(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 114699397 B
(45)授权公告日 2025.01.21

(21)申请号 202210300837.2

(22)申请日 2016.09.27

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114699397 A

(43)申请公布日 2022.07.05

(30)优先权数据
62/233,695 2015.09.28 US

(62)分案原申请数据
201680069481.9 2016.09.27

(73)专利权人 APR应用制药研究股份公司
地址 瑞士巴莱尔纳

(72)发明人 A·雷纳 G·雷纳

(74)专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285
专利代理师 熊小琴 张广育

(51)Int.Cl.
A61K 31/198(2006.01)
A61K 31/195(2006.01)
A61K 31/4172(2006.01)
A61K 31/401(2006.01)
A61K 31/405(2006.01)
A61K 31/205(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61K 9/16(2006.01)
A61K 9/20(2006.01)
A61K 9/50(2006.01)
A61K 9/51(2006.01)
A61P 3/02(2006.01)
A23L 33/175(2016.01)

(56)对比文件
CN 102781260 A,2012.11.14
CN 103068374 A,2013.04.24

审查员 于柯

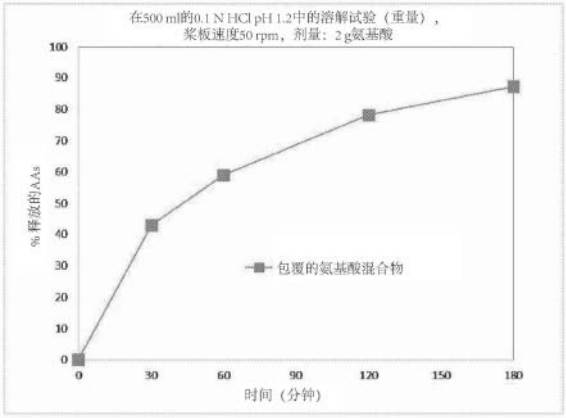
权利要求书2页 说明书62页 附图13页

(54)发明名称

修饰释放口服给药的氨基酸制剂

(57)摘要

提供了修饰释的氨基酸的方法和制剂用于治疗或管理由受损的氨基酸代谢限定的疾病,所述制剂具有改进的药物动力学、代谢和利用。



CN 114699397 B

1.一种修饰释放的氨基酸制剂,所述制剂包含多种修饰释放的颗粒和多种包含酪氨酸的颗粒,

所述修饰释放的颗粒包含:

a)与氨基酸组分混合的藻酸钠粘合剂,所述氨基酸组分包含至少15种选自以下的氨基酸:2.0重量份至12.0重量份的L-丙氨酸,

3.0重量份至10.5重量份的L-精氨酸,5.0重量份至10.5重量份的L-天冬氨酸,1.5重量份至4.0重量份的L-胱氨酸,7.0重量份至25.0重量份的L-谷氨酸+L-谷氨酰胺,3.5重量份至15.0重量份的甘氨酸,2.0重量份至6.5重量份的L-组氨酸,2.0重量份至8.5重量份的L-异亮氨酸,8.0重量份至15.0重量份的L-亮氨酸,4.5重量份至10.5重量份的L-赖氨酸,1.0重量份至3.0重量份的L-甲硫氨酸,4.0重量份至7.5重量份的L-苯丙氨酸,3.5重量份至15.0重量份的L-脯氨酸,2.0重量份至8.5重量份的L-丝氨酸,4.0重量份至7.5重量份的L-苏氨酸,1.0重量份至4.0重量份的L-色氨酸,2.5重量份至10.0重量份的L-缬氨酸,0.0重量份至0.2重量份的L-肉碱和0.05重量份至1重量份的牛磺酸;

b)包覆所述修饰释放的颗粒的乙基纤维素包衣;并且

其中,

所述制剂包含2g修饰释放的颗粒,并且所述制剂在<711>USP 39NF 34,搅拌桨装置中,在37℃,在500mL的0.1N盐酸中,桨板速度50rpm进行的溶解试验中,在30分钟内释放所述制剂中的不超过70%的氨基酸;

而且其中L-酪氨酸以2.5重量份至14.0重量份的量存在于制剂中。

2.根据权利要求1所述的修饰释放的氨基酸制剂,其中所述修饰释放的颗粒包含1重量%至15重量%乙基纤维素,基于氨基酸的重量计。

3.根据权利要求2所述的修饰释放的氨基酸制剂,其中所述制剂还包含一种或多种选自维生素、矿物质和碳水化合物的成分。

4.根据权利要求2所述的修饰释放的氨基酸制剂,其中所述制剂还包含一种或多种选自胆碱、肌醇、维生素A、维生素D、维生素E、维生素K、维生素C、硫胺素、核黄素、烟碱酸、维生素B6、叶酸、维生素B12、生物素、泛酸、钾、钙、镁、铁、锌、铜、锰、硒、铬、钼、碘、钠、硫、磷、二十二碳六烯酸、二十碳五烯酸、花生四烯酸和叶黄素的成分。

5.根据权利要求2所述的修饰释放的氨基酸制剂,其中所述制剂还包含一种或多种选自乳糖、蔗糖、右旋糖、山梨糖醇、果糖和纤维素粉末的填充剂。

6.根据权利要求2所述的修饰释放的氨基酸制剂,其中所述制剂还包含一种或多种选自微晶纤维素、淀粉、交联聚维酮、甘醇酸淀粉钠和交联羧甲基纤维素钠的崩解剂。

7.根据权利要求2所述的修饰释放的氨基酸制剂,其中所述制剂还包含至少一种助滑剂和润滑剂。

8.根据权利要求7所述的修饰释放的氨基酸制剂,其中助滑剂或润滑剂选自:滑石、玉米淀粉、二氧化硅、月桂基硫酸钠、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸钠、硬脂酸、硬脂富马酸钠、氢化棉籽油、滑石、蜡、鲸蜡醇、甘油硬脂酸酯、甘油棕榈酸酯、甘油山嵛酸酯、氢化植物油和硬脂醇。

9.根据权利要求2所述的修饰释放的氨基酸制剂,其中所述制剂还包含选自以下的掩味剂:纤维素羟丙基醚(HPC);低取代的羟丙基醚(L-HPC);纤维素羟丙基甲基醚(HPMC);甲

基纤维素聚合物;乙基纤维素(EC);聚乙烯醇(PVA);羟乙基纤维素;羧甲基纤维素和羧甲基纤维素(CMC)的盐;聚乙烯醇和聚乙二醇共聚物;单甘油酸酯、三甘油酸酯、聚乙二醇、改性的食物淀粉、丙烯酸聚合物以及丙烯酸聚合物与纤维素醚的混合物;乙酸纤维素酞酸酯;HPMC和硬脂酸的混合物、环糊精以及上述任意物质的混合物。

10.根据权利要求2所述的修饰释放的氨基酸制剂,其中所述制剂还包含选自以下的调味剂:阿拉伯胶糖浆、乙酰磺胺酸钾、阿力糖、茴香、苹果、阿斯巴甜、香蕉、巴伐利亚奶油、莓果、黑醋栗、奶油糖、柠檬酸钙、樟脑、焦糖、樱桃、樱桃奶油、巧克力、肉桂、泡泡糖、柑橘、柑橘甜酒、柑橘奶油、棉花糖、可可、可乐、冷樱桃、冷柑橘、甜精、甜精、右旋糖、尤加利、丁香油酚、果糖、水果酒、姜、洋甘草糖浆、葡萄、葡萄柚、蜂蜜、异麦芽酮糖醇、柠檬、莱姆、柠檬奶油、麦芽酚、甘露糖醇、枫糖、棉花软糖、薄荷醇、薄荷奶油、混合莓果、新橙皮苷二氢查耳酮、纽甜、橙子、梨、桃、薄荷、薄荷奶油、覆盆子、麦根沙士、兰姆酒、糖精、黄樟素、山梨糖醇、荷兰薄荷、荷兰薄荷奶油、草莓、草莓奶油、甜菊、蔗糖素、蔗糖、糖精钠、糖精、阿斯巴甜、纽甜、乙酰磺胺酸钾、甘露醇、塔林糖、木糖醇、三氯蔗糖、山梨醇、瑞士奶油、塔格糖、橘子、非洲竹芋甜素、图图果霜、香草、胡桃、西瓜、野生樱桃、冬青、木糖醇,及其组合。

11.根据权利要求1所述的修饰释放的氨基酸制剂,其中修饰释放的颗粒的氨基酸组分必需包含L-丙氨酸、L-精氨酸、L-天冬氨酸、L-胱氨酸、L-谷氨酰胺、甘氨酸、L-组氨酸、L-异亮氨酸、L-亮氨酸、L-赖氨酸、L-甲硫氨酸、L-脯氨酸、L-丝氨酸、L-苏氨酸、L-色氨酸、L-缬氨酸、L-肉碱和牛磺酸。

12.根据权利要求1所述的修饰释放的氨基酸制剂,其中修饰释放的颗粒的氨基酸组分包含L-丙氨酸、L-精氨酸、L-天冬氨酸、L-胱氨酸、L-谷氨酰胺、甘氨酸、L-组氨酸、L-异亮氨酸、L-亮氨酸、L-赖氨酸、L-甲硫氨酸、L-脯氨酸、L-丝氨酸、L-苏氨酸、L-色氨酸、L-缬氨酸、L-肉碱和牛磺酸。

13.根据权利要求1所述的修饰释放的氨基酸制剂,其中修饰释放的颗粒的氨基酸组分包含L-丙氨酸、L-精氨酸、L-天冬氨酸、L-胱氨酸、L-谷氨酰胺、甘氨酸、L-谷氨酸、L-组氨酸、L-异亮氨酸、L-亮氨酸、L-赖氨酸、L-甲硫氨酸、L-脯氨酸、L-丝氨酸、L-苏氨酸、L-色氨酸、L-缬氨酸、L-肉碱和牛磺酸。

修饰释放口服给药的氨基酸制剂

[0001] 本申请是2016年9月27日提交的申请号为PCT/IB2016/055773、发明名称为“修饰释放口服给药的氨基酸制剂”的国际申请的分案申请,所述国际申请于2018年5月28日进入中国国家阶段,其申请号为201680069481.9。

发明领域

[0002] 本发明涉及氨基酸的口服给药的制剂和剂型,其具有改进的剂量准确性、改进的适口性和改进的药物动力学,用于最佳治疗效果。

背景技术

[0003] 氨基酸是人体合成蛋白质中的必需构成部分,主要衍生自膳食蛋白质来源。人体使用19种不同L-构型氨基酸以合成蛋白质。这些氨基酸的某些被称为“必需氨基酸”,因为身体不能独立地合成它们。其它氨基酸不是“必需”,因为身体能够合成它们。

[0004] 膳食蛋白质消化成氨基酸开始于胃中,借助于胃蛋白酶原、胃蛋白酶和盐酸的组合活性生成寡肽。从胃通过幽门转运后,消化在十二指肠中继续,在十二指肠中胆汁分泌、碳酸氢盐和胰脏酶的组合活性能产生独立的氨基酸。Montgomery R等人1988;Baracos,2004。依据对于氨基酸具有特异性的立体定向的主动运输过程,释放的氨基酸随后从小肠吸收进入门静脉。氨基酸分泌进入肠是伴随机制。二肽和三肽也可从小肠吸收,但它们最后也在肠上皮细胞中水解成氨基酸。这些过程很大程度上是pH依赖的。当摄取食物时,胃分泌盐酸且pH降低至约2。作为碱性胆汁分泌的结果,经过幽门瓣后,pH逐渐从4增加至约7。缓冲系统运作以防止pH值大于约7.5-7.8。

[0005] 消化膳食蛋白质需要的时间为在胃排空阶段中耗费的时间和在小肠中水解需要的时间的总和。两种过程需要的时间都可根据食物摄取、蛋白质摄取、疾病和伴随的药物治疗而变化,以食物摄取为最常见的决定因素。Amidon等人1995报导在高脂肪餐后约3.5小时的胃排空时间,在一般餐后约1.5小时的胃排空时间和在250mL水后约10至20分钟的胃排空时间。Keohane等人1985报导在小肠中水解氨基酸需要的时间,平均为约3小时,并且该时间对个别蛋白质和氨基酸是变化的。该水解在胃排空后,在通过幽门瓣转运后,立即开始发生,并在小肠第一段(即空肠)中持续数小时。

[0006] 氨基酸通常作为对膳食的补充品给予以促进蛋白质合成,特别是旨在增加肌肉质量的地方。也给予特别调配的氨基酸的组合以支持具有特殊膳食摄取限制和需求的个体的营养健康。例如,在苯丙酮尿症中,身体由于缺少必需酶而不能代谢苯丙氨酸为酪氨酸。苯丙氨酸反而分解成数种有毒的副产物。Montgomery等人1988;Waisbren等人2007。

[0007] 苯丙氨酸是一种正常通过苯丙氨酸羟化酶代谢成酪氨酸的必需氨基酸。在苯丙酮尿症中该酶是缺失的或未正常运作的,且苯丙氨酸脱羧基为各种不同的化合物,所述化合物中的三种是有毒的:苯基丙酮酸盐、苯基乳酸盐和苯基乙酸盐。由于该代谢抑制,在使用膳食提供所述氨基酸酪氨酸(因为其是不可或缺的)的同时,苯丙氨酸的膳食摄入必须减少。Ney D.M等人2014;Dioguardi,2011;Waisbren等人2007。

[0008] 对苯丙酮尿症的一种有效的管理策略包括省略苯丙氨酸但补充酪氨酸的特别调配的氨基酸制剂。由于苯丙氨酸不能从大多数膳食蛋白质来源中移除,因此这些氨基酸补充品通常会代替完全从膳食中排除的膳食蛋白质。Vliet Van D等人2014。然而,这些患者也可使用小心控制的含有非常少的苯丙氨酸的蛋白质膳食治疗。Gropper S.S等人1991。

[0009] 为苯丙酮尿症的管理出售的氨基酸制剂的实例包括以Antifen™、Nutricia XP2™(Maxamaid)和Milupa PKU2™(Secunda)出售的制剂。Nutricia XP2™和Milupa PKU2™也包含维生素和矿物质。下表A给出这些产品的制剂,以每种制剂中约100g氨基酸计,省略维生素和矿物质含量。

[0010] 表A

[0011]

	Antifen™ [1]	Nutricia XP2™ [2]	Milupa PKU2™ [3]
组分	g	g	g
丙氨酸	7.60	4.05	4.03
精氨酸	7.83	7.20	3.32

[0012]

天冬氨酸	11.30	6.70	9.48
胱氨酸	1.17	2.66	2.25
谷氨酸	-------	-------	19.92
谷氨酰胺	12.50	4.94	-------
甘氨酸	4.80	6.35	2.25
组氨酸	2.73	4.11	2.25
异亮氨酸	3.23	6.35	5.69
亮氨酸	7.20	10.86	9.37
赖氨酸	8.19	7.37	6.64
甲硫氨酸	2.14	1.73	2.25
脯氨酸	4.89	7.70	9.01
丝氨酸	8.10	4.66	4.98
牛磺酸	0.25	1.17	-------
苏氨酸	3.80	5.33	4.51
色氨酸	1.25	2.14	1.66
酪氨酸	7.50	9.64	5.57
缬氨酸	5.40	6.97	6.64
肉碱	0.11	0.06	0.18

[0013] [1]http://www.dmfmetabolic.it/wp-content/uploads/2013/10/AntifenIntegrale.pdf

[0014] [2]http://www.nutricia.it/prodotti/xp2-maxamaid/

[0015] [3]http://www.nutricia.it/prodotti/pku-2-secunda/

[0016] 使用相同的策略以提供所有必需氨基酸和非必需氨基酸但省略身体不能代谢的氨基酸,制造和给予特别调配的氨基酸制剂的其它情况,包括酪氨酸血症、亮氨酸过多症、

甲基丙二酸血症、高胱氨酸尿症、高甘氨酸血症、异戊酸血症、丙酸血症和戊二酸血症(II、IIA或IIB型)。

[0017] 由于氨基酸的快速吸收,强加更高的膳食酸负载,游离氨基酸可能比天然出现的蛋白质呈现许多缺点,特别是在给予更高剂量时。

[0018] 此外,有些商业氨基酸制剂的口味和气味不佳,这使得它们对很多人定期摄取极其困难,特别是婴儿和儿童。此外,这些制剂在摄取时立即释放,造成比蛋白质摄取时非常不同的吸收方式。

[0019] 本发明的一个目的是当游离氨基酸摄取并超过身体的代谢能力时限制引起的氨基酸的分解代谢。

[0020] 本发明的另一目的是改良在口服摄取时氨基酸制剂的口味。

[0021] 本发明的又一目的是提供不需要复水的可直接食用的独特的氨基酸剂型。

[0022] 本发明的再一目的是提供更接近拟似蛋白质在口服摄取时的吸收方式的具有修饰释放性质的氨基酸制剂。

发明内容

[0023] 已开发出克服前述缺点的修饰释放的氨基酸制剂。所述制剂更加适口且,最重要的是,拟似来自天然衍生食物来源的氨基酸的释放概况。特别是,所述制剂使用修饰氨基酸自所述制剂的释放以拟似自天然出现的蛋白质的氨基酸的释放速率的释放延迟机制。

[0024] 在至今进行的有限的试验中,已证明数种个别氨基酸和氨基酸的组合,当修饰以达到特定的体外释放标准时,在血浆氨基酸浓度上比可比较的游离氨基酸制剂具有统计上优异的改良。因此,在第一个主要实施方案中,本发明提供一种包含一种或多种修饰释放的氨基酸的口服给予的氨基酸制剂,其中包含2g修饰释放的氨基酸的所述制剂在<711>USP 39NF 34,搅拌桨装置中,在37℃,在450或500mL的0.1N盐酸(pH 1.2)中,桨板速度50rpm进行的溶解试验中,在30分钟内释放不超过x%的修饰释放的氨基酸,其中x%为90%、80%、70%、60%、50%或甚至40%。

[0025] 在动物体内生物利用度研究中,已意外地发现异亮氨酸、亮氨酸、酪氨酸和缬氨酸,当如本文所述经修饰以释放时,在血液中始终具有显著小于可比较的游离氨基酸制剂产生的最高浓度的最高浓度。因此,在第二个主要实施方案中,本发明提供一种包含选自精氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、酪氨酸和缬氨酸的修饰释放的氨基酸的口服给予的氨基酸制剂,其中包含2g修饰释放的氨基酸的所述制剂在<711>USP 39NF 34,搅拌桨装置中,在37℃,在450或500mL的0.1N盐酸(pH 1.2)中,桨板速度50rpm进行的溶解试验中,在30分钟内释放不超过x%的修饰释放的氨基酸,其中x%为90%、80%、70%、60%、50%或甚至40%。

[0026] 另一主要实施方案涉及特别的氨基酸组——支链氨基酸——并意外的发现支链氨基酸(以集合计),当如本文所述经修饰以释放时,产生比可比较的游离氨基酸制剂产生的C_{max}和$C_{终点}$显著较低的C_{max}和显著较高的$C_{终点}$。因此,在另一主要实施方案中,本发明提供一种包含一种或多种修饰释放的支链氨基酸的口服给予的氨基酸制剂,其中包含2g修饰释放的支链氨基酸的所述制剂在<711>USP 39NF34,搅拌桨装置中,在37℃,在450或500mL的0.1N盐酸(pH 1.2)中,桨板速度50rpm进行的溶解试验中,在30分钟内释放不超过x%的修饰释放的氨基酸,其中x%为90%、80%、70%、60%、50%或甚至40%。

[0027] 再一主要实施方案涉及另一特别的氨基酸组——必需氨基酸——其,当如本文所述经修饰以释放时,当与可比较的游离氨基酸制剂比较时,意外地产生显著较低的C_{max}和显著较高的$C_{终点}$。因此,在再一主要实施方案中,本发明提供一种包含一种或多种修饰释放的必需氨基酸的口服给予的氨基酸制剂,其中包含2g修饰释放的必需氨基酸的所述制剂在<711>USP 39NF 34,搅拌桨装置中,在37℃,在450或500mL的0.1N盐酸(pH 1.2)中,桨板速度50rpm进行的溶解试验中,在30分钟内释放不超过x%的修饰释放的氨基酸,其中x%为90%、80%、70%、60%、50%或甚至40%。

[0028] 再一主要实施方案涉及另一氨基酸组——大型中性氨基酸(排除苯丙氨酸、酪氨酸和甲硫氨酸)——其,当如本文所述经修饰以释放时,当与可比较的游离氨基酸制剂比较时,意外地产生显著较低的C_{max}和显著较高的$C_{终点}$。因此,在再一主要实施方案中,本发明提供一种包含一种或多种修饰释放的大型中性氨基酸的口服给予的氨基酸制剂,其中包含2g修饰释放的大型中性氨基酸的所述制剂在<711>USP 39NF 34,搅拌桨装置中,在37℃,在450或500mL的0.1N盐酸(pH 1.2)中,桨板速度50rpm进行的溶解试验中,在30分钟内释放不超过x%的修饰释放的氨基酸,其中x%为90%、80%、70%、60%、50%或甚至40%。

[0029] 在第七个主要的实施方案中,本发明提供一种包含修饰释放的非必需氨基酸的组合的口服给予的氨基酸制剂,其中包含2g修饰释放的氨基酸的所述制剂在<711>USP 39NF 34,搅拌桨装置中,在37℃,在450或500mL的0.1N盐酸(pH 1.2)中,桨板速度50rpm进行的溶解试验中,在30分钟内释放不超过x%的修饰释放的氨基酸,其中x%为90%、80%、70%、60%、50%或甚至40%。

[0030] 所述制剂优选以可与其他食物如酸奶酪混合的可食用的颗粒的方式,或以大的不能整个吞咽但必须像饼干一样数口食用的可嚼的片剂的方式。在单位剂量制剂中的氨基酸的量将取决于正在治疗的个体的代谢需求,一般取决于个体的年龄、性别、体重和身体活动,以及个体是否罹患限制他或她对一种或多种氨基酸的摄取的代谢紊乱,如本文中更详细的说明。

[0031] 所述制剂可包含一种、所有或任意必需氨基酸和非必需氨基酸的组合,并可专门设计用于氨基酸补充的任何应用。所述制剂特别非常适合于具有氨基酸加工紊乱(例如,苯丙酮尿症、高酪氨酸血症、亮氨酸过多症、甲基丙二酸血症、高胱氨酸尿症、高甘氨酸血症、异戊酸血症、丙酸血症和戊二酸血症)的患者的治疗。

[0032] 所述修饰释放可通过本文中各种不同的称作释放延迟剂的成分——用于优先在空肠等中释放氨基酸的手段——完成。当摄取时或当在溶解介质中试验时,这些试剂能引起氨基酸自所述制剂的修饰释放。或者,它们能延长或延迟氨基酸的释放,使得有些氨基酸直至后来在消化过程中(如在制剂到达小肠的较高pH环境后)才释放。在适当地设计的制剂中,这些试剂甚至能以与其他氨基酸不同的释放速率释放制剂中的一小组氨基酸。当在固定pH值试验时,所述制剂优选以其修饰释放的方式释放。

[0033] 本发明的其它方面涉及所述制剂的使用以治疗或管理需要密切管理氨基酸摄入的通常因为受损的氨基酸代谢的疾病。因此,在另一实施方案中,本发明提供一种在需要其的患者中治疗选自下述病症的代谢紊乱的方法,包括苯丙酮尿症、高酪氨酸血症、亮氨酸过多症、甲基丙二酸血症、高胱氨酸尿症、高甘氨酸血症、异戊酸血症、丙酸血症和戊二酸血症,包括对患者口服给予本发明的氨基酸制剂。

[0034] 又一实施方案提供制造本发明制剂的方法,且在该实施方案中,本发明提供一种制造本发明制剂的方法,包括:(a)提供包含单一种或多种氨基酸的第一混合物;(b)将所述混合物与润湿剂或溶剂(例如,醇和/或有机溶剂和/或水)和粘合剂接触以形成湿混合物;(c)任选地使所述湿混合物通过筛网以形成均匀湿颗粒;(d)干燥所述均匀湿颗粒以形成干颗粒;(e)任选地使所述干颗粒通过筛网以形成均匀干颗粒,和(f)任选地使用一种或多种包衣剂包覆所述干颗粒以为所述干颗粒提供修饰释放。合适的包衣剂包括,例如,纤维素聚合物、脂肪酸、蜡和其他能够为所述干颗粒提供修饰释放的包衣剂。合适的包覆技术包括,例如,流化床包覆法和熔融造粒法。所述干颗粒可纳入任意常规的剂型,但优选用作其可容易地与其他成分(如香料和无活性的赋形剂或添加剂,或活性成分如维生素、矿物质和碳水化合物)混合的没有另外修饰的剂型。或者,所述干颗粒可压缩成可嚼式片剂。

[0035] 本发明的额外的优点部分地(in part)在随后的说明中阐明,且在某种程度上(in part)从所述说明中是显而易见的,或可通过本发明的实践学习。通过在附加权利要求中特别指出的元素和组合,本发明的优点将会实现和获得。应当理解本发明前述一般说明和后续详细说明都仅是示范性的和解释性的且不是限制性的,如宣称的那样。

附图说明

[0036] 图1将人体用来合成蛋白质的19种氨基酸进行列表,并依据结构和性质(即脂肪族、芳香族、酸、碱、硫化的和pK_a)将其分类。

[0037] 图2将必需氨基酸列表,必需氨基酸即,不是在身体中通过生化合成产生而必须通过膳食摄取的那些氨基酸,如Montgomery等人1988报导的那样。

[0038] 图3是依据实施例7的方法制造的未包覆的色氨酸使用两种不同的桨板速度随时间的释放概况的图形说明,与根据本发明调配的色氨酸相比。

[0039] 图4是来自实施例8的制剂的色氨酸使用pH在1.2的溶解介质和50rpm的桨板速度随时间的释放概况的图形说明。

[0040] 图5是来自实施例9的制剂的色氨酸在经历在实施例8中记载的实验条件但使用篮子方法代替桨板时随时间的释放概况的图形说明。

[0041] 图6是包含来自实施例10的制剂的氨基酸混合物的制剂在经历实施例10中记载的实验条件时随时间的重量释放概况的图形说明。

[0042] 图7是在实施例11、表10b中记载的游离氨基酸制剂依据在实施例11中记载的方法测试的重量溶解概况的图形说明。

[0043] 图8对来自APR AA混合物(bkT037/71)的18种不同氨基酸的溶解概况作图。

[0044] 图9是依据在实施例11和表10d和10e中报导的方法和制剂制造和测试的四种不同乙基纤维素包覆的修饰释放的氨基酸制剂的重量溶解概况的图形说明。

[0045] 图10对来自APR批次2(bkT037/72-2)、表10f的18种不同氨基酸在依据在实施例11中报导的方法测试时的溶解概况作图。

[0046] 图11对来自APR批次4(bkT037/72-4)、表10g的18种不同氨基酸在依据在实施例11中报导的方法测试时的溶解概况作图。

[0047] 图12对如在实施例12中记载的那样制造和测试的来自四种具有在表11a中记载的组成的不同乙基纤维素/甘油二山嵛酸酯包覆的修饰释放的氨基酸制剂的氨基酸集合的重

量溶解概况作图。

[0048] 图13对来自APR批次5(bkT037/73-5)(表11c)的18种不同氨基酸在依据在实施例12中报导的方法测试时的溶解概况作图。

[0049] 图14对来自APR批次7(bkT037/72-7)(表11d)的18种不同氨基酸在依据在实施例12中报导的方法测试时的溶解概况作图。

[0050] 图15说明如在实施例11和12中记载的那样制造和试验的四种不同的本发明的试验制剂(APR批次2/bkT037/72-2、APR批次4/bkT037/72-4、APR批次5/bkT037/73-5、APR批次7/bkT037/72-7)和游离氨基酸混合物bkT037/71的氨基酸集合的重量溶解概况。

[0051] 图16报导如在实施例14中记载的来自两种不同的本发明的修饰释放的氨基酸制剂、一种游离氨基酸制剂和酪蛋白的14种氨基酸随时间在猪中的平均血浆浓度(以总和计)。

[0052] 图17报导如在实施例14中记载的来自两种不同的本发明的修饰释放的氨基酸制剂、一种游离氨基酸制剂和酪蛋白的必需氨基酸随时间在猪中的平均血浆浓度(以总和计)。

[0053] 图18报导如在实施例14中记载的来自两种不同的本发明的修饰释放的氨基酸制剂、一种游离氨基酸制剂和酪蛋白的支链氨基酸随时间在猪中的平均血浆浓度(以总和计)。

[0054] 图19报导如在实施例14中记载的来自两种不同的本发明的修饰释放的氨基酸制剂、一种游离氨基酸制剂和酪蛋白的大型中性链氨基酸随时间在猪中的平均血浆浓度(以总和计)。

详细说明

[0055] 定义

[0056] 当单数形式“一(a)”、“一(an)”和“所述(the)”或类似术语在本文中使用时,除非上下文另外明确规定,其将被理解为包括复数个指示物。因此,例如,提及的“烃”包括两种或更多种这样的烃的混合物等。本文中使用的单词“或”或类似术语,意指特定列表的任意一个成员并且也包括该列表成员的任意组合。

[0057] 当在本文中使用时,术语“约(about)”或“约(ca.)”将弥补在制药工业中允许的和在制药产品中固有的可变性,如因为制造变化和时间诱导的产品降解造成的在产品强度和生物可用率中的差异。所述术语容许任意变化,这在制药实践中将允许正在被评估的产品被认为与所要求保护的产品的所列举的强度在药学上等效或生物等效,或如果上下文需要,两者都是。应当理解所有在本文件中表达的数值前可加上术语“约(about)”。

[0058] 术语“独立地”用于意指通过一组可能的变量修饰的特定元素可以通过相同的变量定义或可以不通过相同的变量定义。因此,例如,如果组合物包含z%的元素A和z%的元素B,并且z可独立地为10%或20%,则所述组成物可包含10%的元素A和10%的元素B,或10%的元素A和20%的元素B,等。

[0059] 术语“氨基酸”指的是能参与多肽和蛋白质合成的任意天然出现的氨基酸。为制图方便,所述氨基酸通常会不写出其立体构型,尽管应当理解所述氨基酸应当作为其天然出现的立体异构体存在。

[0060] 在本发明的制剂中,氨基酸可作为游离碱、盐酸盐或另一种合适的盐存在。术语必需氨基酸指的是身体不能自身制造的必须由外部的来源衍生的任意氨基酸。可包括在本发明制剂中的必需氨基酸包括L-异亮氨酸、L-亮氨酸、L-赖氨酸、L-苏氨酸、L-色氨酸、L-缬氨酸、L-甲硫氨酸、L-苯丙氨酸、L-组氨酸和L-精氨酸或任意其药学上可接受的盐(所述最后两种被认为仅对婴儿是必需的,尽管——为简化——其被称为"本文中的必需氨基酸")。

[0061] 术语"非必需氨基酸"指的是除必需氨基酸外的任意氨基酸,并因此包括例如L-丙氨酸、L-天冬氨酸、L-胱氨酸、L-谷氨酰胺和/或L-谷氨酸、甘氨酸、L-脯氨酸、L-丝氨酸、牛磺酸、L-酪氨酸和L-肉碱或任意其药学上可接受的盐。任意所述氨基酸可呈现为游离碱、盐酸盐或任意其他合适的盐。

[0062] 术语"支链氨基酸"指的是缬氨酸、异亮氨酸和亮氨酸,或任意其药学上可接受的盐。

[0063] 在一个实施方案中,术语"大型中性氨基酸"指的是色氨酸、苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸、亮氨酸和组氨酸,或任意其药学上可接受的盐。在另一实施方案中,所述术语也包括苯丙氨酸、甲硫氨酸和酪氨酸。

[0064] 术语"制剂"指的是药物或医疗食品或食品成分——既包括活性成分也包括无活性的赋形剂或添加剂——的完成的或半完成的组合。所述术语指的是在加工中的制剂、完成的制剂和包装作为最终单位剂量的制剂。

[0065] 贯穿本申请的说明书和权利要求书,单词"包含(comprise)"和该单词的变化形式,如"包含(comprising)"和"包含(comprises)"意思是"包括但不限于"且无意排除,例如,其他添加剂、组分、整数或步骤。

[0066] 术语"治疗(treating)"和"治疗(treatment)",当在本文中使用时,指的是意图治愈、缓解、稳定或预防疾病、病理学病症或紊乱的对病人的医学管理。所述术语包括积极治疗,即,专门针对疾病、病学病症或紊乱的改善的治疗,并且也包括病因治疗,即,针对相关疾病、病理学病症或紊乱的病因移除的治疗。此外,所述术语包括缓和治疗,即,为缓解症状而不是治愈疾病、病理学病症或紊乱而设计的治疗;预防性治疗,即,针对最小化或部分或完全抑制相关疾病、病理学病症或紊乱的发展的治疗;以及支持性治疗,即,使用以补充另一种针对相关疾病、病理学病症或紊乱的改善的特定疗法的治疗。所述术语也包括患者的膳食管理,所述患者因为特定疾病或医学病症而具有有限的或受损的摄取、消化、吸收或代谢食物或营养素的能力,或所述患者具有其他特殊的医学上决定的营养素需求,所述膳食管理不能单独通过正常膳食的修改达到。

[0067] 术语"修饰释放"指的是在任意药物制剂中,释放速率经有意改变以达到期望的治疗响应或药物动力学响应。因此,所述术语包括延长的释放制剂,在延长的释放制剂中药物的释放随时间延长,或释放速率不依赖于周围环境的pH。所述术语也包括延迟释放制剂,在延迟释放制剂中活性成分自所述制剂(或其部分)的释放延迟至最初摄取后发生。延迟释放制剂通常设计使得释放主要发生在一旦所述制剂到达小肠时。

[0068] 如本文中使用的,"治疗有效量"指的是足以引发期望的生物学响应的量。所述治疗有效量或剂量会取决于患者的年龄、性别和体重以及患者当前的医学病症。本领域技术人员将能够根据这些以及其他除本公开内容以外的因素确定合适的剂量。当用于指营养素如氨基酸、矿物质、维生素等时,所述术语指的是通常公认为必需的以支持人体代谢需求的

量。

[0069] “药学上可接受的”意指其在制备药物组合物中是有用的,通常是安全、无毒的并且既非生物学上也非其他方面不期望的,并包括对兽医用途以及人类医用食品、食物和药学用途是可接受的的医药组合物。“药学上可接受的盐”意指药学上或医用食品或食物可接受的盐,如上文定义的,并且其具备期望的药理学或营养学活性。

[0070] 当范围在本文中通过指明范围的可替代的上限和下限表达时,应当理解所述端点可以以数学上可行的任意方式组合。因此,例如,50或80至100或70的范围也可表达为50至100、50至70和80至100的一系列的范围。当一系列的上限和下限使用词语和/或关联时,应当理解所述上限可不受所述下限限制或可与所述下限组合,反之亦然。因此,例如,大于40%的范围和/或少于80%的范围包括大于40%、少于80%以及大于40%但少于80%的范围。

[0071] 当本文中给出一个来自美国药典或其它产业公认的纲要的特定试验方法时,应当理解所述试验方法可在不改变基于本领域技术人员的传统技术的基本物理原理或最终结果的情况下,依据通常的和习惯的做法修改,并且如本文中提供的实例,例如,可能需要测试不同的剂型。

[0072] 当本文中给出百分比时,除非另有相反说明,应当理解所述百分比为重量百分比且所述比例以重量计。

[0073] 讨论

[0074] 本发明按照主要实施方案和子实施方案定义,且应当理解,所述主要实施方案可组合以定义其它主要实施方案,所述子实施方案可组合以定义补充的子实施方案和所述子实施方案与子实施方案的组合可与所有主要实施方案组合以定义本发明的其它实施方案。将实施方案和子实施方案组合的能力仅受数学上或物理上不可能的内容的限制。

[0075] 在第一个主要实施方案中,本发明提供一种包含一种或多种修饰释放的氨基酸的口服给予的氨基酸制剂,其中包含2g修饰释放的氨基酸的所述制剂在<711>USP 39NF 34,搅拌桨装置中,在37℃,在450或500mL的0.1N盐酸(pH 1.2)中,桨板速度50rpm进行的溶解试验中,在30分钟内释放不超过x%的修饰释放的氨基酸,其中x%为90%、80%、70%、60%、50%或甚至40%。

[0076] 在第二个主要实施方案中,本发明提供一种包含选自精氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、酪氨酸和缬氨酸的修饰释放的氨基酸的口服给予的氨基酸制剂,其中包含2g修饰释放的氨基酸的所述制剂在<711>USP 39NF 34,搅拌桨装置中,在37℃,在450或500mL的0.1N盐酸(pH 1.2)中,桨板速度50rpm进行的溶解试验中,在30分钟内释放不超过x%的修饰释放的氨基酸,其中x%为90%、80%、70%、60%、50%或甚至40%。

[0077] 在第三个主要实施方案中,本发明提供一种包含修饰释放的支链氨基酸的口服给予的氨基酸制剂,其中包含2g修饰释放的氨基酸的所述制剂在<711>USP 39NF 34,搅拌桨装置中,在37℃,在450或500mL的0.1N盐酸(pH 1.2)中,桨板速度50rpm进行的溶解试验中,在30分钟内释放不超过x%的修饰释放的氨基酸,其中x%为90%、80%、70%、60%、50%或甚至40%。在一个优选实施方案中,所述制剂包括修饰释放的缬氨酸、异亮氨酸和亮氨酸。

[0078] 在第四个主要实施方案中,本发明提供一种包含修饰释放的必需氨基酸的组合的口服给予的氨基酸制剂,其中包含2g修饰释放的氨基酸的所述制剂在<711>USP 39NF 34,

搅拌桨装置中,在37℃,在450或500mL的0.1N盐酸(pH 1.2)中,桨板速度50rpm进行的溶解试验中,在30分钟内释放不超过x%的修饰释放的氨基酸,其中x%为90%、80%、70%、60%、50%或甚至40%。在一个优选实施方案中,所述修饰释放的氨基酸包括精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、苏氨酸、赖氨酸和色氨酸。

[0079] 在第五个主要实施方案中,本发明提供一种包含修饰释放的大型中性氨基酸的口服给予的氨基酸制剂,其中包含2g修饰释放的大型中性氨基酸的所述制剂在<711>USP 39NF 34,搅拌桨装置中,在37℃,在450或500mL的0.1N盐酸(pH 1.2)中,桨板速度50rpm进行的溶解试验中,在30分钟内释放不超过x%的修饰释放的氨基酸,其中x%为90%、80%、70%、60%、50%或甚至40%。在一个优选实施方案中,所述制剂包括修饰释放的色氨酸、苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸、亮氨酸和组氨酸。

[0080] 在第六个主要实施方案中,本发明提供一种在需要其的患者中治疗代谢紊乱的方法,所述代谢紊乱选自苯丙酮尿症、高酪氨酸血症、亮氨酸过多症、甲基丙二酸血症、高胱氨酸尿症、高甘氨酸血症、异戊酸血症、丙酸血症和谷氨酸血症,所述方法包括对患者口服给予通过任意所述主要实施方案或子实施方案定义的本发明的制剂。

[0081] 在第七个主要实施方案中,本发明提供一种包含修饰释放的非必需氨基酸的组合的口服给予的氨基酸制剂,其中包含2g修饰释放的氨基酸的所述制剂在<711>USP 39NF 34,在搅拌桨装置中,在37℃,在450或500mL的0.1N盐酸(pH 1.2)中,桨板速度50rpm进行的溶解试验中,在30分钟内释放不超过x%的修饰释放的氨基酸,其中x%为90%、80%、70%、60%、50%或甚至40%。

[0082] 在各种不同的子实施方案中,所述制剂可包含一种、所有或任意组合的必需氨基酸和非必需氨基酸,且可专门设计用于其中氨基酸补充是期望的任意应用。所述制剂特别非常适于具有氨基酸加工紊乱(如苯丙酮尿症、高酪氨酸血症、亮氨酸过多症、甲基丙二酸血症、高胱氨酸尿症、高甘氨酸血症、异戊酸血症、丙酸血症和戊二酸血症)的患者的治疗。其它更加特别的子实施方案在表B-D中更加明确地记载。然而,应当理解,有些弹性应当纳入这些制剂以,例如,为婴儿和孩童的氨基酸需求负责,其可能引起一些氨基酸落在列举的比例之外。

[0083] 表B示出在旨在用于氨基酸补充以及苯丙酮尿症和高酪氨酸血症的制剂中通常用作修饰释放的氨基酸的十九种氨基酸的相对重量份。栏A示出氨基酸的合适比例的优选范围,而栏B示出合适比例的更优选的范围。表B仅记载在制剂中的氨基酸的相对比例。因此,其它成分可以被包括。氨基酸自在表B中记载的任意制剂中的总的释放率优选如在所述第一个主要实施方案中列举。

[0084] 表B

[0085]

	一般		苯丙酮尿症		高酪氨酸血症	
	A	B	A	B	A	B
L-丙氨酸	2.0-12.0	2.0-7.0	2.0-12.0	2.0-7.0	2.0-12.0	3.5-5.0
L-精氨酸	3.0-10.5	3.0-8.2	3.0-10.5	3.0-8.0	3.0-10.5	7.0-8.0
L-天冬氨酸	5.0-10.5	5.0-10.5	5.0-10.5	5.0-10.5	5.0-10.5	6.0-8.0
L-胱氨酸	1.5-4.0	1.5-4.0	1.5-4.0	1.0-3.0	1.5-4.0	2.5-3.5
L-谷氨酸+谷氨酰胺	7.0-25.0	10.0-22.0	7.0-25.0	11.0-22.0	7.0-25.0	8.0-12.0
甘氨酸	3.5-15.0	4.0-8.0	3.5-15.0	4.0-6.0	3.5-15.0	6.0-8.0
L-组氨酸	2.0-6.5	2.5-5.0	2.0-6.5	2.0-3.5	2.0-6.5	4.0-5.0
L-异亮氨酸	2.0-8.5	4.0-7.0	2.0-8.5	4.5-6.5	2.0-8.5	6.0-8.0
L-亮氨酸	8.0-15.0	8.0-14.0	8.0-15.0	8.0-13.0	8.0-15.0	10.0-12.5
L-赖氨酸	4.5-10.5	4.9-9.0	4.5-10.5	4.9 -8.0	4.5-10.5	7.5-9.5
L-甲硫氨酸	1.0-3.0	1.0-3.0	1.0-3.0	1.0-3.0	1.0-3.0	1.5-2.5
L-苯丙氨酸	4.0-7.5	4.5-7.0	0.0	0.0	0.0	0.0
L-脯氨酸	3.5-15.0	4.0-10.0	3.5-15.0	5.0-8.2	3.5-15.0	7.5-9.0

[0086]

L-丝氨酸	2.0-8.5	3.0-7.0	2.0-8.5	3.0-7.0	2.0-8.5	4.5-6.0
L-苏氨酸	4.0-7.5	4.0-6.5	4.0-7.5	4.0-6.0	4.0-7.5	5.0-6.5
L-色氨酸	1.0-4.0	1.5-3.0	1.0-4.0	1.5-3.0	1.0-4.0	1.5-3.0
L-酪氨酸	2.5-14.0	6.5-12.0	2.5-14.0	6.5-12.0	0.0	0.0
L-缬氨酸	2.5-10.0	4.0-8.0	2.5-10.0	4.0-8.0	2.5-10.0	6.5-8.0
L-肉碱	0.0-0.2	0.05-0.2	0.0-0.2	0.05-0.2	0.0-0.2	0.0-0.2
牛磺酸	0.05-1.0	0.1-0.7	0.05-1.0	0.2-0.5	0.05-1.0	0.05-0.5

[0087] 当所述第一个主要实施方案包括以在栏A或B中列举的比例的三种或更多种、五种或更多种、10种或更多种、或15种或更多种或甚至所有的由表B的一般制剂(通过栏A或B定义)所包含的氨基酸作为修饰释放的氨基酸时,其它实施方案被定义。

[0088] 当所述第一个主要实施方案包括以在栏A或B中列举的比例的由表B的一般制剂(通过栏A或B定义)所包含的必需氨基酸、支链氨基酸或大型中性氨基酸作为修饰释放的氨基酸时,其它实施方案被定义。

[0089] 当所述第一个主要实施方案包括以在栏A或B中列举的比例的三种或更多种、五种

或更多种、10种或更多种、或15种或更多种或甚至所有的由表B的苯丙酮尿症制剂(通过栏A或B定义)所包含的氨基酸作为修饰释放的氨基酸时,其它实施方案被定义。

[0090] 当所述第一个主要实施方案包括以在栏A或B中列举的比例的由表B的苯丙酮尿症制剂(通过栏A或B定义)所包含的必需氨基酸、支链氨基酸或大型中性氨基酸作为修饰释放的氨基酸时,其它实施方案被定义。

[0091] 当所述第一个主要实施方案包括以在栏A或B中列举的比例的三种或更多种、五种或更多种、10种或更多种、或15种或更多种或甚至所有的由表B的高酪氨酸血症制剂(通过栏A或B定义)所包含的氨基酸作为修饰释放的氨基酸时,其它实施方案被定义。

[0092] 当所述第一个主要实施方案包括以在栏A或B中列举的比例的由表B的高酪氨酸血症制剂(通过栏A或B定义)所包含的必需氨基酸、支链氨基酸或大型中性氨基酸作为修饰释放的氨基酸时,其它实施方案被定义。

[0093] 表C示出在亮氨酸过多症、甲基丙二酸血症、丙酸血症和戊二酸血症中用作修饰释放的氨基酸的十九种氨基酸的相对重量份。栏A示出用于各代谢紊乱的氨基酸的合适比例的优选范围,而栏B示出合适比例的更优选的范围。表C仅记载在制剂中的氨基酸的相对比例。因此,其它成分可以被包括。氨基酸自在表C中记载的任意制剂中的总的释放率优选如在所述第一个主要实施方案中列举。

[0094] 表C

[0095]

	亮氨酸过多症		甲基丙二酸血症或丙酸血症		戊二酸血症	
	A	B	A	B	A	B
L-丙氨酸	2.0-12.0	4.5-6.0	2.0-12.0	9.0-11.0	2.0-12.0	4.0-5.0
L-精氨酸	3.0-10.5	8.5-10.5	3.0-10.5	8.0-10.0	3.0-10.5	7.0-8.5
L-天冬氨酸	5.0-10.5	7.0-8.5	5.0-10.5	7.0-9.0	5.0-10.5	6.0-7.0
L-胱氨酸	1.5-4.0	3.0-4.0	1.5-4.0	3.0-4.0	1.5-4.0	2.5-3.5
L-谷氨酸+谷氨酰胺	7.0-25.0	9.0-13.0	7.0-25.0	9.0-11.0	7.0-25.0	8.0-10.0
甘氨酸	3.5-15.0	7.5-9.5	3.5-15.0	3.5-4.5	3.5-15.0	6.5-8.0
L-组氨酸	2.0-6.5	4.5-6.0	2.0-6.5	5.5-7.0	2.0-6.5	3.5-5.5
L-异亮氨酸	0.0	0.0	0.0-0.5	0.0-0.5	2.0-8.5	6.0-8.5
L-亮氨酸	0.0	0.0	10.0-15.0	12.0-15.0	10.0-15.0	10.5-13.0
L-赖氨酸	4.5-10.5	8.5-10.5	4.5-10.5	8.0-10.5	0.0	0.0
L-甲硫氨酸	1.0-3.0	1.5-3.0	0.0	0.0	1.0-3.0	1.5-2.5
L-苯丙氨酸	4.0-7.5	5.5-7.0	4.0-7.5	5.5-7.5	4.0-7.5	4.5-6.0
L-脯氨酸	3.5-15.0	9.5-11.0	3.5-15.0	3.5-5.0	3.5-15.0	7.5-9.0
L-丝氨酸	2.0-8.5	5.5-7.5	2.0-8.5	5.0-6.5	2.0-8.5	4.5-6.0
L-苏氨酸	4.0-7.5	6.5-8.0	0.0	0.0	4.0-7.5	5.0-6.5
L-色氨酸	1.0-4.0	2.5-3.5	1.0-4.0	2.0-3.5	0.0-0.5	0.0-0.5
L-酪氨酸	2.5-14.0	2.5-7.0	2.5-14.0	5.0-7.0	2.5-14.0	4.5-6.0
L-缬氨酸	0.0	0.0	0.0	0.0	2.5-10.0	6.5-8.0

[0096]

L-肉碱	0.0-0.2	0.02-0.12	0.0-0.2	0.0-0.15	0.0-0.2	0.0-0.2
牛磺酸	0.05-1.0	0.05-1.0	0.05-1.0	0.05-1.0	0.05-1.0	0.5-0.5

[0097] 当所述第一个主要实施方案包括以在栏A或B中列举的比例的三种或更多种、五种或更多种、10种或更多种、或15种或更多种或甚至所有的由表C的亮氨酸过多症制剂(通过栏A或B定义)所包含的氨基酸作为修饰释放的氨基酸时,其它实施方案被定义。

[0098] 当所述第一个主要实施方案包括以在栏A或B中列举的比例的由表C的亮氨酸过多症制剂(通过栏A或B定义)所包含的必需氨基酸、支链氨基酸或大型中性氨基酸作为修饰释放的氨基酸时,其它实施方案被定义。

[0099] 当所述第一个主要实施方案包括以在栏A或B中列举的比例的三种或更多种、五种

或更多种、10种或更多种、或15种或更多种或甚至所有的由表C的甲基丙二酸血症制剂(通过栏A或B定义)所包含的氨基酸作为修饰释放的氨基酸时,其它实施方案被定义。

[0100] 当所述第一个主要实施方案包括以在栏A或B中列举的比例的由表C的甲基丙二酸血症制剂(通过栏A或B定义)所包含的必需氨基酸、支链氨基酸或大型中性氨基酸作为修饰释放的氨基酸时,其它实施方案被定义。

[0101] 当所述第一个主要实施方案包括以在栏A或B中列举的比例的三种或更多种、五种或更多种、10种或更多种、或15种或更多种或甚至所有的由表C的丙酸血症制剂(通过栏A或B定义)所包含的氨基酸作为修饰释放的氨基酸时,其它实施方案被定义。

[0102] 当所述第一个主要实施方案包括以在栏A或B中列举的比例的由表C的丙酸血症制剂(通过栏A或B定义)所包含的必需氨基酸、支链氨基酸或大型中性氨基酸作为修饰释放的氨基酸时,其它实施方案被定义。

[0103] 当所述第一个主要实施方案包括以在栏A或B中列举的比例的三种或更多种、五种或更多种、10种或更多种、或15种或更多种或甚至所有的由表C的戊二酸血症制剂(通过栏A或B定义)所包含的氨基酸作为修饰释放的氨基酸时,其它实施方案被定义。

[0104] 当所述第一个主要实施方案包括以在栏A或B中列举的比例的由表C的戊二酸血症制剂(通过栏A或B定义)所包含的必需氨基酸、支链氨基酸或大型中性氨基酸作为修饰释放的氨基酸时,其它实施方案被定义。

[0105] 表D示出在异戊酸血症、高胱氨酸尿症和高甘氨酸血症中用作修饰释放的氨基酸的十九种氨基酸的相对重量份。栏A示出用于各代谢紊乱的氨基酸的合适比例的优选范围,而栏B示出合适比例的更优选的范围。表D仅记载在制剂中的氨基酸的相对比例。因此,其它成分可以被包括。氨基酸自在表D中记载的任意制剂中的总的释放率优选如在所述第一个主要实施方案中列举。

[0106] 表D

[0107]

	异戊酸血症		高胱氨酸尿症		高甘氨酸血症	
	A	B	A	B	A	B
L-丙氨酸	2.0-12.0	4.0-6.0	2.0-12.0	3.0-5.0	2.0-12.0	3.5-5.0
L-精氨酸	3.0-10.5	7.0-9.0	3.0-10.5	6.5-8.0	3.0-10.5	6.5-8.5
L-天冬氨酸	5.0-10	6.0-7.0	5.0-10.0	5.0-7.0	5.0-10.0	6.0-8.0
L-胱氨酸	1.5-4.0	2.5-3.5	1.5-4.0	2.0-3.0	1.5-4.0	2.0-3.5
L-谷氨酸+谷氨酰胺	7.0-25.0	8.0-9.5	7.0-25.0	7.5-9.0	7.0-25.0	7.0-10.0
甘氨酸	3.5-15.0	13.0-16.0	3.5-15.0	5.5-7.0	0.0	0.0
L-组氨酸	2.0-6.5	4.0-5.0	2.0-6.5	3.5-4.5	2.0-6.5	4.0-5.0
L-异亮氨酸	2.0-8.5	2.0-3.5	2.0-8.5	5.5-7.0	2.0-8.5	6.0-8.5
L-亮氨酸	0.0	0.0	10.0-15.0	10.0-12.0	10.0-15.0	10.0-12.5
L-赖氨酸	4.5-10.5	6.0-7.5	4.5-10.5	7.0-8.0	4.5-10.5	7.0-8.5
L-甲硫氨酸	1.0-3.0	1.5-2.5	0.0	0.0	1.0-3.0	1.0-2.5
L-苯丙氨酸	4.0-7.5	5.0-6.0	4.0-7.5	4.0-5.5	4.0-7.5	4.5-6.0

[0108]

L-脯氨酸	3.5-15.0	13.0-15.0	3.5-15.0	7.0-8.5	3.5-15.0	7.0-9.0
L-丝氨酸	2.0-8.5	4.0-5.0	2.5-8.5	5.0-8.5	2.5-8.5	4.5-5.5
L-苏氨酸	4.0-7.5	4.0-5.5	4.0-7.5	5.0-6.0	4.0-7.5	5.0-6.5
L-色氨酸	1.0-4.0	1.5-2.5	1.0-4.0	1.5-2.5	1.0-4.0	2.0-3.0
L-酪氨酸	2.5-14.0	4.5-6.0	2.5-14.0	4.5-6.0	2.5-14.0	4.0-6.0
L-缬氨酸	2.5-10.0	2.5-4.0	2.5-8.0	6.0-8.0	2.5-10.0	6.0-8.0
L-肉碱	0.0-0.2	0.0-0.15	0.0-0.2	0.0-0.1	0.0-0.2	0.05-0.2
牛磺酸	0.05-1.0	0.05-0.5	0.05-1.0	0.5-0.5	0.05-1.0	0.1-0.5

[0109] 当所述第一个主要实施方案包括以在栏A或B中列举的比例的三种或更多种、五种或更多种、10种或更多种、或15种或更多种或甚至所有的由表D的异戊酸血症制剂(通过栏A或B定义)所包含的氨基酸作为修饰释放的氨基酸时,其它实施方案被定义。

[0110] 当所述第一个主要实施方案包括以在栏A或B中列举的比例的由表D的异戊酸血症制剂(通过栏A或B定义)所包含的必需氨基酸、支链氨基酸或大型中性氨基酸作为修饰释放的氨基酸时,其它实施方案被定义。

[0111] 当所述第一个主要实施方案包括以在栏A或B中列举的比例的三种或更多种、五种或更多种、10种或更多种、或15种或更多种或甚至所有的由表D的高胱氨酸尿症制剂(通过栏A或B定义)所包含的氨基酸作为修饰释放的氨基酸时,其它实施方案被定义。

[0112] 当所述第一个主要实施方案包括以在栏A或B中列举的比例的由表D的高胱氨酸尿症制剂(通过栏A或B定义)所包含的必需氨基酸、支链氨基酸或大型中性氨基酸作为修饰释放的氨基酸时,其它实施方案被定义。

[0113] 当所述第一个主要实施方案包括以在栏A或B中列举的比例的三种或更多种、五种或更多种、10种或更多种、或15种或更多种或甚至所有的由表D的高甘氨酸血症制剂(通过栏A或B定义)所包含的氨基酸作为修饰释放的氨基酸时,其它实施方案被定义。

[0114] 当所述第一个主要实施方案包括以在栏A或B中列举的比例的由表D的高甘氨酸血症制剂(通过栏A或B定义)所包含的必需氨基酸、支链氨基酸或大型中性氨基酸作为修饰释放的氨基酸时,其它实施方案被定义。

[0115] 当所述第三个主要实施方案通过在表E1-E3中列举的支链氨基酸的相对比例限制时,补充的子实施方案被定义。

[0116] 表E1

[0117]

	一般		苯丙酮尿症		高酪氨酸血症	
	A	B	A	B	A	B
L-异亮氨酸	2.0-8.5	4.0-7.0	2.0-8.5	4.5-6.5	2.0-8.5	6.0-8.0
L-亮氨酸	8.0-15.0	8.0-14.0	8.0-15.0	8.0-13.0	8.0-15.0	10.0-12.5
L-缬氨酸	2.5-10.0	4.0-8.0	2.5-10.0	4.0-8.0	2.5-10.0	6.5-8.0

[0118] 表E2

[0119]

	亮氨酸过多症		甲基丙二酸血症或丙酸血症		戊二酸血症	
	A	B	A	B	A	B
L-异亮氨酸	0.0	0.0	0.0-0.5	0.0-0.5	2.0-8.5	6.0-8.5
L-亮氨酸	0.0	0.0	10.0-15.0	12.0-15.0	10.0-15.0	10.5-13.0
L-缬氨酸	0.0	0.0	0.0	0.0	2.5-10.0	6.5-8.0

[0120] 表E3

[0121]

	异戊酸血症		高胱氨酸尿症		高甘氨酸血症	
	A	B	A	B	A	B
L-异亮氨酸	2.0-8.5	2.0-3.5	2.0-8.5	5.5-7.0	2.0-8.5	6.0-8.5
L-亮氨酸	0.0	0.0	10.0-15.0	10.0-12.0	10.0-15.0	10.0-12.5
L-缬氨酸	2.5-10.0	2.5-4.0	2.5-8.0	6.0-8.0	2.5-10.0	6.0-8.0

[0122] 当所述第四个主要实施方案通过在表F1-F3中列举的必需氨基酸(精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、苏氨酸、色氨酸和缬氨酸)的相对比例限制时,补充的子实施方案被定义。

[0123] 表F1

[0124]

	一般		苯丙酮尿症		高酪氨酸血症	
	A	B	A	B	A	B
L-精氨酸	3.0-10.5	3.0-8.2	3.0-10.5	3.0-8.0	3.0-10.5	7.0-8.0
L-组氨酸	2.0-6.5	2.5-5.0	2.0-6.5	2.0-3.5	2.0-6.5	4.0-5.0
L-异亮氨酸	2.0-8.5	4.0-7.0	2.0-8.5	4.5-6.5	2.0-8.5	6.0-8.0
L-亮氨酸	8.0-15.0	8.0-14.0	8.0-15.0	8.0-13.0	8.0-15.0	10.0-12.5
L-赖氨酸	4.5-10.5	4.9-9.0	4.5-10.5	4.9 -8.0	4.5-10.5	7.5-9.5
L-苏氨酸	4.0-7.5	4.0-6.5	4.0-7.5	4.0-6.0	4.0-7.5	5.0-6.5
L-色氨酸	1.0-4.0	1.5-3.0	1.0-4.0	1.5-3.0	1.0-4.0	1.5-3.0
L-缬氨酸	2.5-10.0	4.0-8.0	2.5-10.0	4.0-8.0	2.5-10.0	6.5-8.0

[0125] 表F2

[0126]

	亮氨酸过多症		甲基丙二酸血症或丙酸血症		戊二酸血症	
	A	B	A	B	A	B
L-精氨酸	3.0-10.5	8.5-10.5	3.0-10.5	8.0-10.0	3.0-10.5	7.0-8.5
L-组氨酸	2.0-6.5	4.5-6.0	2.0-6.5	5.5-7.0	2.0-6.5	3.5-5.5
L-异亮氨酸	0.0	0.0	0.0-0.5	0.0-0.5	2.0-8.5	6.0-8.5
L-亮氨酸	0.0	0.0	10.0-15.0	12.0-15.0	10.0-15.0	10.5-13.0
L-赖氨酸	4.5-10.5	8.5-10.5	4.5-10.5	8.0-10.5	0.0	0.0
L-苏氨酸	4.0-7.5	6.5-8.0	0.0	0.0	4.0-7.5	5.0-6.5
L-色氨酸	1.0-4.0	2.5-3.5	1.0-4.0	2.0-3.5	0.0-0.5	0.0-0.5
L-缬氨酸	0.0	0.0	0.0	0.0	2.5-10.0	6.5-8.0

[0127] 表F3

[0128]

	异戊酸血症		高胱氨酸尿症		高甘氨酸血症	
	A	B	A	B	A	B
L-精氨酸	3.0-10.5	7.0-9.0	3.0-10.5	6.5-8.0	3.0-10.5	6.5-8.5
L-组氨酸	2.0-6.5	4.0-5.0	2.0-6.5	3.5-4.5	2.0-6.5	4.0-5.0
L-异亮氨酸	2.0-8.5	2.0-3.5	2.0-8.5	5.5-7.0	2.0-8.5	6.0-8.5
L-亮氨酸	0.0	0.0	10.0-15.0	10.0-12.0	10.0-15.0	10.0-12.5
L-赖氨酸	4.5-10.5	6.0-7.5	4.5-10.5	7.0-8.0	4.5-10.5	7.0-8.5
L-苏氨酸	4.0-7.5	4.0-5.5	4.0-7.5	5.0-6.0	4.0-7.5	5.0-6.5
L-色氨酸	1.0-4.0	1.5-2.5	1.0-4.0	1.5-2.5	1.0-4.0	2.0-3.0
L-缬氨酸	2.5-10.0	2.5-4.0	2.5-8.0	6.0-8.0	2.5-10.0	6.0-8.0

[0129] 当所述第五个主要实施方案通过在表G1-G3中列举的大型中性氨基酸的相对比例限制时,补充的子实施方案被定义。

[0130] 表G1

[0131]

	一般		苯丙酮尿症		高酪氨酸血症	
	A	B	A	B	A	B
L-组氨酸	2.0-6.5	2.5-5.0	2.0-6.5	2.0-3.5	2.0-6.5	4.0-5.0
L-异亮氨酸	2.0-8.5	4.0-7.0	2.0-8.5	4.5-6.5	2.0-8.5	6.0-8.0
L-亮氨酸	8.0-15.0	8.0-14.0	8.0-15.0	8.0-13.0	8.0-15.0	10.0-12.5
L-苏氨酸	4.0-7.5	4.0-6.5	4.0-7.5	4.0-6.0	4.0-7.5	5.0-6.5
L-色氨酸	1.0-4.0	1.5-3.0	1.0-4.0	1.5-3.0	1.0-4.0	1.5-3.0
L-缬氨酸	2.5-10.0	4.0-8.0	2.5-10.0	4.0-8.0	2.5-10.0	6.5-8.0

[0132] 表G2

[0133]

	亮氨酸过多症		甲基丙二酸症或丙酸血症		戊二酸血症	
	A	B	A	B	A	B
L-组氨酸	2.0-6.5	4.5-6.0	2.0-6.5	5.5-7.0	2.0-6.5	3.5-5.5

[0134]

L-异亮氨酸	0.0	0.0	0.0-0.5	0.0-0.5	2.0-8.5	6.0-8.5
L-亮氨酸	0.0	0.0	10.0-15.0	12.0-15.0	10.0-15.0	10.5-13.0
L-苏氨酸	4.0-7.5	6.5-8.0	0.0	0.0	4.0-7.5	5.0-6.5
L-色氨酸	1.0-4.0	2.5-3.5	1.0-4.0	2.0-3.5	0.0-0.5	0.0-0.5
L-缬氨酸	0.0	0.0	0.0	0.0	2.5-10.0	6.5-8.0

[0135] 表G3

[0136]

	异戊酸血症		高胱氨酸尿症		高甘氨酸血症	
	A	B	A	B	A	B
L-组氨酸	2.0-6.5	4.0-5.0	2.0-6.5	3.5-4.5	2.0-6.5	4.0-5.0
L-异亮氨酸	2.0-8.5	2.0-3.5	2.0-8.5	5.5-7.0	2.0-8.5	6.0-8.5
L-亮氨酸	0.0	0.0	10.0-15.0	10.0-12.0	10.0-15.0	10.0-12.5
L-苏氨酸	4.0-7.5	4.0-5.5	4.0-7.5	5.0-6.0	4.0-7.5	5.0-6.5
L-色氨酸	1.0-4.0	1.5-2.5	1.0-4.0	1.5-2.5	1.0-4.0	2.0-3.0
L-缬氨酸	2.5-10.0	2.5-4.0	2.5-8.0	6.0-8.0	2.5-10.0	6.0-8.0

[0137] 在用于治疗苯丙酮尿症的不考虑氨基酸比例定义的另一子实施方案中,本发明的制剂包含三种或更多种、五种或更多种、或所有的下述氨基酸:精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、

亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苏氨酸、色氨酸和缬氨酸或一种或多种其药学上可接受的盐，作为修饰释放的必需氨基酸。

[0138] 在用于治疗苯丙酮尿症的又不考虑氨基酸比例定义的另一子实施方案中，本发明的制剂包含三种或更多种、五种或更多种、或所有的下述氨基酸：精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苏氨酸、色氨酸和缬氨酸或一种或多种其药学上可接受的盐，作为修饰释放的必需氨基酸；且包含三种或更多种、五种或更多种、或所有的下述氨基酸：丙氨酸、天冬氨酸、肉碱、胱氨酸、谷氨酰胺和/或谷氨酸、甘氨酸、脯氨酸、丝氨酸、牛磺酸和酪氨酸或一种或多种其药学上可接受的盐，作为修饰释放的非必需氨基酸。

[0139] 在一个特别的子实施方案中，其对本文中记载的任意代谢紊乱的治疗是适合的，不考虑成分比例定义，所述制剂包含精氨酸和组氨酸或一种或多种其药学上可接受的盐，作为修饰释放的必需氨基酸；且包含丙氨酸、天冬氨酸、肉碱、胱氨酸、谷氨酰胺和/或谷氨酸、脯氨酸、丝氨酸和牛磺酸或一种或多种其药学上可接受的盐，作为修饰释放的非必需氨基酸。

[0140] 在一个特别优选的实施方案中，所述制剂作为单一剂量的单位剂型提供，包含1至40克氨基酸，其中当每天给予3至4次时，所述制剂是治疗有效的以满足人类患者的氨基酸膳食需要。即，所述制剂足够满足患者对实际存在于所述制剂中的氨基酸的膳食需要。

[0141] 在另一主要实施方案中，本发明提供一种制造本发明的任意主要实施方案或子实施方案定义的制剂的方法，包括：(a)提供包含单一或多种氨基酸的第一混合物；(b)将所述混合物与润湿剂和粘合剂接触以形成湿混合物；(c)任选地使所述湿混合物通过筛网以形成均匀湿颗粒；(d)干燥所述均匀湿颗粒以形成干颗粒；(e)任选地使所述干颗粒通过筛网以形成均匀干颗粒，和(f)任选地使用修饰释放的组合物包覆所述均匀干颗粒。

[0142] 所述方法特别非常适于混合大量的氨基酸，并可另外通过制备多于一种具有不同的氨基酸混合物的颗粒而应用，以及将不同的颗粒组合以制造最终制剂。因此，在所述制造方法的一个优选实施方案中，所述第一混合物可仅包含一种类型的氨基酸，或多达6种氨基酸，还包含使用仅包含一种氨基酸或多达6种氨基酸的第二不同的氨基酸的混合物，重复步骤(a)-(d)及任选地(e)与(f)，以形成第二均匀干颗粒，并将所述均匀干颗粒组合以制造制剂。在一个实施方案中，所述颗粒被压缩以形成可嚼式片剂。在另一实施方案中，在所述颗粒混合物形成后，通过例如添加香料或营养素而进一步加工。

[0143] 所述制剂也可以基于制剂中的氨基酸的百分比定义。因此，例如，本发明还提供包含大于20wt％、70wt％或90wt％的氨基酸的制剂，其中(a)所述氨基酸包含约10wt％至约80wt％、约20wt％至约60wt％、约30wt％至约50wt％或约35wt％至约45wt％的必需氨基酸；和(b)所述必需氨基酸包含所有下述氨基酸或其任意组合：L-异亮氨酸、L-亮氨酸、L-赖氨酸、L-苏氨酸、L-色氨酸、L-缬氨酸、L-甲硫氨酸、L-组氨酸和L-精氨酸(所述最后两种被认为仅对婴儿是必需的)。

[0144] 或者，所述修饰释放的制剂可以基于制剂中必需氨基酸对非必需氨基酸的比例定义。因此，在各种不同的实施方案中，本发明提供一种包含大于20wt％、50wt％、70wt％或90wt％氨基酸的修饰释放的口服给予的氨基酸制剂，其中(a)所述氨基酸包含重量比为约10:90、20:80、30:70、40:60、50:50、60:40、70:30、80:20至约90:10、80:20、70:30、60:40、50:50、40:60、30:70或20:80的必需氨基酸和非必需氨基酸；和(b)所述必需氨基酸包含所

有下述氨基酸或其任意组合:L-异亮氨酸、L-亮氨酸、L-赖氨酸、L-苏氨酸、L-色氨酸、L-缬氨酸、L-甲硫氨酸、L-组氨酸和L-精氨酸(所述最后两种被认为仅对婴儿是必需的)。

[0145] 所述制剂优选包括一种或多种能控制制剂中所有氨基酸或氨基酸的子集的释放的赋形剂或添加剂。这些赋形剂或添加剂在本文中一般称为"释放延迟赋形剂或添加剂",并能提供延长的释放概况、延迟的释放概况、立即的释放和延长的释放或延迟的释放概况的组合。在一个实施方案中,所述赋形剂或添加剂为延迟释放赋形剂或添加剂并被称为"在pH 4和7之间优先释放所述氨基酸的工具"或"当口服给予时在空肠中优先释放所述氨基酸的工具"。在这种情况下,所述赋形剂通常以可有效引起所述氨基酸在pH 4和7之间自所述制剂中优先释放的量存在。

[0146] 术语"优先释放"不排除一些所述赋形剂会在较低pH环境中释放氨基酸,或甚至在较低pH环境中的释放率会等于在较高pH环境中出现的释放率的可能性。重点是,与立即释放的剂型相比,所述赋形剂减少原本将在胃的低pH环境中释放的氨基酸的总量。因此,例如,当所述制剂穿过GI道时,与使用立即释放的制剂原本将出现的释放概况相比,所述赋形剂可产生随时间的较慢的释放概况,或如在合适的体外实验中模仿的那样。或者,所述赋形剂可延迟所述释放直至所述制剂到达空肠的较高的pH环境。

[0147] 修饰释放的赋形剂或添加剂/包衣剂对本领域的技术人员是众所周知的,且包括,例如,乙基纤维素、乙酸纤维素、乙酸乙烯酯/氯乙烯共聚物、丙烯酸酯/甲基丙烯酸酯共聚物、聚氧化乙烯、羟丙基甲基纤维素、鹿角菜胶、藻酸及其盐、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、刺梧桐树胶、阿拉伯树胶、黄蓍胶、刺槐豆胶、瓜尔胶、黄原胶、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、蜂蜡、巴西棕榈蜡、鲸蜡醇、氢化植物油、硬脂醇、丙烯酸共聚物、鹿角菜胶、果胶、羧甲基纤维素钠、脂肪酸的单甘油酯和二甘油酯、脂肪酸及其酯或衍生物,包括山嵛酸甘油酯和硬脂酸二棕榈酸甘油酯、淀粉及其衍生物如玉米乙酸酯。

[0148] 制剂

[0149] 本发明的这些组合物可以以一种在制药和食品补充领域中众所周知的方法制备,并可根据是否需要局部或全身治疗而通过各种各样的途径给予。最优选的给予途径是口服。除氨基酸外,所述组合物通常会包含一种或多种可接受的载体(赋形剂或添加剂)。在制造本发明的组合物中,活性成分通常与赋形剂混合、经赋形剂稀释或封闭在以例如,胶囊、药囊、纸或其他容器的形式的载体中。当所述赋形剂充当稀释剂时,其可以是为活性成分充当媒剂、载体或介质的固体、半固体或液体材料。因此,所述组合物可为下述形式:片剂、丸剂(包括软的和硬的明胶胶囊)、粉剂、颗粒、微球、锭剂、药囊(即封装的粉剂或颗粒或微球)药囊、酏剂、悬浮液、乳液、溶液和糖浆剂,包含,例如,高达90%重量的氨基酸。

[0150] 使用该技术,可设计各种不同的氨基酸产品,在所述氨基酸产品中所有或仅选择部分的氨基酸具有修饰释放概况。例如,可设计一种制剂,其中:

[0151] • 制剂中所有或仅一部分氨基酸是为修饰释放调配的。即,大于20%、40%、60%或80%,和/或少于80%、60%、40%或20%的氨基酸是为修饰释放调配的。

[0152] • 制剂中所有或仅一部分必需氨基酸是为修饰释放调配的。即,大于20%、40%、60%或80%,和/或少于80%、60%、40%、或20%的必需氨基酸是为修饰释放调配的。

[0153] • 没有必需氨基酸是为修饰释放调配的。

[0154] • 制剂中所有或仅一部分非必需氨基酸是为修饰释放调配的。即,大于20%、

40％、60％或80％，和/或少于80％、60％、40％或20％的非必需氨基酸是为修饰释放调配的。

[0155] • 没有非必需氨基酸是为修饰释放调配的。

[0156] • 前述策略的任意组合。

[0157] 例如，使用在本申请中说明的制剂策略，可调配氨基酸剂型，使得仅必需氨基酸是为修饰释放调配的，且非必需氨基酸不是。或者，可调配氨基酸剂型，使得仅非必需氨基酸是为修饰释放调配的，且必需氨基酸不是。或者，根据对特定制剂释放试验的结果，可能最好保留一些氨基酸如酪氨酸，作为立即释放的氨基酸。

[0158] 根据期望的药物动力学概况，各种不同的策略是可获得的以控制氨基酸自所述制剂中的释放。这些策略通常会涉及非pH依赖的赋形剂或添加剂，使得所述制剂独立于其在胃肠道中的位置或pH依赖的赋形剂或添加剂而释放氨基酸，以延迟氨基酸的释放直至所述制剂到达小肠的较高的pH环境。

[0159] 可包括在所述组合物中的非pH依赖的持续释放剂/包衣包括，但不限于，乙基纤维素、乙酸纤维素、乙酸乙烯酯/氯乙烯共聚物、丙烯酸酯/甲基丙烯酸酯共聚物、聚氧化乙烯、羟丙基甲基纤维素、鹿角菜胶、藻酸及其盐、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、黄原胶、刺梧桐树胶、阿拉伯树胶、黄蓍胶、刺槐豆胶、瓜尔胶、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、蜂蜡、巴西棕榈蜡、鲸蜡醇、氢化植物油、硬脂醇、脂肪酸及其酯或衍生物包括如山嵛酸甘油酯和硬脂酸二棕榈酸甘油酯、黄原胶、淀粉和淀粉的衍生物如玉米乙酸酯。

[0160] 通常，所述至少一种非pH依赖的修饰释放剂以约1wt％或5wt％至约50wt％或25wt％、优选约1wt％至约30wt％的量在所述组合物中存在。然而，应当理解本发明的范围不限于任意特定的非pH依赖的持续释放剂。

[0161] 在超过5.5的pH下增加氨基酸自所述制剂中的释放率的pH依赖的试剂包括，但不限于，在超过5.5的pH下膨胀的聚合物、包覆氨基酸的肠溶性的试剂和在大于5.5的pH下，通过在制剂中保持酸的微环境而增加氨基酸溶解度的试剂，例如，有机酸。合适的有机酸包括，例如，甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、己酸、草酸、乳酸、苹果酸、柠檬酸、苯甲酸和碳酸。可使用这些策略的任意组合以促进在大于5.5的pH下氨基酸的释放。所述至少一种pH依赖的试剂通常以约0.5wt％至约40wt％、优选约1wt％至约20wt％的量在所述组合物中存在。

[0162] 在超过5.5的pH下膨胀的聚合物包括，但不限于，丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸共聚物(包括例如，那些以**Eudragit®**品牌出售的)、藻酸钠、鹿角菜胶、藻酸、果胶和羧甲基纤维素钠。

[0163] 肠溶性的试剂包括，但不限于，乙酸纤维素酞酸酯、羟丙基甲基纤维素酞酸酯、聚乙酸乙烯酯酞酸酯、甲基丙烯酸共聚物、乙酸纤维素偏苯三酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸酯、琥珀酸酯、虫胶和玉米蛋白。

[0164] 在大于5.5的pH下增加氨基酸溶解度的试剂包括，但不限于，有机酸。这样的有机酸在片剂中保持酸的微环境，且包括，但不限于，柠檬酸、富马酸、酒石酸、己二酸、葡萄糖酸-δ-内酯和苹果酸。

[0165] 本发明的组合物通常首先通过湿式造粒法制备，包覆并且，如果饼型是期望的，与其他合适的赋形剂或添加剂如润滑剂、抗黏着剂和崩解剂混合后，随后压缩成饼型剂型。在颗粒压缩前和任选地在压缩成片剂/饼型前，调味剂可在造粒步骤期间添加，使得其为颗粒

的部分或“颗粒内的”或随后与颗粒混合。

[0166] 在湿式造粒方法中,所述至少一种氨基酸和其他成分在环绕式混合机、高剪切混合机或流化床造粒机中,使用造粒液体(例如,异丙醇、乙醇、三氯甲烷或水)进行制粒。粘合剂可包含在所述造粒液体中,或可在干混合物中。所述湿颗粒在烘箱或流化床干燥机中干燥,然后通过合适的筛网过筛以获得自由流动的颗粒,其随后可使用能够给予修饰的或延长的或延迟的释放概况的功能性赋形剂或添加剂进行包覆。

[0167] 填充剂可被包括在颗粒或饼型制剂内,且包括,但不限于,微晶纤维素、甘露糖醇、木糖醇、磷酸二钙、硫酸钙、淀粉、乳糖、蔗糖、右旋糖、山梨糖醇、果糖和纤维素粉末。当存在时,所述填充剂可以以约5wt%至约90wt%、优选约10wt%至约50wt%的量在所述组合物中存在。

[0168] 可包括在所述制剂中的崩解剂包括,但不限于,微晶纤维素、淀粉、交联聚维酮、甘醇酸淀粉钠和交联羧甲基纤维素钠。当存在时,所述崩解剂可以以约0.5wt%至约30wt%、优选约1wt%至约15wt%的量在所述组合物中存在。

[0169] 可在所述组合物中使用的抗黏着剂和助滑剂包括,但不限于,滑石、玉米淀粉、二氧化硅、月桂基硫酸钠和硬脂酸金属盐。当存在时,所述抗黏着剂或助滑剂可以以约0.2wt%至约15wt%、优选约0.5wt%至约5wt%的量在所述组合物中存在。

[0170] 可在所述组合物中使用的润滑剂包括,但不限于,硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸钠、硬脂酸、硬脂富马酸钠、氢化玉米籽油、滑石和蜡,包括但不限于,蜂蜡、巴西棕榈蜡、鲸蜡醇、甘油硬脂酸酯、甘油棕榈酸酯、甘油山嵛酸酯、氢化植物油和硬脂醇。当存在时,所述润滑剂可以以约0.2wt%至约20wt%、优选约0.5wt%至约5wt%的量存在。

[0171] 可使用的粘合剂(“粘结剂”)包括,但不限于,聚乙烯基吡咯烷酮、淀粉、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、蔗糖溶液、右旋糖溶液、瓜尔胶、黄原胶、阿拉伯树胶、黄蓍胶、刺槐豆胶和藻酸钠或任意其他藻酸盐。当存在时,所述粘合剂可以以约0.2wt%至约10wt%、优选约0.5wt%至约5wt%的量在所述组合物中存在。

[0172] 可包括在所述组合物中的包衣剂包括,但不限于,乙基纤维素、乙酸纤维素、乙酸乙烯酯/氯乙烯共聚物、丙烯酸酯/甲基丙烯酸酯共聚物、聚氧化乙烯、羟丙基甲基纤维素、鹿角菜胶、藻酸及其盐、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、刺梧桐树胶、阿拉伯树胶、黄蓍胶、刺槐豆胶、瓜尔胶、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、蜂蜡、巴西棕榈蜡、鲸蜡醇、氢化植物油、硬脂醇、脂肪酸及其酯或衍生物包括,甘油山嵛酸酯和硬脂酸二棕榈酸甘油酯、黄原胶、淀粉和淀粉衍生物包括玉米乙酸酯。

[0173] 掩味材料

[0174] 氨基酸具有固有地苦味并且在本发明的一个实施方案中,这些苦的氨基酸使用掩味材料微囊封。对掩盖药物制剂的味道有用的材料包括能够微囊封氨基酸的那些材料,从而保护感官免受其苦味。本发明的掩味材料通过,例如,创造相对于药物制剂更加可口的药物制剂和/或通过创造需要较少传统调味剂或掩味剂的剂型而提供更加优异的药物制剂。

[0175] 掩味材料包括,例如,纤维素羟丙基醚(HPC);低取代的羟丙基醚(L-HPC);纤维素羟丙基甲基醚(HPMC);甲基纤维素聚合物;乙基纤维素(EC)及其混合物;聚乙烯醇(PVA);羟乙基纤维素;羧甲基纤维素和羧甲基纤维素(CMC)的盐;聚乙烯醇和聚乙二醇共聚物;单甘油酸酯、三甘油酸酯、聚乙二醇、改性的食物淀粉、丙烯酸聚合物和丙烯酸聚合物与纤维素

醚的混合物;乙酸纤维素酞酸酯;西比薄膜如HPMC和硬脂酸的混合物、环糊精,以及这些材料的混合物。

[0176] 除使用掩味材料或提高如本文所述的制剂的贮藏期的材料微囊封氨基酸外,本发明的药物制剂也可包含一种或多种调味剂。在本发明的药物制剂中有用的"调味剂"或"甜味剂"包括,例如,阿拉伯胶糖浆、乙酰磺胺酸钾、阿力糖、茴香、苹果、阿斯巴甜、香蕉、巴伐利亚奶油、莓果、黑醋栗、奶油糖、柠檬酸钙、樟脑、焦糖、樱桃、樱桃奶油、巧克力、肉桂、泡泡糖、柑橘、柑橘甜酒、柑橘奶油、棉花糖、可可、可乐、冷樱桃、冷柑橘、甜精、右旋糖、尤加利、丁香油酚、果糖、水果酒、姜、甘草酸盐、甘草(洋甘草)糖浆、葡萄、葡萄柚、蜂蜜、异麦芽酮糖醇、柠檬、莱姆、柠檬奶油、甘草酸单铵盐、麦芽酚、甘露糖醇、枫糖、棉花软糖、薄荷醇、薄荷奶油、混合莓果、新橙皮苷二氢查耳酮、纽甜、橙子、梨、桃、薄荷、薄荷奶油、覆盆子、麦根沙士、兰姆酒、糖精、黄樟素、山梨糖醇、荷兰薄荷、荷兰薄荷奶油、草莓、草莓奶油、甜菊、蔗糖素、蔗糖、糖精钠、糖精、阿斯巴甜、纽甜、乙酰磺胺酸钾、甘露醇、塔林糖、木糖醇、三氯蔗糖、山梨醇、瑞士奶油、塔格糖、橘子、非洲竹芋甜索、图图果霜、香草、胡桃、西瓜、野生樱桃、冬青、木糖醇,或所述调味成分的任意组合,例如,茴香-薄荷醇、樱桃-茴香、肉桂-橙子、樱桃-肉桂、巧克力-薄荷、蜂蜜-柠檬、柠檬-莱姆、柠檬-薄荷、薄荷醇-尤加利、橙子-奶油、香草-薄荷,及其混合物。在其他实施方案中,氯化钠纳入所述药物制剂。

[0177] 基于所述氨基酸和赋形剂或添加剂计,本领域的技术人员将能够确定香料的最佳组合以为消费者需求和依从性提供最佳风味产品。参见,例如,Roy等人Modifying Bitterness:Mechanism,Ingredients,and Applications(1997)。

[0178] 微囊封法

[0179] 氨基酸可通过本领域的普通技术人员所知的方法微囊封。这样的已知的方法包括,例如,喷雾干燥法、转盘式法、热融法、喷雾冷却法、流化床、静电沉积法、离心挤出法、旋转悬浮分离法、在液体-气体或固体-气体界面处的聚合、加压挤出法或喷雾溶剂萃取槽。除这些方法外,也可使用数种化学技术,例如,复合凝聚法、溶剂蒸发法、聚合物-聚合物不相容性、在液体介质中的界面聚合法、原位聚合法、液中干燥法和在液体介质中的脱溶剂法。此外,也可使用其他方法如干式造粒法(即,滚筒挤压和干粒法)、挤出/滚圆法或纳米颗粒包覆法。

[0180] 当微囊封时,氨基酸可以以在1μm至1000μm、5μm至200μm或10μm至100μm范围内的颗粒尺寸存在。

[0181] 喷雾干燥法对扩大至商业规模通常是更容易地可获得的。在各种不同的实施方案中,在喷雾-干燥囊封过程中使用的材料乳化或分散到浓缩形式的核心材料中,例如,10-60%固体。在本发明的一些实施方案中,固载量在约10-20%之间或在约10-40%之间或在约40-60%之间。在一个实施方案中,所述微囊封材料乳化直至获得约1至3μm的液滴。在其他实施方案中,所述微囊封材料乳化直至获得约1至200μm的液滴或直至获得约1至100μm的液滴。一旦获得氨基酸和囊封材料的分散液,所述乳液作为液滴注入到喷雾干燥器的加热室中。在一些实施方案中,液滴喷雾进入加热室或从旋转盘离心送出。然后所述微球在加热室中干燥并落至所述喷雾干燥室的底部,并在此收集。

[0182] 凝聚法涉及材料如活性药物成分的微囊封和涉及颗粒或液滴形成、凝聚壁(coacervate wall)形成和胶囊隔离的三个部分的过程。该方法可产生非常小的颗粒尺寸

的微胶囊(10-70μm)。

[0183] 挤出/滚圆法是另一种方法,其涉及由活性药物成分形成湿团块,随后所述湿团块通过带孔盘挤出以产生短的圆柱形的棒。随后使这些棒置入快速旋转的滚圆机中以使所述圆柱形的棒成形为均匀的球体。所述球体随后使用流化床干燥器干燥,然后使用装备Wurster管芯和喷嘴的流化床使用功能性的包衣包覆。该方法产生光滑、均匀的球体,其对接受功能性包衣是理想的。载药量高达80%是可能的(根据药物特性)。

[0184] 干式包覆法

[0185] 除微囊封法外,在本发明中使用的氨基酸的稳定性或释放时间可通过可替代的方法例如干式包覆法和纳米颗粒包覆法增加。干式包覆法涉及包覆有氨基酸的颗粒的形成,其然后与其他组分混合。干式造粒法通过形成密实压缩块、随后磨碎成期望的颗粒尺寸,然后与所述药物组合物的其他组分混合而达成。干式造粒法和纳米颗粒包覆法可通过在可相容的成分的成颗粒的基质中,稀释和分离可提高氨基酸产品的贮藏期和苦味掩盖(如果在包衣材料中使用甜料或香料)的这样的组分,能够为活性药物提供增强的稳定性和掩味特性。

[0186] 干式造粒法的典型技术是使用干粒法(slugging)或滚筒挤压法。在干粒法过程中,干粉末使用传统的压片机或更通常使用大型重负荷轮转压缩机压缩。生成的压缩块或“干粒(slug)”随后磨碎至期望的颗粒尺寸。滚筒挤压是一种可替代的较温和的方法;粉末混合物在两个滚筒之间挤压以形成压缩片。所述片通常是脆弱的和易碎的并且立即破裂成碎片。这些碎片需要更加温和的处理以使其破碎成颗粒,并且这通常可仅通过过筛达成。Parikh,D.M.,Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology,(Marcel Dekker 1997版)。

[0187] 额外的成分

[0188] 其它成分也可纳入本发明的制剂中,包括维生素、矿物质、脂肪、脂肪酸如DHA、EPA和ARA(花生四烯酸)、碳水化合物和其他化合物,优选以在治疗上有效的量。合适的矿物质包括,例如钙、氯、铬、铜、氟、碘、铁、镁、锰、钼、磷、钾、硒、硫、钠和锌。合适的维生素的实例包括维生素A(视黄醇、视黄醇乙酸酯和棕榈酸酯、β-胡萝卜素)、硫胺素(维生素B1)、核黄素(维生素B2)、烟碱酸(维生素B3、烟酸)、泛酸(维生素B5)、维生素B6(吡哆辛)、维生素B12(钴胺素)、生物素、维生素C(抗坏血酸)、维生素D(钙化醇)、维生素E(α-生育酚)、叶酸(叶酸盐)和维生素K(叶绿醌、甲萘醌)。

[0189] 在一个实施方案中,除在所述制剂中存在的氨基酸外,所述制剂包含一种或更多种、五种或更多种、10种或更多种或所有的以治疗上有效的量的下述营养素:胆碱、肌醇、维生素A、维生素D、维生素E、维生素K、维生素C、硫胺素、核黄素、烟碱酸、维生素B6、叶酸、维生素B12、生物素、泛酸、钾、钙、镁、铁、锌、铜、锰、硒、铬、钼、碘、钠、磷、氯、二十二碳六烯酸、花生四烯酸和叶黄素。

[0190] 当然,应当理解任意前述营养素可以以本领域的技术人员众所周知的提供相似营养价值的方式存在,例如前述营养素的盐和螯合物和酯以及其他衍生物。表H记载了各种不同的营养素、有效营养素剂量和能纳入本发明制剂中的营养素衍生物的一个实例。所述制剂可包含这些营养素中的任意一种或其组合。

[0191] 表H

[0192]

	物质	1-3 岁 gr/天	3-16 岁 gr/天	16 岁以上 gr/天
维生素	维生素 A	0.00040000	0.00065000	0.00072000
	维生素 D	0.00003200	0.00003250	0.00003600
	维生素 E	0.00360000	0.00975000	0.02070000
	维生素 K	0.00008000	0.00032500	0.00045000
	维生素 C	0.04000000	0.07150000	0.13500000
	硫胺素	0.00060000	0.00104000	0.00135000
	核黄素	0.00060000	0.00195000	0.00270000
	烟碱酸	0.00720000	0.01300000	0.01800000
	维生素 B6	0.00040000	0.00227500	0.00135000
	叶酸	0.00012000	0.00013000	0.00036000
	维生素 B12	0.00000600	0.00005200	0.00005400

[0193]

	生物素	0.00060000	0.00260000	0.00315000
	泛酸	0.00400000	0.02275000	0.02700000
矿物质	钾	0.16000000	0.78000000	0.90000000
	钙	0.50000000	0.97500000	0.76500000
	镁	0.06000000	0.22750000	0.19800000
	铁	0.01100000	0.01625000	0.01350000
	锌	0.00320000	0.01040000	0.01710000
	铜	0.00060000	0.00084500	0.00090000
	锰	0.00040000	0.00182000	0.00252000
	硒	0.00001400	0.00003250	0.00009000
	铬	0.00000400	0.00003250	0.00006300
	钼	0.00002000	0.00006500	0.00007200
	碘	0.00008000	0.00011050	0.00015300
	钠	0.03600000	0.00000000	0.00000000
	磷	0.20000000	0.78000000	0.63000000
	氯	0.08000000	0.00000000	0.00000000
其他营养素	DHA 二十二碳六烯酸	0.08000000	0.26000000	0.27000000
	ARA 花生四烯酸	0.15000000	0.00000000	0.00000000
	叶黄素	0.00600000	0.00000000	0.00000000
	胆碱	0.07000000	0.14950000	0.18000000
	肌醇	0.06000000	0.07800000	0.09000000

[0194] 最终制剂

[0195] 在一个特别优选实施方案中,所述制剂包含被一种或修饰释放的赋形剂(在本文中也称作“用于延迟氨基酸释放率的包覆工具”,或“用于达到所列举的释放率的包覆工具”)包覆的氨基酸颗粒。所述颗粒可通过湿式或干式造粒技术制造,如上面讨论的那样,但其优选通过湿式造粒法制造。所述颗粒也优选限制在特定尺寸范围内,例如0.1-3mm、0.5-2.0mm、0.5-1.0mm、0.5-2.0mm或1.0-2.0mm。各氨基酸可包含在其本身的颗粒内,但所述修饰释放的氨基酸优选在所述颗粒内混合。

[0196] 所述修饰释放的性质优选使用合适的修饰释放的包衣或应用至颗粒的包衣而达成,所述包衣以1wt%至30wt%或5wt%至25wt%的量,基于氨基酸重量计。对所述包衣合适的释放延迟赋形剂在本文件中其它地方记载,但一个优选的组合物包含1wt%至15wt%、2wt%至10wt%或5wt%至7.5wt%乙基纤维素的包衣,基于氨基酸重量计。另一优选的组合物包含乙基纤维素的第一包衣(如上所述)和5wt%至15wt%或约10wt%甘油二山嵛酸酯的

第二包衣,基于氨基酸重量计。

实施例

[0197] 提出下述实施例以便为本领域的技术人员提供本文中所要求保护的方法如何制造和评价的完全的公开和说明,且下述实施例旨在纯碎地示例本发明并不旨在限制发明人认作其发明的范围。已作出努力以确保关于数值(例如,数量、温度等)的准确性,但仍应考虑一些误差与偏差。

[0198] 实施例1-对苯丙酮尿症的示例性的氨基酸混合物

[0199] 表1列出用于苯丙酮尿症的膳食管理的四种不同的代表性的氨基酸混合物,以百分比计。

[0200] 表1

[0201]

	A	B	C
必需氨基酸			
L-异亮氨酸	5.11	7.18	5.11
L-亮氨酸	9.18	12.90	9.18
L-赖氨酸 HCL	7.39	10.39	5.91[1]
L-苏氨酸	3.8	5.34	5.28
L-色氨酸	1.68	2.36	1.68
L-缬氨酸	6.39	8.98	6.39
L-甲硫氨酸	2.04	2.86	2.04
L-组氨酸 HCl	3.04	2.358	3.04[1]
L-精氨酸	6.14	4.764	6.14
必需 AA 总量	41.70	54.764	44.77
非必需氨基酸			
L-丙氨酸	6.0	4.665	6.0

[0202]

L-天冬氨酸	9.18	7.122	9.20
L-胱氨酸	2.03	1.57	2.03
L-谷氨酰胺	12.49	9.691	12.49
甘氨酸	4.48	3.47	4.48
L-脯氨酸	7.21	5.594	7.21
L-丝氨酸	5.9	4.57	5.9
牛磺酸	0.300	0.232	0.25
L-酪氨酸	7.51	5.82	7.51
L-肉碱	0.16	0.124	0.16
非必需 AA 总量	58.30	45.236	55.23
AA 总量	100	100	100

[0203] [1]·基于游离碱计的重量

[0204] 实施例2-示例性的粉末制剂和制造过程

[0205] 下表记载了使用聚乙烯吡咯烷酮(Plasdone)K26/32作为粘合剂和掩味剂(产品2、3、4和5)的含有18种氨基酸(排除甲硫氨酸)的五种不同产品的制剂。参考制剂(产品1)不含聚乙烯吡咯烷酮K26/32且不含香料。

[0206] 表2a.产品1、2、3、4和5的组成

[0207]

	产品 1	产品 2	产品 3	产品 4	产品 5
组分	g	g	g	g	g
L-丙氨酸	5.240	5.240	5.240	5.240	5.240
L-精氨酸	6.140	6.140	6.140	6.140	6.140
L-天冬氨酸	9.180	9.180	9.180	9.180	9.180
L-胱氨酸	2.030	2.030	2.030	2.030	2.030
L-谷氨酰胺	12.490	12.490	12.490	12.490	12.490
甘氨酸	4.480	4.480	4.480	4.480	4.480
L-组氨酸 HCl	3.040	3.040	3.040	3.040	3.040
L-异亮氨酸	5.110	5.110	5.110	5.110	5.110
L-亮氨酸	9.180	9.180	9.180	9.180	9.180
L-赖氨酸 HCL	7.390	7.390	7.390	7.390	7.390
L-脯氨酸	7.210	7.210	7.210	7.210	7.210
L-丝氨酸	5.900	5.900	5.900	5.900	5.900
牛磺酸	0.188	0.188	0.188	0.188	0.188

[0208]

L-苏氨酸	4.540	4.540	4.540	4.540	4.540
L-色氨酸	1.680	1.680	1.680	1.680	1.680
L-酪氨酸	7.510	7.510	7.510	7.510	7.510
L-缬氨酸	6.360	6.360	6.360	6.360	6.360
L-肉碱	0.116	0.116	0.116	0.116	0.116
总计	97.784	97.784	97.784	97.784	97.784
聚乙烯吡咯烷酮 K26/32	0.000	1.000	1.000	1.000	1.000
香料[1]	0.000	0.000	1.250	1.400	1.500

[0209] [1]产品1无香料;产品2无香料;产品3焦糖香料;产品4香草香料;产品5香蕉香料

[0210] 各所述制剂根据下述一般方法制造。

[0211] 步骤1

[0212] 制造设备:

[0213] -各种不同类型的天平

[0214] -高剪切混合器:Diosna Laboratory混合器P1/6

[0215] -筛网

[0216] -静态烘箱

[0217] -混合机器

[0218] 氨基酸混合物产品1

[0219] 准确称量氨基酸并使用混合机器混合20分钟。

[0220] 制备不含香料的颗粒产品2

[0221] 准确称量氨基酸并使用混合机器混合20分钟。转移所述混合物至Diosna,并在250rpm的叶片速度下混合1分钟。使用聚乙烯吡咯烷酮K26/32的醇溶液(10%在乙醇溶液中-10g对100g乙醇)润湿所述混合物。1分30秒后,添加所述溶液和颗粒并在250rpm的叶片速度和500rpm的剪切桨速度下混合3分钟。排出所述颗粒并通过具有0.8mm宽度的筛网。在静态烘箱中在40℃干燥约4小时。排出和再次通过具有0.8mm宽度的筛网。

[0222] 制备含香料的颗粒产品3、4和5

[0223] 准确称量氨基酸并使用混合机器混合20分钟。转移所述混合物至Diosna,并在250rpm的叶片速度下混合1分30秒。使用聚乙烯吡咯烷酮K26/32的醇溶液(10%含量在乙醇溶液中-10g对100g AA)和香料润湿所述混合物。添加至所述聚乙烯吡咯烷酮K26/32的醇溶液的香料的量如下:

[0224] -1.13g的58%含量的焦糖在乙醇中(产品3)

[0225] -1.13g的60%含量的香草在乙醇中(产品4)

[0226] -1.46g的14%含量的香蕉在乙醇中(产品5)

[0227] 1分30秒后,在250rpm的叶片速度和500rpm的剪切桨速度下混合所述溶液和颗粒3分钟。排出所述颗粒并通过具有0.8mm宽度的筛网。在静态烘箱中在40℃干燥约4小时。使所述混合物排出和通过具有0.8mm宽度的筛网。

[0228] 步骤2

[0229] 甲硫氨酸的制备使用与在步骤1中报导的用于产品3,4和5的方法类似的制造方法,使用聚乙烯吡咯烷酮K26/32作为粘合剂和掩味剂,加上非常少量的焦糖香料。

[0230] 表2b.产品6颗粒L-甲硫氨酸的组成

[0231]

	产品6
组分	g
L-甲硫氨酸[1]	250.0
聚乙烯吡咯烷酮K26/32[2]	30
焦糖香料[3]	3,6
总和	289

[0232] [1]100g L-甲硫氨酸相当于103.2g L-甲硫氨酸颗粒

[0233] [2]聚乙烯吡咯烷酮K26/32 20%在乙醇溶液中:30g相当于6g聚乙烯吡咯烷酮K26/32

[0234] [3]焦糖在58%乙醇溶液中:3.6g相当于2.088g纯焦糖

[0235] 步骤3

[0236] 最终制剂的制备以下面报导的量混合步骤1的粉末/颗粒加上步骤2的颗粒。

[0237] 表2c.最终制剂产品7、8、9、10和11的组成

[0238]

	产品 7	产品 8	产品 9	产品 10	产品 11

[0239]

组分	g	g	g	g	g
L-丙氨酸	5.240	5.240	5.240	5.240	5.240
L-精氨酸	6.140	6.140	6.140	6.140	6.140
L-天冬氨酸	9.180	9.180	9.180	9.180	9.180
L-胱氨酸	2.030	2.030	2.030	2.030	2.030
L-谷氨酰胺	12.490	12.490	12.490	12.490	12.490
甘氨酸	4.480	4.480	4.480	4.480	4.480
L-组氨酸 HCl	3.040	3.040	3.040	3.040	3.040
L-异亮氨酸	5.110	5.110	5.110	5.110	5.110
L-亮氨酸	9.180	9.180	9.180	9.180	9.180
L-赖氨酸 HCL	7.390	7.390	7.390	7.390	7.390
L-脯氨酸	7.210	7.210	7.210	7.210	7.210
L-丝氨酸	5.900	5.900	5.900	5.900	5.900
牛磺酸	0.188	0.188	0.188	0.188	0.188
L-苏氨酸	4.540	4.540	4.540	4.540	4.540
L-色氨酸	1.680	1.680	1.680	1.680	1.680
L-酪氨酸	7.510	7.510	7.510	7.510	7.510
L-缬氨酸	6.360	6.360	6.360	6.360	6.360
L-肉碱	0.116	0.116	0.116	0.116	0.116
L-甲硫氨酸[1]	2.115	2.115	2.115	2.115	2.115
AA 总量	99.899	99.899	99.899	99.899	99.899
聚乙烯吡咯烷酮 K26/32	0.050	1.050	1. 050	1.050	1.050
香料[2]	0.000	0.000	1.250	1.400	1.500

[0240] [1]产品7中2.115g的颗粒L-甲硫氨酸相当于2.050g甲硫氨酸

[0241] [2]产品7无香料(仅少量衍生自甲硫氨酸粉末的焦糖),产品8无香料(仅少量衍生自甲硫氨酸粉末的焦糖),产品9焦糖香料,产品10焦糖和香草香料,产品11焦糖和香蕉香料

[0242] 所有上述提及的产品通过混合产品2、3、4和5的粉末或颗粒和产品6的颗粒制备。

[0243] 实施例3-口味试验

[0244] 下述试验在6个健康的成年人中在实施例2(产品8、9、10和11)中报导的最终制剂上进行。报导的结果是平均值。

[0245] 表3.口味试验的结果

[0246]

	市售参考产品	产品 8	产品 9	产品 10	产品 11
具有香蕉香料的在酸奶酪中的产品：					
-气味	4.25	4.6	-	-	-
-口味	3.75	4.6	-	-	-
-持久性（在口中的不好的口味）	3	2.2	-	-	-
在橙汁中的产品：					
-气味	4	5	-	-	-
-口味	3.25	4.125	-	-	-
-持久性（在口中的不好的口味）	2.5	1.75	-	-	-
在加压的香蕉中的产品：			-	-	-
-气味	3.5	5	-	-	-
-口味	1	4.375	-	-	-
-持久性（在口中的不好的口味）	2.75	2.25			
分散在水中的产品：					
-气味	2.4	-	4.3	4.8	4.3
-口味	0.8	-	3.9	3.5	5
-持久性（在口中的不好的口味）	4.6	-	2.4	2	1.4
-可分散性	2	4	4	4	4

[0247] 说明：

[0248] -气味/口味：0＝差5＝佳

[0249] -持久性(在口中的不好的口味)：0＝低持久性5＝长持久性

[0250] -可分散性：0＝差5＝佳

[0251] 如前述数据显示，本发明的制剂优于市售参考产品，且在可分散性和口味上优于不含聚乙烯吡咯烷酮K26/32的制剂。

[0252] 实施例4-示例性的饼型制剂和制造过程

[0253] 由与在实施例2(轻微改变香料用量)中报导的那些相似的颗粒产品开始，制备了数种饼型制剂。

[0254] 表4a

[0255]

	产品 1	产品 2	产品 3
组分	g	g	g
L-丙氨酸	5.240	5.240	5.240
L-精氨酸	6.140	6.140	6.140
L-天冬氨酸	9.180	9.180	9.180
L-胱氨酸	2.030	2.030	2.030
L-谷氨酰胺	12.490	12.490	12.490
甘氨酸	4.480	4.480	4.480
L-组氨酸 HCl	3.040	3.040	3.040
L-异亮氨酸	5.110	5.110	5.110
L-亮氨酸	9.180	9.180	9.180
L-赖氨酸 HCL	7.390	7.390	7.390
L-脯氨酸	7.210	7.210	7.210
L-丝氨酸	5.900	5.900	5.900
牛磺酸	0.188	0.188	0.188
L-苏氨酸	4.540	4.540	4.540
L-色氨酸	1.680	1.680	1.680
L-酪氨酸	7.510	7.510	7.510
L-缬氨酸	6.360	6.360	6.360
L-肉碱	0.116	0.116	0.116
L-甲硫氨酸 [1]	2.115	2.115	2.115
总和	99.899	99.899	99.899
聚乙烯吡咯烷酮 K26/32	1. 050	1.050	1.050
香料 [2]	0.986	1.02	0.306

[0256] [1]2.115g颗粒L-甲硫氨酸相当于2.050g甲硫氨酸

[0257] [2]产品1焦糖香料,产品2香草香料,产品3香蕉香料

[0258] 通过简单混合过程,对上述提及的产品添加蔗糖、二氧化硅和甘油二山嵛酸酯。最终制剂如下:

[0259] 表4b

[0260]

	产品 4[1]	产品 5[1]	产品 6[1]
组分	g	g	g
L-丙氨酸	5.240	5.240	5.240
L-精氨酸	6.140	6.140	6.140
L-天冬氨酸	9.180	9.180	9.180
L-胱氨酸	2.030	2.030	2.030
L-谷氨酰胺	12.490	12.490	12.490
甘氨酸	4.480	4.480	4.480
L-组氨酸 HCl	3.040	3.040	3.040
L-异亮氨酸	5.110	5.110	5.110
L-亮氨酸	9.180	9.180	9.180
L-赖氨酸 HCL	7.390	7.390	7.390
L-脯氨酸	7.210	7.210	7.210
L-丝氨酸	5.900	5.900	5.900
牛磺酸	0.188	0.188	0.188
L-苏氨酸	4.540	4.540	4.540
L-色氨酸	1.680	1.680	1.680
L-酪氨酸	7.510	7.510	7.510
L-缬氨酸	6.360	6.360	6.360
L-肉碱	0.116	0.116	0.116
L-甲硫氨酸[2]	2.115	2.115	2.115
总和	99.899	99.899	99.899
聚乙烯吡咯烷酮 K26/32	1.050	1.050	1.050
香料	0.986	1.02	0.306
蔗糖	50.000	50.000	50.000
甘油二山嵛酸酯	1.500	1.500	1.500

[0261] [1]产品4焦糖香料,产品5香草香料,产品6香蕉香料

[0262] [2]2.115g颗粒L-甲硫氨酸相当于2.050g甲硫氨酸

[0263] 平均重量在5.5和6.2g之间的片剂使用单孔压片机制备。为校正在打片中的某些沾黏问题,制备一种开始于产品1的新的制剂:

[0264] 表4c

[0265]

	产品7
组分	g

L-丙氨酸	5.240
L-精氨酸	6.140
L-天冬氨酸	9.180
L-胱氨酸	2.030
L-谷氨酰胺	12.490
甘氨酸	4.480
L-组氨酸HCl	3.040
L-异亮氨酸	5.110
L-亮氨酸	9.180
L-赖氨酸HCL	7.390
L-脯氨酸	7.210
L-丝氨酸	5.900
牛磺酸	0.188
L-苏氨酸	4.540
L-色氨酸	1.680
L-酪氨酸	7.510
L-缬氨酸	6.360
L-肉碱	0.116
L-甲硫氨酸[1]	2.115
总和	99.899
聚乙烯吡咯烷酮	1.050
焦糖香料	0.986
Comprizuker	50.000
二氧化硅	2.500
甘油二山嵛酸酯	2.500

[0266] [1]2.115g颗粒L-甲硫氨酸相当于2.050g甲硫氨酸

[0267] 实施例5-饼型制剂的口味试验

[0268] 在6位健康成年人身上试验在实施例4中报导的产品4、5和6的气味和口味。报导的结果为平均值。

[0269] 表5

[0270]

	香料产品 4	香料产品 5	香料产品 6
气味	4.6	3.8	4.8
口味	4.4	3.8	3.6
持久性（在口中的不好的口味）	2.6	3.2	3.2

[0271] 说明：

[0272] -气味-口味-回顾:0＝差5＝佳

[0273] -持久性(在口中的不好的口味):0＝低持久性5＝长持久性

[0274] -可分散性:0＝差5＝佳

[0275] 实施例6-修饰释放的制剂的制备

[0276] 混合制备

[0277] 称重和过筛各独立的氨基酸、稀释剂(如果使用)和HPMC并在适当的混合机中混合20分钟。

[0278] 不含香料的颗粒制备

[0279] 转移所述混合物至Diosna混合机中,使用设置在250rpm的叶片速度混合1分钟。使用EC(15％含量)的醇溶液润湿所述混合物。1分30秒后,在250rpm的叶片速度和在500rpm的剪切桨速度下,添加所述溶液和颗粒3分钟。排出所述颗粒并通过具有0.63mm宽度的筛网。在静态烘箱中在45℃干燥约4小时。排出和通过具有0.8mm宽度的筛网。

[0280] 也可一次加工4-5种氨基酸成为颗粒,并一起混合所有氨基酸颗粒以制备最终产品。一些潜在的制剂的实例在实施例1表1中报导。

[0281] 实施例7-修饰释放的制剂

[0282] 制备下述配方以确定为修饰色氨酸在溶解试验中释放所需的羟丙基甲基纤维素(HPMC)和乙基纤维素(EC)的量。

[0283] 表6.产品的组成

[0284]

组分	g
L-异亮氨酸	14

[0285]

L-赖氨酸 HCL	20
L-苏氨酸	12
L-色氨酸	4
甘露糖醇	10
HPMC（Methocel 4KM）	5
15%的 EC 在 ETOH 中的溶液	19.5[1]

[0286] [1]相当于3g EC

[0287] 混合制备

[0288] 称重和过筛单一的氨基酸、甘露醇和HPMC,并用混合机器在合适的容器中混合20分钟。

[0289] 不含香料的颗粒制备

[0290] 转移所述混合物至Diosna混合机中,使用在250rpm的叶片速度混合1分钟。使用EC(乙基纤维素)(15％含量)的醇溶液润湿所述混合物。1分30秒后,在250rpm的叶片速度和在500rpm的剪切桨速度下,添加所述溶液和颗粒3分钟。排出所述颗粒并通过具有0.63mm宽度的筛网。在静态烘箱中在45℃干燥约4小时。排出和通过具有0.8mm宽度的筛网。

[0291] 在下文报导的溶解条件下评估所述制剂以确定相对于未包覆的AA的简单混合物,色氨酸自所述制剂(pH 1.2保持2小时,2小时后增加至pH 6.8)的释放率,在篮子条件中在50和100rpm下。所述溶解试验的结果在图3中报导。通过HPLC进行分析。

[0292] 溶解试验条件

[0293] 装置:搅拌桨

[0294] 温度:37℃±5℃

[0295] 介质:0.1N盐酸

[0296] pH调整:0.2M磷酸三钠十二水合物的溶液。介质体积:450mL0.1N HCl。120分钟后,调整溶解介质至pH 6.8±0.05(根据欧洲药典2.9.3延迟释放固体剂型方法A)。

[0297] 速度:50rpm或100rpm

[0298] 取样时间:对未包覆制剂为5和15分钟对包覆制剂为5、15、30、60、120、125、135、150、180分钟(120分钟后,介质的pH变为pH 6.8)

[0299] 容器浓度:约90μg/mL(延迟制剂的粉末的一小部分在溶解试验期间保持为表面活性剂)

[0300] 实施例8-不含甘露醇的修饰释放的制剂

[0301] 下述制剂根据在实施例7中阐明的程序制备,并经历在下文报导的条件下的溶解试验。色氨酸自所述制剂的释放率在图4中描述。分析通过HPLC进行。

[0302] 表7.产品的组成

[0303]

组分	g
L-异亮氨酸	56
L-赖氨酸 HCL	80
L-苏氨酸	48
L-色氨酸	16
HPMC (Methocel 4KM)	20
15%的 EC 在 ETOH 中的溶液	80

[0304] 溶解试验条件

[0305] 装置:搅拌桨

[0306] 温度:37℃±5℃

[0307] 介质:0.1N盐酸

[0308] 介质体积:450mL

[0309] 速度:50rpm

[0310] 取样时间:5、15、30、60、120、180分钟

[0311] 容器浓度:约90μg/mL(延迟制剂的粉末的一小部分在溶解试验期间保持为表面活性剂)

[0312] 实施例9-不含甘露醇或HPMC(Methocel 4KM)的修饰释放的制剂

[0313] 下述制剂根据在实施例7中阐明的程序制备,并经历在下文报导的条件下的溶解试验。色氨酸自所述制剂的释放率在图5中描述。分析通过HPLC进行。

[0314] 表8.产品的组成

[0315]

组分	g

[0316]

L-异亮氨酸	56.0
L-赖氨酸	80.0
L-苏氨酸	48.0
L-色氨酸	16.0
乙基纤维素[1]	10.0
总量	210g

[0317] [1]相当于67g的15％的乙基纤维素的乙醇溶液

[0318] 混合制备

[0319] 称重和过筛单一的氨基酸,并用混合机器在合适的容器中混合20分钟。

[0320] 不含香料的颗粒制备

[0321] 转移所述混合物至Diosna混合机中,使用在250rpm的叶片速度混合1分钟。使用EC(乙基纤维素)(15％含量)的醇溶液润湿所述混合物。1分30秒后,在500rpm的叶片速度和在1500rpm的剪切桨速度下,添加所述溶液和颗粒3分钟。排出所述颗粒并通过具有0.8mm宽度的筛网。在静态烘箱中在45℃干燥约5小时30分钟。排出和通过具有1.4mm宽度的筛网。

[0322] 在下文报导的溶解条件下评估所述制剂以确定色氨酸自所述制剂(pH 1.2)的释放率,在篮子条件中,在50rpm下。所述溶解试验的结果在图5中报导。

[0323] 溶解试验条件

[0324] 装置:篮子

[0325] 温度:37℃±5℃

[0326] 介质:0.1N盐酸

[0327] 介质体积:450mL

[0328] 速度:50rpm

[0329] 取样时间:5、15、30、60、120、180、240、300和360分钟

[0330] 容器浓度:约90μg/mL(延迟制剂的粉末的一小部分在溶解试验期间保持为表面活性剂)

[0331] 实施例10-乙基纤维素和甘油二山嵛酸酯包覆的19种氨基酸的修饰释放的制剂

[0332] 下述制剂根据下文说明的程序制备。

[0333] 表9.产品的组成

[0334]

组分	最终混合物(g)	最终混合物(％)
L-异亮氨酸	3.20	4.18
L-赖氨酸HCl	4.63	6.05[1]
L-苏氨酸	3.31	4.33
L-色氨酸	1.05	1.37
L-亮氨酸	5.75	7.52
L-缬氨酸	4.00	5.23
L-甲硫氨酸	1.28	1.67
L-胱氨酸	1.27	1.66

L-谷氨酰胺	7.82	10.22
L-组氨酸HCl	2.35	3.07[2]
L-丙氨酸	3.76	4.91
L-精氨酸	3.84	5.02
L-丝氨酸	3.69	4.82
甘氨酸	2.81	3.67
脯氨酸	4.52	5.91
L-天冬氨酸	5.76	7.53
牛磺酸	0.16	0.21
L-酪氨酸	4.70	6.14
L-肉碱	0.10	0.13
甘油二山嵛酸酯	9.12	11.92
藻酸钠	0.02	0.03
乙基纤维素	3.37	4.40
总量	76.51	100.00[3]

[0335] [1]相当于4.84g L-赖氨酸碱

[0336] [2]相当于2.49g L-组氨酸碱

[0337] [3]相当于98.21g,如果L-赖氨酸和L-组氨酸被认作碱

[0338] 用于所述产品制备的制造设备

[0339] 用于生产的设备:

[0340] -各种不同类型的天平

[0341] -ProCepT Mipro 900mL设定

[0342] -筛网

[0343] -静态烘箱

[0344] -ProCepT流化床由下而上包覆(熔融喷嘴)(或任何其他适合颗粒热融包覆的装置)

[0345] 氨基酸混合物

[0346] 在合适的装置中混合所有氨基酸。

[0347] 颗粒制备

[0348] 转移所述氨基酸混合物至ProCepT Mipro中,添加由2%藻酸钠水溶液和颗粒组成的造粒溶液。造粒后,使颗粒过筛;使用含有0.5mm<PSD<1mm的级分用于下一步。

[0349] 使用乙基纤维素包覆(聚合物包衣)

[0350] 将颗粒的所述过筛级分转移在流化床装置中,并使用15%(w/w)的乙基纤维素的甲醇溶液喷洒包覆。添加的聚合物的总量应当约等于所述颗粒重量的5.00%。

[0351] 使用甘油二山嵛酸酯包覆(热融包衣)

[0352] 将使用乙基纤维素包覆的颗粒转移在流化床装置中,并使用熔融的甘油二山嵛酸酯喷洒包覆。添加的聚合物的总量应当约等于所述颗粒重量的15.00%。

[0353] 对产品的溶解试验

[0354] 溶解介质:介质pH 1.2±0.1(0.1N盐酸)

[0355] 装置:搅拌桨装置(装置2,USP<711>经修饰的);50rpm

[0356] 时间:30-60-120-180分钟

[0357] 温度:37±0.5℃

[0358] 介质体积:500mL

[0359] 样本:2.0g氨基酸混合物

[0360] 重量溶解试验:30-60-120-180分钟

[0361] 重量溶解试验的结果将乙基纤维素和甘油二山嵛酸酯在HCl溶液中是不溶的考虑在内。在30-60-120-180分钟时,所述溶解介质在真空下通过纸过滤器过滤。经过滤的粉末和滤纸在真空烘箱中在50℃干燥±4小时直至达到恒定的重量,且所述样品是称重的。对于差别,计算释放的氨基酸的量并在图6中报导。

[0362] 实施例11-游离氨基酸制剂和修饰释放制剂的制造和溶解试验

[0363] 表10a报导代表性的氨基酸制剂AA混合物(bkT037/71)的定性和定量组成。

[0364] 表10a

[0365]

氨基酸	%(含HCl)	氨基酸	%(作为碱)
L-丙氨酸	5.87	L-丙氨酸	5.87
L-精氨酸	6.01	L-精氨酸	6.01
L-胱氨酸	1.99	L-胱氨酸	1.99
L-谷氨酰胺	12.22	L-麸酰胺	12.22
甘氨酸	4.38	甘氨酸	4.38
L-组氨酸HCl	3.67	L-组氨酸	2.98
L-天冬氨酸	9.00	L-天冬氨酸	9.00
L-脯氨酸	7.06	L-脯氨酸	7.06
L-丝氨酸	5.77	L-丝氨酸	5.77
牛磺酸	0.24	牛磺酸	0.24
L-酪氨酸	7.35	L-酪氨酸	7.35
L-肉碱	0.16	L-肉碱	0.16
L-异亮氨酸	5.00	L-异亮氨酸	5.00
L-赖氨酸HCl	7.23	L-赖氨酸	5.78
L-苏氨酸	5.17	L-苏氨酸	5.17
L-色氨酸	1.64	L-色氨酸	1.64
L-亮氨酸	8.98	L-亮氨酸	8.98
L-缬氨酸	6.25	L-缬氨酸	6.25
L-甲硫氨酸	2.00	L-甲硫氨酸	2.00
总量	100	总量	97.86

[0366] 制造方法(一般)

[0367] 用于所述产品制备的制造设备

[0368] -各种不同类型的天平

[0369] -筛网

[0370] -静态烘箱

[0371] -混合机器

[0372] 在合适的装置内使所有氨基酸过筛和混合。

[0373] 氨基酸经机械方式通过350μm不锈钢筛网,并在混合机中混合30分钟。

[0374] 对产品的溶解试验

[0375] 溶解介质:介质pH 1.2±0.1(0.1N盐酸)

[0376] 装置:搅拌桨装置(装置2,USP<711>经修饰的)50rpm

[0377] 时间:30-60分钟

[0378] 温度:37±0.5℃

[0379] 介质体积:500mL

[0380] 样本:2.0g氨基酸混合物

[0381] 重量溶解试验:30-60-120-180分钟

[0382] 各时间点有其自身的溶解容器。在30-60-120-180分钟时,所述溶解介质在真空下通过纸过滤器过滤。经过滤的粉末和滤纸在真空烘箱中在50℃干燥±4小时直至达到恒定的重量,且所述样品是称重的。对于差别,计算氨基酸的释放量。

[0383] 结果

[0384] 重量溶解试验的结果在表10b和图7中报导。

[0385] 表10b

[0386]

时间(min)	%释放的AA
0	0
30	99.96
60	100.00
120	99.95
180	99.99

[0387] 分析条件:

[0388] • HPLC:Agilent系列1200

[0389] • 检测器:荧光计Agilent系列1200

[0390] • 色谱柱:YMC-Triart C18 12nm S(250x 4.6mm-5μm)

[0391] 在萃取(使用不同的方法)和使用FMOC(氯甲酸9-芴基甲酯)衍生化后,分析氨基酸。注:肉碱通过LC/MS分析。

[0392] AA混合物(bkT037/71)溶解试验的结果在表10c和图8中报导。

[0393] 表10c

[0394]

	时间（min）		
氨基酸	0	30	60
丙氨酸	0	111.8	109.0
精氨酸	0	110.1	107.0
谷氨酰胺	0	85.9	84.3
甘氨酸	0	112.6	109.4
组氨酸	0	102.7	96.3
天冬氨酸	0	103.7	106.6
脯氨酸	0	109.9	108.1
丝氨酸	0	108.1	105.2
牛磺酸	0	120.0	125.8
酪氨酸	0	103.9	101.2
肉碱	0	122.5	121.3
异亮氨酸	0	103.6	100.6
赖氨酸	0	103.8	101.6
苏氨酸	0	97.7	96.3
色氨酸	0	100.0	100.6
亮氨酸	0	110.1	106.6
缬氨酸	0	105.4	103.4
甲硫氨酸	0	107.0	104.5

[0395] 表10d报导四种不同批次的乙基纤维素包覆的氨基酸颗粒的定量的和定性的制剂。

[0396] 表10d

[0397]

组分	APR 批次 1 (bkT037/72-1)	APR 批次 2 (bkT037/72-2)	APR 批次 3 (bkT037/72-3)	APR 批次 4 (bkT037/72-4)
PSD	0.5 mm<级分 <1 mm	0.5 mm<级分 <1 mm	1.0 mm<级分 <1.6 mm	1.0 mm<级分 <1.6 mm
丙氨酸	5.57	5.43	5.57	5.43
精氨酸	5.70	5.55	5.70	5.55
胱氨酸	1.89	1.84	1.89	1.84
谷氨酰胺	11.60	11.30	11.60	11.30
甘氨酸	4.16	4.05	4.16	4.05

[0398]

组氨酸HCl	3.48	3.39	3.48	3.39
天冬氨酸	8.55	8.32	8.55	8.32
脯氨酸	6.70	6.52	6.70	6.52
丝氨酸	5.48	5.34	5.48	5.34
牛磺酸	0.23	0.23	0.23	0.23
酪氨酸	6.98	6.79	6.98	6.79
肉碱	0.15	0.14	0.15	0.14
异亮氨酸	4.75	4.62	4.75	4.62
赖氨酸HCl	6.86	6.68	6.86	6.68
苏氨酸	4.90	4.78	4.90	4.78
色氨酸	1.56	1.52	1.56	1.52
亮氨酸	8.53	8.30	8.53	8.30
缬氨酸	5.94	5.78	5.94	5.78
甲硫氨酸	1.90	1.85	1.90	1.85
藻酸钠	0.07	0.07	0.07	0.07
乙基纤维素	5.00	7.50	5.00	7.50
总量	100.00	100.00	100.00	100.00

[0399] 制造方法(一般)

[0400] 用于产品制备的制造设备

[0401] -各种不同类型的天平

[0402] -ProCepT Mipro 900mL设定

[0403] -筛网

[0404] -静态烘箱

[0405] -ProCepT流化床由下而上包覆(熔融物喷嘴)(或任何其他适合颗粒热熔包覆的装置)

[0406] 氨基酸混合物

[0407] 在合适的装置中混合所有氨基酸。

[0408] 颗粒制备

[0409] 转移所述氨基酸混合物至ProCepT Mipro中,添加由2%藻酸钠水溶液和颗粒组成的造粒溶液。造粒后,使颗粒过筛;使用含有0.5mm<PSD<1mm和0.5mm<PSD<1.5mm的级分用于下一步。

[0410] 使用乙基纤维素包覆(聚合物包衣)

[0411] 将颗粒的所述过筛级分转移至流化床装置,并使用15%(w/w)的乙基纤维素的乙醇溶液喷洒包覆。聚合物的添加总量应当约等于颗粒重量的5.00%和7.50%。

[0412] 对产品的溶解试验

[0413] 溶解条件:

[0414] 溶解介质:介质pH 1.2±0.1(0.1N盐酸)

[0415] 装置:搅拌桨装置(装置2,USP<711>经修饰的);50rpm

[0416] 时间:30-60-120-180-240分钟

[0417] 温度:37±0.5℃

[0418] 介质体积:500mL

[0419] 样本:2.0g氨基酸混合物

[0420] 重量溶解试验:取样时间:30-60-120-180分钟各时间点有其自身的溶解容器。

[0421] 在30-60-120-180分钟时,所述溶解介质在真空下通过纸过滤器过滤。滤过的粉末和滤纸在真空烘箱中在50℃干燥±4小时直至达到恒定的重量,且所述样品是称重的。对于差别,计算氨基酸的释放量。

[0422] 结果

[0423] 重量溶解试验的结果在表10e和图9中报导。

[0424] 表10e

[0425]

批次	时间(min)	%释放的 AAs
APR 批次 1 (bkT037/72-1)	0	0
	30	59
	60	73
	120	86
	180	90
APR 批次 2 (bkT037/72-2)	0	0
	30	59
	60	70
	120	82
	180	90
APR 批次 3 (bkT037/72-3)	0	0
	30	57
	60	70
	120	82
	180	88
APR 批次 4 (bkT037/72-4)	0	0
	30	44
	60	59
	120	62
	180	81

[0427] 单一的氨基酸释放的分析仅已在原型APR批次2和APR批次4上进行。

[0428] 分析条件:

[0429] • HPLC:Agilent系列1200

[0430] • 检测器:荧光计Agilent系列1200

[0431] • 色谱柱:YMC-Triart C18 12nm S(250x 4.6mm-5μm)

[0432] 在萃取(使用不同方法)和使用FMOC(氯甲酸9-芴基甲酯)衍生化后,分析氨基酸。注:肉碱通过LC/MS分析。

[0433] 结果(单一的氨基酸)

[0434] APR批次2(bkT037/72-2)的溶解试验结果在表10f和图10中报导。

[0435] 表10f

[0436]

	时间 (min)					
氨基酸	0	30	60	120	180	240
丙氨酸	0	80.1	94.1	100.0	102.0	102.9
精氨酸	0	113.7	111.9	109.7	108.8	109.2
谷氨酰胺	0	53.2	70.7	83.7	82.8	82.5
甘氨酸	0	85.9	94.3	95.6	96.3	96.3
组氨酸	0	84.0	102.2	104.0	108.4	105.5
天冬氨酸	0	48.1	57.9	71.8	84.0	91.2
脯氨酸	0	104.1	105.8	102.3	101.8	101.5

[0437]

丝氨酸	0	91.2	97.6	98.7	98.3	98.7
牛磺酸	0	85.7	89.6	90.0	82.2	83.5
酪氨酸	0	4.5	6.8	12.4	23.0	32.1
肉碱	0	128.6	112.9	108.6	121.4	112.1
异亮氨酸	0	28.8	48.9	72.9	85.9	91.8
赖氨酸	0	98.1	103.4	102.8	102.2	101.7
苏氨酸	0	77.4	93.5	102.7	102.7	104.6
色氨酸	0	82.2	90.8	92.8	94.1	92.8
亮氨酸	0	33.0	53.1	76.9	89.8	95.8
缬氨酸	0	65.9	83.6	94.1	98.6	100.2
甲硫氨酸	0	69.7	77.8	87.6	94.1	97.8

[0438] APR批次4(bkT037/72-4)溶解试验的结果在表10g和图11中报导。

[0439] 表10g

[0440]

	时间（min）					
氨基酸	*0*	*30*	*60*	*120*	*180*	*240*
丙氨酸	0	63.2	79.2	92.3	98.5	97.1
精氨酸	0	89.9	98.7	103.4	106.5	107.7
谷氨酰胺	0	35.6	48.8	67.1	76.5	79.5
甘氨酸	0	73.6	86.9	94.6	98.8	97.8
组氨酸	0	74.2	81.8	103.6	106.5	94.9
天冬氨酸	0	42.3	54.7	68.9	80.2	86.1
脯氨酸	0	92.5	100.6	105.4	108.0	106.7
丝氨酸	0	78.1	91.4	95.9	100.4	99.1
牛磺酸	0	60.0	68.7	74.3	83.9	82.2
酪氨酸	0	3.2	6.5	5.8	9.4	11.1
肉碱	0	114.3	121.4	107.1	108.6	125.0
异亮氨酸	0	15.6	28.8	47.0	63.4	73.2
赖氨酸	0	88.8	97.8	101.5	104.3	103.6
苏氨酸	0	60.0	78.0	96.2	104.2	105.2
色氨酸	0	65.7	77.6	86.2	91.4	91.4
亮氨酸	0	18.4	31.6	49.4	66.0	74.9
缬氨酸	0	42.9	60.0	77.9	90.1	94.1
甲硫氨酸	0	43.2	61.6	67.6	88.1	85.4

[0441] 实施例12-使用乙基纤维素和甘油二山嵛酸酯作为包衣剂的修饰释放制剂的制造和溶解试验

[0442] 表11a报导用作为释放率修饰剂的乙基纤维素和甘油二山嵛酸酯包覆的4种不同氨基酸制剂的定性和定量组成。

[0443] 表11a

[0444]

组分	APR 批次 5 (bkT037/73-5)	APR 批次 6 (bkT037/73-6)	APR 批次 7 (bkT037/73-7)	APR 批次 8 (bkT037/73-8)
PSD	0.5 mm<级分 <1 mm	0.5 mm<级分 <1 mm	1.0 mm<级分 <1.6 mm	1.0 mm<级分 <1.6 mm
丙氨酸	5.00	4.87	5.00	4.87
精氨酸	5.12	4.98	5.12	4.98
胱氨酸	1.69	1.65	1.69	1.65
谷氨酰胺	10.41	10.13	10.41	10.13
甘氨酸	3.73	3.63	3.73	3.63
组氨酸 HCl	3.12	3.04	3.12	3.04
天冬氨酸	7.67	7.46	7.67	7.46
脯氨酸	6.01	5.85	6.01	5.85
丝氨酸	4.92	4.79	4.92	4.79
牛磺酸	0.21	0.20	0.21	0.20
酪氨酸	6.26	6.09	6.26	6.09
肉碱	0.13	0.13	0.13	0.13
异亮氨酸	4.26	4.15	4.26	4.15
赖氨酸 HCl	6.16	6.00	6.16	6.00
苏氨酸	4.40	4.28	4.40	4.28
色氨酸	1.40	1.36	1.40	1.36
亮氨酸	7.65	7.45	7.65	7.45
缬氨酸	5.32	5.18	5.32	5.18
甲硫氨酸	1.70	1.65	1.70	1.65
藻酸钠	0.06	0.06	0.06	0.06
乙基纤维素	4.49	6.71	4.49	6.71

[0445]

甘油二山嵛酸酯	10.0	10.00	10.00	10.00
总量	100.00	100.00	100.00	100.00

[0446] 制造方法(一般)

[0447] 用于产品制备的制造设备

[0448] -各种不同类型的天平

[0449] -ProCepT Mipro 900mL设定

[0450] -筛网

[0451] -静态烘箱

[0452] -ProCepT流化床由下而上包覆(熔融物喷嘴)(或任何其他适合颗粒热熔包覆的装

置)

[0453] 氨基酸混合物

[0454] 在合适的装置中混合所有氨基酸。

[0455] 颗粒制备

[0456] 转移氨基酸混合物至ProCepT Mipro中,添加由2%藻酸钠水溶液和颗粒组成的造粒溶液。造粒后,使所述颗粒过筛;使用含有0.5mm<PSD<1mm或0.5mm<PSD<1.6mm的级分用于下一步。

[0457] 使用乙基纤维素包覆(聚合物包衣)

[0458] 将颗粒的所述过筛级分转移在流化床装置中,并使用15%(w/w)乙基纤维素的甲醇溶液喷洒包覆。添加的聚合物的总量应当约等于颗粒重量的5.00%和7.50%。

[0459] 使用甘油二山嵛酸酯包覆(热熔融包衣)

[0460] 将使用乙基纤维素包覆的颗粒转移在流化床装置中,并使用熔融的甘油二山嵛酸酯喷洒包覆。添加的聚合物的总量应当约等于颗粒重量的10.00%。

[0461] 分析条件:

[0462] 对产品的溶解试验

[0463] 溶解介质:介质pH 1.2±0.1(0.1N盐酸)

[0464] 装置:搅拌桨装置(装置2,USP<711>经修饰的);50rpm

[0465] 时间:30-60-120-180-240分钟

[0466] 温度:37±0.5℃

[0467] 介质体积:500mL

[0468] 样本:2.0g氨基酸混合物

[0469] 重量溶解试验:取样时间:30-60-120-180分钟在30-60-120-180分钟时,所述溶解介质在真空下通过纸过滤器过滤。将过滤的粉末和滤纸在真空烘箱中在50℃干燥±4小时直至达到恒定的重量,且所述样品是称重的。对于差别,计算氨基酸的释放量。

[0470] 结果

[0471] 重量溶解试验的结果在表11b和图12中报导。

[0472] 表11b

[0473]

批次	时间（min）	%释放的 AAs
APR 批次 5（bkT037/73-5）	0	0
	30	40
	60	53
	120	67
	180	77
APR 批次 6（bkT037/73-6）	0	0
	30	38
	60	50
	120	62
	180	69
APR 批次 7（bkT037/73-7）	0	0
	30	26
	60	37
	120	55
	180	63
APR 批次 8（bkT037/73-8）	0	0
	30	21
	60	29
	120	47

[0474]

	180	56

[0475] 分析已经在原型APR批次5和APR批次7上进行。

[0476] 分析条件:

[0477] • HPLC:Agilent系列1200

[0478] • 检测器:荧光计Agilent系列1200

[0479] • 色谱柱:YMC-Triart C18 12nm S(250x 4.6mm-5μm)

[0480] 在使用FMOC(氯甲酸9-芴基甲酯)衍生化后,分析氨基酸。注:肉碱使用LC/MS分析。

[0481] 结果(单一的氨基酸)

[0482] 对APR批次5(bkT037/73-5)的单一氨基酸的溶解试验结果在表11c和图13中报导。

[0483] 表11c

[0484]

	时间（min）					
氨基酸	0	30	60	120	180	240
丙氨酸	0	54.4	82.0	102.2	102.0	102.2
精氨酸	0	84.6	97.1	106.1	104.9	104.1
谷氨酰胺	0	38.5	52.6	84.9	92.9	93.9
甘氨酸	0	64.9	84.7	96.8	95.7	102.4
组氨酸	0	39.3	79.1	79.5	81.1	83.1
天冬氨酸	0	34.8	48.2	65.1	76.0	83.4
脯氨酸	0	87.7	97.2	101.8	99.2	98.7
丝氨酸	0	70.1	86.6	96.1	95.5	95.1
牛磺酸	0	81.4	119.5	112.4	126.2	119.0
酪氨酸	0	2.4	6.9	12.0	21.2	26.4
肉碱	0	88.5	100.0	109.2	111.5	110.8
异亮氨酸	0	11.2	26.8	58.7	75.8	82.6
赖氨酸	0	85.2	93.9	100.2	98.2	98.4
苏氨酸	0	47.5	74.1	95.5	97.3	100.2
色氨酸	0	68.8	77.9	87.9	96.4	90.7
亮氨酸	0	13.9	30.5	60.8	79.1	85.6
缬氨酸	0	35.0	58.8	86.3	91.7	94.5
甲硫氨酸	0	47.4	73.5	87.6	91.2	99.4

[0485] 对APR批次7(bkT037/72-7)的单一氨基酸的溶解试验结果在表11d和图14中报导。

[0486] 表11d

[0487]

	时间（min）					
氨基酸	0	30	60	120	180	240
丙氨酸	0	39.0	60.8	86.8	95.0	96.0
精氨酸	0	60.2	74.8	92.6	106.1	98.8
谷氨酰胺	0	27.0	37.4	69.5	81.9	84.1
甘氨酸	0	47.5	66.0	88.2	96.5	94.6
组氨酸	0	44.5	58.3	79.1	79.1	75.6
天冬氨酸	0	27.4	37.2	57.0	70.3	75.9
脯氨酸	0	67.1	79.0	95.8	91.2	98.7
丝氨酸	0	51.4	67.7	87.2	94.3	93.3
牛磺酸	0	62.4	81.0	114.3	109.5	110.5
酪氨酸	0	2.4	4.9	8.9	19.3	20.9
肉碱	0	68.0	82.3	96.9	98.5	96.9
异亮氨酸	0	5.8	15.0	39.7	61.3	69.7
赖氨酸	0	62.6	76.6	93.1	94.9	96.3
苏氨酸	0	31.6	54.3	84.1	94.8	98.2
色氨酸	0	45.7	63.2	82.1	86.4	90.7
亮氨酸	0	7.1	17.5	41.7	62.5	71.2
缬氨酸	0	19.0	36.5	66.9	83.3	86.1
甲硫氨酸	0	31.9	48.0	77.6	75.9	88.2

[0488] 表11e和图15报导与立即释放的氨基酸制剂相比，在不同的时间点自各所述四种试验制剂释放的(重量溶解试验)氨基酸集合。

[0489] 表11e

[0490]

批次	时间（min）	释放的 AAs%
APR 批次 2（bkT037/72-2）	0	0
	30	59
	60	70
	120	82
	180	90
APR 批次 4（bkT037/72-4）	0	0
	30	44
	60	59

[0491]

	120	62
	180	81
APR 批次 5（bkT037/73-5）	0	0
	30	40
	60	53
	120	67
	180	77
APR 批次 7（bkT037/73-7）	0	0
	30	26
	60	37
	120	55
	180	63
AA 混合物（bkT037/71）	0	0
	30	100
	60	100
	120	100
	180	100

[0492] 表11f-11j报导在不同的时间点自所述四种不同的试验制剂释放的单独的氨基酸的量。

[0493] 表11f

[0494]

	30 分钟				
氨基酸	游离 AA(bkT037/71)	APR 批次 2(bkT037/72-2)	APR 批次 4 (bkT037/72-4)	APR 批次 5 (bkT037/7-5)	APR 批次 7(bkT037/73-7)
丙氨酸	111.8	80.1	63.2	54.4	39.0
精氨酸	110.1	113.7	89.9	84.6	60.2
谷氨酰胺	85.9	53.2	35.6	38.5	27.0
甘氨酸	112.6	85.9	73.6	64.9	47.5
组氨酸	102.7	84.0	74.2	39.3	44.5
天冬氨酸	103.7	48.1	42.3	34.8	27.4
脯氨酸	109.9	104.1	92.5	87.7	67.1
丝氨酸	108.1	91.2	78.1	70.1	51.4

[0495]

牛磺酸	120.0	85.7	60.0	81.4	62.4
酪氨酸	103.9	4.5	3.2	2.4	2.4
肉碱	122.5	128.6	114.3	88.5	68.0
异亮氨酸	103.6	28.8	15.6	11.2	5.8
赖氨酸	103.8	98.1	88.8	85.2	62.6
苏氨酸	97.7	77.4	60.0	47.5	31.6
色氨酸	100.0	82.2	65.7	68.8	45.7
亮氨酸	110.1	33.0	18.4	13.9	7.1
缬氨酸	105.4	65.9	42.9	35.0	19.0
甲硫氨酸	107.0	69.7	43.2	47.4	31.9

[0496] 表11g

[0497]

	60 分钟				
氨基酸	游离 AA (bkT037/71)	APR 批次 2 (bkT037/72-2)	APR 批次 4 (bkT037/72-4)	APR 批次 5 (bkT037/73-5)	APR 批次 7 (bkT037/73-7)
丙氨酸	109.0	94.1	79.2	82.0	60.8
精氨酸	107.0	111.9	98.7	97.1	74.8
谷氨酰胺	84.3	70.7	48.8	52.6	37.4
甘氨酸	109.4	94.3	86.9	84.7	66.0
组氨酸	96.3	102.2	81.8	79.1	58.3
天冬氨酸	106.6	57.9	54.7	48.2	37.2
脯氨酸	108.1	105.8	100.6	97.2	79.0
丝氨酸	105.2	97.6	91.4	86.6	67.7
牛磺酸	125.8	89.6	68.7	119.5	81.0
酪氨酸	101.2	6.8	6.5	6.9	4.9
肉碱	121.3	112.9	121.4	100.0	82.3
异亮氨酸	100.6	48.9	28.8	26.8	15.0
赖氨酸	101.6	103.4	97.8	93.9	76.6
苏氨酸	96.3	93.5	78.0	74.1	54.3
色氨酸	100.6	90.8	77.6	77.9	63.2

[0498]

亮氨酸	106.6	53.1	31.6	30.5	17.5
缬氨酸	103.4	83.6	60.0	58.8	36.5
甲硫氨酸	104.5	77.8	61.6	73.5	48.0

[0499] 表11h

	120 分钟			
氨基酸	APR 批次 2 (bkT037/72-2)	APR 批次 4 (bkT037/72-4)	APR 批次 5 (bkT037/73-5)	APR 批次 7 (bkT037/73-7)
丙氨酸	100.0	92.3	102.2	86.8
精氨酸	109.7	103.4	106.1	92.6
谷氨酰胺	83.7	67.1	84.9	69.5
甘氨酸	95.6	94.6	96.8	88.2
组氨酸	104.0	103.6	79.5	79.1
天冬氨酸	71.8	68.9	65.1	57.0
脯氨酸	102.3	105.4	101.8	95.8
丝氨酸	98.7	95.9	96.1	87.2
牛磺酸	90.0	74.3	112.4	114.3
酪氨酸	12.4	5.8	12.0	8.9
肉碱	108.6	107.1	109.2	96.9
异亮氨酸	72.9	47.0	58.7	39.7
赖氨酸	102.8	101.5	100.2	93.1
苏氨酸	102.7	96.2	95.5	84.1
色氨酸	92.8	86.2	87.9	82.1
亮氨酸	76.9	49.4	60.8	41.7
缬氨酸	94.1	77.9	86.3	66.9
甲硫氨酸	87.6	67.6	87.6	77.6

[0500]

[0501] 表11i

[0502]

	180 分钟			
	APR 批次 2 (bkT037/72-2)	APR 批次 4 (bkT037/72-4)	APR 批次 5 (bkT037/73-5)	APR 批次 7 (bkT037/73-7)

[0503]

丙氨酸	102.0	98.5	102.0	95.0
精氨酸	108.8	106.5	104.9	106.1
谷氨酰胺	82.8	76.5	92.9	81.9
甘氨酸	96.3	98.8	95.7	96.5
组氨酸	108.4	106.5	81.1	79.1
天冬氨酸	84.0	80.2	76.0	70.3
脯氨酸	101.8	108.0	99.2	91.2
丝氨酸	98.3	100.4	95.5	94.3
牛磺酸	82.2	83.9	126.2	109.5
酪氨酸	23.0	9.4	21.2	19.3
肉碱	121.4	108.6	111.5	98.5
异亮氨酸	85.9	63.4	75.8	61.3
赖氨酸	102.2	104.3	98.2	94.9
苏氨酸	102.7	104.2	97.3	94.8
色氨酸	94.1	91.4	96.4	86.4
亮氨酸	89.8	66.0	79.1	62.5
缬氨酸	98.6	90.1	91.7	83.3
甲硫氨酸	94.1	88.1	91.2	75.9

[0504] 表11j

[0505]

	240 分钟			
	APR 批次 2 bkT037/72-2)	APR 批次 4 (bkT037/72-4)	APR 批次 5 (bkT037/73-5)	APR 批次 7 (bkT037/73-7)
丙氨酸	102.9	97.1	102.2	96.0
精氨酸	109.2	107.7	104.1	98.8
谷氨酰胺	82.5	79.5	93.9	84.1
甘氨酸	96.3	97.8	102.4	94.6
组氨酸	105.5	94.9	83.1	75.6
天冬氨酸	91.2	86.1	83.4	75.9
脯氨酸	101.5	106.7	98.7	98.7

[0506]

丝氨酸	98.7	99.1	95.1	93.3
牛磺酸	83.5	82.2	119.0	110.5
酪氨酸	32.1	11.1	26.4	20.9
肉碱	112.1	125.0	110.8	96.9
异亮氨酸	91.8	73.2	82.6	69.7
赖氨酸	101.7	103.6	98.4	96.3
苏氨酸	104.6	105.2	100.2	98.2
色氨酸	92.8	91.4	90.7	90.7
亮氨酸	95.8	74.9	85.6	71.2
缬氨酸	100.2	94.1	94.5	86.1
甲硫氨酸	97.8	85.4	99.4	88.2

[0507] 实施例13-最终氨基酸组合物

[0508] 用于苯丙酮尿症的氨基酸混合物的定量组成已根据营养学家的建议最优化;单一的氨基酸的百分比在表12a中报导。

[0509] 表12a

[0510]

氨基酸	%（含 HCl）	氨基酸	%（作为碱）
L-丙氨酸	2.9	L-丙氨酸	2.9
L-精氨酸	3.9	L-精氨酸	3.9
L-胱氨酸	2.0	L-胱氨酸	2.0
L-谷氨酰胺	19.5	L-麸酰胺	19.5
甘氨酸	4.9	甘氨酸	4.9
L-组氨酸 HCl	3.4	L-组氨酸	2.76
L-天冬氨酸	5.9	L-天冬氨酸	5.9
L-脯氨酸	5.9	L-脯氨酸	5.9
L-丝氨酸	3.3	L-丝氨酸	3.3
牛磺酸	0.3	牛磺酸	0.3
L-酪氨酸	9.8	L-酪氨酸	9.8
L-肉碱	0.1	L-肉碱	0.1
L-异亮氨酸	5.4	L-异亮氨酸	5.4
L-赖氨酸 HCl	8.5	L-赖氨酸	6.80
L-苏氨酸	4.9	L-苏氨酸	4.9

[0511]

L-色氨酸	2.0	L-色氨酸	2.0
L-亮氨酸	11.2	L-亮氨酸	11.2
L-缬氨酸	4.9	L-缬氨酸	4.9
L-甲硫氨酸	1.4	L-甲硫氨酸	1.4
总量	100	总量	98

[0512] 实施例14-在猪中的体内生物利用度

[0513] 与可比较的具有类似的氨基酸的比例和氨基酸的总量的游离氨基酸的混合物以及乳蛋白(酪蛋白)的商业可获得的制剂相比,在猪中进行体内生物利用度研究以建立预期的本发明的制剂的药物动力学和代谢的模型。下述制剂进行了试验:

[0514] • APR-04(bkT037/72-4)

[0515] • APR-07(bkT037/73-7)

[0516] • 游离氨基酸(bkT037/71)

[0517] • 酪蛋白

[0518] 体内研究设计:

[0519] • 受试者:8只猪

[0520] • 设计:交叉的4种制剂

[0521] • 给予途径和方法:口服,通过填喂。给予至每只动物的产品剂量与少量水(300mL)混合以确保快速(≤5分钟)吸收。所述产品的总量使用注射器给予。动物在处理前禁食13.5±0.5小时,且在处理前一小时和处理后一小时,暂停摄入水。

[0522] • 给予的剂量、频率和持续时间:给予的产品的量以体重计,并对每种试验产品而言等于0.8g氨基酸/kg体重。所述产品通过在每个处理日的早上单次给药进行给予。

[0523] • 洗出:48-72小时

[0524] • 血液取样:处理(T)前0.75h、T前0.5h、T前0.25h、T后0.25h、T后0.5h、T后0.75h、T后1h、T后1.25h、T后1.5h、T后2h、T后2.5h、T后3h、T后4h、T后5h

[0525] • 分析:测量和分析14种氨基酸(丙氨酸、精氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、缬氨酸)的血浆浓度。甲硫氨酸和天冬氨酸因为稳定性问题从分析中排除。评估下述参数:在浓度/时间曲线下的面积(AUC0-终点)、峰浓度(C_{max})和到达峰浓度的时间(T_{max})和$C_{终点}$。比较两种APR制剂的行为与游离氨基酸和酪蛋白制剂的行为。

[0526] 结果:

[0527] 氨基酸(AA)的血浆浓度是其在血浆中的出现速率(Ra)和自血浆中的消失速率(Rd)的结果。控制Ra的因素包括蛋白质摄取和组织释放。控制Rd的因素包括组织吸收和通过尿液、汗液等的身体损耗。激素也帮助调节血浆AA浓度,特别是胰岛素和胰高血糖素(二者均诱发低氨基酸血症(但出于完全不同的原因)),以及皮质醇——其诱发高氨基酸血症。此外,在病理状态下,儿茶酚胺、甲状腺激素和细胞因子可调控血浆AA水平。蛋白质摄取后氨基酸(AAs)的外周可用性受到肝脏的控制,在高蛋白进食中活化尿素生成而在低蛋白膳食期间抑制尿素生成(Cynober 2002)。所有这些因素可影响本文中报导的血浆氨基酸浓度。

[0528] 1)氨基酸的平均的总的血浆浓度

[0529] 14种氨基酸随时间的平均血浆浓度,以集合计,在图16和表13a中报导。在进行计算前未扣除基线值。

[0530] 表13a

[0531]

14AA(原始数据)	APR-04	APR-07	游离氨基酸	酪蛋白
AUC 0-终点	1184.1	1141.8	1200.7	1125.6
C_{max}	339.0	341.9	419.2	324.8
$C_{终点}$	190.8	168.7	163.5	172.9

[0532] 可进行下述观察:

[0533] • 当与游离氨基酸制剂比较时,所述APR制剂显示总的氨基酸的较低的血浆峰(C_{max})。

[0534] • 如果我们考虑单一氨基酸的曲线,相对于游离氨基酸精氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、酪氨酸和缬氨酸,重复的测量ANOVA应用至Ln-转换的数据在自APR-04的C_{max}上显示显著的不同($p<0.05$)。

[0535] • 如果我们考虑单一的氨基酸的曲线,相对于游离氨基酸异亮氨酸、亮氨酸、酪氨酸和缬氨酸,应用至Ln-转换的数据的重复的测量ANOVA在自APR-07的C_{max}上显示显著的差异($p<0.05$)。

[0536] • 如果我们考虑BC数据,在C_{max}上的差异甚至更加明显,在BC数据中扣除氨基酸的基线值,如下在表13b中显示,尽管所述差异对氨基酸的整体集合的平均值不是统计上显著的。

[0537] 表13b

[0538]

14AA(BC数据)	APR-04	APR-07	游离氨基酸	酪蛋白
AUC 0-终点	332.3	302.3	382.9	258.9
C_{max}	168.6	172.5	251.5	147.3

[0539] • 游离氨基酸制剂观察到的较高的氨基酸血浆浓度的初始峰(C_{max})迅速降低,如"$C_{终点}$"参数证明的一样。"$C_{终点}$"是在最后的取样(5h)处的氨基酸血浆浓度

[0540] • 如果我们在使用APR-04处理的组中比较单一氨基酸的曲线,相对于游离氨基酸组丙氨酸、精氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸和缬氨酸(14种氨基酸中的13种氨基酸),所述$C_{终点}$更高(但除精氨酸外,不是统计上显著的)

[0541] • 如果我们在使用APR-07处理的组中比较单一氨基酸的曲线,相对于游离氨基酸组精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、脯氨酸、色氨酸和缬氨酸(14种氨基酸中的8种氨基酸),所述$C_{终点}$更高(但除精氨酸外,不是统计上显著的)

[0542] • 如果考虑必需氨基酸亚组和BCAAs(支链氨基酸)亚组(参见第2点和第3点),在集合的氨基酸的血浆浓度曲线中观察到的C_{max}和$C_{终点}$的趋势成为在统计上显著的。

[0543] 2)经分析的必需氨基酸(精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、苏氨酸、赖氨酸、色氨酸和缬氨酸)浓度的平均值

[0544] 经测试的必需氨基酸的平均血浆浓度,以集合计,在图17和表13c中报导。用于分析的集合在一起的氨基酸是精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、苏氨酸、赖氨酸、色氨酸和

缬氨酸。选择所述亚组用于分析是因为所述氨基酸不能内源地合成。结果是,其自颈静脉取得的样本的血浆中的浓度可能比非必需氨基酸(其在血液中的存在可独立地通过有机体产生)更能代表所述试验制剂的小肠吸收。

[0545] 表13c

[0546]

必需AA(原始数据)	APR-04	APR-07	游离氨基酸	酪蛋白
AUC 0-终点	1020.5	1029.0	1098.5	969.9
C_{max}	277.0	292.9	409.0	299.1
T_{max}	1.50	1.19	0.88	1.16
$C_{终点}$	170.7	166.2	138.2	153.0

[0547] 对在表13c中报导的数据的统计分析(对AUC、C_{max}和$C_{终点}$:使用事后分析使用Bonferroni校正单向重复的测量ANOVA;对T_{max}:Friedman试验及随后用于成对比较的多信号试验)在表13d中报导。

[0548] 表13d

[0549]

原始数据	AUC	C_{max}	T_{max}	$C_{终点}$
游离AA相对于APR-04	NS	<0.01	NS	0.029
游离AA相对于APR-07	NS	<0.01	NS	0.017

[0550] 3)BCAAs浓度(支链氨基酸:缬氨酸、异亮氨酸和亮氨酸)的平均值

[0551] 经测试的支链氨基酸的平均血浆浓度,以集合计,在图18和表13e中报导。用于分析的集合在一起的氨基酸是缬氨酸、异亮氨酸和亮氨酸。选择必需氨基酸的该亚组用于分析是因为这些必需氨基酸在氨基酸中是独特的,其第一个分解代谢步骤不能在肝脏中发生。因此,其大部分避过第一道内脏代谢(Brosnan等人)。

[0552] 表13e

[0553]

BCAA(原始数据)	APR-04	APR-07	游离氨基酸	酪蛋白
AUC 0-终点	1365.8	1367.3	1556.1	1365.3
C_{max}	350.9	335.8	628.3	401.1
T_{max}	2.41	1.72	0.63	1.16
$C_{终点}$	253.7	256.2	197.0	228.7

[0554] 对在表13e中报导的数据的统计分析(对AUC、C_{max}和$C_{终点}$:使用事后分析使用Bonferroni校正单向重复的测量ANOVA;对T_{max}:Friedman试验及随后用于成对比较的多信号试验)在表13f中报导。

[0555] 表13f

[0556]

原始数据	AUC	C_{max}	T_{max}	$C_{终点}$
游离AA相对于APR-04	NS	<0.01	<0.01	0.045
游离AA相对于APR-07	NS	<0.01	0.031	<0.01

[0557] 4)总的LNAAs浓度(大型中性氨基酸:苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、苏氨酸、甲硫氨酸、缬氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、组氨酸)中的平均值

[0558] 经测试的大型中性氨基酸的血浆浓度,以集合计,在图19和表13g中报导。用于分析的集合在一起的氨基酸是色氨酸、苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、组氨酸。酪氨酸因

为其在溶解和体内试验中展现的异常行为被排除,且甲硫氨酸因为其在样品中不稳定被排除。苯丙氨酸因为其在所述试验制剂中不存在被从分析中排除。选择必需氨基酸的该亚组用于分析是因为LNAA与苯丙氨酸共享共同的运输系统以进入大脑。LNAAs的高血浆浓度可减少进入大脑的摄取(Van Spronsen等人),可因此带来临床优势。特别是,如果相对于游离氨基酸制剂,对APR制剂的亚组的分析显示增加的$C_{终点}$,则可推断患者可能对苯丙氨酸有点“延长的保护/耐受”。

[0559] 表13g

[0560]

LNAA(原始数据)	APR-04	APR-07	游离氨基酸	酪蛋白
AUC 0-终点	925.0	921.8	1028.3	868.9
C_{max}	244.3	240.0	383.9	256.6
T_{max}	2.16	1.22	0.69	1.16
$C_{终点}$	166.9	161.8	132.5	143.0

[0561] 对在表13g中报导的数据的统计分析(对于AUC、C_{max}和$C_{终点}$:使用事后分析使用Bonferroni校正单向重复的测量ANOVA;对T_{max}:Friedman试验及随后用于成对比较的多信号试验)在表13h中报导。

[0562] 表13h

[0563]

原始数据	**AUC**	**C_{max}**	**T_{max}**	**$C_{终点}$**
游离 AA 相对于 APR-04	**NS**	**<0.01**	**<0.01**	**0.031**
游离 AA 相对于 APR-07	**NS**	**<0.01**	**NS (0.070)**	**<0.01**

[0564] 贯穿本申请,引用各种不同的出版物。通过引用纳入这些出版物的公开内容以更完全地记载本发明所属的技术领域的状态。在不偏离本发明范围或主旨的情况下,可在本发明中进行各种不同的修饰和变化对本领域的技术人员将是显而易见的。从说明书和本文中公开的本发明实践考虑,本发明的其它实施方案对本领域的技术人员将是显而易见的。意图是说明书和实施例仅被认为是示例性的,本发明的真正范围和主旨通过下述权利要求指明。

[0565] 引用的参考文献

[0566] AMIDON G.L.LENNERNÄS H.SHAH V.P.CRISON J.R.A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification:the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability.Pharm.Res.12:414-420(1995)

[0567] BARACOS V.E.Animal models of amino acids metabolism:a focus on the intestine.J.Nutria.134:1656S-1659S(2004)

[0568] BROSNAN JT.BROSNAN ME.Branched-chain amino acids:enzyme and substrate regulation.J Nutr.2006Jan;136(1Suppl):207S-11S.

[0569] CYNOBER LA.Plasma amino acid levels with a note on membrane transport:characteristics.regulation.and metabolic

significance.Nutrition.2002Sep;18(9):761-6.

[0570] DIOGUARDI F.S.Clinical use of amino acids as dietary supplement:pros and cons.J.Cochexia Sarcopenia Muscle.2:75-80(2011)

[0571] EMA 2010.Guideline on the investigation of bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1.London.20 January 2010

[0572] GIOVANNINI M..RIVA E..SALVATICI E..CEFALO G..RADAELLI G.Randomized controlled trial of a protein substitute with prolonged release on the protein statatus of children with phenylketonuria.J.Am.Coll.Nutr.33.103-110(2014)

[0573] GROPPER S.S.ACOSTA P.B.Effect of simultaneous ingestion of L-amino acids and whole protein on plasma amino acid and urea nitrogen concentrations in humans.J.Parenteral Enteral Nutr.15:48-53(1991)

[0574] KEOHANE P.P.GRIMBLE G.K.BROWN B.SPILLER R.C.Influence of protein composition and hydrolysis method on intestinal absorption of protein in man.Gut.26:907-913(1985)

[0575] MONTGOMERY R.DRYER R.L.CONWAY T.W.SPECTOR A.A.Biochimica.Aspetti medico biologici.Translation by Berra B..Ragnotti G..Tettamanti G..Edi-Ermes.Milan.1988

[0576] Chapter 1:Nutrizione.pp.1-47

[0577] Chapter 2:Struttura delle proteine.pp.49-121

[0578] Chapter 10:Metabolismo degli amminoacidi.pp.584-639.

[0579] NEY D.M.BLANK R.D.HANSEN K.E.Advances in the nutritional and pharmacological management of phenylketonuria.Co-Clinical Nutrition.Com.17:61-68(2014)

[0580] NEY DM.Does the PKU diet contribute to impaired renal function?J Inherit Metab Dis.2013 Sep;36(5):903-4.

[0581] PENA MJ.ROCHA JC AND BORGES N.Amino Acids.Glucose Metabolism and Clinical Relevance for Phenylketonuria Management.Ann Nutr Disord&Ther-Volume 2 Issue 3-2015

[0582] VAN SPRONSEN FJ.DE GROOT MJ.HOEKSMA M.REIJNGOUD DJ.VAN RIJN M.Large neutral amino acids in thetreatment of PKU:from theory to practice.J Inherit Metab Dis.2010Dec;33(6):671-6.

[0583] VLIET D.VAN.DERKS T.G.J.RIJN M.VAN.DE GROOT M.J.MCDonald A.et al.Single amino acid supplementation in aminoacidopatients:a systemic review.Orphanet J.Rare Dis.9:1-14(2014)

[0584] WAISBREN S.E.NOEL K.FAHRDACH K.CELLA C.FRAME D.DORENBAUM A.LEVY H.Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria:a systemic literature review and meta-analysis.Mol.Genet.Metab.92:63-70(2007)

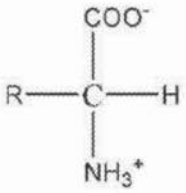
[0585] Branched Chain Amino Acids in Clinical Nutrition-Volume

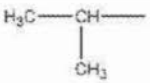
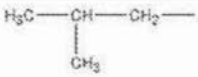
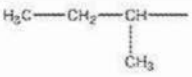
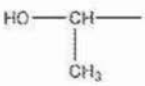
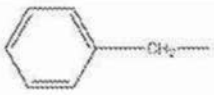
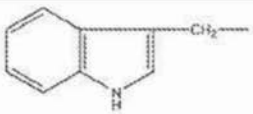
1.Rajendram.R;Preedy.V.R.;Patel.V.B.(Eds)2015.XXViii.270 p.91illus.in color.Hardcover

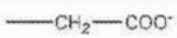
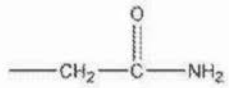
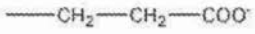
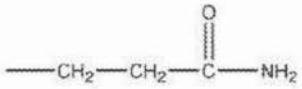
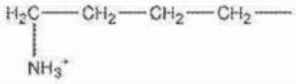
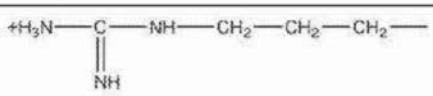
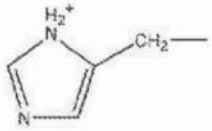
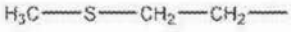
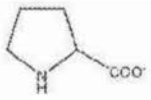
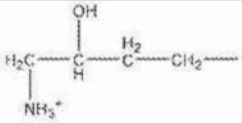
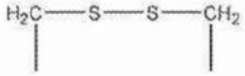
[0586] WHANG K.Y.AND EASTER R.A.Asian-Aus.J.Anim.Sci.2000Vol.13.No 6:811-816

在蛋白质中存在的氨基酸的分类

氨基酸的通用结构



名称	缩写 R-		pK_a 值		
脂肪族氨基酸			$-COO^-$	$-NH_3^+$	其他s
甘氨酸	Gly		2.34	9.60	-
丙氨酸	Ala		2.35	9.69	-
缬氨酸	Val		2.32	9.62	-
亮氨酸	Leu		2.36	9.60	-
异亮氨酸	Ile		2.36	9.68	-
丝氨酸	Ser		2.21	9.15	-
苏氨酸	Thr		2.09	9.10	-
芳香族氨基酸					
苯丙氨酸	Phe		1.83	9.13	-
酪氨酸	Tyr		2.20	9.11	10.07
色氨酸	Trp		2.38	9.38	-

酸的氨基酸					
天冬氨酸	Asp		2.01	9.93	3.80
天冬酰胺	Asn		2.02	8.80	-
谷氨酸	Glu		2.13	9.76	4.31
谷氨酰胺	Gln		2.17	9.13	
碱的氨基酸					
赖氨酸	Lys		2.18	8.95	10.53
精氨酸	Arg		2.17	9.04	12.48
组氨酸	His		1.82	9.17	6.0
硫化的氨基酸					
半胱氨酸	Cys		1.91	10.36	8.24
甲硫氨酸	Met		2.28	9.21	
亚氨基酸					
脯氨酸	Pro		1.95	10.64	
其它氨基酸					
羟基赖氨酸			2.13	8.62	9.67
胱氨酸			1.04	8.02	
			2.1	8.71	

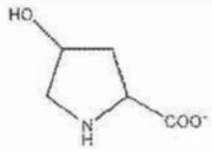
羟基脯氨酸		1.92	9.73

图1

人类的必需氨基酸	
氨基酸	
精氨酸	仅对婴儿的必需氨基酸
组氨酸	
异亮氨酸	对成人的必需氨基酸
亮氨酸	
苏氨酸	
赖氨酸	
甲硫氨酸	
苯丙氨酸	
色氨酸	
缬氨酸	

图2

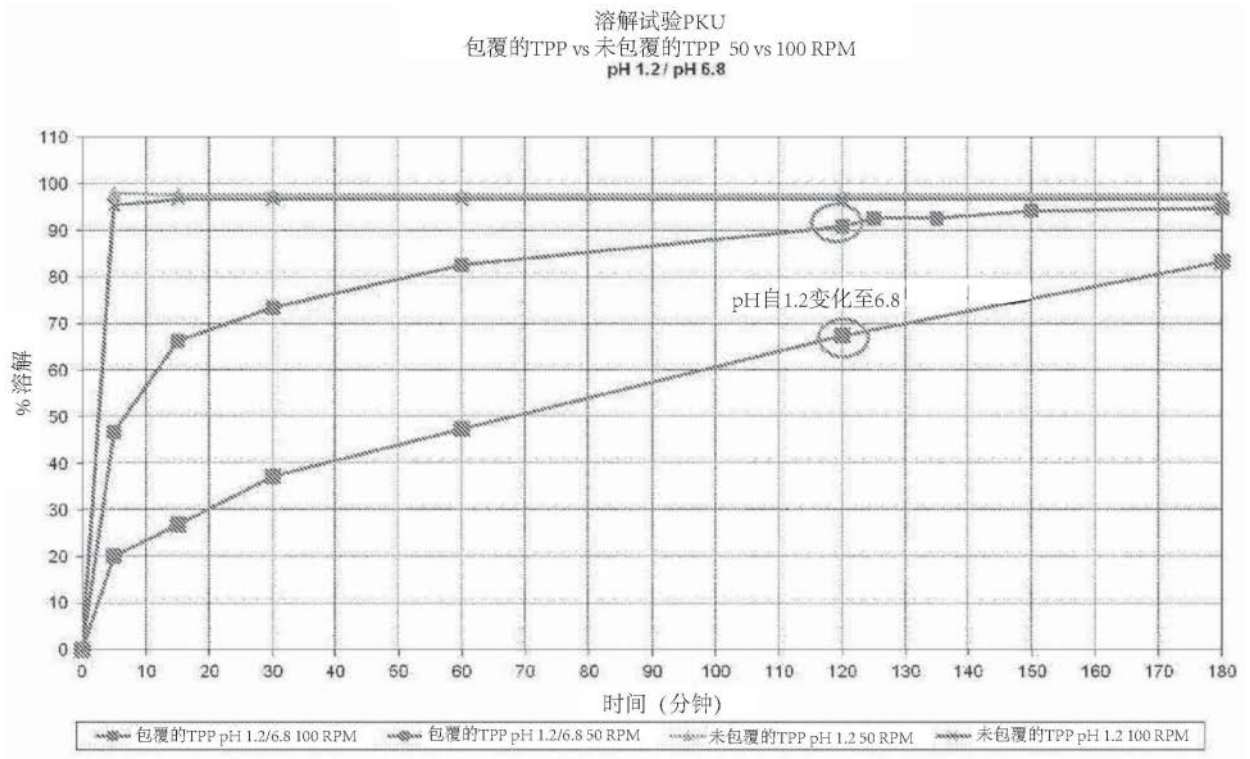

溶解试验PKU
包覆的TPP vs 未包覆的TPP 50 vs 100 RPM
pH 1.2 / pH 6.8
% 溶解
时间（分钟）
pH自1.2变化至6.8
包覆的TPP pH 1.2/6.8 100 RPM
包覆的TPP pH 1.2/6.8 50 RPM
未包覆的TPP pH 1.2 50 RPM
未包覆的TPP pH 1.2 100 RPM

图3

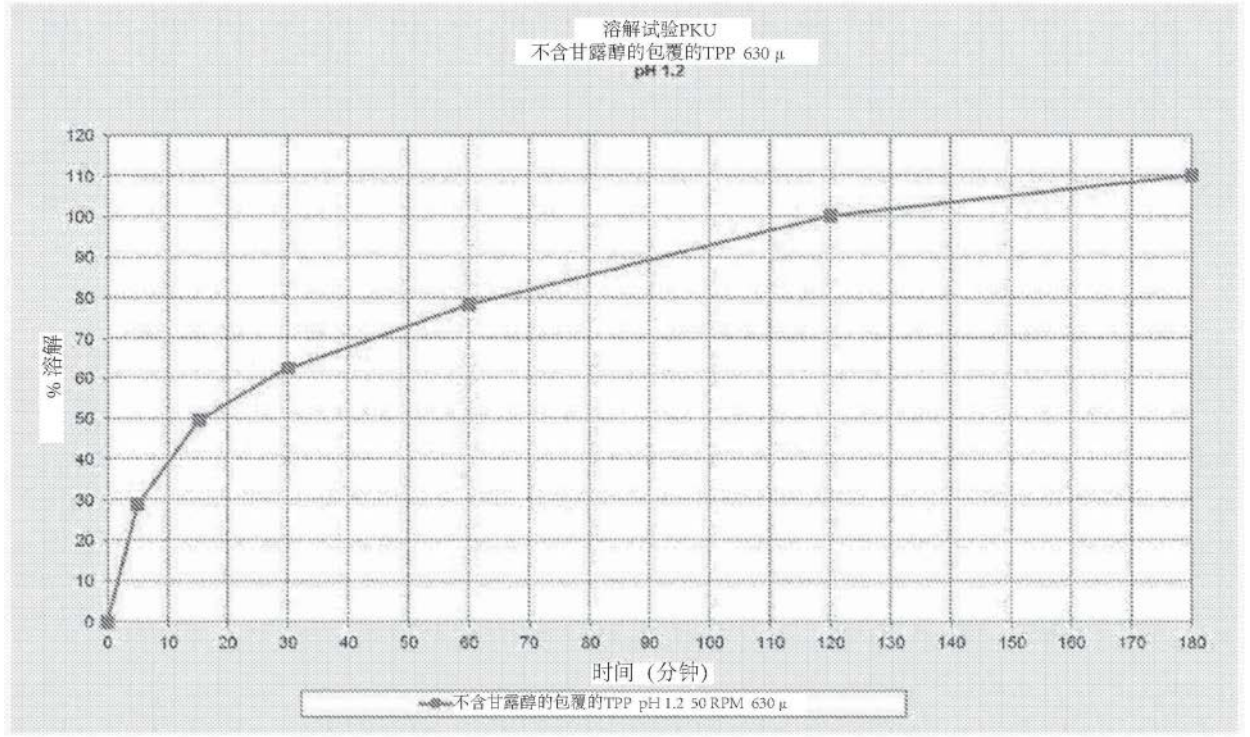

溶解试验PKU
不含甘露醇的包覆的TPP 630 μ
pH 1.2
% 溶解
时间（分钟）
不含甘露醇的包覆的TPP pH 1.2 50 RPM 630 μ

图4

FIGURE 5

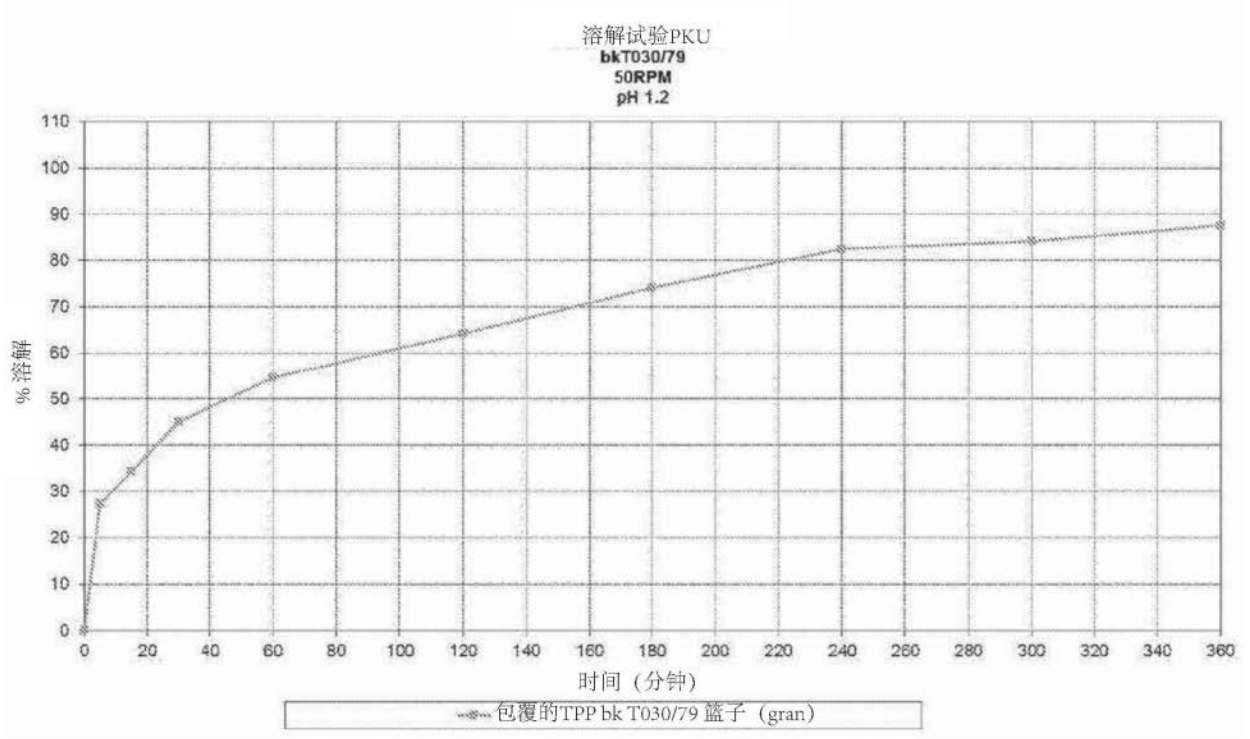

溶解试验PKU
bkT030/79
50RPM
pH 1.2
% 溶解
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 20 40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 360
时间（分钟）
包覆的TPP bk T030/79 篮子（gran）

图5

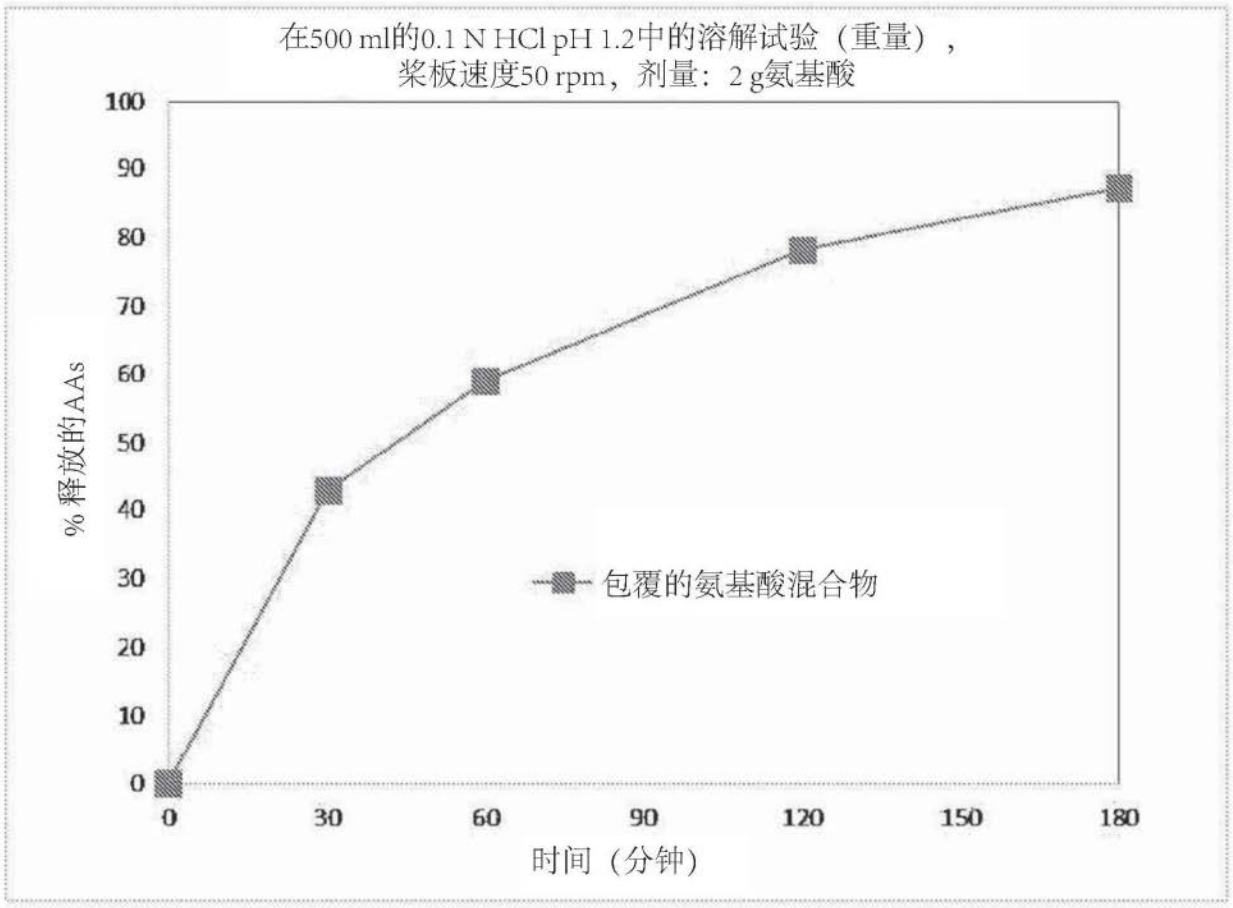

在500 ml的0.1 N HCl pH 1.2中的溶解试验（重量），
桨板速度50 rpm，剂量：2 g氨基酸
% 释放的AAs
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
30
60
90
120
150
180
时间（分钟）
包覆的氨基酸混合物

图6

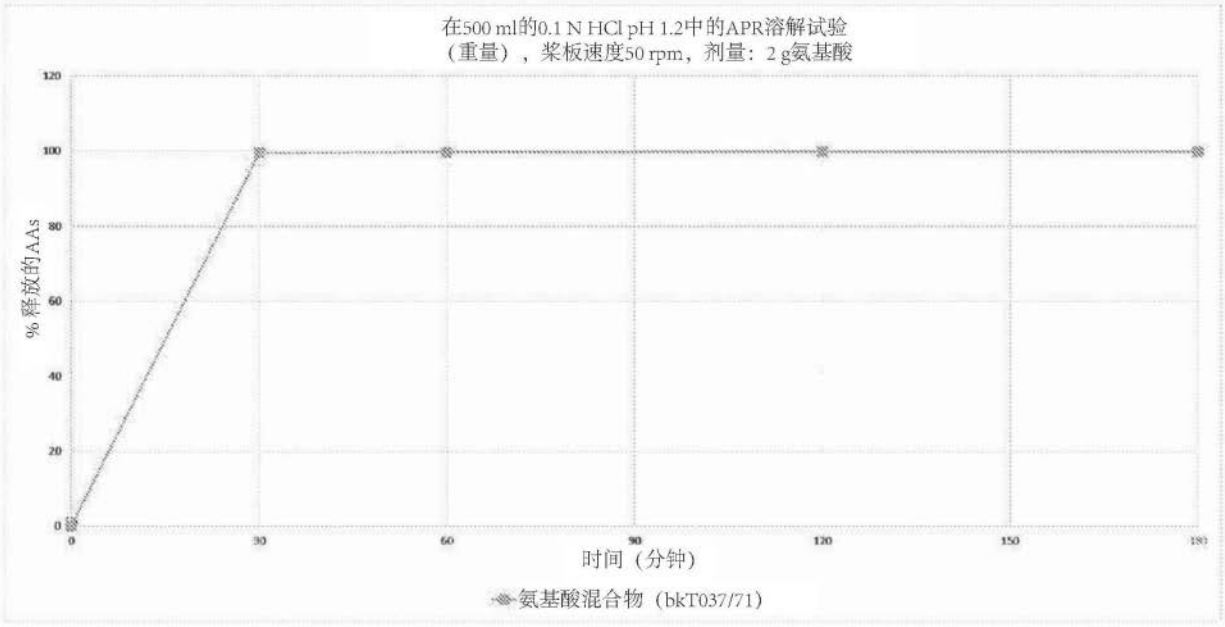

在500 ml的0.1 N HCl pH 1.2中的APR溶解试验
（重量），桨板速度50 rpm，剂量：2 g氨基酸
% 释放的AAs
120
100
80
60
40
20
0
0
30
60
90
120
150
180
时间（分钟）
氨基酸混合物（bkT037/71）

图7

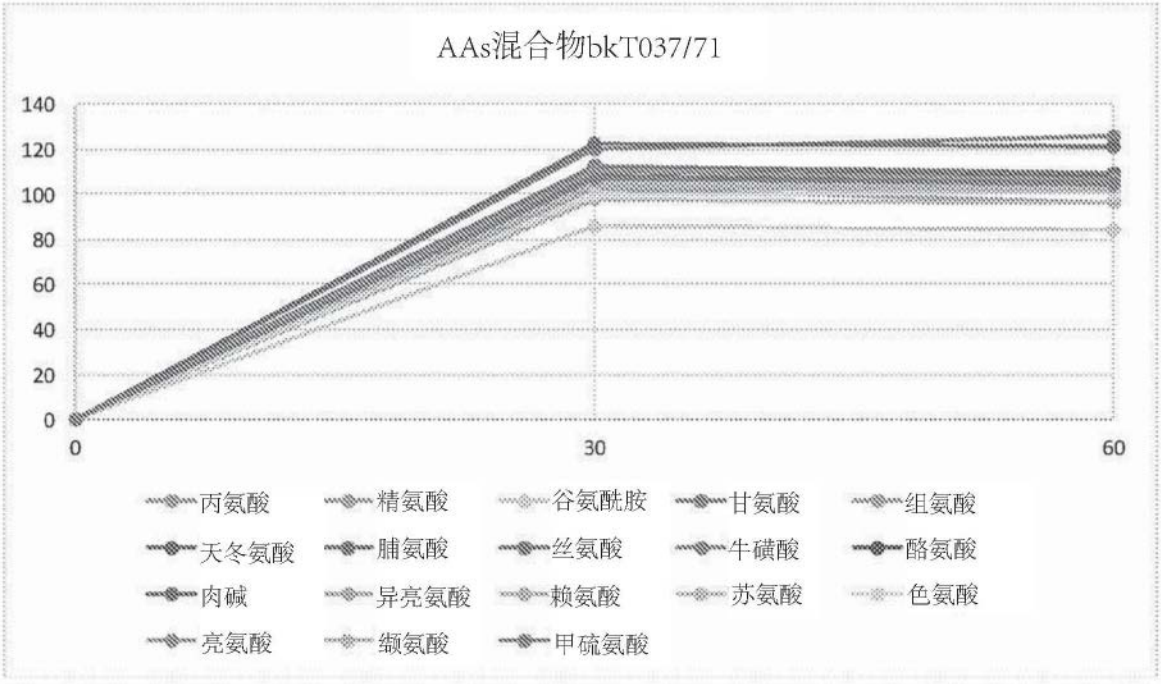

AAs混合物bkT037/71
140
120
100
80
60
40
20
0
0
30
60
丙氨酸
精氨酸
谷氨酰胺
甘氨酸
组氨酸
天冬氨酸
脯氨酸
丝氨酸
牛磺酸
酪氨酸
肉碱
异亮氨酸
赖氨酸
苏氨酸
色氨酸
亮氨酸
缬氨酸
甲硫氨酸

图8

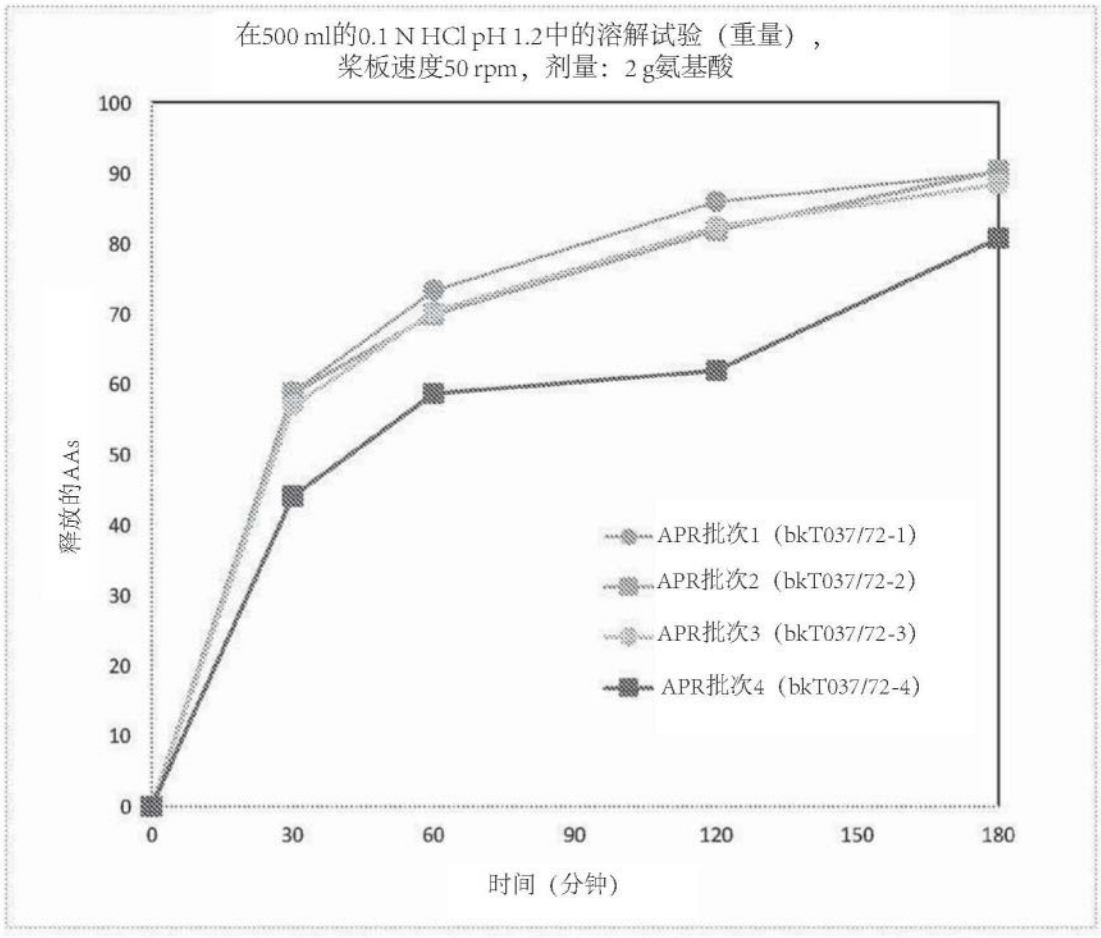

在500 ml的0.1 N HCl pH 1.2中的溶解试验（重量），
桨板速度50 rpm，剂量：2 g氨基酸
释放的AAs
时间（分钟）
APR批次1（bkT037/72-1）
APR批次2（bkT037/72-2）
APR批次3（bkT037/72-3）
APR批次4（bkT037/72-4）
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
0
30
60
90
120
150
180

图9

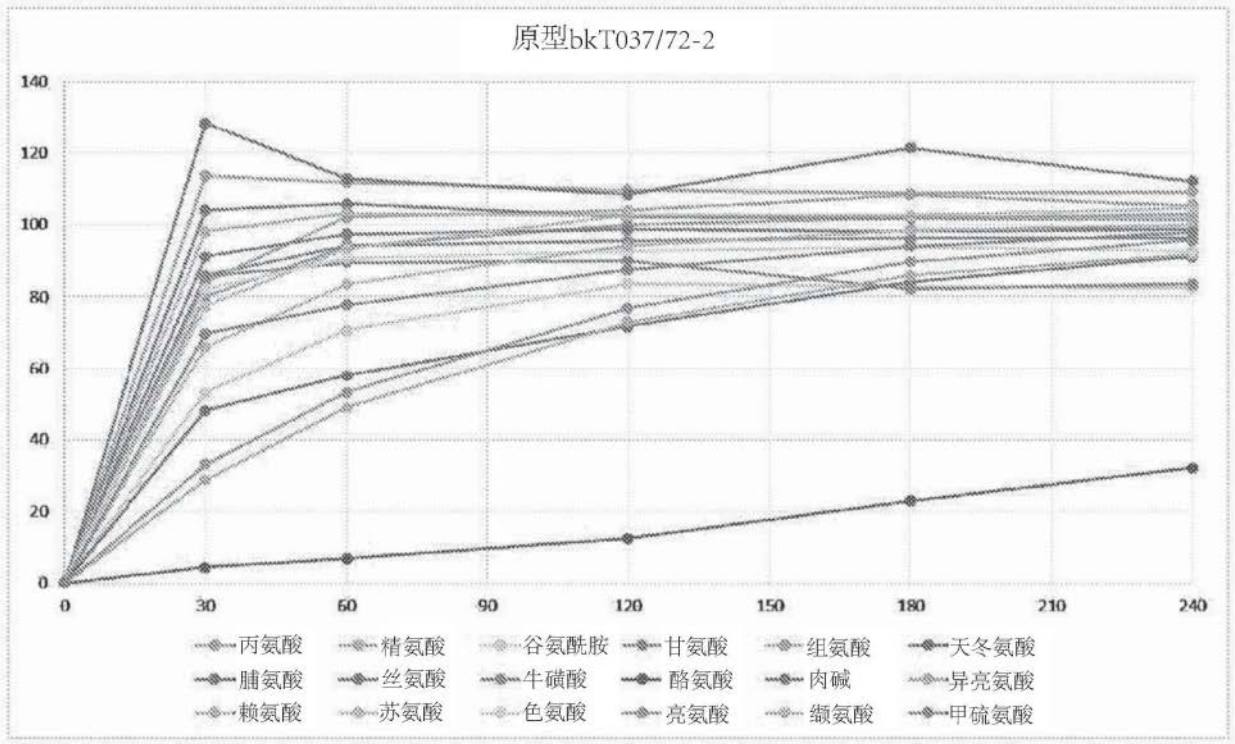

原型bkT037/72-2
140
120
100
80
60
40
20
0
0
30
60
90
120
150
180
210
240
丙氨酸
精氨酸
谷氨酰胺
甘氨酸
组氨酸
天冬氨酸
脯氨酸
丝氨酸
牛磺酸
酪氨酸
肉碱
异亮氨酸
赖氨酸
苏氨酸
色氨酸
亮氨酸
缬氨酸
甲硫氨酸

图10

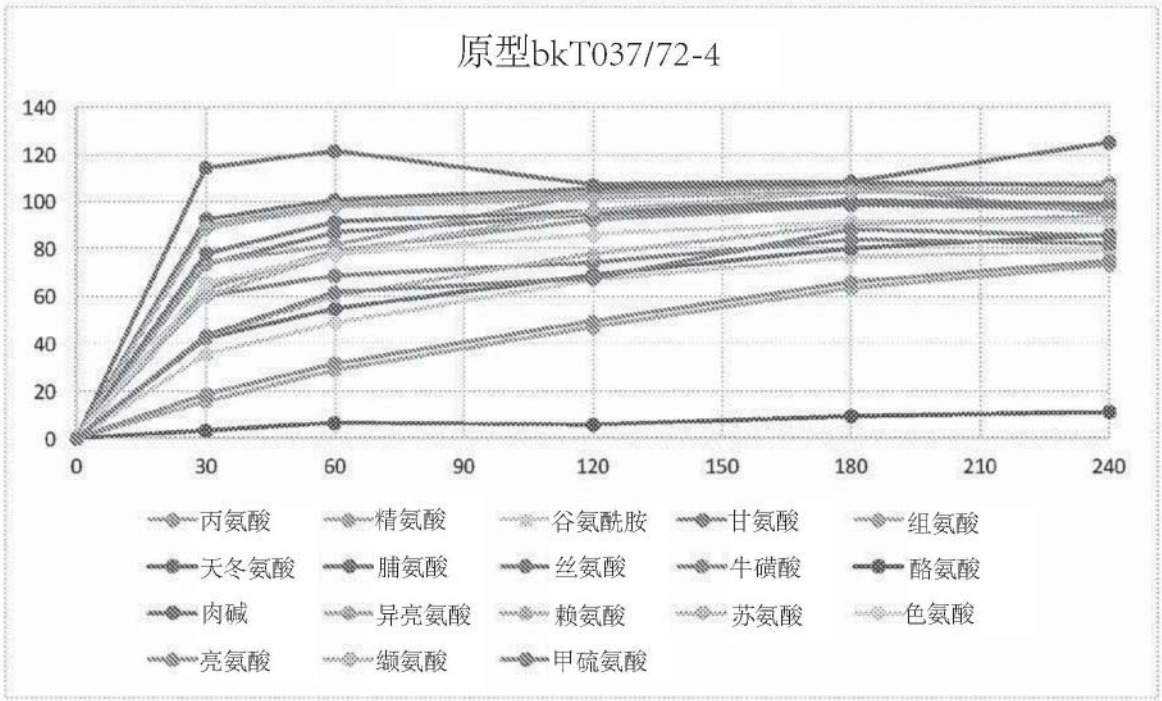

原型bkT037/72-4
140
120
100
80
60
40
20
0
0
30
60
90
120
150
180
210
240
丙氨酸
精氨酸
谷氨酰胺
甘氨酸
组氨酸
天冬氨酸
脯氨酸
丝氨酸
牛磺酸
酪氨酸
肉碱
异亮氨酸
赖氨酸
苏氨酸
色氨酸
亮氨酸
缬氨酸
甲硫氨酸

图11

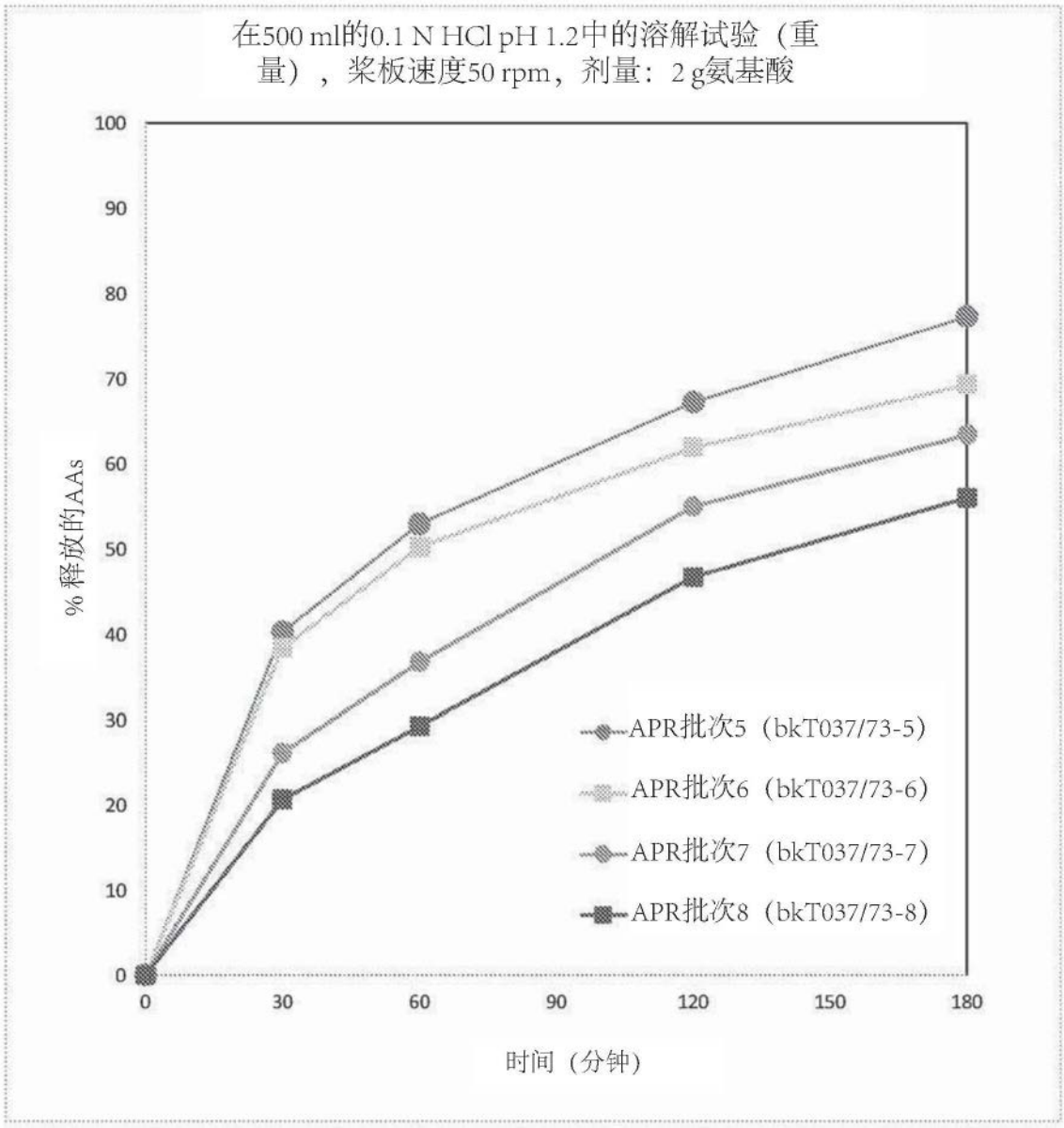

在500 ml的0.1 N HCl pH 1.2中的溶解试验（重量），桨板速度50 rpm，剂量：2 g氨基酸
% 释放的AAs
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
30
60
90
120
150
180
时间（分钟）
APR批次5（bkT037/73-5）
APR批次6（bkT037/73-6）
APR批次7（bkT037/73-7）
APR批次8（bkT037/73-8）

图12

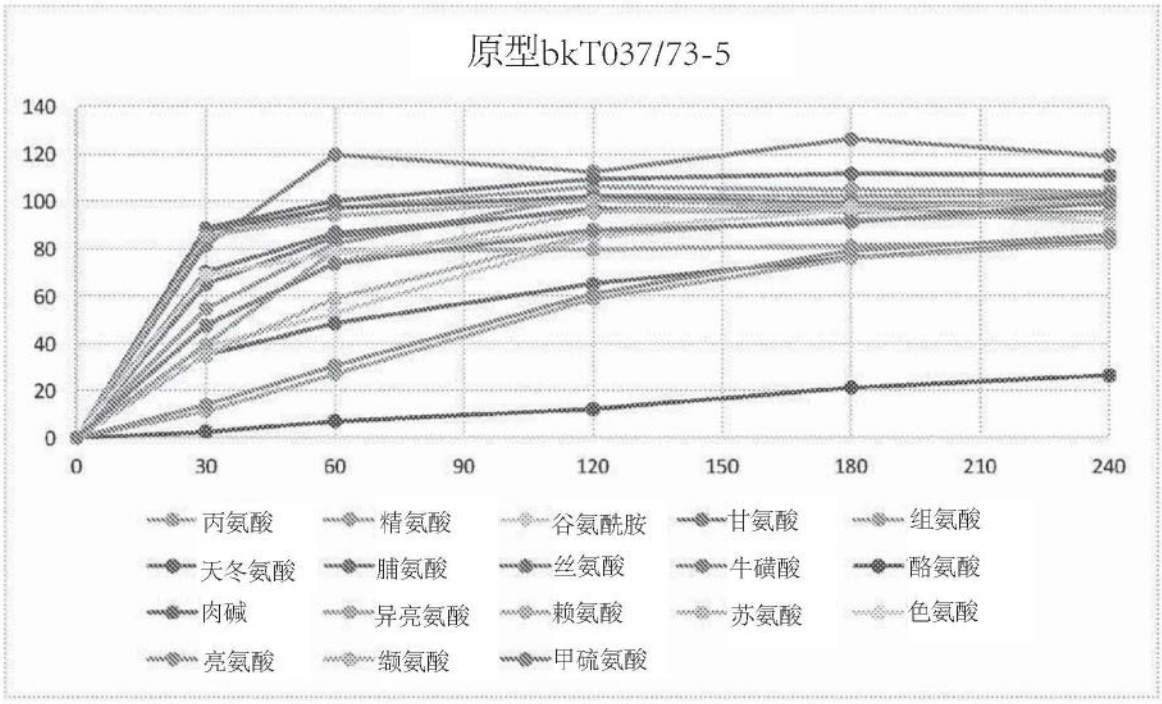

原型bkT037/73-5
140
120
100
80
60
40
20
0
0
30
60
90
120
150
180
210
240
丙氨酸
精氨酸
谷氨酰胺
甘氨酸
组氨酸
天冬氨酸
脯氨酸
丝氨酸
牛磺酸
酪氨酸
肉碱
异亮氨酸
赖氨酸
苏氨酸
色氨酸
亮氨酸
缬氨酸
甲硫氨酸

图13

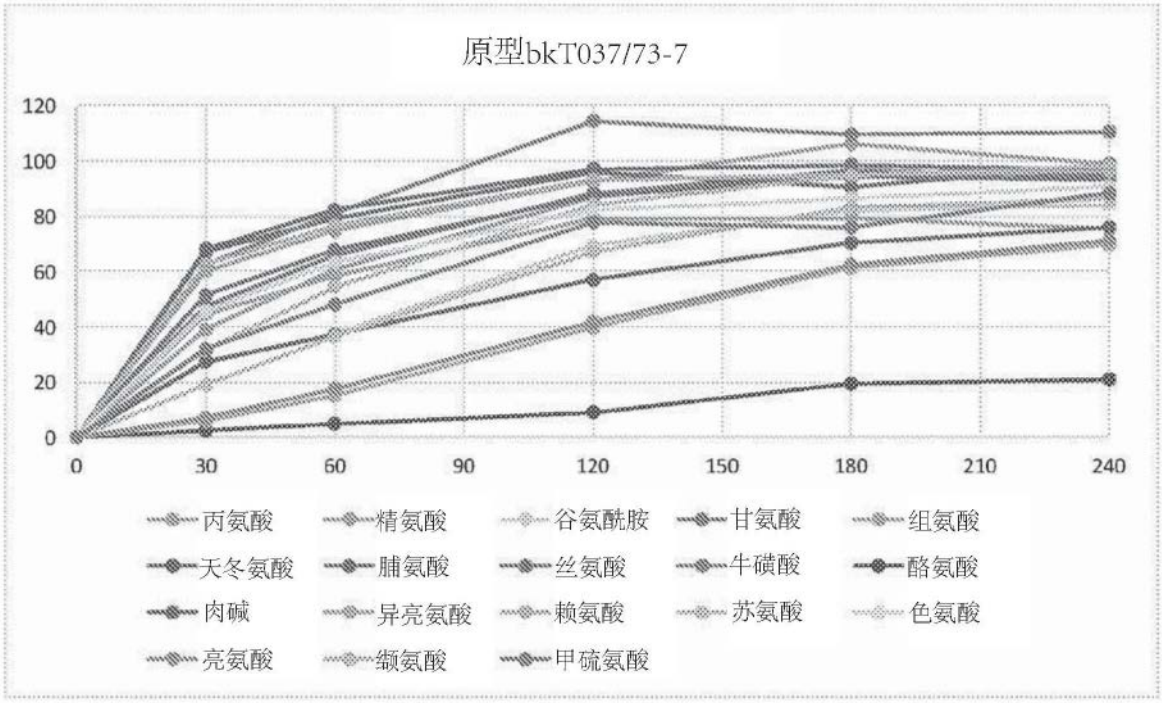

原型bkT037/73-7
120
100
80
60
40
20
0
0
30
60
90
120
150
180
210
240
丙氨酸
精氨酸
谷氨酰胺
甘氨酸
组氨酸
天冬氨酸
脯氨酸
丝氨酸
牛磺酸
酪氨酸
肉碱
异亮氨酸
赖氨酸
苏氨酸
色氨酸
亮氨酸
缬氨酸
甲硫氨酸

图14

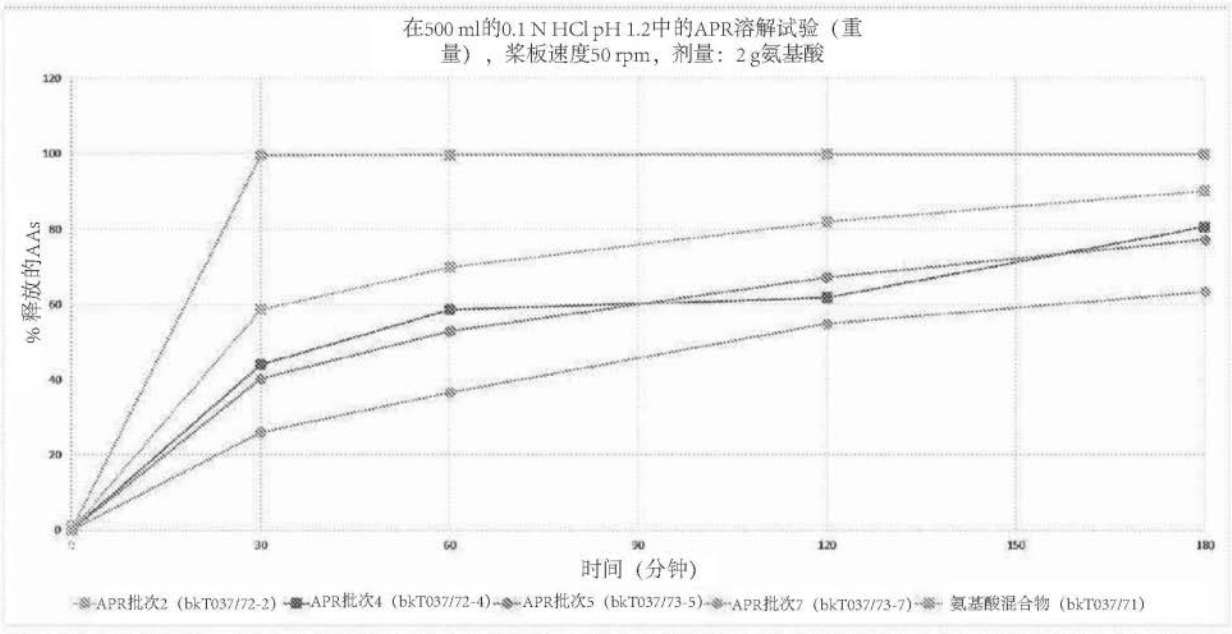

在500 ml的0.1 N HCl pH 1.2中的APR溶解试验（重量），桨板速度50 rpm，剂量：2 g氨基酸
% 释放的AAs
时间（分钟）
APR批次2（bkT037/72-2）
APR批次4（bkT037/72-4）
APR批次5（bkT037/73-5）
APR批次7（bkT037/73-7）
氨基酸混合物（bkT037/71）

图15

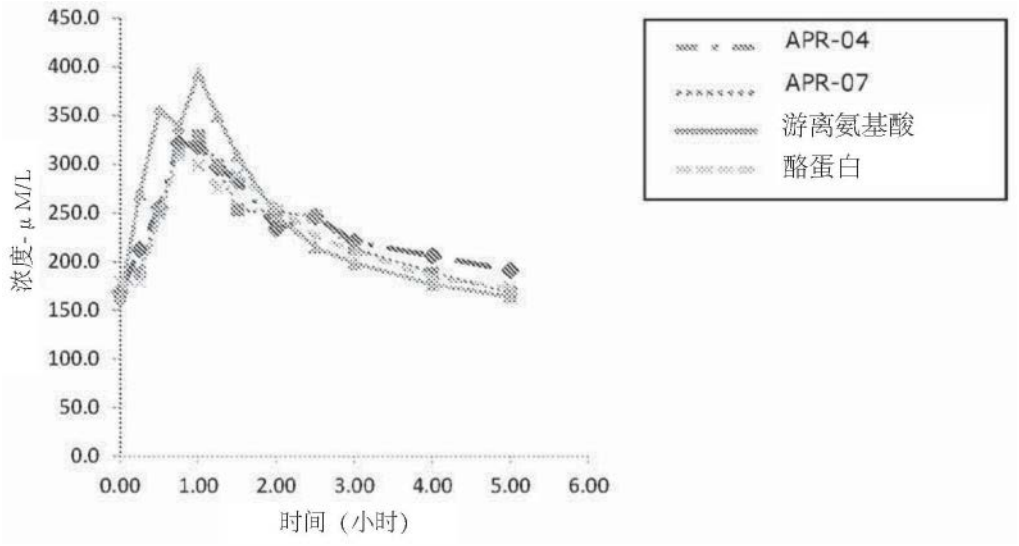

浓度- μ M/L
时间（小时）
APR-04
APR-07
游离氨基酸
酪蛋白

图16

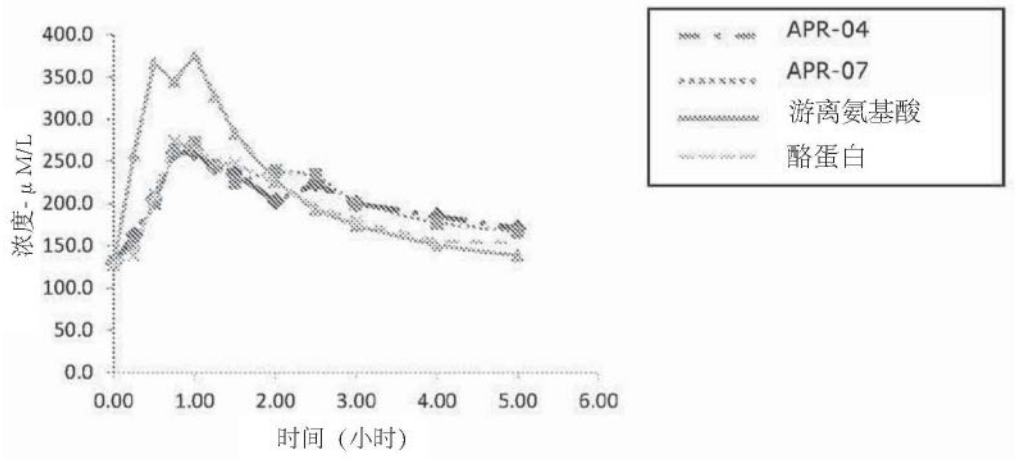

APR-04
APR-07
游离氨基酸
酪蛋白
浓度-μM/L
400.0
350.0
300.0
250.0
200.0
150.0
100.0
50.0
0.0
0.00
1.00
2.00
3.00
4.00
5.00
6.00
时间（小时）

图17

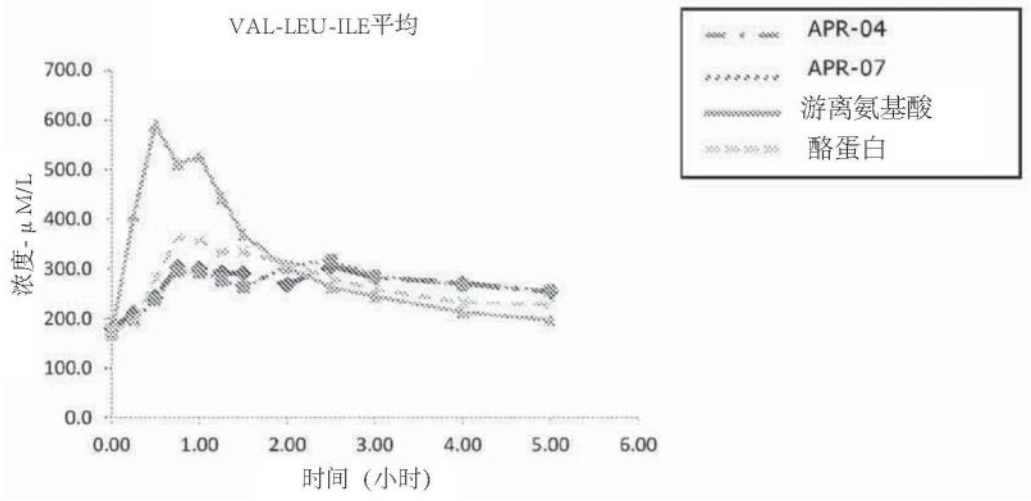

VAL-LEU-ILE平均
APR-04
APR-07
游离氨基酸
酪蛋白
浓度-μM/L
700.0
600.0
500.0
400.0
300.0
200.0
100.0
0.0
0.00
1.00
2.00
3.00
4.00
5.00
6.00
时间（小时）

图18

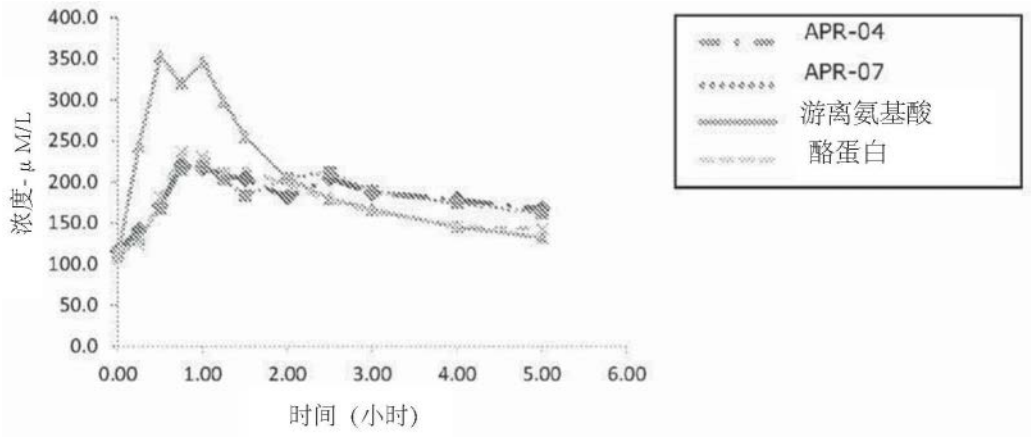

APR-04
APR-07
游离氨基酸
酪蛋白
浓度-μM/L
400.0
350.0
300.0
250.0
200.0
150.0
100.0
50.0
0.0
0.00
1.00
2.00
3.00
4.00
5.00
6.00
时间（小时）

图19