



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0039748
(43) 공개일자 2020년04월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/198 (2006.01) A23L 33/17 (2016.01)
A23L 33/18 (2016.01) A61K 31/17 (2006.01)
A61K 31/4172 (2006.01) A61K 38/03 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/198 (2013.01)
A23L 33/17 (2016.08)
- (21) 출원번호 10-2020-7007009
- (22) 출원일자(국제) 2018년08월14일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년03월10일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/046705
- (87) 국제공개번호 WO 2019/036471
국제공개일자 2019년02월21일
- (30) 우선권주장
62/545,362 2017년08월14일 미국(US)
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인
악셀라 헬스 인크.
미국 매사추세츠 (우편번호 02139) 케임브리지 메모리얼 드라이브 840 씨드 플로어
- (72) 발명자
콤폴, 윌리엄
미국 02139 매사추세츠주 케임브리지 씨드 플로어 메모리얼 드라이브 840 악셀라 헬스 인크. 내
캐롤, 션
미국 02139 매사추세츠주 케임브리지 씨드 플로어 메모리얼 드라이브 840 악셀라 헬스 인크. 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 김영

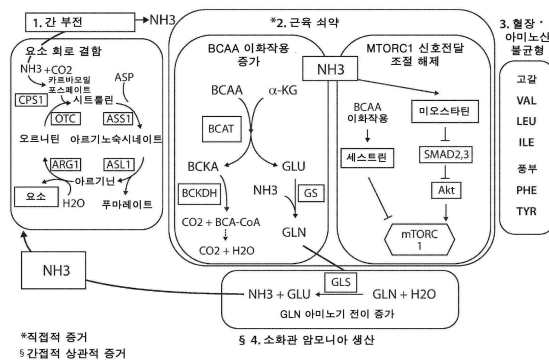
전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 간 질환 치료를 위한 아미노산 조성물

(57) 요약

대상체에서 고암모니아혈증 또는 근육 쇠약을 수반하는 간 질환 및 장애를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 분지쇄 아미노산, 요소회로 아미노산 및 필수 아미노산을 포함하는 조성물이 개시된다.

대표도



(52) CPC특허분류

A23L 33/18 (2016.08)
A61K 31/17 (2013.01)
A61K 31/4172 (2013.01)
A61K 38/03 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61K 9/145 (2013.01)
A61P 1/16 (2018.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

아페얀, 라피

미국 02139 매사추세츠주 케임브리지 씨드 플로어
메모리얼 드라이브 840 악셀라 헬스 인크. 내

하밀, 마이클

미국 02139 매사추세츠주 케임브리지 씨드 플로어
메모리얼 드라이브 840 악셀라 헬스 인크. 내

(30) 우선권주장

62/614,214 2018년01월05일 미국(US)
62/697,772 2018년07월13일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

- a) 류신 아미노산 엔티티, 이소류신 아미노산 엔티티, 발린 아미노산 엔티티, 또는 2개 또는 3개의 BCAA 엔티티의 조합으로부터 선택되는 분지쇄 아미노산(BCAA) 엔티티;
- b) L-오르니틴, 오르니틴 α-케토글루타레이트, 오르니틴 HCl, 시트룰린, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 오르니틴 아미노산 엔티티; 아스파르테이트 아미노산 엔티티; 또는 2개의 UCAA 엔티티의 조합으로부터 선택되는 요소회로 아미노산(UCAA) 엔티티; 및
- c) 히스티딘 아미노산 엔티티, 리신 아미노산 엔티티, 또는 트레오닌 아미노산 엔티티 또는 2개 또는 3개의 EAA 엔티티의 조합으로부터 선택되는 필수 아미노산(EAA) 엔티티를 포함하는 조성물로서;
- i) (a) 내지 (c) 중 적어도 하나의 아미노산 엔티티는 20개 초과와 아미노산 잔기 길이의 펩티드로서 제공되지 않고;
- ii) (a) 내지 (c)의 총 중량(wt.%)는 건조 중량 기준으로 조성물 내의 비-단백질 성분 또는 다른 단백질 성분의 총 중량%보다 크며;
- iii) 페닐알라닌, 티로신, 또는 글루타민 중 둘 이상(예를 들어, 모두)은 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 건조 중량 기준으로 조성물 총 중량의 1 중량%보다 적게 존재하는, 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, (a) 내지 (c) 중 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 아미노산 엔티티는 20개 초과와 아미노산 잔기 길이의 펩티드로서 제공되지 않는, 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 조성물은 20개 초과와 아미노산 잔기 길이의 펩티드를 포함하지 않거나, 20개 초과와 아미노산 잔기 길이의 펩티드가 존재하는 경우, 펩티드는 (건조 형태의) 조성물 내 아미노산 엔티티의 총 중량의 10 중량%보다 적게 존재하는, 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, (a) 내지 (c)에서의 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 아미노산 엔티티는 (건조 형태의) 조성물 내에 유리 아미노산 형태 또는 염 아미노산 형태 중 하나 또는 둘 모두로 있는, 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, (건조 형태의) 조성물의 총 중량의 적어도 35 중량%는 유리 아미노산 형태 또는 염 아미노산 형태 중 하나 또는 둘 모두로 있는 (a) 내지 (c)에서의 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 아미노산 엔티티인, 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

- i) BCAA 엔티티의 중량%는 (건조 형태의) 조성물 내 아미노산 엔티티의 총 중량의 적어도 37 중량%이거나;
- ii) UCAA 엔티티의 중량%는 (건조 형태의) 조성물 내 아미노산 엔티티의 총 중량의 적어도 25 중량%이거나;
- iii) EAA 엔티티의 중량%는 (건조 형태의) 조성물의 아미노산 엔티티의 총 중량의 적어도 16 중량%인, 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, BCAA 엔티티 또는 BCAA 엔티티들 : UCAA 엔티티 또는 UCAA 엔티티들 : EAA 엔티티 또는 EAA 엔티티들의 중량비는 20 +/- 15% : 15 +/- 15% : 9 +/- 15%이며, 비는 유리 형태의 각

각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정되는, 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, (a) 내지 (c)에서의 3, 4, 5, 6, 또는 7개의 아미노산 엔티티는 표 1로부터 선택되는, 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 다음을 포함하는, 조성물:

a) 류신 아미노산 엔티티는

i) L-류신 또는 이의 염,

ii) L-류신을 포함하는, 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염, 또는

iii) β-하이드록시-β-메틸부티레이트(HMB) 또는 이의 염:

으로부터 선택됨;

b)

i) 오르니틴 아미노산 엔티티는 L-오르니틴 또는 이의 염 또는, L-오르니틴을 포함하는, 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염임; 또는

ii) 아스파르테이트 아미노산 엔티티는 L-아스파르테이트 또는 이의 염 또는, L-아스파르테이트를 포함하는, 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염임; 중 하나 또는 둘 모두; 및

c) EAA 엔티티는

i) L-히스티딘 또는 이의 염,

ii) L-히스티딘을 포함하는, 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염,

iii) L-리신 또는 이의 염,

iv) L-리신을 포함하는, 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염,

v) L-트레오닌 또는 이의 염, 또는

vi) L-트레오닌을 포함하는, 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염:

으로부터 선택됨.

청구항 10

제9항에 있어서, 조성물은 이소류신 아미노산 엔티티 또는 발린 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두를 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 이소류신 아미노산-엔티티는 L-이소류신 또는 이의 염 또는 L-이소류신을 포함하는, 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염인, 조성물.

청구항 12

제10항에 있어서, 발린 아미노산 엔티티는 L-발린 또는 이의 염 또는, L-발린을 포함하는, 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염인, 조성물.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 류신 아미노산 엔티티:이소류신 아미노산 엔티티:발린 아미노산 엔티티:오르니틴 아미노산 엔티티:아스파르테이트 아미노산 엔티티:히스티딘 아미노산 엔티티:트레오닌 아미노산 엔티티:리신 아미노산 엔티티의 중량비는 8 +/- 20% : 4 +/- 20% : 8 +/- 20% : 7.5 +/- 20% : 7.5 +/- 20% : 3 +/- 20% : 3

+/- 20% : 3 +/- 20%이며, 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정되는, 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 L-류신 또는 이의 염, L-이소류신 또는 이의 염, L-발린 또는 이의 염, L-오르니틴 또는 이의 염, L-아스파르트레이트 또는 이의 염, L-히스티딘 또는 이의 염, L-트레오닌 또는 이의 염, 및 L-리신 또는 이의 염을 포함하는, 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 약학적으로 허용되는 담체와 함께 제형화되는, 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 식이 조성물로서 제형화되는, 조성물.

청구항 17

간 기능, 고암모니아혈증, 근육량, 또는 근육 기능을 개선하는 방법으로서, 방법은 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항의 조성물의 유효량을 간경변을 갖는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항의 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하여, 대상체의 증상을 개선 또는 치료하는 것을 포함하는, 고암모니아혈증, 복수 또는 복수와 관련된 합병증, 정맥류 출혈, 감염, 간성 뇌병증, 암모니아 독성, 간부전, 요소 합성 감소, 간 조직 염증, 섬유증, 간경변, 근육 쇠약, 근육 이화작용, 근육 위축, 저알부민혈증, 영양 실조, 허약, 및 응고병증으로 구성된 군으로부터 선택되는 증상을 개선 또는 치료하는 방법.

청구항 19

고암모니아혈증 또는 근육 쇠약 중 하나 또는 둘 모두를 수반하는 간 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 방법은 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항의 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 대상체는 간경변을 갖는, 방법.

청구항 21

제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 간경변성 근육감소증, 간부전, 말기 간 질환, 간성 뇌병증, 또는 이의 조합을 갖는, 방법.

청구항 22

제17항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물의 투여는 다음 중 적어도 하나를 초래하는, 방법: a) BCAA 수준 증가; b) 방향족 아미노산(AAA) 수준 감소; c) 암모니아 수준 감소; d) 단백질 수준 증가, 예를 들어 단백질 합성 증가; e) mTORC1의 활성화 증가; f) 미오스타틴 수준 감소; g) 크레아티닌 수준 감소; h) 알부민 수준 증가; i) 빌리루빈 수준 감소; j) 피셔(Fischer) 비율 증가(예를 들어, AAA 수준 대비 BCAA 수준 증가); 또는 k) 페닐알라닌 수준 대비 발린 수준 증가.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원

[0001]

본 출원은 2017년 8월 14일자로 출원된 미국 출원 번호 62/545,362, 2018년 1월 5일자로 출원된 미국 출원 번호 62/614,214, 및 2018년 7월 13일자로 출원된 미국 출원 번호 62/697,772에 대한 우선권을 주장하며, 이의 내용

[0002]

은 그 전체가 참조로서 본원에 각각 포함된다.

배경 기술

- [0003] 미국의 어림잡아 600,000명의 개인이 간경변을 앓고 있으며 이들 환자 중 14,000명은 말기 질환 중에 있고 간 이식을 기다리고 있다. 연구는 간경변 환자의 40% 내지 60%까지가 근육 쇠약을 수반함을 시사하였다. 그에 따른 허약함은 말기 간 질환(ESLD) 환자에서의 기능 쇠퇴, 간경변-관련 합병증, 입원, 및 치사율의 중요한 원인이다. 간 이식은 ESLD에 대한 결정적인 치유법이지만 간 질환의 중증도와 별개로, 신체적 쇠퇴는 이식 대기자 명단에서 빠질 위험이 증가하는 것과 관련 있다.
- [0004] 간경변 환자 중 어림잡아 40% 내지 50%가 간경변성 근육감소증을 나타낸다. 간경변성 근육감소증은 간경변의 빈번한 합병증으로 환자의 생존 및 삶의 질에 부정적 영향을 미친다. 간경변성 근육감소증은 간경변에서의 요소회로 기능 장애로 인한 고암모니아혈증으로부터 기인한 전신 질환이며, 여기서 근육은 암모니아를 해독하지만 근육량을 희생시킨다. 근육감소증은 생존률을 낮추고 이식을 받을 가능성을 감소시키며, 간경변 환자에서 간경변-관련 합병증의 위험을 증가시킨다.
- [0005] ESLD 또는 간경변성 근육감소증 환자와 같은 간경변 환자에 대한 현재의 관리 표준은 운동 증가 및 식이 조정과 같은, 생활 습관 변경을 포함한다. 현재, 승인된 약학적 개입은 없다.
- [0006] 이용 가능한 치료법의 부족을 고려했을 때, 간경변, 간경변성 근육감소증, ESLD, 간부전, 또는 간성 뇌병증과 같이 고암모니아혈증 또는 근육 쇠약을 동반하는 간 질환 및 장애를 치료하기 위한 제제, 예를 들어 식이 조성물 및 치료제에 대한 수요가 여전히 있다.

발명의 내용

- [0007] 대상체, 예를 들어 고암모니아혈증 또는 근육 쇠약 중 하나 또는 둘 모두를 동반하는 간 질환 또는 장애를 갖는 대상체의 간 기능, 고암모니아혈증, 근육량, 또는 근육 기능의 하나, 둘, 셋, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)을 개선하는 데 유용한 아미노산 엔티티(entity)를 포함하는 조성물(예를 들어, 활성 모이어티)이 본원에 제공된다. 조성물은 이를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 인간)에서 고암모니아혈증 또는 근육 쇠약 중 하나 또는 둘 모두를 동반하는 간 질환 또는 장애(예를 들어, 간경변, 예를 들어 간경변성 근육감소증, 말기 간 질환(ESLD), 간부전, 또는 간성 뇌병증)를 치료(예를 들어, 역전, 감소, 개선, 또는 예방)하는 방법에 사용될 수 있다.
- [0008] 일 양태에서, 본 발명은 다음을 포함하거나, 이로 구성되거나, 본질적으로 이로 구성된 조성물을 특징으로 한다:
- [0009] a) 류신 아미노산 엔티티, 이소류신 아미노산 엔티티, 발린 아미노산 엔티티, 또는 2개 또는 3개의 BCAA 엔티티의 조합으로부터 선택되는 분지쇄 아미노산(BCAA) 엔티티;
- [0010] b) 오르니틴 아미노산 엔티티, 아스파르트레이트 아미노산 엔티티, 또는 2개의 UCAA 엔티티의 조합으로부터 선택되는 요소회로 아미노산(UCAA) 엔티티; 및
- [0011] c) 히스티딘 아미노산 엔티티, 리신 아미노산 엔티티, 또는 트레오닌 아미노산 엔티티 또는 2개 또는 3개의 EAA 엔티티의 조합으로부터 선택되는 필수 아미노산(EAA) 엔티티;
- [0012] 여기서 (a) 내지 (c) 중 적어도 하나의 아미노산 엔티티(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 아미노산 엔티티)는 20개 초과 아미노산 잔기 길이의 펩티드로서 제공되지 않는다.
- [0013] 일부 구현예에서, 오르니틴 아미노산 엔티티는 L-오르니틴, 오르니틴 α-케토글루타레이트, 오르니틴 HCl, 시트룰린, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [0014] 일부 구현예에서, 페닐알라닌, 티로신, 및 글루타민 중 하나, 둘, 또는 모두는 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하보다 적게 존재한다.
- [0015] 일부 구현예에서, (a) 내지 (c)(예를 들어, (a) 내지 (c)에서의 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 아미노산 엔티티)의 총 중량%는 건조 중량 기준으로 조성물 내의 다른 단백질 성분(예를 들어, 유청 단백질) 또는 비-단백질 성분(또는 둘 모두)의 총 중량%보다 크고, 예를 들어 총 중량% (a) 내지 (c)는 (건조 형태의) 조성물 내 아미노산

엔티티 또는 총 성분의 총 중량의 적어도 50 중량%, 75 중량%, 또는 90 중량%이다.

- [0016] 일부 구현예에서, (a) 내지 (c)에서의 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 아미노산 엔티티는 조성물 내에 유리 아미노산 형태 또는 염 아미노산 형태 중 하나 또는 둘 모두로 있고, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물의 총 중량의 적어도 35 중량%, 40 중량%, 42 중량%, 45 중량%, 50 중량%, 75 중량%, 80 중량%, 90 중량%, 또는 그 이상은 조성물 내에 유리 아미노산 형태 또는 염 아미노산 형태 중 하나 또는 둘 모두로 있는 (a) 내지 (c)에서의 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 아미노산 엔티티이다.
- [0017] 일부 구현예에서, 조성물은 19개 이하, 18개 이하, 15개 이하, 12개 이하, 또는 10개 이하의 아미노산 엔티티의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 조합물은 (건조 형태의) 조성물의 아미노산 엔티티 또는 총 성분의 총 중량의 적어도 42 중량%, 75 중량%, 또는 90 중량%를 포함한다.
- [0018] 일부 구현예에서, 페닐알라닌, 티로신, 또는 글루타민 중 하나, 둘, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)은 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하보다 적게 존재한다. 일부 구현예에서, 존재하는 경우, 페닐알라닌, 티로신, 또는 글루타민 중 하나, 둘, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)은 유리 아미노산 형태 또는 염 아미노산 중 하나 또는 둘 모두로 존재한다.
- [0019] 일부 구현예에서, BCAA 엔티티의 중량%는 (건조 형태의) 조성물의 아미노산 엔티티 또는 총 성분의 총 중량의 적어도 37 중량%, 38 중량%, 39 중량%, 40 중량%, 41 중량%, 42 중량%, 43 중량%, 44 중량%, 45 중량%, 또는 그 이상이다.
- [0020] 일부 구현예에서, UCAA 엔티티의 중량%는 (건조 형태의) 조성물의 아미노산 엔티티 또는 총 성분의 총 중량의 적어도 25 중량%, 26 중량%, 27 중량%, 28 중량%, 29 중량%, 30 중량%, 31 중량%, 32 중량%, 33 중량%, 34 중량%, 35 중량%, 또는 그 이상이다.
- [0021] 일부 구현예에서, EAA 엔티티의 중량%는 (건조 형태의) 조성물의 아미노산 엔티티 또는 총 성분의 총 중량의 적어도 16 중량%, 17 중량%, 18 중량%, 19 중량%, 20 중량%, 또는 그 이상이다.
- [0022] 일부 구현예에서, 조성물은 20개 초과 아미노산 잔기 길이의 펩티드(예를 들어, 유청 단백질)를 포함하지 않거나, 20개 초과 아미노산 잔기 길이의 펩티드가 존재하는 경우, 펩티드는 (건조 형태의) 조성물의 아미노산 엔티티 또는 총 성분의 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하보다 적게 존재한다.
- [0023] 일부 구현예에서, 조성물은 다음 특징 중 하나, 둘, 또는 셋을 갖는다:
- [0024] d) BCAA 엔티티 중 3개의 조합의 중량%는 UCAA 엔티티 또는 UCAA 엔티티 중 2개의 조합의 중량%보다 크고, 예를 들어 BCAA 엔티티 중 3개의 조합의 중량%는 UCAA 엔티티 또는 UCAA 엔티티 중 2개의 조합의 중량%보다 적어도 5% 크거나; 예를 들어 BCAA 엔티티 중 3개의 조합의 중량%는 UCAA 엔티티 또는 UCAA 엔티티 중 2개의 조합의 중량%보다 적어도 10%, 15%, 20%, 또는 그 이상 크거나;
- [0025] e) BCAA 엔티티 중 3개의 조합의 중량%는 (c)에서의 EAA 엔티티 또는 EAA 엔티티 중 2개 또는 3개의 조합의 중량%보다 크고, 예를 들어 BCAA 엔티티 중 3개의 조합의 중량%는 (c)에서의 EAA 엔티티 또는 EAA 엔티티 중 2개 또는 3개의 조합의 중량%보다 적어도 30% 크거나; 예를 들어 BCAA 엔티티 중 3개의 조합의 중량%는 (c)에서의 EAA 엔티티 또는 EAA 엔티티 중 2개 또는 3개의 조합의 중량%보다 적어도 40%, 50%, 또는 55%, 또는 그 이상 크거나;
- [0026] f) UCAA 엔티티 또는 UCAA 엔티티 중 2개의 조합의 중량%는 (c)에서의 EAA 엔티티 또는 EAA 엔티티 중 2개 또는 3개의 조합의 중량%보다 크고; 예를 들어, UCAA 엔티티 또는 UCAA 엔티티 중 2개의 조합의 중량%는 (c)에서의 EAA 엔티티 또는 EAA 엔티티 중 2개 또는 3개의 조합의 중량%보다 적어도 25% 크거나; 예를 들어, UCAA 엔티티 또는 UCAA 엔티티 중 2개의 조합의 중량%는 (c)에서의 EAA 엔티티 또는 EAA 엔티티 중 2개 또는 3개의 조합의 중량%보다 적어도 30%, 35%, 40%, 또는 그 이상 크거나;
- [0027] g) (d) 내지 (f) 중 2개 또는 3개의 조합.
- [0028] 일부 구현예에서, BCAA 엔티티 또는 BCAA 엔티티들 : UCAA 엔티티 또는 UCAA 엔티티들 : (c)에서의 EAA 엔티티 또는 EAA 엔티티들의 중량비는 20 +/-15% : 15 +/-15% : 9 +/-15%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다.

- [0029] 일부 구현예에서, (a) 내지 (c)에서의 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 아미노산 엔티티는 표 1로부터 선택된다.
- [0030] 일부 구현예에서, 조성물(예를 들어, 활성 모이어티)은 a) i) L-류신 또는 이의 염, ii) L-류신을 포함하는, 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염, 또는 iii) β -하이드록시- β -메틸부티레이트(HMB) 또는 이의 염으로부터 선택되는 류신 아미노산 엔티티; b) i) L-오르니틴 또는 이의 염 또는 L-오르니틴을 포함하는, 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염으로부터 선택되는 오르니틴 아미노산 엔티티; 또는 ii) L-아스파르테이트 또는 이의 염 또는 L-아스파르테이트를 포함하는, 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염으로부터 선택되는 아스파르테이트 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두; 및 c) i) L-히스티딘 또는 이의 염, ii) L-히스티딘을 포함하는, 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염, iii) L-리신 또는 이의 염, iv) L-리신을 포함하는, 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염, v) L-트레오닌 또는 이의 염, 또는 vi) L-트레오닌을 포함하는, 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염으로부터 선택되는 EAA 엔티티를 포함하거나, 이로 구성되거나 본질적으로 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 조성물은 이소류신 아미노산 엔티티 또는 발린 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두를 추가로 포함하며, 여기서 이소류신 아미노산 엔티티 또는 발린 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두는 20개 초과 아미노산 잔기 길이의 펩티드로서 제공되지 않는다.
- [0031] 일부 구현예에서, 이소류신 아미노산-엔티티는 L-이소류신 또는 이의 염 또는 L-이소류신을 포함하는 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염이다. 일부 구현예에서, 발린 아미노산-엔티티는 L-발린 또는 이의 염 또는 L-발린을 포함하는 디펩티드 또는 이의 염, 또는 트리펩티드 또는 이의 염이다.
- [0032] 일부 구현예에서, 류신 아미노산 엔티티:이소류신 아미노산 엔티티 : 발린 아미노산 엔티티 : 오르니틴 아미노산 엔티티:아스파르테이트 아미노산 엔티티 : 히스티딘 아미노산 엔티티 : 트레오닌 아미노산 엔티티 : 리신 아미노산 엔티티의 중량비는 8 +/-20% : 4 +/-20% : 8 +/-20% : 7.5 +/-20% : 7.5 +/-20% : 3 +/-20% : 3 +/-20% : 3 +/-20%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다.
- [0033] 일부 구현예에서, 조성물은 L-류신 또는 이의 염, L-이소류신 또는 이의 염, L-발린 또는 이의 염, L-오르니틴 또는 이의 염, L-아스파르테이트 또는 이의 염, L-히스티딘 또는 이의 염, L-트레오닌 또는 이의 염, 및 L-리신 또는 이의 염(예를 들어, L-리신 아세테이트)을 포함하거나, 이로 구성되거나 본질적으로 이로 구성된다.
- [0034] 일부 구현예에서, 조성물(예를 들어, 활성 모이어티)은 약학적으로 허용되는 담체와 함께 제형화된다. 일부 구현예에서, 조성물(예를 들어, 활성 모이어티)은 식이 조성물로서 제형화된다. 일부 구현예에서, 식이 조성물은 의약품, 기능성 식품, 또는 보충제로부터 선택된다.
- [0035] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 개시된 양태 또는 구현예 중 임의의 것의 조성물(예를 들어, 활성 모이어티) 유효량을 간경변을 갖는 대상체에게 투여하여, 간 기능, 고암모니아혈증, 근육량, 또는 근육 기능 중 하나, 둘, 셋, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)을 개선시키는 것을 포함하는 간 기능, 고암모니아혈증, 근육량, 또는 근육 기능 중 하나, 둘, 셋, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)을 개선하는 방법을 특징으로 한다.
- [0036] 본 발명의 또 다른 양태는 본원에 개시된 양태 또는 구현예 중 임의의 것의 조성물(예를 들어, 활성 모이어티) 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하여, 대상체의 증상을 개선 또는 치료하는 것을 포함하는 고암모니아혈증, 복수 또는 복수와 관련된 합병증, 정맥류 출혈, 감염, 간성 뇌병증, 암모니아 독성, 간부전, 요소 합성 감소, 간 조직 염증, 섬유증, 간경변, 근육 쇠약, 근육 이화작용, 근육 위축, 저알부민혈증, 영양 실조, 허약, 또는 응고병증 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)으로부터 선택되는 증상을 개선 또는 치료하는 방법을 특징으로 한다.
- [0037] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 개시된 양태 또는 구현예 중 임의의 것의 조성물(예를 들어, 활성 모이어티) 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하여, 대상체의 간 질환 또는 장애 또는 근육 쇠약을 치료하는 것을 포함하는, 고암모니아혈증 또는 근육 쇠약 중 하나 또는 둘 모두를 특징으로 하는 간 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 특징으로 한다.
- [0038] 일부 구현예에서, 대상체는 간경변을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 간경변성 근육감소증을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 간부전을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 말기 간 질환을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 간성 뇌병증을 갖는다.
- [0039] 일부 구현예에서, 조성물의 투여는 a) BCAA 수준 증가; b) 방향족 아미노산(AAA) 수준 감소; c) 암모니아 수준 감소; d) 단백질 수준 증가, 예를 들어 단백질 합성 증가; e) mTORC1의 활성화 증가; f) 미오스타틴 수준 감소;

g) 크레아티닌 수준 감소; h) 알부민 수준 증가; i) 빌리루빈 수준 감소; j) 피셔(Fischer) 비율 증가(예를 들어, AAA 수준 대비 BCAA 수준 증가); 또는 k) 페닐알라닌 수준 대비 발린 수준 증가: 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 열, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)를 초래한다.

도면의 간단한 설명

[0040]

도 1은 본 발명의 조성물이 결합있는 요소회로, 근육 쇠약, 혈장 아미노산 불균형, 또는 소화관 암모니아 생산 중 하나, 둘, 셋, 또는 넷을 개선함으로써, 간경변과 같은, 간 질환 및 장애에서 암모니아-유도된 근육 쇠약의 장애가 있는 다인성 캐스케이드를 어떻게 재프로그래밍할 수 있는지를 나타내는 개략도이다.

도 2는 간부전을 갖는 대상체로의 아미노산 조성물의 투여를 특징으로 하는 임상 연구의 설계를 나타내는 개략도이다. 화살표는 대조군과 함께 2개의 상이한 투여량(14.7 g TID 및 4.9 g TID)의 아미노산 조성물(기간 당 15 일에 걸쳐 투약)에 대한 교차 설계를 나타낸다. 각 기간의 1일차, 8일차, 및 15일차에 PK 및 구조(체중 및 조성) 및 기능(핸드 그립(hand grip), 체어 스탠드(chair stand), 및 균형 평가)의 생리학적 평가가 결정되었다.

도 3a 내지 도 3b는 임상 연구 기간 1 및 기간 2의 1일차, 8일차, 및 15일차에서의 대상체의 피셔 비율(FR) 및 발린 : 페닐알라닌 비(VPR)를 나타내는 일련의 그래프이다. 측정은 평균 +/- 평균의 표준 오차(SEM)이다. 대조군에 대한 14.7 g TID 아미노산 조성물에서의 대상체 수는 9였다. 4.9 g의 TID 아미노산 조성물 군에 대한 대조군에서의 대상체 수는 7이었다.

도 4a 내지 도 4b는 임상 연구 기간 1의 15일차에 14.7 g TID 아미노산 조성물이 투여된 대상체의 암모니아 수준과 FR 및 VPR 사이의 음의 상관관계를 나타내는 일련의 그래프이다.

도 5a 내지 도 5b는 임상 연구 기간 1(P1) 및 기간 2(2)의 15일차 대 1일차에서의 대상체의 건조 체지방량 및 간 허약 지수(LFI)의 변화%를 나타내는 일련의 그래프이다. A는 아미노산 조성물 군을 나타내고, C는 대조군을 나타낸다. 측정은 평균 +/- SEM이다. 대조군에 대한 14.7 g TID 아미노산 조성물에서의 대상체 수는 9였다. 4.9 g의 TID 아미노산 조성물 군에 대한 대조군에서의 대상체 수는 7이었다. §는 아미노산 조성물이 중단되면 체지방량 또는 간 허약 지수의 개선이 유지되지 못하게 되는 것으로 보임을 나타낸다. †는 대조군에 비해 80%의 LFI의 상대적 개선을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0041]

아미노산 엔티티를 포함하는 조성물(예를 들어, 활성 모이어티) 및 유효량의 조성물을 투여함으로써 간 기능, 고암모니아혈증, 근육량, 또는 근육 기능 중 하나, 둘, 셋, 또는 넷을 개선하는 방법이 본원에 부분적으로 기재된다. 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에서 고암모니아혈증 또는 근육 쇠약 중 하나 또는 둘 모두를 동반하는 간 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위해 투여될 수 있다.

[0042]

근육감소증은 간경변의 중요한 합병증이며 말기 간 질환 환자의 전반적인 사망률과 관련이 있다. 근육량 감소는 복수, 감염, 및 간성 뇌병증과 같은 간경변의 다른 합병증에 대한 중요한 위험-인자를 나타낸다는 사실에도 불구하고 간경변에서의 근육감소증 개선을 목표로 하는 제한된 치료법이 이용 가능하다. 간은 아미노산 항상성에 중요한 조직이므로 간경변 환자에서 아미노산 프로파일의 교란되며, 이는 근육 쇠약 및 간경변-관련 합병증을 더욱 악화시킨다. 본원에 개시된 조성물에서의 아미노산 엔티티 및 아미노산 엔티티의 상대적 양은, 예를 들어 다수의 생물학적, 세포적, 및 분자적 과정의 조화를 필요로 하는 대상체에서 간 기능, 고암모니아혈증, 근육 기능, 근육량을 개선하고, 간 기능 장애와 관련된 합병증(예를 들어, 복수, 감염, 또는 간성 뇌병증)을 감소하기 위해 최적화되었다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 조성물은, 예를 들어 간경변과 같은 간 질환 또는 장애를 갖는 대상체의 아미노산 프로파일을 개선함으로써 근육 동화작용을 자극하면서, 근육 또는 혈액 중 하나 또는 둘 모두 내에서 암모니아 해독을 개선시킨다.

[0043]

임의의 이론에 구속되지 않고, 본 발명의 조성물은 간경변과 같은, 간 질환 및 장애에서 암모니아-유도된 근육 쇠약의 장애가 있는 다인성 캐스케이드를 재프로그래밍하여 다음 중 하나 이상을 개선할 수 있는 것으로 이해된다: 1) 결합있는 요소회로(예를 들어, 간부전을 초래함); 2) BCAA 이화작용 증가 또는 조절이 해제된 mTORC1 신호 중 하나 또는 둘 모두의 결과로서의 근육 쇠약; 3) 아미노산 불균형(예를 들어, 혈장에서 페닐알라닌 및 티로신 강화되면서 발린, 이소류신, 및 이소류신의 소모); 및 4) 소화관 암모니아 생산(예를 들어, 글루타민 아미노기 전이 증가의 결과로서)(도 1 참조). 유사하게, 본 발명의 조성물의 투여는 피셔 비율(예를 들어, AAA 수준에 대한 BCAA 수준의 비율) 증가, 페닐알라닌에 대한 발린 비율 증가, 신체 조성을 더 지방제거된 표현형 쪽으

로 개선, 및, 예를 들어 대상체에서 암모니아 수준을 낮추기 위해, 근육 단백질 합성 쪽으로 아미노산 이용 개선 중 하나, 둘, 셋 또는 모두를 초래할 수 있다.

[0044] 일부 구현예에서, 피셔 비율(예를 들어, AAA 수준에 대한 BCAA 수준의 비율)은, 예를 들어 대상체에서 간 대사 또는 간 기능 장애 중증도 중 하나 또는 둘 모두를 평가하기 위해, 대상체에서 혈장 아미노산 불균형을 결정하는 데 사용된다. 하기에 상세히 기재된 실시예 1에서, 본 발명의 조성물은 경도 내지 중증도의 간부전을 갖는 인간 대상체의 피셔 비율을 개선시켰다.

[0045] 페닐알라닌 수준에 대한 발린 수준(예를 들어, 페닐알라닌에 대한 발린 비율)에서의 증가는 대상체에서 단백질 합성 증가 또는 암모니아 수준 감소 중 하나 또는 둘 모두를 나타낼 수 있다. 하기에 상세히 기재된 실시예 1에서, 본 발명의 조성물은 경도 내지 중증도의 간부전을 갖는 인간 대상체의 페닐알라닌에 대한 발린 비율을 개선시켰다.

[0046] 일정 구현예에서, 대상체의 암모니아 수준은 대상체의 피셔 비율 또는 페닐알라닌에 대한 발린 비율 중 하나 또는 둘 모두와 음의 상관관계가 있다. 대상체의 암모니아 수준과 피셔 비율 또는 페닐알라닌에 대한 발린 비율 사이의 음의 상관관계는 근육 단백질 합성 동안의 암모니아 소비를 나타낼 수 있다.

[0047] **정의**

[0048] 청구 범위 및 명세서에 사용된 용어는 달리 특정되지 않는 한 하기에 제시된 바와 같이 정의된다.

[0049] 명세서 및 첨부된 청구 범위에 사용된 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥상 분명하게 달리 지시하지 않는 한 복수의 지시 대상을 포함함에 주의해야 한다.

[0050] 본원에 사용된 용어 "아미노산 엔티티"는 유리 형태 또는 염 형태 중 하나 또는 둘 모두 형태의 아미노산, 펩티드(예를 들어, 디펩티드, 트리펩티드, 올리고펩티드, 또는 폴리펩티드)의 아미노산 잔기, 아미노산의 유도체, 아미노산의 전구체, 또는 아미노산의 대사 산물을 지칭한다.

[0051] 본원에 사용된 용어 "XXX 아미노산 엔티티"는 유리 아미노산인 경우, 유리 XXX 또는 염 형태의 XXX를 포함하는 아미노산 엔티티를 지칭하고; 펩티드인 경우, XXX 잔기를 포함하는 펩티드(예를 들어, 디펩티드 또는 트리펩티드)를 지칭하고; 유도체인 경우, XXX의 유도체를 지칭하고; 전구체인 경우, XXX의 전구체를 지칭하며; 대사 산물인 경우, XXX 대사 산물을 지칭한다(표 1).

표 1

아미노산 엔티티는 본원에 기재된 조성물 중 아미노산, 전구체, 대사 산물, 및 유도체를 포함한다.

	예시적 아미노산	전구체	대사 산물	유도체	염
류신	L-류신	옥소-류신 (알파-케토이스카프록시-에이트(KIC))	HMB(베타-하이드록시-베타-메틸부티레이트); 옥소-류신; 이소발레릴-CoA	N-아세틸-류신;	
이소류신	L-이소류신	2-옥소-3-메틸-발레레이트 (알파-케토-베타-메틸발레르산(KMV)); 트레오닌	2-옥소-3-메틸-발레레이트; 메틸부티릴-CoA	N-아세틸-이소류신	
발린	L-발린	2-옥소-발레레이트 (알파-케토이소발레레이트(KIV))	이소부티릴-CoA	N-아세틸-발린	
오르니틴	L-오르니틴	L-아르기닌, 글리신	시트룰린		오르니틴 α-케토글루타레이트, 오르니틴 HCl
아스파르테이트	L-아스파르테이트	푸마레이트	아데닐로숙시네이트		
히스티딘	L-히스티딘	히스티디놀; 히스티디날; 리보스-5-포스페이트	카르노신; 히스타민; 우로카네이트	N-아세틸-히스티딘	
리신	L-리신	디아미노피멜레이트; 아스파르테이트	트리메틸히스티딘 아미노산 엔티티; 카르니틴; 사카로핀	N-아세틸-리신	L-리신 아세테이트
트레오닌	L-트레오닌	호모세린; O-포스포호모세린	옥소부티레이트	N-아세틸-트레오닌	

[0052]

[0053]

예를 들어, XXX가 류신(L)인 경우, 류신 아미노산 엔티티는 유리 L 또는 염 형태의 L, L 잔기를 포함하는 펩티드(예를 들어, 디펩티드 또는 트리펩티드), L 유도체, L 전구체, 또는 L의 대사 산물을 지칭하고; XXX가 이소류신(I)인 경우, 이소류신 아미노산 엔티티는 유리 I 또는 염 형태의 I, I 잔기를 포함하는 펩티드(예를 들어, 디펩티드 또는 트리펩티드), I 유도체, I 전구체, 또는 I의 대사 산물을 지칭하고; XXX가 발린(V)인 경우, 발린 아미노산 엔티티는 유리 V 또는 염 형태의 V, V 잔기를 포함하는 펩티드(예를 들어, 디펩티드 또는 트리펩티드), V 유도체, V 전구체, 또는 V의 대사 산물을 지칭하고; XXX가 오르니틴(Orn)인 경우, 오르니틴 아미노산 엔티티는 유리 Orn 또는 염 형태의 Orn, Orn 잔기를 포함하는 펩티드(예를 들어, 디펩티드 또는 트리펩티드), Orn 유도체, Orn 전구체, 또는 Orn의 대사 산물을 지칭하고; XXX가 아스파르테이트(D)인 경우, 아스파르테이트 아미노산 엔티티는 유리 D 또는 염 형태의 D, D 잔기를 포함하는 펩티드(예를 들어, 디펩티드 또는 트리펩티드), D 유도체, D 전구체, 또는 D의 대사 산물을 지칭하고; XXX가 히스티딘(H)인 경우, 히스티딘 아미노산 엔티티는 유리 H 또는 염 형태의 H, H 잔기를 포함하는 펩티드(예를 들어, 디펩티드 또는 트리펩티드), H 유도체, H 전구체, 또는 H의 대사 산물을 지칭하고; XXX가 리신(K)인 경우, 리신 아미노산 엔티티는 유리 K 또는 염 형태의 K, K 잔기를 포함하는 펩티드(예를 들어, 디펩티드 또는 트리펩티드), K 유도체, K 전구체, 또는 K의 대사 산물을 지칭하고; XXX가 트레오닌(T)인 경우, 트레오닌 아미노산 엔티티는 유리 T 또는 염 형태의 T, T 잔기를

포함하는 펩티드(예를 들어, 디펩티드 또는 트리펩티드), T 유도체, T 전구체, 또는 T의 대사 산물을 지칭한다.

- [0054] "약" 및 "대략"은 일반적으로 측정의 종류 또는 정밀도를 고려할 때 측정된 양에 대해 허용되는 오차 정도를 의미할 것이다. 예시적인 오차 정도는 주어진 값 또는 값의 범위의 15 퍼센트(%) 이내, 전형적으로 10% 이내, 및 보다 전형적으로, 5% 이내이다.
- [0055] "아미노산"은 아미노기(-NH₂), 카르복실산기(-C(=O)OH), 및 중심 탄소 원자를 통해 결합된 측쇄를 갖는 유기 화합물을 지칭하며, 필수 및 비-필수 아미노산 뿐만 아니라 천연 및 비천연 아미노산을 포함한다. 달리 지시되지 않는 한, 본원에서 지칭된 아미노산은 아미노산의 L-이성질체이다.
- [0056] 본원에 사용된 용어 "활성 모이어티"는, 모두 합쳐, 예를 들어 간 기능, 고암모니아혈증, 근육량, 또는 근육 기능 중 하나, 둘, 셋, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)을 개선하는, 본원에 기재된 생리학적 효과를 가질 수 있는 4개 이상의 아미노산 엔티티의 조합을 의미한다. 예를 들어, 활성 모이어티는 고암모니아혈증 또는 근육 쇠약 중 하나 또는 둘 모두를 동반하는 간 질환 또는 장애를 치료할 수 있다. 본 발명의 활성 모이어티는 다른 생물학적 활성 성분을 함유할 수 있다. 일부 실시예에서, 활성 모이어티는 하기에 상세히 제시된 바와 같이, 3개 이상의 아미노산 엔티티의 정의된 조합을 포함한다. 다른 구현예에서, 활성 모이어티는 하기에 상세히 제시된 바와 같이 3개 이상의 아미노산 엔티티의 정의된 조합으로 구성된다.
- [0057] 개별 아미노산 엔티티는 다양한 양 또는 비율로 조성물, 예를 들어 활성 모이어티에 존재하며, 이는 중량의 양으로(예를 들어, 그램), 서로에 대한 아미노산 엔티티의 중량비로, 몰 양으로, 조성물의 중량 퍼센트 양으로, 조성물의 몰 퍼센트 양으로, 칼로리 함량으로, 조성물에 대한 칼로리 기여 퍼센트 등으로 나타낼 수 있다. 일반적으로, 본 개시 내용은 투약 형태 내의 아미노산 엔티티의 그램, 조성물의 중량, 즉 조성물에 존재하는 모든 아미노산 엔티티 및 임의의 다른 생물학적 활성 성분의 중량, 대비 아미노산 엔티티의 중량 퍼센트를, 또는 비율로 제공할 것이다. 일부 구현예에서, 조성물, 예를 들어 활성 모이어티는 약학적으로 허용되는 조제물(예를 들어, 약학적 제품)로서 제공된다.
- [0058] 본원에 사용된 용어 "유효량"은 본 발명의 조성물, 구체적으로 본 발명의 약학적 조성물 중의 본 발명의 활성 물질의 양을 의미하며, 이는 증상을 감소시키고/거나 치료될 질환을 개선(예를 들어, 원하는 임상 반응을 제공)하기에 충분하다. 조성물에서의 사용을 위한 활성 물질의 유효량은 치료될 구체적인 질환, 질환의 중증도, 치료 지속 기간, 동시 치료법의 성질, 사용되는 구체적인 활성 물질, 구체적인 약학적으로-허용되는 부형제(들) 및/또는 사용되는 담체(들), 및 담당의의 지식과 전문성을 갖는 유사한 인자에 따라 달라질 것이다
- [0059] 아미노산 엔티티의 "등가량"은 아미노산 엔티티에 대해 상응하는 유리 아미노산의 양과, 생리적으로, 동일한 활성을 산출하는 양이다.
- [0060] 본원에 기재된 "약학적 조성물"은 적어도 하나의 "활성 모이어티" 및 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 치료제로서 사용된다. 제약 표준(GMP; 제약 등급 성분)을 충족시킬 필요가 없는 다른 조성물은 기능 식품, 의약품 식품으로, 또는 보충제로 사용될 수 있으며, 이들은 "소비자 건강 조성물"로 칭해진다.
- [0061] 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용되는"은 타당한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 기타 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 아미노산, 물질, 부형제, 조성물 및/또는 투약 형태를 지칭한다. 특정 구현예에서, "약학적으로 허용되는"은 검출 가능한 엔도톡신이 없거나 엔도톡신 수준이 약학적 제품에서 허용되는 수준 미만임을 의미한다.
- [0062] 특정 구현예에서, "약학적으로 허용되는"은 제약 산업에 의해 또는 하나 이상의 제품 품질 파라미터가 의약, 약학적 조성물, 치료, 또는 다른 치료제에 대해 허용되는 범위 내에 반드시 있도록 제약 산업을 규제하는 기관 또는 주체(예를 들어, 정부 또는 무역 기관 또는 주체)에 의해 사용되는 표준을 의미한다. 제품 품질 파라미터는 제약 산업에 의해 또는 기관 또는 주체, 예를 들어 정부 또는 무역 기관 또는 주체에 의해 규제되는 임의의 파라미터일 수 있으며, 조성물; 조성물 균일성; 투여량; 투여량 균일성; 오염 물질 또는 불순물의 존재, 부재 및/또는 수준; 및 멸균 수준(예를 들어, 미생물의 존재, 부재 및/또는 수준)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 예시적인 정부 규제 기관으로는: 연방 의약청(Federal Drug Administration, FDA), 유럽 의약청(European Medicines Agency, EMA), 스위스 의약청(SwissMedic), 중국 식품 의약청(China Food and Drug Administration, CFDA), 또는 일본 제약 및 의료기기 청(Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)이 포함

된다.

- [0063] 용어 "약학적으로 허용되는 부형제"는 생리학적으로 적합한, 활성 물질 외의, 약학적 제형의 성분을 지칭한다. 약학적으로 허용되는 부형제로는 완충제, 감미제, 분산 증강제, 향미제, 쓴맛 차폐제, 천연 착색제, 인공 착색제, 안정화제, 용매, 또는 보존제가 포함될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 특정 구현예에서, 약학적으로 허용되는 부형제로는 시트르산 또는 레시틴 중 하나 또는 둘 모두가 포함된다.
- [0064] 본원에 사용된 용어 "단백질 성분"은 펩티드(예를 들어, 폴리펩티드 또는 올리고펩티드), 이의 단편, 분해된 펩티드, 아미노산 엔티티 또는 유리 아미노산을 지칭한다. 단백질 성분은 유리 형태 또는 염 형태의 아미노산, 아미노산의 디펩티드, 아미노산의 트리펩티드, 아미노산의 유도체, 아미노산의 전구체, 또는 아미노산의 대사 산물을 포함한다. 예시적인 단백질 성분으로는 유청 단백질, 난백 단백질, 대두 단백질, 카제인, 대마 단백질, 완두콩 단백질, 현미 단백질, 또는 이의 단편 또는 분해된 펩티드 중 하나 이상이 포함되나, 이에 제한되지 않는다.
- [0065] 본원에 사용된 용어 "비-단백질 성분"은 단백질 성분 외의 조성물의 임의의 성분을 지칭한다. 예시적인 비-단백질 성분으로는 당류(예를 들어, 단당류(예를 들어, 텍스트로스, 글루코스, 또는 프룩토스), 이당류, 올리고당류, 또는 다당류); 지질(예를 들어, 황-함유 지질(예를 들어, 알파-리포산), 장쇄 트리글리세라이드, 오메가 3 지방산(예를 들어, EPA, DHA, STA, DPA, 또는 ALA), 오메가 6 지방산(GLA, DGLA, 또는 LA), 중쇄 트리글리세라이드, 또는 중쇄 지방산); 비타민(예를 들어, 비타민 A, 비타민 E, 비타민 C, 비타민 D, 비타민 B6, 비타민 B12, 비오틴, 또는 판토텐산); 미네랄(아연, 셀레늄, 철, 구리, 폴레이트, 인, 포타슘, 망간, 크롬, 칼슘, 또는 마그네슘); 또는 스테롤(예를 들어, 콜레스테롤)이 포함될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0066] 조성물, 제형 또는 제품은 그것이 원하는 임상 효과를 제공한다면 "치료적"이다. 원하는 임상 효과는 질환의 진행을 줄이고/거나 질환의 하나 이상의 증상을 완화시킴으로써 나타날 수 있다.
- [0067] "단위 용량" 또는 "단위 투여량"은 구체적인 구성(예를 들어, 캡슐 껍데기, 예를 들어)의 및 구체적인 용량(예를 들어, 다수의 스틱형 포장)으로 배분된 활성 및 비활성 성분(부형제)의 특정 혼합물을 갖는 약물 제품 또는 사용을 위해 시판되는 형태의 약물 제품을 포함한다.
- [0068] 본원에 사용된, 간 질환 또는 장애 또는 근육 쇠약을 "치료하다", "치료하는," 또는 "치료" 용어는 고암모니아 혈증 또는 근육 쇠약 중 하나 또는 둘 모두를 동반하는 간 질환 또는 장애를 개선하는 것(예를 들어, 고암모니아 혈증 또는 근육 쇠약 중 하나 또는 둘 모두를 동반하는 간 질환 또는 장애의 발생 또는 이의 임상 증상 중 적어도 하나를 둔화, 저지, 또는 감소시키는 것); 환자에 의해 인식가능하지 않을 수 있는 것들을 포함하는 적어도 하나의 물리적 파라미터를 완화 또는 개선하는 것; 및/또는 고암모니아혈증 또는 근육 쇠약 중 하나 또는 둘 모두를 동반하는 간 질환 또는 장애의 발병 또는 발생 또는 진행을 예방 또는 지연시키는 것을 지칭한다.
- [0069] **아미노산 엔티티를 포함하는 조성물**
- [0070] 본원에 기재된 본 발명의 조성물(예를 들어, 활성 모이어티)은 아미노산 엔티티, 예를 들어 표 1에 나타난 아미노산 엔티티를 포함한다.
- [0071] 일정 구현예에서, 류신 아미노산 엔티티는 표 1로부터 선택되고, 예를 들어 류신 아미노산 엔티티는 L-류신, β -하이드록시- β -메틸부티레이트(HMB), 옥소-류신(알파-케토이소카프로에이트(KIC)), 이소발레릴-CoA, n-아세틸류신, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 일정 구현예에서, 류신 아미노산 엔티티는 L-류신, 옥소-류신(KIC), 이소발레릴-CoA, n-아세틸-류신, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [0072] 일정 구현예에서, 이소류신 아미노산 엔티티는 표 1로부터 선택되고, 예를 들어 이소류신 아미노산 엔티티는 L-이소류신, 2-옥소-3-메틸-발레레이트(알파-케토-베타-메틸발레르산(KMV)), 트레오닌, 메틸부티릴-CoA, D-이소류신, N-아세틸-이소류신, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [0073] 일정 구현예에서, 발린 아미노산 엔티티는 표 1로부터 선택되고, 예를 들어 발린 아미노산 엔티티는 L-발린, 2-옥소-발레레이트(알파-케토이소발레레이트(KIV)), 이소부티릴-CoA, N-아세틸-발린, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [0074] 일정 구현예에서, 오르니틴 아미노산 엔티티는 표 1로부터 선택되고, 예를 들어, 오르니틴 아미노산 엔티티는 L-오르니틴, 오르니틴 α -케토글루타레이트, 오르니틴 HCl, L-아르기닌, 글리신, 시트룰린, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 일정 구현예에서, 오르니틴 아미노산 엔티티는 L-오르니틴, 오르니틴 α -케토글루타레이트, 오르니틴 HCl, 시트룰린, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 일정 구현예에서, 오르니틴 아미노산 엔티티는

L-오르니틴, 오르니틴 HCl, 시트룰린, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.

- [0075] 일정 구현예에서, 아스파르테이트 아미노산 엔티티는 표 1로부터 선택되고, 예를 들어 아스파르테이트 아미노산 엔티티는 L-아스파르테이트, 푸마레이트, 아데닐로숙시네이트, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [0076] 일정 구현예에서, 히스티딘 아미노산 엔티티는 표 1로부터 선택되고, 예를 들어, 히스티딘 아미노산 엔티티는 L-히스티딘, 히스티디놀, 히스티디날, 리보스-5-포스페이트, 카르노신, 히스타민, 우로카네이트, 및 N-아세틸-히스티딘, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [0077] 일정 구현예에서, 리신 아미노산 엔티티는 표 1로부터 선택되고, 예를 들어 리신 아미노산 엔티티는 L-리신, 디아미노피멜레이트, 아스파르테이트, 트리메틸히스티딘 아미노산 엔티티, 카르니틴, 사카로핀, N-아세틸-리신, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [0078] 일정 구현예에서, 트레오닌 아미노산 엔티티는 표 1로부터 선택되고, 예를 들어 트레오닌 아미노산 엔티티는 L-트레오닌, 호모세린, O-포스포호모세린, 옥소부티레이트, N-아세틸-트레오닌, 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [0079] 일부 구현예에서, (a) 류신 아미노산 엔티티, 이소류신 아미노산 엔티티, 또는 발린 아미노산 엔티티 중 하나, 둘, 또는 셋은 유리 아미노산 형태이다. 일부 구현예에서, (a) 류신 아미노산 엔티티, 이소류신 아미노산 엔티티, 발린 아미노산 엔티티 중 하나, 둘, 또는 셋은 염 아미노산 형태이다.
- [0080] 일부 구현예에서, (b) 오르니틴 아미노산 엔티티 또는 아스파르테이트 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두는 유리 아미노산 형태이다. 일부 구현예에서, (b) 오르니틴 아미노산 엔티티 또는 아스파르테이트 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두는 염 아미노산 형태이다(예를 들어, L-오르니틴 또는 이의 염 및 L-아스파르테이트 또는 이의 염은 염으로서의 조합 형태로 존재함(LOLA)).
- [0081] 일부 구현예에서, (c) 히스티딘 아미노산 엔티티, 리신 아미노산 엔티티, 또는 트레오닌 아미노산 엔티티 중 하나, 둘, 또는 셋은 유리 아미노산 형태이다. 일부 구현예에서, (c) 히스티딘 아미노산 엔티티, 리신 아미노산 엔티티, 또는 트레오닌 아미노산 엔티티 중 하나, 둘, 또는 셋은 염 아미노산 형태이다(예를 들어, L-리신 또는 이의 염은 L-리신 아세테이트로 존재함).
- [0082] 일부 구현예에서, (건조 형태의) 조성물 총 중량의 적어도 35 중량%, 40 중량%, 42 중량%, 45 중량%, 50 중량%, 55 중량%, 60 중량%, 70 중량%, 80 중량%, 또는 그 이상은 유리 아미노산 형태의 (a) 내지 (c)에서의 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 아미노산 엔티티이다. 일부 구현예에서, (건조 형태의) 조성물 총 중량의 적어도 15 중량%, 20 중량%, 25 중량%, 35 중량%, 40 중량%, 또는 그 이상은 염 형태의 (a) 내지 (c)에서의 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 아미노산 엔티티이다.
- [0083] 일부 구현예에서, (a) 내지 (c)에서의 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 아미노산 엔티티는, 예를 들어 조성물의 아미노산 엔티티 또는 총 성분 중 적어도 0.01 중량%, 0.1 중량%, 0.5 중량%, 1 중량%, 5 중량%, 또는 10 중량%, 또는 그 이상의 양으로, 디펩티드 또는 트리펩티드의 일부로서 제공된다.
- [0084] 일부 구현예에서, 조성물은 L-알라닌, L-아르기닌, L-트립토판, 카르니틴, 소듐 아세테이트, 또는 이들의 조합을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 미네랄, 예를 들어 아연을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 비타민, 예를 들어 비타민 A, 비타민 D, 비타민 E, 또는 이들의 조합 중 하나, 둘, 또는 셋을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 암모니아 스캐빈저(scavenger), 예를 들어 페닐 아세테이트, 아세틸-L-카르니틴, 시트룰린, 소듐 벤조에이트, 소듐 페닐부티레이트, 또는 이들의 조합을 추가로 포함한다.
- [0085] 일부 구현예에서, 조성물은 N-아세틸시스테인(NAC)과 같은, 황 AA(SAA)를 포함할 수 있다. 구현예에서, SAA(예를 들어, NAC)는 항산화 활성을 갖는다. 구현예에서, SAA(예를 들어, NAC)는 본원에 기재된 조성물을 투여한 대상체에서 반응성 산소종(ROS) 감소 또는 글루타티온(GSH) 증가를 초래한다.
- [0086] 일부 구현예에서, 조성물은 류신 아미노산 엔티티, 이소류신 아미노산 엔티티, 발린 아미노산 엔티티, 오르니틴 아미노산 엔티티, 아스파르테이트 아미노산 엔티티, 히스티딘 아미노산 엔티티, 트레오닌 아미노산 엔티티, 및 리신 아미노산 엔티티를 포함하거나, 이로 구성되거나, 본질적으로 이로 구성된다.
- [0087] 일부 구현예에서, 조성물(예를 들어, 활성 모이어티)은 a) 류신 아미노산 엔티티; b) 오르니틴 아미노산 엔티티; 및 c) 히스티딘 아미노산 엔티티, 리신 아미노산 엔티티, 또는 트레오닌 아미노산 엔티티로부터 선택되는 필수 아미노산(EAA)-엔티티 또는 2개 또는 3개의 EAA 엔티티의 조합을 포함하거나, 이로 구성되거나, 본질적

으로 이로 구성되며; 여기서 (a) 내지 (c) 중 적어도 하나의 아미노산 엔티티(예를 들어, 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산 엔티티)는 20개 초과인 아미노산 잔기 길이의 펩티드로서 제공되지 않는다.

[0088] 일부 구현예에서, 조성물(예를 들어, 활성 모이어티)은 a) 류신 아미노산 엔티티 및 발린 아미노산 엔티티; b) 오르니틴 아미노산 엔티티; 및 c) 히스티딘 아미노산 엔티티, 리신 아미노산 엔티티, 또는 트레오닌 아미노산 엔티티로부터 선택되는 필수 아미노산(EAA)-엔티티 또는 2개 또는 3개의 EAA 엔티티의 조합을 포함하거나, 이로 구성되거나, 본질적으로 이로 구성되며; 여기서 (a) 내지 (c) 중 적어도 하나의 아미노산 엔티티(예를 들어, 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산 엔티티)는 20개 초과인 아미노산 잔기 길이의 펩티드로서 제공되지 않는다. 일부 구현예에서, 조성물은 이소류신 아미노산 엔티티를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 아스파르테이트 아미노산 엔티티를 추가로 포함한다.

[0089] 일부 구현예에서, 조성물(예를 들어, 활성 모이어티)은 a) 류신 아미노산 엔티티, 이소류신 아미노산 엔티티, 및 발린 아미노산 엔티티; b) 오르니틴 아미노산 엔티티; 및 c) 히스티딘 아미노산 엔티티, 리신 아미노산 엔티티, 또는 트레오닌 아미노산 엔티티로부터 선택되는 필수 아미노산(EAA)-엔티티 또는 2개 또는 3개의 EAA 엔티티의 조합을 포함하거나, 이로 구성되거나, 본질적으로 이로 구성되며; 여기서 (a) 내지 (c) 중 적어도 하나의 아미노산 엔티티(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7개의 아미노산 엔티티)는 20개 초과인 아미노산 잔기 길이의 펩티드로서 제공되지 않는다. 일부 구현예에서, 조성물은 아스파르테이트 아미노산 엔티티를 추가로 포함한다.

[0090] 일부 구현예에서, 류신 아미노산 엔티티, 이소류신 아미노산 엔티티, 발린 아미노산 엔티티, 오르니틴 아미노산 엔티티, 아스파르테이트 아미노산 엔티티, 히스티딘 아미노산 엔티티, 리신 아미노산 엔티티, 또는 트레오닌 아미노산 엔티티 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 또는 여덟은 디펩티드(예를 들어, 호모디펩티드 또는 헤테로디펩티드)의 일부 또는 이의 염으로서 제공된다. 일부 구현예에서, 류신 아미노산 엔티티는 Ala-Leu이다. 일부 구현예에서, 류신 아미노산 엔티티, 이소류신 아미노산 엔티티, 발린 아미노산 엔티티, 오르니틴 아미노산 엔티티, 아스파르테이트 아미노산 엔티티, 히스티딘 아미노산 엔티티, 리신 아미노산 엔티티, 또는 트레오닌 아미노산 엔티티 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 또는 여덟은 트리펩티드(예를 들어, 호모트리펩티드 또는 헤테로트리펩티드)의 일부 또는 이의 염으로서 제공된다.

[0091] 일부 구현예에서, 조성물은 a) 분지쇄 아미노산(BCAA) 수준 증가; b) 방향족 아미노산(AAA) 수준 감소; c) 암모니아 수준 감소; d) 단백질 수준 증가, 예를 들어 단백질 합성 증가; e) mTORC1의 활성화 증가; f) 미오스타틴 수준 감소; g) 크레아티닌 수준 감소; h) 알부민 수준 증가; i) 빌리루빈 수준 감소; j) 피셔 비유희복(예를 들어, AAA 수준 대비 BCAA 수준 증가); 또는 k) 페닐알라닌 수준 대비 발린 수준 증가: 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 또는 모두(예를 들어, 그 이상)를 할 수 있다.

[0092] 일부 구현예에서 조성물은, 예를 들어 HepG2 간세포 암종 세포에서, 예를 들어, 항체-기반 검출 분석, 예를 들어 실시예 9에 기재된, 예를 들어 ELISA를 사용하여, 예를 들어 기준 조성물(예를 들어, L-류신 단독; L-오르니틴 및 L-아스파르테이트 조합; L-히스티딘, L-리신, 및 L-트레오닌 조합; L-오르니틴, L-아스파르테이트, L-히스티딘, L-리신, 및 L-트레오닌 조합; 또는 L-류신, L-이소류신, 및 L-발린 조합을 포함하는 아미노산 조성물) 대비하여, 알부민의 분석을 사용하여 검출될 때, 예를 들어 적어도 50%, 60%, 또는 70% 만큼, 알부민 생산을 증가시킬 수 있거나, 증가시킨다.

[0093] 일부 구현예에서 조성물은, 예를 들어 근관에서, 예를 들어 실시예 10에 기재된, 예를 들어 미오스크린(MYOSCREEN)TM 플랫폼을 사용하여, 예를 들어 기준 조성물(예를 들어, L-히스티딘, L-리신, 및 L-트레오닌 조합; L-류신, L-이소류신, L-발린, L-히스티딘, L-리신, L-트레오닌, L-페닐알라닌, L-메티오닌, 및 L-트립토판 조합; L-오르니틴, L-아스파르테이트, L-히스티딘, L-리신, 및 L-트레오닌 조합; L-오르니틴, L-아스파르테이트, L-류신, L-이소류신, L-발린, L-히스티딘, L-리신, L-트레오닌, L-페닐알라닌, L-메티오닌, 및 L-트립토판 조합; 또는 L-아스파르테이트, L-류신, L-이소류신, L-발린, L-히스티딘, L-리신, L-트레오닌, L-페닐알라닌, L-메티오닌, 및 L-트립토판 조합을 포함하는 아미노산 조성물) 대비하여, TNF α의 분석을 사용하여 검출될 때, 적어도 10%, 25%, 30%, 40%, 50%, 또는 60% 만큼 위축을 감소시킬 수 있거나 감소시킨다.

[0094] i. 양

[0095] 예시적인 조성물(예를 들어, 활성 모이어티)은 0.89 g의 류신 또는 등가량의 류신 아미노산 엔티티, 0.44 g의 이소류신 또는 등가량의 이소류신 아미노산 엔티티, 0.89 g의 발린 또는 등가량의 발린 아미노산 엔티티, 0.33 g의 리신 또는 등가량의 리신 아미노산 엔티티, 0.33 g의 히스티딘 또는 등가량의 히스티딘 아미노산 엔티티, 0.33 g의 트레오닌 또는 등가량의 트레오닌 아미노산 엔티티, 0.83 g의 오르니틴 또는 등가량의 오르니틴 아미노산 엔티티를 포함한다.

노산 엔티티, 및 0.83 g의 아스파르테이트 또는 등가량의 아스파르테이트 아미노산 엔티티(예를 들어, 표 2의 패킷(g) 참고)를 포함할 수 있다.

표 2

아미노산을 포함하는 예시적인 조성물(예를 들어, 활성 모이어티).

아미노산	패킷(g)	투여량(g) (TID)	1 일 총량 (g)	중량비	중량% (L-리신 중 아세테이트 불포함)	중량% (L-리신 중 아세테이트 포함)
L-류신	0.89	2.67	8	8	18.2	17.7
L-이소류신	0.44	1.33	4	4	9.1	8.8
L-발린	0.89	2.67	8	8	18.2	17.7
L-리신 (L-리신 아세테이트)	0.33 (염 형태 0.47)	1 (염 형태 1.41)	3 (염 형태 4.2)	3 (염 형태 4.2)	6.8	9.4
L-히스티딘	0.33	1	3	3	6.8	6.6
L-트레오닌	0.33	1	3	3	6.8	6.6
L-오르니틴	0.83	2.5	7.5	7.5	17.1	33.2
L-아스파르테이트	0.83	2.5	7.5	7.5	17.1	17.7
총 아미노산	4.9(L-리신 아세테이트와 함께 5)	14.7(L-리신 아세테이트와 함께 15.1)	44(L-리신 아세테이트와 함께 45.2)		100	100
총 BCAA	2.23	6.67	20	20	45.5	44.2
총 EAA	1	3	9	9	20.4	22.6
총 UCAA	1.66	5	15	15	34.2	50.9
총 UCAA+BCAA	3.88	11.67	35	35	79.7	95.1

[0096]

일부 구현예에서, 조성물은 0.89 g +/- 20%의 류신 또는 등가량의 류신 아미노산 엔티티, 0.44 g +/- 20%의 이소류신 또는 등가량의 이소류신 아미노산 엔티티, 0.89 g +/- 20%의 발린 또는 등가량의 발린 아미노산 엔티티, 0.33g +/- 20%의 리신 또는 등가량의 리신 아미노산 엔티티, 0.33 g +/- 20%의 히스티딘 또는 등가량의 히스티딘 아미노산 엔티티, 0.33 g +/- 20%의 트레오닌 또는 등가량의 트레오닌 아미노산 엔티티, 0.83 g +/- 20%의 오르니틴 또는 등가량의 오르니틴 아미노산 엔티티, 및 0.83 g +/- 20%의 아스파르테이트 또는 등가량의 아스파르테이트 아미노산 엔티티를 포함한다.

[0098]

일부 구현예에서, 조성물은 0.89 g +/- 15%의 류신 또는 등가량의 류신 아미노산 엔티티, 0.44 g +/- 15%의 이소류신 또는 등가량의 이소류신 아미노산 엔티티, 0.89 g +/- 15%의 발린 또는 등가량의 발린 아미노산 엔티티, 0.33 g +/- 15%의 리신 또는 등가량의 리신 아미노산 엔티티, 0.33g +/- 15%의 히스티딘 또는 등가량의 히스티딘 아미노산 엔티티, 0.33 g +/- 15%의 트레오닌 또는 등가량의 트레오닌 아미노산 엔티티, 0.83 g +/- 15%의 오르니틴 또는 등가량의 오르니틴 아미노산 엔티티, 및 0.83 g +/- 15%의 아스파르테이트 또는 등가량의 아스파르테이트 아미노산 엔티티를 포함한다.

[0099]

일부 구현예에서, 조성물은 0.89 g +/- 10%의 류신 또는 등가량의 류신 아미노산 엔티티, 0.44 g +/- 10%의 이소류신 또는 등가량의 이소류신 아미노산 엔티티, 0.89 g +/- 10%의 발린 또는 등가량의 발린 아미노산 엔티티, 0.33 g +/- 10%의 리신 또는 등가량의 리신 아미노산 엔티티, 0.33 g +/- 10%의 히스티딘 또는 등가량의 히스티딘 아미노산 엔티티, 0.33 g +/- 10%의 트레오닌 또는 등가량의 트레오닌 아미노산 엔티티, 0.83 g +/- 10%의 오르니틴 또는 등가량의 오르니틴 아미노산 엔티티, 및 0.83 g +/- 10%의 아스파르테이트 또는 등가량의 아스파르테이트 아미노산 엔티티를 포함한다.

[0100]

일부 구현예에서, 조성물은 0.89 g +/- 5%의 류신 또는 등가량의 류신 아미노산 엔티티, 0.44 g +/- 5%의 이소류신 또는 등가량의 이소류신 아미노산 엔티티, 0.89 g +/- 5%의 발린 또는 등가량의 발린 아미노산 엔티티, 0.33 g +/- 5%의 리신 또는 등가량의 리신 아미노산 엔티티, 0.33 g +/- 5%의 히스티딘 또는 등가량의 히스티딘 아미노산 엔티티, 0.33 g +/- 5%의 트레오닌 또는 등가량의 트레오닌 아미노산 엔티티, 0.83 g +/- 5%의 오르니틴 또는 등가량의 오르니틴 아미노산 엔티티, 및 0.83 g +/- 5%의 아스파르테이트 또는 등가량의 아스파르테이트 아미노산 엔티티를 포함한다.

[0101] 예시적인 조성물(예를 들어, 활성 모이어티)은 0.89 g의 류신 또는 등가량의 류신 아미노산 엔티티, 0.44 g의 이소류신 또는 등가량의 이소류신 아미노산 엔티티, 0.89 g의 발린 또는 등가량의 발린 아미노산 엔티티, 0.33 g의 리신 또는 등가량의 리신 아미노산 엔티티, 0.33 g의 히스티딘 또는 등가량의 히스티딘 아미노산 엔티티, 0.33 g의 트레오닌 또는 등가량의 트레오닌 아미노산 엔티티, 및 0.83 g의 오르니틴 또는 등가량의 오르니틴 아미노산 엔티티(예를 들어, 표 3의 패킷(g) 참고)를 포함할 수 있다.

표 3

아미노산을 포함하는 예시적인 조성물(예를 들어, 활성 모이어티).

아미노산	패킷(g)	투여량(g) (TID)	1 일 총량 (g)	중량비	중량%
L-류신	0.89	2.67	8	8	21.3
L-이소류신	0.44	1.33	4	4	10.5
L-발린	0.89	2.67	8	8	21.3
L-리신 (L-리신 아세테이트) (염 형태 0.47)	0.33 (염 형태 0.47)	1 (염 형태 1.41)	3(염 형태 4.2)	3 (염 형태 4.2)	11.2
L-히스티딘	0.33	1	3	3	7.9
L-트레오닌	0.33	1	3	3	7.9
L-오르니틴	0.83	2.5	7.5	7.5	19.9
총 아미노산	4.0(L-리신 아세테이트와 함께 4.2)	12.2(L-리신 아세테이트와 함께 12.6)	36.5(L-리신 아세테이트와 함께 37.7)		100
총 BCAA	2.23	6.67	20		
총 EAA	1	3	9		

[0102]

[0103] 일부 구현예에서, 조성물은 0.89 g +/- 20%의 류신 또는 등가량의 류신 아미노산 엔티티, 0.44 g +/- 20%의 이소류신 또는 등가량의 이소류신 아미노산 엔티티, 0.89 g +/- 20%의 발린 또는 등가량의 발린 아미노산 엔티티, 0.33 g +/- 20%의 리신 또는 등가량의 리신 아미노산 엔티티, 0.33 g +/- 20%의 히스티딘 또는 등가량의 히스티딘 아미노산 엔티티, 0.33 g +/- 20%의 트레오닌 또는 등가량의 트레오닌 아미노산 엔티티, 및 0.83 g +/- 20%의 오르니틴 또는 등가량의 오르니틴 아미노산 엔티티를 포함한다.

[0104] 일부 구현예에서, 조성물은 0.89 g +/- 15%의 류신 또는 등가량의 류신 아미노산 엔티티, 0.44 g +/- 15%의 이소류신 또는 등가량의 이소류신 아미노산 엔티티, 0.89 g +/- 15%의 발린 또는 등가량의 발린 아미노산 엔티티, 0.33 g +/- 15%의 리신 또는 등가량의 리신 아미노산 엔티티, 0.33 g +/- 15%의 히스티딘 또는 등가량의 히스티딘 아미노산 엔티티, 0.33 g +/- 15%의 트레오닌 또는 등가량의 트레오닌 아미노산 엔티티, 및 0.83 g +/- 15%의 오르니틴 또는 등가량의 오르니틴 아미노산 엔티티를 포함한다.

[0105] 일부 구현예에서, 조성물은 0.89 g +/- 10%의 류신 또는 등가량의 류신 아미노산 엔티티, 0.44 g +/- 10%의 이소류신 또는 등가량의 이소류신 아미노산 엔티티, 0.89 g +/- 10%의 발린 또는 등가량의 발린 아미노산 엔티티, 0.33 g +/- 10%의 리신 또는 등가량의 리신 아미노산 엔티티, 0.33 g +/- 10%의 히스티딘 또는 등가량의 히스티딘 아미노산 엔티티, 0.33 g +/- 10%의 트레오닌 또는 등가량의 트레오닌 아미노산 엔티티, 및 0.83 g +/- 10%의 오르니틴 또는 등가량의 오르니틴 아미노산 엔티티를 포함한다.

[0106] 일부 구현예에서, 조성물은 0.89 g +/- 5%의 류신 또는 등가량의 류신 아미노산 엔티티, 0.44 g +/- 5%의 이소류신 또는 등가량의 이소류신 아미노산 엔티티, 0.89 g +/- 5%의 발린 또는 등가량의 발린 아미노산 엔티티, 0.33 g +/- 5%의 리신 또는 등가량의 리신 아미노산 엔티티, 0.33 g +/- 5%의 히스티딘 또는 등가량의 히스티딘 아미노산 엔티티, 0.33 g +/- 5%의 트레오닌 또는 등가량의 트레오닌 아미노산 엔티티, 및 0.83 g +/- 5%의 오르니틴 또는 등가량의 오르니틴 아미노산 엔티티를 포함한다.

[0107] 아미노산 조성물 J-1은 이의 정의된 아미노산 성분으로서 류신, 이소류신, 발린, N-아세틸시스테인, 히스티딘, 리신, 및 트레오닌을 포함한다. 아미노산 조성물 J-1은 아미노산 티로신, 페닐알라닌 및 글루타민이 없다. 아미노산 조성물 J-1에서 이들 아미노산 성분의 예시적인 구현예는 표 4에 나타나 있다(패킷 또는 단위 투여량 당

그램, 1일당 그램, 및 중량비).

표 4

조성물 J-1의 아미노산 성분.

아미노산	중량비	g/1 일	g/패킷	낮 투여량 (2x/일)	낮은 저녁 투여량 (1x/일)
류신	4	12	2.0	4	4
이소류신	2	6	1.0	2	2
발린	4	12	2.0	4	4
N-아세틸시스테인	1	3	0.5	1	1
히스티딘	1	3	0.5	1	1
리신	1	3	0.5	1	1
트레오닌	1	3	0.5	1	1
총 아미노산	--	42 g	7 g	14 g	14 g
(총 BCAA)	--	(30 g)	(5 g)	(8 g)	(8 g)
탄수화물 보충제 (야간 투약용)	--	--	--	n/a	(≥200 kcal)

[0108]

[0109]

예시적인 아미노산 조성물에서 이들 아미노산 성분의 예시적인 구현에는 표 5에 나타나 있다(단위 투여량 당 그램, 1일당 그램, 및 중량비).

표 5

예시적 조성물의 아미노산 성분.

아미노산	중량비	g/1 일	낮 투여량 (2x/일)	낮은 저녁 투여량 (1x/일)
류신	2.6	8	~2.6	~2.6
이소류신	1.3	4	~1.3	~1.3
발린	2.6	8	~2.6	~2.6
히스티딘	1	3	1	1
리신	1	3	1	1
트레오닌	1	3	1	1
총 아미노산	--	29 g	10 g	10 g
(총 BCAA)	--	(20 g)	6.7	6.7
탄수화물 보충제 (야간 투약용)	--	--	n/a	(≥200 kcal)

[0110]

[0111]

ii. 비율

[0112]

일부 구현예에서, BCAA 엔티티 또는 BCAA 엔티티들 : UCAA 엔티티 또는 UCAA 엔티티들 : (c)에서의 EAA 엔티티 또는 EAA 엔티티들의 중량비는 약 20 +/- 20% : 15 +/- 20% : 9 +/- 20%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다. 일부 구현예에서, BCAA 엔티티 또는 BCAA 엔티티들 : UCAA 엔티티 또는 UCAA 엔티티들 : (c)에서의 EAA 엔티티 또는 EAA 엔티티들의 중량비는 약 20 +/- 15% : 15 +/- 15% : 9 +/- 15%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다. 일부 구현예에서, BCAA 엔

티티 또는 BCAA 엔티티들 : UCAA 엔티티 또는 UCAA 엔티티들 : (c)에서의 EAA 엔티티 또는 EAA 엔티티들의 중량비는 약 10 +/- 20% : 15 +/- 10% : 9 +/- 10%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다. 일부 구현예에서, BCAA 엔티티 또는 BCAA 엔티티들 : UCAA 엔티티 또는 UCAA 엔티티들 : (c)에서의 EAA 엔티티 또는 EAA 엔티티들의 중량비는 약 20 +/- 15% : 5 +/- 5% : 9 +/- 5%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다.

[0113] 일부 구현예에서, 류신 아미노산 엔티티 : 오르니틴 아미노산 엔티티 : (c)에서의 EAA의 중량비는 약 8 +/- 20% : 7.5 +/- 20% : 3 +/- 20% 또는 약 8 +/- 20% : 7.5 +/- 20% : 4.2 +/- 20%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다. 일부 구현예에서, 류신 아미노산 엔티티 : 오르니틴 아미노산 엔티티 : (c)에서의 EAA의 중량비는 약 8 +/- 15% : 7.5 +/- 15% : 3 +/- 15% 또는 약 8 +/- 15% : 7.5 +/- 15% : 4.2 +/- 15%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다. 일부 구현예에서, 류신 아미노산 엔티티 : 오르니틴 아미노산 엔티티 : (c)에서의 EAA의 중량비는 약 8 +/- 10% : 7.5 +/- 10% : 3 +/- 10% 또는 약 8 +/- 10% : 7.5 +/- 10% : 4.2 +/- 10%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다. 일부 구현예에서, 류신 아미노산 엔티티 : 오르니틴 아미노산 엔티티 : (c)에서의 EAA의 중량비는 약 8 +/- 5% : 7.5 +/- 5% : 3 +/- 5% 또는 약 8 +/- 5% : 7.5 +/- 5% : 4.2 +/- 5%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다.

[0114] 일부 구현예에서, 류신 아미노산 엔티티 : 오르니틴 아미노산 엔티티 : 아스파르테이트 아미노산 엔티티 : (c)에서의 EAA의 중량비는 약 8 +/- 20% : 7.5 +/- 20% : 7.5 +/- 20% : 3 +/- 20% 또는 약 8 +/- 20% : 7.5 +/- 20% : 7.5 +/- 20% : 4.2 +/- 20%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다. 일부 구현예에서, 류신 아미노산 엔티티 : 오르니틴 아미노산 엔티티 : 아스파르테이트 아미노산 엔티티 : (c)에서의 EAA의 중량비는 약 8 +/- 15% : 7.5 +/- 15% : 7.5 +/- 15% : 3 +/- 15% 또는 약 8 +/- 15% : 7.5 +/- 15% : 7.5 +/- 15% : 4.2 +/- 15%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다. 일부 구현예에서, 류신 아미노산 엔티티 : 오르니틴 아미노산 엔티티 : 아스파르테이트 아미노산 엔티티 : (c)에서의 EAA의 중량비는 약 8 +/- 10% : 7.5 +/- 10% : 7.5 +/- 10% : 3 +/- 10% 또는 약 8 +/- 10% : 7.5 +/- 10% : 7.5 +/- 10% : 4.2 +/- 10%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다. 일부 구현예에서, 류신 아미노산 엔티티 : 오르니틴 아미노산 엔티티 : 아스파르테이트 아미노산 엔티티 : (c)에서의 EAA의 중량비는 약 8 +/- 5% : 7.5 +/- 5% : 7.5 +/- 5% : 3 +/- 5% 또는 약 8 +/- 5% : 7.5 +/- 5% : 7.5 +/- 5% : 4.2 +/- 5%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다.

[0115] 일부 구현예에서, 류신 아미노산 엔티티의 비율 : 이소류신 아미노산 엔티티 : 발린 아미노산 엔티티 : 오르니틴 아미노산 엔티티 : 아스파르테이트 아미노산 엔티티 : 히스티딘 아미노산 엔티티 : 트레오닌 아미노산 엔티티 : 리신 아미노산 엔티티의 중량비는 8 +/- 20% : 4 +/- 20% : 8 +/- 20% : 7.5 +/- 20% : 7.5 +/- 20% : 3 +/- 20% : 3 +/- 20% : 3 +/- 20%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다. 일부 구현예에서, 류신 아미노산 엔티티의 비율 : 이소류신 아미노산 엔티티 : 발린 아미노산 엔티티 : 오르니틴 아미노산 엔티티 : 아스파르테이트 아미노산 엔티티 : 히스티딘 아미노산 엔티티 : 트레오닌 아미노산 엔티티 : 리신 아미노산 엔티티의 중량비는 8 +/- 15% : 4 +/- 15% : 8 +/- 15% : 7.5 +/- 15% : 7.5 +/- 15% : 3 +/- 15% : 3 +/- 15% : 3 +/- 15%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다. 일부 구현예에서, 류신 아미노산 엔티티의 비율 : 이소류신 아미노산 엔티티 : 발린 아미노산 엔티티 : 오르니틴 아미노산 엔티티 : 아스파르테이트 아미노산 엔티티 : 히스티딘 아미노산 엔티티 : 트레오닌 아미노산 엔티티 : 리신 아미노산 엔티티의 중량비는 8 +/- 10% : 4 +/- 10% : 8 +/- 10% : 7.5 +/- 10% : 7.5 +/- 10% : 3 +/- 10% : 3 +/- 10% : 3 +/- 10%이다. 일부 구현예에서, 류신 아미노산 엔티티의 비율 : 이소류신 아미노산 엔티티 : 발린 아미노산 엔티티 : 오르니틴 아미노산 엔티티 : 아스파르테이트 아미노산 엔티티 : 히스티딘 아미노산 엔티티 : 트레오닌 아미노산 엔티티 : 리신 아미노산 엔티티의 중량비는 8 +/- 5% : 4 +/- 5% : 8 +/- 5% : 7.5 +/- 5% : 7.5 +/- 5% : 3 +/- 5% : 3 +/- 5% : 3 +/- 5%이다.

[0116] 일부 구현예에서,

[0117] (i) EAA 엔티티 또는 EAA 엔티티들(예를 들어, 히스티딘 아미노산 엔티티, 리신 아미노산 엔티티, 또는 트레오닌 아미노산 엔티티 중 하나, 둘, 또는 셋) 대

[0118] (ii) UCAA 엔티티 또는 UCAA 엔티티들(예를 들어, 오르니틴 아미노산 엔티티 또는 아스파르테이트 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두)과 조합된 BCAA 엔티티 또는 BCAA 엔티티들(예를 들어, 류신 아미노산 엔티티, 이소류신 아미노산 엔티티, 또는 발린 아미노산 엔티티 중 하나, 둘, 또는 셋):의 중량비는,

- [0119] 적어도 1 : 4 +/- 15%, 또는 적어도 1 : 3 +/- 15%, 및 3 : 4 +/- 15% 이하이고, 예를 들어 EAA 엔티티 또는 EAA 엔티티들 대 UCAA 엔티티 또는 UCAA 엔티티들과 조합된 BCAA 엔티티 또는 BCAA 엔티티들의 중량비는 1 : 2 +/- 15%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다.
- [0120] 일부 구현예에서,
- [0121] (i) 히스티딘 아미노산 엔티티, 리신 아미노산 엔티티, 및 트레오닌 아미노산 엔티티 조합 대
- [0122] (ii) 류신 아미노산 엔티티, 이소류신 아미노산 엔티티, 발린 아미노산 엔티티, 오르니틴 아미노산 엔티티, 및 아스파르테이트 아미노산 엔티티 조합:의 중량비는 적어도 1 : 4 +/- 15%, 또는 적어도 1 : 3 +/- 15%, 및 3 : 4 +/- 15% 이하이고, 예를 들어 히스티딘 아미노산 엔티티, 리신 아미노산 엔티티, 및 트레오닌 아미노산 엔티티 조합 대 류신 아미노산 엔티티, 이소류신 아미노산 엔티티, 발린 아미노산 엔티티, 오르니틴 아미노산 엔티티, 및 아스파르테이트 아미노산 엔티티 조합의 중량비는 1 : 2 +/- 15%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다.
- [0123] 일부 구현예에서, UCAA 또는 UCAA 엔티티 중 2개 조합 대 BCAA 엔티티 중 3개 조합의 중량비는 적어도 5 : 20 +/- 15%, 또는 적어도 10 : 20 +/- 15%, 및 18 : 20 +/- 15% 이하이고, 예를 들어 UCAA 엔티티 중 2개 조합 대 BCAA 엔티티 중 3개 조합의 중량비는 15 : 20 +/- 15%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다.
- [0124] 일부 구현예에서, EAA 엔티티 중 3개 조합 대 BCAA 엔티티 중 3개 조합의 중량비는 적어도 5 : 20 +/- 15%, 또는 적어도 7 : 20 +/- 15%, 및 15 : 20 +/- 15% 이하이고, 예를 들어 EAA 엔티티 중 3개 조합 대 BCAA 엔티티 중 3개 조합의 중량비는 9 : 20 +/- 15%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다.
- [0125] 일부 구현예에서, EAA 엔티티 중 3개 조합 대 UCAA 엔티티 중 3개 조합의 중량비는 적어도 4 : 15 +/- 15%, 또는 적어도 6 : 15 +/- 15%, 및 13 : 15 +/- 15% 이하이고, 예를 들어 EAA 엔티티 중 3개 조합 대 UCAA 엔티티 중 3개 조합의 중량비는 9 : 15 +/- 15%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다.
- [0126] 일부 구현예에서, 오르니틴 아미노산 엔티티 대 류신 아미노산 엔티티의 중량비는 적어도 3 : 4 +/- 15%, 또는 적어도 17 : 20 +/- 15%, 및 5 : 4 +/- 15% 이하이고, 예를 들어, 오르니틴 아미노산 엔티티 대 류신 아미노산 엔티티의 중량비는 15 : 16 +/- 15%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다.
- [0127] 일부 구현예에서, (c)에서의 EAA 엔티티 대 류신 아미노산 엔티티의 중량비는 적어도 1 : 8 +/- 15%, 또는 적어도 1 : 4 +/- 15%, 및 3 : 4 +/- 15% 이하이고, 예를 들어, (c)에서의 EAA 엔티티 대 류신 아미노산 엔티티의 중량비는 3 : 8 +/- 15% 또는 21 : 40 +/- 15%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다.
- [0128] 일부 구현예에서, (c)에서의 EAA 엔티티 대 오르니틴 아미노산 엔티티의 중량비는 적어도 2 : 15 +/- 15%, 또는 적어도 4 : 15 +/- 15%, 및 2 : 3 +/- 15% 이하이고, 예를 들어, (c)에서의 EAA 엔티티 대 오르니틴 아미노산 엔티티의 중량비는 2 : 5 +/- 15% 또는 14 : 25 +/- 15%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다.
- [0129] 일부 구현예에서, (c)에서의 EAA 엔티티 대 류신 아미노산 엔티티 및 오르니틴 아미노산 엔티티 조합의 중량비는 적어도 2 : 31 +/- 15%, 또는 적어도 4 : 31 +/- 15%, 및 12 : 31 +/- 15% 이하이고, 예를 들어 (c)에서의 EAA 엔티티 대 류신 아미노산 엔티티 및 오르니틴 아미노산 엔티티 조합의 중량비는 6 : 31 +/- 15% 또는 42 : 155 +/- 15%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다.
- [0130] 일부 구현예에서, 아스파르테이트 아미노산 엔티티 대 류신 아미노산 엔티티의 중량비는 적어도 3 : 4 +/- 15%, 또는 적어도 17 : 20 +/- 15%, 및 5 : 4 +/- 15% 이하이고, 예를 들어, 아스파르테이트 아미노산 엔티티 대 류신 아미노산 엔티티의 중량비는 15 : 16 +/- 15%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다.
- [0131] 일부 구현예에서, (c)에서 EAA 대 아스파르테이트 아미노산 엔티티의 중량비는 적어도 2 : 15 +/- 15%, 또는 적어도 4 : 15 +/- 15%, 및 4 : 5 +/- 15% 이하이고, 예를 들어, (c)에서 EAA 대 아스파르테이트 아미노산 엔티티의 중량비는 2 : 5 +/- 15% 또는 14 : 25 +/- 15%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에

기반하여 결정된다.

- [0132] 일부 구현예에서, (c)에서의 EAA 중 2개 또는 3개 조합 대 류신 아미노산 엔티티 및 아스파르테이트 아미노산 엔티티 조합의 중량비는 적어도 4 : 31 +/- 15%, 또는 6 : 31 +/- 15%, 및 24 : 31 +/- 15% 이하이고, 예를 들어 (c)에서의 EAA 중 2개 또는 3개 조합 대 류신 아미노산 엔티티 및 아스파르테이트 아미노산 엔티티 조합의 중량비는 12 : 31 +/- 15%, 72 : 155 +/- 15%, 또는 102 : 155 +/- 15%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다.
- [0133] 일부 구현예에서, 아스파르테이트 아미노산 엔티티 대 오르니틴 아미노산 엔티티의 중량비는 적어도 3 : 4 +/- 15%, 또는 적어도 4 : 5 +/- 15%, 및 2 : 1 +/- 15% 이하이고, 예를 들어, 아스파르테이트 아미노산 엔티티 대 류신 아미노산 엔티티의 중량비는 1 : 1 +/- 15%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다.
- [0134] 일부 구현예에서, 이소류신 아미노산 엔티티 대 류신 아미노산 엔티티 또는 발린 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두의 중량비는 적어도 2 : 3 +/- 15%, 또는 적어도 4 : 7 +/- 15%, 및 4 : 5 +/- 15% 이하이고, 예를 들어 이소류신 아미노산 엔티티 대 류신 아미노산 엔티티 또는 발린 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두의 중량비는 1 : 2 +/- 15%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다.
- [0135] 일부 구현예에서, 이소류신 아미노산 엔티티 대 아스파르테이트 아미노산 엔티티 또는 오르니틴 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두의 중량비는 적어도 1 : 3 +/- 15%, 또는 적어도 3 : 8 +/- 15%, 및 3 : 5 +/- 15% 이하이고, 예를 들어, 류신 아미노산 엔티티 대 아스파르테이트 아미노산 엔티티 또는 오르니틴 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두의 중량비는 8 : 15 +/- 15%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다.
- [0136] 일부 구현예에서, 이소류신 아미노산 엔티티 대 (c)에서의 EAA 중 2개 또는 3개 조합의 중량비는 적어도 1 : 5 +/- 15%, 또는 적어도 1 : 4 +/- 15%, 및 3 : 4 +/- 15% 이하이고, 예를 들어 이소류신 아미노산 엔티티 대 (c)에서의 EAA 중 2개 또는 3개 조합의 중량비는 약 2 : 3 또는 약 5 : 9 또는 20 : 51 +/- 15%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다.
- [0137] 일부 구현예에서, 오르니틴 아미노산 엔티티 대 발린 아미노산 엔티티의 중량비는 적어도 3 : 4 +/- 15%, 또는 적어도 17 : 20 +/- 15%, 및 5 : 4 +/- 15% 이하이고, 예를 들어 오르니틴 아미노산 엔티티 대 발린 아미노산 엔티티의 중량비는 15 : 16 +/- 15%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다.
- [0138] 일부 구현예에서, BCAA 대 총 아미노산 엔티티의 중량비는 적어도 1 : 4 +/- 15%, 또는 적어도 1 : 3 +/- 15%, 및 2 : 5 +/- 15% 이하이고, 예를 들어 오르니틴 아미노산 엔티티 대 발린 아미노산 엔티티의 중량비는 20 : 44 +/- 15%이며, 여기서 비는 유리 형태의 각각의 아미노산의 등가량에 기반하여 결정된다.
- [0139] *iii. 아미노산 엔티티의 관계*
- [0140] 일부 구현예에서, BCAA 엔티티 중 1개, 2개 조합, 또는 3개 조합의 중량%는 UCAA 엔티티 중 1개 또는 2개 조합의 중량%보다 크고, 예를 들어, BCAA 엔티티 중 1개, 2개 조합, 또는 3개 조합의 중량%는 UCAA 엔티티 중 1개 또는 2개 조합의 중량%보다 적어도 5% 크고; 예를 들어 BCAA 엔티티 중 1개, 2개 조합, 또는 3개 조합의 중량%는 UCAA 엔티티 중 1개 또는 2개 조합의 중량%보다 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 또는 30% 크다.
- [0141] 일부 구현예에서, BCAA 엔티티 중 1개, 2개 조합, 또는 3개 조합의 중량%는 (c)에서의 EAA 엔티티 중 1개, 2개 조합, 또는 3개 조합의 중량%보다 크고; 예를 들어, BCAA 엔티티 중 1개, 2개 조합, 또는 3개 조합의 중량%는 (c)에서의 EAA 엔티티 중 1개, 2개 조합, 또는 3개 조합의 중량%보다 적어도 50% 크고; 예를 들어 BCAA 엔티티 중 1개, 2개 조합, 또는 3개 조합의 중량%는 (c)에서의 EAA 엔티티 중 1개, 2개 조합, 또는 3개 조합의 중량%보다 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 크다.
- [0142] 일부 구현예에서, UCAA 엔티티 중 1개 또는 2개 조합의 중량%는 (c)에서의 EAA 엔티티 중 1개, 2개 조합, 또는 3개 조합의 중량%보다 크고; 예를 들어, UCAA 엔티티 중 1개 또는 2개 조합의 중량%는 (c)에서의 EAA 엔티티 중 1개, 2개 조합, 또는 3개 조합의 중량%보다 적어도 25% 크고; 예를 들어 UCAA 엔티티 중 1개 또는 2개 조합의 중량%는 (c)에서의 EAA 엔티티 중 1개, 2개 조합, 또는 3개 조합의 중량%보다 적어도 30%, 45%, 50%, 55%, 또는 60% 크다.

- [0143] 일부 구현예에서,
- [0144] (i) UCAA 엔티티 또는 UCAA 엔티티들(예를 들어, 오르니틴 아미노산 엔티티 또는 아스파르테이트 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두)과 조합된 BCAA 엔티티 또는 BCAA 엔티티들(예를 들어, 류신 아미노산 엔티티, 이소류신 아미노산 엔티티, 또는 발린 아미노산 엔티티 중 하나, 둘, 또는 셋):의 중량%는
- [0145] (ii) EAA 엔티티 또는 EAA 엔티티들(예를 들어, 히스티딘 아미노산 엔티티, 리신 아미노산 엔티티, 또는 트레오닌 아미노산 엔티티 중 하나, 둘, 또는 셋)의 중량%보다 크고;
- [0146] 예를 들어, UCAA 엔티티 또는 UCAA 엔티티들과 조합된 BCAA 엔티티 또는 BCAA 엔티티들의 중량%는 EAA 엔티티 또는 EAA 엔티티들의 중량%보다 적어도 50% 크고; 예를 들어, UCAA 엔티티 또는 UCAA 엔티티들과 조합된 BCAA 엔티티 또는 BCAA 엔티티들의 중량%는 EAA 엔티티 또는 EAA 엔티티들의 중량%보다 적어도 60%, 70%, 80%, 또는 90% 크다.
- [0147] 일부 구현예에서,
- [0148] (i) 류신 아미노산 엔티티, 이소류신 아미노산 엔티티, 발린 아미노산 엔티티, 오르니틴 아미노산 엔티티, 및 아스파르테이트 아미노산 엔티티 조합의 중량%는:
- [0149] (ii) 히스티딘 아미노산 엔티티, 리신 아미노산 엔티티, 및 트레오닌 아미노산 엔티티 조합의 중량%보다 크고;
- [0150] 예를 들어,
- [0151] (i) 류신 아미노산 엔티티, 이소류신 아미노산 엔티티, 발린 아미노산 엔티티, 오르니틴 아미노산 엔티티, 및 아스파르테이트 아미노산 엔티티 조합의 중량%는:
- [0152] (ii) 히스티딘 아미노산 엔티티, 리신 아미노산 엔티티, 및 트레오닌 아미노산 엔티티 조합의 중량%보다 적어도 50% 크고;
- [0153] 예를 들어,
- [0154] (i) 류신 아미노산 엔티티, 이소류신 아미노산 엔티티, 발린 아미노산 엔티티, 오르니틴 아미노산 엔티티, 및 아스파르테이트 아미노산 엔티티 조합의 중량%는:
- [0155] (ii) 히스티딘 아미노산 엔티티, 리신 아미노산 엔티티, 및 트레오닌 아미노산 엔티티 조합의 중량%보다 적어도 60%, 70%, 80%, 또는 90% 크다.
- [0156] 일부 구현예에서, 류신 아미노산 엔티티 또는 발린 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두의 중량%는 오르니틴 아미노산 엔티티 또는 아스파르테이트 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두의 중량%보다 크고, 예를 들어 류신 아미노산 엔티티 또는 발린 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두의 중량%는 오르니틴 아미노산 엔티티 또는 아스파르테이트 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두의 중량%보다 적어도 2% 크고, 예를 들어 류신 아미노산 엔티티 또는 발린 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두의 중량%는 오르니틴 아미노산 엔티티 또는 아스파르테이트 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두의 중량%보다 적어도 3%, 4%, 5%, 또는 6% 크다.
- [0157] 일부 구현예에서, 류신 아미노산 엔티티 또는 발린 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두의 중량%는 (c)에서의 EAA 엔티티 또는 2개 EAA 엔티티의 조합의 중량%보다 크고, 예를 들어 류신 아미노산 엔티티 또는 발린 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두의 중량%는 (c)에서의 EAA 엔티티 또는 2개 EAA 엔티티의 조합의 중량%보다 적어도 10% 크고, 예를 들어 류신 아미노산 엔티티 또는 발린 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두의 중량%는 (c)에서의 EAA 엔티티 또는 2개 EAA 엔티티의 조합의 중량%보다 적어도 12%, 15%, 20%, 22%, 또는 25% 크다.
- [0158] 일부 구현예에서, 오르니틴 아미노산 엔티티 및 아스파르테이트 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두의 중량%는 (c)에서의 EAA 엔티티 또는 2개 EAA 엔티티의 조합의 중량%보다 크고, 예를 들어 오르니틴 아미노산 엔티티 및 아스파르테이트 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두의 중량%는 (c)에서의 EAA 엔티티 또는 2개 EAA 엔티티의 조합의 중량%보다 적어도 4% 크고, 예를 들어 오르니틴 아미노산 엔티티 및 아스파르테이트 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두의 중량%는 (c)에서의 EAA 엔티티 또는 2개 EAA 엔티티의 조합의 중량%보다 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 또는 25% 크다.
- [0159] 일부 구현예에서, 아스파르테이트 아미노산 엔티티 또는 오르니틴 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두의 중량%는 이소류신 아미노산 엔티티보다 크고, 예를 들어 아스파르테이트 아미노산 엔티티 또는 오르니틴 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두의 중량%는 이소류신 아미노산 엔티티의 중량%보다 적어도 65% 크고, 예를 들어 아

스파르테이트 아미노산 엔티티 또는 오르니틴 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두의 중량%는 이소류신 아미노산 엔티티의 중량%보다 적어도 70%, 75%, 80%, 또는 85% 크다.

- [0160] 일부 구현예에서, (a) 및 (b)에서의 류신 아미노산 엔티티 또는 발린 아미노산 엔티티 및 오르니틴 아미노산 엔티티 또는 아스파르테이트 아미노산 엔티티 조합의 중량%는 (c)에서의 EAA 엔티티 또는 EAA 엔티티 중 2개 또는 3개 조합의 중량%보다 크고, 예를 들어 류신 아미노산 엔티티 또는 발린 아미노산 엔티티 및 오르니틴 아미노산 엔티티 또는 아스파르테이트 아미노산 엔티티 조합의 중량%는 (c)에서의 EAA 엔티티 또는 EAA 엔티티 중 2개 또는 3개 조합의 중량%보다 적어도 20% 크고, 예를 들어 류신 아미노산 엔티티 또는 발린 아미노산 엔티티 및 오르니틴 아미노산 엔티티 또는 아스파르테이트 아미노산 엔티티 조합의 중량%는 (c)에서의 EAA 엔티티 또는 EAA 엔티티 중 2개 또는 3개 조합의 중량%보다 적어도 25%, 30%, 35%, 40%, 또는 50% 크다.
- [0161] 일부 구현예에서, 류신 아미노산 엔티티 또는 발린 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두의 중량%는 아스파르테이트 아미노산 엔티티 또는 오르니틴 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두의 중량%보다 크고, 예를 들어 류신 아미노산 엔티티 또는 발린 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두의 중량%는 아스파르테이트 아미노산 엔티티 또는 오르니틴 아미노산 엔티티의 중량%보다 적어도 2% 크고, 예를 들어 류신 아미노산 엔티티 또는 발린 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두의 중량%는 아스파르테이트 아미노산 엔티티 또는 오르니틴 아미노산 엔티티의 중량%보다 적어도 3%, 4%, 5%, 또는 6% 크다.
- [0162] 일부 구현예에서, 아스파르테이트 아미노산 엔티티 또는 오르니틴 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두의 중량%는 (c)에서의 EAA 엔티티 중 1 또는 2개의 중량%보다 크고, 예를 들어 아스파르테이트 아미노산 엔티티 또는 오르니틴 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두의 중량%는 (c)에서의 EAA 엔티티 중 1 또는 2개의 중량%보다 적어도 15% 크고, 예를 들어 아스파르테이트 아미노산 엔티티 또는 오르니틴 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두의 중량%는 (c)에서의 EAA 엔티티 중 1 또는 2개의 중량%보다 적어도 20%, 25%, 30%, 또는 35% 크다.
- [0163] 일부 구현예에서, 류신 아미노산 엔티티 및 아스파르테이트 아미노산 엔티티 조합의 중량%는 (c)에서의 EAA, 또는 EAA 중 2개 또는 3개 조합의 중량%보다 크고, 예를 들어 류신 아미노산 엔티티 및 아스파르테이트 아미노산 엔티티 조합의 중량%는 (c)에서의 EAA, 또는 EAA 중 2개 또는 3개 조합의 중량%보다 적어도 20% 크고, 예를 들어, 류신 아미노산 엔티티 및 아스파르테이트 아미노산 엔티티 조합의 중량%는 (c)에서의 EAA, 또는 EAA 중 2개 또는 3개 조합의 중량%보다 적어도 25%, 30%, 35%, 40%, 또는 50% 크다;
- [0164] 일부 구현예에서, 류신 아미노산 엔티티, 이소류신 아미노산 엔티티, 및 발린 아미노산 엔티티 조합의 중량%는 조성물의 적어도 20%, 적어도 30%, 또는 적어도 40%이지만, 조성물의 70% 이하이다. 일부 구현예에서, 오르니틴 아미노산 엔티티 및 아스파르테이트 아미노산 엔티티 조합의 중량%는 조성물의 적어도 15%, 적어도 25%, 또는 적어도 35%이지만, 조성물의 60% 이하이다.
- [0165] 일부 구현예에서, 류신 아미노산 엔티티 또는 발린 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두의 중량%는 이소류신 아미노산 엔티티보다 크고, 예를 들어 류신 아미노산 엔티티 또는 발린 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두의 중량%는 이소류신 아미노산 엔티티의 중량%보다 적어도 25% 크고, 예를 들어 류신 아미노산 엔티티 또는 발린 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두의 중량%는 이소류신 아미노산 엔티티의 중량%보다 적어도 30%, 35%, 40%, 또는 45% 크다. 일부 구현예에서, 류신 아미노산 엔티티의 중량%는 조성물 중의 발린 아미노산 엔티티의 중량%와 동일하다.
- [0166] 일부 구현예에서, (c)에서의 EAA 중 2개 또는 3개 조합의 중량%는 이소류신 아미노산 엔티티보다 크고, 예를 들어 (c)에서의 EAA 중 2개 또는 3개 조합의 중량%는 이소류신 아미노산 엔티티의 중량%보다 적어도 25% 크고, 예를 들어 (c)에서의 EAA 중 2개 또는 3개 조합의 중량%는 이소류신 아미노산 엔티티의 중량%보다 적어도 30%, 35%, 45%, 또는 50% 크다.
- [0167] 일부 구현예에서, UCAA 엔티티 또는 UCAA 엔티티들(예를 들어, 오르니틴 아미노산 엔티티 또는 아스파르테이트 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두)과 조합된 BCAA 엔티티 또는 BCAA 엔티티들(예를 들어, 류신 아미노산 엔티티, 이소류신 아미노산 엔티티, 또는 발린 아미노산 엔티티 중 하나, 둘, 또는 셋)은 아미노산 엔티티의 총 중량의 적어도 50% +/- 15%, 예를 들어 적어도 50% +/- 15% 내지 66% +/- 15%의 양으로 존재한다.
- [0168] 일부 구현예에서, EAA 엔티티 또는 EAA 엔티티들(예를 들어, 히스티딘 아미노산 엔티티, 리신 아미노산 엔티티, 또는 트레오닌 아미노산 엔티티 중 하나, 둘, 또는 셋)은 아미노산 엔티티의 총 중량의 많어도 20% +/- 15%, 예를 들어 많어도 20% +/- 15% 내지 33% +/- 15%의 양으로 존재한다.
- [0169] 일부 구현예에서, 류신 아미노산 엔티티, 이소류신 아미노산 엔티티, 발린 아미노산 엔티티, 오르니틴 아미노산

엔티티, 및 아스파르테이트 아미노산 엔티티 조합은 아미노산 엔티티의 총 중량의 적어도 50% +/- 15%, 예를 들어, 적어도 50% +/- 15% 내지 66% +/- 15%의 양으로 존재한다.

[0170] 일부 구현예에서, 히스티딘 아미노산 엔티티, 리신 아미노산 엔티티, 및 트레오닌 아미노산 엔티티는 아미노산 엔티티의 총 중량의 많어도 20% +/- 15%, 예를 들어 많어도 20% +/- 15% 내지 33% +/- 15%의 양으로 존재한다.

[0171] 일부 구현예에서, 류신 아미노산 엔티티 또는 발린 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두는 아미노산 엔티티의 총 중량의 10% +/- 15% 내지 30% +/- 15%, 예를 들어 18.2% +/- 15%로 존재한다. 일부 구현예에서, 발린 아미노산 엔티티는 아미노산 엔티티의 총 중량의 12% +/- 15% 내지 30% +/- 15%, 예를 들어 18.2% +/- 15%로 존재한다. 일부 구현예에서, 류신 아미노산 엔티티는 아미노산 엔티티의 총 중량의 10% +/- 15% 내지 25% +/- 15%, 예를 들어 18.2% +/- 15%로 존재한다.

[0172] 일부 구현예에서, 이소류신 아미노산 엔티티는 아미노산 엔티티의 총 중량의 5% +/- 15% 내지 20% +/- 15%, 예를 들어 9.1% +/- 15%로 존재한다. 일부 구현예에서, 오르니틴 아미노산 엔티티 또는 아스파르테이트 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두는 각각 아미노산 엔티티의 총 중량의 10% +/- 15% 내지 30% +/- 15%, 예를 들어 17.1% +/- 15%로 존재한다(예를 들어, 오르니틴 아미노산 엔티티 및 아스파르테이트 아미노산 엔티티 조합은 아미노산 엔티티의 총 중량의 17.1% +/- 15%로 존재함). 일부 구현예에서, 히스티딘 아미노산 엔티티, 트레오닌 아미노산 엔티티, 또는 리신 아미노산 엔티티 중 하나, 둘, 또는 셋은 각각 아미노산 엔티티의 총 중량의 2% +/- 15% 내지 15% +/- 15%, 예를 들어 6.8% +/- 15%로 존재한다.

[0173] *iv. 조성물로부터 제외 또는 제한하는 분자*

[0174] 일부 구현예에서, 조성물은 난백 단백질, 대두 단백질, 우유 단백질, 카제인, 카제이네이트, 대마 단백질, 완두콩 단백질, 밀 단백질, 귀리 단백질, 스피룰리나, 마이크로단백질, 렌즈콩 단백질, 퀴노아 단백질, 렌즈콩 단백질, 쇠고기 단백질, 또는 현미 단백질 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)으로부터 선택되거나 유래된 20개 초과 아미노산 잔기 길이의 펩티드(예를 들어, 단백질 보충제)를 포함하지 않거나, 펩티드가 존재하는 경우, 펩티드는 (건조 형태의) 조성물 내 아미노산 엔티티 또는 총 성분의 총 중량의 10 중량(wt.) 5 중량%, 1 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%: 미만으로 존재한다.

[0175] 일부 구현예에서, 조성물은 3 내지 19, 3 내지 18, 3 내지 16, 3 내지 15, 또는 3개 내지 10개의 상이한 아미노산 엔티티의 조합을 포함하고, 예를 들어, 조합 물은 (건조 형태의) 조성물 내 아미노산 엔티티 또는 총 성분의 총 중량%의 적어도 42 중량%, 75 중량%, 또는 90 중량%를 포함한다.

[0176] 일부 구현예에서, 디펩티드 또는 이의 염 또는 트리펩티드 또는 이의 염은 (건조 형태의) 조성물 내 아미노산 엔티티 또는 총 성분의 총 중량의 10 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.

[0177] 일부 구현예에서, (건조 형태의) 조성물 내 아미노산 엔티티 또는 총 성분의 총 그램 중 적어도 50%, 60%, 70%, 또는 그 이상은 (a) 내지 (c) 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)으로부터 유래된다.

[0178] 일부 구현예에서, (건조 형태의) 조성물 내 아미노산 엔티티 또는 총 성분으로부터의 칼로리 중 적어도 50%, 60%, 70%, 또는 그 이상은 (a) 내지 (c)에서의 아미노산 엔티티 중 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개로부터 유래된다.

[0179] 일부 구현예에서, EAA 엔티티 중 1, 2, 또는 3개는 방향족 아미노산(AAA)이 아니거나, AAA가 조성물에 존재하는 경우, AAA는, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다. 일부 구현예에서, AAA는 페닐알라닌 또는 티로신 중 하나 또는 둘 모두이다. 일부 구현예에서, 페닐알라닌은 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다. 일부 구현예에서, 티로신은 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.

[0180] 일부 구현예에서, 글루타민은 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어, (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.

[0181] 일부 구현예에서, 메티오닌은 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의

10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다. 일부 구현예에서, 프롤린은 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다. 일부 구현예에서, 트립토판은 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다. 일부 구현예에서, 메티오닌, 프롤린, 또는 트립토판 중 하나, 둘, 또는 셋은 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.

[0182] 일부 구현예에서, 아르기닌은 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다. 일부 구현예에서, 글리신은 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다. 일부 구현예에서, 아르기닌 및 글리신은 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.

[0183] 일부 구현예에서, 탄수화물(예를 들어, 텍스트로스, 말토크스트로스, 수크로스, 텍스트린, 프룩토스, 갈락토스, 글루코스, 글리코젠, 고과당 옥수수 시럽, 꿀, 이노시톨, 전화당, 락토스, 레볼로스, 말토스, 당밀, 사탕수수, 또는 자일로스 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 또는 18)은 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.

[0184] 일부 구현예에서, 비타민(예를 들어, 비타민 B1, 비타민 B2, 비타민 B3, 비타민 B6, 비타민 B12, 비타민 C, 또는 비타민 D 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 또는 일곱)은 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.

[0185] 일부 구현예에서, 나이트레이트 또는 나이트라이트 중 하나 또는 둘 모두는 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.

[0186] 일부 구현예에서, 4-하이드록시이소류신은 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.

[0187] 일부 구현예에서, 프로바이오틱(예를 들어, 바실러스(*Bacillus*) 프로바이오틱)은 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.

[0188] 일부 구현예에서, 페닐아세테이트는 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.

[0189] 일부 구현예에서, 아세틸-L-카르니틴은 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.

[0190] 일부 구현예에서, 젤라틴(예를 들어, 젤라틴 캡슐)은 조성물에 부재하거나, 존재하는 경우, 예를 들어 (건조 형태의) 조성물 총 중량의 10 중량%, 5 중량%, 1 중량%, 0.5 중량%, 0.1 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.001 중량%, 또는 그 이하 미만으로 존재한다.

[0191] **치료 방법**

[0192] 본 개시 내용은, 본원에 개시된 조성물(예를 들어, 활성 모이어티)의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 간 기능, 고암모니아혈증, 근육량, 또는 근육 기능 중 하나, 둘, 셋, 또는 그 이상(예를

들어, 모두)을 개선시키는 방법을 제공한다. 조성물은 대상체(예를 들어, 인간)에서 간 기능, 고암모니아혈증, 근육량, 또는 근육 기능 중 하나, 둘, 셋, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)을 개선하기 위해 본원에 기재된 투약 요법에 따라 투여될 수 있다.

[0193] 본 개시 내용은, 본원에 개시된 조성물(예를 들어, 활성 모이어티)의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 고암모니아혈증 또는 근육 쇠약 중 하나 또는 둘 모두를 동반하는 간 질환 또는 장애(예를 들어, 간경변, 예를 들어, 간경변성 근육감소증, 말기 간 질환, 간부전, 간성 뇌병증, 또는 이들의 조합)를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 조성물은 대상체(예를 들어, 인간)에서 고암모니아혈증 또는 근육 쇠약 중 하나 또는 둘 모두를 동반하는 간 질환 또는 장애를 치료하기 위해 본원에 기재된 투약 요법에 따라 투여될 수 있다.

[0194] 일부 구현예에서, 대상체는 고암모니아혈증 또는 근육 쇠약 중 하나 또는 둘 모두를 동반하는 간 질환 또는 장애(예를 들어, 간경변, 예를 들어, 간경변성 근육감소증, 말기 간 질환, 간부전, 간성 뇌병증, 또는 이들의 조합)로 진단되었다. 일부 구현예에서, 대상체는 고암모니아혈증 또는 근육 쇠약 중 하나 또는 둘 모두를 동반하는 간 질환 또는 장애로 진단되지 않았다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다. 일부 구현예에서, 대상체는 본원에 기재된 조성물을 이용한 사전 치료를 받지 않았다(예를 들어, 투약되지 않은 대상체).

[0195] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물(예를 들어, 활성 모이어티)은 대상체(예를 들어, 고암모니아혈증 또는 근육 쇠약 중 하나 또는 둘 모두를 동반하는 간 질환 또는 장애를 갖는 대상체)에서 간 기능, 고암모니아혈증, 근육량, 또는 근육 기능 중 하나, 둘, 셋, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)을 개선시키는 것에 있어서 의약으로 사용하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 조성물은 대상체에서 고암모니아혈증 또는 근육 쇠약 중 하나 또는 둘 모두를 동반하는 간 질환 또는 장애를 치료(예를 들어, 역전, 감소, 개선, 또는 예방)하는 의약으로 사용하기 위한 것이다.

[0196] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물(예를 들어, 활성 모이어티)은 대상체(예를 들어, 고암모니아혈증 또는 근육 쇠약 중 하나 또는 둘 모두를 동반하는 간 질환 또는 장애를 갖는 대상체)에서 간 기능, 고암모니아혈증, 근육량, 또는 근육 기능 중 하나, 둘, 셋, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)을 개선시키기 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 조성물(예를 들어, 활성 모이어티)은 대상체에서 고암모니아혈증 또는 근육 쇠약 중 하나 또는 둘 모두를 동반하는 간 질환 또는 장애를 치료(예를 들어, 역전, 감소, 개선, 또는 예방)하기 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 것이다.

[0197] 본원에 개시된 양태 또는 구현예 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 대상체는 근육 쇠약을 갖는다. 본원에 개시된 양태 또는 구현예 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 대상체는 고암모니아혈증을 갖는다.

[0198] 본원에 기재된 조성물(예를 들어, 활성 모이어티)로 치료될 수 있는 대상체는 간경변을 갖는 대상체를 포함한다. 일부 구현예에서, 간경변을 갖는 대상체는 간경변성 근육감소증, 말기 간 질환, 간부전, 간성 뇌병증, 또는 이들의 조합을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 간경변성 근육감소증을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 말기 간 질환을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 간부전을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 간성 뇌병증을 갖는다.

[0199] 일부 구현예에서, 대상체는 암모니아 수준 증가(예를 들어, 고암모니아혈증), 분지쇄 아미노산(BCAA) 수준 감소, 방향족 AA(AAA) 수준 증가, 이화작용 항진, 단백질 합성 감소(예를 들어, 근육 또는 간 조직 중 하나 또는 둘 모두에서, 예를 들어 분획합성율(FSR) 감소), 반응성 산소종(ROS) 증가, 동화 작용 감소, 또는 자가포식 증가(예를 들어, 간 질환 또는 장애가 없는 건강한 대상체 대비) 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)으로부터 선택되는 대사 증상을 갖는다. 일부 구현예에서, 암모니아, BCAA, 또는 AA 중 하나, 둘, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)의 수준은 대상체 유래의 혈장 샘플에서 측정된다. 일부 구현예에서, 하룻밤 금식은, 예를 들어 본원에 기재된 조성물(예를 들어, 탄수화물 보충제를 포함하는 조성물)을 이용한 치료 전에 대상체에서 이화작용을 악화시킨다. 일부 구현예에서, 방법은 대사 증상의 개선에 대해 대상체를 모니터링하는 것을 추가로 포함한다.

[0200] 일부 구현예에서, L-발린, L-류신, 또는 L-이소류신 중 하나, 둘, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)의 (예를 들어, 혈장 샘플에서의) 수준은, 예를 들어 본원에 기재된 조성물을 이용한 치료 전에, 대상체에서 (예를 들어, 간 질환 또는 장애가 없는 건강한 대상체 대비) 감소된다. 일 구현예에서, L-발린의 수준은 본원에 기재된 조성물을 이용한 치료 전에 대상체의 근육 조직에서 감소된다. 일 구현예에서, L-발린의 수준은 대상체의 사망률과 관련이 있다. 일 구현예에서, L-류신은 대상체에서 암모니아 해독(예를 들어, 근육 암모니아)을 위해 산화된다.

- [0201] 일부 구현예에서, L-히스티딘, L-리신, 또는 L-트레오닌 중 하나, 둘, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)의 (예를 들어, 혈장 샘플에서의) 수준은, 예를 들어 본원에 기재된 조성물을 이용한 치료 전에, 대상체에서 (예를 들어, 간 질환 또는 장애가 없는 건강한 대상체 대비) 감소된다. 일부 구현예에서, L-히스티딘, L-리신, 또는 L-트레오닌 중 하나, 둘, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)의 수준 감소는 대상체에서의 (예를 들어, 간 또는 근육 단백질 중 하나 또는 둘 모두) 단백질 합성의 감소를 초래한다.
- [0202] 일부 구현예에서, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 또는 글루타민 중 하나, 둘, 셋, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)의 (예를 들어, 혈장 샘플에서의) 수준은, 예를 들어 본원에 기재된 조성물을 이용한 치료 전에, 대상체에서 (예를 들어, 간 질환 또는 장애가 없는 건강한 대상체 대비) 증가된다. 일부 구현예에서, 티로신 또는 페닐알라닌 중 하나 또는 둘 모두의 수준은 대상체에서 사망률을 나타낸다. 일부 구현예에서, 글루타민 수준은 대상체에서 근육 암모니아 해독 또는 암모니아 생성 중 하나 또는 둘 모두의 결과로서 증가된다.
- [0203] 일부 구현예에서, 대상체는 근육 위축, 근섬유 면적 감소, 호흡 교환 감소, 에너지 결손, 골격근 질량 감소, 삶의 질 감소, 입원 빈도 증가, 간 이식 성공 감소, 또는 생존률 감소 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)으로부터 선택되는 신체 증상을 갖는다. 일부 구현예에서, 방법은 신체 증상의 개선에 대해 대상체를 모니터링하는 것을 추가로 포함한다.
- [0204] 일부 구현예에서, 기능적 척도는 대상체에서 (예를 들어, 간 질환 또는 장애가 없는 건강한 대상체 대비) 감소된다. 일부 구현예에서, 그립 강도 평가 척도, 체어 스탠드 평가 척도, 또는 균형 평가 척도 중 하나, 둘, 셋, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)은 대상체에서 감소된다. 일부 구현예에서, 대상체는 (예를 들어, 간 질환 또는 장애가 없는 건강한 대상체 대비) 증가된 차일드-푸(Childs-Pugh) 점수를 갖는다. 일부 구현예에서, 방법은 기능적 척도 또는 차일드-푸 점수 중 하나 또는 둘 모두의 개선에 대해 대상체를 모니터링하는 것을 추가로 포함한다.
- [0205] 일부 구현예에서, 방법은 고암모니아혈증, 복수 또는 복수와 관련된 합병증, 정맥류 출혈, 감염, 간성 뇌병증, 암모니아 독성, 간부전, 요소 합성 감소, 간 조직 염증, 섬유증, 간경변, 근육 쇠약, 근육 이화작용, 근육 위축, 저알부민혈증, 이화작용 항진, 영양 실조, 허약, 또는 응고병증 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)로부터 선택되는 증상의 개선에 대해 대상체를 모니터링하는 것을 추가로 포함한다.
- [0206] **대상체의 개선**
- [0207] 일부 구현예에서, 대상체는 조성물의 투여 후, 회복된 혈장 아미노산 프로파일(예를 들어, BCAA 수준 증가 및 AAA 수준 감소)을 나타낸다. 일부 구현예에서, 조성물은 대상체, 예를 들어 경도 내지 중등도의 간부전을 갖는 인간 대상체에서 피셔 비율(FR)(예를 들어, AAA 수준에 대한 BCAA 수준의 비율)을 증가시킬 수 있다. 일정 구현예에서, 대상체의 FR은 조성물의 투여 전에 4 +/- 20% 미만이다. 일정 구현예에서, 예를 들어 8일의 기간 동안, 조성물의 투여는, 실시예 1에 기재된 바와 같이, 예를 들어 대조군 대상체 대비, 대상체 피셔 비율의 4 +/- 20% 초과, 예를 들어 4.5 +/- 20% 또는 5 +/- 20%의 비율로의 증가를 초래한다. 일정 구현예에서, 예를 들어 8일의 기간 동안, 조성물의 투여는, 실시예 1에 기재된 바와 같이, 예를 들어 대조군 대상체 대비, 적어도 10%, 예를 들어 적어도 20%, 30%, 40%, 또는 그 이상의 대상체 FR의 증가를 초래한다.
- [0208] 일부 구현예에서, 조성물은 대상체, 예를 들어 경도 내지 중등도의 간부전을 갖는 인간 대상체에서 발린 대 페닐알라닌 비(VPR)를 증가시킬 수 있다. 일정 구현예에서, 대상체의 VPR은 조성물의 투여 전에 4 +/- 20% 미만이다. 일정 구현예에서, 예를 들어 8일의 기간 동안, 조성물의 투여는, 실시예 1에 기재된 바와 같이, 예를 들어, 대조군 대상체 대비, 대상체의 VPR의 4 +/- 20% 초과, 예를 들어 4.5 +/- 20%, 5 +/- 20%, 5.5 +/- 20%, 또는 6 +/- 20%의 비율로의 증가를 초래한다. 일정 구현예에서, 예를 들어 8일의 기간 동안, 조성물의 투여는 실시예 1에 기재된 바와 같이, 예를 들어 대조군 대상체 대비, 적어도 20%, 예를 들어 적어도 30%, 40%, 50%, 또는 그 이상의 대상체 VPR의 증가를 초래한다.
- [0209] 조성물의 투여는 대상체의 신체 조성의 개선을 초래할 수 있고, 예를 들어 대상체의 신체 조성이 더 지방제거된(lean) 표현형(예를 들어, 대조군 대상체 대비)으로 변화된다. 일부 구현예에서, 조성물은 대상체, 예를 들어 경도 내지 중등도의 간부전을 갖는 인간 대상체에서 체지방량을 증가시킬 수 있다. 일정 구현예에서, 예를 들어 8일의 기간 동안, 조성물의 투여는 실시예 1에 기재된 바와 같이, 예를 들어 대조군 대상체 대비, 적어도 1%, 예를 들어 적어도 1.25%, 1.5%, 1.75%, 또는 그 이상만큼의 대상체의 체지방량 증가를 초래한다.
- [0210] 조성물의 투여는 대상체의 간 허약 지수(LFI)의 개선을 초래할 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은 대상체, 예

를 들어 경도 내지 중등도의 간부전을 갖는 인간 대상체의 LFI를 감소시킬 수 있다. 일정 구현예에서, 예를 들어 8일의 기간 동안, 조성물의 투여는, 실시예 1에 기재된 바와 같이, 예를 들어, 대조군 대상체 대비, 적어도 50%, 예를 들어 적어도 60%, 70%, 80%, 또는 그 이상만큼의 대상체의 LFI 감소를 초래한다.

[0211] 조성물의 투여는 대상체(예를 들어, 간경변을 갖는 대상체)의 이소류신 농도의 개선(예를 들어, 증가)을 초래할 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은 대상체, 예를 들어 간경변을 갖는 대상체의 (예를 들어, 혈장 샘플에서의) 이소류신 농도를 증가시킬 수 있다. 일정 구현예에서, 예를 들어 20일의 기간 동안, 조성물의 투여는, 실시예 2에 기재된 바와 같이, 예를 들어 담관 결찰 모델에서, 예를 들어 조성물 투여 전 대비, 적어도 15%, 예를 들어 적어도 20%, 25%, 30%, 또는 그 이상만큼의 대상체의 (예를 들어, 혈장 샘플에서의) 이소류신 농도 증가를 초래한다.

[0212] 조성물의 투여는 대상체(예를 들어, 간경변을 갖는 대상체)의 류신 농도의 개선(예를 들어, 증가)을 초래할 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은 대상체, 예를 들어 간경변을 갖는 대상체의 (예를 들어, 혈장 샘플에서의) 류신 농도를 증가시킬 수 있다. 일정 구현예에서, 예를 들어 20일의 기간 동안, 조성물의 투여는, 실시예 2에 기재된 바와 같이, 예를 들어, 담관 결찰 모델에서, 예를 들어 조성물 투여 전 대비, 적어도 10%, 예를 들어 적어도 15%, 20%, 25%, 또는 그 이상만큼의 대상체의 (예를 들어, 혈장 샘플에서의) 류신 농도 증가를 초래한다.

[0213] 조성물의 투여는 대상체(예를 들어, 간경변을 갖는 대상체)의 발린 농도의 개선(예를 들어, 증가)을 초래할 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은 대상체, 예를 들어 간경변을 갖는 대상체의 (예를 들어, 혈장 샘플에서의) 발린 농도를 증가시킬 수 있다. 일정 구현예에서, 예를 들어 20일의 기간 동안, 조성물의 투여는, 실시예 2에 기재된 바와 같이, 예를 들어 담관 결찰 모델에서, 예를 들어 조성물 투여 전 대비, 적어도 3%, 예를 들어 적어도 5%, 7%, 10%, 또는 그 이상만큼의 대상체의 (예를 들어, 혈장 샘플에서의) 발린 농도 증가를 초래한다.

[0214] 조성물의 투여는 대상체, 예를 들어 간경변을 갖는 대상체에서 개선된 아미노산 대사를 초래할 수 있다. 일부 구현예에서, 오르니틴 아미노산 엔티티 또는 아스파르테이트 아미노산 엔티티 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 조성물의 투여는 실시예 3에 기재된 바와 같이, 예를 들어 담관 결찰 모델에서, 대상체, 예를 들어 간경변을 갖는 대상체에서의 류신 아미노산 엔티티, 이소류신 아미노산 엔티티, 또는 발린 아미노산 엔티티 중 1, 2, 또는 3개의 농도 개선(예를 들어, 유지)을 초래한다.

[0215] 조성물의 투여는 대상체, 예를 들어 간경변을 갖는 대상체에서 티로신 수준 감소를 초래할 수 있다. 일부 구현예에서, (예를 들어, 간경변이 없는 건강한 대상체 대비) 티로신 수준 증가는 대상체에서의 질환 중증도 또는 사망률 중 하나 또는 둘 모두를 나타낸다. 일부 구현예에서, 예를 들어 20일의 기간 동안 조성물의 투여는 실시예 4에 기재된 바와 같이, 예를 들어 단백질 합성 증가의 결과로서, 예를 들어 담관 결찰 모델에서, 대상체, 예를 들어 간경변을 갖는 대상체에서 티로신 수준 감소를 초래한다.

[0216] 조성물의 투여는 대상체, 예를 들어 간경변을 갖는 대상체에서 피셔 비율(예를 들어, 티로신 및 페닐알라닌에 대한 류신, 발린, 및 이소류신의 비율) 증가를 초래할 수 있다. 일부 구현예에서, (예를 들어, 간경변이 없는 건강한 대상체 대비) 티로신 또는 페닐알라닌 중 하나 또는 둘 모두의 수준 증가는 대상체에서의 사망률을 나타낸다. 일부 구현예에서, 예를 들어 20일의 기간 동안, 조성물의 투여는, 실시예 5에 기재된 바와 같이, 예를 들어 담관 결찰 모델에서, 대상체, 예를 들어 간경변을 갖는 대상체에서, 예를 들어 L-류신, L-이소류신, 및 L-발린 조합; L-류신, L-이소류신, L-발린, L-히스티딘, L-리신, 및 L-트레오닌 조합; 또는 L-오르니틴 및 L-아스파르테이트 조합을 포함하는 조성물을 투여받은 대상체 대비, 적어도 5% +/- 15, 예를 들어 적어도 10% +/- 15, 적어도 20% +/- 15, 또는 적어도 22% +/- 15의 피셔 비율 증가를 초래한다.

[0217] 예를 들어, 20일의 기간 동안, 조성물의 투여는 대상체, 예를 들어 간경변을 갖는 대상체에서 아스파르테이트 또는 글루타메이트 중 하나 또는 둘 모두의 수준 개선(예를 들어, 수준 감소 또는 유지)을 초래할 수 있다. 일부 구현예에서, (예를 들어, 간경변이 없는 건강한 대상체 대비) 아스파르테이트 또는 글루타메이트 중 하나 또는 둘 모두의 수준 증가는 대상체에서의 감소된 아미노산 대사 또는 감소된 아미노산 항상성 중 하나 또는 둘 모두를 나타낸다. 일부 구현예에서, 예를 들어 20일의 기간 동안 조성물의 투여는, 예를 들어 실시예 6에 기재된 바와 같이, 예를 들어 담관 결찰 모델에서, 대상체, 예를 들어 간경변을 갖는 대상체에서 아스파르테이트 수준 유지를 초래한다. 일부 구현예에서, 예를 들어 20일의 기간 동안 조성물의 투여는, 예를 들어 실시예 6에 기재된 바와 같이, 예를 들어 담관 결찰 모델에서, 대상체, 예를 들어 간경변을 갖는 대상체에서 글루타메이트 수준 감소를 초래한다.

[0218] 일부 구현예에서, BCAA(예를 들어, 류신, 발린, 또는 이소류신 중 1, 2개, 또는 그 이상(예를 들어, 모두))를

포함하는 조성물의 대상체로의 투여는 대상체에서의 단백질 합성 자극, 암모니아 해독(예를 들어, 근육 조직에서), 또는 피서 비율회복 중 1개, 2개, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)을 초래한다. 일부 구현예에서, EAA(예를 들어, 히스티딘, 리신, 및 트레오닌 중 1개, 2개, 또는 그 이상(예를 들어, 모두))를 포함하는 조성물의 대상체로의 투여는 대상체에서의 단백질 합성 증가(예를 들어, 근육 또는 간 조직 중 하나 또는 둘 모두에서)를 초래한다. 일부 구현예에서, UCAA(예를 들어, 오르니틴 및 아스파르테이트 중 1개 또는 2개)를 포함하는 조성물의 대상체로의 투여는 대상체에서의 암모니아 감소 또는 요소회로 자극 중 하나 또는 둘 모두를 초래한다.

[0219] 일부 구현예에서, 조성물의 투여는 대상체에서 고암모니아혈증, 복수 또는 복수와 관련된 합병증, 정맥류 출혈, 감염, 간성 뇌병증, 암모니아 독성, 간부전, 요소 합성 감소, 간 조직 염증, 섬유증, 간경변, 근육 쇠약, 근육 이화작용, 근육 위축, 저알부민혈증, 이화작용 항진, 영양 실조, 허약, 또는 응고병증 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)으로부터 선택되는 증상의 개선을 초래한다.

[0220] 일부 구현예에서, 조성물의 투여는 근육-의존성 암모니아 해독 또는 단백질 합성 중 하나 또는 둘 모두를 촉진하여 대상체에서 암모니아 수준 감소 또는 근육량 증가 중 하나 또는 둘 모두를 초래한다.

[0221] 일부 구현예에서, 조성물의 투여는 대상체가 (예를 들어, 조성물의 투여 전 대상체 대비) 암모니아 수준(예를 들어, 고암모니아혈증) 감소, 분지쇄 아미노산(BCAA) 수준 증가, 방향족 AA(AAA) 수준 감소, 이화작용 항진 감소, 또는 자가포식 감소 중 하나, 둘, 셋, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)을 나타내도록 초래한다.

[0222] 일부 구현예에서, 조성물의 투여는 대상체가 (예를 들어, 조성물의 투여 전 대상체 대비) 근육 위축 감소, 근섬유 면적 증가, 호흡 교환 증가, 에너지 증가, 골격근 질량 증가, 삶의 질 증가, 입원 빈도 감소, 간 이식 성공 증가, 또는 생존률 증가 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)을 나타내도록 초래한다.

[0223] 일부 구현예에서, 조성물의 투여는 대상체의 체중 또는 신체 조성 중 하나 또는 둘 모두의 개선을 초래하고, 예를 들어 대상체의 신체 조성은 (예를 들어, 조성물의 투여 전 대상체 대비) 더 지방제거된 표현형으로 변화된다. 일부 구현예에서, 조성물의 투여는 대상체가 (예를 들어, 조성물의 투여 전 대상체 대비) 그립 강도 평가 척도, 체어 스탠드 평가 척도, 또는 균형 평가 척도 중 하나, 둘, 셋, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)의 증가를 나타내도록 초래한다. 일부 구현예에서, 조성물의 투여는 대상체가 (예를 들어, 조성물의 투여 전 대상체 대비) 차일드-퓨 점수 감소를 나타내도록 초래한다.

[0224] 일부 구현예에서, 조성물의 투여는 대상체가 (예를 들어, 간 질환 또는 장애가 없는 건강한 대상체 대비) 암모니아 수준(예를 들어, 고암모니아혈증) 감소, BCAA 수준 증가, AAA 수준 감소, 이화작용 감소, 단백질 합성 증가(예를 들어, 근육 또는 간 조직 중 하나 또는 둘 모두에서의, 예를 들어 FSR 증가), ROS 감소, 이화작용 감소, 동화작용 증가, 또는 자가포식 감소 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)을 나타내도록 초래한다.

[0225] **투약 요법**

[0226] 조성물(예를 들어, 활성 모이어티)은 대상체, 예를 들어 간 질환 또는 장애 또는 근육 쇠약 중 하나 또는 둘 모두를 갖는 대상체에서 간 기능, 고암모니아혈증, 근육량, 또는 근육 기능 중 하나, 둘, 셋, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)을 개선시키기 위해 본원에 기재된 투약 요법에 따라 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, EAA(예를 들어, 히스티딘, 히스티딘 아미노산 엔터티, 및 트레오닌 중 1, 2, 또는 3개)는 대상체에서 AAA(예를 들어, 티로신 또는 페닐알라닌 중 하나 또는 둘 모두) 수준과 화학량을 달성하기 위한 용량으로 조성물에 포함된다. 일부 구현예에서, (예를 들어, 1일당 그램으로의) 조성물의 투약은 대상체에서 유리 아미노산의 근육 단백질로의 편입 또는 동화작용 증가 중 하나 또는 둘 모두를 초래한다.

[0227] 조성물은 매일 5 g +/- 20% g 내지 매일 100 g +/- 20% g, 예를 들어 매일 10 g +/- 20% g 내지 매일 75 g +/- 20% g의 용량으로 예를 들어 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주, 16주, 또는 그 이상의 치료 기간 동안 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은 매일 10 g +/- 20% g, 매일 15 g +/- 20% g, 매일 20 g +/- 20% g, 매일 25 +/- 20% g, 매일 30 +/- 20% g, 매일 35 +/- 20% g, 매일 40 +/- 20% g, 매일 41 +/- 20% g, 매일 42 +/- 20% g, 매일 43 +/- 20% g, 매일 44 +/- 20% g, 매일 45 +/- 20% g, 매일 46 +/- 20% g, 매일 47 +/- 20% g, 매일 48 +/- 20% g, 매일 49 +/- 20% g, 매일 50 +/- 20% g, 매일 55 +/- 20% g, 또는 매일 60 +/- 20% g의 투여량으로 투여된다. 일정 구현예에서, 조성물은 매일 44 +/- 20% g의 투여량으로 투여된다.

- [0228] 일부 구현예에서, 조성물은 식사와 함께 투여된다. 일부 구현예에서, 조성물은 식사 사이, 예를 들어 식사 전 또는 후에 투여된다. 일부 구현예에서, 조성물은 낮 동안 적어도 한 번 및 늦은 저녁 또는 취침 시간 전에 적어도 한 번 투여된다.
- [0229] 일부 구현예에서, 조성물은 단일 또는 다중 투약 요법으로, 대상체(예를 들어, 고암모니아혈증 또는 근육 쇠약 중 하나 또는 둘 모두를 동반하는 간 질환 또는 장애를 갖는 대상체)에게 제공될 수 있다. 일부 구현예에서, 용량은, 예를 들어 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 1일 5회, 1일 6회, 1일 7회, 또는 그 이상으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은 만성적으로, 예를 들어 30일 초과, 예를 들어 31일, 40일, 50일, 60일, 3개월, 6개월, 9개월, 1년, 2년, 또는 3년) 투여될 수 있다.
- [0230] 일부 구현예에서, 조성물은 환자가 깨어있는 동안 매시간, 2시간마다, 3시간마다, 4시간마다, 5시간마다, 6시간마다, 7시간마다, 8시간마다, 9시간마다, 10시간마다, 11시간마다, 11시간마다, 12시간마다, 13시간마다, 14시간마다, 또는 16시간마다 투여된다. 일 구현예에서, 조성물의 1회 용량은 늦은 저녁에 투여된다.
- [0231] 일부 구현예에서, 조성물은, 예를 들어 각각의 스틱형 포장에 본원에 기재된 조성물에 포함된 각각의 아미노산 엔티티의 양의 33.3% +/- 20%를 포함하는, 3개의 스틱형 포장을 포함한다. 일정 구현예에서, 3개의 스틱형 포장은 1일 3회 투여된다.
- [0232] 일부 구현예에서, 조성물은, 예를 들어 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 1일 5회, 또는 1일 6회(예를 들어, 1일 3회), 2 g +/- 20% 내지 60 g +/- 20% 총 아미노산 엔티티의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 조성물은, 예를 들어 1일 1회, 1일 2회, 또는 1일 3회(예를 들어, 1일 3회), 2 g +/- 20% 내지 10 g +/- 20%, 10 g +/- 20% 내지 40 g +/- 20%, 또는 40 g +/- 20% 내지 60 g +/- 20% 총 아미노산 엔티티의 용량으로 투여된다. 일정 구현예에서, 조성물은 1일 2회 10 g +/- 20% 내지 40 g +/- 20% 총 아미노산 엔티티, 예를 들어 1일 3회 10 g +/- 20%, 15 g +/- 20%, 20 g +/- 20%, 25 g +/- 20%, 30 g +/- 20%, 35 g +/- 20%, 또는 40 g +/- 20%(예를 들어, 15 g +/- 20%) 총 아미노산 엔티티의 용량으로 투여된다.
- [0233] 일부 구현예에서, 조성물은, 예를 들어 밤, 늦은 저녁, 또는 취침 시간 전에 투여될 때, 탄수화물 보충제와 함께 대상체에게 투여될 수 있다(표 6). 일부 구현예에서, 조성물은 늦은 저녁 또는 취침 시간 전에 투여될 때, 야간 투약을 위한 적어도 50 kcal, 적어도 100 kcal, 또는 적어도 200 kcal의 탄수화물 보충제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 탄수화물 보충제는 조성물과 함께 늦은 저녁에 30 g +/- 20% 내지 90 g +/- 20%(예를 들어, 55 g +/- 20%)의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 탄수화물 보충제는 다당류(예를 들어, 말토덱스트린(예를 들어, 50 +/- 20% g의 말토덱스트린)) 및 발효성 섬유 또는 프리바이오틱(예를 들어, 베타-글루칸(예를 들어, 2.5 +/- 20% g의 베타-글루칸) 또는 난소화성 전분(예를 들어, 2.5 +/- 20% g의 난소화성 전분) 중 하나 또는 둘 모두)을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 탄수화물 보충제는 분말 또는 액체 형태로 제공될 수 있고 대상체에게 (예를 들어, 밤에) 투여하기 위한 조성물과 혼합될 수 있다. 일부 구현예에서, 탄수화물 보충제를 동반하는 조성물의 투여는 대상체에서의 밤 동안의 동화작용 물질 대사를 지원한다.

표 6

조성물과 함께 투여하기 위한 예시적인 탄수화물 보충제.

성분	그램	Est kcal/g	Est kcal	조성물에서의 예시적인 기능
말토덱스트린	50	4	200	글루코스 및 칼로리 함량의 주요 공급원으로서의 다당류.
베타-글루칸	2.5	4	10	(말토덱스트린으로부터의) 글루코스 흡수를 늦추는 발효성 섬유/프리바이오틱은 추가의 칼로리 함량을 제공하고, 장내 미생물총의 회복적 변화를 촉진한다.
난소화성 전분	2.5	2	5	(말토덱스트린으로부터의) 글루코스 흡수를 늦추는 발효성 섬유/프리바이오틱은 추가의 칼로리 함량을 제공하고, 장내 미생물총의 회복적 변화를 촉진한다.
총 탄수화물/일	55			
예상 cal/일			215	

[0234]

[0235]

활성 모이어티 및 약학적 조성물의 생산

[0236]

본 개시내용은 전술한 본 발명의 조성물(예를 들어, 활성 모이어티)을 생산 또는 제조하는 방법을 특징으로 한다. 조성물을 제조하는 데 사용되는 아미노산 엔티티는 분산 및/또는 가용화를 돕기 위해 응집, 및/또는 인스턴트화될 수 있다.

[0237]

조성물은 다음의 공급원으로부터의 아미노산 엔티티를 사용하여 제조될 수 있거나, 또는 다른 공급원이 사용될 수 있다: 예를 들어, FUSI-BCAA™ 인스턴트화된 블렌드(2:1:1 중량비로 L-류신, L-이소류신 및 L-발린), 인스턴트화된 L-류신, 및 다른 산이 기업[Ajinomoto Co., Inc.]으로부터 입수될 수 있다. 제약 등급 아미노산 엔티티 원료는 약학적 아미노산 엔티티 제품의 제조에 사용될 수 있다. 식품(또는 보충제) 등급 아미노산 엔티티 원료는 식이 아미노산 엔티티 제품의 제조에 사용될 수 있다.

[0238]

본 개시내용의 조성물을 생산하기 위해, 다음의 일반적인 단계가 사용될 수 있다: 출발 물질(개별 아미노산 엔티티 및 부형제)이 블렌딩 유닛에서 블렌딩된 후, 블렌드 균일성 및 아미노산 엔티티 함량 검증, 및 블렌딩된 분말을 스틱형 포장 또는 다른 단위 투약 형태로 충전될 수 있다. 스틱형 포장 또는 다른 단위 투약 형태의 함량은 경구 투여에 사용할 때 물에 분산될 수 있다.

[0239]

원료, 예를 들어 제약 등급 아미노산 엔티티 및/또는 부형제를 조성물로 조합할 때, 오염물이 조성물에 존재할 수 있다. 조성물은 조성물이 실질적으로 오염물을 포함하지 않을 때(예를 들어, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0.1, 0.01, 또는 0.001%(w/w) 미만을 포함) 오염 수준에 대한 기준을 충족시킨다. 일부 구현예에서, 본원의 방법에 기재된 조성물은 오염물을 포함하지 않는다. 오염물로는 조성물 내에 의도적으로 존재하는 것이 아닌 임의의 물질(예를 들어, 제약 등급 아미노산 엔티티 및 부형제, 예를 들어 경구 투여 성분은 의도적으로 존재할 수 있음) 또는 조성물의 제품 품질 파라미터에 부정적인 영향을 미치는 임의의 물질(예를 들어, 대상체에서의 부작용, 효능 감소, 안정성/저장 수명 감소, 변색, 악취, 나쁜 맛, 나쁜 질감/구강촉감, 또는 조성물의 성분의 분리 증가)이 포함된다. 일부 구현예에서, 오염물로는 미생물, 엔도톡신, 금속, 또는 이들의 조합이 포함된다. 일부 구현예에서, 조성물의 각각의 몫의, 예를 들어 금속, 레시틴, 콜린, 엔도톡신, 미생물, 또는 다른 오염물(예를 들어, 원료 유래의 오염물)에 의한 오염 수준은 음식에서 허용되는 수준 미만이다.

[0240]

부형제

[0241]

본 개시내용의 아미노산 조성물은 하나 이상의 부형제와 배합되거나 제형화될 수 있다. 적합한 부형제의 비-제한적 예로는 미각촉진제, 향미제, 완충제, 보존제, 안정화제, 결합제, 압축제, 활택제, 분산 증강제, 봉해제, 향미제, 감미제, 및 착색제가 포함된다.

[0242]

일부 구현예에서, 부형제는 완충제를 포함한다. 적합한 완충제의 비-제한적인 예로는 시트르산, 소듐 시트레이

트, 마그네슘 카르보네이트, 마그네슘 바이카르보네이트, 칼슘 카르보네이트, 및 칼슘 바이카르보네이트가 포함된다.

- [0243] 일부 구현예에서, 부형제는 보존제를 포함한다. 적합한 보존제의 비-제한적 예로는 알파-토코페롤 및 아스코르베이트와 같은 산화방지제, 및 파라벤, 클로로부탄올, 및 페놀과 같은 항균제가 포함된다.
- [0244] 일부 구현예에서, 조성물은 부형제로서 결합제를 포함한다. 적합한 결합제의 비-제한적 예로는 전분, 전호화분 전분, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 폴리아크릴아미드, 폴리비닐옥소아졸리돈, 폴리비닐알코올, C12-C18 지방산 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리올, 당류, 올리고당류, 및 이들의 조합이 포함된다.
- [0245] 일부 구현예에서, 조성물은 부형제로서 활택제를 포함한다. 적합한 활택제의 비-제한적인 예로는 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 징크 스테아레이트, 수소화된 식물성 오일, 스테로텍스, 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트, 탈크, 폴리에틸렌글리콜, 소듐 벤조에이트, 소듐 라우릴 술페이트, 마그네슘 라우릴 술페이트, 및 경질 미네랄 오일이 포함된다.
- [0246] 일부 구현예에서, 조성물은 부형제로서 분산 증강제를 포함한다. 적합한 분산제의 비-제한적 예로는 전분, 알긴산, 폴리비닐피롤리돈, 구아 검, 카올린, 크산탄 검, 벤토나이트, 정제된 목재 셀룰로스, 소듐 전분 글리콜레이트, 이소 비정질 실리케이트, 및 높은 HLB 유화제 계면활성제로서의 미정질 셀룰로스가 포함된다.
- [0247] 일부 구현예에서, 조성물은 부형제로서 봉해제를 포함한다. 일부 구현예에서, 봉해제는 비-발포성 봉해제이다. 적합한 비-발포성 봉해제의 비-제한적 예로는 옥수수 전분, 감자 전분, 이의 전호화분 및 개질된 전분과 같은 전분, 감미료, 벤토나이트와 같은, 점토, 미정질 셀룰로스, 알기네이트, 소듐 전분 글리콜레이트, 한천, 구아, 로커스트 콩, 카라야, 페시틴, 및 트라가칸트와 같은 검이 포함된다. 일부 구현예에서, 봉해제는 발포성 봉해제이다. 적합한 발포성 봉해제의 비-제한적 예로는 시트르산과 조합된 소듐 바이카르보네이트, 및 타르타르산과 조합된 소듐 바이카르보네이트가 포함된다.
- [0248] 일부 구현예에서, 부형제는 향미제를 포함한다. 향미제는 합성 향미 오일 및 향미 향료; 천연 오일; 식물, 잎, 꽃, 및 열매 유래의 추출물; 및 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 향미제는 시나몬 오일; 윈터그린 오일; 페퍼민트 오일; 클로버 오일; 헤이 오일; 아니스 오일; 유칼립투스; 바닐라; 레몬 오일, 오렌지 오일, 포도 및 그레이프프루트 오일과 같은 시트러스 오일; 및 사과, 복숭아, 배, 딸기, 라스베리, 체리, 자두, 파인애플, 및 살구를 포함하는 열매 에센스로부터 선택된다.
- [0249] 일부 구현예에서, 부형제는 감미제를 포함한다. 적합한 감미제의 비-제한적인 예로는 글루코스(옥수수 시럽), 텍스트로스, 전화당, 프룩토스, 및 이들의 혼합물(담체로 사용되지 않을 때); 사카린 및 소듐 염과 같은 이의 다양한 염; 아스파르탐과 같은 디펩티드 감미제; 디하이드로찰콘 화합물, 글리시리진; 스테비아 레바우디아나 (Stevia Rebaudiana)(스테비오시드); 수크랄로스과 같은 수크로스의 클로로 유도체; 및 소르비톨, 만니톨, 실리톨과 같은 당 알콜 등이 포함된다. 수소화된 전분 가수분해물 및 합성 감미제 3,6-디하이드로-6-메틸-1,2,3-옥사티아진-4-온-2,2-디옥사이드, 구체적으로 포타슘 염(아세술팜-K), 및 이의 소듐 및 칼슘 염이 또한 고려된다.
- [0250] 일부 구현예에서, 조성물은 착색제를 포함한다. 적합한 착색제의 비-제한적인 예로는 식품, 약물 및 화장품 색상(FD&C), 약물 및 화장품 색상(D&C), 및 외용 약물 및 화장품 색상(Ext. D&C)이 포함된다. 착색제는 염료 또는 이의 상응하는레이크(lake)로 사용될 수 있다.
- [0251] 구체적인 부형제로는 시트르산, 레시틴(예를 들어, 알콜렉(Alcolec) F100), 감미제(예를 들어, 수크랄로스, 수크랄로스 미분화된 NF, 아세술팜 포타슘(예를 들어, Ace-K)), 분산 증강제(예를 들어, 크산탄 검(예를 들어, 티카산 래피드-3(Ticaxan Rapid-3))), 향미제(예를 들어, 바닐라 커스타드 #4306, 천연 오렌지 WONF #1326, 라인 865.0032U, 및 레몬 862.2169U), 쓴맛 차폐제(예를 들어, 936.2160U), 및 천연 또는 인공 착색제(예를 들어, FD&C 노랑 6): 중 하나 이상이 포함될 수 있다. 각각의 스틱형 포장에 대한 예시적인 성분 함량은 표 7에 나타나 있다.

표 7

각각의 스틱형 포장의 성분 함량.

성분	등급	기능	공급원; 코멘트
아미노산	USP	활성 약학적 성분 (API)	다양한 공급원; 비-인스턴트화된 형태(MFG 규모)
시트르산	USP	pH, 향미	스펙트럼 켈스(Spectrum Chems); f(부피)≤1.0% w/v
아세솔팜 K	NF	감미(빠른 개시)	스펙트럼 켈스; 목표 1 감미제
수크랄로스	NF	감미(느린 개시)	스펙트럼 켈스; WHO ADI≤15 mg/kg
레시틴(알콜렉 F100)	FCC	습윤제	아메리칸 레시틴 컴퍼니(American Lecithin Company)
크산탄 검	FCC	안정화제/증점제	TIC 검(TIC Gums); f(부피)≤0.5% w/v
바닐라 커스타드(인공)	GRAS	맛/향기	데이비드 마이클(David Michael); 황차페
오렌지(천연 및 WONF)	GRAS	1° 향미	데이비드 마이클; 시트러스 프로파일이 낮은 pH와 매칭
라임(천연 및 WONF)	GRAS	2° 향미	FONA; 단일 향미 공급자
레몬(천연 및 인공)	GRAS	2° 향미	FONA; 단일 향미 공급자
맛 조절제	GRAS	쓴맛 차폐	FONA; 낮은 부피에서 유용
FD&C 노랑 6 호	USP	착색	센시언트(Sensient); 향미 프로파일에 매칭

[0252]

[0253]

또 다른 구현예에서, 부형제는 시트르산, 감미제(예를 들어, 수크랄로스), 크산탄 검, 향기 체제(예를 들어, 바닐라 커스타드 #4036), 향미제(예를 들어, Nat 오렌지 WONF #1362), 및 착색제(예를 들어, FD&C 노랑 6)에 제한되고, 예를 들어 부형제는 레시틴을 특이적으로 제외한다(표 8).

표 8

각각의 스틱형 포장의 예시적인 함량.

성분	등급	기능
아미노산	USP	활성 약학적 성분(API)
시트르산	USP	pH, 향미
수크랄로스	NF	감미(느린 개시)
크산탄 검	FCC	안정화제/증점제
바닐라 커스타드(인공)	GRAS	향기
오렌지(천연+WONF)	GRAS	1° 향미
FD&C 노랑 6 호	USP	착색

[0254]

[0255]

식이 조성물

[0256]

아미노산 엔티터를 포함하는 조성물(예를 들어, 활성 모이어티)은, 예를 들어 의료용 식품, 기능성 식품, 또는 보충제로부터 선택되는 식이 조성물로 제형화되고 사용될 수 있다. 이러한 구현예에서, 원료 및 최종 제품은 식

품 제품의 기준을 충족시켜야 한다.

- [0257] 본원에 개시된 양태 및 구현예 중 임의의 것의 조성물은, 예를 들어 의료용 식품, 기능성 식품, 또는 보충제로부터 선택되는 식이 조성물로서 사용하기 위한 것일 수 있다. 일부 구현예에서, 식이 조성물은 조성물 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법에 사용하기 위한 것이다. 조성물은 대상체에서 간 기능, 고암모니아혈증, 근육량, 또는 근육 기능 중 하나, 둘, 셋, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)을 개선하기 위한 식이 조성물에 사용하기 위한 것일 수 있다.
- [0258] 일부 구현예에서, 식이 조성물은 의료용 식품, 기능성 식품, 또는 보충제로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 조성물은 본원에 기재된 조성물을 포함하는 영양 보충제, 식이 제제, 기능성 식품, 의료용 식품, 식품, 또는 음료의 형태이다. 일부 구현예에서, 대상체의 고암모니아혈증 또는 근육 쇠약 중 하나 또는 둘 모두를 동반하는 간 질환 또는 장애(예를 들어, 간경변, 예를 들어, 간경변성 근육감소증, 말기 간 질환, 간부전, 간성 뇌병증, 또는 이들의 조합)의 관리에 사용하기 위한 본원에 기재된 조성물을 포함하는 영양 보충제, 식이 제제, 기능성 식품, 의료용 식품, 식품, 또는 음료.
- [0259] 본 개시내용은 본원에 기재된 식이 조성물 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 고암모니아혈증, 복수 또는 복수와 관련된 합병증, 정맥류 출혈, 감염, 간성 뇌병증, 암모니아 독성, 간부전, 요소 합성 감소, 간 조직 염증, 섬유증, 간경변, 근육 쇠약, 근육 이화작용, 근육 위축, 저알부민혈증, 이화작용 항진, 영양 실조, 허약, 또는 응고병증 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 또는 그 이상(예를 들어, 모두)을 개선하는 방법을 특징으로 한다.
- [0260] 본 개시내용은 본원에 기재된 조성물 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 고암모니아혈증 또는 근육 쇠약 중 하나 또는 둘 모두를 동반하는 간 질환 또는 장애를 갖는 대상체에 영양적 지원 또는 보충을 제공하는 방법을 특징으로 한다.
- [0261] 본 개시내용은 본원에 기재된 조성물 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 고암모니아혈증 또는 근육 쇠약 중 하나 또는 둘 모두를 동반하는 간 질환 또는 장애의 관리를 돕는 영양적 지원 또는 보충을 제공하는 방법을 특징으로 한다.
- [0262] 일부 구현예에서, 대상체는 간경변을 갖는다.
- [0263] 일부 구현예에서, 대상체는 간경변성 근육감소증을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 간부전을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 말기 간 질환을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 간성 뇌병증을 갖는다.
- [0264] 조성물은 대상체(예를 들어, 고암모니아혈증 또는 근육 쇠약 중 하나 또는 둘 모두를 동반하는 간 질환 또는 장애가 없는 대상체)의 식이 관리 방법에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 고암모니아혈증 또는 근육 쇠약 중 하나 또는 둘 모두를 동반하는 간 질환 또는 장애를 갖지 않는다.
- [0265] **바이오마커**
- [0266] 본원에 개시된 방법 중 임의의 것의 조성물은 대상체, 예를 들어 고암모니아혈증 또는 근육 쇠약 중 하나 또는 둘 모두를 동반하는 간 질환 또는 장애(예를 들어, 간경변증, 예를 들어 간경변성 근육감소증, 말기 간 질환, 간부전, 간성 뇌병증, 또는 이들의 조합)를 갖는 대상체에게 투여하는 것의 효과성을 평가하거나 모니터링하는 것을 포함할 수 있다.
- [0267] 구현예에서, 대상체를 치료하는 것에 있어서의 조성물에 대한 효과성 값은 다음 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 10, 11, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)의 척도를 포함한다: a) AAA에 대한 BCAA의 비율(예를 들어, 피셔 비율), b) 암모니아 수준, c) 페닐알라닌 수준 대비 발린 수준, d) 알부민 수준(예를 들어, 식사-유도된 알부민), e) 미오스타틴 수준, f) mTOR 수준 또는 활성, g) 크레아티닌 수준, h) 빌리루빈 수준, i) 소변의 3-메틸히스티딘 수준, j) AMPK 수준, k) Gcn2 수준, 또는 l) 단백질 합성 수준.
- [0268] 본원에 개시된 방법 중 임의의 것의 일부 구현예에서, a) 내지 l) 중 하나 이상의 척도는 대상체로부터 획득된 샘플로부터 수득된다. 일부 구현예에서, 샘플은 혈액 샘플(예를 들어, 혈장 샘플), 간 샘플, 또는 근육 샘플로부터 선택된다.
- [0269] 일부 구현예에서, 대상체는 정의된 아미노산 성분을 포함하는 조성물을 받기 전, 받는 동안, 또는 받은 후에 평가된다.
- [0270] 일부 구현예에서, BCAA 및 AAA의 수준은 피셔 비율을 사용하여 결정된다.

[0271] 일부 구현예에서, 조성물의 투여는 a) AAA에 대한 BCAA 수준 증가(예를 들어, 피셔 비율 증가), b) 암모니아 수준 감소, c) 페닐알라닌 수준 대비 발린 수준 증가, d) 알부민 수준(예를 들어, 식사-유도된 알부민) 증가, e) 미오스타틴 수준 감소, f) mTOR 수준 또는 활성 증가, g) 크레아티닌 수준 감소, h) 빌리루빈 수준 감소, i) 소변의 3-메틸히스티딘 수준 감소, j) AMPK 수준 감소, k) Gcn2 수준 감소, 또는 l) 단백질 합성 수준 증가 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 10, 11, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)을 초래한다.

[0272] 일부 구현예에서, 조성물의 투여는 대상체의 혈액, 혈장, 또는 혈청 중 하나, 둘, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)에서의, 예를 들어 대상체 유래의 혈액, 혈장, 또는 혈청 샘플에서의 아미노산 엔티티(예를 들어, L-발린, L-류신, L-이소류신, L-히스티딘, L-리신, 또는 L-트레오닌의 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 또는 여섯) 증가를 초래한다.

[0273] 일부 구현예에서, 조성물의 투여는 24시간의 치료 기간 후(예를 들어, 48시간 또는 72시간 후) a) 내지 l) 중 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 10, 11, 또는 그 이상(예를 들어, 모두)의 개선을 초래한다.

[0274] 실시예

[0275] 하기 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위해 제시되나, 어떠한 방식으로든 그 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않으며, 해석되어서는 안된다.

[0276] 실시예 1: 아미노산 조성물을 이용한 간부전 대상체의 치료.

[0277] 본원에 기재된 연구는 경도 내지 중등도의 간부전을 갖는 대상체에게로의 아미노산을 포함하는 조성물의 투여를 특징으로 한다. 이 임상시험 전(pre-IND) 및 IRB 승인된 연구의 목표는, 투여 7일 및 14일 후, 아미노산 대사, 간 기능/건강, 및 암모니아 해독의 다양한 마커를 봄으로써 아미노산 조성물의 안전성 및 내약성뿐만 아니라 인간 생리학의 구조 및 기능에 미치는 이의 영향을 결정하는 것이었다. 조성물은, 1일당 3회 3개의 스틱형 포장으로 투여하기 위한(예를 들어, 1일당 총 약 44.1 g, 또는 1일당 약 14.7 g 3회), 스틱형 포장 당 약 0.8889 g의 L-류신, 약 0.4444 g의 L-이소류신, 약 0.8889 g의 L-발린, 약 0.4703 g의 L-리신 아세테이트(또는 약 0.3333 g의 L-리신), 약 0.3333 g의 L-히스티딘, 약 0.3333 g의 L-트레오닌, 및 약 1.6667 g의 L-오르니틴 L-아스파르테이트를 포함하였다. 스틱형 포장당 조성물 중 아미노산의 총량(그램)이 표 9에 나타나 있다.

표 9

개별 스틱형 포장 당 아미노산 조성물의 성분 그램(g).

아미노산 엔티티	총량(g)
L-류신	0.8889 g
L-이소류신	0.4444 g
L-발린	0.8889 g
L-리신 아세테이트	0.4703 g (0.3333 g L-리신)
L-히스티딘	0.3333 g
L-트레오닌	0.3333 g
L-오르니틴 L-아스파르테이트	1.6667 g

[0278]

[0279] 이 연구에서, 대상체는 14일 동안 매일 3회 아미노산 조성물을 투여받았다. 아미노산을 분말 형태로 제공하여 물 8 온스에 용해시켰다. 참가자들에게 14일 연구 기간 동안 아미노산 조성물을 제공하였다.

[0280] 본원에 기재된 연구는 파트 1 및 2를 포함하였다(도 2). 파트 1의 목적은 경도 내지 중등도의 간부전을 갖는 대상체가, 예를 들어 내인성 아미노산 수준과 관련하여, 표준 단백질 식사에 어떻게 반응했는지를 결정하는 것이었다. 의도된 안전성 평가의 일부로서, 이 단백질 식사에 대응하여 혈장 암모니아 수준을 평가하였다. 하룻밤 금식 후, 대상체의 활력 징후, 체중/조성, 핸드 그립 강도, 체어 스탠드, 및 균형 평가를 측정 한 후, 35 g의 단백질을 함유하는 표준화된 단백질 셰이크를 투여하기 전에, 기준선 채혈을 수행하였다. 단백질 식사 후 5시간

동안, 혈액 샘플을 특정 시점에서 수집하여 암모니아 및 혈장 아미노산을 측정하였다.

- [0281] 파트 2는 타고난 이력을 대조군으로 하여 2가지 상이한 양의 아미노산 조성물에 대한 2-기간 교차 설계(기간 당 15일에 걸쳐 투약)를 특징으로 한다. 파트 2 동안, 대상체에게 2가지의 상이한 양(각각 14일 동안의 기간 1 동안 14.7 g TID 및 기간 2 동안 4.9 TID)으로 매일 3회 아미노산 조성물을 투여하였다(도 2). 각각의 투여는 (섭취 전에 적어도 30 초 동안 혼합 또는 진탕함으로써) 8 온스 물로 혼합된 아미노산 조성물의 3개의 스틱형 포장으로 구성되었고, 대략 아침 식사 후 1 시간, 점심 식사 후 1시간, 및 저녁 식사 후 1시간 후에 1일당 3회 경구 투여하였다. 기간 2 동안, (섭취 전에 적어도 30 초 동안 혼합 또는 진탕함으로써) 4 온스 물로 혼합된 아미노산 조성물의 1개의 스틱형 포장으로 구성되었고, 대략 아침 식사 후 1시간, 점심 식사 후 1시간, 및 저녁 식사 후 1시간 후에 1일당 3회 경구 투여하였다.
- [0282] 기간 1에서, 파트 1의 대상체를 2개의 군으로 나누었다: 하나의 군은 14일 동안 아미노산 조성물 투여된 TID 14.7 g에 더하여 표준화된 취침 시간 간식(하나의 라라바(LARABAR)®)을 받았다. 제2 군은 14일 동안 아미노산 조성물 없이 표준화된 취침 시간 간식을 받았다. 14일까지의 씻김(washout) 후, 기간 1에서 아미노산 조성물 TID 14.7 g을 받았던 대상체는 기간 2에서 표준 취침 시간 간식만을 받았고, 기간 1에서 취침 시간 간식만을 받았던 대상체는 기간 2에서 아미노산 조성물 TID 4.9 g에 더하여 표준화된 취침 시간 간식을 받았다. 체중/조성, 핸드 그립 강도, 혈장 아미노산 수준, 혈청 총 단백질, 알부민, 총 알파-아미노 질소, 및 소변 요소 및 알파-아미노 질소를 결정하였다.
- [0283] 이 연구의 일차 결과 척도는 안전성 및 내약성이다. 이차 결과 척도는 아미노산 대사 및 간 기능과 관련된 바이오마커를 통하여 인간 생리학에 대한 영향을 평가하는 것이었다. 연구의 기준선(1일차), 8일차, 및 15일차에 평가를 수행하였다. 혈장의 아미노산 수준 및 혈청의 암모니아 수준은 임상 실험실에서 표준 분석 방법을 사용하여 측정하였다.
- [0284] 건조 체지방량은 1일차 및 15일차에 결정하였다. 건조 체지방량을 포함하는 신체 조성은, 세포 내 및 세포 외 신체수분, 지방제거된, 지방, 및 근육량을 측정하는, 인바디(InBody) 770 시스템을 사용하여 측정하였다.
- [0285] 간 허약 지수 성분(핸드 그립 강도, 체어 스탠드, 및 균형)을 1일차 및 15일차에 측정하였다. 보정된 손 악력계(Jamar)를 사용하여 완전 핸드 그립 강도의 측정을 하였다. 대상체는 그들의 주된 손을 사용하여 악력계를 쥐었다가 놓고, 테스트를 3회 반복하였다. 체어 스탠드 평가는 대상체가 팔을 사용하지 않고 의자에서 5회 서고 앉는 데에 걸리는 시간을 측정하였다. 균형은 각각의 자세에서 10초 동안 3개의 자세에서 테스트하였다. 각각의 자세에 대해, 대상체의 발이 올바른 자세를 취하고 대상체가 임의의 지지대를 놓았을 때 스텝위치를 게시하였다.
- [0286] *결과*
- [0287] 기간 1에서, 14.7 g의 아미노산 조성물 TID를 투여한 대상체는 8일차까지 피셔 비율(FR) 및 발린:페닐알라닌 비율(VPR)에서 확실한 40% 내지 50% 증가를 나타냈으며 이들 수준은 대조군에 비교하여 15일차에 유지되었다(도 3a 내지 도 3b). 아미노산 조성물이 14일 동안 씻겼을 때, 피셔 비율 및 VPR 비율 수준은 기준선으로 돌아왔다. 씻김 후, 기간 2에서, 14.7 g의 아미노산 조성물을 투여한 기간 1에서의 동일한 대상체를 대조군으로 교차시킬 때, 피셔 비율 및 VPR 비율의 증가는 관찰되지 않았다. 기간 1에서 대조군에 있었던 대상체는 기간 2에서 4.9 g의 아미노산 조성물 TID로 교차시킬 때, 고용량의 아미노산 조성물 군 대비 피셔 비율 또는 발린:페닐알라닌 비율의 최소 내지 전혀 없는 증가를 나타내었다. 아미노산 조성물 14.7 g을 투여한 군에 대해 15일차에 암모니아와 FR 또는 VPR 사이에 강한 음의 상관관계가 있었으며, 이는 근육 단백질 합성 동안의 암모니아 소모를 시사한다(도 4a 및 도 4b).
- [0288] 기간 1에서, 14.7 g의 아미노산 조성물 TID를 투여한 대상체는 대조군 대비 15일차에 건조 체지방량에서의 확실한 2% 변화 및 간 허약 지수(LFI)에서의 80%의 상대적 개선을 나타내었다(도 5a 내지 도 5b). 씻김 후, 기간 2에서, 14.7 g의 아미노산 조성물을 투여한 기간 1에서의 동일한 대상체를 대조군으로 교차시킬 때, 건조 체지방량의 증가 및 LFI의 감소는 관찰되지 않았다. 따라서, 아미노산 조성물의 투여가 중단되면, 체지방량 및 LFI의 개선은 유지되지 못하게 되는 것으로 보인다. 기간 1에서 대조군에 있었던 대상체는 기간 2에서 4.9 g의 아미노산 조성물 TID로 교차시킬 때, 고용량의 아미노산 조성물 군 대비 건조 체지방량의 최소 내지 전혀 없는 증가 및 LFI의 최소 내지 전혀 없는 감소를 나타내었다.
- [0289] 이들 연구 결과는 함께 이들 파라미터에 대한 아미노산 조성물의 확실한 약리학적 효과를 입증하며, 아미노산 조성물이 유리한 안전성 및 내약성 프로파일을 갖고 아미노산 대사, 간 기능/건강 개선, 및 암모니아 해독 개선

관련된 인체의 구조 및 기능에 대한 바이오마커에 영향을 미침을 시사한다.

[0290] 실시예 2: ODLIVHKT는 기초 BCAA 농도를 개선시킨다.

[0291] 분지쇄 아미노산의 기초 혈장 농도는 처리 1일차 및 20일차에 ODLIVHKT 또는 비교 구성요소를 이용하여 처리된 동물에서 측정한다.

[0292] 근거: 분지쇄 아미노산은 간경변 환자의 혈장에서 고갈되고 낮은 수준은 말기 간 질환에서의 생존률과 상관관계가 있다. BCAA 고갈은 근육 내 암모니아 해독을 위한 글루타메이트로의 이화작용이 간 부전에 기인한 질소 처리 실패의 결과이기 때문에 발생한다. 분지쇄 아미노산은 저알부민혈증의 간경변성 개인에서 알부민을 개선시키지만 간경변의 병리 생리학의 다른 양태에서는 효과적이지 않았다. 발린 수준은 간경변 사망률과 가장 높은 상관관계가 있다(Kinny-Koster 2015).

[0293] 방법: 8주령의 스프라그-다울리(Sprague-Dawley) 래트를 담즙 분비 중지-유도된 간경변의 잘 확립된 모델인 담관 결찰(BDL)에 적용한다. 담관 결찰 후 3주에 동물은 고암모니아혈증이었고, 교란된 혈장 아미노산 프로파일을 나타내었고, ODLIVHKT 또는 구성요소 처리군(처리군에 대해서 표 10 참고)을 이용한 처리를 20일 동안 BID 경구 투여로 개시하였다. 연구 동물에게 하룻밤 동안 임의 급식을 한 1일차 및 20일차에, 아미노산 조성물 투여 1시간 전에 음식을 제거하고 그 시점에 혈액을 채취하였다. 급속-냉동된 hepatin 처리된 혈장 샘플로부터 아미노산 농도를 측정하였다.

표 10

실시예 2 내지 5를 위한 BDL 처리군	
군	아미노산 조성물
1	비히클
2	LIV
3	LIVHKT
4	OD
5	ODLIVHKT

[0294]

[0295] 결과: ODLIVHKT 처리는 1일차와 비교하여 20일차에 기초 BCAA 수준의 증가를 초래한 반면 다른 처리군은 악화 또는 변화없음을 야기하였다(표 11). 비히클 처리된 동물은 1일차와 비교하여 20일차에 류신, 이소류신 및 발린의 기초 수준의 상당한 감소를 나타냈다(모든 p 값 < 0.1). 이소류신 수준은 LIV 및 LIVHKT 처리된 동물에 대해 처리 기간에 걸쳐 유의적으로 악화되고, OD 처리된 동물은 경미한 개선을 나타냈으며, ODLIVHKT 처리 동물은 이소류신 농도에서 가장 큰 증가를 나타냈다. 류신 수준은 LIV 및 LIVHKT 처리된 동물에 대해 1일차와 비교하여 20일차에 유의적으로 감소하였다. OD 처리된 동물은 류신 농도에서 변화를 나타내지 않은 반면, ODLIVHKT 동물은 유의성 쪽으로 기우는 기초 수준 증가를 나타냈다. 발린 수준은 LIV 및 LIVHKT 처리된 동물에서 1일차와 비교하여 20일차에 유의적으로 감소하였고 OD 처리된 동물은 감소하였으나 유의적이지 않다. ODLIVHKT는 1일차와 비교하여 20일차에 기초 발린 수준의 증가를 나타내는 유일한 처리군이다.

표 11

BDL 래트에서의 기초 BCAA 농도						
화합물	처리군	일	평균 혈장 농도 (uM)	혈장 농도 표준 편차	n	p-값 T-테스트 1 일차 대 20 일차
이소류신	1. 비히클	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	
류신	1. 비히클	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	
발린	1. 비히클	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	

[0296]

[0297] 실시예 3: 아미노산 조성물은 투여된 아미노산의 약동학적 특성에 영향을 미치고 연장된 처리는 아미노산 대사 개선을 초래한다.

[0298] ODLIVHKT 또는 구성요소 조성물의 약동학적 특성(최대 농도, CMAX)을 1일차 및 20일차에 측정하였다.

[0299] 타당성: 간경변 개체에서 아미노산 이화작용과 단백질 합성 사이의 균형은 붕괴된다(Muller et al., 1999; Tessari et al., 2003). 동화작용 자극에 대한 반응은 건강한 동물에 비해 감소하지만 투여된 아미노산의 맥락에 기초하여 특정 아미노산의 대사가 어떻게 영향을 받는지는 알려지지 않거나 인식되지 않았다(Tsien et al., 2015). 비록 LIV 및 LIVHKT가 BCAA 기초 수준의 악화를 예방할 수는 없었음에도 불구하고, ODLIVHKT 처리는 처리에 반응하여 수준을 증가시킬 수 있었지만(실시예 2), LIV 함유 조성물에 의해 BCAA 대사가 어떻게 영향을 받는지는 알려지지 않았다.

[0300] 방법: 8주령의 스프라그-다울리 래트를 담즙 분비 중지-유도된 간경변의 잘 확립된 모델인 담관 결찰(BDL)에 적용하였다. 담관 결찰 후 3주에, 동물은 고암모니아혈증이었고 교란된 혈장 아미노산 프로파일을 나타내었고, ODLIVHKT 또는 구성요소 처리군(처리군에 대해서 표 10 참고)을 이용한 처리를 20일 동안 BID 경구 투여로 개시하였다. 연구 동물에게 하룻밤 동안 임의 급식을 한 1일차 및 20일차에, 아미노산 조성물 투여 1시간 전에 음식을 제거하고 그 시점에 혈액을 채취하였다. 아미노산 조성물의 투여 전 및 그 후 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 및 4시간에 혈액을 다시 수집하였다. LC-MS 기반 방법론을 사용하여 급속-냉동된 헤파린 처리된 혈장 샘플로부터 기초 아미노산 농도를 평가하였다. LIV의 최대 농도는 4시간의 시간 경과에 걸쳐 측정한다.

[0301] 결과: 아미노산 투여에 반응한 LIV의 최대 농도는 비히클, LIV, 및 LIVHKT 처리된 동물에서 1일차와 비교하여 20일차에 감소하였다. OD 투여는 1일차와 비교하여 20일차에 LIV CMAX에서의 감소를 유지하거나 방지하였다. ODLIVHT는 20일차에 CMAX에서의 증가를 야기시키고, 아미노산 투여에 대한 반응을 개선하는 유일한 처리군이다. 중요하게는, 관찰된 최고 CMAX는 ODLIVHKT 처리군에서 20일차에 있었다(표 12).

표 12

아미노산 처리군의 고유한 약동학적 특성						
화합물	처리군	일	평균 C-Max(uM)	C-Max 표준 편차	n	p-값 T 테스트 1 일차 대 20 일차
이소류신	1. 비히클	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	
류신	1. 비히클	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	
발린	1. 비히클	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	1	668.28	61.14	5	0.059
		20	892.89	220.51	5	

[0302]

- [0303] 실시예 4: 아미노산 조성물은 간경변에서 사망률과 관련있는 간경변 동물의 기초 AA 프로파일 및 혈장 아미노산의 농도에 대한 질병 중증도 효과와 관련된 티로신 노출을 감소시킨다.
- [0304] ODLIVHKT 또는 구성요소 처리군을 이용한 처리에 반응하여, 간 기능 감소 및 간 질환에서의 사망률과 관련된 티로신의 제거를 측정하였다.
- [0305] 타당성: 말기 간 질환 환자는 간경변에서의 질병의 중증도 및 생존률과 상관관계 있는 혈장 아미노산 농도를 가지고 있다(Kinny-Koster et al., 2016). 방향족 아미노산은 간 환자에서 증가되고 전체 사망률과 상관관계가 있으며 간성 뇌병증을 촉진할 것으로 예측되었다(Soeters and Fischer et al., 1976). 티로신 내성은 간 질환에서 붕괴되고, 티로신 섭취로 환자는 금식 수준으로 돌아오는 데에 더 오래 걸린다(Levine and Conn, 1969).
- [0306] 방법: 8주령의 스프라그-다울리 래트를 담즙 분비 중지-유도된 간경변의 잘 확립된 모델인 담관 결찰(BDL)에 적용하였다. 담관 결찰 후 3주에, 동물은 고암모니아혈증이었고 교란된 혈장 아미노산 프로파일을 나타내었고, ODLIVHKT 또는 구성요소 처리군(처리군에 대해서 표 10 참고)을 이용한 처리를 20일 동안 BID 경구 투여로 개시하였다. 연구 동물에게 하룻밤 동안 임의 급식을 한 1일차 및 20일차에, 아미노산 조성물 투여 1시간 전에 음식을 제거하고 그 시점에 혈액을 채취하였다. 아미노산 조성물의 투여 전 및 그 후 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 및 4시간에 혈액을 다시 수집하였다. LC-MS 기반 방법론을 사용하여 급속-냉동된 hepatin 처리된 혈장 샘플로부터 기초 아미노산 농도를 평가하였다. 아미노산의 총 노출은 각각의 시점에서 기준선 농도를 뺀 후 4시간의 시간 경과 동안의 아미노산 농도의 곡선하면적(AUC)을 계산함으로써 측정하였다.
- [0307] 결과: 내인성 티로신 수준은 시간 경과에 걸쳐 계산된 AUC 값에 의해 표시된 바와 같이 아미노산 처리를 이용하여 감소하였다(표 13). 1일차에 모든 아미노산 조성물은 티로신 노출을 다소 동등한 수준으로 감소시키고, LIVHKT는 가장 큰 효과가 있었고 비히클 투여는 효과가 없었다. 1일차에 LIVHKT 처리된 동물에 대한 티로신의 최고 클리어런스는 LIV 조성물과 비교하여 단백질 합성을 위한 활용 증가와 일치하며, 다른 필수 아미노산의 첨가가 필요하지 않을 수 있음을 시사한다. 흥미롭게도, 티로신 노출을 감소시키는 아미노산의 능력은 20일의 치료 기간에 걸쳐 손상되었으며, 이는 질병의 진행 및 간 기능 악화와 일치한다. 그러나, ODLIVHKT 처리군은 1일차와 비교하여 개선을 나타낸 유일한 군이었고, 즉 ODLIVHKT 투여에 의한 티로신 노출 감소에 대한 효과는 1일차와 비교하여 20일차에 더 우수했으며, 이는 처리 기간이 아미노산 처리 및 대사를 개선시킴을 시사한다. 이는 모두 1일차와 비교하여 20일차에 티로신 처리를 악화시킨 LIV, LIVHKT, 및 OD와 대조적이다. 더욱이, ODLIVHKT는 비히클 처리군과 비교할 때 유의성쪽으로 기우는 반면, 다른 처리군은 차이를 나타내지 않는다.

표 13

아미노산 투여와 티로신 노출					
처리군	일	AUC 평균	AUC sd	n	P 값-이원분산분석 비히클 대비 20 일 차
1. 비히클	1	55.01	164.2	5	-
	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	

- [0308]
- [0309] 실시예 5: 아미노산 조성물은 간경변에서 피셔 비율을 개선시킨다.

- [0310] ODLIVHKT 또는 구성요소 처리군을 이용한 처리에 반응하여, FY에 대한 LIV의 비율인, 피셔 비율을 측정한다(표 10).
- [0311] 타당성: 간경변 환자는 간부전으로부터 기인한 붕괴되고 교란된 아미노산 대사로 인해 혈장 아미노산 프로파일 이 변경되었다. BCAA L, I, 및 V는 간경변에서 대단히 고갈되고 사망률을 예측한다. 한편, 방향족 아미노산 F 및 Y는 간 환자에서 풍부하고, 또한 사망률을 예측한다. 낮은 피셔 비율은 간 환자의 생존률 감소와 강한 상관 관계가 있다.
- [0312] 방법: 8주령의 스프라그-다울리 래트를, 담즙 분비 중지-유도된 간경변의 잘 확립된 모델인 담관 결찰(BDL)에 적용하였다. 담관 결찰 후 3주에, 동물은 고암모니아혈증이었고 교란된 혈장 아미노산 프로파일을 나타내었고, ODLIVHKT 또는 구성요소 처리군(처리군에 대해서 표 10 참고)을 이용한 처리를 20일 동안 BID 경구 투여로 개시 하였다. 연구 동물에게 하룻밤 동안 임의 급식을 한 1일차 및 20일차에, 아미노산 조성물 투여 1시간 전에 음식을 제거하고 그 시점에 혈액을 채취하였다. 급속-냉동된 해파린 처리된 혈장 샘플로부터 아미노산 농도를 측정 하였다.
- [0313] 결과: 치료 기간에 걸쳐, LIV 및 LIVHKT 처리 동물은 피셔 비율 점수가 25%보다 크게 악화되었다. OD 처리 동물 은 5% 만큼 악화되었다. ODLIVHKT 처리 동물은 아미노산 처리에 반응하여 피셔 비율 개선을 나타낸 유일한 군이 었으며 모든 구성요소 처리가 치료 기간에 걸쳐 악화시켰기 때문에 이는 놀라운 것이다. ODLIVHKT 처리 동물은 피셔 비율에서 20%보다 크게 개선되었다(표 14).

표 14

아미노산 처리와 피셔 비율					
군	일	피셔 비율 (평균)	피셔 비율 (sd)	n	피셔 비율 변화 %
1. 비히클	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	

- [0314]
- [0315] 실시예 6: 아미노산 조성물은 단시간 및 장기간의 치료로 투약된(아스파르테이트) 및 비-투약된(글루타메이트) 아미노산 둘 모두의 비-필수 아미노산(NEAA) 대사에 예상치 못하게 영향을 미치며, 이는 상이한 약력학적 특성을 시사한다.
- [0316] ODLIVHKT 처리 및 구성요소 비교군에 반응하여 NEAA(아스파르테이트 및 글루타메이트)의 혈장 농도를 측정하였다.
- [0317] 타당성: 간경변 환자는 아미노산 항상성이 붕괴되고 아미노산 섭취에 대해 조절 해제된 반응을 갖는다. 단백질 섭취는 이화작용 항진 및 동화작용 저항성으로 인해 간경변에서 증가된 암모니아 생산을 초래한다. 아스파르테이트는 요소 생산에서 질소 제공에 중요한 요소회로에서의 NEAA이다. 류신, 이소류신, 발린, 및 아스파르테이트에 대해 생성되는 글루타메이트는 글루타민을 생산하는 반응에서 골격근에서의 암모니아 수용체이다. 아스파르테이트 및 글루타메이트는 상이한 필수 아미노산으로부터 형성되고 이의 농도는 간 질환 환자의 대사 상태를 나타낸다.

[0318] 방법: 8주령의 스프라그-다울리 래트를 담즙 분비 중지-유도된 간경변의 잘 확립된 모델인 담관 결찰(BDL)에 적용하였다. 담관 결찰 후 3주에, 동물은 고암모니아혈증이었고 교란된 혈장 아미노산 프로파일을 나타내었다. 임의 급식을 한 동물에게 20일 동안 경구 위관영양으로 ODLIVHKT 또는 구성요소 처리군을 BID 처리하고 LC-MS 기술을 사용하여 5시간 처리 시간 경과에 걸쳐 수집된 급속-냉동된 헤파린 처리된 혈장으로부터 NEAA 농도를 측정함으로써 1일차 및 20일차에서의 PK 특성을 평가하였다. CMAX는 실시예 3에서와 같이 계산한다.

[0319] 결과: 1일차에, 비히클 처리는 기초 농도(20 uM, 데이터는 제시되지 않음) 대비 아스파르테이트의 CMAX에 영향을 미치지 않았다. LIV 및 LIVHKT는 비히클과 비교하여 아스파르테이트 수준에서의 유의한 하락을 초래하였다. OD는 1일차에 측정된 모든 군의 최고 농도로의 아스파르테이트 증가를 유도하였으며, 이는 동등한 양의 아스파르테이트가 투여됨에도 불구하고 ODLIVHKT가 더 작은 CMAX를 유도하기 때문에 흥미롭다. 20일차에, 아스파르테이트 고갈을 야기하는 LIV 또는 LIVHKT의 능력은 더 이상 관찰되지 않았다. OD 처리는 1일차와 비교하여 CMAX에서의 2 배 증가를 초래하였다. 놀랍게도, ODLIVHKT는 아스파르테이트의 기초 수준을 변경하지 않았고 CMAX에 대한 효과는 1일차와 비교하여 변화되지 않았다(표 15). 글루타메이트 수준은 1일차 또는 20일차에 비히클, LIV, 또는 LIVHKT에 의해 유의하게 영향받지 않았지만 OD 또는 ODLIVHKT를 이용한 처리는 글루타메이트 CMAX를 유의하게 유도하였다. OD 단독 처리는 계속해서 유의한 양의 글루타메이트를 유도하였음에도 불구하고, 놀랍게도, 20일 치료의 효과는 1일차와 비교하여 ODLIVHKT 처리군에서 글루타메이트 CMAX 저하를 초래하였다. 종합하면, 아미노산 처리에 의해 유도된 아스파르테이트 및 글루타메이트 수준은 아미노산 대사 및 항상성이 ODLIVHKT 처리군에서 상당히 변화되었음을 시사한다(표 15).

표 15

투약된 및 비-투약된 NEAA 구성요소의 약동학						
화합물	처리군	일	평균 C-Max(uM)	C-Max 표준편차	n	p-값 T-테스트 1 일차 대 20 일차
아스파르테이트	1. 비히클	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	
글루타메이트	1. 비히클	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	

[0320]

[0321] 실시예 7: 제공된 질소 로드에도 불구하고 간경변-유도된 고암모니아혈증에 대한 아미노산 조성물의 효과.

[0322] 다른 처리 대비 ODLIVHKT로 처리된 동물에서의 기초 암모니아 수준, 1일차 내지 20일차까지의 기초 수준 차등

(임의) 및 14일차에서의 안정된 기초 금식 수준(금식)을 측정할 것이다.

- [0323] 타당성: 간경변 환자에게는 고단백 식이가 권장되지만, 단백질 섭취는 혈장 아미노산 농도 증가를 초래한다 (Loza, 2014). 간경변 및 간문맥 고혈압은 혈장 암모니아 증가를 초래하고 이 둘 모두는 근육 쇠약을 가속화하고 간성 뇌병증을 유도한다(Dam et al., 2013). 혈장 암모니아 수준을 낮추는 것은 간경변 관련 합병증의 치료 및 관리에 있어 기본 전략이었다.
- [0324] 방법: 8주령의 스프라그-다울리 래트를 담즙 분비 중지-유도된 간경변의 잘 확립된 모델인 담관 결찰(BDL)에 적용할 것이다. 담관 결찰 후 3주에, 동물은 고암모니아혈증일 것이고 교란된 혈장 아미노산 프로파일을 나타낼 것이며, ODLIVHKT 또는 구성요소 처리군(표 10 참고)을 이용한 처리를 20일 동안 1일 2회 경구 투여로 개시할 것이다. 급속-냉동된 헤파린 처리된 혈장을 1일차(임의 금식), 14일차(금식) 및 20일차(임의 금식)에 수집할 것이고 플레이트 기반 분석(아브캠(Abcam) 카탈로그 번호 Ab83360)을 이용하여 제조사의 지시에 따라 암모니아를 측정할 것이다.
- [0325] 구성요소 처리와 비교하여 ODLIVHKT 처리된 동물에서의 암모니아 농도를 측정할 것이다.
- [0326] **실시예 8: 추가의 담관 결찰 실험(BDL 프로토콜 및 측정에 대한 포괄적 기재).**
- [0327] 담관 결찰된 래트는 간경변을 갖는 동물에서, 아미노산 항상성, 질병 병리 생리학, 질병 조직학, 및 기능적 결과의 마커를 포함하나 이에 제한되지 않는 약동학적 및 약력학적 특성에 대한 아미노산 조성물의 효과를 모델링하는 데 사용할 것이다.
- [0328] 타당성: 말기 간 질환은 모든 장기에 걸쳐 전신적인 결과를 갖는 간부전으로 인해 생기는 복잡한 병리 생리학을 초래한다. 간은 아미노산 항상성을 유지하기 위해 중요한 기관이기 때문에, 간 부전은 질병 중증도 및 사망률과 관련된 혈장 아미노산 농도의 조절 장애를 갖는다. 신체에서 단백질의 가장 큰 저장소로서, 골격근은 아미노산의 중요한 공급원이며, 간 공급원을 갖는 환자에서 극심한 쇠약이 관찰되고 골격근 질량은 간경변 환자의 사망률을 예측한다. 담관 결찰은 고암모니아혈증 및 혈장 아미노산의 조절 장애를 나타내는 담즙 분비 중지-유도된 간 질환의 잘-수용된 모델이다. BDL 래트에서 근육량 및 기능은 시간이 지남에 따라 악화된다. 따라서, BDL 래트는 간부전으로 인해 생기는 복잡한 병리 생리학을 이해하고 질병의 다-계통 효과 및 마커에 대한 다양한 개입의 결과를 조사하는 데에 유용한 전-임상 모델이다.
- [0329] 방법: 6주령의 래트를 담관의 한 부분을 단리, 결찰, 및 소작하는 수술 절차에 적용할 것이다. 수술-후 1주 내지 2주에 시작하여, 동물에게 1개월 동안 경구 위관영양으로 아미노산 조성물을 1일 2회 처리할 것이다(예를 들어, 표 10 및/또는 표 16에서와 같은 아미노산 조성물 처리).
- [0330] 아미노산 조성물의 약동학적 특성은 처리 기간의 시작, 중간, 및 종료 시에 급식된 및 금식 상태 둘 모두에서 평가할 것이다. 약동학적 분석은 아미노산 조성물 투여 전 및 0.25시간, 0.5시간, 1시간, 1.5시간, 2시간, 3시간, 및 4시간 후에 헤파린 튜브에 경정맥 유래 혈액을 수집함으로써 수행할 것이다. 혈장 아미노산 농도는 LC-MS 또는 동등한 방법으로 평가할 것이다. 추가로, 혈장은 암모니아 수준, 사이토카인 및 케모카인 수준(예를 들어, TNF, IL-6 등), 간 손상 마커(예를 들어, ALT, AST), 및 단백질(예를 들어, 전체, 알부민, 등)에 대해 분석할 것이다.
- [0331] 근육 기능은 표준 계량기를 사용하여 앞다리 및 뒷다리 그립 강도를 평가하고 치료 기간의 시작, 중간, 및 종료 시에 테스트함으로써 측정할 것이다. 연구 종료 시에, 뒷다리 근육을 수집하고, 무게를 측정하며, OCT 동결 배지에 포매할 것이다. 얇은 동결 절편(cryosection)을 제조하고, 헤마톡실린 및 에오신(H&E)으로 면역염색 또는 염색할 것이며, 절편에서 각각의 근육의 근섬유의 단면적을 정량함으로써 근육량을 평가할 것이다.
- [0332] 간 기능에 대한 영향은 연구의 종료 시에 간 전체를 수집하고, 무게를 측정하고, 특정 염을 10% 포르말린에 하룻밤 동안 고정시켜 파라핀 포매를 위해 준비함으로써 평가할 것이다. H&E 염색, 섬유증을 위한 염색(시리우스 레드), 염증, 및 다른 표준 측정 및 통상적인 평가를 수행할 것이다.
- [0333] 아미노산 항상성에 대한 영향은 표적 대사산물 프로파일링 및 표적화되지 않은 혈장, 간 및 근육의 대사체학을 사용하여 평가할 것이다. 연구의 시작, 중간, 및 종료 시에서의 혈장 수집은 질병 진행을 측정하기 위해 역할을 할 것이고 조직 분석은 다양한 아미노산 조성물로의 처리의 추가 결과를 결정하는 데 사용할 것이다.
- [0334] **실시예 9: 간경변-유도된 저알부민혈증에서의 간 알부민 생산에 대한 아미노산 조성물의 효과.**
- [0335] 간경변 개체의 프로파일과 일치하는 아미노산으로 구성된 배지를 알부민 생산에 미치는 영향에 대해 테스트하였

다. 알부민 생산에 대한 ODLIVHKT, 성분 및 비교군 조성물의 효과를 결정하였다.

[0336] 타당성: 혈장 아미노산 농도는 간경변 환자에서 붕괴되고 말기 간 질환에서 사망률을 예측한다(Kinny-Koster et al., 2016). 혈장 알부민 수준은 간 질환 중증도 및 영양 실조에 대한 차일드-퓨 점수에서 중요한 계량이며, 이는 간경변의 중요한 합병증인 저알부민혈증을 초래한다(Loza, 2014). BCAA(특히 LIVact)는 간경변에서 저알부민 혈증 치료를 위해 미국 외에서 승인되었다.

[0337] 방법: HepG2 간세포 암종 세포주의 C3A 유도체 클론(ATCC, CRL-10741)을 사용하여 간세포 알부민 생산을 증가시키는 ODLIVHKT의 능력을 평가하였다. 10% 우태아 혈청(Corning) 및 0.2% 프리모신(Primocin)(InVivoGen, San Diego, CA)으로 보충된 둘베코 변형된 이글 배지(Dulbecco's Modified Eagle Medium, DMEM, Corning)에서 96-웰 마이크로플레이트(Corning; 3903)에 0일차에 웰당 2.0e4 세포를 시딩하였고 37°C, 5% CO₂에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 1일차에, 세포 배지를 0.1% 열 불활성화된 우태아 혈청(HI-FBS, HyClone), 100 ug/mL 프리모신(InVivoGen)으로 보충된 아미노산 없는 DMEM(US Biologicals, Salem, MA)으로 교체하였고, 간경변 개체에서 관찰되는 양(Kakazu et al., 2013)과 일치하는 혈장 수준 대비 0.5X 농도로 보충된 아미노산 및 기초 배지 농도의 5X, 10X, 20X 및 40X로 정의된 아미노산 조성물의 용량 곡선을 세포에 첨가하였다(표 16 참고). 세포를 37°C, 5% CO₂에서 48 시간 동안 배양하고, 배지를 수집하고, 세포를 PBS에서 1x 세척하고, 4% 파라포름알데히드에서 고정하고, PBS에서 2x 세척하고, 제조사의 지시에 따라 핵을 호이스트(Hoechst) 33342(Life Technologies, H3570)로 염색한 후 PBS에서 2x 세척하였다. 배지 알부민 수준은 R&D 시스템의 인간 혈청 알부민을 위한 듀오셋 ELISA 디벨롭먼트 시스템(DuoSet ELISA Development System, R&D Systems, DY1455)으로 평가하였고 몰레큘라 디바이스(Molecular Devices) 이미지 익스프레스(Image Express) 고 함량 스크리닝(High Content Screening) 플랫폼 및 사전-설치된 핵 계수 분석 파이프라인을 이용하여 핵을 계수하였다. 알부민 수준은 세포 당 알부민 생산 비율을 유도하기 위해 전체 핵에 대해 정규화하였다.

[0338] 알부민 생산을 ODLIVHKT, 구성요소 및 비교군 처리된 세포에서 결정하였다. 결과: ODLIVHKT를 포함하는 조성물은 시험관내에서 간경변-유도된 저알부민혈증의 맥락에서 유의한 알부민 촉진 활성을 가졌다. 이것은 OD 및 HKT가 정도의 저해 활성을 가진 반면, ODHKT는 알부민 생산의 강력한 저해제라는 맥락에서 놀라운 관찰이다. 그러나, 함께 조합될 때 ODLIVHKT는 LIV 조합 단독보다 더 강력하고 유의한 알부민 생산 활성을 가졌다.

표 16

실시에 9 및 10 을 위한 처리군
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
주: l, D, H, K, T 는 용량으로 표시되는 수준으로 보여주고, L, V 는 용량으로 표시되는 것 2x 로 보여주고, O 는 D 에 동등한 수준으로 보여준다.

[0339]

표 17

간경변-유도된 저알부민혈증(실시에 9)						
처리군	용량	알부민/핵 (평균)	알부민/핵 (sd)	n	p-값 대조군 대비 (Rel to ctrl)	알부민에 대한 영향
L	5X	-0.087	0.532	6	0.704	영향없음
	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	촉진함
	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	저해함
	10X	-0.164	0.424	6	0.388	
	20X	-1.121	0.269	6	0.000	
	40X	독성				
LIVHKT	5X	0.031	0.628	6	0.907	영향없음
	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	촉진함
	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	저해함
	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	영향없음
	10X	-0.074	0.310	6	0.583	
	20X	-0.177	0.340	6	0.258	
	40X	독성				
ODHKT	5X	-0.112	0.411	6	0.535	저해함
	10X	-0.193	0.277	6	0.149	
	20X	-0.621	0.341	6	0.007	
	40X	-1.781	0.803	6	0.003	

[0340]

ODLIVHKT	5X	0.188	0.470	6	0.372	촉진함
	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	촉진함(저용량)
	10X	0.828	0.473	6	0.008	
	20X	0.117	0.312	6	0.400	저해함(고용량)
	40X	-1.023	0.245	6	0.000	
OLIV	5X	-0.088	0.145	6	0.197	촉진함
	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	촉진함
	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	촉진함
	10X	0.333	0.288	6	0.037	
	20X	0.597	0.259	6	0.002	
	40X	0.178	0.322	6	0.235	

[0341]

[0342]

실시예 10: OLIV는 근모세포 융합에서의 TNF-유도된 결손을 개선한다.

[0343]

타당성: 간경변 및 수반되는 근육 쇠약(간경변성 근육감소증, CS)을 갖는 환자는 말기 간 질환과 관련된 동반질병 및 합병증에 특히 걸리기 쉽다. 간경변에서의 근육 쇠약은 다인성이고 복잡하나 염증, 혈장 아미노산 이용 가능성 변경, 고암모니아혈증, 및 미오스타틴 발현에 의해 추진된다. TNF알파는 미오스타틴 발현을 추진하고 단백질 합성을 저해하며, 이 둘 모두는 중요한 병리학 CS이다(Qiu et al., 2013).

[0344]

방법: 실험은 미오스크린(MYOSCREEN)TM 플랫폼(CYTOO, France)을 사용하여 수행하였다. 간략하게, 미오스크린TM은 실질적인 줄무늬 및 낮은 형태학적 변이성을 갖는 고도로 성숙한 일차 인간 근관을 확립하는 마이크로패터닝(micropatterning) 및 정의된 마이크로환경 기반의 독점 기술이다. 건강한 인간 공여자의 골격근으로부터 유래된 일차 세포는 분화되어 인간 근육 조직을 매우 연상시키는 근관(다핵 다핵질)을 형성한다. 미오스크린TM은 근관 면적, 융합 지수, 및 전체 핵을 포함하여 근육 생리학과 관련된 다수의 표현형을 조사하는 완전 자동화된 플랫폼이다.

[0345]

0일차에 건강한 사람 공여자 유래의 확장된 일차 근모세포를 37°C에서 24 시간 동안 웰당 10,000개 세포로 시딩하였다. 1일차에, 세포를 0.1% 말 혈청을 포함하고 간경변 배지에 4X, 10X, 20X, 및 30X의 농도로 지시된 아미노산 조합(표 16)을 함유하는 DMEM에 기초한 분화 배지에서 또는 양성 대조군으로서 IGF-1(150 ng/mL)과 함께 사이투(Cytoo)의 지시/프로토콜에 따라 인큐베이션하였다. 중요하게는, 처리군은 PBS에서 제조하였고 대조군을 포함한 모든 웰의 최종 농도는 10% PBS였다. 2일차에 0.1% 말 혈청 및 위축 유도제 TNF알파(10 ng/mL)를 함유하는 간경변 혈장 비율(Kakazu et al., 2013)의 아미노산 0.5X를 포함하는 DMEM에 기초한 간경변 배지로 세포를 전환하고 다시 1일차 및 표 16에 따라 처리하였다. 6일차에 세포를 실온에서 30 분 동안 5% 포르말린으로 고정시켰다. 고정된 세포를 근관 염색을 위해 트로포닌 T에 대한 일차 항체로 면역 염색 및 핵에 대해 Hoechst 염료 처리하였다. 이미지 획득은 오페레타(Operetta) 고 함량 이미징 시스템을 사용하여 10x 배율에서 수행하였고 분석은 아카펠라(Acapella) 고 함량 이미징 시스템(Perkin Elmer, CYTOO) 상에서 독점 및 전용 알고리즘을 사용하여 수행하였다.

[0346]

결과: 5가지의 아미노산 조성물이 TNF에 반응하여 위축을 촉진했다: HKT, LIVHKTFMW, ODHKT, ODLIVHKTFMW, DLIVHKTFMW. 위축 촉진 조성물은 필수 아미노산 H, K, T, F, M, W를 함유하였다. 중요하게는 HKT의 위축 유도 활성은 최고 용량 수준에서만 관찰되었고 이 효과는 ODLIV와 조합되어 이 출원의 초점인 ODLIVHKT 조성물을 포함할 때 개선되었다. 더욱이, FMW 역시 존재할 때 EAA의 위축 촉진 활성은 ODLIV로 유지되었으며 이는 아미노산

조성물로부터 MFW를 제외하는 것에 대한 더 강력한 근거로 작용한다. 흥미롭게도, 하나의 조성물만이 TNF 알파, OLIV에 의해 유도된 위축을 유의하게 감소시킬 수 있었다. 이 관찰에 따라, OLIV를 함유하는 조합은 아스파르테이트(D)가 존재할 때(예를 들어, ODLIV) 위축 분석에서 더 나쁘게 작동했다. 이들 관찰은 높은 수준의 OLIV가 위축을 감소시키고 고용량에서 HKT 활성의 위축-유도 활성을 예방할 수 있음을 시사한다. 이들 관찰로부터 최대한 효과적인 조합을 형성하기 위해 더 낮은 수준의 필수 아미노산이 더 높은 수준의 OLIV와 조합되어야 하는 것으로 결론내렸다.

표 18

TNF 유도된 근관 위축(실시예 10)									
처리군	용량	N	융합지수			근관 면적			위축에 대한 영향
			평균	sd	p 값 대조군 대비	평균	sd	p 값 대조군 대비	
L	30X	3	0.092	0.004	ns	4579.231	34.450	ns	영향 없음
	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	영향 없음
	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	촉진함
	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	영향 없음
	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	촉진함
	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	영향 없음
	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	영향 없음
	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	촉진함
	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	

[0347]

ODLIVHKT	30X	3	0.063	0.011	ns	3631.053	334.554	ns	영향 없음
	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	**	촉진함
	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	감소시킴
	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	영향 없음
	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	**	촉진함
	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 값은 대조군 상태와 비교한 일원배치 분산분석에 의해 생성됨									
*p< .05									
**p< .01									
***p< .001									

[0348]

[0349] **요약**

[0350] 아미노산의 약동학적 프로파일과 조합된 시험관내 모델 시스템(간세포 및 근관)에서의 결과는 조합을 설계할 때 용량, 잠재적 상호작용, 및 표적 조직을 고려하는 것의 중요성을 강조하였다.

[0351] 오르니틴 및 아스파르테이트의 경우, 오르니틴은 간(실시에 2 내지 6 및 9) 및 근육 모델 시스템(실시에 10) 둘 모두에 유리한 반면 아스파르테이트는 간 모델(실시에 2 내지 6 및 9)에만 유리하다. 이 맥락에서 말초 조직에 대한 D 노출을 최소화하는 ODLIVHKT의 놀라운 PK 프로파일은 매우 관련성이 있다. BDL 및 건강한 래트 및 경도 간부전을 갖는 인간의 약동학(PK) 결과는 ODLIVHKT 조성물이 0의 노출을 유지하면서 D의 전체적인 말초 노출을 감소시킨다는 것을 입증한다. ODLIVHKT는 경구 투약으로 투여되기 때문에, 여기에서 간문맥 순환은 더 높은 수준의 D를 함유하고 근육 조직에 대한 노출을 제한하면서도 간에 대한 원하는 노출을 달성해야함이 예측된다. 등가 용량의 OD 단독의 투여는 혈장 D의 대략 4배 증가를 초래하는 반면 조성물 ODLIVHKT의 일부로서 등가 용량은 2배 미만 증가를 초래한다.

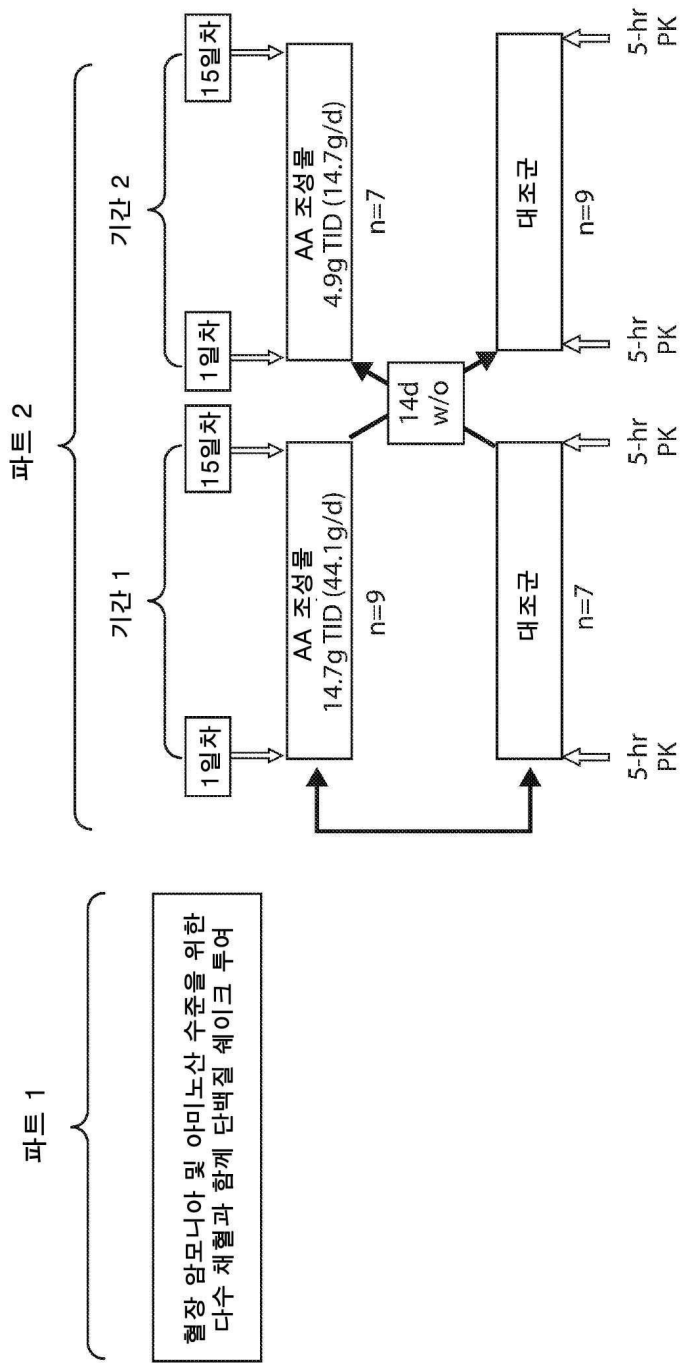
[0352] HKT의 경우, 고용량의 HKT를 함유하는 조성물은 근관 위축 및 간 알부민 생산 분석 둘 모두에서 더 나쁘게 작동했다. 고용량의 ODLIV와 조합되면 HKT의 부정적인 영향이 감소된다. 필수 아미노산 HKT는 단백질 합성, ODLIVHKT의 원하는 PD 반응을 지원하기 위해 필요하기 때문에, 이들 아미노산은 효능을 달성하고 부정적인 영향을 최소화하기 위해 ODLIV보다 낮은 비율로 투약되어야 한다.

[0353] 따라서, ODLIV는 HKT보다 더 높은 양으로 조성물에 포함되어야 한다. 즉, HKT는 ODLIV보다 더 낮은 비율로 투약되어야 한다. 조성물은 H, K 및/또는 T보다 ODLIV를 더 많이 포함해야 한다. 예를 들어, 조성물은 약 2:1 ODLIV 대 HKT, 또는 적어도 50% 내지 66% ODLIV 및 많아야 20% 내지 33% HKT를 포함할 수 있다.

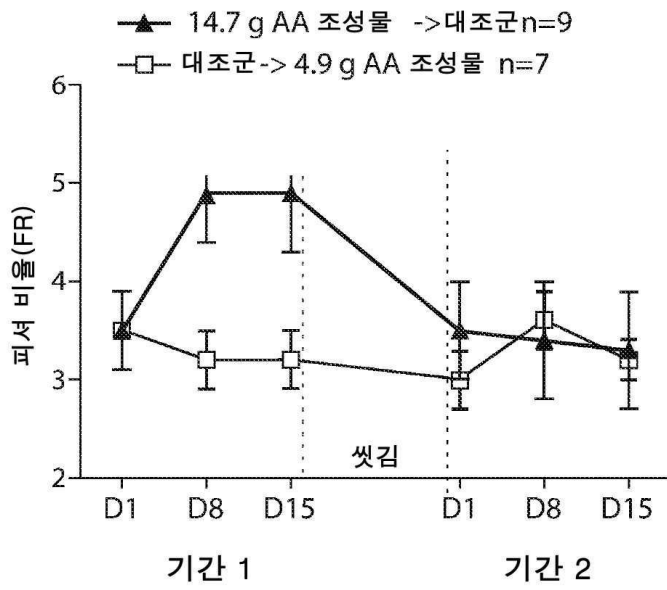
[0354] 본 발명이 바람직한 구현예 및 다양한 교대의 구현예를 참조하여 구체적으로 나타나고 설명되었으나, 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않으면서 형태 및 세부 사항의 다양한 변화가 이루어질 수 있음이 이해될 것이다.

[0355] 본 명세서의 본문 내에서 인용된 모든 참고 문헌, 등록된 특허 및 특허 출원은, 모든 목적을 위해, 그 전문이 본원에 참조로서 포함된다.

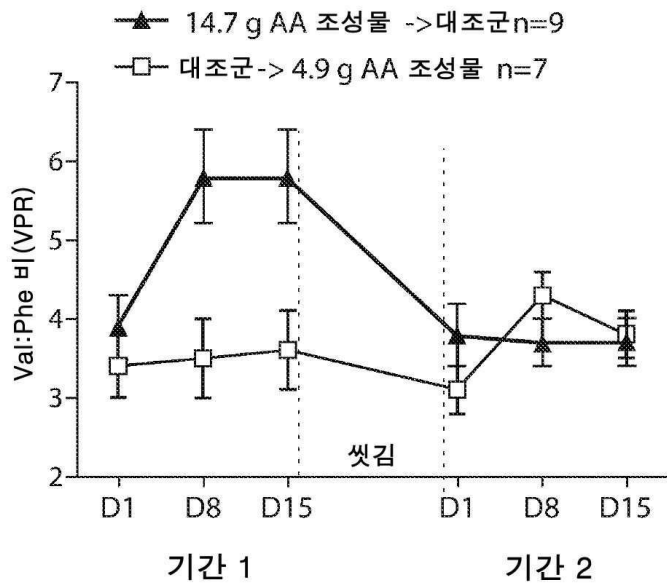
도면2



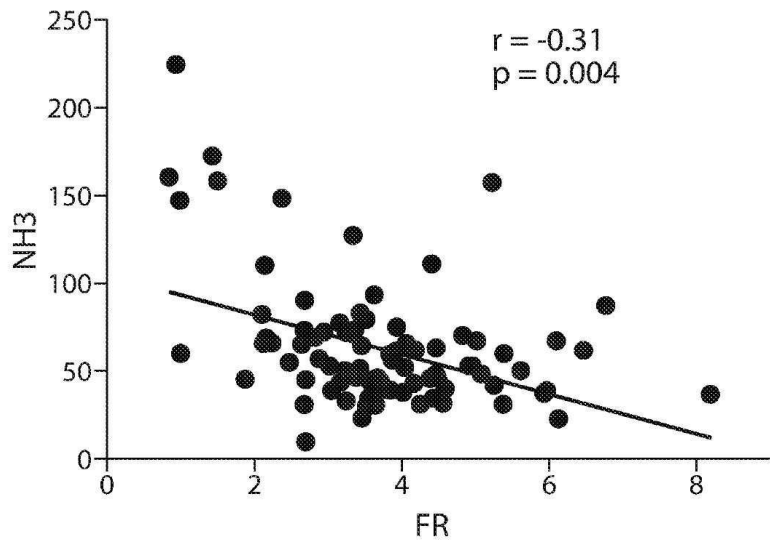
도면3a



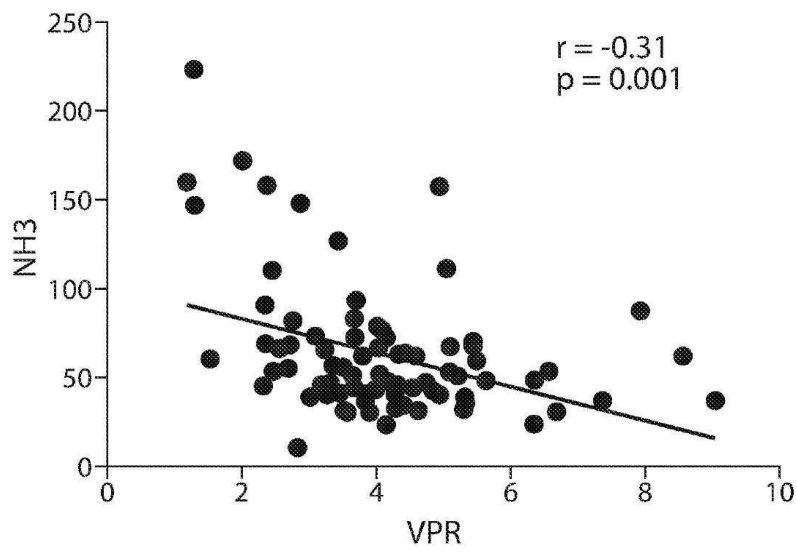
도면3b



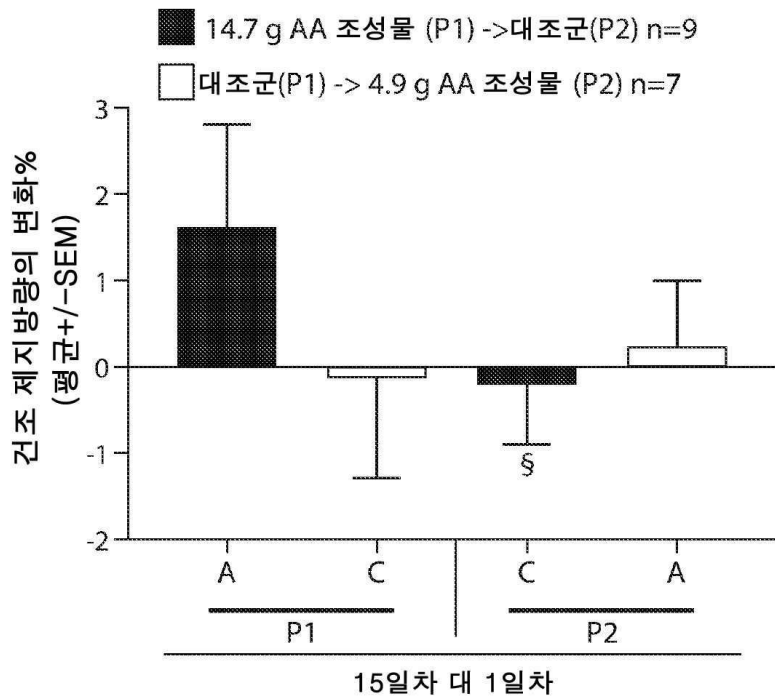
도면4a



도면4b



도면5a



도면5b

