健康動物而言減弱，但基於所投與胺基酸背景如何影響特定胺基酸之代謝尚未知曉或瞭解(Tsien等人，2015)。儘管LIV及LIVHKT無法阻止BCAA基礎濃度惡化，ODLIVHKT治療可因應於治療而增加濃度(實例2)，但BCAA代謝如何受到包含LIV之組合物影響係未知的。

【0238】 方法：使8-週大的斯潑雷格-多雷大鼠接受膽管結扎(BDL)，BDL係膽汁淤積誘導性肝硬化之一個明確確立的模型。膽管結扎三週後，該等動物係高血氨的且展示無序血漿胺基酸分佈，及ODLIVHKT治療或成分治療組(關於治療組可參見表10)係以BID經口投與20天開始。在研究的第1天及第20天，隨意餵食該等動物過夜，在投與胺基酸組合物前1小時移去食物並在該時間採集血樣。在投與胺基酸組合物前及此後0.25小時、0.5小時、1小時、2小時、3小時及4小時再次採集血液。使用基於LC-MS之方法評估急驟冷凍的肝素化血漿樣本中之基礎胺基酸濃度。在整個4小時時間進程測定LIV之最大濃度。

【0239】 結果：在經媒劑、LIV及LIVHKT治療之動物中，回應於胺基酸投與之LIV最大濃度在第20天相較第1天下降。在第20天OD投藥相較第1天維持或防止LIV C_{MAX}減小。在第20天ODLIVHT引起C_{MAX}增加，此係改良對胺基酸投與反應之唯一治療組。重要的是，在

ODLIVHKT治療組中所觀測到的最高C_{MAX}係在第20天(表12)。

表12 - 胺基酸治療組之獨特藥物動力學性質						
化合物	治療組	天	平均C- Max(uM)	C-Max 標準差	n	p-值 T測試第1天對 第20天
異白胺酸	1. 媒劑	1	99.70	11.52	5	0.000
		20	55.76	13.70	8	
	2. LIV	1	284.45	42.98	5	0.184
		20	258.18	24.58	8	
	3. LIVHKT	1	286.66	72.20	5	0.016
		20	181.50	60.48	8	
	4. OD	1	88.80	10.30	5	0.398
		20	99.84	25.97	6	
	5. ODLIVHKT	1	225.44	99.65	5	0.303
		20	293.59	96.13	5	
白胺酸	1. 媒劑	1	152.63	24.08	5	0.000
		20	86.76	20.28	8	
	2. LIV	1	537.18	101.58	5	0.481
		20	507.49	46.15	8	
	3. LIVHKT	1	564.11	125.12	5	0.014
		20	350.64	129.95	8	
	4. OD	1	157.80	20.80	5	0.976
		20	158.43	39.83	6	
	5. ODLIVHKT	1	404.56	29.24	5	0.086
		20	581.00	199.12	5	
纈胺酸	1. 媒劑	1	209.37	43.03	5	0.001
		20	122.16	31.07	8	
	2. LIV	1	862.61	120.90	5	0.526
		20	811.23	146.20	8	
	3. LIVHKT	1	899.55	191.25	5	0.036
		20	599.15	235.63	8	
	4. OD	1	200.05	22.97	5	0.716
		20	190.96	49.62	6	
	5. ODLIVHKT		668.28	61.14	5	0.059
		0	892.89	220.51	5	

【0240】

實例4：胺基酸組合物減小酪胺酸暴露，酪胺酸暴露係與肝硬化動物之基礎AA概況及與肝硬化相關之血漿胺基酸濃度及死亡率之疾病嚴重度效應相關。

針對ODLIVHKT治療或成分治療組之反應，測定與減弱之肝功能及肝疾病死亡率相關之酪胺酸分配。

【0241】 相關性：患有末期肝疾病之患者具有與肝硬化之疾病嚴重度及存活期相關之血漿胺基酸濃度(Kinny-Koster等人，2016)。芳族胺基酸在肝疾病患者中增多且與總死亡率相關及預測可促進肝性腦病(Soeters及Fischer等人，1976)。在肝疾病中酪胺酸耐受性受到破壞，及在酪胺酸攝入下患者需要花更長時間恢復至空腹濃度(Levine及Conn，1969)。

【0242】 方法：使8-週大的斯潑雷格-多雷大鼠接受膽管結扎(BDL)，BDL係膽汁淤積誘導性肝硬化之一個明確確立的模型。膽管結扎三週後，該等動物係高血氨的且展示無序血漿胺基酸分佈，及ODLIVHKT治療或成分治療組(關於治療組可參見表10)係以BID經口投與20天開始。在研究的第1天及第20天，隨意餵食該等動物過夜，在投與胺基酸組合物前1小時移去食物並在該時間採集血樣。在投與胺基酸組合物前及此後0.25小時、0.5小時、1小時、2小時、3小時及4小時再次採集血液。使用基於LC-MS之方法評估急驟冷凍的肝素化血漿樣本中之基礎胺基酸濃度。藉由減去各時間點之基線濃度且然後計算四小時的時間進程中胺基酸濃度之曲線下面積(AUC)，測定胺基酸之總暴露量。

【0243】 結果：內源性酪胺酸濃度隨胺基酸治療減小，如在整個時間進程計算得的AUC值指示(表13)。在第1天，所有胺基酸組合物在有些等效濃度下減小酪胺酸暴露量，LIVHKT具有最大效應及媒劑投與無效應。在第1天經LIVHKT治療之動物之酪胺酸之最高清除率係相較LIV組合物而言與增加之蛋白質合成利用率相一致，及表明可不必要添加其他必需胺基酸。有趣的是，胺基酸減小酪胺酸暴露量之能力在整個20天治療期

有所折損，與疾病進展及惡化之肝功能相一致。然而，ODLIVHKT治療組為顯示相較第1天改良之唯一組，換言之，ODLIVHKT投與於減小酪胺酸暴露量之效應在第20天相較第1天更好，此指示該治療期具有改良之胺基酸處理及代謝。此係與LIV、LIVHKT及OD(其等在第20天相較第1天均具有惡化之酪胺酸之處理)相反。此外，當相較媒劑治療組時，ODLIVHKT傾向於顯著性，而其他治療組未顯示差異。

治療組	天	AUC平均值	AUC標準差	n	P值-雙向anova，第20天，相較於媒劑
1.媒劑	1	55.01	164.2		-
	20	-48.25	44.5	8	-
2.LIV	1	-247.32	125.3	5	0.9828
	20	-73.03	74.9	8	
3.LIVHKT	1	-404.55	118.1	5	0.999
	20	-59.33	133.4	7	
4.OD	1	-191.11	150.9	5	0.9238
	20	-89.43	116.0	6	
5.ODLIVHKT	1	-80.24	170.4	5	0.1353
	20	-192.03	125.0	5	

【0244】

實例5：胺基酸組合物改良肝硬化中的Fischer比率。

針對ODLIVHKT治療或成分治療組之反應，測定Fischer比率(LIV對FY比率)(表10)

【0245】 相關性：患有肝硬化之患者具有改變之血漿胺基酸分佈，因為由肝臟衰竭導致受破壞且無序之胺基酸代謝。肝硬化中BCAA L、I及V高度耗盡及預示死亡率。另一方面，肝疾病患者中芳族胺基酸F及Y濃度高及亦預示死亡率。低Fischer比率係與肝疾病患者之存活期之縮短密切相關。

【0246】 方法：使8-週大的斯潑雷格-多雷大鼠接受膽管結扎

第 72 頁(發明說明書)

(BDL)，BDL係膽汁淤積誘導性肝硬化之一個明確確立的模型。膽管結扎三週後，該等動物係高血氨的且展示無序血漿胺基酸分佈，及ODLIVHKT治療或成分治療組(關於治療組可參見表10)係以BID經口投與20天開始。在研究的第1天及第20天，隨意餵食該等動物過夜，在投與胺基酸組合物前1小時移去食物並在該時間採集血樣。測定經急驟冷凍之肝素化血漿樣本中之胺基酸濃度。

【0247】 結果：在整個治療期，經LIV及LIVHKT治療之動物就其Fischer比率分數數而言具有大於25%之惡化。經OD治療之動物惡化5%。經ODLIVHKT治療之動物為顯示回應於胺基酸治療之改良之Fischer比率之唯一組，此係令人驚訝地，因為所有成分治療在整個治療期惡化。經ODLIVHKT治療之動物就其Fischer比率而言具有大於20%之改善(表14)。

組	天	Fischer比率(平均值)	Fischer比率(標準差)		Fischer比率改變%
1.媒劑	1	1.26	0.12	5	5.2
	20	1.32	0.53	8	
2.LIV	1	1.82	0.82	5	-27.3
	20	1.32	0.55	8	
3.LIVHKT	1	1.61	0.45	5	-29.0
	20	1.14	0.48	8	
4.OD	1	1.78	0.70	5	-5.6
	20	1.68	0.96	6	
5.ODLIVHKT	1	1.50	0.41	5	22.2
	20	1.83	0.84	5	

【0248】

實例6：就急性及長期治療而言，胺基酸組合物出人意料地影響經投與(天冬胺酸)及未經投與(麩胺酸)之胺基酸二者之非必需胺基酸(NEAA)代謝，此表明不同的藥效動力學性質。

針對ODLIVHKT治療及成分比較物之反應，測定NEAA (天冬胺酸及麩胺酸)之血漿濃度。

【0249】 相關性：患有肝硬化之患者具有被破壞的胺基酸穩衡作用及對胺基酸攝入之失調反應。蛋白攝入導致肝硬化中由於分解代謝過度及合成代謝抗性所致之增加之氨產生。天冬胺酸為尿素循環中對尿素的產生中之供氮極其重要的NEAA。為白胺酸、異白胺酸、纈胺酸及天冬胺酸而產生的麩胺酸在產生麩醯胺酸之反應中為骨骼肌中之氨受體。天冬胺酸及麩胺酸係自不同必需胺基酸形成及其濃度指示患有肝疾病之患者之代謝狀態。

【0250】 方法：使8-週大的斯潑雷格-多雷大鼠接受膽管結扎(BDL)，BDL係膽汁淤積誘導性肝硬化之一個明確確立的模型。膽管結扎三週後，該等動物係高血氨的且展示無序之血漿胺基酸分佈。ODLIVHKT或成分治療組中經隨意餵食之動物藉由經口強飼20天進行BID治療及藉由測定利用LC-MS技術在整個5小時治療時間進程所收集的急驟冷凍的肝素化血漿中NEAA之濃度評估第1天及第20天之PK性質。如實例3中計算C_{MAX}。

【0251】 結果：在第1天，媒劑治療於天冬胺酸之C_{MAX}無效應(相對基礎濃度(20 uM，數據未顯示)而言)。相較於媒劑，LIV及LIVHKT導致天冬胺酸濃度顯著降低。在第1天測得所有組中，OD引起天冬胺酸增加至最高濃度，此係令人感興趣的，因為儘管投與當量的天冬胺酸，ODLIVHKT引起較小的C_{MAX}。在第20天，不再觀測到LIV或LIVHKT引起天冬胺酸耗盡之能力。OD治療導致相較第1天C_{MAX}增加兩倍。令人驚訝地，相較第1天，ODLIVHKT不改變基礎天冬胺酸濃度且於C_{MAX}之效

應不變(表15)。在第1天或第20天麩胺酸濃度並未受到媒劑、LIV或LIVHKT顯著影響，但OD或ODLIVHKT之治療顯著引起麩胺酸C_{MAX}。令人驚訝地，ODLIVHKT治療組中20天治療之效應導致麩胺酸C_{MAX}相較第1天減低，然而，僅OD治療促使引起顯著量的麩胺酸。總之，胺基酸治療引起的天冬胺酸及麩胺酸濃度表明在ODLIVHKT治療組中胺基酸代謝及穩衡作用顯著改變(表15)。

表15-經投與及未經投與之NEAA組分之藥物動力學

化合物	治療組	天	平均C-Max(uM)	C-Max 標準差	n	p-值 T-測試第1天 對第20天
天冬胺酸	1.媒劑	1	24.590	7.43	5	0.026
		20	14.440	6.63	8	
	2.LIV	1	4.029	5.54	5	0.000
		20	25.933	7.06	8	
	3.LIVHKT	1	4.642	4.92	5	0.007
		20	20.406	9.79	8	
	4.OD	1	48.152	21.19	5	0.010
		20	87.580	19.34	6	
	5.ODLIVHKT	1	27.781	30.55	5	0.731
		20	32.869	9.54	5	
麩胺酸	1.媒劑	1	53.635	9.51	5	0.127
		20	32.767	26.83	8	
	2.LIV	1	33.275	15.47	5	0.155
		20	47.667	17.13	8	
	3.LIVHKT	1	42.506	14.03	5	0.408
		20	51.774	21.20	8	
	4.OD	1	127.818	54.15	5	0.945
		20	125.747	43.18	6	
	5.ODLIVHKT	1	120.871	64.99	5	0.158
		20	67.364	41.28	5	

【0252】

實例7：胺基酸組合物於肝硬化誘導之高血氨症(不管所提供的氮負荷)之效應。

測定經ODLIVHKT治療之動物中之基礎氨濃度(相對其他治療組而

言)、第1天至第20天(隨意)之基礎濃度差及第14天(空腹)之穩定基礎空腹濃度。

【0253】 相關性：針對患有肝硬化之患者推薦高蛋白飲食，但蛋白攝入導致血漿胺基酸濃度增加(Loza, 2014)。肝硬化及門靜脈高血壓導致增加之血漿氨，其等均加速肌肉耗損且引起肝性腦病(Dam等人, 2013)。減低血漿氨濃度成為治療及管理肝硬化相關併發症中之基本策略。

【0254】 方法：使8-週大的斯潑雷格-多雷大鼠接受膽管結扎(BDL)，BDL係膽汁淤積誘導性肝硬化之一個明確確立的模型。膽管結扎三週後，該等動物係高血氨的且展示無序血漿胺基酸分佈，及ODLIVHKT治療或成分治療組(參見表10)係以每天兩次經口投與20天開始。在第1天(隨意餵食)、第14天(空腹)及第20天(隨意餵食)收集急驟冷凍的肝素化血漿及依製造商說明書使用基於板之檢定(Abcam目錄號Ab83360)測定氨。

【0255】 測定相較於成分治療的經ODLIVHKT治療之動物中之氨濃度。

【0256】

實例8：其他膽管結扎實驗(BDL方案及測定之綜述)。

膽管結扎的大鼠將用於模型化患有肝硬化之動物中胺基酸組合物於藥物動力學及藥效動力學性質(包括(但不限於)胺基酸穩衡作用之標記物、疾病病理生理學、疾病組織學及功能性結果)之效應。

【0257】 相關性：末期肝疾病導致由於具有跨所有器官之全身性結果之肝臟衰竭所致之複雜病理生理學作用。因為肝臟係維持胺基酸穩衡作用之關鍵器官，故肝臟衰竭導致血漿胺基酸濃度之極度失調，此與疾病嚴

重度及死亡率相關。作為身體中蛋白質之最大貯集器，骨骼肌係胺基酸之關鍵來源及在具有肝臟來源之患者中觀測到顯著耗損且肝硬化患者中骨骼肌質量預示死亡率。膽管結扎係表現高血氨症及血漿胺基酸失調之由膽汁淤積引起之肝疾病之一種明確確立的模型。BDL大鼠中肌肉質量及功能隨時間惡化。因此，BDL大鼠係可用於理解由於肝臟衰竭所致之複雜病理生理學及檢查各種干預於多系統效應及疾病標記物之結果之一種臨床前模型。

【0258】 方法：使6-週大的大鼠接受手術程序，在該程序中單離膽管部分，結扎，然後燒灼。從手術後一至兩週開始，每天兩次經口強飼胺基酸組合物(例如，如表10及/或表16中之胺基酸組合物治療)治療該等動物，持續一個月。

【0259】 在治療期的開始、中間及結束時評估飽食及空腹狀態下之胺基酸組合物之藥物動力學性質。在投與胺基酸組合物之前及投與胺基酸組合物後0.25小時、0.5小時、1小時、1.5小時、2小時、3小時及4小時藉由從頸靜脈採集血液於肝素管中進行藥物動力學分析。藉由LC-MS或等效方法評估血漿胺基酸濃度。此外，分析血漿之氨濃度、細胞激素及趨化細胞素濃度(TNF、IL-6等)、肝臟損傷之標記物(例如ALT、AST)及蛋白質(例如總白蛋白等)。

【0260】 藉由使用標準儀表評估前肢及後肢握力及在療期間的開始、中間及結束時測試來測定肌肉功能。在研究結束時，將收集後肢肌肉，稱重，然後在埋入OCT冷凍介質中。製備薄冷凍切片並用蘇木素及伊紅(H&E)免疫染色或染色且藉由量化切片中各肌肉之肌纖維之橫截面積評估肌肉質量。

【0261】藉由在研究結束時收集整個肝臟，稱重該肝臟，然後藉由將特定肝葉在10%福爾馬林中固定過夜使該肝臟備用於石蠟包埋來評估於肝功能之效應。進行H&E染色、纖維化染色(天狼星紅(Sirius Red))、燃燒及其他標準措施及慣例評估。

【0262】使用血漿、肝臟及肌肉之目標代謝特徵及非目標代謝評估於胺基酸穩衡作用之效應。將研究開始、中間及結束之血漿收集物用於測定疾病進展且利用組織分析確定以各種胺基酸組合物治療之進一步後果。

【0263】

實例9：在肝硬化誘導之低白蛋白血症中胺基酸組合物於肝白蛋白產生之效應。

測試與肝硬化個體狀況一致之由胺基酸組成之培養基於白蛋白產生之效應。確定ODLIVHKT、組分及比較組合物於白蛋白產生之效應。

【0264】相關性：血漿胺基酸濃度在罹患肝硬化之患者中被破壞且預期末期肝疾病之死亡率(Kinny-Koster等人，2016)。血漿白蛋白濃度係肝疾病嚴重度之Child's-Pugh評分之重要指標，導致低白蛋白血症之營養不良係肝硬化之顯著併發症(Loza，2014)。BCAAs (尤其LIVact)已在美國境外被批准用於治療肝硬化中之低白蛋白血症。

【0265】方法：使用HepG2肝細胞癌細胞株(ATCC，CRL-10741)之C3A衍生物純系評估ODLIVHKT增進肝細胞白蛋白產生之能力。在第0天以每孔 2.0×10^4 個細胞接種於含有補充10%胎牛血清(Corning)及0.2% Primocin (InVivoGen，San Diego，CA)之杜貝卡氏改良依格培養基(Dulbecco's Modified Eagle Medium)(DMEM，Corning)之96-孔微板(Corning；3903)且在 37°C ，5% CO_2 下培養24小時。在第1天，細胞介質

係置換無胺基酸DMEM (US Biologicals, Salem, MA)補充0.1%熱不活化胎牛血清(HI-FBS, HyClone)、100 ug/mL Primocin (InVivoGen)、補充相對於肝硬化個體中所觀測到比率一致的血漿濃度之0.5X濃度之胺基酸(Kakazu等人, 2013), 且添加基礎培養基濃度之5X、10X、20X及40X之劑量曲線之指定胺基酸組合物至細胞(參見表16)。在37°C, 5% CO₂下培養細胞48小時, 收集培養基, 在PBS中洗1x細胞, 在4%多聚甲醛中固定, 在PBS中洗2x, 用Hoechst 33342依製造商說明書(Life Technologies, H3570)染色核及然後在PBS中洗2x。藉由R&D Systems的針對人類血清白蛋白之DuoSet ELISA培育系統(R&D Systems, DY1455)評估培養基白蛋白濃度且使用分子裝置圖像表現高含量篩選平臺計數核並預裝核技術分析管線。將白蛋白濃度標準化至總核以導出每一細胞之白蛋白產生率。

【0266】 確定經ODLIVHKT、成分及比較物處理之細胞中之白蛋白的產生。結果：在活體外肝硬化誘導性低白蛋白血症背景下, 包含ODLIVHKT之組合物具有顯著促白蛋白活性。此在OD及HKT具有輕微抑制活性之情況中係令人驚訝的觀測, 而ODHKT為白蛋白產生之有效抑制劑。然而, 當組合在一起時, ODLIVHKT具有相比單獨LIV組合更有效且顯著之白蛋白產生活性。

表16-實例9及10之治療組
1. L
2. LIV
3. HKT
4. LIVHKT
5. LIVHKTFMW
6. OD
7. ODLIV
8. ODHKT
9. ODLIVHKT
10. ODLIVHKTFMW
11. OLIV
12. OLIVHKT
13. DLIVHKT

註明：I、D、H、K、T以由劑量所示的濃度存在，L、V以由劑量所示之2x濃度存在，O以相當於D之濃度存在

表17-肝硬化誘導之低白蛋白血症(實例9)

治療組	劑量	白蛋白/核 (平均值)	白蛋白/核(標 準差)	n	p值(相對對 照組)	於白蛋白之 效應
L	5X	-0.087	0.532	6	0.704	無效應
	10X	-0.116	0.259	6	0.320	
	20X	-0.219	0.676	6	0.463	
	40X	0.148	0.519	6	0.516	
LIV	5X	0.265	0.607	6	0.334	增進
	10X	0.244	0.540	6	0.319	
	20X	0.172	0.309	6	0.230	
	40X	0.612	0.249	6	0.002	
HKT	5X	0.182	0.374	6	0.287	抑制
	10X	-0.164	0.424	6	0.388	
	20X	-1.121	0.269	6	0.000	
	40X	毒性				
LIVHKT	5X	0.031	0.628	6	0.907	無效應
	10X	0.146	0.536	6	0.535	
	20X	0.511	0.691	6	0.130	
	40X	0.389	0.587	6	0.166	
LIVHKTFMW	5X	1.184	0.285	6	0.000	增進
	10X	0.503	0.403	6	0.028	
	20X	0.119	0.325	6	0.409	
	40X	-0.690	0.853	6	0.104	
OD	5X	-0.082	0.107	6	0.118	抑制
	10X	-0.279	0.357	6	0.114	
	20X	-0.135	0.406	6	0.451	
	40X	-0.409	0.369	6	0.042	
ODLIV	5X	-0.243	0.316	6	0.118	無效應
	10X	-0.074	0.310	6	0.583	
	20X	-0.177	0.340	6	0.258	
	40X	毒性				
ODHKT	5X	-0.112	0.411	6	0.535	抑制
	10X	-0.193	0.277	6	0.149	
	20X	-0.621	0.341	6	0.007	
	40X	-1.781	0.803	6	0.003	
ODLIVHKT	5X	0.188	0.470	6	0.372	增進
	10X	0.397	0.347	6	0.038	
	20X	0.368	0.428	6	0.089	
	40X	0.587	0.421	6	0.019	
ODLIVHKTFMW	5X	0.505	0.324	6	0.012	增進(低劑量)
	10X	0.828	0.473	6	0.008	抑制(高劑量)

	20X	0.117	0.312	6	0.400	
	40X	-1.023	0.245	6	0.000	
OLIV	5X	-0.088	0.145	6	0.197	增進
	10X	0.009	0.184	6	0.907	
	20X	0.717	0.515	6	0.019	
	40X	0.607	0.353	6	0.008	
OLIVHKT	5X	-0.214	0.317	6	0.160	增進
	10X	0.163	0.282	6	0.216	
	20X	0.283	0.303	6	0.071	
	40X	0.324	0.370	6	0.084	
DLIVHKT	5X	0.115	0.338	6	0.442	增進
	10X	0.333	0.288	6	0.037	
	20X	0.597	0.259	6	0.002	
	40X	0.178	0.322	6	0.235	

【0267】

實例10：OLIV在成肌細胞融合中改善TNF誘導之缺陷。

相關性：患有肝硬化及併發性肌肉耗損(肝硬化性肌少症，CS)之患者尤其易患與末期肝疾病相關之共病症及併發症。肝硬化中之肌肉耗損係多因子且複雜的但受到發炎、改變之血漿胺基酸可利用性、高血氨症及肌肉生長抑制素表現驅動。TNF α 驅動肌肉生長抑制素表現並抑制蛋白質合成，兩者均係重要的病理CS(Qiu等人，2013)。

【0268】 方法：使用MYOSCREEN™平臺(CYTOO，France)進行實驗。簡言之，MYOSCREEN™係基於微圖案化及指定微環境之確立具有實質紋理及低形態變化之高度成熟初級人類肌管之專利技術。衍生自健康人類供者之骨骼肌之初級細胞經分化形成與人類肌肉組織密切相關之肌管(多核合胞體(multinucleated syncytia))。MYOSCREEN™係檢索與肌肉生理學(包括肌管面積、融合指數及總核)相關多個表現型之完全自動化平臺。

【0269】 在第0天，在37°C下將源自健康人類供者之增殖初級成肌細胞以每孔10,000個細胞接種24小時。在第1天，依CytOO說明書/協定將

細胞培養在基於包含0.1%馬血清且包含在肝硬化培養基之4X、10X、20X及30X濃度下之指定胺基酸組合(表16)或具有IGF-1 (150 ng/mL)作為陽性對照之DMEM之分化培養基中。重要的是，於PBS中準備治療組且所有孔(包括對照)中之最終濃度為10% PBS。在第2天，將細胞轉移至基於包含0.1%馬血清及含有萎縮誘導子TNF α (10 ng/mL)之肝硬化血漿之比率之0.5X胺基酸之DMEM之肝硬化培養基(Kakazu等人，2013)且再次依第1天及表16處理。在第6天，在室溫下用5%福爾馬林固定細胞30分鐘。經固定之細胞經處理以用抗肌鈣蛋白T之初級抗體免疫染色，以染色肌管，及用Hoeschst染料染色核。在10x放大率下使用Operetta高通量內含物成像系統進行圖像獲取及使用專業且專用之演算法在Acapella高通量內含物成像系統(Perkin Elmer，CYTOO)上進行分析。

【0270】 結果：五種胺基酸組合物因應TNF而促進萎縮：HKT、LIVHKTFMW、ODHKT、ODLIVHKTFMW、DLIVHKTFMW。促進萎縮之組合物包含必需胺基酸H、K、T、F、M、W。重要的是，僅在最高劑量水平下僅觀測到HKT之萎縮誘導活性，此效應在與ODLIV組合構成為本申請案重點之ODLIVHKT組合物時得到改善。此外，在亦存在FMW時，ODLIV維持EAA之萎縮促進活性，此作為自胺基酸組合物除去MFW之更強基礎理論。有趣的是，僅一種組合物可顯著減輕TNF α 誘導之萎縮(OLIV)。與此觀測一致，在存在天冬胺酸(D)的情況下(例如ODLIV)，包含OLIV之組合在萎縮檢定中表現更糟。此等觀測表明OLIV之高濃度可減低萎縮且在高劑量下防止HKT活性之萎縮誘導活性。由此等觀測可以總結出，將較低濃度之必需胺基酸與較高濃度之OLIV組合形成具最大效力組合。

表18-TNF誘導之肌管萎縮(實例10)

治療組	劑量	N	融合指數			肌管面積			於萎縮之效應
			平均值	標準差	p值(相對對照組)	平均值	標準差	p值(相對對照組)	
L	30X	3	0.092	0.004	ns	4579.231	34.450	ns	無效應
	20X	3	0.091	0.010	ns	4679.729	607.356	ns	
	10x	3	0.094	0.004	ns	4480.850	247.066	ns	
	5X	3	0.087	0.008	ns	4499.140	82.537	ns	
LIV	30X	3	0.089	0.002	ns	4575.922	200.106	ns	無效應
	20X	3	0.090	0.009	ns	4236.517	638.328	ns	
	10x	3	0.098	0.009	ns	4606.486	138.861	ns	
	4X	3	0.070	0.005	ns	4185.897	389.395	ns	
HKT	30X	3	0.055	0.004	**	3263.231	252.763	ns	增進
	20X	3	0.069	0.015	ns	3522.930	639.455	ns	
	10x	3	0.069	0.014	ns	3916.858	476.721	ns	
	4X	3	0.064	0.011	ns	3883.118	606.967	ns	
LIVHKT	30X	3	0.057	0.004	ns	3444.098	674.328	ns	無效應
	20X	3	0.067	0.002	ns	3805.351	130.059	ns	
	10x	3	0.067	0.008	ns	3468.788	274.967	ns	
	4X	3	0.074	0.008	ns	3660.795	536.539	ns	
LIVHKTFMW	30X	3	0.060	0.008	***	3925.155	271.955	ns	增進
	20X	3	0.069	0.005	*	3478.838	493.485	ns	
	10x	3	0.075	0.005	ns	4348.045	558.006	ns	
	4X	3	0.075	0.001	ns	4192.110	127.880	ns	
OD	30X	3	0.075	0.006	ns	4051.888	226.568	ns	無效應
	20X	3	0.080	0.001	ns	4431.503	920.363	ns	
	10x	3	0.080	0.011	ns	3820.013	523.558	ns	
	4X	3	0.077	0.007	ns	3920.680	249.408	ns	
ODLIV	30X	3	0.084	0.010	ns	4282.417	76.449	ns	無效應
	20X	3	0.085	0.013	ns	4191.100	762.571	ns	
	10x	3	0.079	0.019	ns	3709.459	928.450	ns	
	4X	3	0.085	0.005	ns	3722.999	374.231	ns	
ODHKT	30X	3	0.061	0.004	*	3684.651	450.573	ns	增進
	20X	3	0.060	0.002	*	3507.377	138.827	ns	
	10x	3	0.055	0.007	**	3101.190	413.936	*	
	4X	3	0.065	0.006	ns	3653.910	262.316	ns	
ODLIVHKT	30X	3	0.063	0.011	ns	3631.053	334.554	ns	無效應
	20X	3	0.072	0.003	ns	3742.228	188.088	ns	
	10x	3	0.075	0.004	ns	3702.738	123.149	ns	
	4X	3	0.083	0.008	ns	3880.888	120.571	ns	
ODLIVHKTFMW	30X	3	0.054	0.008	**	3241.510	208.275	**	增進
	20X	3	0.066	0.004	ns	3753.753	195.129	ns	
	10x	3	0.069	0.004	ns	3559.084	312.937	ns	
	4X	3	0.063	0.003	ns	3632.304	202.403	ns	
OLIV	30X	3	0.090	0.011	ns	4475.513	300.512	ns	減慢
	20X	3	0.100	0.020	*	3971.022	107.047	ns	
	10x	3	0.096	0.010	*	4169.086	495.358	ns	
	4X	3	0.074	0.005	ns	3714.271	521.271	ns	

OLIVHKT	30X	3	0.066	0.008	ns	3313.880	22.068	ns	無效應
	20X	3	0.080	0.010	ns	3686.219	166.702	ns	
	10x	3	0.066	0.009	ns	3518.345	123.865	ns	
	4X	3	0.069	0.004	ns	3492.752	253.222	ns	
DLIVHKT	30X	3	0.067	0.002	**	3473.320	349.476	**	增進
	20X	3	0.060	0.010	ns	3181.747	231.378	ns	
	10x	3	0.070	0.002	ns	3641.507	831.654	ns	
	4X	3	0.075	0.005	ns	3631.062	116.719	ns	
p值係藉由單因子Anova相較於對照條件產生									
* p < .05									
**p < .01									
*** p < .001									

【0271】

概述

與胺基酸之藥物動力學性質組合之活體外模型系統(肝細胞及肌管)之結果突顯所考慮劑量、潛在相互作用及靶組織在設計組合時之重要性。

【0272】 就鳥胺酸及天冬胺酸而言，鳥胺酸在肝臟模型系統(實例2-6及9)及肌肉模型系統(實例10)中均有益，而天冬胺酸僅對肝臟模型(實例2-6及9)有益。在這種情況中，ODLIVHKT減少D於周邊組織之暴露至最小之令人驚訝的PK性質極具相關性。來自BDL及健康大鼠及罹患輕度肝功能不全之人類之藥物動力學(PK)證實組合物ODLIVHKT減少D之總周邊暴露，同時維持O之暴露。由於ODLIVHKT經口腔給藥投與，故此處預測門靜脈循環應包含較高濃度之D且達成對肝臟之所欲暴露同時限制對肌肉組織之暴露。僅投與相當劑量OD導致血漿D增加約四倍，然而，作為組合物ODLIVHKT之部分之相當劑量導致小於兩倍的增量。

【0273】 就HKT而言，在肌管萎縮及肝白蛋白產生的檢定中，包含高劑量HKT之組合物均表現很糟。當與高劑量ODLIV組合時，減小HKT之負面效應。由於必需胺基酸HKT係支持蛋白質合成的必要條件(ODLIVHKT之所欲PD反應)，故此等胺基酸應以相比ODLIV更低的比率給藥以達成效力且減小負面效應至最小。

【0274】 因此，ODLIV應以相比HKT更高的量包含於組合物中。換言之，HKT用以相比ODLIV更低的比率給藥。該組合物相較H、K及/或T而言應包含更多的ODLIV。例如，該組合物可包含約2:1 ODLIV:HKT、或至少50至66% ODLIV且至多20至33% HKT。

【0275】 儘管已經特定地顯示本發明且參考較佳實施例及各種替代實施例進行描述，熟習相關技術者應明瞭可在不脫離本發明之精神及範疇下作出形式及細節之各種變化。

【0276】 引述於本說明書主體中之所有參考文獻、已頒予之專利及專利申請案出於所有目的以其全文引用的方式併入本文中。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種醫藥或營養組合物，其包含：

a) 分支鏈胺基酸(BCAA)實體，其係選自白胺酸胺基酸實體、異白胺酸胺基酸實體、纈胺酸胺基酸實體、或兩種或三種BCAA實體之組合；

b) 尿素循環胺基酸(UCAA)實體，其係選自鳥胺酸胺基酸實體，該鳥胺酸胺基酸實體選自L-鳥胺酸或其鹽、瓜胺酸、或其組合；天冬胺酸實體；或兩種UCAA實體之組合；及

c) 必需胺基酸(EAA)實體，其係選自組胺酸胺基酸實體、離胺酸胺基酸實體、或蘇胺酸胺基酸實體或兩種或三種EAA實體之組合；

其中：

i) (a)至(c)中之至少一種胺基酸實體不以長度超過20個胺基酸殘基之肽提供；

ii) 基於乾重計，(a)至(c)之總重量%係大於組合物中非蛋白質組分或其他蛋白質組分之總重量%；及

iii) 酪胺酸或麩醯胺酸中之一或二者，若存在，則基於以乾重計，小於組合物總重量的1重量%存在；及

iv) 該組合物中不存在苯丙胺酸、甲硫胺酸或色胺酸中之二或三者。

【請求項2】

如請求項1之醫藥或營養組合物，其中：

(a) (a)至(c)之兩種、三種、四種、五種、六種、七種或八種胺基酸實體不以長度超過20個胺基酸殘基之肽提供；或

(b) 該組合物不包含長度超過20個胺基酸殘基之肽，或若存在長度

超過20個胺基酸殘基之肽，則該肽以小於呈乾燥形式之組合物中胺基酸實體總重量的10重量%存在。

【請求項3】

如請求項1之醫藥或營養組合物，其中(a)至(c)中之三種、四種、五種、六種、七種或八種胺基酸實體係在該組合物(呈乾燥形式)中呈游離胺基酸形式或鹽胺基酸形式中之一者或兩者。

【請求項4】

如請求項3之醫藥或營養組合物，其中組合物(呈乾燥形式)總重量之至少35重量%為(a)至(c)中三種、四種、五種、六種、七種或八種胺基酸實體呈游離胺基酸形式或鹽胺基酸形式中之一者或兩者。

【請求項5】

如請求項1之醫藥或營養組合物，其中：

i) BCAA實體之重量%為該組合物(呈乾燥形式)中胺基酸實體總重量之至少37重量%；

ii) UCAA實體之重量%為該組合物(呈乾燥形式)中胺基酸實體總重量之至少25重量%；或

iii) EAA實體之重量%為該組合物(呈乾燥形式)中胺基酸實體總重量之至少16重量%。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之醫藥或營養組合物，其中該BCAA實體或該等BCAA實體:該UCAA實體或該等UCAA實體:該EAA實體或該等EAA實體之重量比率為20+/-15%: 15 +/-15%: 9+/-15%，其中該等比率係基於各胺基酸(呈游離形式)之當量確定。

【請求項7】

如請求項1之醫藥或營養組合物，其中(a)至(c)中之三種、四種、五種、六種或七種胺基酸實體係選自如下：

- i) 該白胺酸胺基酸實體係選自：L-白胺酸、側氧基-白胺酸(α -酮基異己酸(KIC))、HMB(β -羥基- β -甲基丁酸)、異戊醯基-CoA或N-乙醯基-白胺酸；
- ii) 該異白胺酸胺基酸實體係選自：L-異白胺酸、2-側氧基-3-甲基-戊酸(α -酮基- β -甲基戊酸(KMV))、甲基丁醯基-CoA或N-乙醯基-異白胺酸；
- iii) 該纈胺酸胺基酸實體係選自：L-纈胺酸、2-側氧基-戊酸(α -酮基異戊酸(KIV))、異丁醯基-CoA或N-乙醯基-纈胺酸；
- iv) 該鳥胺酸胺基酸實體係選自：L-鳥胺酸或其鹽、或瓜胺酸；
- v) 該天冬胺酸胺基酸實體係選自：L-天冬胺酸、富馬酸鹽或腺苷酸基琥珀酸；
- vi) 該組胺酸胺基酸實體係選自：L-組胺酸、組織胺醇、組織胺醛、核糖-5-磷酸、肌肽(Carnosine)、組織胺、尿刊酸鹽(Urocanate)或N-乙醯基-組胺酸；
- vii) 該離胺酸胺基酸實體係選自：L-離胺酸、二胺基庚二酸、三甲基組胺酸、肉鹼(Carnitine)、酵母胺酸(Saccharopine)、N-乙醯基-離胺酸或L-離胺酸乙酸鹽；或
- viii) 該蘇胺酸胺基酸實體係選自：L-蘇胺酸、高絲胺酸、O-磷酸高絲胺酸、側氧基丁酸(Oxobutyrate)或N-乙醯基-蘇胺酸。

【請求項8】

如請求項1之醫藥或營養組合物，其中該組合物包含：

a) 白胺酸胺基酸實體係選自：

- i) L-白胺酸或其鹽，
- ii) 二肽或其鹽，或三肽或其鹽，包括L-白胺酸、或
- iii) β -羥基- β -甲基丁酸(HMB)或其鹽；

b) 以下中之一者或兩者：

- i) 鳥胺酸胺基酸實體係L-鳥胺酸，或其鹽或二肽或其鹽，或三肽或其鹽，包括L-鳥胺酸；或
- ii) 天冬胺酸胺基酸實體為L-天冬胺酸或其鹽，或二肽或其鹽，或三肽或其鹽，包括L-天冬胺酸；及

c) EAA實體係選自：

- i) L-組胺酸或其鹽，
- ii) 二肽或其鹽，或三肽或其鹽(包括L-組胺酸)，
- iii) L-離胺酸或其鹽，
- iv) 二肽或其鹽，或三肽或其鹽(包括L-離胺酸)，
- v) L-蘇胺酸或其鹽，或
- vi) 二肽或其鹽，或三肽或其鹽(包括L-蘇胺酸)。

【請求項9】

如請求項8之醫藥或營養組合物，其中該組合物進一步包含異白胺酸胺基酸實體或纈胺酸胺基酸實體中之一者或兩者。

【請求項10】

如請求項9之醫藥或營養組合物，其中：

(a) 該異白胺酸胺基酸實體為L-異白胺酸或其鹽，或二肽或其鹽，

- 或三肽或其鹽(包括L-異白胺酸)；
- (b) 該纈胺酸胺基酸實體為L-纈胺酸或其鹽，或二肽或其鹽，或三肽或其鹽(包括L-纈胺酸)；或
- (c) 白胺酸胺基酸實體:異白胺酸胺基酸實體:纈胺酸胺基酸實體:鳥胺酸胺基酸實體:天冬胺酸胺基酸實體:組胺酸胺基酸實體:蘇胺酸胺基酸實體:離胺酸胺基酸實體之重量比為8+/-20%: 4+/-20%: 8+/-20%: 7.5+/-20%: 7.5+/-20%: 3+/-20%: 3+/-20%: 3+/-20%，其中該等重量比係基於各胺基酸(呈游離形式)之當量確定。

【請求項11】

如請求項1至5及7至10中任一項之醫藥或營養組合物，其中該組合物包含：L-白胺酸或其鹽、L-異白胺基酸或其鹽、L-纈胺酸或其鹽、L-鳥胺酸或其鹽、L-天冬胺酸或其鹽、L-組胺酸或其鹽、L-蘇胺酸或其鹽、及L-離胺酸或其鹽。

【請求項12】

如請求項1至5及7至10中任一項之醫藥或營養組合物，其中：

- (a) 該組合物係用醫藥上可接受之載劑調配；或
- (b) 該組合物係調配成膳食組合物。

【請求項13】

如請求項1之醫藥或營養組合物，其中該組合物包含：

- (a) 選自以下之白胺酸胺基酸實體：
- i) L-白胺酸或其鹽，
- ii) 二肽或其鹽、或三肽或其鹽，其包括L-白胺酸，或

- iii) β -羥基- β -甲基丁酸(HMB)或其鹽；
- (b) 選自以下之異白胺酸胺基酸實體：
 - i) L-異白胺酸或其鹽，或
 - ii) 二肽或其鹽、或三肽或其鹽，其包括L-異白胺酸，
- (c) 選自以下之纈胺酸胺基酸實體：
 - i) L-纈胺酸或其鹽，或
 - ii) 二肽或其鹽、或三肽或其鹽，其包括L-纈胺酸；
- (d) 選自以下之鳥胺酸胺基酸實體：
 - i) L-鳥胺酸或其鹽，
 - ii) 二肽或其鹽、或三肽或其鹽，其包括L-鳥胺酸，
 - iii) L-瓜胺酸或其鹽，或
 - iv) 二肽或其鹽或三肽或其鹽，其包括L-瓜胺酸；及
- (e) 選自以下之必需胺基酸(EAA)實體：
 - i) L-組胺酸或其鹽，
 - ii) 二肽或其鹽、或三肽或其鹽，其包括L-組胺酸，
 - iii) L-離胺酸或其鹽，
 - iv) 二肽或其鹽、或三肽或其鹽，其包括L-離胺酸，
 - v) L-蘇胺酸或其鹽，
 - vi) 二肽或其鹽、或三肽或其鹽，其包括L-蘇胺酸，或
 - vii) 一、二或三種EAA實體之組合；

其中：

- (f) 基於乾重計，(a)至(e)之總重量%係大於組合物中非蛋白質組分或其他蛋白質組分之總重量%；

- (g) 麩醯胺酸，若存在，則基於乾重計以小於組合物總重量的1重量%存在；及
- (h) 該組合物中不存在苯丙胺酸、甲硫胺酸或色胺酸中之二或三者。

【請求項14】

如請求項13之醫藥或營養組合物，其中：

- (a) 白胺酸胺基酸實體、異白胺酸胺基酸實體及纈胺酸胺基酸實體之重量%大於鳥胺酸胺基酸實體之重量%；
- (b) 白胺酸胺基酸實體、異白胺酸胺基酸實體、纈胺酸胺基酸實體及鳥胺酸胺基酸實體之重量%大於EAA或二種或三種EAA之組合之重量%。

【請求項15】

如請求項13之醫藥或營養組合物，其進一步包含選自L-天冬胺酸或其鹽或二肽或其鹽或三肽或其鹽之天冬胺酸胺基酸實體，其包括L-天冬胺酸；富馬酸鹽；腺苷酸基琥珀酸或其組合物。

【請求項16】

如請求項15之醫藥或營養組合物，其中白胺酸胺基酸實體:異白胺酸胺基酸實體:纈胺酸胺基酸實體:鳥胺酸胺基酸實體:天冬胺酸胺基酸實體:L-組胺酸或二肽或其鹽或三肽或其鹽，其包含L-組胺酸:L-蘇胺酸或其鹽或二肽或其鹽或三肽或其鹽，其包含L-蘇胺酸:L-離胺酸或其鹽或二肽或其鹽或三肽或其鹽，其包含L-離胺酸之重量比率為8+/-20%: 4+/-20%: 8+/-20%: 7.5+/-20%: 7.5+/-20%: 3+/-20%: 3+/-20%:3+/-20%，其中該等比率係基於各呈游離形式之胺基酸之當量所確定。

【請求項17】

如請求項1之醫藥或營養組合物，其中：

- (a) 該組合物中不存在甲硫胺酸；
- (b) 該組合物中不存在色胺酸；
- (c) 該組合物中不存在甲硫胺酸及色胺酸；或
- (d) 該組合物中不存在甲硫胺酸、苯丙胺酸及色胺酸。

【請求項18】

一種醫藥或營養組合物，其包含：

- a) 分支鏈胺基酸(BCAA)實體，其係選自白胺酸胺基酸實體、異白胺酸胺基酸實體、纈胺酸胺基酸實體、或兩種或三種BCAA實體之組合；
- b) 尿素循環胺基酸(UCAA)實體，其係選自：鳥胺酸胺基酸實體，該鳥胺酸胺基酸實體選自L-鳥胺酸或其鹽、瓜胺酸、或其任一者之組合、天冬胺酸實體、或兩種UCAA實體之組合；及
- c) 必需胺基酸(EAA)實體，其係選自組胺酸胺基酸實體、離胺酸胺基酸實體、或蘇胺酸胺基酸實體或兩種或三種EAA實體之組合；

其中：

- i) (a)至(c)之至少一種胺基酸實體不以長度超過20個胺基酸殘基之肽提供；
- ii) 基於乾重計，(a)至(c)之總重量%大於組合物中非蛋白質組分或其他蛋白質組分之總重量%；
- iii) 組合物中不存在苯丙胺酸、酪胺酸或麩醯胺酸中之兩者或更多者，或，若存在，基於乾重計以小於1重量%之組合物之總重量存在；及

- iv) 其中BCAA實體或BCAA實體:UCAA實體或UCAA實體:EAA實體或EAA實體之重量比率為20 +/- 15%:15 +/- 15%:9 +/- 15%，其中該等比率係基於當量的呈游離形式之各胺基酸所確定。

【請求項19】

一種醫藥或營養組合物，其包含：

(a) 選自以下之白胺酸胺基酸實體：

- (i) L-白胺酸或其鹽，
- (ii) 二肽或其鹽、或三肽或其鹽，其包括L-白胺酸，
或
- (iii) β -羥基- β -甲基丁酸(HMB)或其鹽；

(b) 選自以下之異白胺酸胺基酸實體：

- (i) L-異白胺酸或其鹽，或
- (ii) 二肽或其鹽、或三肽或其鹽，其包括L-異白胺酸；

(c) 選自以下之纈胺酸胺基酸實體：

- (i) L-纈胺酸或其鹽，或
- (ii) 二肽或其鹽、或三肽或其鹽，其包括L-纈胺酸；

(d) 選自以下之鳥胺酸胺基酸實體：

- (i) L-鳥胺酸或其鹽，
- (ii) 二肽或其鹽或三肽或其鹽，其包括L-鳥胺酸，
- (iii) L-瓜胺酸或其鹽；或
- (iv) 二肽或其鹽或三肽或其鹽，其包括L-瓜胺酸；及

(e) 選自以下之必需胺基酸(EAA)實體：

- (i) L-組胺酸或其鹽，

- (ii) 二肽或其鹽或三肽或其鹽，包括L-組胺酸，
 - (iii) L-離胺酸或其鹽，
 - (iv) 二肽或其鹽或三肽或其鹽，包括L-離胺酸，
 - (v) L-蘇胺酸或其鹽，
 - (vi) 二肽或其鹽或三肽或其鹽，包括L-蘇胺酸，或
 - (vii) 一、二或三種EAA實體之組合；及
- (f) 選自以下之天冬胺酸胺基酸實體：
- (i) L-天冬胺酸或其鹽、二肽或其鹽或三肽或其鹽，其包括L-天冬胺酸，
 - (ii) 富馬酸鹽，
 - (iii) 腺苷酸基琥珀酸，或
 - (iv) 其組合；

其中：

- (g) 基於乾重計，(a)至(f)之總重量%係大於組合物中非蛋白質組分或其他蛋白質組分之總重量%；
- (h) 麩醯胺酸，若存在，則基於乾重計以小於組合物總重量的1重量%存在；及
- (i) 白胺酸胺基酸實體:異白胺酸胺基酸實體:纈胺酸胺基酸實體:鳥胺酸胺基酸實體:天冬胺酸胺基酸實體:L-組胺酸或二肽或其鹽或三肽或其鹽，其包含L-組胺酸:L-蘇胺酸或其鹽或二肽或其鹽或三肽或其鹽，其包含L-蘇胺酸:L-離胺酸或其鹽或二肽或其鹽或三肽或其鹽，其包含L-離胺酸之重量比率為8+/-20%: 4+/-20%: 8+/-20%: 7.5+/-20%: 7.5+/-20%: 3+/-20%: 3+/-20%:3+/-20%，

其中該等比率係基於各呈游離形式之胺基酸之當量所確定。

【請求項20】

一種醫藥或營養組合物，其包含：

- (a) L-白胺酸或其鹽；
- (b) L-異白胺酸或其鹽；
- (c) L-纈胺酸或其鹽；
- (d) L-鳥胺酸或其鹽；
- (e) L-組胺酸或其鹽；
- (f) L-離胺酸或其鹽；
- (g) L-蘇胺酸或其鹽；及
- (h) L-天冬胺酸或其鹽；

其中：

- (i) 基於乾重計，(a)至(h)之總重量%係大於組合物中非蛋白質組分或其他蛋白質組分之總重量%；及
- (j) 該組合物中不存在苯丙胺酸、甲硫胺酸或色胺酸中之二或三者。

【請求項21】

如請求項20之醫藥或營養組合物，其中：

- (a) 該L-鳥胺酸或其鹽係選自L-鳥胺酸、L-鳥胺酸L-天冬胺酸(LOLA)、鳥胺酸 α -酮基戊二酸或鳥胺酸HCl；
- (b) (d)中之L-鳥胺酸或其鹽及(h)中之L-天冬胺酸或其鹽係作為L-鳥胺酸L-天冬胺酸(LOLA)提供；或
- (c) 該組合物中不存在甲硫胺酸、苯丙胺酸及色胺酸。

【請求項22】

如請求項1之醫藥或營養組合物，其中：

- (a) 該L-鳥胺酸或其鹽係選自L-鳥胺酸、L-鳥胺酸L-天冬胺酸(LOLA)、鳥胺酸 α -酮基戊二酸或鳥胺酸HCl；或
- (b) b)之兩種UCAAA實體之組合包含鳥胺酸胺基酸實體及天冬胺酸胺基酸實體。

【請求項23】

如請求項22之醫藥或營養組合物，其中該鳥胺酸胺基酸實體係L-鳥胺酸或其鹽，及該天冬胺酸胺基酸實體係L-天冬胺酸或其鹽。

【請求項24】

如請求項23之醫藥或營養組合物，其中該L-鳥胺酸或其鹽及該L-天冬胺酸或其鹽係作為L-鳥胺酸L-天冬胺酸(LOLA)提供。

【請求項25】

如請求項18之醫藥或營養組合物，其中：

- (a) b)之兩種UCAAA實體之組合包含鳥胺酸胺基酸實體及天冬胺酸胺基酸實體；或
- (b) 該L-鳥胺酸或其鹽係選自L-鳥胺酸、L-鳥胺酸L-天冬胺酸(LOLA)、鳥胺酸 α -酮基戊二酸或鳥胺酸HCl。

【請求項26】

如請求項25之醫藥或營養組合物，其中該鳥胺酸胺基酸實體係L-鳥胺酸或其鹽，及該天冬胺酸胺基酸實體係L-天冬胺酸或其鹽。

【請求項27】

如請求項26之醫藥或營養組合物，其中該L-鳥胺酸或其鹽及該L-天

冬胺酸或其鹽係作為L-鳥胺酸L-天冬胺酸(LOLA)提供。

【請求項28】

如請求項19之醫藥或營養組合物，其中：

- (a) 該鳥胺酸胺基酸實體包含L-鳥胺酸或其鹽及該天冬胺酸胺基酸實體包含L-天冬胺酸或其鹽；或
- (b) 該L-鳥胺酸或其鹽係選自L-鳥胺酸、L-鳥胺酸L-天冬胺酸(LOLA)、鳥胺酸 α -酮基戊二酸或鳥胺酸HCl。

【請求項29】

如請求項28之醫藥或營養組合物，其中該L-鳥胺酸或其鹽及該L-天冬胺酸或其鹽係作為L-鳥胺酸L-天冬胺酸(LOLA)提供。

【請求項30】

一種組合物之用途，其係用於製備用於治療個體之併發高血氨症或肌肉耗損中之一者或兩者之肝疾病或失調之藥劑，其中該組合物包含：

- (a) 選自以下之白胺酸胺基酸實體：
 - (i) L-白胺酸或其鹽，
 - (ii) 二肽或其鹽、或三肽或其鹽，其包括L-白胺酸，或
 - (iii) β -羥基- β -甲基丁酸(HMB)或其鹽，
- (b) 選自以下之異白胺酸胺基酸實體：
 - (i) L-異白胺酸或其鹽，或
 - (ii) 二肽或其鹽、或三肽或其鹽，其包括L-異白胺酸，
- (c) 選自以下之纈胺酸胺基酸實體：
 - (i) L-纈胺酸或其鹽，或
 - (ii) 二肽或其鹽、或三肽或其鹽，其包括L-纈胺酸，

- (d) 選自以下之鳥胺酸胺基酸實體：
- (i) L-鳥胺酸或其鹽，
 - (ii) 二肽或其鹽或三肽或其鹽，其包括L-鳥胺酸，
 - (iii) L-瓜胺酸或其鹽，或
 - (iv) 二肽或其鹽或三肽或其鹽，其包括L-瓜胺酸；及
- (e) 選自以下之必需胺基酸(EAA)實體：
- (i) L-組胺酸或其鹽，
 - (ii) 二肽或其鹽或三肽或其鹽，包括L-組胺酸，
 - (iii) L-離胺酸或其鹽，
 - (iv) 二肽或其鹽或三肽或其鹽，包括L-離胺酸，
 - (v) L-蘇胺酸或其鹽，
 - (vi) 二肽或其鹽或三肽或其鹽，包括L-蘇胺酸，或
 - (vii) 一、二或三種EAA實體之組合；

其中：

- (f) 基於乾重計，(a)至(e)之總重量%係大於組合物中非蛋白質組分或其他蛋白質組分之總重量%；
- (g) 麩醯胺酸，若存在，則基於乾重計以小於組合物總重量的1重量%存在；及
- (h) 該組合物中不存在苯丙胺酸、甲硫胺酸或色胺酸中之一、二或三者。

【請求項31】

如請求項30之用途，其中：

- (a) 該個體罹患肝硬化；

- (b) 該個體罹患肌少症；
- (c) 該個體罹患肝性腦病；
- (d) 該個體罹患肝功能不全；或
- (e) 該個體罹患末期肝疾病。

【請求項32】

如請求項30之用途，其中：

- (a) 該組合物係在餐後1小時內投與；或
- (b) 該組合物係在夜間或睡前至少一次投與。

【請求項33】

如請求項30之用途，其中該L-鳥胺酸或其鹽係選自L-鳥胺酸、L-鳥胺酸L-天冬胺酸(LOLA)、鳥胺酸 α -酮基戊二酸或鳥胺酸HCl。

【請求項34】

如請求項30之用途，其中：

- (a) 該組合物中不存在酪胺酸；或
- (b) 酪胺酸係以小於1重量%之基於乾重計之組合物之總重量存在。

【請求項35】

如請求項30之用途，其中：

- (a) 該組合物不包含長度超過20個胺基酸殘基之肽，或若存在長度超過20個胺基酸殘基之肽，則該肽基於乾重計係以小於組合物中胺基酸實體總重量的10重量%存在；或
- (b) 基於乾重計，該組合物總重量之至少35重量%為(a)至(e)中三種、四種、五種、六種、或七種胺基酸實體呈游離胺基酸形式或鹽胺基酸形式中之一者或兩者。

【請求項36】

如請求項30之用途，其中：

- (a) 白胺酸胺基酸實體、異白胺酸胺基酸實體及纈胺酸胺基酸實體之重量%大於鳥胺酸胺基酸實體之重量%；或
- (b) 白胺酸胺基酸實體、異白胺酸胺基酸實體、纈胺酸胺基酸實體及鳥胺酸胺基酸實體之重量%大於EAA或二種或三種EAA之組合之重量%。

【請求項37】

如請求項30之用途，其進一步包含選自L-天冬胺酸或其鹽或二肽或其鹽或三肽或其鹽之天冬胺酸胺基酸實體，其包括L-天冬胺酸；富馬酸鹽；腺苷酸基琥珀酸或其組合物。

【請求項38】

如請求項37之用途，其中白胺酸胺基酸實體:異白胺酸胺基酸實體:纈胺酸胺基酸實體:鳥胺酸胺基酸實體:天冬胺酸胺基酸實體:L-組胺酸或二肽或其鹽或三肽或其鹽，其包含L-組胺酸:L-蘇胺酸或其鹽或二肽或其鹽或三肽或其鹽，其包含L-蘇胺酸:L-離胺酸或其鹽或二肽或其鹽或三肽或其鹽，其包含L-離胺酸之重量比率為8+/-20%: 4+/-20%: 8+/-20%: 7.5+/-20%: 7.5+/-20%: 3+/-20%: 3+/-20%:3+/-20%，其中該等比率係基於各呈游離形式之胺基酸之當量所確定。

【請求項39】

如請求項30之用途，其中該組合物係用一或多種醫藥上可接受之載劑調配。

【請求項40】

如請求項30之用途，其中該組合物包含：L-白胺酸或其鹽、L-異白胺酸或其鹽、L-纈胺酸或其鹽、L-鳥胺酸或其鹽、L-天冬胺酸或其鹽、L-組胺酸或其鹽、L-蘇胺酸或其鹽，及L-離胺酸或其鹽。

【請求項41】

如請求項30之用途，其中：

- (a) 該組合物中不存在甲硫胺酸；
- (b) 該組合物中不存在色胺酸；
- (c) 該組合物中不存在苯丙胺酸；或
- (d) 該組合物中不存在甲硫胺酸、苯丙胺酸及色胺酸。

【請求項42】

一種組合物之用途，其係用於製備用於治療個體之併發高血氨症或肌肉耗損中之一者或兩者之肝疾病或失調之藥劑，其中該組合物包含：

- (a) 選自以下之白胺酸胺基酸實體：
 - (i) L-白胺酸或其鹽，
 - (ii) 二肽或其鹽、或三肽或其鹽，其包括L-白胺酸，或
 - (iii) β -羥基- β -甲基丁酸(HMB)或其鹽；
- (b) 選自以下之異白胺酸胺基酸實體：
 - (i) L-異白胺酸或其鹽，或
 - (ii) 二肽或其鹽、或三肽或其鹽，其包括L-異白胺酸；
- (c) 選自以下之纈胺酸酸胺基酸實體：
 - (i) L-纈胺酸或其鹽，或
 - (ii) 二肽或其鹽、或三肽或其鹽，其包括L-纈胺酸；
- (d) 選自以下之鳥胺酸胺基酸實體：

- (i) L-鳥胺酸或其鹽，
- (ii) 二肽或其鹽或三肽或其鹽，其包括L-鳥胺酸，
- (iii) L-瓜胺酸或其鹽，或
- (iv) 二肽或其鹽或三肽或其鹽，其包括L-瓜胺酸；
- (e) 選自以下之組胺酸胺基酸實體：
 - (i) L-組胺酸或其鹽，或
 - (ii) 二肽或其鹽或三肽或其鹽，其包括L-組胺酸；
- (f) 選自以下之離胺酸胺基酸實體：
 - (i) L-離胺酸或其鹽，或
 - (ii) 二肽或其鹽或三肽或其鹽，其包括L-離胺酸；
- (g) 選自以下之蘇胺酸胺基酸實體：
 - (i) L-蘇胺酸或其鹽、或
 - (ii) 二肽或其鹽或三肽或其鹽，其包括L-蘇胺酸；及
- (h) 選自以下之天冬胺酸胺基酸實體：
 - (i) L-天冬胺酸或其鹽、或二肽或其鹽、或三肽或其鹽，其包括L-天冬胺酸，
 - (ii) 富馬酸鹽，
 - (iii) 腺苷酸基琥珀酸，或
 - (iv) (i)至(iii)之組合，其中：

其中：

- (i) 基於乾重計，(a)至(h)之總重量%係大於組合物中非蛋白質組分或其他蛋白質組分之總重量%；及
- (j) 其中白胺酸胺基酸實體:異白胺酸胺基酸實體:纈胺酸胺基酸實

體:鳥胺酸胺基酸實體:天冬胺酸胺基酸實體:L-組胺酸或二肽或其鹽或三肽或其鹽，其包含L-組胺酸:L-蘇胺酸或其鹽或二肽或其鹽或三肽或其鹽，其包含L-蘇胺酸:L-離胺酸或其鹽或二肽或其鹽或三肽或其鹽，其包含L-離胺酸之重量比率為8+/-20%:4+/-20%: 8+/-20%: 7.5+/-20%: 7.5+/-20%: 3+/-20%: 3+/-20%:3+/-20%，其中該等比率係基於各呈游離形式之胺基酸之當量所確定。

【請求項43】

一種組合物之用途，其係用於製備用於治療個體之併發高血氨症或肌肉耗損中之一者或兩者之肝疾病或失調之藥劑，其中該組合物包含：

- (a) L-白胺酸或其鹽；
- (b) L-異白胺酸或其鹽；
- (c) L-纈胺酸或其鹽；
- (d) L-鳥胺酸或其鹽；
- (e) L-組胺酸或其鹽；
- (f) L-離胺酸或其鹽；
- (g) L-蘇胺酸或其鹽；
- (h) L-天冬胺酸或其鹽；

其中：

- (i) 基於乾重計，(a)至(h)之總重量%係大於組合物中非蛋白質組分或其他蛋白質組分之總重量%；及
- (j) 該組合物中不存在苯丙胺酸、甲硫胺酸或色胺酸中之一、二或三者。

【請求項44】

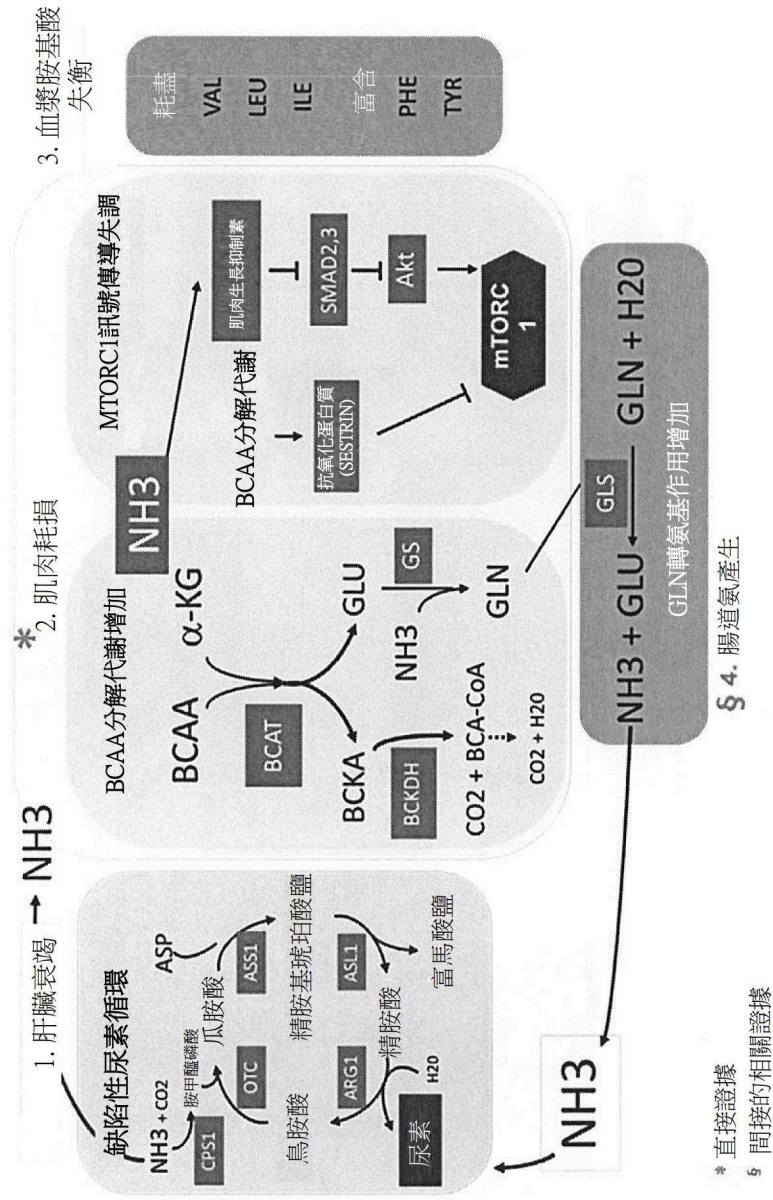
如請求項43之用途，其中：

- (a) 該L-鳥胺酸或其鹽係選自L-鳥胺酸、L-鳥胺酸L-天冬胺酸(LOLA)、鳥胺酸 α -酮基戊二酸或鳥胺酸HCl；或
- (b) 該(d)中之L-鳥胺酸或其鹽及(h)中之L-天冬胺酸或其鹽係在L-鳥胺酸L-天冬胺酸(LOLA)中提供。

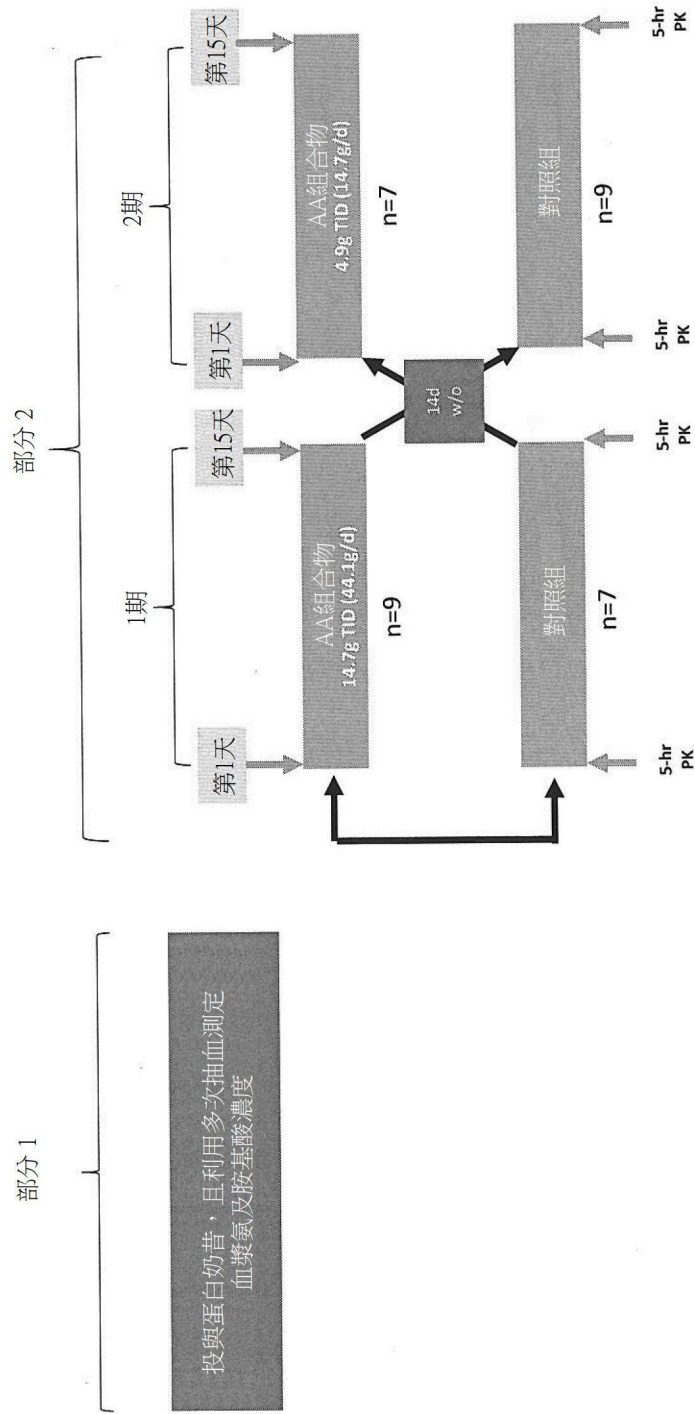
【請求項45】

如請求項43之用途，其中該組合物中不存在甲硫胺酸、苯丙胺酸及色胺酸。

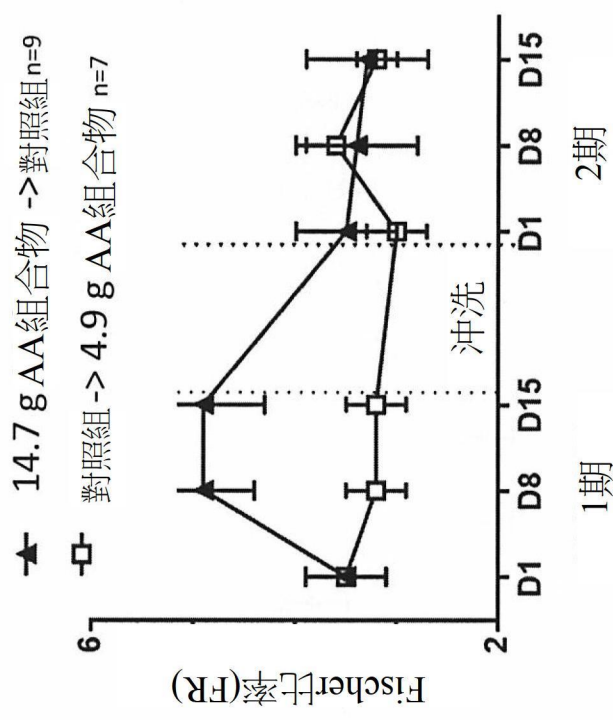
【發明圖式】



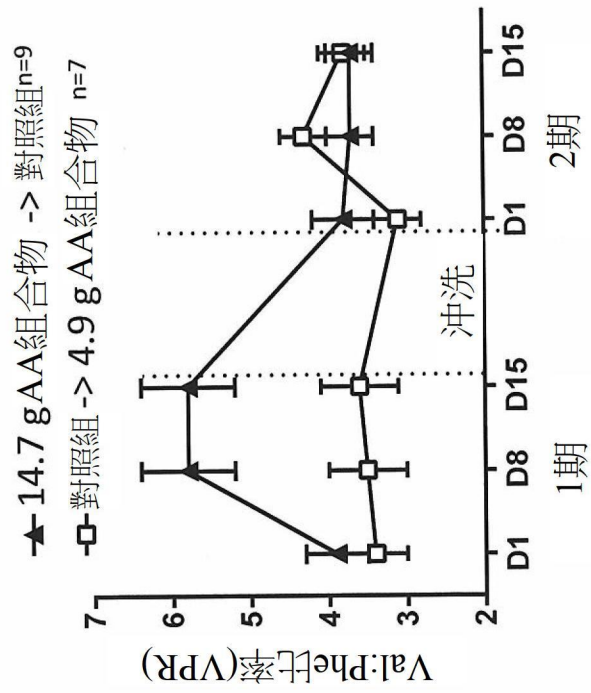
【圖1】



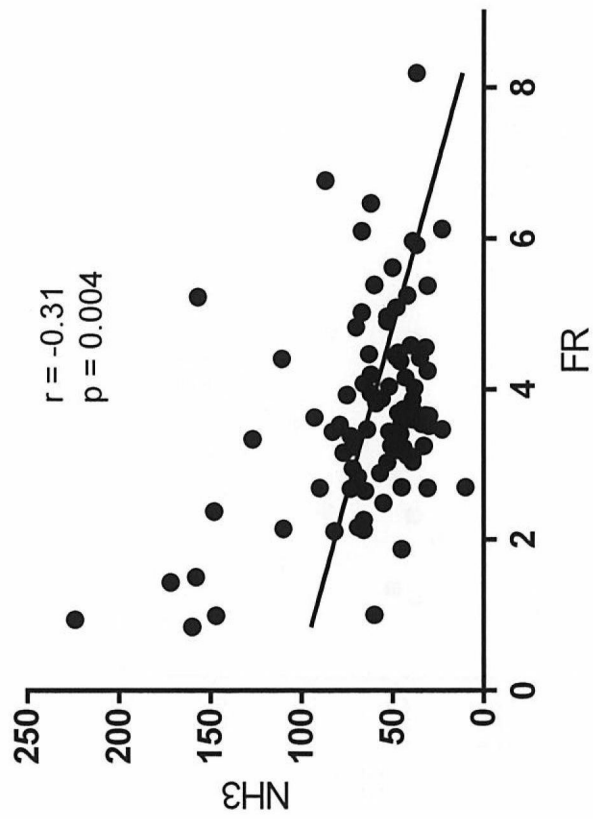
【圖2】



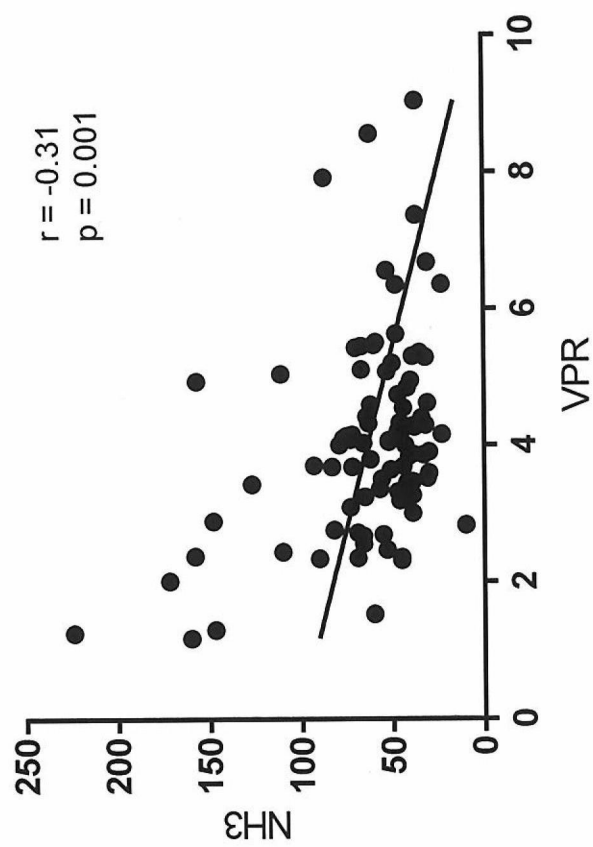
【圖3A】



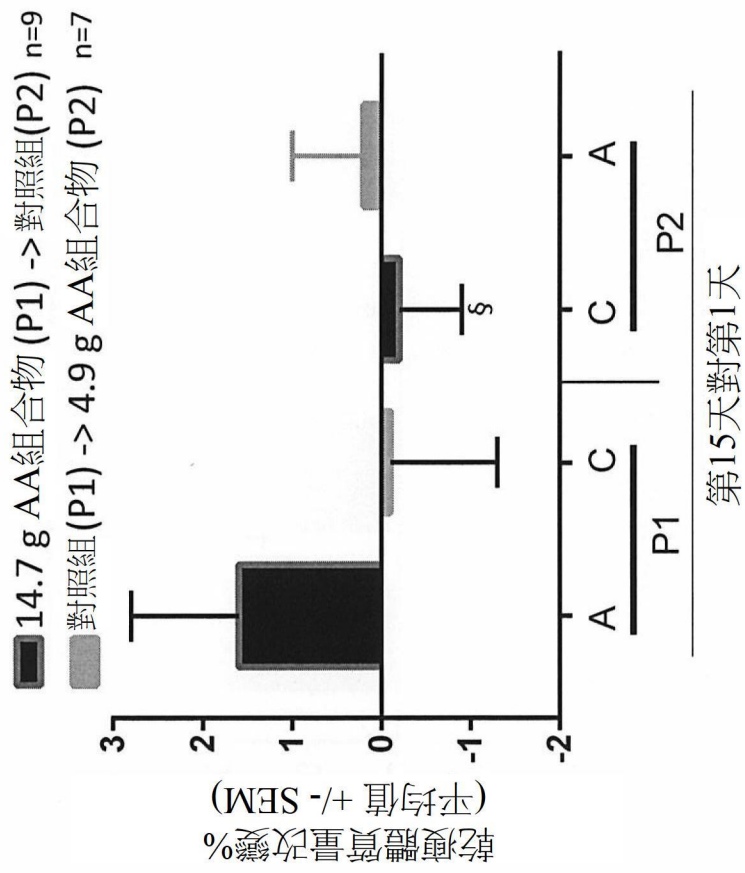
【圖3B】



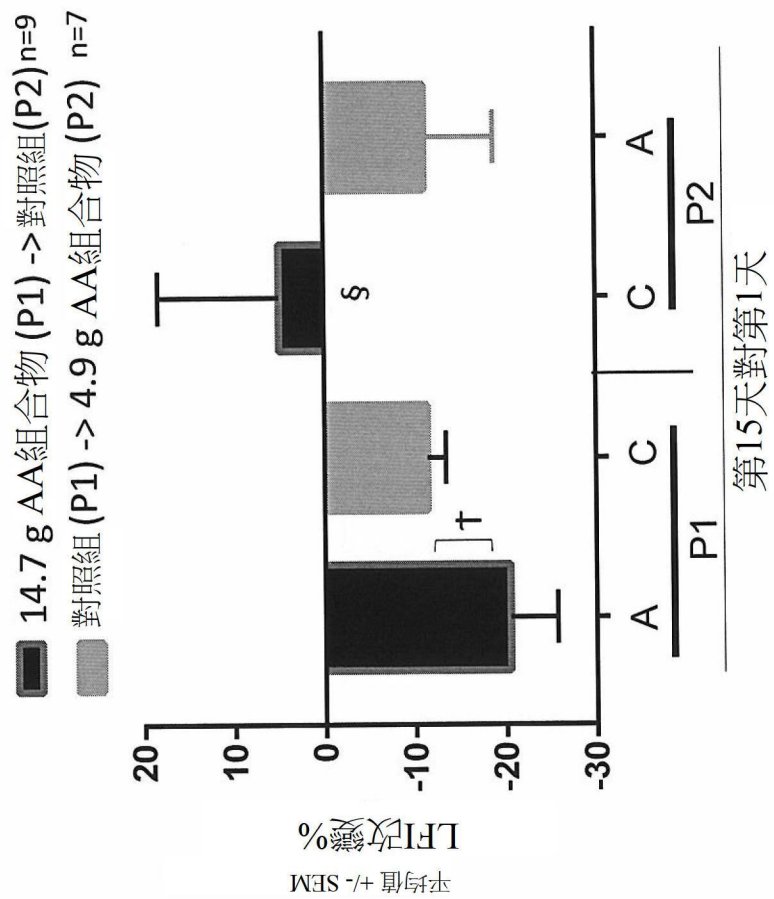
【圖4A】



【圖4B】



【圖5A】



【圖5B】