



(21)申請案號：108121572

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 06 月 20 日

(51)Int. Cl. :

A61K31/198 (2006.01)

A61K31/405 (2006.01)

A61K31/4172(2006.01)

A61K31/205 (2006.01)

A61K47/22 (2006.01)

A61K47/26 (2006.01)

A61K47/36 (2006.01)

A61K47/12 (2006.01)

A23L33/175 (2016.01)

A23L27/30 (2016.01)

A23L27/00 (2016.01)

A23L29/269 (2016.01)

A23L29/00 (2016.01)

(30)優先權：2018/06/20美國62/687,715

2019/06/19世界智慧財產權組織PCT/US19/37977

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

美國

(72)發明人：漢龍湯瑪士 HANLON, THOMAS (US)；伍德安德魯 M WOOD, ANDREW M. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無申請專利範圍項數：53 項圖式數：4共 52 頁

(54)名稱

含有苦味胺基酸之治療及健康組合物

(57)摘要

本發明提供一種游離胺基酸之乾燥粉末調配物，其具有可接受且甚至良好的口味型態。

This disclosure provides a dry powder formulation of free amino acids with an acceptable and even good taste profile.

指定代表圖：

表20：

比較冷藏對照物與保持在環境條件下之樣品，在時間點1、3、4.5、6及12個月時整體DOD之DOD分數(0至7級*)

月	安慰劑	摻合物1	摻合物2	摻合物3	摻合物4
1	1.0	2.0	1.3	1.3	1.2
3	1.4	1.8	2.4	0.8	2.5
4.5	1.2	1.0	0.8	0.8	1.2
6	1.7	1.5	2.7	2.2	1.7
12	1.8	2.6	2.0	2.2	1.0

*	等級	差異
	0	無
	1	極小
	2	小
	3	小/中等
	4	中等
	5	中等/大
	6	大
	7	極大

【圖4】



202015665

【發明摘要】

【中文發明名稱】

含有苦味胺基酸之治療及健康組合物

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS FOR THERAPY AND HEALTH CONTAINING
AMINO ACIDS WITH BITTER TASTE

【中文】

本發明提供一種游離胺基酸之乾燥粉末調配物，其具有可接受且甚至良好的口味型態。

【英文】

This disclosure provides a dry powder formulation of free amino acids with an acceptable and even good taste profile.

【指定代表圖】

圖4

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

含有苦味胺基酸之治療及健康組合物

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS FOR THERAPY AND HEALTH CONTAINING
AMINO ACIDS WITH BITTER TASTE

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 固體(例如胺基酸)之混合物在食品及醫藥行業中具有多種用途。

【0002】 現已發現胺基酸及相關分子之混合物可藉由使患者之代謝狀態再平衡來治療各種疾病病況，從而解決嚴重未滿足的醫學需求。此等內源性代謝調節劑藉由以前所未有、協調、多因素方式再程序化代謝失調來治療嚴重疾病之多因素病因。

【0003】 舉例而言，在四週肌肉萎縮研究中，十種胺基酸(包括分支鏈胺基酸、一些必需胺基酸、麩醯胺酸、精胺酸及N-乙醯基半胱胺酸(NAC))之組合物在一週肢體固定不動期間顯示穩定的緩解肌肉萎縮之作用(參見2017年12月19日提交之題為AMINO ACID COMPOSITIONS AND METHODS FOR THE TREATMENT OF MUSCLE DISEASES AND DISORDERS之美國專利申請案第15/847,343號)。即使在固定不動之後簡單的恢復期中，此獨特的組合物亦顯示改良之肌肉健康及強度，且藉由同時增強消炎細胞介素及抑制促炎性介體來有利地影響全身性發炎。

【0004】 另一種組合物，其包含分支鏈胺基酸、精胺酸、麩醯胺酸

及NAC，產生患者之全部代謝型態之臨床顯著改良，包括在2型糖尿病及NAFLD患者之研究中藉由同時影響非酒精性脂肪肝病(NAFLD)之多個驅動因素而減少肝脂肪變性(參見2017年12月19日提交之題為AMINO ACID COMPOSITIONS AND METHODS FOR THE TREATMENT OF LIVER DISEASES之美國專利申請案第15/847,289號)。組合物之投藥亦增加胰島素敏感性之標記、降低脂質毒性、降低發炎及細胞凋亡之標記之含量以及抑制纖維發生標記。

【0005】 許多胺基酸(包括組胺酸、白胺酸、異白胺酸、苯丙胺酸、精胺酸及色胺酸)具有不合意的苦味。卵磷脂為一種已用於遮蔽苦味以及提供濕潤特性之賦形劑，但卵磷脂在高劑量下具有不合需要的生理學作用。因此，此項技術中需要包含苦味胺基酸之組合物且特定言之，含有苦味胺基酸之醫藥組合物具有可接受之口味特徵，較佳不使用卵磷脂。

【發明內容】

【0006】 本發明提供一種賦形劑調配物，其實現遮蔽包含至少三種胺基酸實體之組合物(本文中稱為活性部分)之苦味，該至少三種胺基酸實體中之至少一者具有苦味特徵。在一個態樣中，組合物符合醫藥學上公認的標準且為醫藥級無水摻合製劑(PGDBP)。

【0007】 在一個態樣中，本發明係關於至少三種胺基酸實體及賦形劑調配物之組合物，該組合物適用於口服投藥，其中組合物具有可接受之口味，且其中賦形劑調配物具有少於十一(11)種成分。

【0008】 在一些實施例中，本發明係關於包含至少三種胺基酸實體及賦形劑調配物之組合物，該組合物適用於口服投藥，其中至少一種胺基酸實體具有苦味且組合物具有可接受之口味，其中賦形劑調配物具有少於

十一(11)種成分，且其中：苦味胺基酸為精胺酸，組合物包含含量低於1% (w/w)之快速起效甜味劑，例如乙醯磺胺酸(acesulfame)(視情況不包含快速起效甜味劑，例如乙醯磺胺酸)，或賦形劑包含含量低於3.9% (w/w)(視情況至少0.05%)之甜味劑，例如蔗糖素(sucralose)。在一些實施例中，本發明係關於包含至少三種胺基酸實體及賦形劑調配物之組合物，該組合物適用於口服投藥，其中至少一種胺基酸實體具有苦味且組合物具有可接受之口味，其中賦形劑調配物具有少於十一(11)種成分，且其中：苦味胺基酸為精胺酸，組合物包含含量低於1% (w/w)之快速起效甜味劑，例如乙醯磺胺酸(視情況不包含快速起效甜味劑，例如乙醯磺胺酸)，且賦形劑包含含量低於3.9% (w/w)(視情況至少0.05%)之甜味劑，例如蔗糖素。

【0009】 通常，在此類組合物中，至少一種胺基酸實體具有苦味。例示性苦味胺基酸實體包括組胺酸、白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、精胺酸、色胺酸及苯丙胺酸。因此，在本發明之組合物中，苦味胺基酸實體可為組胺酸、白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、精胺酸、色胺酸或苯丙胺酸。一些組合物將含有超過一種苦味胺基酸實體。舉例而言，組合物可包含以下胺基酸群，其中一些或全部為苦味：(i)白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、離胺酸、組胺酸、蘇胺酸及L-鳥胺酸-L-天冬胺酸；(ii)白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、乙醯基半胱胺酸(NAC)及乙醯基-L-肉鹼(ALCAR)；(iii)白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、精胺酸、麩胺酸、NAC、組胺酸、離胺酸、苯丙胺酸及蘇胺酸；及(iv)白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、精胺酸及NAC。

【0010】 例示性活性部分包括滿足以下條件之活性部分：適用於治療肌肉萎縮及肌肉之其他疾病及病症且含有白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、

精胺酸、N-乙醯基半胱胺酸(NAC)、組胺酸、離胺酸、苯丙胺酸及蘇胺酸，其中白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、精胺酸、組胺酸及苯丙胺酸具有苦味。另一種適用於治療肝疾病及病症之活性部分含有白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、精胺酸及N-乙醯基半胱胺酸(NAC)，其中除NAC以外皆具有苦味。本文中例示另兩種活性部分：一種用於治療肝硬化且含有白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、離胺酸、組胺酸、蘇胺酸及L-鳥胺酸-L-天冬胺酸，其中白胺酸、異白胺酸、纈胺酸及組胺酸具有苦味；且一種用於治療創傷性腦損傷且含有白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、N-乙醯基半胱胺酸(NAC)及乙醯基-L-肉鹼(ALCAR)，其中白胺酸、異白胺酸及纈胺酸具有苦味。

【0011】 本發明之賦形劑調配物之優點在於其省略認為適用於或有利於包含苦味胺基酸實體之組合物之成分。因此，組合物可不含卵磷脂。或者，組合物可不含苦味遮蔽劑。組合物可不含快速起效甜味劑，諸如乙醯磺胺酸鉀(乙醯磺胺酸K)。

【0012】 本發明之賦形劑調配物可包含甜味劑，例如蔗糖素。其可包含增稠劑，例如三仙膠。其可包含pH值調節劑且更特定言之，酸性pH值調節劑，諸如檸檬酸。其可包含單一調味劑，更特定言之，柑橘調味劑，例如柳橙味，諸如天然及具有其他天然風味(WONF)的柳橙。其可包含香味劑，例如香草卡士達。且本發明之組合物可包含著色劑(染色劑)，例如橙色著色劑，諸如FD&C黃色6號。如本文中例示，全部前述賦形劑成分可共同存在，例如賦形劑調配物包含甜味劑、增稠劑、pH值調節劑、單一調味劑、香味劑及著色劑。或者，賦形劑調配物由甜味劑、增稠劑、pH值調節劑、單一調味劑、香味劑及著色劑組成，亦即賦形劑調配物僅具有六(6)種成分。在各種情況下，甜味劑可為蔗糖素，增稠劑可為

三仙膠，pH值調節劑可為酸，例如檸檬酸，調味劑可為柑橘風味，諸如柳橙，例如天然及WONF柳橙，香味劑可為香草卡士達，且著色劑可為橙色，例如FD&C黃色6號。前述賦形劑調配物中之每一者可不含卵磷脂、苦味遮蔽劑或快速起效甜味劑(例如乙醯磺胺酸K)中之一者、兩者或全部三者。或者，前述賦形劑調配物中之每一者可含有卵磷脂(但較佳不含卵磷脂)、苦味遮蔽劑或快速起效甜味劑(例如乙醯磺胺酸鉀)中之一者或兩者。

【0013】 在特定實例中，賦形劑調配物包含蔗糖素、三仙膠、用於調節pH值之酸(例如檸檬酸)、單一柑橘調味劑(例如柳橙)、香草卡士達香味劑及橙色著色劑，例如FD&C黃色6號。更特定言之，賦形劑調配物由蔗糖素、三仙膠、用於調節pH值之酸(例如檸檬酸)、單一柑橘調味劑(例如柳橙)、香草卡士達香味劑及橙色著色劑(例如FD&C黃色6號)組成。前述賦形劑調配物中之每一者可不含卵磷脂、苦味遮蔽劑或快速起效甜味劑(例如乙醯磺胺酸鉀)中之一者、兩者或全部三者。

【0014】 賦形劑可小於組合物之約30重量%，更特定言之，小於組合物之約25重量%，更特定言之，小於組合物之約20重量%且如實例中所示，小於組合物之約18重量%。

【圖式簡單說明】

【0015】

圖1展示表17，列舉例示性樣品之調配物細節。

圖2展示表18，列舉例示性樣品之屬性之強度分數。

圖3展示表19，列舉例示性樣品之隨時間推移之DOD分數。

圖4展示表20，列舉例示性樣品之隨時間推移之DOD分數。

【實施方式】**【0016】****相關申請案**

本申請案主張2018年6月20日提交之美國第62/687,715號之優先權，其內容以全文引用之方式併入本文中。

【0017】 本發明係基於包含胺基酸實體之組合物具有顯著治療作用之前所未有的研究結果。最便利的投與此等組合物之方式為口服，因此一個重要的共同廣泛研究結果為可有效遮蔽某些胺基酸之苦味之賦形劑調配物。

【0018】 存在各種用於測定產物或製劑之風味之方法。感官測試可應用於任何口味，例如甜味、酸味、辣(熱)味及苦味。在一個實例中，人類品嘗組評估物質之風味或口味。在化學至電子範圍內，對大部分特性使用更精確且主觀性更低的測試。舉例而言，可用諸如 Alpha MOS ASTREE電子舌之裝置測試苦味，該裝置之可重複性高於感官組且常用於測試藥物之苦味程度。

【0019】 本發明至少部分提供複數種胺基酸實體(至少三種胺基酸實體)之無水摻合製劑。在其他實施例中，無水摻合製劑(例如PGDBP)包含至少四種不同胺基酸實體。

【0020】 賦形劑組合物策略解決關於濕潤、穩定/增稠、色彩、口味及氣味遮蔽之需求。含有十一(11)種不同組分之初始調配物提供恆定的「柳橙奶昔」風味。現發現具有生理學活性之胺基酸之活性部分組合物需要更少的賦形劑。特定言之，發現有可能減少賦形劑組分之數量以避免冗餘；避免在高劑量下具有代謝活性之賦形劑(例如卵磷脂)，儘管其具有其

他重要功能，例如濕潤；排除會干擾分析測試之賦形劑，例如因為其縮短HPLC管柱使用壽命。

【0021】 此外，新穎賦形劑調配物仍提供標準化風味，諸如例示的柳橙奶昔風味。儘管減少賦形劑調配物中組分之數量，但可視目標患者群體而改進調配物(例如可產生用於兒童之不同色彩/口味型態)。

【0022】 PGDBP能夠治療或改善以下中之一或多者：由老化、損傷、萎縮、感染或疾病引起之肌肉功能降低；肌肉萎縮；肌肉減少症，例如肝硬化性肌肉減少症；肌肉退化；肌肉分解；惡病體質；藥物誘導之肌病；肌肉萎縮症；肌強直；創傷性腦損傷(TBI)；慢性創傷性腦病；神經元信號傳導降低；腦組織之發炎增加；對促炎性信號之微神經膠質細胞反應增加；離子通量降低；粒線體功能降低；TCA循環回補；突觸功能障礙增加；脂肪代謝降低；肝細胞凋亡；肝細胞膨脹；脂肪組織發炎；肝組織發炎；纖維化；肝損傷；葡萄糖耐受性；氧化應力；非酒精性脂肪肝病(NAFLD)；小兒NAFLD；脂肪變性；非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)；纖維化；固定不動；營養不良；饑餓；老化；自噬；蛋白質合成降低；同化抗性；關節完整性；胰島素抗性；粒線體生體合成性降低；肌生成或肌管生長降低；晚期肝疾病(ESLD)；肝機能不全；高氨血症；氨毒性；脲合成降低；肌肉萎縮；腹水；虛弱；肝腦病；凝血病；或精力不足。

【0023】

定義

除非另外說明，否則申請專利範圍及說明書中所用之術語定義如下。

【0024】 必須指出，除非上下文另外清楚指定，否則如本說明書及

隨附申請專利範圍中所使用之單數形式「一(a)」、「一(an)」及「該」包括複數個指示物。

【0025】術語「苦味」或「具有苦味」及其類似術語意謂化合物或組合物具有活化苦味受體之感官性質。

【0026】術語「可接受之口味」或「可接受之風味」意謂組合物對於大部分人類而言為可口的，亦即其感官特性不會使大部分人類感到不快。在特定實施例中，此類口味將不會顯著干擾或阻礙採用組合物作為治療或補充劑之順應性。

【0027】如本文中所使用，術語「活性部分」意謂包含呈聚集物形式之三種或更多種胺基酸實體(通常為醫藥級胺基酸實體)且處於可具有治療作用之有效劑量之組合，該等胺基酸實體具有發揮生理學作用之能力。舉例而言，活性部分可使患有疾病或病症之個體中之代謝功能異常再平衡。活性部分可含有其他生物活性成分。在一些實例中，活性部分包含胺基酸實體之既定組合，例如下文中詳細闡述。在其他實施例中，活性部分由胺基酸實體之既定組合組成，例如下文中詳細闡述。個別胺基酸實體以各種量或比率(其可描述為以重量計之量(例如公克)、以胺基酸部分之重量計之彼此之比率、以莫耳計之量、以活性部分之重量%計之量、以活性部分之莫耳百分比計之量、熱量、對活性部分之熱量貢獻百分比等)存在於活性部分中。通常，本發明將提供劑型中之胺基酸實體之公克數、胺基酸部分相對於活性部分之重量之重量百分比，亦即活性部分中之所有胺基酸部分及任何其他生物活性成分之重量，或比率。

【0028】2017 年 12 月 19 日 提 交 之 題 為 AMINO ACID COMPOSITIONS AND METHODS FOR THE TREATMENT OF

MUSCLE DISEASES AND DISORDERS之美國專利申請案第15/847,343號、2017年12月19日提交之題為AMINO ACID COMPOSITIONS AND METHODS FOR THE TREATMENT OF LIVER DISEASES之美國專利申請案第15/847,289號及2018年1月5日提交之題為AMINO ACID COMPOSITIONS AND METHODS FOR THE TREATMENT OF LIVER DISEASES AND DISORDERS ASSOCIATED WITH HYPERAMMONEMIA之美國專利申請案第62/614,214號，其各自以全文引用之方式特定併入本文中，揭示胺基酸實體之組合物，亦即活性部分。

【0029】如本文中所使用，術語「胺基酸實體」係指呈游離形式或鹽形式中之一者或兩者之胺基酸、肽(例如二肽、寡肽或多肽)之胺基酸殘基、胺基酸之衍生物、胺基酸之前驅體或胺基酸之代謝物。在一些實施例中，胺基酸實體可為長度不超過20個胺基酸之肽之一部分。在一些實施例中，胺基酸實體之衍生物包含胺基酸酯(例如烷基酯，例如胺基酸實體之乙酯或甲酯)或酮酸。

【0030】

表1. 胺基酸實體包括本文中所描述之組合物之胺基酸、前驅體、代謝物及衍生物。

	例示性胺基酸	前驅體	代謝物	衍生物
L	L-白胺酸	側氧基-白胺酸	HMB (丁酸β-羥基-β-甲酯)；側氧基-白胺酸；異戊醯基-CoA	D-白胺酸；N-乙醯基-白胺酸
I	L-異白胺酸	2-側氧基-3-甲基-戊酸酯；蘇胺酸	2-側氧基-3-甲基-戊酸酯；甲基丁醯基-CoA	D-異白胺酸；N-乙醯基-異白胺酸
V	L-纈胺酸	2-側氧基-戊酸酯	異丁基-CoA；3-HIB-CoA；3-HIB	D-纈胺酸；N-乙醯基-纈胺酸
R	L-精胺酸	精胺基丁二酸酯；瓜胺酸；天冬胺酸；麩胺酸酯	鳥胺酸；瓜胺酸；胍丁胺；肌酸	D-精胺酸；N-乙醯基-精胺酸；
Q	L-麩醯胺酸	麩胺酸酯	胺甲醯基-P；麩胺酸酯	D-麩醯胺酸；N-乙醯基-麩醯胺酸；

NAC	N-乙醯基半胱胺酸	絲胺酸；乙醯基絲胺酸；胱硫醚；	麩胱甘肽；胱硫醚；高半胱胺酸；甲硫胺酸	D-半胱胺酸；L-半胱胺酸；胱胺酸；半胱胺
H	L-組胺酸	組胺醇；組胺醛(Histidinal)；核糖-5-磷酸酯	肌肽；組織胺；尿刊酸酯	D-組胺酸；N-乙醯基-組胺酸
K	L-離胺酸	二胺基庚二酸酯；天冬胺酸	三甲基離胺酸；肉鹼；酵母胺酸	D-離胺酸；N-乙醯基-離胺酸
F	L-苯丙胺酸	苯丙酮酸酯	酪胺酸	D-苯丙胺酸；N-乙醯基-苯丙胺酸
T	L-蘇胺酸	高絲胺酸；O-磷酸高絲胺酸	側氧基丁酸酯	D-蘇胺酸；N-乙醯基-蘇胺酸
S	L-絲胺酸	磷酸絲胺酸、P-羥基丙酮酸酯、L-甘胺酸	甘胺酸、色胺酸、乙醯基絲胺酸、胱硫醚、磷脂醯絲胺酸	

【0031】 如本文所使用，術語「XXX胺基酸實體」若為游離胺基酸，則係指包含游離XXX或呈鹽形式之XXX之胺基酸實體；若為肽，則係指包含XXX殘基之肽；若為衍生物，則係指XXX之衍生物；若為前驅體，則係指XXX之前驅體；且若為代謝物，則係指XXX代謝物。舉例而言，在XXX為白胺酸(L)之情況下，則L-胺基酸實體係指游離L或呈鹽形式之L、包含L殘基、L衍生物、L前驅體或L代謝物之肽；在XXX為精胺酸(R)之情況下，則R-胺基酸實體係指游離R或呈鹽形式之R、包含R殘基、R衍生物、R前驅體或R代謝物之肽；在XXX為麩醯胺酸(Q)之情況下，則Q-胺基酸實體係指游離Q或呈鹽形式之Q、包含Q殘基、Q衍生物、Q前驅體或Q代謝物之肽；在XXX為N-乙醯基半胱胺酸(NAC)之情況下，則NAC-胺基酸實體係指游離NAC或呈鹽形式之NAC、包含NAC殘基、NAC衍生物、NAC前驅體或NAC代謝物之肽；在XXX為組胺酸(H)之情況下，則H-胺基酸實體係指游離H或呈鹽形式之H、包含H殘基、H衍生物、H前驅體或H代謝物之肽；在XXX為離胺酸(K)之情況下，則K-胺基酸實體係指游離K或呈鹽形式之K、包含K殘基、K衍生物、K前驅體或K代謝物之肽；在XXX為苯丙胺酸(F)之情況下，則F-胺基酸實體係指游離F或呈鹽形式之F、包含F殘基、F衍生物、F前驅體或F代謝物之肽；或在

XXX為蘇胺酸(T)之情況下，則T-胺基酸實體係指游離T或呈鹽形式之T、包含T殘基、T衍生物、T前驅體或T代謝物之肽。

【0032】 胺基酸實體視情況不包括大於20個胺基酸之肽，諸如天然存在之多肽及蛋白質，呈完全或經修飾之形式，例如水解形式。活性部分及醫藥組合物不包括乳清、酪蛋白質、乳白蛋白質及其他蛋白質，例如在營養補充劑或腸溶性製劑中發現之蛋白質，無論呈完整蛋白質形式或水解形式。胺基酸實體包括能夠實現游離L-胺基酸之生物學功能性之代謝物及衍生物。

【0033】 「約」及「大致」通常應意謂鑒於量測值之性質或精確度，所量測之量之可接受之誤差程度。例示性誤差程度在既定值或值範圍之百分(%)之20以內，典型地在10%以內，且更典型地在5%以內。

【0034】 「胺基酸」係指具有胺基(-NH₂)、羧酸基(-C(=O)OH)及經由中央碳原子結合之側鏈之有機化合物，且包括必需及非必需胺基酸以及天然及非天然胺基酸。

【0035】 下文所展示之蛋白質性胺基酸除了其全名以外已知為三個及一個字母縮寫。對於既定胺基酸，此等縮寫在本文中可互換使用。舉例而言，Leu、L或白胺酸皆係指胺基酸白胺酸；Ile、I或異白胺酸皆係指胺基酸異白胺酸；Val、V或纈胺酸皆係指胺基酸纈胺酸；Arg、R或精胺酸皆係指胺基酸精胺酸；且Gln、Q或麩醯胺酸皆係指胺基酸麩醯胺酸。類似地，非天然胺基酸衍生物N-乙醯半胱胺酸可與「NAC」或「N-乙醯半胱胺酸」互換提及。胺基酸可以D-異構體或L-異構體形式存在。除非另外指明，否則本文所提及之胺基酸為胺基酸之L-異構體。

【0036】

表2. 胺基酸名稱及縮寫

胺基酸	三字母	一字母
丙胺酸	Ala	A
精胺酸	Arg	R
天冬醯胺	Asn	N
天冬胺酸	Asp	D
半胱胺酸	Cys	C
麩胺酸	Glu	E
麩醯胺酸	Gln	Q
甘胺酸	Gly	G
組胺酸	His	H
異白胺酸	Ile	I
白胺酸	Leu	L
離胺酸	Lys	K
甲硫胺酸	Met	M
苯丙胺酸	Phe	F
脯胺酸	Pro	P
絲胺酸	Ser	S
蘇胺酸	Thr	T
色胺酸	Trp	W
酪胺酸	Tyr	Y
纈胺酸	Val	V

【0037】 「分支鏈胺基酸」為選自白胺酸、異白胺酸及纈胺酸之胺基酸。

【0038】 如本文中所使用，術語「有效量」意謂足以明顯及有利地改良所治療之症狀及/或病狀(例如提供有利的臨床反應)之活性部分之量。藉由主治醫師之知識及專項技能，用於醫藥組合物中之活性成分之有效量將隨所治療之特定病狀、病狀之嚴重程度、治療持續時間、並行療法之性質、所使用之特定活性成分、特定醫藥學上可接受之賦形劑及/或所利用之載劑以及類似因素而變化。

【0039】 本文中所描述之無水摻合製劑，例如PGDBP可調配為「醫藥組合物」。如本文中所描述之醫藥組合物包含至少一種胺基酸實體，及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。在一些實施例中，醫藥組合物係用作治

療劑或醫療食品。在一些實施例中，醫藥組合物係用作營養藥或補充劑。

【0040】 如本文中所使用，術語「醫藥級」係指在合理醫學判斷之範疇內，適用於與人類及動物之組織接觸，沒有過度毒性、刺激、過敏性反應、或其他問題或併發症，符合合理的效益/風險比之胺基酸、材料、賦形劑、組合物及/或劑型。在一些實施例中，醫藥級意謂胺基酸、材料或賦形劑符合詳細描述測試及接受準則之專論之規格，例如美國藥典(USP)、官定處方集(National Formulary ; NF)、英國藥典(British Pharmacopeia ; BP)、歐洲藥典(European Pharmacopeia ; EP)或日本藥典(Japanese Pharmacopeia ; JP)之專論。在一些實施例中，醫藥級之含義包含胺基酸、賦形劑或材料為至少99%純度。

【0041】 如本文中所使用，無水摻合製劑意謂實質上不含水之複數種胺基酸實體之組合。在一些實施例中，無水摻合製劑為粉末。在一些實施例中，以重量計，無水摻合製劑包含低於或等於10、9、8、7、6、5、4、3、2或1%之水。在一些實施例中，無水摻合製劑包含至少4種胺基酸實體，例如4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20種胺基酸實體。

【0042】 如本文中所使用，醫藥級無水摻合製劑(PGDBP)為符合參考標準(例如一或多種參考標準)且包含複數種醫藥級胺基酸實體之無水摻合製劑。PGDBP可調配為醫藥組合物，例如PGDBP可進一步包含一或多種賦形劑及/或口服投藥組分。在一些實施例中，PGDBP符合之參考標準為組合物均勻性。

【0043】 如本文中所使用，參考標準意謂由以下使用或制定之標準：

(1) 組合(例如無水摻合製劑，例如PGDBP)之製造商，例如由政府機構批准銷售PGDBP之製造商，或

(2) 醫藥行業或管控醫藥行業之機構或實體(例如政府或商業機構或實體)，

以確保一或多種產品品質參數在藥品、醫藥組合物、治療或其他治療劑之可接受之範圍內。產品品質參數可為由醫藥行業或由機構或實體(例如政府或商業機構或實體)管控之任何參數，包括(但不限於)組成；組合物均勻性；劑量；劑量均勻性；污染物或雜質之存在、不存在及/或含量；及無菌性等級(例如微生物之存在、不存在及/或含量)。例示性政府管控機構包括：聯邦藥物管理局(Federal Drug Administration；FDA)、歐洲藥物管理局(European Medicines Agency；EMA)、瑞士醫藥管理局(SwissMedic)、中國食品及藥物管理局(China Food and Drug Administration；CFDA)或日本醫藥品醫療機器綜合機構(Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency；PMDA)、加拿大衛生部(Health Canada)以及藥物與保健產品法規管理局(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency；MHRA)。產物品質參數亦可為由國家或地區藥典或處方集指定之參數，包括美國藥典(USP)、英國藥典(BP)、官定處方集(NF)、歐洲藥典(EP)或日本藥典(JP)。

【0044】 如本文中所使用，組合物均勻性為關於組合(例如無水摻合製劑，例如PGDBP)之組分之均質性之標準，其包含摻合物均勻性、部分均勻性或其兩者。在一些實施例中，若組合中取樣點處之組分(例如醫藥級胺基酸實體、賦形劑或口服投藥組分)之量與參考值之差值小於預定量，則組合符合組合物均勻性(例如摻合物均勻性)之標準。在一些實施例

中，參考值為組合中第二取樣點處之組分之量。在一些實施例中，參考值為存在於組合(例如無水摻合製劑，例如PGDBP)中之組分(例如醫藥級胺基酸實體、賦形劑或口服投藥組分)之量。

【0045】 在一些實施例中，其中組合(例如無水摻合製劑，例如PGDBP)分成各部分，若部分中組分(例如醫藥級胺基酸實體、賦形劑或口服投藥組分)之量與參考值之差值小於預定量，則組合之該等部分符合組合物均勻性(例如部分均勻性)之標準。在一些實施例中，參考值為第二部分中組分之量。在一些實施例中，參考值包含N個其他部分中組分之量，其中N為至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90或100。在一些實施例中，參考值為存在於組合(例如無水摻合製劑，例如PGDBP)中之組分(例如醫藥級胺基酸實體、賦形劑或口服投藥組分)之量。量可為絕對值(例如質量或重量)或相對值(例如全部組分之百分比)。在一些實施例中，預定量可為例如參考值之20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1%。在一些實施例中，預定量為10% (例如組分之量與參考值之差值小於10%)。

【0046】 若組合物、調配物或產物在向個體(例如患者)投與時提供有利的臨床作用，亦即治療作用，則其為「治療性」的。有利的臨床作用(亦即治療作用)可包含減輕疾病或病狀之進程及/或緩解疾病或病狀之一或多種症狀。有利的臨床作用(亦即治療作用)可包含減輕或緩解與另一種療法相關之副作用。

【0047】 如本文所使用之「單位劑量(unit dose或unit dosage)」意謂為方便、安全性或監測起見，個別封裝或容器中所製備之醫學之量或劑量。「單位劑量(unit dose或unit dosage)」包含一或多種藥物產品，其呈

供出售使用之形式，其在特定組態(諸如膠囊殼體)中具有活性成分與非活性組分(賦形劑)之特定混合物且分攤成特定劑量。

【0048】如本文中所使用，「條狀封裝」意謂包含單位劑量之PGDBP之可撓性拋棄式或單次使用型容器。在一些實施例中，容器為塑膠、紙質或熱塑性聚合物樹脂，例如可撕裂型塑膠、紙質或熱塑性聚合物樹脂。在一些實施例中，條狀封裝包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、40、50或60 g PGDBP。

【0049】如本文中所使用，分份意謂將所有或一部分無水摻合製劑(例如PGDBP)分成用於投與患者或個體之部分。由分份產生之部分可在藥囊、小瓶或其他容器(例如條狀封裝)中提供。在一個實施例中，由分份產生之部分為單位劑量之量，例如一個單位劑量或單位劑量之一部分(例如條狀封裝可包含一半的單位劑量，使得兩個條狀封裝一起使用以提供單一單位劑量)。在一些實施例中，僅PGDBP (例如符合參考標準之PGDBP)經由分份分成各部分。在一些實施例中，由分份產生之部分亦符合參考標準。

【0050】如本文所使用，術語「治療(treat、treating或treatment)」在一個實施例中係指改善，例如肌肉功能降低(例如相對於健康個體)、肌肉疾病或肌肉病症(亦即，減緩或遏制或減少疾病或病症或其至少一種臨床症狀之發展)。在另一實施例中，「治療」係指緩解或改善至少一種身體參數，包括患者可能無法辨別之參數。在另一實施例中，「治療(treat、treating或treatment)」係指在身體上(例如可辨別的症狀穩定)、生理學上(例如身體參數穩定)或其兩者上調控肌肉功能降低(例如相對於健康個

體)、肌肉疾病或肌肉病症之症狀。在另一實施例中，「治療(treat、treating或treatment)」係指預防或延緩肌肉功能降低(例如相對於健康個體)、肌肉疾病或肌肉病症之發作或發展或進程。

【0051】

包含胺基酸實體之組合物

已發現，胺基酸及相關分子之混合物(例如本發明之組合，例如無水摻合製劑，例如PGDBP)可藉由使患者之代謝狀態再平衡來治療各種疾病病況，從而解決嚴重未滿足的醫學需求。此等內源性代謝調節劑藉由以前所未有、協調、多因素方式再程序化代謝失調來治療嚴重疾病之多因素病因。

【0052】 如本文中所描述之本發明之組合物(活性部分)包含胺基酸實體，例如表1中展示之胺基酸實體。2017年12月19日提交之題為AMINO ACID COMPOSITIONS AND METHODS FOR THE TREATMENT OF MUSCLE DISEASES AND DISORDERS之美國專利申請案第15/847,343號、2017年12月19日提交之題為AMINO ACID COMPOSITIONS AND METHODS FOR THE TREATMENT OF LIVER DISEASES之美國專利申請案第15/847,289號及2018年1月5日提交之題為AMINO ACID COMPOSITIONS AND METHODS FOR THE TREATMENT OF LIVER DISEASES AND DISORDERS ASSOCIATED WITH HYPERAMMONEMIA之美國專利申請案第62/614,214號，其各自以全文引用之方式特定併入本文中，揭示胺基酸實體之組合物，亦即活性部分。

【0053】 舉例而言，在四週肌肉萎縮研究中，十種胺基酸實體(包括

分支鏈胺基酸、一些必需胺基酸、麩醯胺酸、精胺酸及N-乙醯基半胱胺酸(NAC))之組合物在一週肢體固定不動期間顯示穩定的緩解肌肉萎縮之作用(美國專利申請案第15/847343號)。即使在固定不動之後簡單的恢復期中，此獨特的組合物亦顯示改良之肌肉健康及強度，且藉由同時增強消炎細胞介素及抑制促炎性介體來有利地影響全身性發炎。在一些實施例中，本文中所描述之方法可用於產生PGDBP，其包含美國專利申請案第15/847343號中描述之胺基酸實體，其以全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中，本文中所描述之PGDBP、PGDBP之複數個部分或劑型包含美國專利申請案第15/847343號中描述之胺基酸實體之混合物。

【0054】 在2型糖尿病及NAFLD患者之研究中，另一種組合物，其包含分支鏈胺基酸、精胺酸、麩醯胺酸及NAC，產生患者之全部代謝型態之臨床顯著改良，包括藉由同時影響非酒精性脂肪肝病(NAFLD)之多個驅動因素而減少肝脂肪變性(參見美國專利申請案第15/847289號)。組合物之投藥亦增加胰島素敏感性之標記、降低脂質毒性、降低發炎及細胞凋亡之標記之含量以及抑制纖維發生標記。在一些實施例中，本文中所描述之方法可用於產生PGDBP，其包含美國專利申請案第15/847289號中描述之胺基酸實體，其以全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中，本文中所描述之PGDBP、PGDBP之複數個部分或劑型包含美國專利申請案第15/847289號中描述之胺基酸實體之混合物。

【0055】 本發明提供包含胺基酸實體之組合物，例如無水摻合製劑，例如PGDBP。此等組合物由醫藥級胺基酸實體組成，該等醫藥級胺基酸實體包括呈游離形式或鹽形式中之一者或兩者之胺基酸、肽(例如二肽、寡肽或多肽)之胺基酸殘基、胺基酸之衍生物、胺基酸之前驅體或胺

基酸之代謝物。

【0056】 例 示 性 組 合 物 以 2.0:1.0:1.0:3.62:2.66:0.3:0.16:0.7:0.16:0.34之重量比包括白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、精胺酸鹽酸鹽、麩醯胺酸、N-乙醯基半胱胺酸、組胺酸、離胺酸、苯丙胺酸及蘇胺酸作為其既定胺基酸組分(表3)。**胺基酸組合物**以2.0:1.0:1.0:3.0:2.66:0.3:0.16:0.7:0.16:0.34之重量比包括白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、精胺酸、麩醯胺酸、N-乙醯基半胱胺酸、組胺酸、離胺酸、苯丙胺酸及蘇胺酸作為其既定胺基酸組分。

【0057】 例 示 性 無 水 摻 合 製 劑 ， 例 如 PGDBP 以 2.0:1.0:1.0:3.62:2.66:0.3:0.16:0.7:0.16:0.34之重量比包括白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、精胺酸鹽酸鹽、麩醯胺酸、N-乙醯基半胱胺酸、組胺酸、離胺酸、苯丙胺酸及蘇胺酸作為其既定胺基酸組分(表3)。無水摻合製劑，例如PGDBP以2.0:1.0:1.0:3.0:2.66:0.3:0.16:0.7:0.16:0.34之重量比包括白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、精胺酸、麩醯胺酸、N-乙醯基半胱胺酸、組胺酸、離胺酸、苯丙胺酸及蘇胺酸作為其既定胺基酸組分。

【0058】

表3. 組合物之例示性胺基酸組分。

胺基酸	重量比	公克/封裝	公克/劑量1	劑量1之每天總公克數	公克/劑量2	劑量2之每天總公克數
白胺酸	2.0	1.0	1.0	3	4	12
異白胺酸	1.0	0.5	0.5	1.5	2	6
纈胺酸	1.0	0.5	0.5	1.5	2	6
精胺酸鹽酸鹽	3.62	1.81	1.81	5.43	7.24	21.72
麩醯胺酸	2.66	1.33	1.33	3.99	5.32	15.96
N-乙醯基半胱胺酸	0.3	0.15	0.15	0.45	0.6	1.8
組胺酸	0.16	0.08	0.08	0.24	0.32	0.96
離胺酸	0.7	0.35	0.35	1.05	1.4	4.2

苯丙胺酸	0.16	0.08	0.08	0.24	0.32	0.96
蘇胺酸	0.34	0.17	0.17	0.51	0.68	2.04
總胺基酸		約6 g	約6 g	約18 g	約24 g	約72 g

【0059】 例示性胺基酸組合物以1:0.5:0.5:1.81:2:0.15之重量比包括白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、精胺酸鹽酸鹽、麩醯胺酸及N-乙醯基半胱胺酸作為其胺基酸實體(表4)。例示性無水摻合製劑，例如PGDBP以1:0.5:0.5:1.5:2:0.15之重量比包括白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、精胺酸、麩醯胺酸及N-乙醯基半胱胺酸作為其胺基酸實體(表5)。

【0060】

表4. 包括精胺酸鹽酸鹽之組合物之例示性胺基酸組分。

胺基酸	重量比	重量	公克/封裝	1號劑量之公克數	2號劑量之公克數
白胺酸	1	16.78	1.00 g	2 g	4 g
異白胺酸	0.5	8.39	0.50 g	1 g	2 g
纈胺酸	0.5	8.39	0.50 g	1 g	2 g
精胺酸鹽酸鹽	1.81	30.37	1.81 g	3.62 g	7.24 g
麩醯胺酸	2	33.56	2.00 g	4 g	8 g
N-乙醯基半胱胺酸	0.15	2.52	0.15 g	0.3 g	0.6 g
總胺基酸			5.96 g	約12 g	約24 g

【0061】

表5. 包括精胺酸之組合物之例示性胺基酸組分。

胺基酸	重量比	重量%	公克/封裝	1號劑量之公克數	2號劑量之公克數
白胺酸	1	17.70	1.00 g	2	4
異白胺酸	0.5	8.85	0.50 g	1	2
纈胺酸	0.5	8.85	0.50 g	1	2
精胺酸	1.5	26.55	1.5 g	3	6
麩醯胺酸	2	35.4	2.00 g	4	8
N-乙醯基半胱胺酸	0.15	2.65	0.15 g	0.3	0.6
總胺基酸			5.65 g	11.3 g	22.6 g

【0062】 例示性無水摻合製劑，例如PGDBP以1:0.5:0.5:0.905:2:0.15之重量比包括白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、精胺酸鹽酸鹽、麩醯胺酸及N-乙醯基半胱胺酸作為其胺基酸實體(表6)。例示性

無水摻合製劑，例如PGDBP以1:0.5:0.5:0.75:2:0.15之重量比包括白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、精胺酸、麩醯胺酸及N-乙醯基半胱胺酸作為其胺基酸實體(表7)。

【0063】

表6. 包括精胺酸鹽酸鹽之組合物之例示性胺基酸組分。

胺基酸	重量比	重量%	公克/封裝	1號劑量之公克數	2號劑量之公克數
白胺酸	1	19.78	1.00 g	2 g	4 g
異白胺酸	0.5	9.89	0.50 g	1 g	2 g
纈胺酸	0.5	9.89	0.50 g	1 g	2 g
精胺酸鹽酸鹽	0.905	17.90	0.905 g	1.81 g	3.62 g
麩醯胺酸	2	39.56	2.00 g	4 g	8 g
N-乙醯基半胱胺酸	0.15	2.97	0.15 g	0.3 g	0.6 g
總胺基酸			5.06 g	約10 g	約20 g

【0064】

表7. 包括精胺酸之組合物之例示性胺基酸組分。

胺基酸	重量比	重量%	公克/封裝	1號劑量之公克數	2號劑量之公克數
白胺酸	1	20.41	1.00 g	2	4
異白胺酸	0.5	10.20	0.50 g	1	2
纈胺酸	0.5	10.20	0.50 g	1	2
精胺酸	0.75	15.31	0.75 g	1.5	3
麩醯胺酸	2	40.82	2.00 g	4	8
N-乙醯基半胱胺酸	0.15	3.06	0.15 g	0.3	0.6
總胺基酸			4.9 g	9.8 g	19.6 g

【0065】例示性無水摻合製劑，例如PGDBP以1:0.5:0.25:0.905:1:0.225之重量比包括白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、精胺酸鹽酸鹽、麩醯胺酸及N-乙醯基半胱胺酸作為其胺基酸實體(表8)。

例示性無水摻合製劑，例如PGDBP以1:0.5:0.25:0.75:1:0.225之重量比包括白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、精胺酸、麩醯胺酸及N-乙醯基半胱胺酸作為其胺基酸實體(表9)。

【0066】

表8. 包括精胺酸鹽酸鹽之組合物之例示性胺基酸組分。

胺基酸	重量比	重量%	公克/封裝	1號劑量之公克數	2號劑量之公克數
白胺酸	1	25.77	1.00 g	2 g	4 g
異白胺酸	0.5	12.89	0.50 g	1 g	2 g
纈胺酸	0.25	6.44	0.25 g	0.50 g	1 g
精胺酸鹽酸鹽	0.905	23.32	0.905 g	1.81 g	3.62 g
麩醯胺酸	1	25.77	1.00 g	2 g	4 g
N-乙醯基半胱胺酸	0.225	5.80	0.225 g	0.45 g	0.9 g
總胺基酸			3.88 g	7.76 g	15.52 g

【0067】

表9. 包括精胺酸之組合物之例示性胺基酸組分。

胺基酸	重量比	重量%	公克/封裝	1號劑量之公克數	2號劑量之公克數
白胺酸	1	26.85	1.00 g	2	4
異白胺酸	0.5	13.42	0.50 g	1	2
纈胺酸	0.25	6.71	0.25 g	0.5	1
精胺酸	0.75	20.13	0.75 g	1.5	3
麩醯胺酸	1	26.85	1.00 g	2	4
N-乙醯基半胱胺酸	0.225	6.04	0.225 g	0.45	0.9
總胺基酸			3.725 g	7.45 g	14.9 g

【0068】例示性無水摻合製劑，例如 PGDBP 以 1:0.5:0.25:0.905:1:0.225:0.667 之重量比包括白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、精胺酸鹽酸鹽、麩醯胺酸、N-乙醯基半胱胺酸及絲胺酸作為其胺基酸實體（表 10）。例示性無水摻合製劑，例如 PGDBP 以 1:0.5:0.25:0.75:1:0.225:1.5 之重量比包括白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、精胺酸、麩醯胺酸、N-乙醯基半胱胺酸及絲胺酸作為其胺基酸實體(表11)。

【0069】

表10. 包括精胺酸鹽酸鹽之組合物之例示性胺基酸組分。

胺基酸	重量比	重量%	公克/封裝	1號劑量之公克數	2號劑量之公克數
白胺酸	1	18.59	1.00 g	2 g	4 g
異白胺酸	0.5	9.29	0.50 g	1 g	2 g
纈胺酸	0.25	4.65	0.25 g	0.50 g	1 g

精胺酸鹽酸鹽	0.905	16.82	0.905 g	1.81 g	3.62 g
麩醯胺酸	1	18.59	1.00 g	2 g	4 g
N-乙醯基半胱胺酸	0.225	4.18	0.225 g	0.45 g	0.9 g
絲胺酸	1.5	27.88	1.5	3	6
總胺基酸			5.38 g	10.76 g	21.52 g

【0070】

表11. 包括精胺酸之組合物之例示性胺基酸組分。

胺基酸	重量比	重量%	公克/封裝	1號劑量之公克數	2號劑量之公克數
白胺酸	1	19.14	1.00 g	2	4
異白胺酸	0.5	9.57	0.50 g	1	2
纈胺酸	0.25	4.78	0.25 g	0.5	1
精胺酸	0.75	14.35	0.75 g	1.5	3
麩醯胺酸	1	19.14	1.00 g	2	4
N-乙醯基半胱胺酸	0.225	4.31	0.225 g	0.45	0.9
絲胺酸	1.5	28.71	1.5	3	6
總胺基酸			5.225	10.45	20.9

【0071】 例 示 性 無 水 摻 合 製 劑 ， 例 如 PGDBP 以 1:0.5:0.25:0.905:1:0.225:0.667 之重量比包括白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、精胺酸鹽酸鹽、麩醯胺酸、N-乙醯基半胱胺酸及絲胺酸作為其胺基酸實體（表 12）。例示性無水摻合製劑，例如 PGDBP 以 1:0.5:0.25:0.75:1:0.225:1.667 之重量比包括白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、精胺酸、麩醯胺酸、N-乙醯基半胱胺酸及絲胺酸作為其胺基酸實體(表 13)。

【0072】

表12. 包括精胺酸鹽酸鹽之組合物之例示性胺基酸組分。

胺基酸	重量比	重量%	公克/封裝	1號劑量之公克數	2號劑量之公克數
白胺酸	1	18.02	1.00 g	2 g	4 g
異白胺酸	0.5	9.01	0.50 g	1 g	2 g
纈胺酸	0.25	4.50	0.25 g	0.50 g	1 g
精胺酸鹽酸鹽	0.905	16.31	0.905 g	1.81 g	3.62 g
麩醯胺酸	1	18.02	1.00 g	2 g	4 g
N-乙醯基半胱胺酸	0.225	4.05	0.225 g	0.45 g	0.9 g

絲胺酸	1.667	30.09	1.67 g	3.33 g	6.67 g
總胺基酸			5.55 g	11.09 g	22.19 g

【0073】

表13. 包括精胺酸之組合物之例示性胺基酸組分。

胺基酸	重量比	重量%	公克/封裝	1號劑量之公克數	2號劑量之公克數
白胺酸	1	18.54	1.00 g	2	4
異白胺酸	0.5	9.27	0.50 g	1	2
纈胺酸	0.25	4.64	0.25 g	0.5	1
精胺酸	0.75	13.91	0.75 g	1.5	3
麩醯胺酸	1	18.54	1.00 g	2	4
N-乙醯基半胱胺酸	0.225	4.17	0.225 g	0.45	0.9
絲胺酸	1.667	30.92	1.67 g	3.33 g	6.67 g
總胺基酸			5.395 g	10.78 g	21.57 g

【0074】例示性無水摻合製劑，例如 PGDBP 以 1:0.5:1.6124:0.6667:2.5:0.3333:0.4333 之重量比包括白胺酸、異白胺酸、精胺酸鹽酸鹽、麩醯胺酸、絲胺酸、肉鹼及N-乙醯基半胱胺酸作為其胺基酸實體(表14)。

【0075】

表14. 組合物之例示性胺基酸組分。

胺基酸	重量比	重量%	公克/封裝	1號劑量之公克數	2號劑量之公克數
白胺酸	1.0000	13.45	1.00 g	4.0000	6.0000
異白胺酸	0.5000	6.72	0.50 g	2.0000	3.0000
精胺酸	1.6124	21.68	1.6124 g	6.4496	9.6744
麩醯胺酸	0.6667	8.97	0.6667 g	2.6666	4.0000
絲胺酸	2.5000	33.62	2.50 g	10.0000	15.0000
肉鹼	0.3333	4.48	0.3333 g	1.3333	2.0000
N-乙醯基半胱胺酸	0.4333	5.83	0.4333 g	1.7333	2.6000

【0076】例示性無水摻合製劑，例如 PGDBP 以 0.8889:0.4444:0.8889:0.4703:0.3333:0.3333:1.6667 之重量比包括白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、離胺酸、組胺酸、蘇胺酸及鳥胺酸-天冬胺酸作為其胺基酸實體(表15)。

【0077】

表15. 組合物之例示性胺基酸組分。

胺基酸	重量比	重量%	公克/封裝	1號劑量之公克數	2號劑量之公克數
白胺酸	0.8889	15.06	0.8889 g	2.6667	8.0000
異白胺酸	0.4444	7.53	0.4444 g	1.3333	4.0000
纈胺酸	0.8889	15.06	0.8889 g	2.6667	8.0000
離胺酸	0.4703	7.97	0.4703 g	1.4108	4.2323
組胺酸	0.3333	5.65	0.3333 g	1.0000	3.0000
蘇胺酸	0.3333	5.65	0.3333 g	1.0000	3.0000
鳥胺酸-天冬胺酸	1.6667	28.23	1.6667 g	5.0000	15.0000

【0078】例示性無水摻合製劑，例如 PGDBP 以 3.0:1.0:6.0:5.0:1.3:2.5:1.0:1.0:1.5:4.0之重量比包括白胺酸、纈胺酸、精胺酸、麩醯胺酸、N-乙醯基半胱胺酸、絲胺酸、肉鹼、組胺酸、離胺酸及瓜胺酸作為其胺基酸實體(表16)。

【0079】

表16. 組合物之例示性胺基酸組分。

胺基酸	重量比	重量%	公克/封裝	1號劑量之公克數
白胺酸	3.0	11.4	1.00	6.0
纈胺酸	1.0	3.8	0.33	2.0
精胺酸	6.0	22.8	2.00	12.0
麩醯胺酸	5.0	19.0	1.67	10.0
N-乙醯基半胱胺酸	1.3	4.9	0.43	2.6
絲胺酸	2.5	9.5	0.83	5.0
肉鹼	1.0	3.8	0.33	2.0
組胺酸	1.0	3.8	0.33	2.0
離胺酸	1.5	5.7	0.50	3.0
瓜胺酸	4.0	15.2	1.33	8.0

【0080】

製備無水摻合製劑

本文中所揭示之方法可用於製備醫藥級胺基酸之無水摻合製劑(例如 PGDBP)。用於製備無水摻合製劑之胺基酸可聚結及/或即溶以幫助分散及

/或溶解。在一些實施例中，使用胺基酸使無水摻合製劑不即溶及/或實質上不含卵磷脂。

【0081】 本發明之無水摻合製劑可使用來自以下來源之胺基酸及胺基酸衍生物製得，或可使用其他來源：例如FUSI-BCAA™即溶摻合物(FUSI-BCAA™ Instantized Blend)(重量比為2:1:1之L-白胺酸、L-異白胺酸及L-纈胺酸)、FUSIL™即溶(FUSIL™ Instantized) L-白胺酸、鹽酸L-精胺酸、L-麩醯胺酸及其他胺基酸可獲自Ajinomoto Co., Inc；N-乙醯基-半胱胺酸可獲自Spectrum Chemical。

【0082】 為了製備本發明之無水摻合製劑，可使用以下一般步驟：可將個別醫藥級胺基酸實體(及視情況選用之一或多種賦形劑及/或口服投藥組分)合併成組合，且經歷一或多種摻合條件(例如摻合及混合)。在一些實施例中，摻合條件持續至該組合符合一或多種參考標準。在一些實施例中，所得PGDBP分成複數個部分。在一些實施例中，複數個部分中之至少某一百分比之部分亦符合一或多種參考標準，例如PGDBP所符合之參考標準。在一些實施例中，複數個部分中之至少某一百分比之部分符合一或多種參考標準。

【0083】 在一些實施例中，組合(例如無水摻合製劑，例如PGDBP)包含賦形劑調配物，其包含有限數量之賦形劑及/或口服投藥組分成分。在一些實施例中，包含賦形劑調配物(包含有限數量之賦形劑及/或口服投藥組分成分)之組合(例如無水摻合製劑，例如PGDBP)呈現可接受之口味，例如滿足口味之參考標準(例如即使利用有限數量之賦形劑及/或口服投藥組分成分)。在一些實施例中，賦形劑調配物包含少於20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6或5種賦形劑及/或口服

投藥組分成分(及視情況至少1、2、3、4、5、6、7或8種賦形劑及/或口服投藥組分成分)。在一些實施例中，賦形劑調配物包含少於11、10、9或8種賦形劑及/或口服投藥組分成分(及視情況至少1、2、3、4、5、6、7或8種賦形劑及/或口服投藥組分成分)。

【0084】 在一些實施例中，無水摻合製劑(例如PGDBP)亦為大型製劑。如本文中所使用，大型係指比參考值更大(例如以重量、質量或體積計)的製劑。在一些實施例中，參考值為典型實驗(例如非製造)製劑之尺寸。在一些實施例中，參考值為10、11、12、13、14或15 kg。在一些實施例中，大型製劑包含至少25、30、40、50、60、70、80、90、100、120、140、160、180、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000或10000 kg。在一些實施例中，大型製劑包含不超過10000、5000、1000、900、800、700、600、500、400或300 kg。在一些實施例中，大型製劑包含100-500 kg、100-400 kg、100-300 kg、100-200 kg、200-300 kg、200-400 kg、200-500 kg、300-400 kg、300-500 kg、400-500或500-1000 kg。

【0085】

調配物

本發明之無水摻合製劑(例如PGDBP)可以適用於口服用途之形式調配。舉例而言，PGDBP可以呈粉末狀之無水形式調配，例如以藥囊、小瓶、條狀封裝或分散性粉末或顆粒形式。在其他實施例中，PGDBP可以液體形式調配，例如以水性或油性懸浮液、乳液、糊漿、凝膠包或酞劑形式。在一些實施例中，以無水形式調配之PGDBP可溶解於適合的溶劑中

以產生以液體形式調配之PGDBP。在相同實施例中，PGDBP可伴有將無水PGDBP添加至液體中之說明。本發明之無水摻合製劑(例如PGDBP)可以適用於腸內投藥(例如，經由管飼)之形式調配。

【0086】 本發明之無水摻合製劑(例如PGDBP)可調配為膳食組合物，例如選自醫療食品、功能食品、補充劑或營養藥。無水摻合製劑(例如PGDBP)可適用作膳食組合物，例如選自醫療食品、功能食品、補充劑或營養藥。在一些實施例中，膳食組合物係用於包含向個體投與組合物之方法中。在一些實施例中，PGDBP可伴有將無水或液體PGDBP添加至食品中以產生膳食組合物(例如選自醫療食品、功能食品、補充劑或營養藥)之說明。

【0087】 在一些實施例中，以本文中所描述之任何方式調配之無水摻合製劑(例如PGDBP)可進一步以單位劑量形式提供，例如包含有效量之PGDBP以用於治療個體(例如人類個體或人類患者)中之一或多種病狀之單位劑量。在一些實施例中，單位劑量係用於治療病狀或病狀之症狀之方法中。在一些實施例中，本文中所描述之方法進一步包含鑑別患有病狀之個體及/或投與單位劑量之無水摻合製劑，例如PGDBP，例如本文中所描述之PGDBP。

【0088】 在一些實施例中，無水摻合製劑(例如PGDBP)符合無菌性標準，例如無菌性之參考標準。在一些實施例中，無菌性標準為與食品之無菌性標準相比無菌度更高。在一些實施例中，無菌性標準與用於非經腸投藥所需之無菌性標準相比無菌度較低。

【0089】 在一些實施例中，當溶解於水中時，無水摻合製劑(例如PGDBP)具有小於或等於9、8.8、8.6、8.4、8.2、8、7.8、7.6、7.4、

7.2、7、6.8、6.6、6.4、6.2、6、5.8、5.6、5.4、5.2、5、4.8、4.6、4.4、4.2、4、3.9、3.8、3.7、3.6、3.5、3.4、3.3、3.2、3.1或3（例如小於或等於9或6）（及視情況至少3、3.5或5）之pH值。在一些實施例中，溶解於水中意謂使例如參考數量（例如一個條狀封裝）之無水摻合製劑（例如PGDBP）溶解於參考體積之水（例如至少15 ml水及至多150 ml水，例如15、100或120 ml水）中。

【0090】

賦形劑調配物組分

本發明之組合（例如無水摻合製劑，例如PGDBP）可包含一或多種口服投藥組分。口服投藥組分為改良或改變組合之對於有效口服投藥而言重要之參數（例如口服投藥品質，例如口味、風味、香味、質地、口感、色彩等）之組分。適合的口服投藥組分之非限制性實例包括促味劑、苦味遮蔽劑、調味劑、甜味劑、氣味遮蔽劑、濕潤劑、穩定劑/增稠劑及著色劑。

【0091】 在一些實施例中，口服投藥組分包含調味劑。調味劑可選自合成調味油及調味芳族化合物；天然油；來自植物、葉子、花及果實之提取物；及其組合。在一些實施例中，調味劑選自肉桂油；冬青油；胡椒薄荷油；三葉草油；乾草油；大茴香油；桉樹；香草；橘皮油，諸如檸檬油、橙油、葡萄及葡萄柚油；及水果香精，包括蘋果、桃子、梨、草莓、覆盆子、櫻桃、李子、菠蘿及杏子。

【0092】 在一些實施例中，口服投藥組分包含甜味劑。適合的甜味劑之非限制性實例包括葡萄糖（玉米糖漿）、右旋糖、轉化糖、果糖及其混合物（當不用作載劑時）；糖精及其各種鹽，諸如鈉鹽；二肽甜味劑，諸如

阿斯巴甜糖(aspartame)；二氫查爾酮(dihydrochalcone)化合物、甘草素；甜菊(*Stevia Rebaudiana*)(甜菊苷(Stevioside))；蔗糖之氯衍生物，諸如蔗糖素；及糖醇，諸如山梨糖醇、甘露糖醇、木糖醇及其類似物。亦涵蓋氫化澱粉水解產物及合成甜味劑3,6-二氫-6-甲基-1,2,3-噁嗪-4-酮-2,2-二氧化物，尤其鉀鹽(乙醯磺胺酸-K)及其鈉及鈣鹽。

【0093】 在一些實施例中，甜味劑為快速起效甜味劑，例如乙醯磺胺酸。在一些實施例中，組合(例如無水摻合製劑，例如PGDBP)包含含量低於0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、5或10% (w/w)，例如低於1% (w/w)(及視情況至少0.01、0.1、0.5、1或2% (w/w))之快速起效甜味劑，例如乙醯磺胺酸。在一些實施例中，組合(例如無水摻合製劑，例如PGDBP)不包含快速起效甜味劑，例如乙醯磺胺酸。在一些實施例中，組合(例如無水摻合製劑，例如PGDBP)不包含乙醯磺胺酸。

【0094】 在一些實施例中，甜味劑為緩慢起效甜味劑，例如蔗糖素。在一些實施例中，組合(例如無水摻合製劑，例如PGDBP)包含含量低於0.05、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、1、1.2、1.4、1.6、1.8、2、2.2、2.4、2.6、2.8、3、3.2、3.4、3.6、3.8或3.9% (w/w)之緩慢起效甜味劑，例如蔗糖素(視情況占至少0.05、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45或0.5%)。在一些實施例中，組合(例如無水摻合製劑，例如PGDBP)不包含緩慢起效甜味劑，例如蔗糖素。在一些實施例中，組合(例如無水摻合製劑，例如PGDBP)包含含量低於3.9% (w/w)(及視情況至少0.05、0.1、0.5、1或2% (w/w))之緩慢起效甜味劑，例如蔗糖素。

【0095】 在一些實施例中，口服投藥組分包含著色劑。適合的著色劑之非限制性實例包括食品、藥物及化妝品色素(FD&C)、藥物及化妝品色素(D&C)及外部藥物及化妝品色素(Ext. D&C)。著色劑可用作染料或其對應的色澱。

【0096】 在一些實施例中，口服投藥組分包含苦味調節劑。苦味調節劑可降低PGDBP之苦味或所感知之苦味。在一些實施例中，苦味調節劑為苦味遮蔽劑，例如增加非苦味風味使得所感知之風味不太苦之苦味遮蔽劑。苦味遮蔽劑包括甜味劑。苦味調節劑(例如苦味遮蔽劑)之實例包括葑酮、龍腦或異龍腦、薄荷醇及阿斯巴甜糖。

【0097】 特定口服投藥組分可包括以下中之一或多者：檸檬酸、卵磷脂(例如Alcolec F100)、甜味劑(例如蔗糖素、蔗糖素微米尺寸化NF、乙醯磺胺酸鉀(例如乙醯磺胺酸K或Ace-K))、分散增強劑(例如三仙膠(例如Ticaxan Rapid-3))、調味劑(例如香草卡士達#4306、天然柳橙WONF #1326、酸橙865.0032U及檸檬862.2169U)、苦味遮蔽劑(例如936.2160U)及天然或人工著色劑(例如FD&C黃6)。在一些實施例中，口服投藥組分包含卵磷脂。在其他實施例中，無水摻合製劑(例如PGDBP)不包含卵磷脂。

【0098】

表14. 用於柳橙奶昔作用之例示性賦形劑

成分	等級	功能	包括	基本原理
檸檬酸，無水	USP	pH值，風味	無變化	f(體積) ≤1.0% w/v
乙 醯 磺 胺 酸 鉀 (Ace-K)	NF	甜味(快速起效)	可忽略	目標1甜味劑；低HPLC解析度
蔗糖素，微米尺寸化	NF	甜味(緩慢起效)	無變化	無 需 Ace-K ， WHO ADI≤15 mg/kg
卵磷脂	FCC	濕潤劑	可忽略	在較高劑量下之潛在API；縮短HPLC管柱使用壽命
三仙膠，預先水合	FCC	穩定劑/增稠劑	無變化	f(體 積)≤0.5% w/v ； 需 要 ≥0.1%w/v (懸浮液)
香草卡士達風味	GRAS	香味	無變化	遮蔽硫；f(體積)≤0.1% w/v

(人工)					
柳橙風味(天然及具有其他天然風味(WONF))	GRAS	1° 調味劑	無變化	柑橘型態匹配低pH值；≤1.0% w/v	
酸橙風味(天然及WONF)	GRAS	2° 調味劑	可忽略	2° 無需風味型態；可與柳橙一起使用或代替柳橙；≤1.0% w/v	
檸檬風味(天然人工)	GRAS	2° 調味劑	可忽略	2° 無需風味型態；可與柳橙一起使用或代替柳橙；≤1.0% w/v	
口味調節劑	GRAS	苦味遮蔽劑	可忽略	可能在低復原體積下或在組合物包括特別苦的胺基酸(例如色胺酸)時需要	
FD&C黃色6號	認證	提供橙色	無變化	匹配風味型態	

【0099】

賦形劑調配物感官特性

在一些實施例中，本文中所描述之方法進一步包含評估無水摻合製劑(例如PGDBP)之口服投藥品質。口服投藥品質包括(但不限於)風味、口味、香味、質地、口感及色彩。如本文中所使用，作為一種品質，風味包含口味及香味。在一些實施例中，作為一種品質，風味進一步包含質地及/或口感。風味為複合特徵，其描述與個體口腔中之物質相關之感覺。在一些實施例中，本文中所描述之方法進一步包含評估無水摻合製劑(例如PGDBP)之風味。在一些實施例中，評估無水摻合製劑(例如PGDBP)之一般風味。在一些實施例中，評估風味之特定態樣(例如苦味、甜味、酸味、鹹味、鮮味、可口度、金屬感或化學灼燒感)。如本文中所使用，作為一種品質，口味包含如僅由舌部/口腔經歷之與物質相關之感覺，例如在不存在嗅覺/鼻後嗅覺貢獻之情況下。如本文中所使用，作為一種品質，香味包含如經由嗅覺(例如包括鼻後嗅覺)經歷之與物質相關之感覺。

【0100】 如本文中所使用，作為一種品質，質地包含物質之描述物質(例如組合，例如無水摻合製劑，例如PGDBP，例如本文中所描述之PGDBP之調配物)之粒度及稠度之性質。舉例而言，物質可具有易碎、堅

韌、黏性、塊狀等質地。在一些實施例中，質地通常用於固體，例如散劑或食品。如本文中所使用，作為一種品質，口感包含由口腔經歷之與物質相關之觸感。

【0101】 在一些實施例中，以無水形式(例如呈粉末形式)評估無水摻合製劑，例如PGDBP。在一些實施例中，以液體形式(例如呈水性或油性懸浮液、乳液、糊漿、凝膠包或酞劑形式)評估無水摻合製劑，例如PGDBP。在一些實施例中，以膳食組合物形式(例如選自醫療食品、功能食品、補充劑或營養藥)評估無水摻合製劑，例如PGDBP。

【0102】 熟習此項技術者已知多種用於評估口服投藥品質之方法且可用於評估本文中所描述之方法中之口服投藥品質。

【0103】 在一些實施例中，評估口服投藥品質包含評估無水摻合製劑(例如PGDBP)之風味，例如口味及/或香味。在一些實施例中，評估風味包含評估無水摻合製劑(例如PGDBP)之苦味、甜味、酸味、鹹味、鮮味、可口度、金屬感或化學灼燒感之程度中之一者、兩者、三者、四者或全部。可藉由動物偏好測試、人類感官評估(例如一組人類品嘗員評估多種物質，例如將其相對於PGDBP進行評分)、電子舌量測、電腦模擬預測方法(例如基於PGDBP之組分之結構/化學特徵，使用軟體或可搜尋之資料庫預測PGDBP之苦味)或此項技術中已知之其他方法評估苦味。

【0104】 在一些實施例中，組合(例如無水摻合製劑，例如PGDBP)之口味之苦度低於組合(例如無水摻合製劑，例如PGDBP)中之至少一種胺基酸實體(例如具有苦味之胺基酸實體)之口味。舉例而言，包含精胺酸胺基酸實體之組合(例如無水摻合製劑，例如PGDBP)之口味之苦度低於精胺酸胺基酸實體之口味，例如歸因於組合(例如無水摻合製劑，例如PGDBP)

中存在其他組分。

【0105】 賦形劑(例如口服投藥組分)可調節無水摻合製劑(例如PGDBP)之口服投藥品質。在一些實施例中，本文中所描述之方法進一步包含回應於評估口服投藥品質，添加或進一步添加賦形劑，例如口服投藥組分。在一些實施例中，添加或進一步添加之賦形劑(例如口服投藥組分)遮蔽或減少無水摻合製劑(例如PGDBP)之苦味。

【0106】

劑型

在一些實施例中，無水摻合製劑(例如PGDBP)調配成(例如每天)約4 g與約80 g總胺基酸之間的單位劑量。在一些實施例中，無水摻合製劑(例如PGDBP)調配成約5 g至約15 g、約10 g至約20 g、約20 g至約40 g或約30 g至約50 g總胺基酸之單位劑量。在一些實施例中，無水摻合製劑(例如PGDBP)調配成約5 g至約15 g (例如約6 g)總胺基酸之單位劑量。在一個實施例中，無水摻合製劑(例如PGDBP)調配成包含約18 g總胺基酸之單位劑量。在一個實施例中，無水摻合製劑(例如PGDBP)調配成約23 g總胺基酸之單位劑量。在一個實施例中，無水摻合製劑(例如PGDBP)調配成約48 g總胺基酸之單位劑量。在一個實施例中，無水摻合製劑(例如PGDBP)調配每天投與約68 g總胺基酸之單位劑量。在一個實施例中，無水摻合製劑(例如PGDBP)調配成約72 g總胺基酸之單位劑量。在一些實施例中，無水摻合製劑(例如PGDBP)調配成約15 g至約40 g (例如約24 g總胺基酸)之單位劑量。

【0107】

下游處理

本發明之方法可包含下游處理步驟，包括將PGDBP分成各部分(例如分份)及填充-修整(例如調配(例如與賦形劑一起)、封裝及標記)及分配。在一些實施例中，藉由下游處理步驟完成之PGDBP之複數個部分符合參考標準，例如與PGDBP所符合相同之參考標準。在相同實施例中，至少50、60、70、80、85、90、95、99或100%的複數個完成部分符合參考標準。在一些實施例中，藉由本文中所描述之方法產生之PGDBP足以使得複數個完成部分符合參考標準，例如與PGDBP所符合相同之參考標準。在相同實施例中，至少50、60、70、80、85、90、95、99或100%的複數個完成部分符合參考標準。

【0108】

實例

實例1. 組合物

已製備兩種不同的包含苦味胺基酸之口服組合物。各組合物係以用於封裝於條狀封裝中之乾燥粉末形式製備。可組合多個條狀封裝以用於單次劑量或日劑量，例如下文所例示，3、6或9個條狀封裝，每天一次、兩次或三次。為了投與製劑，使條狀封裝之內含物溶解或懸浮於水中。在以下兩個實例中，當由一組六名個體非正式地測試時，水性懸浮液/溶液具有合意的柳橙奶昔口味。

【0109】

表15. 用於治療肝硬化之活性部分

成分	等級	條狀封裝 乾重(g)	條狀封裝乾 重(% w/w/)	低日劑量重 量(g)*	高日劑量重 量(g)**
L-白胺酸	USP	0.89	15.06	2.67	8.0
L-異白胺酸	USP	0.44	7.53	1.33	4.0
L-纈胺酸	USP	0.89	15.06	2.67	8.0
乙酸L-離胺酸	USP	0.47	7.97	1.41	4.2
L-組胺酸	USP	0.33	5.65	1.00	3.00

L-蘇胺酸	USP	0.33	5.65	1.00	3.00
L-鳥胺酸-L-天冬胺酸	>98%	1.67	28.23	5.00	15.00
檸檬酸，無水	USP	0.60	10.16	1.80	5.40
蔗糖素，微米尺寸化	NF	0.016	0.27	0.048	0.144
三仙膠，預先水合	FCC	0.08	1.36	0.24	0.72
香草卡士達，人工調味劑	GRAS	0.02	0.34	0.06	0.18
柳橙風味，天然WONF	GRAS	0.16	2.71	0.48	1.44
FD&C黃色6號	認證	0.0016	0.03	0.0048	0.0144
胺基酸(不包含乙酸)		4.89	82.8	14.67	44.00
總計		5.90	100.0	17.71	53.1307

* 基於每天3個條狀封裝之低日劑量(14.7 g胺基酸)。

** 基於3個條狀封裝，每天三次之高日劑量(44.0 g胺基酸)。

【0110】

表16. 用於治療輕度創傷性腦損傷之活性部分

成分	等級	條狀封裝乾重(g)	條狀封裝乾重(% w/w/)	日劑量重量(g)*
L-白胺酸	USP	1.67	24.17	10.00
L-異白胺酸	USP	1.67	24.17	10.00
L-纈胺酸	USP	1.67	24.17	10.00
乙醯基半胱胺酸(NAC)	USP	0.50	7.25	3.00
鹽酸乙醯基-L-肉鹼(ALCAR)**	>98%	0.24	3.42	1.42
檸檬酸，無水	USP	0.60	8.70	3.60
蔗糖素，微米尺寸化	NF	0.048	0.70	0.288
三仙膠，預先水合	FCC	0.24	3.48	1.44
香草卡士達，人工調味劑	GRAS	0.03	0.44	0.18
柳橙風味，天然WONF	GRAS	0.24	3.48	1.44
FD&C黃色6號	認證	0.0018	0.03	0.0108
胺基酸(不包含HCl)		5.70	82.7	34.20
總計		6.896	100.0	41.37

* 基於三個條狀封裝，每天兩次之日劑量(32.4 g胺基酸，不包含鹽酸鹽)。

** 與HCl無關的ALCAR之日劑量為1.2 g。

【0111】

實例2：感官穩定性測試

實驗概述

感官穩定性測試結果表明在環境溫度下，安慰劑及全部四種胺基酸摻合物保持與經冷藏之對照物類似且因此在一年內為感官上可接受的。鑒於在一年測試期結束時與經冷藏之對照物之低差異度(DOD)分數，安慰劑及全部四種胺基酸摻合物將可能在更多的若干個月內為可接受的。因此，由感官觀點看來，當在環境條件下儲存時，安慰劑及全部四種胺基酸摻合物可自製造日起在一年且可能更長時間內用於臨床測試。

【0112】

說明

胺基酸調配物經設計以靶向及治療某些疾病病況。然而，服用補充有胺基酸之飲料具有挑戰性，諸如不良可溶性及砂質質地、令人厭惡的苦味及香味、不合意的風味及餘味等。一般而言，此等缺陷不僅可在最初存在，且其隨後亦傾向於隨時間推移而顯著增加，潛在地產生不可接受的樣品，不適於人類服用。因此，進行研究以監測原型安慰劑及四種不同的補充有胺基酸組合物之飲料混合物隨時間推移之任何感官變化。

【0113】

材料及方法

作為概述，感官穩定性研究方案由在以下條件下儲存樣品(以單次使用型個別條狀封裝形式)組成：

- 對照條件(冷藏)，4°C
- 環境條件，25°C，60% RH
- 加速條件，40°C，75% RH

如SOW及下文中所描述在各種時間點自儲存室取出條狀封裝。接著用水復原各條狀封裝之粉末內含物且由至多六名官能檢查員評估。

【0114】 評估以下5個樣品(參見附表17)

1. 安慰劑 - 風味、色彩及質地(賦形劑)加麥芽糊精
2. 摻合物1 - 賦形劑加FUSI-BCAA*、Arg、Glu、乙醯基-Cys
3. 摻合物2 - 賦形劑加FUSI-BCAA*、Arg、Glu、乙醯基-Cys、Trp
4. 摻合物3 - 賦形劑加FUSI-BCAA*、Arg、Glu、乙醯基-Cys、Leu
5. 摻合物4 - 賦形劑加FUSI-BCAA*、Arg、Glu、乙醯基-Cys、Lys-乙酸酯、Thr、His、Phe

*FUSI-BCAA：分別為Leu、Ile及Val之2:1:1即溶混合物

【0115】

強度測試結果及論述

來自T=0及T=1個月時強度測試之結果之概述可見於附表18中。如表1中所列，自時間0至第1個月，各變數內之強度分數似乎未顯著變化；一些分數升高，一些降低且一些保持相同，但不存在明確的強度變化或劣化模式。舉例而言，對於摻合物2，自時間0至第1個月，柳橙香味、不良香味、柳橙風味及質地分數幾乎相同，而色彩及餘味升高且異味降低。對於各變數，使用統計雙樣品配對t測試來測試柳橙風味。來自t測試之結果表明在時間0對比第1個月，柳橙風味未以統計方式顯著不同(P=0.05，單尾)。計算展示於以上提及之強度測試試算表中。

【0116】 假設粉末產品在冷藏對照條件下不隨時間推移而降解或顯著變化，且因此在各測試日期自此儲存室取出之樣品代表新鮮或新近製備之樣品。如此強度研究中表明，對於1個月，此假設得到證實，藉此實現

當前研究之第一目標以確認對照條件之穩定性。

【0117】

DOD測試結果及論述

加速條件：一般而言，屬性DOD分數與各變數之整體DOD分數一致。整體DOD分數列舉於附表19中。如表19中所示，通常且如所預期，對於整體DOD評定，安慰劑及全部四種摻合物之分數隨時間推移而與對照物之差值愈來愈大。整體DOD評定為官能檢查員對樣品整體差異之感覺，其考慮所有所測試之DOD屬性，即色彩、香味、風味、口感及餘味。在3個月結束時，安慰劑、摻合物1及4評定為與對照物具有較小至中等差異，而摻合物2及3感受為與對照物具有中等到較大差異。基於吾人之經驗，當樣品分數為4至5時，其為勉強可接受的，且5及更高的分數表明其很可能為不可接受的。因此，在加速條件下3個月之後，安慰劑及摻合物1及4為可接受的，而摻合物2及3可判定為不可接受或幾乎不可接受。

【0118】 應注意，關於摻合物2測試之3個條狀封裝中之1者之平均整體DOD分數為6.4，而另2個條狀封裝之分數為約3.8。得分為6.4之條狀封裝描述為具有「臭雞蛋味」、「腐爛氣味」、「極差的風味」且為「不可口」及極「苦」的。關於為何此一個條狀封裝可與另兩個不同之論述，參見下文。

【0119】 食品系統中化學及生物學反應之過程取決於多種因素，包括(但不限於)可供用於發生反應之水之量、溫度、pH值、是否存在酶或其他催化劑。此等反應可為合乎需要的，如在形成成熟乳酪之特徵風味時，或為不合需要的，如在酸乳或老化麵包之情況下。加速條件DOD測試利用高溫及濕度以增強此等反應，作為用於預測在更加普通或環境儲存條件

下將發生什麼的方式。通常考慮此等反應之加速率因子為4X。

【0120】 若使用4X反應增強因子，則來自加速條件測試之結果表明在約1年(3個月乘以4X因子)之後，安慰劑及摻合物1及4將僅具有較小差異，而摻合物2及3將與對照物或新近製得之樣品具有較大差異。4種摻合物含有胺基酸之混合物，其性質決定其為對由化學及生物學手段引起之變化或降解敏感之生物活性化合物。另一方面，安慰劑主要含有相對穩定的麥芽糊精。因為結果表明摻合物1及4與安慰劑類似地老化，則此等調配物亦為相對穩定的。如所預期，含有色胺酸之摻合物2形成異味。摻合物3之組成與摻合物1類似且不同之處僅為添加有白胺酸，因此尚不清楚此摻合物為何降解。將需要更多的研究/資訊以測定此差異之起因。

【0121】 如上文所提及，一份不一致資料為三份摻合物2樣品中之一者與另2份在相同時間測試之樣品相比具有顯著更高的整體DOD。儘管需要更多的研究/資訊以測定確切起因，但此極端變化可歸因於條狀封裝洩露或條狀封裝密封不良。洩漏或不良密封將使水分遷移至條狀封裝中，其又將進一步加速降解反應，引起極端不良香味及風味。

【0122】 **環境條件：**一般而言，屬性DOD分數與各變數之整體DOD分數一致。整體DOD分數可見於以下附表20中。

【0123】

結論/後續步驟

由感官觀點來看，安慰劑及全部四種胺基酸摻合物確實隨時間推移而變化，但僅發生極小變化且因此可自製造日起在一年且可能更長時間內用於臨床測試。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種組合物，其包含至少三種胺基酸實體及賦形劑調配物，該組合物適用於口服投藥，其中至少一種胺基酸實體具有苦味且該組合物具有可接受之口味，其中該賦形劑調配物具有少於十一(11)種成分，且其中：

該苦味胺基酸為精胺酸，

該組合物包含含量低於1% (w/w)之快速起效甜味劑，例如乙醯磺胺酸(acesulfame)(視情況不包含快速起效甜味劑，例如乙醯磺胺酸)，或

該賦形劑包含含量低於3.9% (w/w)(視情況至少0.05%)之甜味劑，例如蔗糖素(sucralose)。

【第2項】

如請求項1之組合物，其中該苦味胺基酸實體為纈胺酸。

【第3項】

如請求項1之組合物，其中該苦味胺基酸實體為精胺酸。

【第4項】

如請求項1之組合物，其中該苦味胺基酸實體為白胺酸。

【第5項】

如請求項1之組合物，其中該苦味胺基酸實體為異白胺酸。

【第6項】

如請求項1之組合物，其中該苦味胺基酸實體為色胺酸。

【第7項】

如請求項1之組合物，其中該苦味胺基酸實體為苯丙胺酸。

【第8項】

如請求項1之組合物，其中該胺基酸實體包含選自由以下組成之群之胺基酸：

(i) 白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、離胺酸、組胺酸、蘇胺酸及L-鳥胺酸-L-天冬胺酸；

(ii) 白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、乙醯基半胱胺酸(NAC)及乙醯基-L-肉鹼(ALCAR)；

(iii) 白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、精胺酸、組胺酸及苯丙胺酸；及

(iv) 白胺酸、異白胺酸、纈胺酸及精胺酸。

【第9項】

如請求項1之組合物，其不含卵磷脂。

【第10項】

如請求項1之組合物，其不含苦味遮蔽劑。

【第11項】

如請求項1之組合物，其不含快速起效甜味劑。

【第12項】

如請求項1之組合物，其包含含量低於0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9或1% (w/w)之快速起效甜味劑(視情況不包含快速起效甜味劑)。

【第13項】

如請求項11或12中任一項之組合物，其中該快速起效甜味劑為乙醯磺胺酸鉀。

【第14項】

如請求項1之組合物，其中該賦形劑包含甜味劑。

【第15項】

如請求項14之組合物，其中該甜味劑為蔗糖素。

【第16項】

如請求項15之組合物，其中蔗糖素之含量低於0.05、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、1、1.2、1.4、1.6、1.8、2、2.2、2.4、2.6、2.8、3、3.2、3.4、3.6、3.8或3.9% (w/w)(視情況占至少0.05、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45或0.5%)。

【第17項】

如請求項1之組合物，其中該賦形劑包含增稠劑。

【第18項】

如請求項17之組合物，其中該增稠劑為三仙膠(Xanthan Gum)。

【第19項】

如請求項1之組合物，其中該賦形劑包含pH值調節劑。

【第20項】

如請求項19之組合物，其中該pH值調節劑為酸性。

【第21項】

如請求項20之組合物，其中該pH值調節劑為檸檬酸。

【第22項】

如請求項1之組合物，其中該賦形劑包含單一調味劑。

【第23項】

如請求項22之組合物，其中該調味劑為柑橘風味。

【第24項】

如請求項23之組合物，其中該柑橘風味為柳橙味。

【第25項】

如請求項1之組合物，其中該賦形劑包含香味調味劑。

【第26項】

如請求項25之組合物，其中該香味調味劑為香草卡士達(vanilla custard)。

【第27項】

如請求項1之組合物，其中該賦形劑包含著色劑(染色劑)。

【第28項】

如請求項27之組合物，其中該著色劑為橙色。

【第29項】

如請求項28之組合物，其中該橙色著色劑為FD&C黃色6號。

【第30項】

如請求項1之組合物，其中該賦形劑包含甜味劑、增稠劑、pH值調節劑、單一調味劑、香味調味劑及著色劑。

【第31項】

如請求項1之組合物，其中該賦形劑由甜味劑、增稠劑、pH值調節劑、單一調味劑、香味調味劑及著色劑組成。

【第32項】

如請求項30或31之組合物，其中該甜味劑為蔗糖素，其中該增稠劑為三仙膠，該pH值調節劑為酸，該調味劑為柑橘風味，該香味調味劑為香草卡士達且該著色劑為橙色。

【第33項】

如請求項32之組合物，其中該酸為檸檬酸。

【第34項】

如請求項32之組合物，其中該柑橘風味為柳橙味。

【第35項】

如請求項32之組合物，其中該橙色著色劑為FD&C黃色6號。

【第36項】

如請求項1之組合物，其中該賦形劑包含蔗糖素、三仙膠、用於調節pH值之酸、單一柑橘調味劑、香草卡士達香味調味劑及橙色著色劑。

【第37項】

如請求項1之組合物，其中該賦形劑由蔗糖素、三仙膠、用於調節pH值之酸、單一柑橘調味劑、香草卡士達香味調味劑及橙色著色劑組成。

【第38項】

如請求項36或37之組合物，其中該酸為檸檬酸。

【第39項】

如請求項36或37之組合物，其中該柑橘風味為柳橙味。

【第40項】

如請求項36或37之組合物，其中該橙色著色劑為FD&C黃色6號。

【第41項】

如請求項30或36之組合物，其不含卵磷脂。

【第42項】

如請求項30或36之組合物，其不含苦味遮蔽劑。

【第43項】

如請求項30或36之組合物，其不含快速起效甜味劑。

【第44項】

如請求項1之組合物，其包含含量低於0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9或1% (w/w)之快速起效甜味劑(視情況不包含快速起效甜味劑)。

【第45項】

如請求項43或44中任一項之組合物，其中該快速起效甜味劑為乙醯磺胺酸鉀。

【第46項】

如請求項1之組合物，其中該賦形劑調配物低於該組合物之約30重量%。

【第47項】

如請求項46之組合物，其中該賦形劑調配物低於該組合物之約25重量%。

【第48項】

如請求項47之組合物，其中該賦形劑調配物低於該組合物之約20重量%。

【第49項】

如請求項48之組合物，其中該賦形劑調配物低於該組合物之約18重量%。

【第50項】

如請求項1至49中任一項之組合物，其包含至少四種胺基酸實體。

【第51項】

如請求項1至50中任一項之組合物，其中該組合物，例如當溶解於水

中時，其pH值小於或等於9、8.8、8.6、8.4、8.2、8、7.8、7.6、7.4、7.2、7、6.8、6.6、6.4、6.2、6、5.8、5.6、5.4、5.2、5、4.8、4.6、4.4、4.2、4、3.9、3.8、3.7、3.6或3.5（例如小於或等於9或6）（且視情況至少為3、3.5或5）。

【第52項】

如請求項1至51中任一項之組合物，其中該賦形劑調配物具有少於十(10)、九(9)、八(8)、七(7)、六(6)或五(5)種成分。

【第53項】

如請求項1至52中任一項之組合物，其中該組合物之口味之苦度低於至少一種具有苦味之胺基酸實體之口味（且視情況至少沒有苦味）。

表17：實驗變數配方及復原方案

配方：	變數	摻合物1	摻合物2	摻合物3	摻合物4	安慰劑
	配方編號	106084a	106084b	106085a	106086b	106085b
批號	供應商	每個封裝之量(g)	每個封裝之量(g)	每個封裝之量(g)	每個封裝之量(g)	每個封裝之量(g)
OH704 01/19	Ajinomoto	2.00	2.00	1.33	2.00	
	Fusi-BCAA即溶摻合物			0.67		
	L-白胺酸					
	L-異白胺酸					
	L-纈胺酸					
RO04T0310036	Ajinomoto	1.50	1.50	1.50	1.50	
RO14T0150007	Ajinomoto	2.00	2.00	2.00	2.00	
1EF1057	Spectrum Chems	0.25	0.25	0.25	0.25	
R831T0020004	Ajinomoto		1.00			
R024P0010003	Ajinomoto				0.25	
R830T0020002	Ajinomoto				0.17	
R816T0300036	Ajinomoto				0.08	
R827T0020009	Ajinomoto				0.08	
M1501295	GPC		Maltrin QD M500麥芽糊精NF			5.75
1DH0229	Spectrum Chems	0.67	0.67	0.67	0.67	0.98
R560003303	Am Lec Co	0.83	0.83	0.83	0.83	0.59
29791	TIC Gums	0.24	0.24	0.24	0.24	0.24
2EF0548	Spectrum Chems	0.05	0.09	0.05	0.05	0.04
MC15C92311	Tate & Lyle	0.03	0.03	0.03	0.03	0.02
M5078	David Michael	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
6R1120	David Michael	0.36	0.36	0.36	0.36	0.36
H214036	FONA	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
S1630722	FONA	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
S1624410	FONA	0.12	0.18	0.12	0.12	0.12
AW6705	Sensient	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
AW7914	Sensient		FD&C紅40 (1:100，於M500中)			0.07
		8.22	9.31	8.22	8.80	8.33
	總計					
復原方案：						
1 將4液量盎司(118.3 g)蒸餾水精確稱重至8盎司瓶(Nalgene 2189-0008，HDPE)中						
2 撕開一個條狀封裝且將粉末倒入瓶中，在倒置時輕彈條狀封裝以轉移儘可能多的粉末						
3 密封瓶子且劇烈搖晃20-30秒						
4 打開瓶子且分配3-6 (視品嘗者數目而定)等份至杯子中以用於感官評估						

【圖1】

表18：

在冷藏條件下，在時間點儲存0個月及1個月時所測試之各屬性之強度分數(1至5級，較低數值=較低強度)

	時間(月)	色彩	柳橙香味	不良香味	柳橙風味	異味	餘味	質地
安慰劑	0	4.3	3.3	1.5	4.3	1.5	2.0	2.5
	1	3.8	3.0	1.2	4.0	1.0	1.5	2.5
摻合物1	0	3.0	3.3	1.2	3.7	2.0	2.5	2.5
	1	3.0	3.3	1.2	3.3	2.0	2.0	2.3
摻合物2	0	4.3	3.2	1.3	2.3	3.8	3.5	2.8
	1	4.8	3.2	1.3	2.2	3.5	4.0	2.7
摻合物3	0	3.5	3.2	1.5	3.5	2.5	2.3	2.7
	1	2.8	2.8	1.5	3.0	1.7	2.2	2.7
摻合物4	0	3.7	2.7	1.8	3.2	3.2	3.2	2.7
	1	3.0	2.4	2.7	2.8	1.8	2.0	2.8

【圖2】

表19：

比較冷藏對照物與保持在加速條件下之樣品，在時間點1、2及3個月時整體DOD之DOD分數(0至7級*)

月	安慰劑	摻合物1	摻合物2	摻合物3	摻合物4
1	0.8	1.5	0.8	1.1	0.7
2	0.8	2.1	2.1	2.3	1.4
3	2.1	2.4	4.7	4.1	2.7

等級	差異
0	無
1	極小
2	小
3	小/中等
4	中等
5	中等/大
6	大
7	極大

*

【圖3】

表20：

比較冷藏對照物與保持在環境條件下之樣品，在時間點1、3、4.5、6及12個月時整體DOD之DOD分數(0至7級*)

月	安慰劑	摻合物1	摻合物2	摻合物3	摻合物4
1	1.0	2.0	1.3	1.3	1.2
3	1.4	1.8	2.4	0.8	2.5
4.5	1.2	1.0	0.8	0.8	1.2
6	1.7	1.5	2.7	2.2	1.7
12	1.8	2.6	2.0	2.2	1.0

等級	差異
0	無
1	極小
2	小
3	小/中等
4	中等
5	中等/大
6	大
7	極大

*

【圖4】