202128031

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202128031 A

(43)公開日： 中華民國 110 (2021) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：109135228 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 10 月 12 日

(51)Int. Cl.： *A23L33/175 (2016.01)* *A23J3/00 (2006.01)*
A23J7/00 (2006.01) *A23P10/35 (2016.01)*

(30)優先權：2019/10/10 美國 62/913,515
2019/10/10 美國 62/913,524
2020/10/09 世界智慧財產權組織 PCT/US20/55068

(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：雷加熙 傑森 LEGASSIE, JASON (US)；漢龍 湯瑪士 HANLON, THOMAS (US)；山本 雷夫 YAMAMOTO, RALPH (US)；盧森堡 丹尼爾 ROTHENBERG, DANIEL (US)；牛瑋佳 NIU, WEIJIA (CN)；法瑞納 班捷明 FARINA, BENJAMIN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：57 項 圖式數：4 共 192 頁

(54)名稱

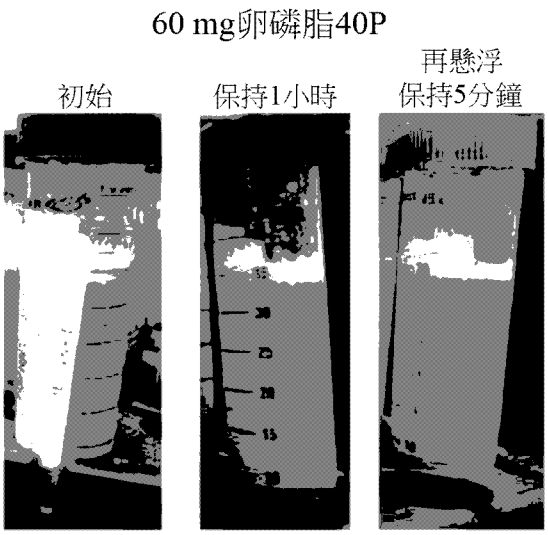
包括胺基酸實體之降低體積調配物

(57)摘要

本發明提供改善疏水性胺基酸實體於水性懸浮液中之分散性的組合物及方法。本發明進一步提供改善 N-乙醯半胱胺酸在乙醯基受體，例如肉鹼存在下之穩定性的組合物及方法。

This disclosure provides compositions and methods for improving the dispersion of a hydrophobic amino acid entity in an aqueous suspension. This disclosure further provides compositions and methods for improving the stability of N-acetylcysteine in the presence of acetyl acceptors, e.g., carnitine.

指定代表圖：



【圖1B】

202128031

【發明摘要】

【中文發明名稱】

包括胺基酸實體之降低體積調配物

【英文發明名稱】

REDUCED VOLUME FORMULATIONS INCLUDING AMINO ACID ENTITIES

【中文】

本發明提供改善疏水性胺基酸實體於水性懸浮液中之分散性的組合物及方法。本發明進一步提供改善N-乙醯半胱胺酸在乙醯基受體，例如肉鹼存在下之穩定性的組合物及方法。

【英文】

This disclosure provides compositions and methods for improving the dispersion of a hydrophobic amino acid entity in an aqueous suspension. This disclosure further provides compositions and methods for improving the stability of N-acetylcysteine in the presence of acetyl acceptors, e.g., carnitine.

【指定代表圖】

圖1B

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

包括胺基酸實體之降低體積調配物

【英文發明名稱】

REDUCED VOLUME FORMULATIONS INCLUDING AMINO ACID ENTITIES

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 胺基酸之混合物具有與人類健康及疾病治療有關之多種用途。一些胺基酸在以較高濃度添加至水性混合物中時具有有限的溶解度及/或分散性。低效/有限的分散或溶解可能導致胺基酸之水性懸浮液產生問題，包括胺基酸在水性懸浮液中分佈不均及部分劑量遞送。對於可能需要大劑量經口遞送胺基酸之應用，先前方法已使用高體積分散胺基酸，或噴霧乾燥或噴霧塗佈以促進胺基酸濕潤。此等方法可增加製造及使用大劑量胺基酸組合物的成本及複雜性。以上問題可因具有低體積之水性懸浮液而加劇。需要改善胺基酸於水性懸浮液中之溶解及/或分散的技術及組合物。

【發明內容】

【0002】 本文提供使用濕潤劑改善胺基酸，例如疏水性胺基酸於水性懸浮液中之分散性的方法。使用如本文所述之濕潤劑提供製造能夠以小體積遞送大劑量胺基酸之組合物的經改良方法。不希望受理論所束縛，本發明部分地係針對包含濕潤劑之水性懸浮液，以及提供及/或合併其以產生具有高濃度胺基酸(例如疏水性胺基酸)、低體積及經改善之分散性之該

等胺基酸(例如疏水性胺基酸)的水性懸浮液之方法。該等水性懸浮液可使組分胺基酸均勻分佈，呈現諸如經改善之口感、味道、外觀、製備時間(例如構成時間)及/或劑量遞送的特徵。在一些實施例中，水性懸浮液之體積小於或等於8、7、6、5、4、3、2、1或0.5盎司，且胺基酸總濃度為至少0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5或15公克/盎司，或疏水性胺基酸濃度為至少0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.2、2.4、2.6、2.8、3、3.2、3.4、3.6、3.8、4、4.2、4.4、4.6、4.8或5公克/盎司。在一些實施例中，用於水性懸浮液中之濕潤劑之HLB值為8-9或2-3。

【0003】 相應地，在一個態樣中，本發明提供一種改善疏水性胺基酸於水性懸浮液中之分散性之方法，該方法包含提供包含疏水性胺基酸實體之乾燥摻合製劑及濕潤劑；及使乾燥摻合製劑、濕潤劑及水合併以形成達至懸浮液均勻性標準的水性懸浮液，由此改善疏水性胺基酸於水性懸浮液中之分散性。

【0004】 在另一態樣中，本發明提供一種製造、製備或調配水性懸浮液之方法，該方法包含：提供包含至少一種疏水性胺基酸實體之乾燥摻合製劑及濕潤劑；及使乾燥摻合製劑、濕潤劑及水合併以形成達至懸浮液均勻性標準的水性懸浮液，由此製造、製備或調配水性懸浮液。

【0005】 在另一態樣中，本發明提供一種減少包含疏水性胺基酸之

水性懸浮液起泡之方法，該方法包含：提供包含至少一種疏水性胺基酸實體之乾燥摻合製劑及濕潤劑；及使乾燥摻合製劑、濕潤劑及水合併以形成達至懸浮液均勻性標準的水性懸浮液，由此減少包含疏水性胺基酸之水性懸浮液起泡。

【0006】 在另一態樣中，本發明提供一種增大胺基酸(例如疏水性胺基酸)於水性懸浮液中之溶解率之方法，該方法包含：提供包含至少一種疏水性胺基酸實體之乾燥摻合製劑及濕潤劑；及使乾燥摻合製劑、濕潤劑及水合併以形成達至懸浮液均勻性標準的水性懸浮液，由此增大胺基酸(例如疏水性胺基酸)於水性懸浮液中之溶解率。

【0007】 在另一態樣中，本發明提供包含以下之水性懸浮液：複數種胺基酸實體，包括至少一種疏水性胺基酸實體；濕潤劑；及水，其中水性懸浮液達至懸浮液均勻性標準。

【0008】 在另一態樣中，本發明提供一種製備具有經改善之疏水性胺基酸分散性的乾燥摻合製劑之方法，該方法包含：提供包含至少一種疏水性胺基酸實體之乾燥摻合製劑及濕潤劑，其中當乾燥摻合製劑與水合併以形成水性懸浮液時，該水性懸浮液達至懸浮液均勻性標準，由此製備具有經改善之疏水性胺基酸分散性的乾燥摻合製劑。

【0009】 在另一態樣中，本發明提供一種乾燥摻合製劑，其包含：複數種胺基酸實體，包括至少一種疏水性胺基酸實體；及濕潤劑，例如HLB值為8-9或2-3，其中當乾燥摻合製劑與水合併以形成水性懸浮液時，水性懸浮液達至懸浮液均勻性標準。

【0010】 在另一態樣中，本發明提供一種套組，其包含：複數種胺基酸實體，包括至少一種疏水性胺基酸實體；濕潤劑；及使複數種胺基酸

實體及濕潤劑併入達至懸浮液均勻性標準的水性懸浮液中的說明書。

【0011】 在另一態樣中，本發明提供一種引導提供水性懸浮液之方法，該方法包含：提供包含至少一種疏水性胺基酸實體之乾燥摻合製劑及濕潤劑；及提供使乾燥摻合製劑、濕潤劑及水合併以形成達至懸浮液均勻性標準的水性懸浮液的說明書，由此引導提供水性懸浮液。

【0012】 在另一態樣中，本發明提供一種評估包含至少一種疏水性胺基酸實體之乾燥摻合製劑之分散性的方法，該方法包含：提供包含至少一種疏水性胺基酸實體之乾燥摻合製劑及濕潤劑；使乾燥摻合製劑、濕潤劑及水合併以形成水性懸浮液；及藉由在取樣點獲取胺基酸實體(例如疏水性胺基酸實體)之量的值(例如佔總胺基酸實體之重量%或總混合物之重量%)來評估水性懸浮液是否達至懸浮液均勻性標準(例如如政府監管機構或標準行業實踐所界定)，且視情況比較該值與參考值，由此評估乾燥摻合製劑之分散性。

【0013】 在一些實施例中，水性懸浮液之體積小於或等於8、7、6、5、4、3、2、1或0.5盎司，以及以下中之一者或二者：i)胺基酸總濃度為至少0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5或15公克/盎司；或ii)疏水性胺基酸濃度為至少0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.2、2.4、2.6、2.8、3、3.2、3.4、3.6、3.8、4、4.2、4.4、4.6、4.8或5公克/盎司。在一些實施例中，濕潤劑之HLB值為8-9或2-3。在一些實施

例中，濕潤劑之HLB值為8-9或2-3，且水性懸浮液之體積小於或等於8、7、6、5、4、3、2、1或0.5盎司，以及以下中之一者或二者：i)胺基酸總濃度為至少0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5或15公克/盎司；或ii)疏水性胺基酸濃度為至少0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.2、2.4、2.6、2.8、3、3.2、3.4、3.6、3.8、4、4.2、4.4、4.6、4.8或5公克/盎司。

【0014】 在某些實施例中，本文提供乾燥摻合組合物，其包括：a)白胺酸胺基酸實體，b)異白胺酸胺基酸實體，c)纈胺酸胺基酸實體，d)精胺酸胺基酸實體，e)麩醯胺酸胺基酸實體，及f) N-乙醯半胱胺酸(NAC)實體，其中濕潤劑為卵磷脂，例如具有8-9之HLB值及/或20至40%的兩親媒性磷脂(例如磷脂醯膽鹼)的卵磷脂，例如Alcolec 40P或實質上等效的卵磷脂。

【0015】 在某些實施例中，本文提供乾燥摻合組合物，其包括：a)白胺酸胺基酸實體，b)異白胺酸胺基酸實體，c)纈胺酸胺基酸實體，d)組胺酸胺基酸實體，e)離胺酸胺基酸實體，f)蘇胺酸胺基酸實體，g)鳥胺酸胺基酸實體，及h)天冬胺酸胺基酸實體，其中濕潤劑為卵磷脂，例如具有8-9之HLB值及/或20至40%的兩親媒性磷脂(例如磷脂醯膽鹼)的卵磷脂，例如Alcolec 40P或實質上等效的卵磷脂。

【0016】 在其他實施例中，乾燥摻合組合物包括一或多種醫藥學上

可接受之賦形劑。在其他實施例中，乾燥摻合組合物包括吸附劑，例如SiO_2。

【0017】 本文提供使N-乙醯半胱胺酸(NAC)在乙醯基受體，例如肉鹼(CAR)存在之情況下穩定化之方法，其包含在使得NAC在乾燥摻合製劑中之去乙醯化與參考混合物(例如在減少NAC之去乙醯化的條件下未形成之乾燥摻合製劑)中之去乙醯化相比有所減少的條件下形成包含NAC及乙醯基受體(例如CAR)之乾燥摻合製劑。在一些實施例中，條件包含使吸附劑包括在乾燥摻合製劑中。不希望受理論所束縛，吸附劑可結合乾燥摻合製劑中存在之水，例如防止水例如利用CAR或與CAR相關之水促進NAC之去乙醯化。在減少NAC之去乙醯化的條件下形成之乾燥摻合製劑與包含NAC且在減少去乙醯化的條件下未形成之乾燥摻合製劑相比可具有經改善之穩定性及壽命(例如存放期)。

【0018】 相應地，在一個態樣中，本發明提供一種使NAC例如在乙醯基受體，例如CAR存在之情況下穩定化之方法，該方法包含：在使得NAC在乾燥摻合製劑中之去乙醯化比在參考混合物中之去乙醯化減少的條件下形成包含NAC及CAR之乾燥摻合製劑，其中乾燥摻合製劑包含少於5、4、3、2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2或0.1% (w/w)的水，由此使NAC穩定化。

【0019】 在另一態樣中，本發明提供一種在乙醯基受體(例如(CAR))存在之情況下減少NAC之去乙醯化之方法，該方法包含：在使得NAC在乾燥摻合製劑中之去乙醯化比在參考混合物中之去乙醯化減少的條件下形成包含NAC及CAR之乾燥摻合製劑，其中乾燥摻合製劑包含少

於5、4、3、2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2或0.1% (w/w)的水，由此在乙醯基受體(例如CAR)存在之情況下減少NAC之去乙醯化。

【0020】 在另一態樣中，本發明提供一種製備包含NAC及乙醯基受體(例如CAR)之乾燥摻合製劑之方法，該方法包含：在使得NAC在乾燥摻合製劑中之去乙醯化比在參考混合物中之去乙醯化減少的條件下形成包含NAC及乙醯基受體，例如CAR之乾燥摻合製劑，其中乾燥摻合製劑包含少　於5、4、3、2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2或0.1% (w/w)的水，由此製備包含NAC及乙醯基受體(例如CAR)之乾燥摻合製劑。

【0021】 在另一態樣中，本發明提供一種評估NAC在乾燥摻合製劑中之穩定性之方法，該方法包含：提供包含NAC之乾燥摻合製劑；及例如測定第一時間點及第二時間點的NAC之含量；及視情況，比較混合物中NAC之含量與參考值，例如介於NAC之初始含量之90-110%之間的NAC值，其中乾燥摻合製劑包含少於5、4、3、2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2或0.1% (w/w)的水，由此評估NAC在乾燥摻合製劑中之穩定性。

【0022】 在另一態樣中，本發明提供一種預處理NAC之方法，該方法包含：提供NAC及吸附劑之混合物，由此預處理NAC。

【0023】 在另一態樣中，本發明提供一種預處理CAR之方法，該方法包含：提供CAR及吸附劑之混合物，由此預處理CAR。

【0024】 在另一態樣中，本發明提供一種乾燥摻合製劑，其包含：

【0025】 NAC；乙醯基受體(例如CAR)；及吸附劑(例如SiO_2)，其

中乾燥摻合製劑包含少於5、4、3、2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2或0.1% (w/w)的水，且其中吸附劑(例如SiO_2)以至少0.05、0.075、0.1、0.125、0.15、0.175、0.2、0.225、0.25、0.275、0.3、0.325、0.35、0.4、0.425、0.45、0.475、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5或5%，例如至少0.3% (及視情況以少於10、9、8、7、6、5、4、3、2、1.5、1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.575、0.55、0.525、0.5、0.475、0.45、0.425、0.4、0.375、0.35或0.325%)之重量百分比(w/w)存在。

【0026】 在另一態樣中，本發明提供一種混合物，例如乾燥摻合製劑，其包含：NAC及吸附劑(例如SiO_2)，其中混合物，例如乾燥摻合製劑包含少於5、4、3、2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2或0.1% (w/w)的水，且其中吸附劑(例如SiO_2)以至少1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7、7.5、8、8.5、9、9.5或10% (及視情況以少於20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7或6.5%)之重量百分比(w/w)存在。在一些實施例中，混合物除NAC以外不包含其他胺基酸實體。在一些實施例中，混合物為乾燥摻合製劑。在一些實施例中，混合物，例如乾燥摻合製劑不包含CAR。

【0027】 在其他實施例中，乾燥摻合製劑可包括：a)白胺酸(L)-胺基酸實體，b)精胺酸(R)-胺基酸實體，及/或c)麩醯胺酸(Q)-胺基酸實體。

【0028】 前述方法或組合物中之任一者之其他特徵包括以下列舉之實施例中之一或多者。

【0029】 熟習此項技術者將認識到或能夠僅使用常規實驗即可確定本文所述之本發明特定實施例的許多等效物。該等等效物意欲由以下所列舉實施例涵蓋。

【0030】 本文中提及之所有公開案、專利申請案、專利及其他參考文獻(例如序列資料庫參考編號)以全文引用之方式併入。

【0031】

所列舉實施例

1. 一種改善疏水性胺基酸於水性懸浮液中之分散性之方法，該方法包含：

提供包含疏水性胺基酸實體之乾燥摻合製劑及濕潤劑；及

使該乾燥摻合製劑、該濕潤劑及水合併以形成達至懸浮液均勻性標準的水性懸浮液，

其中該水性懸浮液之體積小於或等於8、7、6、5、4、3、2、1或0.5盎司，以及以下中之一者或兩者：

i)胺基酸總濃度為至少0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5或15公克/盎司；或

ii)疏水性胺基酸濃度為至少0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.2、2.4、2.6、2.8、3、3.2、3.4、3.6、3.8、4、4.2、4.4、4.6、4.8或5公克/盎司，

由此改善疏水性胺基酸於水性懸浮液中之分散性。

【0032】 2. 一種改善疏水性胺基酸於水性懸浮液中之分散性之方法，該方法包含：

提供包含至少一種疏水性胺基酸實體之乾燥摻合製劑以及HLB值為8-9或2-3之濕潤劑；及

使該乾燥摻合製劑、該濕潤劑及水合併以形成達至懸浮液均勻性標準的水性懸浮液，

由此改善疏水性胺基酸於水性懸浮液中之分散性。

【0033】 3. 一種製造、製備或調配水性懸浮液之方法，該方法包含：

提供包含至少一種疏水性胺基酸實體之乾燥摻合製劑及濕潤劑；及

使該乾燥摻合製劑、該濕潤劑及水合併以形成達至懸浮液均勻性標準的水性懸浮液，

其中該水性懸浮液之體積小於或等於8、7、6、5、4、3、2、1或0.5盎司，以及以下中之一者或兩者：

i)胺基酸總濃度為至少0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5或15公克/盎司；或

ii)疏水性胺基酸濃度為至少0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.2、2.4、2.6、2.8、3、3.2、3.4、3.6、

3.8、4、4.2、4.4、4.6、4.8或5公克/盎司，

由此製造、製備或調配水性懸浮液。

【0034】 4. 一種製造、製備或調配水性懸浮液之方法，該方法包含：

提供包含至少一種疏水性胺基酸實體之乾燥摻合製劑以及HLB值為8-9或2-3之濕潤劑；及

使該乾燥摻合製劑、該濕潤劑及水合併以形成達至懸浮液均勻性標準的水性懸浮液，

由此製造、製備或調配水性懸浮液。

【0035】 5. 一種減少包含疏水性胺基酸之水性懸浮液起泡之方法，該方法包含：

提供包含至少一種疏水性胺基酸實體之乾燥摻合製劑及濕潤劑；及

使該乾燥摻合製劑、該濕潤劑及水合併以形成達至懸浮液均勻性標準的水性懸浮液，

其中該水性懸浮液之體積小於或等於8、7、6、5、4、3、2、1或0.5盎司，以及以下中之一者或兩者：

i)胺基酸總濃度為至少0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5或15公克/盎司；或

ii)疏水性胺基酸濃度為至少0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、

1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.2、2.4、2.6、2.8、3、3.2、3.4、3.6、3.8、4、4.2、4.4、4.6、4.8或5公克/盎司，

由此減少包含疏水性胺基酸之水性懸浮液起泡。

【0036】 6. 一種減少包含疏水性胺基酸之水性懸浮液起泡之方法，該方法包含：

提供包含至少一種疏水性胺基酸實體之乾燥摻合製劑以及HLB值為8-9或2-3之濕潤劑；及

使該乾燥摻合製劑、該濕潤劑及水合併以形成達至懸浮液均勻性標準的水性懸浮液，

由此減少包含疏水性胺基酸之水性懸浮液起泡。

【0037】 7. 一種增大胺基酸(例如疏水性胺基酸)於水性懸浮液中之溶解率之方法，該方法包含：

提供包含至少一種疏水性胺基酸實體之乾燥摻合製劑及濕潤劑；及

使該乾燥摻合製劑、該濕潤劑及水合併以形成達至懸浮液均勻性標準的水性懸浮液，

其中該水性懸浮液之體積小於或等於8、7、6、5、4、3、2、1或0.5盎司，以及以下中之一者或兩者：

i)胺基酸總濃度為至少0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5或15公克/盎司；或

ii)疏水性胺基酸濃度為至少0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、

0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.2、2.4、2.6、2.8、3、3.2、3.4、3.6、3.8、4、4.2、4.4、4.6、4.8或5公克/盎司，

由此增大胺基酸(例如疏水性胺基酸)於水性懸浮液中之溶解率。

【0038】 8. 一種增大胺基酸(例如疏水性胺基酸)於水性懸浮液中之溶解率之方法，該方法包含：

提供包含至少一種疏水性胺基酸實體之乾燥摻合製劑以及HLB值為8-9或2-3之濕潤劑；及

使該乾燥摻合製劑、該濕潤劑及水合併以形成達至懸浮液均勻性標準的水性懸浮液，

由此增大胺基酸(例如疏水性胺基酸)於水性懸浮液中之溶解率。

【0039】 9. 一種水性懸浮液，其包含：

複數種胺基酸實體，包括至少一種疏水性胺基酸實體；

濕潤劑；及

水，

其中水性懸浮液達至懸浮液均勻性標準，且

其中該水性懸浮液之體積小於或等於8、7、6、5、4、3、2、1或0.5盎司，以及以下中之一者或兩者：

i)胺基酸總濃度為至少0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5或15公克/盎司；或

ii)疏水性胺基酸濃度為至少0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.2、2.4、2.6、2.8、3、3.2、3.4、3.6、3.8、4、4.2、4.4、4.6、4.8或5公克/盎司。

【0040】 10. 一種水性懸浮液，其包含：

複數種胺基酸實體，包括至少一種疏水性胺基酸實體；

HLB值為8-9或2-3的濕潤劑；及

水，

其中水性懸浮液達至懸浮液均勻性標準。

【0041】 11. 一種製備具有經改善之疏水性胺基酸分散性的乾燥摻合製劑之方法，該方法包含：

提供包含至少一種疏水性胺基酸實體之乾燥摻合製劑及濕潤劑，

其中當該乾燥摻合製劑與水合併以形成體積小於或等於8、7、6、5、4、3、2、1或0.5盎司，以及以下中之一者或二者：

i)胺基酸總濃度為至少0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5或15公克/盎司；或

ii)疏水性胺基酸濃度為至少0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.2、2.4、2.6、2.8、3、3.2、3.4、3.6、3.8、4、4.2、4.4、4.6、4.8或5公克/盎司的水性懸浮液時，

水性懸浮液達至懸浮液均勻性標準，

由此製備具有經改善之疏水性胺基酸分散性的乾燥摻合製劑。

【0042】 12. 一種製備具有經改善之疏水性胺基酸分散性的乾燥摻合製劑之方法，該方法包含：

提供包含至少一種疏水性胺基酸實體之乾燥摻合製劑以及HLB值為8-9或2-3之濕潤劑，

其中當該乾燥摻合製劑與水合併以形成水性懸浮液時，該水性懸浮液達至懸浮液均勻性標準，

由此製備具有經改善之疏水性胺基酸分散性的乾燥摻合製劑。

【0043】 13. 一種乾燥摻合製劑，其包含：

複數種胺基酸實體，包括至少一種疏水性胺基酸實體；及

HLB值為8-9或2-3的濕潤劑，

其中當該乾燥摻合製劑與水合併以形成水性懸浮液時，該水性懸浮液達至懸浮液均勻性標準。

【0044】 14. 一種乾燥摻合製劑，其包含：

複數種胺基酸實體，包括至少一種疏水性胺基酸實體；及

HLB值為8-9或2-3的濕潤劑，

其中當該乾燥摻合製劑與水合併以形成體積小於或等於8、7、6、5、4、3、2、1或0.5盎司，以及以下中之一者或二者：

i)胺基酸總濃度為至少0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5或15公克/盎司；

或

ii)疏水性胺基酸濃度為至少0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.2、2.4、2.6、2.8、3、3.2、3.4、3.6、3.8、4、4.2、4.4、4.6、4.8或5公克/盎司的水性懸浮液時，

該水性懸浮液達至懸浮液均勻性標準。

【0045】 15. 一種套組，其包含：

複數種胺基酸實體，包括至少一種疏水性胺基酸實體；

濕潤劑；及

使複數種胺基酸實體及濕潤劑併入達至懸浮液均勻性標準的水性懸浮液中的說明書，

其中該水性懸浮液之體積小於或等於8、7、6、5、4、3、2、1或0.5盎司，以及以下中之一者或兩者：

i)胺基酸總濃度為至少0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5或15公克/盎司；

或

ii)疏水性胺基酸濃度為至少0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.2、2.4、2.6、2.8、3、3.2、3.4、3.6、3.8、4、4.2、4.4、4.6、4.8或5公克/盎司。

【0046】 16. 一種套組，其包含：

複數種胺基酸實體，包括至少一種疏水性胺基酸實體；

HLB值為8-9或2-3的濕潤劑；及

使複數種胺基酸實體及濕潤劑併入達至懸浮液均勻性標準的水性懸浮液中的說明書。

【0047】 17. 一種引導提供水性懸浮液之方法，該方法包含：

提供包含至少一種疏水性胺基酸實體之乾燥摻合製劑及濕潤劑；及

提供使乾燥摻合製劑、濕潤劑及水合併以形成達至懸浮液均勻性標準的水性懸浮液的說明書，

其中該水性懸浮液之體積小於或等於8、7、6、5、4、3、2、1或0.5盎司，以及以下中之一者或兩者：

i)胺基酸總濃度為至少0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5或15公克/盎司；或

ii)疏水性胺基酸濃度為至少0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.2、2.4、2.6、2.8、3、3.2、3.4、3.6、3.8、4、4.2、4.4、4.6、4.8或5公克/盎司，

由此引導提供水性懸浮液。

【0048】 18. 一種引導提供水性懸浮液之方法，該方法包含：

提供包含至少一種疏水性胺基酸實體之乾燥摻合製劑以及HLB值為8-9或2-3之濕潤劑；及

提供使乾燥摻合製劑、濕潤劑及水合併以形成達至懸浮液均勻性標準的水性懸浮液的說明書，

由此引導提供水性懸浮液。

【0049】 19. 一種評估包含至少一種疏水性胺基酸實體之乾燥摻合製劑之分散性的方法，該方法包含：

提供包含至少一種疏水性胺基酸實體之乾燥摻合製劑及濕潤劑；

使乾燥摻合製劑、濕潤劑及水合併以形成水性懸浮液；及

藉由在取樣點獲取胺基酸實體(例如疏水性胺基酸實體)之量的值(例如佔總胺基酸實體之重量%或總混合物之重量%)來評估水性懸浮液是否達至懸浮液均勻性標準(例如如政府監管機構或標準行業實踐所界定)，且視情況比較該值與參考值，

由此評估乾燥摻合製劑之分散性。

【0050】 20.如實施例1至19中之任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中濕潤劑之HLB值為8。

【0051】 21.如實施例1至19中之任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中濕潤劑之HLB值為9。

【0052】 22.如實施例1至19中之任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中濕潤劑之HLB值為2。

【0053】 23.如實施例1至19中之任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中濕潤劑之HLB值為3。

【0054】 24.如實施例1至23中之任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中濕潤劑將水性懸浮液之表面張力調節(例如減小或增大)至實現疏水性胺基酸之有效濕潤的表面張力值範圍(例如如藉由力表

面張力計、光學表面張力計或接觸角所量測)。

【0055】 25.如實施例1至24中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中濕潤劑為其水性懸浮液之表面張力(例如如藉由力表面張力計、光學表面張力計或接觸角所量測)的界面活性劑。

【0056】 26.如實施例24或25中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中表面張力值範圍為20-30、20-40、20-50、20-60、20-70、20-80、20-90、20-100、30-40、30-50、30-60、30-70、30-80、30-90、30-100、40-50、40-60、40-70、40-80、40-90、40-100、50-60、50-70、50-80、50-90、50-100、60-70、60-80、60-90、60-100、70-80、70-90、70-100、80-90、80-100或90-100毫牛頓/公尺(mN/m) (例如如藉由力表面張力計、光學表面張力計接觸角接觸角所量測)。

【0057】 27.如實施例1至26中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中該濕潤劑選自卵磷脂或泊洛沙姆(poloxamer)。

【0058】 28.如實施例1至27中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中濕潤劑選自：

i)卵磷脂40P或實質上等效的卵磷脂，

ii)類脂20S或實質上等效的卵磷脂，或

iii)泊洛沙姆P331或實質上等效的泊洛沙姆。

【0059】 29.如實施例1至28中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中濕潤劑為卵磷脂40P或實質上等效的卵磷脂。

【0060】 30.如實施例1至28中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中濕潤劑為類脂20S或實質上等效的卵磷脂。

【0061】 31.如實施例1至28中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中濕潤劑為泊洛沙姆P331或實質上等效的泊洛沙姆。

【0062】 32.如實施例1至31中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中濕潤劑之親水親脂平衡值(HLB)為2-3、7-9或8-9，例如2-3或8-9。

【0063】 33.如實施例1至30或32中任一例之方法、胺基酸混合物、乾燥摻合製劑或套組，其中濕潤劑為包含以下中之一者、兩者或所有者之卵磷脂：

a)至少15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44或45%的磷脂醯膽鹼(PC) (及視情況少於50、45或40%的磷脂醯膽鹼(PC))；

b)至少10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44或45%的磷脂醯肌醇(及視情況少於50、40、30、20、19、18、17、16或15%的磷脂醯肌醇)；及

c)至少15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44或45%的磷脂醯乙醇胺(及視情況少於50、45或40%的磷脂醯乙醇胺)。

【0064】 34.如實施例1至30、32或33中任一例之方法、胺基酸混合物、乾燥摻合製劑或套組，其中濕潤劑為包含至少約20至40%的兩親媒性磷脂(例如磷脂醯膽鹼(PC))之卵磷脂。

【0065】 35.如實施例1至28或32至34中任一例之方法、胺基酸混合物、乾燥摻合製劑或套組，其中濕潤劑為Alcolec卵磷脂40P或實質上與其等效的卵磷脂。

【0066】 36.如實施例1至28、32或33中任一例之方法、胺基酸混合物、乾燥摻合製劑或套組，其中濕潤劑為類脂20S卵磷脂或實質上等效的卵磷脂。

【0067】 37.如實施例1至28、31或32中任一例之方法、胺基酸混合物、乾燥摻合製劑或套組，其中濕潤劑係聚環氧丙烷核心分子質量為至少2500、2600、2700、2800、2900、3000、3100、3200或3300 g/mol (及視情況不超過4000、3900、3800、3700、3600、3500、3400或3300 g/mol)的泊洛沙姆。

【0068】 38.如實施例1至28、31、32或37中任一例之方法、胺基酸混合物、乾燥摻合製劑或套組，其中濕潤劑係聚環氧乙烷含量百分比為至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10% (及視情況不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11或10%)的泊洛沙姆。

【0069】 39.如實施例1至28、31、32、37或38中任一例之方法、胺基酸混合物、乾燥摻合製劑或套組，其中濕潤劑係聚環氧丙烷核心分子質量為約3300 g/mol (例如3300 g/mol)且聚環氧乙烷含量百分比為約10% (例如10%)的泊洛沙姆。

【0070】 40.如實施例1至28、31、32或37至39中任一例之方法、胺基酸混合物、乾燥摻合製劑或套組，其中濕潤劑為P331泊洛沙姆或實質上與其等效的泊洛沙姆。

【0071】 41.如實施例1至40中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻

合製劑或套組，其中該乾燥摻合製劑包含該濕潤劑。

【0072】 42.如實施例1至40中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中該乾燥摻合製劑不包含該濕潤劑(例如直至在合併步驟期間或之後)。

【0073】 43.如實施例1至40或42中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中將該濕潤劑提供於用於形成水性懸浮液之水中。

【0074】 44.如實施例1至43中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中除濕潤劑之外，水性懸浮液及/或乾燥摻合製劑包含一或多種賦形劑。

【0075】 45.如實施例1至44中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中水性懸浮液及/或乾燥摻合製劑不包含任何額外濕潤劑。

【0076】 46.如實施例1至45中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中水性懸浮液之體積為每劑量或每個給藥週期約2盎司。

【0077】 47.如實施例1至45中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中水性懸浮液之體積為每劑量或每個給藥週期約1盎司。

【0078】 48.如實施例1至45中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中水性懸浮液之體積為每劑量或每個給藥週期約0.5盎司。

【0079】 49.如實施例1至45中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中水性懸浮液之體積為每劑量或每個給藥週期約0.33盎

司。

【0080】 50.如實施例1至49中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中濕潤劑，例如卵磷脂或泊洛沙姆為乾燥混合物之0.5-4% (w/w)或水性懸浮液之0.1-1.5% (w/w)。

【0081】 51.如實施例1至49中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中濕潤劑，例如卵磷脂為複數種胺基酸實體、濕潤劑及任何其他賦形劑之組合之乾重的至少0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、1或1.05% (w/w) (及視情況少於或等於5、4、3、2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2或1.1%)。

【0082】 52.如實施例1至49或51中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中濕潤劑，例如卵磷脂不超過複數種胺基酸實體、濕潤劑及任何其他賦形劑之組合之乾重的5、4、3、2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2或1.1% (w/w) (及視情況至少0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、1或1.05%)。

【0083】 53.如實施例1至49中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中濕潤劑，例如卵磷脂為複數種胺基酸實體、濕潤劑及任何其他賦形劑之組合之乾重的約0.5-1.5% (w/w)。

【0084】 54.如實施例1至49中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中濕潤劑，例如泊洛沙姆為複數種胺基酸實體、濕潤劑及任何其他賦形劑之組合之乾重的至少0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、1、1.05、1.1、1.15、1.2、1.25、1.3、1.35、1.4、1.45、1.5、1.55、1.6、1.65、1.7、1.75、1.8、1.85、1.9、1.95、2、2.05、2.1、2.15、2.2、2.25、2.3、2.35、2.4或2.5% (w/w) (及

視情況少於或等於5、4、3、2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1、0.9、0.8、0.7、0.6或0.5% (w/w))。

【0085】 55.如實施例1至49或54中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中濕潤劑，例如泊洛沙姆不超過複數種胺基酸實體、濕潤劑及任何其他賦形劑之組合之乾重的5、4、3、2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1、0.9、0.8、0.7、0.6或0.5% (w/w) (及視情況至少0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、1、1.05、1.1、1.15、1.2、1.25、1.3、1.35、1.4、1.45、1.5、1.55、1.6、1.65、1.7、1.75、1.8、1.85、1.9、1.95、2、2.05、2.1、2.15、2.2、2.25、2.3、2.35、2.4或2.5% (w/w))。

【0086】 56.如實施例1至49、54或55中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中濕潤劑，例如泊洛沙姆為複數種胺基酸實體、濕潤劑及任何其他賦形劑之組合之乾重的約0.5-2.25% (w/w)。

【0087】 57.如實施例1至8或11至56中任一例之方法、乾燥摻合製劑或套組，其中合併包含振盪或倒轉乾燥摻合製劑、濕潤劑及水(例如在容器，例如廣口瓶中)。

【0088】 58.如實施例57之方法、乾燥摻合製劑或套組，其中振盪或倒轉乾燥摻合製劑、濕潤劑及水之持續時間為至少10、20、30、40、50或60秒 、 或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55或60分鐘(及視情況不超過120、100、80、60、40、30或15分鐘、或60、50、40或30秒)。

【0089】 59.如實施例57之方法、乾燥摻合製劑或套組，其中繼續振盪或倒轉乾燥摻合製劑、濕潤劑及水直至水性懸浮液例如藉由目視檢查

呈現為均勻的。

【0090】 60.如實施例57之方法、乾燥摻合製劑或套組，其中繼續振盪或倒轉乾燥摻合製劑、濕潤劑及水直至水性懸浮液達至懸浮液均勻性標準。

【0091】 61.如實施例1至8或11至56中任一例之方法、乾燥摻合製劑或套組，其中合併包含使複數種胺基酸實體、濕潤劑及水經歷摻合條件，例如其使用對流擴散或剪切摻合機制。

【0092】 62.如實施例1至61中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中乾燥摻合製劑及/或水性懸浮液適用於經口投與。

【0093】 63.如實施例1至62中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中乾燥摻合製劑及/或水性懸浮液進一步包含一或多種賦形劑。

【0094】 64.如實施例63之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中賦形劑為適用於經口投與之賦形劑。

【0095】 65.如實施例63或64之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中賦形劑為調味劑。

【0096】 66.如實施例65之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中調味劑產生選自以下之風味：桃子、芒果、檸檬、青檸、橙子及橙子奶昔。

【0097】 66.如實施例66之方法水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中風味為橙子奶昔。

【0098】 67.如實施例63至66中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中賦形劑為通常視為安全(普遍認為安全(GRAS))的

物質，例如來自聯邦藥物管理局GRAS注意事項清單(Federal Drug Administration's GRAS Notice List)的物質。

【0099】 68.如實施例1至67中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中乾燥摻合製劑及/或水性懸浮液對於非經腸投與而言不夠無菌。

【0100】 69.如實施例1至68中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中乾燥摻合製劑及/或水性懸浮液之微生物污染物之含量低於食品中容許之含量。

【0101】 70.如實施例1至69中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中該乾燥摻合製劑符合參考標準物，例如組合物均勻性。

【0102】 71.如實施例70之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中參考標準由乾燥摻合製劑製造商設定。

【0103】 72.如實施例70之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中參考標準由已由政府機構批准市售乾燥摻合製劑之製造商設定。

【0104】 73.如實施例70之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中參考標準由藥典實體或國家處方集(national formulary)設定或見於藥典參考，例如USP或NF中。

【0105】 74.如實施例70之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中參考標準由政府機構，例如授權或管控乾燥摻合製劑之製造或營銷的政府機構設定。

【0106】 75.如實施例74之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中政府機構包含以下機構中之一或多者：聯邦藥物管理局(FDA)、

歐洲藥物管理局(European Medicines Agency；EMA)、瑞士藥物管理局(SwissMedic)、中國食品與藥物管理局(China Food and Drug Administration；CFDA)、日本醫藥品及醫療裝置管理局(Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency；PMDA)、加拿大衛生部(Health Canada)、藥品及醫療產品管理機構(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency；MHRA)。

【0107】 76.如實施例1至8或11至75中任一例之方法、乾燥摻合製劑或套組，其中合併在水性懸浮液頂部產生泡沫層。

【0108】 77.如實施例76之方法、乾燥摻合製劑或套組，其中合併包含例如在使水性懸浮液振盪或倒轉或經歷摻合條件(例如以減小泡沫層之尺寸)之後保持水性懸浮液。

【0109】 78.如實施例77之方法、乾燥摻合製劑或套組，其中保持該水性懸浮液減小該泡沫層之尺寸，以使得該泡沫層不干擾水性懸浮液之最終使用者的下游處理或使用(例如吸取)。

【0110】 79.如實施例77之方法、乾燥摻合製劑或套組，其中保持水性懸浮液將該泡沫層之厚度減小至少10、20、30、40、50、60、70、80、90或100% (例如消除該泡沫層)。

【0111】 80.如實施例77之方法、乾燥摻合製劑或套組，其中保持水性懸浮液之持續時間為少於20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4或3分鐘，例如少於10或5分鐘(及視情況至少10、20、30、40、50或60秒、或至少1、2、3、4或5分鐘)。

【0112】 81.如實施例77至80中任一例之方法、乾燥摻合製劑或套組，其中繼續保持直至水性懸浮液達至懸浮液均勻性標準。

【0113】 82.如1至81中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中懸浮液均勻性標準包含取樣點處的胺基酸實體(例如疏水性胺基酸實體)之量(例如佔總胺基酸實體之重量%或總混合物之重量%)與水性懸浮液中存在之胺基酸實體(例如疏水性胺基酸實體)之量相差少於預定量，例如少於10、9、8、7、6、5、4、3、2或1%。

【0114】 82.如1至81中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中該懸浮液均勻性標準包含取樣點處的胺基酸實體(例如疏水性胺基酸實體)之量(例如佔總胺基酸實體之重量%或總混合物之重量%)與第二取樣點處存在之胺基酸實體(例如疏水性胺基酸實體)相差少於預定量，例如少於10、9、8、7、6、5、4、3、2或1%。

【0115】 83.如1至8、11、12或17至82中任一例之方法，其包含在取樣點獲取胺基酸實體(例如疏水性胺基酸實體)之量(例如佔總胺基酸實體之重量%或總混合物之重量%)的值。

【0116】 84.如實施例83之方法，其包含比較該值與參考值，例如水性懸浮液中存在之該胺基酸實體(例如疏水性胺基酸實體)之量。

【0117】 85.如1至8、11、12或17至84中任一例之方法，其包含獲取取樣點處的胺基酸實體(例如疏水性胺基酸實體)之量的值(例如佔總胺基酸實體之重量%或總混合物之重量%)及獲取第二取樣點處的胺基酸實體之量的值。

【0118】 86.如實施例85之方法，其包含比較該等值。

【0119】 87.如實施例83至86中任一項之方法，其中獲取值包含使用HPLC-UV、UPLC-UV、OPA標記之HPLC-UV、Accqtag HPLC-UV及/或LC/MS。

【0120】 88.如實施例83至87中任一例之方法，其中獲取值進一步包含利用可偵測部分衍生醫藥學胺基酸實體中之一或多者。

【0121】 89.如實施例88之方法，其中可偵測部分為螢光部分。

【0122】 90.如實施例89之方法，其中螢光部分為鄰苯二甲醛(*o*-phthalaldehyde；OPA)或氯甲酸芴基甲氧酯(FMOC)。

【0123】 91.如實施例88之方法，其中可偵測部分為發色團。

【0124】 92.如實施例76至91中任一例之方法、乾燥摻合製劑或套組，其中該泡沫層相對於藉由合併不包含濕潤劑之類似水性懸浮液而形成的泡沫層厚度較小。

【0125】 93.如實施例92之方法、乾燥摻合製劑或套組，其中該泡沫層比藉由合併不包含濕潤劑之類似水性懸浮液而形成的泡沫層厚度小至少10、20、30、40、50、60、70、80、90或100%。

【0126】 94.如實施例76至93中任一例之方法、乾燥摻合製劑或套組，其中保持水性懸浮液減小該泡沫層之尺寸比保持減小藉由合併不包含濕潤劑之類似水性懸浮液而形成的泡沫層之尺寸更快。

【0127】 95.如實施例94之方法、乾燥摻合製劑或套組，其中保持將該泡沫層之尺寸減小至少10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、150、200、300、400、500或1000%比保持減小藉由合併不包含濕潤劑之類似水性懸浮液而形成的泡沫層之尺寸更快。

【0128】 96.如實施例1至8或11至95中任一例之方法、乾燥摻合製劑或套組，其中合併，例如構成及/或復原不形成泡沫層。

【0129】 97.如實施例1至96中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中水性懸浮液(例如疏水性胺基酸)之胺基酸之溶解率相

對於不包含濕潤劑之類似懸浮液有所增大。

【0130】 98.如實施例97之方法，其中溶解率相對於不包含濕潤劑之類似懸浮液增大至少10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、150、200、300、400、500或1000%。

【0131】 99.如實施例1至98中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中該疏水性胺基酸實體為分支鏈胺基酸(BCAA)。

【0132】 100.如實施例1至99中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中疏水性胺基酸實體選自

白胺酸胺基酸實體；

纈胺酸胺基酸實體；

異白胺酸胺基酸實體；或

色胺酸胺基酸實體。

【0133】 101.如實施例1至100中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中複數種胺基酸實體包含以下中之一者、兩者、三者、四者或所有者：

白胺酸胺基酸實體；

纈胺酸胺基酸實體；

異白胺酸胺基酸實體；或

色胺酸胺基酸實體。

【0134】 102.如實施例1至101中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中複數種胺基酸實體包含：

白胺酸胺基酸實體；

精胺酸胺基酸實體；

麩醯胺酸胺基酸實體；及

N-乙醯半胱胺酸(NAC)實體。

【0135】 103.如實施例1至100中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中複數種胺基酸實體包含：

白胺酸胺基酸實體；

異白胺酸胺基酸實體；

纈胺酸胺基酸實體；

精胺酸胺基酸實體；

麩醯胺酸胺基酸實體；及

N-乙醯半胱胺酸(NAC)實體。

【0136】 104.如實施例102或103之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中複數種胺基酸實體包含：

甘胺酸胺基酸實體；或

絲胺酸胺基酸實體。

【0137】 105.如實施例102或103之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中複數種胺基酸實體包含以下中之一或多者：

組胺酸胺基酸實體；

離胺酸胺基酸實體；

苯丙胺酸胺基酸實體；或

蘇胺酸胺基酸實體。

【0138】 106.如實施例102之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中複數種胺基酸實體包含以下中之一者或二者：

絲胺酸胺基酸實體；及

肉鹼胺基酸實體。

【0139】 107.如實施例1至100中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中複數種胺基酸實體包含以下中之一者、兩者、三者或所有者：

白胺酸胺基酸實體；

異白胺酸胺基酸實體；

精胺酸胺基酸實體；

N-乙醯半胱胺酸(NAC)實體；或

肉鹼胺基酸實體。

【0140】 108.如實施例1至100中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中複數種胺基酸實體包含：

以下中之一者、兩者、三者或所有者：

白胺酸胺基酸實體；

異白胺酸胺基酸實體；或

纈胺酸胺基酸實體；

以下中之一者、兩者、三者或所有者：

組胺酸胺基酸實體；

離胺酸胺基酸實體；或

蘇胺酸胺基酸實體；及

以下中之一者、兩者、三者或所有者：

鳥胺酸胺基酸實體；

天冬胺酸胺基酸實體；或

鳥胺酸胺基酸實體及天冬胺酸胺基酸實體之組合鹽。

【0141】 109.如實施例1至100中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中複數種胺基酸實體包含：

精胺酸胺基酸實體；

瓜胺酸胺基酸實體；及

N-乙醯半胱胺酸(NAC)實體。

【0142】 110.如實施例109之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中複數種胺基酸實體包含：

麩醯胺酸胺基酸實體；及

肉鹼胺基酸實體。

【0143】 111.如實施例1至100中任一例之方法、水性懸浮液、乾燥摻合製劑或套組，其中複數種胺基酸實體包含：

以下中之一者、兩者、三者或所有者：

白胺酸胺基酸實體；

異白胺酸胺基酸實體；或

纈胺酸胺基酸實體；

N-乙醯半胱胺酸(NAC)實體；及

乙醯基-肉鹼(ALCAR)實體。

【0144】 112. 一種使N-乙醯半胱胺酸(NAC)例如在肉鹼(CAR)存在之情況下穩定化之方法，該方法包含：

在使得NAC在該乾燥摻合製劑中之去乙醯化比在參考混合物中之去乙醯化減少的條件下形成包含NAC及CAR之乾燥摻合製劑，

其中該乾燥摻合製劑包含少於5、4、3、2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2

或0.1% (w/w)的水，

由此使NAC穩定化。

【0145】 113. 一種在肉鹼(CAR)存在之情況下減少N-乙醯半胱胺酸(NAC)之去乙醯化的方法，該方法包含：

在使得NAC在該乾燥摻合製劑中之去乙醯化比在參考混合物中之去乙醯化減少的條件下形成包含NAC及CAR之乾燥摻合製劑，

其中該乾燥摻合製劑包含少於5、4、3、2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2或0.1% (w/w)的水，

由此在乙醯基受體(例如CAR)存在之情況下減少NAC之去乙醯化。

【0146】 114. 一種製備包含N-乙醯半胱胺酸(NAC)及肉鹼(CAR)之乾燥摻合製劑的方法，該方法包含：

在使得NAC在該乾燥摻合製劑中之去乙醯化比在參考混合物中之去乙醯化減少的條件下形成包含NAC及CAR之乾燥摻合製劑，

其中該乾燥摻合製劑包含少於5、4、3、2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2或0.1% (w/w)的水，

由此製備包含NAC及CAR之乾燥摻合製劑。

【0147】 115. 如實施例112至114中任一例之方法，其進一步包含：

例如測定第一時間點及第二時間點的NAC之含量；

視情況，比較混乾燥摻合製劑中NAC之含量與參考值，例如介於NAC之初始含量之90-110%之間的NAC值。

【0148】 116.如實施例112至115中任一例之方法，其中條件包含以

下中之一或多者(例如所有者)：

i)該乾燥摻合製劑包含吸附劑，且NAC在該乾燥摻合製劑中之去乙醯化比在沒有該吸附劑下之包含NAC及CAR之參考混合物中之去乙醯化減少；

ii) 將該乾燥摻合製劑中之水(例如游離的未吸附之水(例如能夠使NAC反應或促進NAC反應))濃度維持低於2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2或0.1% (w/w)；

iii) CAR以相對於CAR之游離鹼形式吸濕性降低之形式(例如晶體多晶型物或替代鹽形式)提供，例如以左旋肉鹼、肉鹼鹽酸鹽或肉鹼酒石酸鹽之形式提供；或

iv)該乾燥摻合製劑包含一或多種呈例如相對於該胺基酸實體之游離鹼形式吸濕性降低之形式(例如多晶型物)的其他組分(例如胺基酸實體)。

【0149】 117. 一種評估N-乙醯半胱胺酸(NAC)在乾燥摻合製劑中之穩定性的方法，該方法包含：

提供包含NAC之乾燥摻合製劑；及

例如測定第一時間點及第二時間點的NAC之含量；及

視情況，比較混合物中NAC之含量與參考值，例如介於NAC之初始含量之90-110%之間的NAC值，

其中該乾燥摻合製劑包含少於5、4、3、2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2或0.1% (w/w)的水，

由此評估NAC在乾燥摻合製劑中之穩定性。

【0150】 118.如實施例117之方法，其中乾燥摻合製劑包含肉鹼(CAR)。

【0151】 119.如實施例112至118中任一例之方法，其中該乾燥摻合製劑包含吸附劑。

【0152】 120.如實施例115或117至119中任一例之方法，其中測定NAC之含量包含本文所述之方法，例如HPLC或質譜法，例如高解析度質譜法。

【0153】 10-121.如實施例112至120中任一例之方法，其中形成或提供乾燥摻合製劑包含：

使NAC與吸附劑接觸，由此形成第一混合物；及

使第一混合物與CAR接觸，由此形成乾燥摻合製劑。

【0154】 122.如實施例112至120中任一例之方法，其中形成或提供乾燥摻合製劑包含：

使CAR與吸附劑接觸，由此形成第一混合物；及

使第一混合物與NAC接觸，由此形成乾燥摻合製劑。

【0155】 123.如實施例112至120中任一例之方法，其中形成或提供乾燥摻合製劑包含：

使NAC及CAR與吸附劑接觸(例如同時)，由此形成乾燥摻合製劑。

【0156】 124.如實施例121之方法，其中第一混合物缺乏CAR。

【0157】 125.如實施例122之方法，其中第一混合物缺乏NAC。

【0158】 126.如實施例121至125中任一例之方法，其中第一混合物及/或乾燥摻合製劑為粉末，例如其包含少於5、4、3、2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、

0.4、0.3、0.2或0.1% (w/w)的水。

【0159】 127. 一種預處理N-乙醯半胱胺酸(NAC)之方法，該方法包含：

提供NAC及吸附劑之混合物，

由此預處理NAC。

【0160】 128. 一種預處理肉鹼(CAR)之方法，該方法包含：

提供CAR及吸附劑之混合物，

由此預處理CAR。

【0161】 129.如實施例128之方法，其中CAR及吸附劑之混合物缺乏NAC。

【0162】 130.如實施例127之方法，其中NAC及吸附劑之混合物缺乏CAR。

【0163】 20-131.如實施例127至130中任一例之方法，其中混合物為包含複數種胺基酸實體之乾燥摻合製劑。

【0164】 132. 一種製備包含N-乙醯半胱胺酸(NAC)及肉鹼(CAR)之乾燥摻合製劑的方法，該方法包含：

提供與吸附劑混合之經預處理之NAC，及

形成包含經預處理之NAC及CAR之乾燥摻合製劑，

由此製備包含NAC及CAR之乾燥摻合製劑。

【0165】 133. 一種製備包含N-乙醯半胱胺酸(NAC)及肉鹼(CAR)之乾燥摻合製劑的方法，該方法包含：

提供與吸附劑混合之經預處理之CAR，及

形成包含經預處理之CAR及NAC之乾燥摻合製劑，

由此製備包含NAC及CAR之乾燥摻合製劑。

【0166】 134.如實施例132之方法，其中提供經預處理之NAC包含如實施例127、130或131中任一例之方法。

【0167】 135.如實施例132之方法，其中提供經預處理之NAC包含獲取，例如購買經預處理之NAC。

【0168】 136.如實施例133之方法，其中提供經預處理之CAR包含如實施例128或129之方法。

【0169】 137.如實施例133之方法，其中提供經預處理之NAC包含獲取，例如購買經預處理之NAC。

【0170】 138. 一種乾燥摻合製劑，其包含：

N-乙醯半胱胺酸(NAC)、肉鹼(CAR)及吸附劑(例如SiO_2)，

其中該乾燥摻合製劑包含少於5、4、3、2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2或0.1% (w/w)的水，且

其中該吸附劑(例如SiO_2)以至少0.05、0.075、0.1、0.125、0.15、0.175、0.2、0.225、0.25、0.275、0.3、0.325、0.35、0.4、0.425、0.45、0.475、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5或5%，例如至少0.3% (及視情況以少於10、9、8、7、6、5、4、3、2、1.5、1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.575、0.55、0.525、0.5、0.475、0.45、0.425、0.4、0.375、0.35或0.325%)之重量百分比(w/w)存在。

【0171】 139. 一種乾燥摻合製劑，其包含：

N-乙醯半胱胺酸(NAC)及吸附劑(例如SiO_2)，

其中該乾燥摻合製劑包含少於5、4、3、2、1.9、1.8、1.7、1.6、

1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2或0.1% (w/w)的水，且

其中該吸附劑(例如SiO_2)以至少1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38或40% (及視情況以少於40、35、30、25、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7或6.5%)之重量百分比(w/w)存在。

【0172】 140. 一種乾燥摻合製劑，其包含：N-乙醯半胱胺酸(NAC)及肉鹼(CAR)，其中吸附劑吸附至NAC，例如以例如利用CAR減少NAC之去乙醯化。

【0173】 30-141. 一種乾燥摻合製劑，其包含：N-乙醯半胱胺酸(NAC)及肉鹼(CAR)，其中吸附劑吸附至CAR，例如以例如利用CAR減少NAC之去乙醯化。

【0174】 142.如實施例116或119至137中任一例之方法，其中預處理CAR、預處理NAC、使CAR與吸附劑接觸、使NAC與吸附劑接觸、形成乾燥摻合製劑或形成第一混合物使吸附劑吸附至CAR或NAC中之一者或二者(例如如藉由視覺顯微鏡，例如藉由如實例5之方法所表明)。

【0175】 143.如實施例140至142中任一例之方法或乾燥摻合製劑，其中吸附包含以至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40或50 μm之厚度(及視情況不超過80、70、60、50、40、30、20或10 μm之厚度)用吸附劑之吸附層(例如部分或完整層)圍繞CAR、NAC或兩者之顆粒。

【0176】 144.如實施例116、119至137或140至143中任一例之方法或乾燥摻合製劑，其中預處理CAR、預處理NAC、使CAR與吸附劑接觸、使NAC與吸附劑接觸、形成乾燥摻合製劑或形成第一混合物使吸附劑吸附至NAC及/或CAR，且在吸附劑不存在之情況下相對於NAC或CAR周圍的游離的未吸附之水之濃度降低NAC及/或CAR周圍的游離的未吸附之水之濃度。

【0177】 145.如實施例144之方法或乾燥摻合製劑，其中在吸附劑不存在之情況下，游離的未吸附之水之濃度相對於NAC或CAR降低至少10、20、30、40、50、60、70、80、90或100%。

【0178】 146.如任一前述實施例之方法或乾燥摻合製劑，其中乾燥摻合製劑、第一混合物、經預處理之NAC或經預處理之CAR包含少於5、4、3、2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2或0.1% (w/w)的水。

【0179】 147.如實施例116或119至146中任一例之方法或乾燥摻合製劑，其中該吸附劑選自：SiO_2、矽酸鎂、矽酸鈣、滑石、碳酸鈣、碳酸鎂、MgO、硫酸鈣、$CaCl_2$、鋁金屬矽酸鹽、無水矽酸、矽酸鎂鋁、微晶纖維素、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣或任何其他適當的吸附劑。

【0180】 148.如實施例116或119至146中任一例之方法或乾燥摻合製劑，其中吸附劑為SiO_2。

【0181】 149.如實施例147或148之方法或乾燥摻合製劑，其中SiO_2為膠態SiO_2。

【0182】 150.如實施例147至149中任一例之方法或乾燥摻合製劑，其中SiO_2為中孔的。

【0183】 40-151.如實施例147至150中任一例之方法或乾燥摻合製劑，其中SiO_2之平均初始粒度為2-50、2-40、2-30、2-20、2-10、5-50、5-40、5-30、5-20、5-10、10-50、10-40、10-30、10-20、20-50、20-40、20-30、30-50、30-40或40-50 nm。

【0184】 152.如實施例147至151中任一例之方法或乾燥摻合製劑，其中SiO_2之平均表面積為50-1000、50-900、50-800、50-700、50-600、50-500、50-400、50-300、50-200、50-100、100-1000、100-900、100-800、100-700、100-600、100-500、100-400、100-300、100-200、200-1000、200-900、200-800、200-700、200-600、200-500、200-400、200-300、300-1000、300-900、300-800、300-700、300-600、300-500、300-400、400-1000、400-900、400-800、400-700、400-600、400-500、500-1000、500-900、500-800、500-700、500-600、600-1000、600-900、600-800、600-700、700-1000、700-900、700-800、800-1000、800-900或900-1000 m^2/g。

【0185】 153.如實施例147至152中任一例之方法或乾燥摻合製劑，其中SiO_2之平均表面積為約200-300 m^2/g。

【0186】 154.如實施例147至153中任一例之方法或乾燥摻合製劑，其中SiO_2之容積密度小於0.1 g/mL。

【0187】 155.如實施例147至154中任一例之方法或乾燥摻合製劑，其中SiO_2為Aerosil 300 SO_2或實質上與其等效的SiO_2。

【0188】 156.如實施例116或119至155中任一例之方法或乾燥摻合製劑，其中吸附劑，例如SiO_2以至少1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7、7.5、

8、8.5、9、9.5、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38或40% (及視情況以少於40、35、30、25、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7或6.5%)之重量百分比(w/w)存在於第一混合物：NAC及吸附劑(例如SiO_2)之混合物或CAR及吸附劑(例如SiO_2)之混合物中。

【0189】 157.如實施例116或119至156中任一例之方法或乾燥摻合製劑，其中吸附劑，例如SiO_2以少於或等於40、35、30、25、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7或6.5% (及視情況至少1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38或40%)之重量百分比(w/w)存在於第一混合物：NAC及吸附劑(例如SiO_2)之混合物或CAR及吸附劑(例如SiO_2)之混合物中。

【0190】 158.如實施例116或119至157中任一例之方法或乾燥摻合製劑，其中吸附劑(例如SiO_2)以至少0.05、0.075、0.1、0.125、0.15、0.175、0.2、0.225、0.25、0.275、0.3、0.325、0.35、0.4、0.425、0.45、0.475、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5或5%，例如至少0.3%、(及視情況以少於10、9、8、7、6、5、4、3、2、1.5、1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.575、0.55、0.525、0.5、0.475、0.45、0.425、0.4、0.375、0.35或0.325%)之重量百分比(w/w)存在於乾燥摻合製劑中。

【0191】 159.如實施例116或119至158中任一例之方法或乾燥摻合製劑，其中吸附劑(例如SiO_2)以少於或等於10、9、8、7、6、5、4、3、

2、1.5、1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.575、0.55、0.525、0.5、0.475、0.45、0.425、0.4、0.375、0.35或0.325% (及視情況至少0.05、0.075、0.1、0.125、0.15、0.175、0.2、0.225、0.25、0.275、0.3、0.325、0.35、0.4、0.425、0.45、0.475、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5或5%)之重量百分比(w/w)存在於乾燥摻合製劑或吸附劑(例如SiO_2)、NAC及CAR之混合物中。

【0192】 160.如實施例116或119至159中任一例之方法或乾燥摻合製劑，其中與不包含吸附劑之類似混合物或乾燥摻合製劑中的NAC相比，在CAR存在之情況下，混合物或乾燥摻合製劑之NAC之去乙醯化程度較低(例如如藉由本文所述之穩定性分析所量測)。

【0193】 50-161.如實施例116或119至160中任一例之方法或乾燥摻合製劑，其中與不包含吸附劑之類似混合物或乾燥摻合製劑中之CAR相比，在NAC存在之情況下，混合物或乾燥摻合製劑之CAR之乙醯化程度較低(例如如藉由本文所述之穩定性分析所量測)。

【0194】 162.如實施例112至161中任一例之方法或乾燥摻合製劑，其中在25℃及60%相對濕度下在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24個月之後(例如如實例6中所描述地量測)，至少90、91、92、93、94、95、96、97、98、98.5、99、99.5或100%的乾燥摻合製劑之NAC保持乙醯化。

【0195】 163.如實施例112至162中任一例之方法或乾燥摻合製劑，其中在40℃及75%相對濕度下在1、2、3、4、5或6個月之後(例如如實例6中所描述地量測)，至少80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、90.5、91、91.5、92、93、94、95、96、97、98、98.5、99、99.5

或100%的乾燥摻合製劑之NAC保持乙醯化。

【0196】 164.如實施例112至163中任一例之方法或乾燥摻合製劑，其中在25℃及60%相對濕度下在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24個 月 之 後(例如如實例6中所描述地量測)，乾燥摻合製劑中NAC與CAR之比率為至少0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6　0.7、0.8、0.9、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4。

【0197】 165.如實施例112至164中任一例之方法或乾燥摻合製劑，其中在40℃及75%相對濕度下在1、2、3、4、5或6個月之後(例如如實例6中所描述地量測)，乾燥摻合製劑中NAC與CAR之比率為至少0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、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4。

【0198】 166.如實施例112至165中任一例之方法或乾燥摻合製劑，其中在25℃及60%相對濕度下在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24個 月 之 後(例如如實例6中所描述地量測)，NAC於乾燥摻合製劑中之含量(例如w/w)為NAC於乾燥摻合製劑中之初始含量的至少90、91、92、93、94、95、96、97、98、98.5、99、99.5或100% (及視情況不超過110、109、108、107、106、105、104、103、102、101或100%)。

【0199】 167.如實施例112至166中任一例之方法或乾燥摻合製劑，其中在40℃及75%相對濕度下在1、2、3、4、5或6個月之後(例如如實例6中所描述地量測)，NAC於乾燥摻合製劑中之含量(例如w/w)為NAC於乾燥摻合製劑中之初始含量的至少90、91、92、93、94、95、96、97、

98、98.5、99、99.5或100% (及視情況不超過110、109、108、107、106、105、104、103、102、101或100%)。

【0200】 168.如實施例112至167中任一例之方法或乾燥摻合製劑，其中在25℃及60%相對濕度下在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24個月之後，或在40℃及75%相對濕度下在1、2、3、4、5或6個月之後(例如如實例6中所描述地量測)，NAC降解產物(例如半胱胺酸、胱胺酸及/或ALCAR)之含量少於乾燥摻合製劑之1% w/w。

【0201】 169.如實施例116或119至168中任一例之方法或乾燥摻合製劑，其中CAR之乙醯化與包含NAC及CAR之參考混合物在吸附劑不存在之情況下的乙醯化相比有所減少。

【0202】 170.如實施例116或119至169中任一項之方法或胺基酸製劑，其中例如藉由吸附劑之存在防止CAR乙醯化。

【0203】 60-171. 如實施例112至137或142至170中任一例之方法，其中形成乾燥摻合製劑包含摻合一段足以產生容積密度變化(例如容積密度減小或增大)的時間。

【0204】 172.如實施例112至137或142至171中任一例之方法，其中形成乾燥摻合製劑包含摻合一段足以產生體積比單獨組分之體積總和更低之混合物的時間。

【0205】 173.如實施例112至137或142至172中任一例之方法，其中形成乾燥摻合製劑包含摻合一段足以達至均勻性，例如組合物均勻性標準的時間。

【0206】 174.如實施例112至137或142至173中任一例之方法，其中

接觸或形成包含振盪或倒轉乾燥摻合製劑或第一混合物(例如在容器，例如廣口瓶或摻合器中)以用SiO_2塗佈NAC或CAR。

【0207】 175.如實施例174之方法，其中振盪或倒轉乾燥摻合製劑或第一混合物之持續時間為至少10、20、30、40、50或60秒、或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55或60分鐘(及視情況不超過120、100、80、60、40、30或15分鐘)。

【0208】 176.如實施例174之方法，其中繼續振盪或倒轉乾燥摻合製劑或第一混合物直至乾燥摻合製劑或第一混合物例如藉由目視檢查呈現為均勻的。

【0209】 177.如實施例112至137或142至176中任一例之方法，其中接觸或形成包含使乾燥摻合製劑或第一混合物經歷摻合條件，例如其使用對流擴散或剪切摻合機制。

【0210】 178.如實施例112至177中任一例之方法或乾燥摻合製劑，其中乾燥摻合製劑進一步包含一或多種選自以下中之一者、兩者或所有者的胺基酸實體：白胺酸胺基酸實體、精胺酸胺基酸實體或麩醯胺酸胺基酸實體。

【0211】 179.如實施例112至178中任一例之方法或乾燥摻合製劑，其中乾燥摻合製劑為醫藥級乾燥摻合製劑(PGDBP)。

【0212】 180.如實施例112至179中任一例之方法或乾燥摻合製劑，其中乾燥摻合製劑已經歷下游處理步驟，例如填充整理、包裝或貼標籤。

【0213】 70-181.如實施例112至179中任一例之方法或乾燥摻合製劑，其中乾燥摻合製劑包含於成品內，例如對最終使用者使用或向最終使用者銷售。

【0214】 182.如實施例112至181中任一例之方法或乾燥摻合製劑，其中乾燥摻合製劑進一步包含：

a)白胺酸胺基酸實體，

b)精胺酸胺基酸實體，及/或

c)麩醯胺酸胺基酸實體。

【0215】 183.如實施例112至171中任一例之方法或乾燥摻合製劑，其中乾燥摻合製劑進一步包含：

a)白胺酸胺基酸實體，

b)精胺酸胺基酸實體，

c)麩醯胺酸胺基酸實體，

d)瓜胺酸胺基酸實體，

e)絲胺酸胺基酸實體，

f)纈胺酸胺基酸實體，

g)組胺酸胺基酸實體，及

h)離胺酸胺基酸實體。

【0216】 184.如實施例116至182中任一例之方法或乾燥摻合製劑，其中乾燥摻合製劑進一步包含：

a)白胺酸胺基酸實體，

b)精胺酸胺基酸實體，

c)麩醯胺酸胺基酸實體，

d)瓜胺酸胺基酸實體，

e)絲胺酸胺基酸實體，

f)纈胺酸胺基酸實體，

g)組胺酸胺基酸實體，及

h)離胺酸胺基酸實體，及

其中吸附劑為SiO_2，例如中孔及/或膠態SiO_2，例如Aerosil 300 SiO_2或實質上等效的SiO_2。

【0217】 185.如實施例112至182中任一例之方法或乾燥摻合製劑，其中乾燥摻合製劑進一步包含：

a)白胺酸胺基酸實體，

b)精胺酸胺基酸實體，

c)麩醯胺酸胺基酸實體，

d)異白胺酸胺基酸實體，及

e)絲胺酸胺基酸實體。

【0218】 186.如實施例116至182中任一例之方法或乾燥摻合製劑，其中乾燥摻合製劑進一步包含：

a)白胺酸胺基酸實體，

b)精胺酸胺基酸實體，

c)麩醯胺酸胺基酸實體，

d)異白胺酸胺基酸實體，及

e)絲胺酸胺基酸實體，及

其中吸附劑為SiO_2，例如中孔及/或膠態SiO_2，例如Aerosil 300 SiO_2或實質上等效的SiO_2。

【0219】 187. 一種乾燥摻合製劑，其藉由如實施例112至137或142至186中任一例之方法製備。

【0220】 188. 一種經預處理之NAC製劑，其藉由如實施例127、

130或131中任一例之方法製備。

【0221】 189. 一種經預處理之CAR製劑，其藉由如實施例128或129之方法製備。

【0222】 190. 一種單次劑量水性組合物(例如水性懸浮液)，其包含：

包含一或多種胺基酸及濕潤劑之製劑，其中視情況，製劑為如實施例13、14、27至67及100至111中任一例之乾燥摻合製劑；及

一定體積之水，

其中單次劑量水性組合物包含每劑量至少8公克胺基酸的胺基酸總劑量。

【0223】 191.如實施例190之單次劑量水性組合物，其中胺基酸總劑量不超過每劑量28公克胺基酸，例如胺基酸總劑量為每劑量8-10、10-15、15-20、20-25或25-28公克胺基酸。

【0224】 192.如實施例190或191之單次劑量水性組合物，其中胺基酸總濃度為至少1.4 g/oz，視情況其中水之體積為6 oz。

【0225】 193.如實施例190至192中任一例之單次劑量水性組合物，其中胺基酸總濃度不超過5 g/oz，例如其中胺基酸總濃度為1.4-2、2-3、3-4或4-5 g/oz。

【0226】 194.如實施例190或191之單次劑量水性組合物，其中胺基酸總濃度為至少2 g/oz，視情況其中水之體積為4 oz。

【0227】 195.如實施例190、191或194之單次劑量水性組合物，其中胺基酸總濃度不超過7 g/oz，例如其中胺基酸總濃度為2-3、3-4、4-5、5-6或6-7 g/oz。

【0228】 196.如實施例190或191之單次劑量水性組合物，其中胺基酸總濃度為至少5.5 g/oz，視情況其中水之體積為2 oz。

【0229】 197.如實施例190、191或196之單次劑量水性組合物，其中胺基酸總濃度不超過14 g/oz，例如其中胺基酸總濃度為5.5-6、6-8、8-10、10-12或12-14 g/oz。

【0230】 198. 一種單次劑量水性組合物(例如水性懸浮液)，其包含：

包含一或多種胺基酸及濕潤劑之製劑，其中視情況，製劑為如實施例13、14、27至67及100至111中任一例之乾燥摻合製劑；及

一定體積之水，

其中單次劑量水性組合物包含每劑量至少1公克疏水性胺基酸的疏水性胺基酸(例如白胺酸(L)-胺基酸實體、異白胺酸(I)-胺基酸實體、纈胺酸(V)-胺基酸實體、苯丙胺酸(F)-胺基酸實體及色胺酸(W)-胺基酸實體)總劑量。

【0231】 199.如實施例198之單次劑量水性組合物，其中疏水性胺基酸總劑量不超過每劑量15公克胺基酸，例如其中疏水性胺基酸總劑量為每劑量1-3、3-5、5-7、7-9、9-11、11-13或13-15公克胺基酸。

【0232】 200.如實施例198或199之單次劑量水性組合物，其中疏水性胺基酸總濃度為至少0.2 g/oz，視情況其中水之體積為6 oz。

【0233】 201.如實施例198至200中任一例之單次劑量水性組合物，其中胺基酸總濃度不超過2.5 g/oz，例如其中胺基酸總濃度為0.2-1、1-1.5、1.5-2或2-2.5 g/oz。

【0234】 202.如實施例198或199之單次劑量水性組合物，其中疏水

性胺基酸總濃度為至少0.3 g/oz，視情況其中水之體積為4 oz。

【0235】 203.如實施例198、199或202之單次劑量水性組合物，其中疏水性胺基酸總濃度不超過4 g/oz，例如其中疏水性胺基酸總濃度為0.3-1、1-2、2-3或3-4 g/oz。

【0236】 204.如實施例198或199之單次劑量水性組合物，其中疏水性胺基酸總濃度為至少0.6 g/oz，視情況其中水之體積為2 oz。

【0237】 205.如實施例198、199或204之單次劑量水性組合物，其中疏水性胺基酸總濃度不超過7.5 g/oz，例如其中疏水性胺基酸總濃度為2-3、3-4、4-5、5-6、6-7或7-7.5 g/oz。

【圖式簡單說明】

【0238】 本專利或申請案檔案含有至少一張彩製圖。在請求且支付必要費用後，專利局將提供具有彩色圖式之本專利或專利申請公開案之複本。

圖1A-1F展示濕潤劑對胺基酸實體於包含例示性乾燥摻合製劑1 (包含活性部分)之水性懸浮液中之分散性的作用。**圖1A**展示緊接在振盪之後(第一圖)、振盪之後保持5分鐘(第二圖)、再懸浮之後(第三圖)或在再懸浮後保持5分鐘(第四圖)包含單次劑量之無濕潤劑之例示性乾燥摻合製劑1的水性懸浮液。**圖1B**展示緊接在振盪之後(第一圖)、振盪之後保持一小時(第二圖)及再懸浮(開始振盪後一小時進行)之後保持5分鐘(第三圖)包含單次劑量之具有60 mg濕潤劑卵磷脂(Alcolec 40P)之例示性乾燥摻合製劑1的水性懸浮液。**圖1C**展示緊接在振盪之後(第一圖)、振盪之後保持5分鐘(第二圖)、再懸浮之後(第三圖)或再懸浮之後保持5分鐘(第四圖)包含單次劑量之具有100 mg濕潤劑泊洛沙姆331之例示性乾燥摻合製劑1的水性懸

浮液。**圖1D**展示滴定分析，其中使濕潤劑卵磷脂(類脂S20)之0 mg至60 mg的增大濃度包括在例示性乾燥摻合製劑1之單次劑量水性懸浮液中。緊接著振盪(左上圖)、振盪後保持5分鐘(左下方)、在再懸浮之後(右上圖)及再懸浮後保持5分鐘(右下圖)，在視覺上評估胺基酸實體之分散性及起泡情況。**圖1E**展示使60 mg濕潤劑卵磷脂(Alcolec 40P)包括在分散於不同體積(0.33、0.5、1或2盎司)之水中之例示性乾燥摻合製劑中的作用。開始振盪之後(上圖)、振盪之後保持6分鐘(中間圖)及再懸浮後保持5分鐘(下圖)，在視覺上評估胺基酸實體之分散性及起泡情況。**圖1F**展示包含無濕潤劑之例示性乾燥摻合製劑1之對照水性懸浮液(左邊兩個管)及包含具有60 mg濕潤劑卵磷脂(Alcolec 40P)之例示性乾燥摻合製劑1之水性懸浮液(右管)的視覺劑量遞送測試(易於自製備容器傾出之材料之量)。

圖2A-2C展示濕潤劑對胺基酸實體於包含例示性乾燥摻合製劑2 (包含活性部分)之水性懸浮液中之分散性的作用。**圖2A**展示緊接著振盪(上圖)或振盪及再懸浮之後保持6分鐘(下圖)，胺基酸實體於無濕潤劑之不同體積之對照水性懸浮液中之分散性(將1次劑量胺基酸實體添加至4 oz、2 oz、1 oz或0.5 oz水中)。**圖2B**展示緊接著振盪(上圖)或振盪及再懸浮之後保持5分鐘(下圖)，在每劑量不同懸浮液體積(4、2、1或0.5盎司)下，胺基酸實體於具有60 mg卵磷脂(Alcolec 40P)濕潤劑之水性懸浮液中之分散性。**圖2C**展示開始振盪後(左上)、振盪後保持5分鐘(左下)、再懸浮後(右上)及再懸浮之後保持5分鐘(右下)，在單次劑量之用於構成水性懸浮液之例示性乾燥摻合製劑2中，濃度漸增(自20 mg至100 mg)之濕潤劑卵磷脂(Alcolec 40P)之滴定分析。

圖3A-3E展示濕潤劑對胺基酸實體於包含例示性乾燥摻合製劑3 (包

含活性部分)之水性懸浮液中之分散性的作用。**圖3A**展示緊接著構成(左上)、構成之後保持5分鐘(右上)、再懸浮之後保持5分鐘(其在構成之後保持5分鐘進行) (左下)及構成之後保持1小時(右下)，濕潤劑卵磷脂(Alcolec 40P)或泊洛沙姆331對胺基酸實體之分散性的作用。**圖3B**展示緊接在振盪之後(上圖)及再懸浮之後保持5分鐘(其在振盪之後保持進行5分鐘) (下圖)，濕潤劑卵磷脂(Alcolec 40P)對包含例示性乾燥摻合製劑3之每劑量不同水性懸浮液體積(0.5-2盎司)的作用。**圖3C**展示開始振盪後(左上)、再懸浮後(右上)、振盪後保持5分鐘(左下)及再懸浮之後保持5分鐘(右下)，在構成製備水性懸浮液之單次劑量之乾燥摻合製劑中包括40 mg至100 mg之濃度漸增之濕潤劑的卵磷脂(Alcolec 40P)之滴定分析。**圖3D**展示開始振盪後(左上)、再懸浮後(右上)、振盪後保持5分鐘(左下)及再懸浮之後保持5分鐘(右下)，在用於構成含單次劑量之乾燥摻合製劑3之水性懸浮液之水中包括50 mg至200 mg之濃度漸增之濕潤劑的泊洛沙姆331之滴定分析。**圖3E**展示開始振盪後(左上)、再懸浮後(右上)、振盪後保持5分鐘(左下)及再懸浮之後保持5分鐘(右下)，在用於構成水性懸浮液3之單次劑量之乾燥摻合製劑3中包括60 mg至150 mg之濕潤劑之濃度漸增的卵磷脂(類脂20S)(亦稱為類脂S20)之滴定分析。

圖4A-4B展示SiO_2塗層對NAC顆粒之作用。**圖4A**展示在混合兩種組分之製程期間多個時間點(混合前、30秒、5分鐘及10分鐘)處的包含NAC及SiO_2之組合物。振盪10分鐘之後，獲得NAC及SiO_2之充分摻合的混合物。**圖4B**展示混合之後用SiO_2塗佈之NAC顆粒之顯微鏡影像。

【實施方式】

【0239】

相關申請案之交叉參考

本申請案根據35 U.S.C. § 119(e)主張美國臨時專利申請案序列號62/913,515及62/913,524之優先權，該等申請案之揭示內容出於所有目的以其全文引用之方式併入本文中。

【0240】 本發明部分地係針對改善胺基酸，例如疏水性胺基酸於水性懸浮液中之分散性的方法，其包含提供包含胺基酸(例如疏水性胺基酸)之乾燥摻合製劑及濕潤劑，且合併乾燥摻合製劑、濕潤劑及水以形成達至懸浮液均勻性標準的水性懸浮液。本發明進一步部分地針對以下方法：製造、製備或調配水性懸浮液；減少包含疏水性胺基酸之水性懸浮液起泡；及增大胺基酸(例如疏水性胺基酸)於水性懸浮液中之溶解率，該等方法包含提供包含胺基酸(例如疏水性胺基酸)之乾燥摻合製劑及濕潤劑，及合併乾燥摻合製劑、濕潤劑及水以形成達至懸浮液均勻性標準的水性懸浮液。本發明進一步部分地針對製備具有經改善之疏水性胺基酸分散性的乾燥摻合製劑之方法，其包含提供包含至少一種疏水性胺基酸實體之乾燥摻合製劑及濕潤劑。本發明進一步部分地針對藉由本文所述之方法製備、改質或評估之水性懸浮液及乾燥摻合製劑(例如PGDBP)。以下詳細描述表徵本發明之此等態樣。

【0241】 儘管不受理論束縛，但若干種胺基酸能夠在典型製備及儲存條件(包括在乾燥混合物中)下彼此反應。此不穩定性會縮短胺基酸混合物之存放期且降低價值。除其他之外，本發明提供改善胺基酸於混合物中之穩定性且降低胺基酸於混合物中之反應性的技術及組合物。

【0242】 本發明進一步部分地針對一種使NAC在乙醯基受體(例如CAR)存在之情況下在乾燥摻合製劑中穩定化之方法，該方法包含在減少

NAC乙醯化之條件下形成乾燥摻合製劑。該等條件包括但不限於：存在吸附劑；將乾燥摻合製劑中之水(例如游離的未吸附之水(例如能夠使NAC反應或促進NAC反應))濃度維持在低於5%或低於2% (w/w)；提供呈相對於乙醯基受體(例如CAR)之游離鹼形式吸濕性降低之形式(例如晶體多晶型物或替代鹽形式)的乙醯基受體(例如CAR)；及/或提供呈例如相對於胺基酸實體之游離鹼形式吸濕性降低之形式(例如多晶型物)的另一組分(例如胺基酸實體)。不希望受理論所束縛，認為水之存在例如利用乙醯基受體(例如CAR)促進NAC之去乙醯化。減少乾燥摻合製劑中NAC與水，及例如因此乙醯基受體(例如CAR)之相互作用可改善下游應用中NAC之穩定性及乾燥摻合製劑之效用，例如作為醫藥級乾燥摻合製劑(PGDBP)。本發明進一步提供使用本文所述之方法產生之乾燥摻合製劑。本發明進一步提供藉由使NAC或乙醯基受體(例如CAR)與吸附劑接觸來預處理NAC及/或乙醯基受體(例如CAR)之方法以及藉由其產生之經預處理之NAC及/或乙醯基受體(例如CAR)。不希望受理論所束縛，認為已用吸附劑預處理之NAC及/或乙醯基受體(例如CAR)可具有增大之穩定性，且在多種下游應用中，例如在產生包含複數種胺基酸實體之乾燥摻合製劑中適用作更穩定的組分。

【0243】

定義

除非另外規定，否則申請專利範圍及說明書中所用之術語定義如下。

【0244】 必須指出，除非上下文另外明確指示，否則如本說明書及隨附申請專利範圍中所用之單數形式「一(a)」、「一(an)」及「該」包括複

數個指示物。

【0245】 如本文所用，術語「吸附劑」係指以下任何化合物：i)具有足以吸附本文所述之乾燥摻合製劑中之水的吸濕性及表面積；ii)實質上不與本文所述之胺基酸實體反應(例如不與胺基酸實體反應，或不以醫藥學上可接受的或適用於食品之含量反應)；及iii)對於哺乳動物個體，例如人類個體經口食用為醫藥學上可接受的。在一些實施例中，吸附劑通常視為係經口食用安全(GRAS)的。在一些實施例中，吸附劑為無機的，例如不包含C-H或C-N共價鍵，例如矽酸鹽、氧化物、碳酸鹽、氧化鋁或滑石)。在一些實施例中，吸附劑為有機的；有機吸附劑為包含一或多種聚合物之吸附劑，該一或多種聚合物包含複數個C-H鍵(例如聚卡波非(polycarbophil)或纖維素)。吸附劑可包括除濕劑或吸濕化合物。吸附劑包括但不限於SiO_2、三矽酸鎂、矽酸鎂、矽酸鈣、滑石、碳酸鎂、氧化鎂、聚卡波非鈣、硫酸鈣、氯化鈣、矽酸鋁、氧化鋁、矽酸鎂鋁、矽酸鈉鋁、纖維素(例如微晶纖維素)、羧甲基纖維素鈉及羧甲基纖維素鈣。

【0246】 如本文所用，術語「胺基酸實體」係指呈游離形式或鹽形式(或兩者)之左(L)-胺基酸、小於20個胺基酸殘基之肽(例如寡肽，例如二肽或三肽)中之L-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(參見例如表1)。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胺基酸之衍生物、胺基酸之前驅體、胺基酸之代謝物或胺基酸之鹽形式。胺基酸實體不包括天然存在之具有超過20個胺基酸殘基之多肽或蛋白質，無論完全或經改質形式，例如水解形式。

【0247】 胺基酸之鹽包括任何可攝取的鹽。對於醫藥組合物，存在於組合物(例如活性部分)中之胺基酸之鹽形式應為醫藥學上可接受之鹽。

在具體實例中，鹽形式為胺基酸之鹽酸(HCl)鹽形式。

【0248】 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。

表1.包括本文所述之組合物之胺基酸、前驅體、代謝物及衍生物之胺基酸實體.

	例示性 胺基酸	前驅體	代謝物	衍生物
白胺酸	L-白胺酸	側氧基-白胺酸	HMB (β-羥基-β-甲基丁酸酯)；側氧基-白胺酸；異戊醯基-CoA	N-乙醯基-白胺酸
精胺酸	L-精胺酸	精胺基丁二酸酯；天冬胺酸；麩胺酸	胍丁胺； 肌酸	N-乙醯基-精胺酸
麩醯胺酸	L-麩醯胺酸	麩胺酸	麩胺酸	N-乙醯基-麩醯胺酸
NAC	N-乙醯半胱胺酸	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	胱胺酸； 半胱胺
瓜胺酸	L-瓜胺酸	N-羥基-精胺酸	精胺基丁二酸酯、 氧化氮	
肉鹼	L-肉鹼	6-N-三甲基離胺酸；N6-三甲基-3-OH-離胺酸		乙醯基-L-肉鹼(ALCAR)；苯丙酮基-L-肉鹼(PLCAR)；L-肉鹼L-酒石酸酯
絲胺酸	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	
異白胺酸	L-異白胺酸	2-側氧基-戊酸酯	異丁醯基-CoA	N-乙醯基-異白胺酸
組胺酸	L-組胺酸	組胺醇；組胺醛； 核糖-5-磷酸酯	肌肽；組織胺；尿刊酸酯	N-乙醯基-組胺酸
離胺酸	L-離胺酸	二胺基庚二酸	三甲基離胺酸；酵母	N-乙醯基-離胺

		酯；天冬胺酸	胺酸	酸
甘胺酸	L-甘胺酸	絲胺酸、肌胺酸、甜菜鹼、二甲基甘胺酸、	麩胱甘肽、絲胺酸、肌酸	
異白胺酸	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	N-乙醯基-異白胺酸
鳥胺酸	L-鳥胺酸	L-精胺酸、甘胺酸	瓜胺酸	
天冬胺酸	L-天冬胺酸	反丁烯二酸酯	腺苷醯琥珀酸	
蘇胺酸	L-蘇胺酸	高絲胺酸；O-磷酸高絲胺酸	側氧基丁酸酯	N-乙醯基-蘇胺酸

【0249】「約」及「大約」一般應意謂鑒於量測值之性質或精確度，所量測之量之可接受誤差程度。例示性誤差程度在既定值或值範圍之15百分比(%)內，通常在10%內，且更通常在5%內。

【0250】「胺基酸」係指具有胺基(-NH_2)、羧酸基(-C(=O)OH)及經由中央碳原子鍵結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、非蛋白型及非天然胺基酸。

【0251】如本文所用，術語「活性部分」意謂兩種或更多種胺基酸實體之呈聚集物形式之組合，該兩種或更多種胺基酸實體能夠具有如本文所述之生物學或治療作用，例如對紅血球功能、轉化或合成；血色素功能、轉化或合成；或血管功能之作用。舉例而言，活性部分可使罹患疾病或病症之個體中之代謝功能異常再平衡。本發明之活性部分可含有其他生物活性成分。在一些實例中，活性部分包含四種或更多種胺基酸實體之既定組合，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，如下文中詳細闡述。

【0252】個別胺基酸實體以各種量或比率存在於組合物(例如活性部

分)中，該等量或比率可呈現為以重量(例如公克)計之量、以胺基酸實體彼此之重量計之比率、以莫耳計之量、以組合物之重量%計之量、以組合物之莫耳%計之量、熱量含量、對組合物之熱量貢獻百分比等。通常，本發明將提供劑型中胺基酸實體之公克數、相對於組合物之重量之胺基酸實體之重量百分比，亦即存在於組合物中之所有胺基酸實體及任何其他生物活性成分之重量，或比率。在一些實施例中，組合物(例如活性部分)以醫藥學上可接受之製劑(例如醫藥產品)形式提供。

【0253】 如本文所用，「水性懸浮液」係指包含水及複數種組分，例如胺基酸，例如疏水性胺基酸之混合物，其中至少一種組分不完全溶解於混合物中。在一些實施例中，水性懸浮液包含至少一種組分，其實質上，例如完全溶解於混合物中。在一些實施例中，水性懸浮液包含乾燥摻合製劑(例如PGDBP)之組分中之一種、兩種、三種、四種、五種、六種或更多(例如所有種)及水。

【0254】 如本文所用之術語「有效量」意謂本發明之組合物，特定言之本發明之醫藥組合物中本發明之活性劑的量，其足以減少症狀及/或改善所治療之病況(例如提供所需臨床反應)。用於組合物中之活性劑之有效量將隨所治療之特定病況、病況嚴重程度、治療持續時間、並行療法性質、所使用之特定活性劑、特定醫藥學上可接受之賦形劑及/或所利用之載劑以及與主治醫師之知識及專門知識類似的因素而變化。

【0255】 如本文所用，「疏水性胺基酸實體」係指包含主要非極性側鏈之胺基酸實體。在一些實施例中，疏水性胺基酸實體包含典型胺基酸中之一者。在一些實施例中，疏水性胺基酸實體包含非典型胺基酸。在一些實施例中，疏水性胺基酸實體包含分支鏈胺基酸實體(BCAA)。疏水性

胺基酸實體包括但不限於白胺酸胺基酸實體、異白胺酸胺基酸實體、纈胺酸胺基酸實體、色胺酸胺基酸實體及苯丙胺酸胺基酸實體。

【0256】 本文所述之「醫藥組合物」包含至少一個「活性部分」及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。在一些實施例中，醫藥組合物用作治療劑。無需符合醫藥學標準(GMP；醫藥級組分)的其他組合物可用作營養製劑、醫療食品或用作補充劑，此等稱為「消費者健康組合物」。

【0257】 如本文所用，術語「醫藥學上可接受」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而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，與合理的益處/風險比相匹配之胺基酸、材料、賦形劑、組合物及/或劑型。

【0258】 在一具體實施例中，「醫藥學上可接受」意謂一種標準，其由醫藥行業或由管控醫藥行業之機構或實體(例如政府或商業機構或實體)使用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(FDA)、歐洲藥物管理局(EMA)、瑞士藥物管理局、中國食品與藥物管理局(CFDA)或日本醫藥品及醫療裝置管理局(PMDA)。

【0259】 術語「醫藥學上可接受之賦形劑」係指醫藥調配物中除活性劑以外的成分，其為生理學上相容的。醫藥學上可接受之賦形劑可包括但不限於緩衝劑、甜味劑、分散增強劑、調味劑、苦味遮蔽劑、天然染色

劑、人造染色劑、穩定劑、溶劑或防腐劑。在一具體實施例中，醫藥學上可接受之賦形劑包括檸檬酸或卵磷脂中之一者或兩者。

【0260】 如本文所用，術語「非胺基酸實體蛋白質組分」係指肽(例如多肽或寡肽)、其片段或經降解之肽。例示性非胺基酸實體蛋白質組分包括但不限於乳清蛋白質、卵白蛋白質、大豆蛋白質、酪蛋白質、大麻蛋白質、豌豆蛋白質、糙米蛋白質或其片段或經降解之肽中之一或多者。

【0261】 如本文所用，術語「非蛋白質組分」係指組合物中除蛋白質組分以外的任何組分。例示性非蛋白質組分可包括但不限於醣(例如單醣(例如右旋糖、葡萄糖或果糖)、雙醣、寡醣或多醣)；脂質(例如含硫脂質(例如α-類脂酸)、長鏈三酸甘油酯、ω3脂肪酸(例如EPA、DHA、STA、DPA或ALA)、ω6脂肪酸(GLA、DGLA或LA)、中長鏈三酸甘油酯或中長鏈脂肪酸)；維生素(例如維生素A、維生素E、維生素C、維生素D、維生素B6、維生素B12、生物素、葉酸或泛酸)；礦物質(鋅、硒、鐵、銅、磷、鉀、錳、鉻、鈣或鎂)；或固醇(例如膽固醇)。

【0262】 若組合物、調配物或產品提供所需臨床作用，則其為「治療劑」。所需臨床作用可由減輕疾病進展及/或緩解疾病之一或多種症狀證實。

【0263】 「單位劑量(unit dose/unit dosage)」包含符合以下條件之藥品：呈市售以供使用之形式、具有活性及非活性組分(賦形劑)之特定混合物、在特定組態(例如膠囊殼)中及分配成特定劑量(例如在多個棒狀包裝中)。

【0264】 如本文所用，術語血色素異常(例如鐮狀細胞疾病)或地中海型貧血之「治療(treat/treating/treatment)」係指改善血色素異常或地中

海型貧血(例如減緩、遏制或減少血色素異常或地中海型貧血或其至少一種臨床症狀之發展)；緩解或改善至少一種身體參數，包括患者可能不能辨別之參數；及/或預防或延緩血色素異常(例如鐮狀細胞疾病)或地中海型貧血之發作或發展或進展。

【0265】 如本文中在摻合之情形下所使用，「時間足夠」或「足夠時間」意謂足以實現摻合物及組合物均勻性而不生成雜質或誘導非均質性之時間。

【0266】 本文所述之乾燥摻合製劑，例如PGDBP可調配為「醫藥組合物」。如本文所述之醫藥組合物包含至少一種胺基酸實體，例如活性部分，及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。在一些實施例中，醫藥組合物用作治療劑或醫療食品。在一些實施例中，醫藥組合物用作營養製劑或用作補充劑。

【0267】 如本文所用，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而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，與合理的益處/風險比相匹配之胺基酸、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，例如美國藥典(United States Pharmacopeia；USP)、國家處方集(NF)、英國藥典(British Pharmacopeia；BP)、歐洲藥典(European Pharmacopeia；EP)或日本藥典(Japanese Pharmacopeia；JP)之專論的規格。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%純的。

【0268】 如本文所用，乾燥摻合製劑意謂實質上缺乏水之複數種胺基酸實體之組合。在一些實施例中，乾燥摻合製劑為粉末。在一些實施例

中，以重量計，乾燥摻合製劑包含少於或等於10、9、8、7、6、5、4、3、2或1%的水。在一些實施例中，乾燥摻合製劑包含至少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。

【0269】 如本文所用，醫藥級乾燥摻合製劑(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乾燥摻合製劑。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/或經口投與組分。在一些實施例中，PGDBP符合之參考標準為組合物均勻性。

【0270】 如本文所用，組合物均勻性係關於組合(例如乾燥摻合製劑，例如PGDBP)之組分之均質性標準，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，若組合中取樣點處組分(例如醫藥級胺基酸實體、賦形劑或經口投與組分)之量與參考值相差少於預定量，則組合符合組合物均勻性(例如摻合物均勻性)標準。在一些實施例中，參考值為組合中第二取樣點處組分之量。在一些實施例中，參考值為存在於組合(例如乾燥摻合製劑，例如PGDBP)中之組分(例如醫藥級胺基酸實體、賦形劑或經口投與組分)之量。

【0271】 在一些實施例中，其中組合(例如乾燥摻合製劑，例如PGDBP)分成各部分，若部分中之組分(例如醫藥級胺基酸實體、賦形劑或經口投與組分)之量與參考值相差少於預定量，則組合之該等部分符合組合物均勻性(例如部分均勻性)標準。在一些實施例中，參考值為第二部分中之組分之量。在一些實施例中，參考值包含N個額外部分中之組分之量，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(例如乾燥摻合製劑，例如PGDBP)中之組分(例如醫藥級胺基酸實體、賦形劑或經口投與組分)之量。量可為絕對值(例如質量或重量)或相對值(例如總組分之百分比)。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相差少於10%)。

【0272】 如本文所用，分份意謂將所有或一部分乾燥摻合製劑(例如PGDBP)分成用於向患者或個體投與之部分。由分份形成之部分可在藥囊、小瓶或其他容器(例如棒狀包裝)中提供。在一個實施例中，由分份形成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(例如棒狀包裝可包含一半的單位劑量，使得兩個棒狀包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)藉由分份分成各部分。在一些實施例中，由分份生成之部分亦符合參考標準。

【0273】 如本文所用，「實質上等效」係指兩種不同化合物，例如兩種濕潤劑或兩種吸附劑之功能及結構類似性。若兩種化合物最低限度地包含不同結構及/或組分部分，且在相關功能性分析中類似地表現，則其為實質上等效的。舉例而言，兩種實質上等效的濕潤劑可能均為卵磷脂，其在包括在本文所述之水性懸浮液中時使懸浮液在體積X及濃度Y下達至懸浮液均勻性標準，且結構上不同之處僅在於一種卵磷脂具有20%的磷脂醯膽鹼，且另一種具有21%的磷脂醯膽鹼。

【0274】 如本文所用，懸浮液均勻性係指一或多種組分分佈在水性懸浮液，例如包含乾燥摻合製劑(例如PGDBP)及水之水性懸浮液中之均質

性的標準。在一些實施例中，當水性懸浮液中第一取樣點處組分(例如醫藥級胺基酸實體)之量與參考值相差不超過預定量時，符合懸浮液均勻性標準。量可為絕對值，例如公克數，或相對值，例如重量/重量(例如Y g取樣點中之X g組分)。量可任意值，如在比較吸光度值與吸光度值之情況下或在曲線(例如光譜)之統計比較中。在一些實施例中，獲取懸浮液均勻性之值包含藉由獲取組合中第一取樣點處組分之量的值且將其與參考值進行比較來評估懸浮液均勻性標準。在一些實施例中，參考值為水性懸浮液中第二取樣點處組分之量。在一些實施例中，參考值為存在於水性懸浮液或乾燥摻合製劑，例如構成為水性懸浮液之PGDBP中之組分(例如醫藥級胺基酸實體(例如疏水性胺基酸實體)、賦形劑或經口投與組分)之量。

【0275】 在一些實施例中，參考值為組合中第二取樣點處組分之量。在一些實施例中，參考值為存在於組合(例如乾燥摻合製劑，例如PGDBP)中之組分(例如醫藥級胺基酸實體、賦形劑或經口投與組分)之量。

【0276】 如本文所用，「濕潤劑」係指改善第二化合物(例如疏水性胺基酸實體)於水中之分散及/或溶解的任何化合物，其中第二化合物包含主要非極性部分。在一些實施例中，濕潤劑為兩性化合物。在一些實施例中，濕潤劑包含一或多條脂質鏈。在一些實施例中，濕潤劑之HLB值為2-3或8-9。濕潤劑包括但不限於卵磷脂及泊洛沙姆。

【0277】

使用濕潤劑及含有其之組合物的方法

在一些實施例中，可製備如本文所述之乾燥摻合製劑以例如藉由使濕潤劑包括在乾燥摻合製劑及/或水性懸浮液中來改善胺基酸於水性懸浮

液中之分散性。本發明部分地係針對改善胺基酸，例如疏水性胺基酸於水性懸浮液中之分散性的方法，其包含提供包含胺基酸(例如疏水性胺基酸)之乾燥摻合製劑及濕潤劑，且合併乾燥摻合製劑、濕潤劑及水以形成達至懸浮液均勻性標準的水性懸浮液。在使得NAC在乾燥摻合製劑中之去乙醯化與例如如本文所述之參考混合物中之去乙醯化相比有所減少的條件下亦可形成此類乾燥摻合製劑。不希望受理論所束縛，使適合濕潤劑包括在包含乾燥摻合製劑之水性懸浮液中可改善乾燥摻合製劑之一或多種胺基酸之分散及/或溶解。包括適合濕潤劑可更均質地使一或多種胺基酸(例如一或多種疏水性胺基酸)分佈在水性懸浮液中，且相應地改善水性懸浮液之口感、味道、外觀、製備時間(例如構成時間)或劑量遞送中之一或多者。包括適合濕潤劑可減小為達至該等改善或達至懸浮液均勻性標準所需之水的體積。本發明進一步部分地針對以下方法：製造、製備或調配水性懸浮液；減少包含疏水性胺基酸之水性懸浮液起泡；及增大胺基酸(例如疏水性胺基酸)於水性懸浮液中之溶解率，該等方法包含提供包含胺基酸(例如疏水性胺基酸)之乾燥摻合製劑及濕潤劑，及合併乾燥摻合製劑、濕潤劑及水以形成達至懸浮液均勻性標準的水性懸浮液。本發明進一步部分地針對製備具有經改善之疏水性胺基酸分散性的乾燥摻合製劑之方法，其包含提供包含至少一種疏水性胺基酸實體之乾燥摻合製劑及濕潤劑。

【0278】 在一些實施例中，本發明之方法包含提供包含至少一種疏水性胺基酸實體之乾燥摻合製劑及濕潤劑。在一些實施例中，提供乾燥摻合製劑包含例如藉由本文所述之步驟或方法產生乾燥摻合製劑。在一些實施例中，提供乾燥摻合製劑包含獲取，例如購買乾燥摻合製劑。在一些實施例中，提供乾燥摻合製劑及濕潤劑包含提供包含濕潤劑之乾燥摻合製

劑。在一些實施例中，提供乾燥摻合製劑及濕潤劑包含提供乾燥摻合製劑及提供與乾燥摻合製劑分離的濕潤劑。

【0279】 在一些實施例中，本發明之方法包含使乾燥摻合製劑、濕潤劑及水合併以形成達至懸浮液均勻性標準的水性懸浮液。在一些實施例中，合併包含在單個步驟中(例如同時)合併乾燥摻合製劑、濕潤劑及水。

【0280】 在一些實施例中，合併(例如構成)包含複數個步驟，其包含在第一步驟中合併複數種水性懸浮液之組分，且隨後在後續步驟中添加於一或多種殘留組分中。在一些實施例中，合併(例如構成)包含：合併乾燥摻合製劑與濕潤劑以形成第一混合物，且合併第一混合物與水以形成水性懸浮液。在一些實施例中，合併(例如構成)包含：合併乾燥摻合製劑與水以形成第一混合物，及合併第一混合物與濕潤劑以形成水性懸浮液。在一些實施例中，合併(例如構成)包含：合併水與濕潤劑以形成第一混合物，且合併第一混合物與乾燥摻合製劑以形成水性懸浮液。舉例而言，在室溫及正常壓力下為液體的濕潤劑可首先與水合併以形成第一混合物，且第一混合物可隨後與乾燥摻合製劑合併以形成水性懸浮液。在一些實施例中，在室溫及正常壓力下為液體的濕潤劑可例如藉由噴霧或濕式造粒與乾燥摻合製劑合併以形成第一混合物，且第一混合物可隨後與水合併以形成水性懸浮液。作為另一實例，在室溫及正常壓力下為固體(例如粉末)的濕潤劑可首先與乾燥摻合製劑合併以形成第一混合物，且第一混合物可隨後與水合併以形成水性懸浮液。在一些實施例中，在室溫及正常壓力下為固體(例如粉末)的濕潤劑可與水合併以形成第一混合物，且第一混合物可隨後與乾燥摻合製劑合併以形成水性懸浮液。

【0281】 在一些實施例中，合併包含振盪或倒轉乾燥摻合製劑、濕

潤劑及水(例如在容器，例如廣口瓶中)。在一些實施例中，合併包含採用摻合條件，例如本文所述之摻合條件。在一些實施例中，振盪或倒轉乾燥摻合製劑、濕潤劑及水之持續時間為至少10、20、30、40、50或60秒、或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55或60分鐘(及視情況不超過120、100、80、60、40、30或15分鐘、或60、50、40或30秒)。在一些實施例中，使乾燥摻合製劑、濕潤劑及水經歷摻合條件之持續時間為至少10、20、30、40、50或60秒、或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55或60分鐘(及視情況不超過120、100、80、60、40、30或15分鐘、或60、50、40或30秒)。在一些實施例中，繼續振盪或倒轉乾燥摻合製劑、濕潤劑及水直至水性懸浮液例如藉由目視檢查呈現為均勻的。在一些實施例中，繼續使乾燥摻合製劑、濕潤劑及水經歷摻合條件直至水性懸浮液例如藉由目視檢查呈現為均勻的。在一些實施例中，呈現為均勻的(例如藉由目視檢查)包含不存在或實質上不存在漂浮在懸浮液中或黏著在容器側之未分散/未經溶解材料之可見凝塊。在一些實施例中，繼續振盪或倒轉乾燥摻合製劑、濕潤劑及水直至水性懸浮液達至懸浮液均勻性標準。在一些實施例中，繼續使乾燥摻合製劑、濕潤劑及水經歷摻合條件直至水性懸浮液達至懸浮液均勻性標準。

【0282】 在一些實施例中，合併乾燥摻合製劑、濕潤劑及水產生在懸浮液頂部上具有泡沫層之水性懸浮液。不希望受理論所束縛，認為該泡沫層可由水性懸浮液之一或多種組分，例如乾燥摻合製劑(例如一或多種疏水性胺基酸實體)及/或濕潤劑之低效分散/溶解產生。水性懸浮液頂部上之泡沫層可例如因對口感、味道、外觀、製備時間(例如構成時間)、懸浮

液均勻性或劑量遞送中之一或多者具有不利作用而降低水性懸浮液之效用。較小泡沫層及/或尺寸更快速地減小的泡沫層可起因於使用本文所述之方法及/或組合物，例如使適當的濕潤劑包括在水性懸浮液中。在一些實施例中，合併乾燥摻合製劑、濕潤劑及水不形成泡沫層，或形成比合併乾燥摻合製劑及水而無濕潤劑時形成的泡沫層更小或更快速地減小的泡沫層。

【0283】 在一些實施例中，振盪或倒轉乾燥摻合製劑、濕潤劑及水或使乾燥摻合製劑、濕潤劑及水經歷摻合條件稱為構成，例如使該等成分構成為水性懸浮液。在一些實施例中，合併包含在構成之後保持水性懸浮液。保持在此上下文中係指使水性懸浮液靜置而不使其倒轉、振盪或經歷摻合條件持續一段時間。在一些實施例中，保持包含使水性懸浮液在容器中在表面上再靜置持續一段時間。在一些實施例中，例如如使用可見觀測及/或直尺所量測，保持水性懸浮液將泡沫層之厚度減小至少10、20、30、40、50、60、70、80、90或100% (例如消除泡沫層)。在一些實施例中，保持水性懸浮液之持續時間少於20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4或3分鐘，例如少於10或5分鐘(及視情況至少10、20、30、40、50或60秒、或至少1、2、3、4或5分鐘)。在一些實施例中，繼續保持水性懸浮液直至水性懸浮液達至懸浮液均勻性標準。

【0284】 在一些實施例中，合併包含：振盪或倒轉乾燥摻合製劑、濕潤劑及水或使乾燥摻合製劑、濕潤劑及水經歷摻合條件；保持水性懸浮液持續一段時間；及振盪或倒轉乾燥摻合製劑、濕潤劑及水或使乾燥摻合製劑、濕潤劑及水經歷摻合條件之額外步驟。在一些實施例中，在保持步

驟之後振盪或倒轉乾燥摻合製劑、濕潤劑及水或使乾燥摻合製劑、濕潤劑及水經歷摻合條件稱為復原，例如使該等成分復原為水性懸浮液。在一些實施例中，合併包含復原步驟，例如以解決構成及保持之後水性懸浮液之一或多種組分(例如乾燥摻合製劑(例如一或多種疏水性胺基酸實體)或濕潤劑)之低效或不均勻分散/溶解。在一些實施例中，振盪或倒轉乾燥摻合製劑、濕潤劑及水或使乾燥摻合製劑、濕潤劑及水經歷復原之摻合條件可具有與構成之類似步驟相同或不同的特徵(例如所採用持續時間、模式、設備)。在一些實施例中，合併包含在復原之後保持水性懸浮液。在一些實施例中，在復原之後保持水性懸浮液可具有與先前保持步驟相同或不同的特徵(例如持續時間)。

【0285】 在一些實施例中，合併包含：使乾燥摻合製劑、濕潤劑及水構成為水性懸浮液；及保持水性懸浮液持續一段時間。在一些實施例中，合併包含：使乾燥摻合製劑、濕潤劑及水構成為水性懸浮液；及保持水性懸浮液持續一段時間；及使乾燥摻合製劑、濕潤劑及水復原為水性懸浮液。在一些實施例中，合併包含：使乾燥摻合製劑、濕潤劑及水構成為水性懸浮液；保持水性懸浮液持續一段時間；使乾燥摻合製劑、濕潤劑及水復原為水性懸浮液；及保持水性懸浮液持續一段時間。在一些實施例中，合併包含使乾燥摻合製劑、濕潤劑及水構成為水性懸浮液，且保持水性懸浮液持續一段時間，隨後複數次循環復原及保持，例如至少2、3、4、5、6、7、8、9或10次循環復原及保持(及視情況不超過10、9、8、7、6、5、4、3或2次循環)。每次循環復原及保持可不同於先前循環(例如在所採用持續時間、模式、設備方面)或與先前循環類似。

【0286】 本發明進一步係針對一種引導提供水性懸浮液之方法，該

方法包含提供包含至少一種疏水性胺基酸實體之乾燥摻合製劑及濕潤劑，及提供合併乾燥摻合製劑、濕潤劑及水以形成達至懸浮液均勻性標準的水性懸浮液的說明書。在一些實施例中，針對合併該等成分所提供之說明書可引導該等說明書之讀者使用本文所述之合併步驟。

【0287】 本發明進一步係針對一種包含以下之套組：複數種胺基酸實體，包括至少一種疏水性胺基酸實體；濕潤劑；及使複數種胺基酸實體及濕潤劑併入達至懸浮液均勻性標準的水性懸浮液的說明書。在一些實施例中，針對合併該等成分所提供之說明書可引導該等說明書之讀者使用本文所述之合併步驟。在一些實施例中，複數種胺基酸實體為乾燥摻合製劑，例如PGDBP。在一些實施例中，提供與複數種胺基酸實體及/或乾燥摻合製劑(例如PGDBP)分離的濕潤劑。在一些實施例中，所提供複數種胺基酸實體及/或乾燥摻合製劑(例如PGDBP)包含濕潤劑。

【0288】 本發明進一步係針對一種評估包含至少一種疏水性胺基酸實體之乾燥摻合製劑之分散性的方法，其包含提供包含至少一種疏水性胺基酸實體之乾燥摻合製劑及濕潤劑；合併乾燥摻合製劑、濕潤劑及水以形成水性懸浮液；及評估水性懸浮液是否達至懸浮液均勻性標準。在一些實施例中，評估水性懸浮液是否達至懸浮液均勻性標準包含在取樣點獲取胺基酸實體(例如疏水性胺基酸實體)之量的值(例如佔總胺基酸實體之重量%或總混合物之重量%)，及視情況比較該值與參考值。

【0289】 改善胺基酸，例如疏水性胺基酸於水性懸浮液中之分散性之方法或製造、製備或調配水性懸浮液；減少包含疏水性胺基酸之水性懸浮液起泡；或增大胺基酸(例如疏水性胺基酸)於水性懸浮液中之溶解率的方法可進一步包含評估水性懸浮液是否達至懸浮液均勻性標準(例如如本

文所述)。

【0290】

濕潤劑

本發明部分地係針對藉由包括濕潤劑改善胺基酸，例如疏水性胺基酸於水性懸浮液中之分散性的方法。濕潤劑係指改善第二化合物(例如疏水性胺基酸實體)於水中之分散及/或溶解的任何化合物，其中第二化合物包含主要非極性部分。在一些實施例中，濕潤劑改善疏水性胺基酸實體於水中之分散及/或溶解。在一些實施例中，濕潤劑改善胺基酸實體於水中之分散及/或溶解。

【0291】 濕潤劑之實例為熟習此項技術者已知的。在一些實施例中，適合濕潤劑將可由本文所述之一或多種結構或功能特性鑑別。實例包括但不限於卵磷脂及泊洛沙姆(例如及其變體)。

【0292】 在一些實施例中，濕潤劑之HLB值在臨限值範圍內。如本文所用，「HLB值」係指親水親油平衡值數，用作化合物，例如濕潤劑之親水性與親脂性之比率的量度。在一些實施例中，濕潤劑之HLB值為1-10、1-9、1-8、1-7、1-6、1-5、1-4、1-3、1-2、2-10、2-9、2-8、2-7、2-6、2-5、2-4、2-3、3-10、3-9、3-8、3-7、3-6、3-5、3-4、4-10、4-9、4-8、4-7、4-6、4-5、5-10、5-9、5-8、5-7、5-6、6-10、6-9、6-8、6-7、7-10、7-9、7-8、8-10、8-9或9-10。在一些實施例中，濕潤劑之HLB值為2-3。在一些實施例中，濕潤劑之HLB值為7-9。在一些實施例中，濕潤劑之HLB值為8-9。在一些實施例中，濕潤劑之HLB值為1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。在一些實施例中，濕潤劑係HLB值為7-9或8-9之卵磷脂。在一些實施例中，濕潤劑係HLB值為1-3或2-3之泊洛沙

姆。

【0293】 在一些實施例中，濕潤劑調節(例如減小或增大)水性懸浮液之表面張力。不希望受理論所束縛，認為表面張力在臨限值範圍內之水性懸浮液與表面張力在臨限值範圍之外之水性懸浮液相比可具有胺基酸實體(例如疏水性胺基酸實體)之經改善之分散及/或溶解。水性懸浮液中之組分之一致性及含量可改變水性懸浮液之表面張力，且適當的濕潤劑可調節表面張力至臨限值範圍內。在一些實施例中，表面張力在臨限值範圍內之水性懸浮液呈現出一或多種胺基酸實體(例如一或多種疏水性胺基酸實體)之有效濕潤、分散及/或溶解。在一些實施例中，濕潤劑，例如界面活性劑減小水性懸浮液之表面張力。在一些實施例中，濕潤劑增大水性懸浮液之表面張力。在一些實施例中，表面張力值之臨限值範圍為20-30、20-40、20-50、20-60、20-70、20-80、20-90、20-100、30-40、30-50、30-60、30-70、30-80、30-90、30-100、40-50、40-60、40-70、40-80、40-90、40-100、50-60、50-70、50-80、50-90、50-100、60-70、60-80、60-90、60-100、70-80、70-90、70-100、80-90、80-100或90-100毫牛頓/公尺。在一些實施例中，水性懸浮液之表面張力藉由力表面張力計、光學表面張力計或接觸角量測。

【0294】 在一些實施例中，濕潤劑為或包含卵磷脂，例如兩性甘油磷脂中之一種或混合物。卵磷脂可由其磷脂組成表徵，例如以重量%為單位。在一些實施例中，卵磷脂包含磷脂醯膽鹼。在一些實施例中，卵磷脂包含磷脂醯肌醇。在一些實施例中，卵磷脂包含磷脂醯乙醇胺。在一些實施例中，卵磷脂包含磷脂醯膽鹼及磷脂醯肌醇之組合。在一些實施例中，卵磷脂包含磷脂醯膽鹼及磷脂醯乙醇胺之組合。在一些實施例中，卵磷脂

包含磷脂醯肌醇及磷脂醯乙醇胺之組合。在一些實施例中，卵磷脂包含磷脂醯膽鹼、磷脂醯肌醇及磷脂醯乙醇胺之組合。

【0295】 在一些實施例中，卵磷脂包含至少15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44或45%的磷脂醯膽鹼(及視情況少於50、45或40%的磷脂醯膽鹼)。在一些實施例中，卵磷脂包含10-50、10-40、10-30、10-20、20-50、20-40、20-30、30-50、30-40或40-50%的磷脂醯膽鹼。在一些實施例中，卵磷脂包含20-40%的磷脂醯膽鹼。在一些實施例中，卵磷脂包含約20%的磷脂醯膽鹼。

【0296】 在一些實施例中，卵磷脂包含至少10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44或45%的磷脂醯肌醇(及視情況少於50、40、30、20、19、18、17、16或15%的磷脂醯肌醇)。在一些實施例中，卵磷脂包含10-20、11-20、12-20、13-20、14-20、15-20、16-20、17-20、18-20、19-20、10-19、11-19、12-19、13-19、14-19、15-19、16-19、17-19、18-19、10-18、11-18、12-18、13-18、14-18、15-18、16-18、17-18、10-17、11-17、12-17、13-17、14-17、15-17、16-17、10-16、11-16、12-16、13-16、14-16、15-16、10-15、11-15、12-15、13-15、14-15、10-14、11-14、12-14、13-14、10-13、11-13、12-13、10-12、11-12或10-11%的磷脂醯肌醇。在一些實施例中，卵磷脂包含11-15%的磷脂醯肌醇。

【0297】 在一些實施例中，卵磷脂包含至少10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、

30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44或45%的磷脂醯乙醇胺(及視情況少於50、40、30、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16或15%的磷脂醯乙醇胺)。在一些實施例中，卵磷脂包 含10-25、11-25、12-25、13-25、14-25、15-25、16-25、17-25、18-25、19-25、20-25、21-25、22-25、23-25、24-25、10-24、11-24、12-24、13-24、14-24、15-24、16-24、17-24、18-24、19-24、20-24、21-24、22-24、23-24、10-23、11-23、12-23、13-23、14-23、15-23、16-23、17-23、18-23、19-23、20-23、21-23、22-23、10-22、11-22、12-22、13-22、14-22、15-22、16-22、17-22、18-22、19-22、20-22、21-22、10-21、11-21、12-21、13-21、14-21、15-21、16-21、17-21、18-21、19-21、20-21、10-20、11-20、12-20、13-20、14-20、15-20、16-20、17-20、18-20、19-20、10-19、11-19、12-19、13-19、14-19、15-19、16-19、17-19、18-19、10-18、11-18、12-18、13-18、14-18、15-18、16-18、17-18、10-17、11-17、12-17、13-17、14-17、15-17、16-17、10-16、11-16、12-16、13-16、14-16、15-16、10-15、11-15、12-15、13-15、14-15、10-14、11-14、12-14、13-14、10-13、11-13、12-13、10-12、11-12或10-11%的磷脂醯乙醇胺。在一些實施例中，卵磷脂包含16-22%的磷脂醯乙醇胺。

【0298】 在一些實施例中，濕潤劑包含或為Alcolec卵磷脂40P或實質上等效的卵磷脂。在一些實施例中，濕潤劑包含或為類脂20S卵磷脂或實質上等效的卵磷脂。

【0299】 在一些實施例中，濕潤劑包含或為泊洛沙姆。泊洛沙姆為包含側接聚環氧乙烷之親水性鏈段之聚環氧丙烷的中央疏水性鏈段之非離

子型三嵌段共聚物，其中各鏈段包含複數個單體。泊洛沙姆可稱為PXYZ，其中XY乘100為聚環氧丙烷核心之分子質量，且Z乘10為聚環氧乙烷%。舉例而言，P331係指聚環氧丙烷核心分子質量為3300且具有10%聚環氧乙烷之泊洛沙姆。

【0300】在一些實施例中，濕潤劑係或包含聚環氧丙烷核心分子質量為至少2500、2600、2700、2800、2900、3000、3100、3200或3300 g/mol (及視情況不超過4000、3900、3800、3700、3600、3500、3400或3300 g/mol)之泊洛沙姆。在一些實施例中，泊洛沙姆之聚環氧丙烷核心分子質量為2500-4000、2500-3900、2500-3800、2500-3700、2500-3600、2500-3500、2500-3400、2500-3300、2500-3200、2500-3100、2500-3000、2500-2900、2500-2800、2500-2700、2500-2600、2600-4000、2600-3900、2600-3800、2600-3700、2600-3600、2600-3500、2600-3400、2600-3300、2600-3200、2600-3100、2600-3000、2600-2900、2600-2800、2600-2700、2700-4000、2700-3900、2700-3800、2700-3700、2700-3600、2700-3500、2700-3400、2700-3300、2700-3200、2700-3100、2700-3000、2700-2900、2700-2800、2800-4000、2800-3900、2800-3800、2800-3700、2800-3600、2800-3500、2800-3400、2800-3300、2800-3200、2800-3100、2800-3000、2800-2900、2900-4000、2900-3900、2900-3800、2900-3700、2900-3600、2900-3500、2900-3400、2900-3300、2900-3200、2900-3100、2900-3000、3000-4000、3000-3900、3000-3800、3000-3700、3000-3600、3000-3500、3000-3400、3000-3300、3000-3200、3000-3100、3100-4000、3100-3900、3100-3800、3100-3700、3100-3600、3100-3500、3100-

3400、3100-3300、3100-3200、3200-4000、3200-3900、3200-3800、3200-3700、3200-3600、3200-3500、3200-3400、3200-3300、3300-4000、3300-3900、3300-3800、3300-3700、3300-3600、3300-3500、3300-3400、3400-4000、3400-3900、3400-3800、3400-3700、3400-3600、3400-3500、3500-4000、3500-3900、3500-3800、3500-3700、3500-3600、3600-4000、3600-3900、3600-3800、3600-3700、3700-4000、3700-3900、3700-3800、3800-4000、3800-3900或3900-4000 g/mol。在一些實施例中，濕潤劑係或包含聚環氧丙烷核心分子質量為約3300 g/mol之泊洛沙姆。

【0301】在一些實施例中，濕潤劑係或包含為至少10、20、30、40、50、60、70、80或90%的聚環氧乙烷(及視情況少於100、90、80、70、60、50、40、30或20%)之泊洛沙姆。在一些實施例中，濕潤劑係或包含為10-100、10-90、10-80、10-70、10-60、10-50、10-40、10-30、10-20、20-100、20-90、20-80、20-70、20-60、20-50、20-40、20-30、30-100、30-90、30-80、30-70、30-60、30-50、30-40、40-100、40-90、40-80、40-70、40-60、40-50、50-100、50-90、50-80、50-70、50-60、60-100、60-90、60-80、60-70、70-100、70-90、70-80、80-100、80-90或90-100%的聚環氧乙烷之泊洛沙姆。在一些實施例中，濕潤劑為或包含具有約10%的聚環氧乙烷之泊洛沙姆。

【0302】在一些實施例中，濕潤劑為或包含泊洛沙姆P331或實質上等效的泊洛沙姆。

【0303】

包含濕潤劑之混合物

本發明部分地係針對包含至少一種疏水性胺基酸之乾燥摻合製劑及濕潤劑，係針對包含該乾燥摻合製劑之水性懸浮液，且係針對其製備及使用方法。不希望受理論所束縛，例如為易於向個體，例如人類個體，例如人類患者投與及使用，需要在具有低體積之水性懸浮液中提供乾燥摻合製劑(例如PGDBP)之複數種胺基酸實體(例如活性部分)。因此，本發明部分地係針對可更有效地在較低體積之水性懸浮液下提供高濃度之胺基酸的乾燥摻合製劑及水性懸浮液。

【0304】 在一些實施例中，水性懸浮液包含低於臨限體積或在體積範圍內的體積。在一些實施例中，體積以盎司(液量盎司(美國慣用液量盎司))表述。在一些實施例中，水性懸浮液之體積小於或等於8、7、6、5、4、3、2或1盎司。在一些實施例中，水性懸浮液之體積為至少約0.25、0.33、0.5、0.66、0.75、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5或6盎司。在一些實施例中，水性懸浮液之體積不超過6、5.5、5、4.5、4、3.5、3、2.5、2、1.5、1、0.75、0.66、0.5、0.33或0.25盎司。在一些實施例中，水性懸浮液之體積為0.1-6、0.25-6、0.33-6、0.5-6、0.66-6、0.75-6、1-6、1.5-6、2-6、2.5-6、3-6、3.5-6、4-6、4.5-6、5-6、5.5-6、0.1-5.5、0.25-5.5、0.33-5.5、0.5-5.5、0.66-5.5、0.75-5.5、1-5.5、1.5-5.5、2-5.5、2.5-5.5、3-5.5、3.5-5.5、4-5.5、4.5-5.5、0.1-5、0.25-5、0.33-5、0.5-5、0.66-5、0.75-5、1-5、1.5-5、2-5、2.5-5、3-5、3.5-5、4-5、4.5-5、0.1-4.5、0.25-4.5、0.33-4.5、0.5-4.5、0.66-4.5、0.75-4.5、1-4.5、1.5-4.5、2-4.5、2.5-4.5、3-4.5、3.5-4.5、4-4.5、0.1-4、0.25-4、0.33-4、0.5-4、0.66-4、0.75-4、1-4、1.5-4、2-4、2.5-4、3-4、3.5-4、0.1-3.5、0.25-3.5、0.33-3.5、0.5-3.5、0.66-3.5、0.75-3.5、

1-3.5、1.5-3.5、2-3.5、2.5-3.5、3-3.5、0.1-3、0.25-3、0.33-3、0.5-3、0.66-3、0.75-3、1-3、1.5-3、2-3、2.5-3、0.1-2.5、0.25-2.5、0.33-2.5、0.5-2.5、0.66-2.5、0.75-2.5、1-2.5、1.5-2.5、2-2.5、0.1-2、0.25-2、0.33-2、0.5-2、0.66-2、0.75-2、1-2、1.5-2、0.1-1.5、0.25-1.5、0.33-1.5、0.5-1.5、0.66-1.5、0.75-1.5、1-1.5、0.1-1、0.25-1、0.33-1、0.5-1、0.66-1、0.75-1、0.1-0.75、0.25-0.75、0.33-0.75、0.5-0.75、0.66-0.75、0.1-0.66、0.25-0.66、0.33-0.66、0.5-0.66、0.1-0.5、0.25-0.5、0.33-0.5、0.1-0.33、0.25-0.33或0.1-0.25盎司。在一些實施例中，水性懸浮液之體積為約2、1、0.5、0.33或0.25盎司。

【0305】 在一些實施例中，水性懸浮液包含至少臨限濃度或濃度範圍內之胺基酸總濃度及/或至少臨限濃度或濃度範圍內之疏水性胺基酸濃度。在一些實施例中，濃度以公克/盎司表述。如本文所用，公克每盎司(公克/盎司或g/oz)係指對應於每液量盎司(美國慣用液量盎司)之質量公克的量度單位的濃度單位。如本文所用，「胺基酸總濃度」係指針對存在於組合物或混合物，例如水性懸浮液中之所有胺基酸，例如胺基酸實體之含量的總濃度值。如本文所用，「疏水性胺基酸濃度」係指針對存在於組合物或混合物，例如水性懸浮液中之所有疏水性胺基酸，疏水性胺基酸實體之含量的濃度值。

【0306】 在一些實施例中，水性懸浮液之胺基酸總濃度為至少0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5或15公克/盎司。在一些實施例中，水性懸浮液之胺

基酸總濃度低於或等於15、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1公克/盎司(及視情況至少0.7公克/盎司)。在一些實施例中，水性懸浮液之胺基酸總濃度為0.7-15、0.7-10、0.7-9、0.7-8、0.7-7、0.7-6、0.7-5、0.7-4、0.7-3、0.7-2、0.7-1、1-15、1-14、1-13、1-12、1-11、1-10、1-9、1-8、1-7、1-6、1-5、1-4、1-3、1-2、2-15、2-14、2-13、2-12、2-11、2-10、2-9、2-8、2-7、2-6、2-5、2-4、2-3、3-15、3-14、3-13、3-12、3-11、3-10、3-9、3-8、3-7、3-6、3-5、3-4、4-15、4-14、4-13、4-12、4-11、4-10、4-9、4-8、4-7、4-6、4-5、5-15、5-14、5-13、5-12、5-11、5-10、5-9、5-8、5-7、5-6、6-15、6-14、6-13、6-12、6-11、6-10、6-9、6-8、6-7、7-15、7-14、7-13、7-12、7-11、7-10、7-9、7-8、8-15、8-14、8-13、8-12、8-11、8-10、8-9、9-15、9-14、9-13、9-12、9-11、9-10、10-15、10-14、10-13、10-12、10-11、11-15、11-14、11-13、11-12、12-15、12-14、12-13、13-15、13-14或14-15公克/盎司。

【0307】在一些實施例中，水性懸浮液之疏水性胺基酸濃度為至少0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.2、2.4、2.6、2.8、3、3.2、3.4、3.6、3.8、4、4.2、4.4、4.6、4.8或5公克/盎司。在一些實施例中，水性懸浮液之疏水性胺基酸濃度為低於或等於10、9、8、7、6、5、4、3、2、1或0.5公克/盎司(及視情況至少0.05公克/盎司)。在一些實施例中，水性懸浮液之疏水性胺基酸濃度為0.05-5、0.05-4.5、0.05-4、0.05-3.5、0.05-3、0.05-2.5、0.05-2、0.05-1.5、0.05-1、0.05-0.5、0.05-0.1、0.1-5、0.1-4.5、0.1-4、0.1-3.5、0.1-3、0.1-2.5、0.1-2、0.1-1.5、0.1-1、0.1-0.5、0.5-5、0.5-4.5、0.5-4、0.5-

3.5、0.5-3、0.5-2.5、0.5-2、0.5-1.5、0.5-1、1-5、1-4.5、1-4、1-3.5、1-3、1-2.5、1-2、1-1.5、1.5-5、1.5-4.5、1.5-4、1.5-3.5、1.5-3、1.5-2.5、1.5-2、2-5、2-4.5、2-4、2-3.5、2-3、2-2.5、2.5-5、2.5-4.5、2.5-4、2.5-3.5、2.5-3、3-5、3-4.5、3-4、3-3.5、3.5-5、3.5-4.5、3.5-4、4-5、4-4.5或4.5-5公克/盎司。

【0308】 在一些實施例中，水性懸浮液包含濃度為至少臨限濃度、不超過臨限濃度或在濃度範圍內之濕潤劑。在一些實施例中，乾燥摻合製劑(例如PGDBP)包含濃度為至少臨限濃度、不超過臨限濃度或在濃度範圍內之濕潤劑。

【0309】 在一些實施例中，水性懸浮液以至少0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.2、2.4、2.6、2.8或3% (w/w) (及視情況少於或等於3、2、1或0.5% (w/w))之濃度包含濕潤劑，例如卵磷脂或泊洛沙姆。在一些實施例中，水性懸浮液以少於或等於3、2、1或0.5% (w/w) (及視情況至少0.05、0.1、0.5或1% (w/w))之濃度包含濕潤劑，例如卵磷脂或泊洛沙姆。在一些實施例中，水性懸浮液以0.05-3、0.05-2.5、0.05-2、0.05-1.5、0.05-1、0.05-0.5、0.05-0.1、0.1-3、0.1-2.5、0.1-2、0.1-1.5、0.1-1、0.1-0.5、0.5-3、0.5-2.5、0.5-2、0.5-1.5、0.5-1、1-3、1-2.5、1-2、1-1.5、1.5-3、1.5-2.5、1.5-2、2-3、2-2.5或2.5-3% (w/w)之濃度包含濕潤劑，例如卵磷脂或泊洛沙姆。

【0310】 在一些實施例中，乾燥摻合製劑(例如PGDBP)以至少0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、1、1.05、1.1、1.15、1.2、1.25、1.3、1.35、1.4、1.45、1.5、1.55、1.6、1.65、

1.7、1.75、1.8、1.85、1.9、1.95、2、2.05、2.1、2.15、2.2、2.25、2.3、2.35、2.4或2.5% (w/w) (及視情況少於或等於5、4、3、2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1、0.9、0.8、0.7、0.6或0.5% (w/w))之濃度包含濕潤劑，例如卵磷脂或泊洛沙姆。在一些實施例中，乾燥摻合製劑(例如PGDBP)以少於或等於5、4、3、2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1、0.9、0.8、0.7、0.6或0.5% (w/w) (及視情況至少0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、1、1.05、1.1、1.15、1.2、1.25、1.3、1.35、1.4、1.45、1.5、1.55、1.6、1.65、1.7、1.75、1.8、1.85、1.9、1.95、2、2.05、2.1、2.15、2.2、2.25、2.3、2.35、2.4或2.5%)之濃度包含濕潤劑，例如卵磷脂或泊洛沙姆。在一些實施例中，乾燥摻合製劑(例如PGDBP)以0.5-5、0.5-4.5、0.5-4、0.5-3.5、0.5-3、0.5-2.5、0.5-2、0.5-1.5、0.5-1、1-5、1-4.5、1-4、1-3.5、1-3、1-2.5、1-2、1-1.5、1.5-5、1.5-4.5、1.5-4、1.5-3.5、1.5-3、1.5-2.5、1.5-2、2-5、2-4.5、2-4、2-3.5、2-3、2-2.5、2.5-5、2.5-4.5、2.5-4、2.5-3.5、2.5-3、3-5、3-4.5、3-4、3-3.5、3.5-5、3.5-4.5、3.5-4、4-5、4-4.5或4.5-5% (w/w)包含濕潤劑，例如卵磷脂或泊洛沙姆。

【0311】 在一些實施例中，胺基酸實體，例如疏水性胺基酸實體之溶解率在包含乾燥摻合製劑及濕潤劑之水性懸浮液相對於包含乾燥摻合製劑且不包含濕潤劑之類似水性懸浮液中有所增大。在一些實施例中，胺基酸實體，例如疏水性胺基酸實體之溶解率相對於不包含濕潤劑之類似懸浮液增大至少10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、150、200、300、400、500或1000%。在一些實施例中，胺基酸實體，例如疏水性胺

基酸實體之溶解率使用其中可添加粉末(例如乾燥摻合製劑及/或濕潤劑)之緩衝劑的II型溶解設備來量測。在一些實施例中，在此類設備中之混合利用在不同時間獲取之樣品以50-125 rpm進行，且藉由適當的方法(HPLC、UPLC、LC-MS)針對胺基酸含量加以分析。在一些實施例中，此類分析在濕潤劑存在或不存在之情況下在相同條件(例如緩衝劑類型、體積、混合速度及/或溫度)下比較胺基酸實體之溶解。

【0312】

使用吸附劑及含有其之組合物的方法

在一些實施例中，可製備如本文所述之水性懸浮液或乾燥摻合製劑以例如藉由使吸附劑包括在乾燥摻合製劑中來使N-乙醯半胱胺酸(NAC)在乙醯基受體(例如肉鹼(CAR))存在之情況下穩定化。本發明部分地係針對使NAC在乙醯基受體，例如CAR存在之情況下穩定化之方法，其包含在使得NAC在乾燥摻合製劑中之去乙醯化比在參考混合物中之去乙醯化減少的條件下形成包含NAC及乙醯基受體(例如CAR)之乾燥摻合製劑。在一些實施例中，乾燥摻合製劑包含少於5、4、3、2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2或0.1% (w/w)的水。在一些實施例中，使NAC穩定化包含減少NAC在乙醯基受體，例如CAR存在之情況下的去乙醯化。本發明進一步部分地針對製備包含NAC及乙醯基受體(例如CAR)之胺基酸製劑的方法，其中在使得NAC在乾燥摻合製劑中之去乙醯化與參考混合物(例如在去乙醯化還原條件下未形成之類似乾燥摻合製劑)中之去乙醯化相比有所減少的條件下形成NAC及乙醯基受體(例如CAR)、乾燥摻合製劑。

【0313】 在一些實施例中，乙醯基受體為肉鹼(CAR)。如本文所

用，CAR係指呈游離鹼或其任何鹽形式之L-肉鹼及其任何晶體多晶型物變體。在一些實施例中，CAR包含以下或由以下組成：呈游離鹼形式之L-肉鹼。在一些實施例中，CAR包含以下或由以下組成：L-肉鹼之鹽。在一些實施例中，CAR包含以下或由以下組成：肉鹼鹽酸鹽或肉鹼酒石酸鹽。

【0314】 在適合乙醯基受體(例如CAR)及水存在之情況下，NAC可經歷去乙醯化。去乙醯化可在存在於如本文所述之乾燥摻合製劑中之甚至相對低量的水存在之情況下進行。在一些實施例中，不希望NAC之去乙醯化，因為其會改變存在於胺基酸製劑中之NAC的含量。確切、精確及穩定(例如隨著時間推移)含量之胺基酸實體(例如活性部分)對於用於向個體(例如人類個體)投與之胺基酸製劑為重要的。醫藥學標準需要醫藥組合物之成分之含量保持在臨限範圍內維持組合物之預期可用年限，且NAC之逐漸去乙醯化可能縮短胺基酸製劑之預期可用年限。NAC之去乙醯化亦生成不希望的副產物，例如經乙醯化之CAR及其他污染的降解產物，其可能對胺基酸製劑之效用具有不利作用。

【0315】 在一些實施例中，使NAC在乙醯基受體(例如CAR)存在之情況下穩定化(例如減少NAC之去乙醯化)的條件包含使吸附劑包括在乾燥摻合製劑中。不希望受理論所束縛，吸附劑可吸附存在於乾燥摻合製劑中之低含量的水，例如以防止水例如利用CAR促進NAC之去乙醯化。在一些實施例中，該等條件包含包括吸附劑，其使水，例如游離的未吸附之水(例如能夠使NAC反應或促進NAC反應)之含量減少至或將水，例如游離的未吸附之水(例如能夠使NAC反應或促進NAC反應)之含量維持在低於5、4、3、2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1、0.9、

0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2或0.1% (w/w)之含量。另外或替代地，不希望受理論所束縛，吸附劑可吸附至NAC或乙醯基受體顆粒之表面上，例如充當NAC或乙醯基受體與水相互作用的障壁(例如防止或減少NAC或乙醯基受體與水相互作用的部分或完整塗層)。在一些實施例中，NAC或乙醯基受體，例如CAR用吸附劑塗佈或囊封。在一些實施例中，條件包含以至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40或50 μm之厚度(及視情況不超過80、70、60、50、40、30、20或10 μm之厚度)，例 如1-25、5-25、10-25、15-25、20-25、1-20、5-20、10-20、15-20、1-15、5-15、10-15、1-10、5-10或1-5 μm之厚度用吸附劑之吸附層圍繞NAC、乙醯基受體(例如CAR)或兩者之顆粒。

【0316】 在一些實施例中，使NAC在乙醯基受體，例如CAR存在之情況下穩定化(例如減少NAC之去乙醯化)的條件包含將水，例如游離的未吸附之水(例如能夠使NAC反應或促進NAC反應)之含量維持在低於5、4、3、2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2或0.1% (w/w)的含量。不希望受理論所束縛，認為水可促進NAC之去乙醯化，以使得減少水之含量將減少或防止NAC之去乙醯化。

【0317】 在一些實施例中，使NAC在乙醯基受體，例如CAR存在之情況下穩定化(例如減少NAC之去乙醯化)的條件包含提供呈相對於CAR之游離鹼形式吸濕性降低之形式(例如晶體多晶型物或替代鹽形式)的乙醯基受體，例如CAR。不希望受理論所束縛，由於緊靠著乙醯基受體之水之含量較低，吸濕性較低之乙醯基受體與NAC反應之傾向可能會降低。

【0318】 在一些實施例中，使NAC在乙醯基受體，例如CAR存在之

情況下穩定化(例如減少NAC之去乙醯化)的條件包含提供另一種混合物組分，例如不包含NAC或CAR，呈相對於混合物組分之游離鹼形式吸濕性降低之形式(例如晶體多晶型物或替代鹽形式)的胺基酸實體。不希望受理論所束縛，認為水可促進NAC之去乙醯化，以使得減少水之含量將減少或防止NAC之去乙醯化，且使用吸濕性較低但活性(例如生物活性)類似之形式的其他混合物組分可減少乾燥摻合製劑中之水含量。

【0319】 在一些實施例中，本文所述之方法(採用在乙醯基受體，例如CAR存在之情況下使NAC穩定化，例如減少去乙醯化的條件)使NAC穩定化，例如相對於不包含吸附劑之類似參考乾燥摻合製劑，利用較高含量之水(例如游離的未吸附之水(例如能夠使NAC反應或促進NAC反應))，使用吸濕性更高的乙醯基受體(例如CAR)，及/或使用吸濕性更高的其他混合物組分，減少去乙醯化。

【0320】 在一些實施例中，本文所述之方法包含測定乾燥摻合製劑中，例如第一時間點，例如及第二時間點的NAC之含量。在一些實施例中，該方法包含比較(例如第一時間點，例如及第二時間點的) NAC之含量與參考值。參考值可為可接受之臨限範圍(例如乾燥摻合製劑中之NAC之初始含量的90-110%或第一時間點的NAC之含量的90-110%)，或由國家或地區藥典或處方集指定之值或值範圍。

【0321】

吸附劑

本發明部分地係針對包含吸附劑，例如SiO_2之組合物。在一些實施例中，組合物包含一種、兩種、三種、四種、五種、六種、七種、八種、九種或十種不同的吸附劑。在一些實施例中，組合物包含單一吸附劑。

【0322】 在一些實施例中，吸附劑選自SiO_2、三矽酸鎂、矽酸鎂、矽酸鈣、滑石、碳酸鎂、氧化鎂、聚卡波非鈣、硫酸鈣、氯化鈣、矽酸鋁、氧化鋁、矽酸鎂鋁、矽酸鈉鋁、纖維素、例如微晶纖維素、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣或任何其他適當的吸附劑。

【0323】 在一些實施例中，吸附劑為SiO_2。在一些實施例中，SiO_2為膠態SiO_2。在一些實施例中，SiO_2為中孔的。在一些實施例中，SiO_2之平均初始粒度為2-50、2-40、2-30、2-20、2-10、5-50、5-40、5-30、5-20、5-10、10-50、10-40、10-30、10-20、20-50、20-40、20-30、30-50、30-40或40-50 nm (直徑)。初始粒度對應於顆粒混合物中未聚結顆粒之尺寸的主要範圍(例如若至少50、60、70、80、90、95、99或100%的顆粒混合物中之未聚結顆粒之粒度在給定範圍內，則該範圍為初始粒度)。在一些實施例中，SiO_2之最大粒度不超過500、450、400、350、300、250、200、150、100、50或10 μm (及視情況至少2、5、10、20、30、40或50 nm)。

【0324】 在一些實施例中，SiO_2之平均表面積為50-1000、50-900、50-800、50-700、50-600、50-500、50-400、50-300、50-200、50-100、100-1000、100-900、100-800、100-700、100-600、100-500、100-400、100-300、100-200、200-1000、200-900、200-800、200-700、200-600、200-500、200-400、200-300、300-1000、300-900、300-800、300-700、300-600、300-500、300-400、400-1000、400-900、400-800、400-700、400-600、400-500、500-1000、500-900、500-800、500-700、500-600、600-1000、600-900、600-800、600-700、700-1000、700-900、700-800、800-1000、800-900或900-1000

m^2/g。在一些實施例中，SiO_2之平均表面積為100-400、100-300、100-200、200-400、200-300或300-400 m^2/g，例如約100、200、300或400 m^2/g。不希望受理論所束縛，吸附劑之較高表面積與較高吸濕性相關。在一些實施例中，表面積較高之吸附劑可有利地在本文所述之方法中使用，例如由於其相對於表面積較低之吸附劑，以下能力優異：使NAC在乙醯基受體，例如CAR存在之情況下穩定化；減少NAC在乙醯基受體，例如CAR存在之情況下之乙醯化；或預處理NAC或乙醯基受體，例如CAR。

【0325】在一些實施例中，SiO_2之容積密度小於1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2、0.1、0.075、0.05或0.025 g/ml，例如小於0.1 g/ml (及視情況至少0.01 g/ml)。

【0326】

包含吸附劑之混合物

在一些實施例中，本文所述之方法包含形成或提供包含NAC及乙醯基受體，例如CAR之乾燥摻合製劑。在一些實施例中，形成或提供包含使NAC與吸附劑接觸，由此形成第一混合物，例如乾燥摻合製劑；及使第一混合物與乙醯基受體(例如CAR)接觸，由此形成第二混合物(乾燥摻合製劑)。在一些實施例中，形成或提供包含使乙醯基受體(例如CAR)與吸附劑接觸，由此形成第一混合物；及使第一混合物與NAC接觸，由此形成第二混合物(乾燥摻合製劑)。在一些實施例中，形成或提供包含使NAC及CAR與吸附劑(例如同時)接觸，由此形成混合物。在一些實施例中，例如包含NAC及吸附劑之第一混合物缺乏乙醯基受體(例如CAR)。在一些實施例中，例如包含乙醯基受體(例如CAR)及吸附劑之第一混合物缺乏NAC。在一些實施例中，第一混合物及/或第二混合物包含少於5、4、3、

2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2或0.1% (w/w)的水。

【0327】 本發明進一步部分地針對預處理NAC之方法，其包含提供NAC及吸附劑之混合物，例如乾燥摻合製劑。本發明進一步部分地針對預處理乙醯基受體(例如CAR)之方法，其包含提供乙醯基受體(例如CAR)及吸附劑之混合物，例如乾燥摻合製劑。在一些實施例中，提供混合物包含使NAC或乙醯基受體(例如CAR)與吸附劑接觸。在一些實施例中，提供混合物包含獲取，例如購買經預處理之NAC或乙醯基受體(例如CAR)。不希望受理論所束縛，出於本文所論述之原因，認為用吸附劑處理NAC可使NAC在乙醯基受體(例如CAR)存在之情況下穩定化(例如減少NAC之去乙醯化)。類似地，認為用吸附劑處理乙醯基受體(例如CAR)可使NAC穩定化(例如減少NAC之去乙醯化)；水含量或所吸附之吸附劑的減少可用以防止或減少NAC及乙醯基受體之相互作用，而與參與相互作用之哪一方用吸附劑處理無關。在一些實施例中，NAC及乙醯基受體(例如CAR)兩者均經預處理，此類方法包含提供NAC及吸附劑之混合物，例如乾燥摻合製劑，提供乙醯基受體(例如CAR)及吸附劑之混合物，例如乾燥摻合製劑，及合併NAC及吸附劑之混合物與乙醯基受體(例如CAR)及吸附劑之混合物，例如以形成乾燥摻合製劑。

【0328】 本發明進一步部分地針對製備包含NAC及乙醯基受體(例如CAR)之胺基酸製劑的方法，其包含合併：

經預處理之本文所述之NAC及乙醯基受體(例如CAR)，

經預處理之本文所述之乙醯基受體(例如CAR)及NAC，或

經預處理之本文所述之NAC及經預處理之本文所述之乙醯基受體(例

如CAR)。

【0329】在一些實施例中，吸附劑以至少1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7、7.5、8、8.5、9、9.5或10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38或40% (及視情況以少於40、35、30、25、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7或6.5%)之重量百分比(w/w)存在於包含NAC及吸附劑之混合物(例如乾燥摻合製劑)或乙醯基受體(例如CAR)及吸附劑之混合物(例如乾燥摻合製劑) (例如如本文所述之第一混合物、經預處理之NAC或經預處理之乙醯基受體(例如CAR))中。在一些實施例中，吸附劑以少於或等於40、35、30、25、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7或6.5% (及視情況至少1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7、7.5、8、8.5、9、9.5或10%)之重量百分比(w/w)存在於NAC及吸附劑之混合物(例如乾燥摻合製劑)或乙醯基受體(例如CAR)及吸附劑之混合物(例如乾燥摻合製劑) (例如如本文所述之第一混合物、經預處理之NAC或經預處理之乙醯基受體(例如CAR))中。在一些實施例中，吸附劑以1-40、1-35、1-30、1-25、1-20、1-19、1-18、1-17、1-16、1-15、1-14、1-13、1-12、1-11、1-10、1-9.5、1-9、1-8.5、1-8、1-7.5、1-7、1-6.5、1-6.4、1-6.3、1-6.2、1-6.1、1-6、1-5.9、1-5.8、1-5.7、1-5.6、1-5.5、1-5.4、1-5.3、1-5.2、1-5.1、1-5、1-4.5、1-4、1-3.5、1-3、1-2.5、1-2、1-1.5、2-40、2-35、2-30、2-25、2-20、2-19、2-18、2-17、2-16、2-15、2-14、2-13、2-12、2-11、2-10、2-9.5、2-9、2-8.5、2-8、2-7.5、2-7、2-6.5、2-6.4、2-

6.3、2-6.2、2-6.1、2-6、2-5.9、2-5.8、2-5.7、2-5.6、2-5.5、2-5.4、2-5.3、2-5.2、2-5.1、2-5、2-4.5、2-4、2-3.5、2-3、2-2.5、3-40、3-35、3-30、3-25、3-20、3-19、3-18、3-17、3-16、3-15、3-14、3-13、3-12、3-11、3-10、3-9.5、3-9、3-8.5、3-8、3-7.5、3-7、3-6.5、3-6.4、3-6.3、3-6.2、3-6.1、3-6、3-5.9、3-5.8、3-5.7、3-5.6、3-5.5、3-5.4、3-5.3、3-5.2、3-5.1、3-5、3-4.5、3-4、3-3.5、4-40、4-35、4-30、4-25、4-20、4-19、4-18、4-17、4-16、4-15、4-14、4-13、4-12、4-11、4-10、4-9.5、4-9、4-8.5、4-8、4-7.5、4-7、4-6.5、4-6.4、4-6.3、4-6.2、4-6.1、4-6、4-5.9、4-5.8、4-5.7、4-5.6、4-5.5、4-5.4、4-5.3、4-5.2、4-5.1、4-5、4-4.5、5-40、5-35、5-30、5-25、5-20、5-19、5-18、5-17、5-16、5-15、5-14、5-13、5-12、5-11、5-10、5-9.5、5-9、5-8.5、5-8、5-7.5、5-7、5-6.5、5-6.4、5-6.3、5-6.2、5-6.1、5-6、5-5.9、5-5.8、5-5.7、5-5.6、5-5.5、5-5.4、5-5.3、5-5.2、5-5.1、6-40、6-35、6-30、6-25、6-20、6-19、6-18、6-17、6-16、6-15、6-14、6-13、6-12、6-11、6-10、6-9.5、6-9、6-8.5、6-8、6-7.5、6-7、6-6.5、6-6.4、6-6.3、6-6.2、6-6.1、7-40、7-35、7-30、7-25、7-20、7-19、7-18、7-17、7-16、7-15、7-14、7-13、7-12、7-11、7-10、7-9.5、7-9、7-8.5、7-8、7-7.5、8-40、8-35、8-30、8-25、8-20、8-19、8-18、8-17、8-16、8-15、8-14、8-13、8-12、8-11、8-10、8-9.5、8-9、8-8.5、9-40、9-35、9-30、9-25、9-20、9-19、9-18、9-17、9-16、9-15、9-14、9-13、9-12、9-11、9-10、9-9.5、10-40、10-35、10-30、10-25、10-20、10-19、10-18、10-17、10-16、10-15、10-14、10-13、10-12、10-11、11-40、11-35、11-30、11-25、11-20、11-19、11-18、11-17、

11-16、11-15、11-14、11-13、11-12、12-40、12-35、12-30、12-25、12-20、12-19、12-18、12-17、12-16、12-15、12-14、12-13、13-40、13-35、13-30、13-25、13-20、13-19、13-18、13-17、13-16、13-15、13-14、14-40、14-35、14-30、14-25、14-20、14-19、14-18、14-17、14-16、14-15、15-40、15-35、15-30、15-25、15-20、15-19、15-18、15-17、15-16、16-40、16-35、16-30、16-25、16-20、16-19、16-18、16-17、17-40、17-35、17-30、17-25、17-20、17-19、17-18、18-40、18-35、18-30、18-25、18-20、18-19、19-40、19-35、19-30、19-25、19-20、20-40、20-35、20-30、20-25、25-40、25-35、25-30、30-40、30-35或35-40% (w/w)之重量百分比(w/w)存在於NAC及吸附劑之混合物(例如乾燥摻合製劑)或乙醯基受體(例如CAR)及吸附劑之混合物(例如乾燥摻合製劑) (例如如本文所述之第一混合物、經預處理之NAC或經預處理之乙醯基受體(例如CAR))中。在一些該等實施例中，包含NAC之此類混合物、第一混合物或經預處理之NAC不包含乙醯基受體(例如CAR)。在一些該等實施例中，包含乙醯基受體(例如CAR)之此類混合物、第一混合物或經預處理之乙醯基受體(例如CAR)不包含NAC。

【0330】 在一些實施例中，NAC及吸附劑、乙醯基受體(例如CAR)及吸附劑或NAC、乙醯基受體(例如CAR)及吸附劑之混合物(例如乾燥摻合製劑) (例如如本文所述之第一混合物、經預處理之NAC或經預處理之乙醯基受體(例如CAR))中吸附劑與NAC之重量比、吸附劑與乙醯基受體(例如CAR)之重量比或吸附劑與NAC及乙醯基受體(例如CAR)之重量比小於 或 等 於1:1、1:1.1、1:1.2、1:1.3、1:1.4、1:1.5、1:1.6、1:1.7、1:1.8、1:1.9、1:2、1:2.1、1:2.2、1:2.3、1:2.4、1:2.5、1:2.6、1:2.7、

1:2.8、1:2.9、1:3、1:3.1、1:3.2、1:3.3、1:3.4、1:3.5、1.3.6、1:3.7、1:3.8、1:3.9或1:4 (及視情況至少1:10、1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3.9、1:3.8、1:3.7、1:3.6、1:3.5、1:3.4、1:3.3、1:3.2、1:3.1、1:3、1:2.9、1:2.8、1:2.7、1:2.6、1:2.5、1:2.4、1:2.3、1:2.2、1:2.1、1:2、1:1.9、1:1.8、1:1.7、1:1.6、1:1.5、1:1.4、1:1.3、1:1.2或1:1.1)。在一些實施例中，NAC及吸附劑、乙醯基受體(例如CAR)及吸附劑或NAC、乙醯基受體(例如CAR)及吸附劑之混合物(例如乾燥摻合製劑) (例如如本文所述之第一混合物、經預處理之NAC或經預處理之乙醯基受體(例如CAR))中吸附劑與NAC之重量比、吸附劑與乙醯基受體(例如CAR)之重量比或吸附劑與NAC及乙醯基受體(例如CAR)之重量比為至少1:10、1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3.9、1:3.8、1:3.7、1:3.6、1:3.5、1:3.4、1:3.3、1:3.2、1:3.1、1:3、1:2.9、1:2.8、1:2.7、1:2.6、1:2.5、1:2.4、1:2.3、1:2.2、1:2.1、1:2、1:1.9、1:1.8、1:1.7、1:1.6、1:1.5、1:1.4、1:1.3、1:1.2或1:1.1 (及視情況小於或等於1:1、1:1.1、1:1.2、1:1.3、1:1.4、1:1.5、1:1.6、1:1.7、1:1.8、1:1.9、1:2、1:2.1、1:2.2、1:2.3、1:2.4、1:2.5、1:2.6、1:2.7、1:2.8、1:2.9、1:3、1:3.1、1:3.2、1:3.3、1:3.4、1:3.5、1.3.6、1:3.7、1:3.8、1:3.9或1:4)。在一些實施例中，吸附劑與NAC之重量比為約1:1.5、1:1.6、1:1.7、1:1.8、1:1.9或1:2，例如約1:1.7。在一些實施例中，吸附劑與乙醯基受體(例如CAR)之重量比為約1:1、1:1.1、1:1.2、1:1.3、1:1.4或1:1.5，例如約1:1.3。在一些實施例中，吸附劑與NAC及乙醯基受體(例如CAR)之重量比為約1:2.7、1:2.8、1:2.9、1:3、1:3.1、1:3.2或1:3.3，例如約1:3。在一些實施例中，吸附劑與NAC與乙醯基受體(例如CAR)之重量比為約1:1.7:1.3。

【0331】在一些實施例中，吸附劑以至少0.05、0.075、0.1、0.125、0.15、0.175、0.2、0.225、0.25、0.275、0.3、0.325、0.35、0.4、0.425、0.45、0.475、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7、7.5、8、8.5、9、9.5或10% (及視情況以少於10、9、8、7、6、5、4、3、2、1.5、1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.575、0.55、0.525、0.5、0.475、0.45、0.425、0.4、0.375、0.35或0.325%)之重量百分比(w/w)存在於包含NAC、乙醯基受體(例如CAR)及吸附劑之乾燥摻合製劑(例如乾燥摻合製劑)中。在一些實施例中，吸附劑以少於或等於10、9、8、7、6、5、4、3、2、1.5、1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.575、0.55、0.525、0.5、0.475、0.45、0.425、0.4、0.375、0.35或0.325% (及視情況 至 少0.05、0.075、0.1、0.125、0.15、0.175、0.2、0.225、0.25、0.275、0.3、0.325、0.35、0.4、0.425、0.45、0.475、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7、7.5、8、8.5、9、9.5或10%)之重量百分比(w/w)存在於包含NAC、乙醯基受體(例如CAR)及吸附劑之乾燥摻合製劑(例如乾燥摻合製劑)中。在一些實施例中，吸附劑以0.05-10、0.05-9.5、0.05-9、0.05-8.5、0.05-8、0.05-7.5、0.05-7、0.05-6.5、0.05-6.4、0.05-6.3、0.05-6.2、0.05-6.1、0.05-6、0.05-5.9、0.05-5.8、0.05-5.7、0.05-5.6、0.05-5.5、0.05-5.4、0.05-5.3、0.05-5.2、0.05-5.1、0.05-5、0.05-4.5、0.05-4、0.05-3.5、0.05-3、0.05-2.5、0.05-2、0.05-1.5、0.05-1、0.05-0.9、0.05-0.8、0.05-0.7、0.05-0.6、0.05-0.5、0.05-0.475、0.05-0.45、0.05-0.425、0.05-0.4、0.05-0.375、0.05-0.35、

0.05-0.325、0.05-0.3、0.05-0.275、0.05-0.25、0.05-0.225、0.05-0.2、0.05-0.175、0.05-0.15、0.05-0.1、0.05-0.075、0.075-10、0.075-9.5、0.075-9、0.075-8.5、0.075-8、0.075-7.5、0.075-7、0.075-6.5、0.075-6.4、0.075-6.3、0.075-6.2、0.075-6.1、0.075-6、0.075-5.9、0.075-5.8、0.075-5.7、0.075-5.6、0.075-5.5、0.075-5.4、0.075-5.3、0.075-5.2、0.075-5.1、0.075-5、0.075-4.5、0.075-4、0.075-3.5、0.075-3、0.075-2.5、0.075-2、0.075-1.5、0.075-1、0.075-0.9、0.075-0.8、0.0775-0.7、0.05-0.6、0.075-0.5、0.075-0.475、0.075-0.45、0.075-0.425、0.075-0.4、0.075-0.375、0.075-0.35、0.075-0.325、0.075-0.3、0.075-0.275、0.075-0.25、0.075-0.225、0.075-0.2、0.075-0.175、0.075-0.15、0.075-0.1、0.1-10、0.1-9.5、0.1-9、0.1-8.5、0.1-8、0.1-7.5、0.1-7、0.1-6.5、0.1-6.4、0.1-6.3、0.1-6.2、0.1-6.1、0.1-6、0.1-5.9、0.1-5.8、0.1-5.7、0.1-5.6、0.1-5.5、0.1-5.4、0.1-5.3、0.1-5.2、0.1-5.1、0.1-5、0.1-4.5、0.1-4、0.1-3.5、0.1-3、0.1-2.5、0.1-2、0.1-1.5、0.1-1、0.1-0.9、0.1-0.8、0.1-0.7、0.1-0.6、0.1-0.5、0.1-0.475、0.1-0.45、0.1-0.425、0.1-0.4、0.1-0.375、0.1-0.35、0.1-0.325、0.1-0.3、0.1-0.275、0.1-0.25、0.1-0.225、0.1-0.2、0.1-0.175、0.1-0.15、0.2-10、0.2-9.5、0.2-9、0.2-8.5、0.2-8、0.2-7.5、0.2-7、0.2-6.5、0.2-6.4、0.2-6.3、0.2-6.2、0.2-6.1、0.2-6、0.2-5.9、0.2-5.8、0.2-5.7、0.2-5.6、0.2-5.5、0.2-5.4、0.2-5.3、0.2-5.2、0.2-5.1、0.2-5、0.2-4.5、0.2-4、0.2-3.5、0.2-3、0.2-2.5、0.2-2、0.2-1.5、0.2-1、0.2-0.9、0.2-0.8、0.2-0.7、0.2-0.6、0.2-0.5、0.2-0.475、0.2-0.45、0.2-0.425、0.2-0.4、0.2-0.375、0.2-0.35、0.2-0.325、0.2-0.3、0.2-0.275、0.2-0.25、0.2-0.225、

0.3-10、0.3-9.5、0.3-9、0.3-8.5、0.3-8、0.3-7.5、0.3-7、0.3-6.5、0.3-6.4、0.3-6.3、0.3-6.2、0.3-6.1、0.3-6、0.3-5.9、0.3-5.8、0.3-5.7、0.3-5.6、0.3-5.5、0.3-5.4、0.3-5.3、0.3-5.2、0.3-5.1、0.3-5、0.3-4.5、0.3-4、0.3-3.5、0.3-3、0.3-2.5、0.3-2、0.3-1.5、0.3-1、0.3-0.9、0.3-0.8、0.3-0.7、0.3-0.6、0.3-0.5、0.3-0.475、0.3-0.45、0.3-0.425、0.3-0.4、0.3-0.375、0.3-0.35、0.3-0.325、0.4-10、0.4-9.5、0.4-9、0.4-8.5、0.4-8、0.4-7.5、0.4-7、0.4-6.5、0.4-6.4、0.4-6.3、0.4-6.2、0.4-6.1、0.4-6、0.4-5.9、0.4-5.8、0.4-5.7、0.4-5.6、0.4-5.5、0.4-5.4、0.4-5.3、0.4-5.2、0.4-5.1、0.4-5、0.4-4.5、0.4-4、0.4-3.5、0.4-3、0.4-2.5、0.4-2、0.4-1.5、0.4-1、0.4-0.9、0.4-0.8、0.4-0.7、0.4-0.6、0.4-0.5、0.4-0.475、0.4-0.45、0.4-0.425、0.5-10、0.5-9.5、0.5-9、0.5-8.5、0.5-8、0.5-7.5、0.5-7、0.5-6.5、0.5-6.4、0.5-6.3、0.5-6.2、0.5-6.1、0.5-6、0.5-5.9、0.5-5.8、0.5-5.7、0.5-5.6、0.5-5.5、0.5-5.4、0.5-5.3、0.5-5.2、0.5-5.1、0.5-5、0.5-4.5、0.5-4、0.5-3.5、0.5-3、0.5-2.5、0.5-2、0.5-1.5、0.5-1、0.5-0.9、0.5-0.8、0.5-0.7、0.5-0.6、0.6-10、0.6-9.5、0.6-9、0.6-8.5、0.6-8、0.6-7.5、0.6-7、0.6-6.5、0.6-6.4、0.6-6.3、0.6-6.2、0.6-6.1、0.6-6、0.6-5.9、0.6-5.8、0.6-5.7、0.6-5.6、0.6-5.5、0.6-5.4、0.6-5.3、0.6-5.2、0.6-5.1、0.6-5、0.6-4.5、0.6-4、0.6-3.5、0.6-3、0.6-2.5、0.6-2、0.6-1.5、0.6-1、0.6-0.9、0.6-0.8、0.6-0.7、0.7-10、0.7-9.5、0.7-9、0.7-8.5、0.7-8、0.7-7.5、0.7-7、0.7-6.5、0.7-6.4、0.7-6.3、0.7-6.2、0.7-6.1、0.7-6、0.7-5.9、0.7-5.8、0.7-5.7、0.7-5.6、0.7-5.5、0.7-5.4、0.7-5.3、0.7-5.2、0.7-5.1、0.7-5、0.7-4.5、0.7-4、0.7-3.5、0.7-3、0.7-2.5、0.7-2、0.7-1.5、0.7-1、0.7-0.9、0.7-0.8、0.8-10、

0.8-9.5、0.8-9、0.8-8.5、0.8-8、0.8-7.5、0.8-7、0.8-6.5、0.8-6.4、0.8-6.3、0.8-6.2、0.8-6.1、0.8-6、0.8-5.9、0.8-5.8、0.8-5.7、0.8-5.6、0.8-5.5、0.8-5.4、0.8-5.3、0.8-5.2、0.8-5.1、0.8-5、0.8-4.5、0.8-4、0.8-3.5、0.8-3、0.8-2.5、0.8-2、0.8-1.5、0.8-1、0.8-0.9、0.9-10、0.9-9.5、0.9-9、0.9-8.5、0.9-8、0.9-7.5、0.9-7、0.9-6.5、0.9-6.4、0.9-6.3、0.9-6.2、0.9-6.1、0.9-6、0.9-5.9、0.9-5.8、0.9-5.7、0.9-5.6、0.9-5.5、0.9-5.4、0.9-5.3、0.9-5.2、0.9-5.1、0.9-5、0.9-4.5、0.9-4、0.9-3.5、0.9-3、0.9-2.5、0.9-2、0.9-1.5、0.9-1、1-10、1-9.5、1-9、1-8.5、1-8、1-7.5、1-7、1-6.5、1-6.4、1-6.3、1-6.2、1-6.1、1-6、1-5.9、1-5.8、1-5.7、1-5.6、1-5.5、1-5.4、1-5.3、1-5.2、1-5.1、1-5、1-4.5、1-4、1-3.5、1-3、1-2.5、1-2、1-1.5、2-10、2-9.5、2-9、2-8.5、2-8、2-7.5、2-7、2-6.5、2-6.4、2-6.3、2-6.2、2-6.1、2-6、2-5.9、2-5.8、2-5.7、2-5.6、2-5.5、2-5.4、2-5.3、2-5.2、2-5.1、2-5、2-4.5、2-4、2-3.5、2-3、2-2.5、3-10、3-9.5、3-9、3-8.5、3-8、3-7.5、3-7、3-6.5、3-6.4、3-6.3、3-6.2、3-6.1、3-6、3-5.9、3-5.8、3-5.7、3-5.6、3-5.5、3-5.4、3-5.3、3-5.2、3-5.1、3-5、3-4.5、3-4、3-3.5、4-10、4-9.5、4-9、4-8.5、4-8、4-7.5、4-7、4-6.5、4-6.4、4-6.3、4-6.2、4-6.1、4-6、4-5.9、4-5.8、4-5.7、4-5.6、4-5.5、4-5.4、4-5.3、4-5.2、4-5.1、4-5、4-4.5、5-10、5-9.5、5-9、5-8.5、5-8、5-7.5、5-7、5-6.5、5-6.4、5-6.3、5-6.2、5-6.1、5-6、5-5.9、5-5.8、5-5.7、5-5.6、5-5.5、5-5.4、5-5.3、5-5.2、5-5.1、6-10、6-9.5、6-9、6-8.5、6-8、6-7.5、6-7、6-6.5、6-6.4、6-6.3、6-6.2、6-6.1、7-10、7-9.5、7-9、7-8.5、7-8、7-7.5、8-10、8-9.5、8-9、8-8.5、9-10、9-9.5或9.5-10% (w/w)之重量百分比(w/w)存在於包含NAC、乙醯

基受體(例如CAR)及吸附劑之乾燥摻合製劑(例如乾燥摻合製劑)中。

【0332】

穩定性

在一些實施例中，本文所述之方法及組合物例如藉由在使NAC穩定化，例如減少NAC之去乙醯化的條件下形成NAC及乙醯基受體(例如CAR)之乾燥摻合製劑來增大NAC在乙醯基受體(例如CAR)存在之情況下之穩定性。在一些實施例中，該等條件包含使NAC或乙醯基受體或兩者與如本文所述之吸附劑接觸。在一些實施例中，包含吸附劑之乾燥摻合製劑或胺基酸製劑之NAC在乙醯基受體(例如CAR)存在之情況下比不包含吸附劑之類似乾燥摻合製劑或胺基酸製劑中之NAC的去乙醯化程度更低(例如如藉由LC/MS所量測)。在一些實施例中，包含吸附劑之乾燥摻合製劑或胺基酸製劑之乙醯基受體(例如CAR)在NAC存在之情況下比不包含吸附劑之類似乾燥摻合製劑或胺基酸製劑中之乙醯基受體(例如CAR)的乙醯化程度更低(例如如藉由LC/MS所量測)。

【0333】 在一些實施例中，評估NAC或乙醯基受體(例如CAR)之穩定性包含：提供包含NAC及/或乙醯基受體(例如CAR)之乾燥摻合製劑或胺基酸製劑；在選定條件下將乾燥摻合製劑或胺基酸製劑培育一定時長；及比較培育之後NAC及/或乙醯基受體(例如CAR)之含量與培育之前NAC及/或乙醯基受體(例如CAR)之含量。在一些實施例中，所提供乾燥摻合製劑或胺基酸製劑已經歷下游處理步驟，諸如填充整理及/或包裝。在一些實施例中，乾燥摻合製劑或胺基酸製劑包含於包裝(例如初級包裝)內或包含於最終產物(例如適合於例如向最終使用者出售)中。在一些實施例中，當在使NAC穩定化之條件下形成乾燥摻合製劑、第二混合物或胺基

酸製劑時，在25℃及60%相對濕度下在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24個月之後(例如如實例6中所描述地量測)，至少90、91、92、93、94、95、96、97、98、98.5、99、99.5或100%的乾燥摻合製劑、第二混合物或胺基酸製劑之NAC保持乙醯化。在一些實施例中，當在使NAC穩定化之條件下形成乾燥摻合製劑、第二混合物或胺基酸製劑時，在40℃及75%相對濕度下在1、2、3、4、5或6個月之後(例如如實例6中所描述地量測)，至少80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、90.5、91、91.5、92、93、94、95、96、97、98、98.5、99、99.5或100%的乾燥摻合製劑、第二混合物或胺基酸製劑之NAC保持乙醯化。在一些實施例中，當在使NAC穩定化之條件下形成乾燥摻合製劑、第二混合物或胺基酸製劑時，在60℃及75%相對濕度下在1、2或3個月之後(例如如實例6中所描述地量測)，至少80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、90.5、91、91.5、92、93、94、95、96、97、98、98.5、99、99.5或100%的乾燥摻合製劑、第二混合物或胺基酸製劑之NAC保持乙醯化。

【0334】在一些實施例中，當在使NAC穩定化之條件下形成乾燥摻合製劑、第二混合物或胺基酸製劑時，在25℃及60%相對濕度下在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24個月之後(例如如實例6中所描述地量測)，NAC於乾燥摻合製劑、第二混合物或胺基酸製劑中之含量(例如w/w)為NAC於乾燥摻合製劑、第二混合物或胺基酸製劑中之初始含量的至少90、91、92、93、94、95、96、97、98、98.5、99、99.5或100%(及視情況不超過110、109、108、107、106、105、104、103、102、101或100%)。在一

些實施例中，當在使NAC穩定化之條件下形成乾燥摻合製劑、第二混合物或胺基酸製劑時，在40℃及75%相對濕度下在1、2、3、4、5或6個月之後(例如如實例6中所描述地量測)，NAC於乾燥摻合製劑、第二混合物或胺基酸製劑中之含量(例如w/w)為NAC於乾燥摻合製劑、第二混合物或胺基酸製劑中之初始含量的至少90、91、92、93、94、95、96、97、98、98.5、99、99.5或100% (及視情況不超過110、109、108、107、106、105、104、103、102、101或100%)。在一些實施例中，當在使NAC穩定化之條件下形成乾燥摻合製劑、第二混合物或胺基酸製劑時，在60℃及75%相對濕度下在1、2或3個月之後(例如如實例6中所描述地量測)，NAC於乾燥摻合製劑、第二混合物或胺基酸製劑中之含量(例如w/w)為NAC於乾燥摻合製劑、第二混合物或胺基酸製劑中之初始含量的至少90、91、92、93、94、95、96、97、98、98.5、99、99.5或100% (及視情況不超過110、109、108、107、106、105、104、103、102、101或100%)。

【0335】 在一些實施例中，評估NAC或乙醯基受體(例如CAR)之穩定性包含：提供包含NAC及乙醯基受體(例如CAR)之乾燥摻合製劑；在選定條件下將乾燥摻合製劑培育一定時長；及比較培育之後NAC及乙醯基受體(例如CAR)之含量的比率與培育之前NAC及乙醯基受體(例如CAR)之含量的比率。在一些實施例中，當在使NAC穩定化之條件下形成乾燥摻合製劑、第二混合物或胺基酸製劑時，在25℃及60%相對濕度下在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24個月之後(例如如實例6中所描述地量測)，乾燥摻合製劑、第二混合物或胺基酸製劑中NAC與乙醯基受體(例如CAR)之比率為

至少0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、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4。在一些實施例中，當在使NAC穩定化之條件下形成乾燥摻合製劑、第二混合物或胺基酸製劑時，在40℃及75%相對濕度下在1、2、3、4、5或6個月之後(例如如實例6中所描述地量測)，乾燥摻合製劑、第二混合物或胺基酸製劑中NAC與乙醯基受體(例如CAR)之比率為至少0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、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4。在一些實施例中，當在使NAC穩定化之條件下形成乾燥摻合製劑、第二混合物或胺基酸製劑時，在60℃及75%相對濕度下在1、2或3個月之後(例如如實例6中所描述地量測)，乾燥摻合製劑、第二混合物或胺基酸製劑中NAC與乙醯基受體(例如CAR)之比率為至少0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、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4。在一些實施例中，培育之後乾燥摻合製劑、第二混合物或胺基酸製劑中NAC與乙醯基受體(例如CAR)之比率不超過5、4.8、4.6、4.4、4.2、4、3.8、3.6、3.4、3.2、3、2.8、2.6、2.4、2.2、2、1.8、1.6、1.4、1.2或1。

【0336】 在一些實施例中，評估NAC或乙醯基受體(例如CAR)之穩定性包含：提供包含NAC及乙醯基受體(例如CAR)之乾燥摻合製劑；在選定條件下將乾燥摻合製劑或胺基酸製劑培育一定時長；及評估培育之後NAC及/或乙醯基受體(例如CAR)降解產物之含量(及視情況與培育之前NAC及/或乙醯基受體(例如CAR)降解產物之含量進行比較)。在一些實施例中，在25℃及60%相對濕度下在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24個月之後

及/或在40℃及75%相對濕度下1、2、3、4、5或6個月之後(例如如實例6中所描述地量測)，NAC降解產物(例如半胱胺酸、胱胺酸及/或ALCAR)之含量少於乾燥摻合製劑、第二混合物或胺基酸製劑的1% w/w。在一些實施例中，NAC及/或乙醯基受體(例如CAR)降解產物包括但不限於半胱胺酸(非乙醯化)、胱胺酸或ALCAR。

【0337】 在一些實施例中，本文所述之方法及組合物例如藉由在使乙醯基受體(例如CAR)穩定化，例如減少CAR之去乙醯化的條件下形成NAC及乙醯基受體(例如CAR)之乾燥摻合製劑來增大乙醯基受體(例如CAR)在NAC存在之情況下之穩定性。在一些實施例中，使乙醯基受體(例如CAR)穩定化之條件對應於使本文所述之NAC穩定化之條件。在一些實施例中，乙醯基受體，例如CAR之乙醯化與乙醯基受體(例如CAR)在包含NAC及乙醯基受體(例如CAR)之參考混合物中之乙醯化相比有所減少，但在使乙醯基受體(例如CAR)穩定化，例如在吸附劑不存在之情況下的條件下未形成。在一些實施例中，防止乙醯基受體(例如CAR)在吸附劑(例如SiO_2)存在之情況下之乙醯化。

【0338】

包含胺基酸實體之組合物(例如活性部分)

如本文所述之本發明之組合物(活性部分)包含複數種胺基酸實體，例如表1中所示之胺基酸實體。

【0339】 在一些實施例中，組合物包含：a)白胺酸胺基酸實體；b)精胺酸胺基酸實體；c)麩醯胺酸胺基酸實體；及d) N-乙醯半胱胺酸(NAC)實體。在一些實施例中，組合物包含：a)白胺酸胺基酸實體；b)精胺酸胺基酸實體；c)麩醯胺酸胺基酸實體；d) N-乙醯半胱胺酸(NAC)實體；e)異

白胺酸胺基酸實體；及f)纈胺酸胺基酸實體。

【0340】 在一些實施例中，組合物包含：a)白胺酸胺基酸實體；b)精胺酸胺基酸實體；c)麩醯胺酸胺基酸實體；d) N-乙醯半胱胺酸(NAC)實體；e)視情況存在之異白胺酸胺基酸實體；以及f)肉鹼實體或g)絲胺酸胺基酸實體中之一者或二者。

【0341】 在一些實施例中，組合物包含：a)白胺酸胺基酸實體；b)精胺酸胺基酸實體；c)麩醯胺酸胺基酸實體；d) N-乙醯半胱胺酸(NAC)實體；e)異白胺酸胺基酸實體；f)纈胺酸胺基酸實體；以及g)離胺酸胺基酸實體、h)組胺酸胺基酸實體、i)苯丙胺酸胺基酸實體或j)蘇胺酸胺基酸實體中之一者、兩者、三者或四者。

【0342】 在一些實施例中，組合物包含：a)白胺酸胺基酸實體，b)精胺酸胺基酸實體，c)麩醯胺酸胺基酸實體；d) NAC實體；及e)肉鹼實體。在一些實施例中，組合物進一步包含(f)纈胺酸胺基酸實體、(g)組胺酸胺基酸實體或(h)離胺酸胺基酸實體中之一者、兩者或更多者(例如所有者)。在一些實施例中，組合物包含：(a)瓜胺酸胺基酸實體或精胺酸胺基酸實體中之一者或兩者，及(b) NAC實體。在一些實施例中，組合物進一步包含肉鹼實體或麩醯胺酸胺基酸實體中之一者或兩者。在一些實施例中，組合物進一步包含白胺酸胺基酸實體、組胺酸胺基酸實體、離胺酸胺基酸實體、纈胺酸胺基酸實體或絲胺酸胺基酸實體中之一者、兩者、三者、四者或更多者(例如所有者)。

【0343】 在一些實施例中，組合物包含：a)白胺酸胺基酸實體，b)精胺酸胺基酸實體，c)麩醯胺酸胺基酸實體，d) N-乙醯半胱胺酸(NAC)實體以及e)絲胺酸胺基酸實體或f)肉鹼實體中之一者或二者。在一些實施例

中，組合物包含：a)白胺酸胺基酸實體，b)精胺酸胺基酸實體，c)麩醯胺酸胺基酸實體，d) N-乙醯半胱胺酸(NAC)實體，e)絲胺酸胺基酸實體及f)肉鹼實體。在一些實施例中，組合物進一步包含異白胺酸胺基酸實體。

【0344】 在一些實施例中，組合物包含：以下中之一者、兩者或所有者：a)白胺酸胺基酸實體；b)異白胺酸胺基酸實體；或c)纈胺酸胺基酸實體；以下中之一者、兩者或所有者：d)組胺酸胺基酸實體；e)離胺酸胺基酸實體；或f)蘇胺酸胺基酸實體；及以下中之一者、兩者或所有者：g)鳥胺酸胺基酸實體；h)天冬胺酸胺基酸實體；或i)鳥胺酸胺基酸實體及天冬胺酸胺基酸實體之組合鹽。

【0345】 在某些實施例中，白胺酸胺基酸實體選自L-白胺酸、β-羥基-β-甲基丁酸酯(HMB)、側氧基-白胺酸(α-酮異己酸酯(KIC))、異戊醯基-CoA、正乙醯基-白胺酸或其組合。

【0346】 在某些實施例中，精胺酸胺基酸實體選自L-精胺酸、肌酸、精胺基丁二酸酯、天冬胺酸、麩胺酸、胍丁胺、N-乙醯基-精胺酸或其組合。

【0347】 在某些實施例中，麩醯胺酸胺基酸實體選自L-麩醯胺酸、麩胺酸、胺甲醯基-P、正乙醯基麩醯胺酸或其組合。

【0348】 在某些實施例中，NAC-胺基酸實體選自NAC、絲胺酸、乙醯基絲胺酸、胱硫醚、高半胱胺酸、麩胱甘肽或其組合。

【0349】 在某些實施例中，瓜胺酸胺基酸實體選自L-瓜胺酸、鳥胺酸、胺甲醯基-P、胺甲醯基-P及鳥胺酸、N-羥基-精胺酸、精胺基丁二酸酯、氧化氮或其組合。

【0350】 在某些實施例中，肉鹼實體選自L-肉鹼、6-N-三甲基離胺

酸、N6-三甲基-3-OH-離胺酸、乙醯基-L-肉鹼、苯丙酮基-L-肉鹼、L-肉鹼L-酒石酸酯或其組合。

【0351】 在某些實施例中，絲胺酸胺基酸實體選自L-絲胺酸、磷酸絲胺酸、對羥基丙酮酸酯、L-甘胺酸、乙醯基絲胺酸、胱硫醚、磷脂醯絲胺酸或其組合。

【0352】 在某些實施例中，纈胺酸胺基酸實體選自L-纈胺酸、2-側氧基-戊酸酯、異丁醯基-CoA、N-乙醯基-纈胺酸或其組合。

【0353】 在某些實施例中，組胺酸胺基酸實體選自L-組胺酸、組胺醇、組胺醛、核糖-5-磷酸酯、肌肽、組織胺、尿刊酸酯、N-乙醯基-組胺酸或其組合。

【0354】 在某些實施例中，離胺酸胺基酸實體選自L-離胺酸、二胺基庚二酸酯、天冬胺酸、三甲基離胺酸、酵母胺酸、N-乙醯基-離胺酸或其組合。

【0355】 在一些實施例中，提供一種、兩種、三種、四種、五種、六種、七種或更多種(例如所有)胺基酸實體作為二肽或三肽之一部分，例如佔組合物之胺基酸實體組分或總組分的至少：0.01重量%、0.1重量%、0.5重量%、1重量%、5重量%或10重量%或更多之量。

【0356】 在一些實施例中，一種、兩種、三種、四種、五種、六種、七種、八種、九種或更多種(例如所有)胺基酸實體在組合物中呈游離胺基酸形式，例如組合物(例如呈乾物形式)總重量的至少：42重量%、45重量%、50重量%、55重量%、60重量%、65重量%、70重量%、75重量%、80重量%、85重量%、90重量%、95重量%、97重量%、98重量%或更多為在組合物中呈游離胺基酸形式之一種、兩種、三種、四種、五種、

六種、七種、八種、九種或更多種(例如所有)胺基酸實體。

【0357】 在一些實施例中，一種、兩種、三種、四種、五種、六種、七種、八種、九種或更多種(例如所有)胺基酸實體在組合物中呈鹽形式，例如組合物(例如呈乾物形式)總重量的至少：0.01重量%、0.1重量%、0.5重量%、1重量%、2重量%、3重量%、4重量%、5重量%、6重量%、7重量%、8重量%、9重量%或10重量%或更多為在組合物中呈鹽形式之一種、兩種、三種、四種、五種、六種、七種、八種、九種或更多種(例如所有)胺基酸實體。

【0358】 在一些實施例中，提供一種、兩種、三種、四種、五種、六種、七種、八種、九種或更多種(例如所有)胺基酸實體作為二肽或三肽之一部分，例如佔組合物之胺基酸實體組分或總組分的至少：.01重量%、0.1重量%、0.5重量%、1重量%、2重量%、3重量%、4重量%、5重量%、6重量%、7重量%、8重量%、9重量%或10重量%或更多之量。

【0359】

例示性組合物

例示性組合物，例如乾燥摻合製劑(例如包含活性部分)，例如PGDBP可包括本文所揭示之胺基酸實體及濕潤劑(例如如本文所述之濕潤劑)的組合，例如依本文所揭示之含量或比率。例示性組合物，例如乾燥摻合製劑(例如包含活性部分)，例如PGDBP可包括一或多種本文所揭示之賦形劑。在一些實施例中，例示性組合物，例如乾燥摻合製劑(例如包含活性部分)，例如PGDBP包含如表X1-X6中所述之胺基酸實體及/或賦形劑。

【0360】 在一些實施例中，組合物(例如活性部分)包含表2之胺基酸

(例如以表2給定之含量)及濕潤劑(例如如本文所述之濕潤劑)。

表2.例示性組合物中之胺基酸實體

成分	棒狀包裝 乾重(g)	乾重 (% w/w)	單次劑量 乾重(g)	每日劑量 乾重(g)
L-白胺酸	1.0000	11.86	4.0000	12.0000
L-異白胺酸	0.5000	5.93	2.0000	6.0000
L-異白胺酸	0.5000	5.93	2.0000	6.0000
L-精胺酸(-HCl)	1.8140	21.52	7.2559	21.7676
L-麩醯胺酸	2.0000	23.73	8.0000	24.0000
乙醯半胱胺酸(NAC)	0.1500	1.78	0.6000	1.8000
胺基酸(-鹽)	5.6500	67.03	22.6000	67.8000

【0361】 在一些實施例中，組合物(例如活性部分)包含表3之胺基酸(例如以表3給定之含量)及濕潤劑(例如如本文所述之濕潤劑)。在一些實施例中，組合物包含表3之胺基酸及表3之賦形劑(例如以表3給定之含量)以及濕潤劑(例如如本文所述之濕潤劑)。

表3.例示性組合物中之胺基酸實體

成分	棒狀包裝 乾重(g)	乾重 (% w/w)	低每日劑量 乾重(g)	高每日劑量 乾重(g)
L-白胺酸	1.0000	13.45	4.0000	6.0000
L-異白胺酸	0.5000	6.72	2.0000	3.0000
L-精胺酸HCL^	1.6124	21.68	6.4496	9.6744
L-麩醯胺酸	0.6667	8.97	2.6666	4.0000
L-絲胺酸	2.5000	33.62	10.0000	15.0000
L-肉鹼	0.3333	4.48	1.3333	2.0000
乙醯半胱胺酸(NAC)	0.4333	5.83	1.7333	2.6000
檸檬酸	0.1972	2.65	0.7886	1.1829
蔗糖素	0.0158	0.21	0.0631	0.0946
三仙膠	0.0789	1.06	0.3155	0.4732
香草卡士達風味	0.0118	0.16	0.0473	0.0710
橙子風味	0.0789	1.06	0.3155	0.4732
FD&C黃色6號	0.0079	0.11	0.0315	0.0473
胺基酸(-HCL)	6.7667	91.00	27.0668	40.6002
總計	7.4361	100.00	29.7444	44.6166

【0362】 在一些實施例中，組合物(例如活性部分)包含表4之胺基酸(例如以表4給定之含量)及濕潤劑(例如如本文所述之濕潤劑)。

表4.例示性組合物中之胺基酸實體

成分	棒狀包裝 乾重(g)	乾重 (% w/w)	單次劑量 乾重(g)	每日劑量 乾重(g)
L-白胺酸	1.0000	11.84	4.0000	12.0000
L-異白胺酸	0.5000	5.92	2.0000	6.0000
L-異白胺酸	0.5000	5.92	2.0000	6.0000
L-精胺酸(-HCl)	1.8140	21.47	7.2559	21.7676
L-麩醯胺酸	1.3333	15.78	5.3333	16.0000
L-離胺酸(-乙酸鹽)	0.3527	4.17	1.4108	4.2323
L-組胺酸	0.0833	0.99	0.3333	1.0000
L-苯丙胺酸	0.0833	0.99	0.3333	1.0000
L-蘇胺酸	0.1667	1.97	0.6667	2.0000
乙醯半胱胺酸(NAC)	0.1500	1.78	0.6000	1.8000
胺基酸(-鹽)	5.5667	65.89	22.2667	66.8000

【0363】 在一些實施例中，組合物(例如活性部分)包含表5之胺基酸(例如以表5給定之含量)及濕潤劑(例如如本文所述之濕潤劑)。在一些實施例中，組合物包含表5之胺基酸及表5之賦形劑(例如以表5給定之含量)以及濕潤劑(例如如本文所述之濕潤劑)。

表5.胺基酸實體及賦形劑(賦形劑為斜體字)

成分	棒狀包裝 乾重(g)	乾重 (% w/w)	低每日劑量 乾重(g)	高每日劑量 乾重(g)
L-白胺酸	0.8889	15.06	2.6667	8.0000
L-異白胺酸	0.4444	7.53	1.3333	4.0000
L-異白胺酸	0.8889	15.06	2.6667	8.0000
L-離胺酸乙酸鹽	0.4703	7.97	1.4108	4.2323
L-組胺酸	0.3333	5.65	1.0000	3.0000
L-蘇胺酸	0.3333	5.65	1.0000	3.0000

L-鳥胺酸-L-天冬胺酸	1.6667	28.23	5.0000	15.0000
檸檬酸	*0.6000*	*10.16*	*1.8000*	*5.4000*
蔗糖素	*0.0160*	*0.27*	*0.0480*	*0.1440*
三仙膠	*0.0800*	*1.36*	*0.2400*	*0.7200*
香草卡士達	*0.0200*	*0.34*	*0.0600*	*0.1800*
橙子風味	*0.1600*	*2.71*	*0.4800*	*1.4400*
FD&C黃色6號	*0.0016*	*0.03*	*0.0048*	*0.0144*
胺基酸(-乙酸鹽)	4.8889	82.81	14.6667	44.0000
總計	5.9034	100.00	17.7102	53.1307

【0364】 在一些實施例中，組合物(例如活性部分)包含表6之胺基酸(例如以表6給定之含量)及濕潤劑(例如如本文所述之濕潤劑)。在一些實施例中，組合物包含表6之胺基酸及表6之賦形劑(例如以表6給定之含量)以及濕潤劑(例如如本文所述之濕潤劑)。

表6.胺基酸實體及賦形劑(賦形劑為斜體字)

成分	棒狀包裝乾重(g)	乾重(% w/w)	單次劑量乾重(g)	每日劑量乾重(g)	最少單次劑量濃度(g/L)
L-白胺酸	1.000	10.29	3.00	6.00	16.91
L-異白胺酸	0.333	3.43	1.00	2.00	5.63
L-精胺酸HCL^	2.418	24.88	7.25	14.51	40.88
L-麩醯胺酸	1.667	17.15	5.00	10.00	28.18
L-絲胺酸	0.833	8.57	2.50	5.00	14.08
L-肉鹼	0.333	3.43	1.00	2.00	5.63
L-瓜胺酸	1.333	13.72	4.00	8.00	22.54
L-離胺酸HCL^	0.623	6.41	1.87	3.74	7.47
L-組胺酸	0.333	3.43	1.00	2.00	5.60
乙醯半胱胺酸(NAC)	0.433	4.46	1.30	2.60	7.32
檸檬酸	*0.100*	*1.03*	*0.30*	*0.60*	*1.69*
二氧化矽	*0.030*	*0.31*	*0.09*	*0.18*	*0.51*
蔗糖素	*0.016*	*0.16*	*0.048*	*0.096*	*0.27*

卵磷脂(Alcolec 40P)	*0.060*	*0.62*	*0.18*	*0.36*	*1.01*
三仙膠	*0.080*	*0.82*	*0.24*	*0.48*	*1.35*
天然卡士達風味	*0.025*	*0.26*	*0.075*	*0.15*	*0.42*
天然橙子風味	*0.100*	*1.03*	*0.30*	*0.60*	*1.69*
FD&C黃色6號	*0.0015*	*0.02*	*0.0045*	*0.009*	*0.03*
胺基酸(-HCL)	8.765	90.19	26.30	52.60	148.22
總計	9.719	100.00	29.16	58.31	164.34

【0365】 在一些實施例中，組合物(例如活性部分)包含表7之胺基酸(例如以表7給定之含量)及濕潤劑(例如如本文所述之濕潤劑)。在一些實施例中，組合物包含表7之胺基酸及表7之賦形劑(例如以表7給定之含量)以及濕潤劑(例如如本文所述之濕潤劑)。

表7.胺基酸實體及賦形劑(賦形劑為斜體字)

成分	棒狀包裝 乾重(g)	乾重 (% w/w)	單次劑量 乾重(g)	每日劑量 乾重(g)
L-白胺酸	1.6667	24.17	5.0000	10.0000
L-異白胺酸	1.6667	24.17	5.0000	10.0000
L-異白胺酸	1.6667	24.17	5.0000	10.0000
乙醯半胱胺酸(NAC)	0.5000	7.25	1.5000	3.0000
乙醯基-L-肉鹼(ALCAR) HCL	0.2359	3.42	0.7077	1.4153
檸檬酸	*0.6000*	*8.70*	*1.8000*	*3.6000*
蔗糖素	*0.0480*	*0.70*	*0.1440*	*0.2880*
三仙膠	*0.2400*	*3.48*	*0.7200*	*1.4400*
香草卡士達(人造)	*0.0300*	*0.44*	*0.0900*	*0.1800*
橙子(天然+WONF)	*0.2400*	*3.48*	*0.7200*	*1.4400*
FD&C黃色6號	*0.0018*	*0.03*	*0.0054*	*0.0108*
胺基酸(-HCL)	5.7000	82.66	17.1000	34.2000
總計	6.8957	100.00	20.6871	41.3741

【0366】 在一些實施例中，組合物(活性部分)包含複數種胺基酸實體，例如表8中所示之胺基酸實體。在一些實施例中，組合物包含：a)白

胺酸胺基酸實體，b)精胺酸胺基酸實體，c)麩醯胺酸胺基酸實體；及d) N-乙醯半胱胺酸(NAC)實體。在一些實施例中，組合物包含：a)白胺酸胺基酸實體，b)精胺酸胺基酸實體，c)麩醯胺酸胺基酸實體；d) NAC；及e) CAR。在一些實施例中，組合物包含：a)白胺酸胺基酸實體，b)精胺酸胺基酸實體，c)麩醯胺酸胺基酸實體；d) NAC；及e)絲胺酸胺基酸實體及CAR。在一些實施例中，組合物進一步包含(f)纈胺酸胺基酸實體、(g)組胺酸胺基酸實體、(h)離胺酸胺基酸實體或(i)瓜胺酸胺基酸實體中之一者、兩者、三者或更多者(例如所有者)。在一些實施例中，組合物包含以下、基本上由以下組成或由以下組成：表8之胺基酸/組分，例如以表8之公克/劑量或公克/個棒狀包裝為單位。在一些實施例中，除表8中所列之組分之外，組合物包含一或多種賦形劑，例如吸附劑。

表8.包含胺基酸之例示性組合物(例如活性部分).

胺基酸	棒狀包裝(g) (3個棒狀包裝BID)	劑量 (g)	總日	重量比	重量%
L-白胺酸	1.0	3	6	3	11.41
L-精胺酸	2.0	6	12	6	22.81
L-麩醯胺酸	1.67	5	10	5	19.01
N-乙醯半胱胺酸	0.43	1.3	2.6	1.3	4.94
L-肉鹼	0.333	1	2	1	3.80
L-絲胺酸	0.83	2.5	5	2.5	9.51
L-纈胺酸	0.333	1	2	1	3.80
L-組胺酸	0.333	1	2	1	3.80
L-離胺酸	0.5	1.5	3	1.5	5.70
L-瓜胺酸	1.33	4	8	4	15.21
總胺基酸	8.76	26.3	52.6		100%

【0367】 在一些實施例中，組合物包含：a)白胺酸胺基酸實體，b)精胺酸胺基酸實體，c)麩醯胺酸胺基酸實體，d) NAC實體，及e)絲胺酸胺

基酸實體或f) CAR中之一者或二者。在一些實施例中，組合物包含：a)白胺酸胺基酸實體，b)精胺酸胺基酸實體，c)麩醯胺酸胺基酸實體，d) NAC，e)絲胺酸胺基酸實體，及f) CAR。在一些實施例中，組合物進一步包含異白胺酸胺基酸實體。在一些實施例中，組合物包含以下、基本上由以下組成或由以下組成：表9之胺基酸/組分，例如以表9之公克/劑量或公克/小包裝為單位。在一些實施例中，除表9中所列之組分之外，組合物包含一或多種賦形劑，例如吸附劑。

表9.包含胺基酸之例示性組合物(例如活性部分).

胺基酸	小包裝(g)	劑量(g)	總日	重量比	重量%
L-白胺酸	1.00	3.00	6.00	3.00	14.85
L-異白胺酸	0.50	1.50	3.00	1.50	7.43
L-精胺酸	1.33	4.00	8.00	4.00	19.80
L-麩醯胺酸	0.67	2.00	4.00	2.00	9.90
NAC	0.43	1.30	2.60	1.30	6.44
L-肉鹼	0.30	0.90	1.80	0.90	4.46
L-絲胺酸	2.50	7.50	15.00	7.50	37.13
總胺基酸	6.73	20.20	40.40	20.20	100.00

【0368】 在一些實施例中，組合物包含(a)白胺酸胺基酸實體；(b)異白胺酸胺基酸實體；(c)纈胺酸胺基酸實體；(d)離胺酸胺基酸實體；(e)組胺酸胺基酸實體；(f)蘇胺酸胺基酸實體；(g)鳥胺酸實體；(h)天冬胺酸胺基酸實體；(i) NAC；及(j) CAR。在一些實施例中，組合物包含以下、基本上由以下組成或由以下組成：表10之胺基酸/組分，例如以表10之公克/天為單位。在一些實施例中，除表10中所列之組分之外，組合物包含一或多種賦形劑，例如吸附劑。

表10.包含胺基酸之例示性組合物(例如活性部分).

胺基酸	公克/天或重量比
L-白胺酸	8
L-異白胺酸	4
L-異白胺酸	8
L-離胺酸	3
L-組胺酸	3
L-蘇胺酸	3
L-鳥胺酸	7.5
L-天冬胺酸	7.5
N-乙醯半胱胺酸	1.5-2.5 (例如1.5、2.0、2.5)
肉鹼	1.0-2.0 (例如1.0、1.5、2.0)
總胺基酸	46.5-48.5

【0369】 在一些實施例中，組合物包含：(a)瓜胺酸胺基酸實體或精胺酸胺基酸實體中之一者或二者，及(b) NAC。在一些實施例中，組合物進一步包含CAR或麩醯胺酸胺基酸實體中之一者或二者。在一些實施例中，組合物進一步包含白胺酸胺基酸實體、組胺酸胺基酸實體、離胺酸胺基酸實體、纈胺酸胺基酸實體或絲胺酸胺基酸實體中之一者、兩者、三者、四者或更多者(例如所有者)。

【0370】 在某些實施例中，白胺酸胺基酸實體選自L-白胺酸、β-羥基-β-甲基丁酸酯(HMB)、側氧基-白胺酸(α-酮異己酸酯(KIC))、異戊醯基-CoA、正乙醯基-白胺酸或其組合。

【0371】 在某些實施例中，精胺酸胺基酸實體選自L-精胺酸、肌酸、精胺基丁二酸酯、天冬胺酸、麩胺酸、胍丁胺、N-乙醯基-精胺酸或其組合。

【0372】 在某些實施例中，麩醯胺酸胺基酸實體選自L-麩醯胺酸、麩胺酸、胺甲醯基-P、正乙醯基麩醯胺酸或其組合。

【0373】 在某些實施例中，瓜胺酸胺基酸實體選自L-瓜胺酸、鳥胺酸、胺甲醯基-P、胺甲醯基-P及鳥胺酸、N-羥基-精胺酸、精胺基丁二酸酯、氧化氮或其組合。

【0374】 在某些實施例中，絲胺酸胺基酸實體選自L-絲胺酸、磷酸絲胺酸、對羥基丙酮酸酯、L-甘胺酸、乙醯基絲胺酸、胱硫醚、磷脂醯絲胺酸或其組合。

【0375】 在某些實施例中，甘胺酸胺基酸實體選自L-甘胺酸、L-絲胺酸、肌胺酸、甜菜鹼、二甲基甘胺酸、麩胱甘肽、肌酸或其組合。

【0376】 在某些實施例中，纈胺酸胺基酸實體選自L-纈胺酸、2-側氧基-戊酸酯、異丁醯基-CoA、N-乙醯基-纈胺酸或其組合。

【0377】 在某些實施例中，組胺酸胺基酸實體選自L-組胺酸、組胺醇、組胺醛、核糖-5-磷酸酯、肌肽、組織胺、尿刊酸酯、N-乙醯基-組胺酸或其組合。

【0378】 在某些實施例中，離胺酸胺基酸實體選自L-離胺酸、二胺基庚二酸酯、天冬胺酸、三甲基離胺酸、酵母胺酸、N-乙醯基-離胺酸或其組合。

【0379】 在一些實施例中，例如以至少：組合物之胺基酸實體組分或總組分的0.01重量%、0.1重量%、0.5重量%、1重量%、5重量%或10重量%或更多之量提供胺基酸實體中之一種、兩種、三種、四種、五種、六種、七種或更多種(例如所有種)作為二肽或三肽之一部分。

【0380】 在一些實施例中，一種、兩種、三種、四種、五種、六種、七種、八種、九種或更多種(例如所有)胺基酸實體在組合物中呈游離胺基酸形式，例如組合物(例如呈乾物形式)總重量的至少：42重量%、45

重量%、50重量%、55重量%、60重量%、65重量%、70重量%、75重量%、80重量%、85重量%、90重量%、95重量%、97重量%、98重量%或更多為在組合物中呈游離胺基酸形式之一種、兩種、三種、四種、五種、六種、七種、八種、九種或更多種(例如所有)胺基酸實體。

【0381】 在一些實施例中，一種、兩種、三種、四種、五種、六種、七種、八種、九種或更多種(例如所有)胺基酸實體在組合物中呈鹽形式，例如組合物(例如呈乾物形式)總重量的至少：0.01重量%、0.1重量%、0.5重量%、1重量%、2重量%、3重量%、4重量%、5重量%、6重量%、7重量%、8重量%、9重量%或10重量%或更多為在組合物中呈鹽形式之一種、兩種、三種、四種、五種、六種、七種、八種、九種或更多種(例如所有)胺基酸實體。

【0382】 在一些實施例中，例如以至少：組合物之胺基酸實體組分或總組分的.01重量%、0.1重量%、0.5重量%、1重量%、2重量%、3重量%、4重量%、5重量%、6重量%、7重量%、8重量%、9重量%或10重量%或更多之量提供一種、兩種、三種、四種、五種、六種、七種、八種、九種或更多種(例如所有)胺基酸實體作為二肽或三肽之一部分。

【0383】 例示性乾燥摻合製劑(例如包含活性部分)可包括1.0 g白胺酸胺基酸實體；2.0 g精胺酸胺基酸實體；1.67 g麩醯胺酸胺基酸實體；0.43 g NAC；0.333 g CAR (例如呈游離鹼形式之L-肉鹼)；0.83 g絲胺酸胺基酸實體；0.333 g纈胺酸胺基酸實體；0.333 g組胺酸胺基酸實體；0.5 g離胺酸胺基酸實體；及1.33 g瓜胺酸胺基酸實體(參見例如表8中之公克/劑量)。

【0384】 例示性乾燥摻合製劑(例如包含活性部分)可包括1 g白胺酸

胺基酸實體、0.5 g異白胺酸胺基酸實體、1.33 g精胺酸胺基酸實體、0.67 g麩醯胺酸胺基酸實體、0.43 g NAC、0.30 g CAR (例如呈游離鹼形式之L-肉鹼)及2.5 g絲胺酸胺基酸實體，總計6.73 g +/- 20% (例如如表9中所示之公克/小包裝)。

【0385】 在一些實施例中，乾燥摻合製劑(例如包含活性部分)包括1 g +/- 20%白胺酸胺基酸實體、0.5 g +/- 20%異白胺酸胺基酸實體、1.33 g +/- 20%精胺酸胺基酸實體、0.67 g +/- 20%麩醯胺酸胺基酸實體、0.43 g +/- 20% NAC、0.30 g +/- 20% CAR (例如呈游離鹼形式之L-肉鹼)及2.5 g +/- 20%絲胺酸胺基酸實體。在一些實施例中，組合物(例如活性部分)包括1 g +/- 15%白胺酸胺基酸實體、0.5 g +/- 15%異白胺酸胺基酸實體、1.33 g +/- 15%精胺酸胺基酸實體、0.67 g +/- 15%麩醯胺酸胺基酸實體、0.43 g +/- 15% NAC、0.30 g +/- 15% CAR (例如呈游離鹼形式之L-肉鹼)及2.5 g +/- 15%絲胺酸胺基酸實體。在一些實施例中，組合物(例如活性部分)包括1 g +/- 10%白胺酸胺基酸實體、0.5 g +/- 10%異白胺酸胺基酸實體、1.33 g +/- 10%精胺酸胺基酸實體、0.67 g +/- 10%麩醯胺酸胺基酸實體、0.43 g +/- 10% NAC、0.30 g +/- 10% CAR (例如呈游離鹼形式之L-肉鹼)及2.5 g +/- 10%絲胺酸胺基酸實體。在一些實施例中，組合物(例如活性部分)包括1 g +/- 5%白胺酸胺基酸實體、0.5 g +/- 5%異白胺酸胺基酸實體、1.33 g +/- 5%精胺酸胺基酸實體、0.67 g +/- 5%麩醯胺酸胺基酸實體、0.43 g +/- 5% NAC、0.30 g +/- 5% CAR (例如呈游離鹼形式之L-肉鹼)及2.5 g +/- 5%絲胺酸胺基酸實體。

【0386】 在一些實施例中，組合物包括8 g +/- 20%白胺酸或等效量之白胺酸胺基酸實體、4 g +/- 20%異白胺酸或等效量之異白胺酸胺基酸實

體、8 g +/- 20%纈胺酸或等效量之纈胺酸胺基酸實體、3 g +/- 20%離胺酸或等效量之離胺酸胺基酸實體、3 g+/- 20%組胺酸或等效量之組胺酸胺基酸實體、3 g +/- 20%蘇胺酸或等效量之蘇胺酸胺基酸實體、7.5 g+/- 20%鳥胺酸或等效量之鳥胺酸胺基酸實體、7.5 g+/- 20%天冬胺酸或等效量之天冬胺酸胺基酸實體、1.5 g+/- 20%、2.0 g+/- 20%或2.5 g+/- 20% NAC或等效量之NAC實體及1.0 g+/- 20%、1.5 g+/- 20%或2.0 g+/- 20%肉鹼或等效量之肉鹼實體(參見例如表10中之具有NAC及L-肉鹼之組合物的公克/天)。

【0387】 在一些實施例中，組合物，例如乾燥摻合製劑例如以表11中所列之量包含以下、基本上由以下組成或由以下組成：表11中所列之組分。在一些實施例中，除表11中所列之組分之量之外或超過該等量，組合物包含一或多種賦形劑，例如吸附劑。

表11.包含胺基酸之例示性組合物(例如活性部分).

成分	棒狀包裝乾重(g)	棒狀包裝乾重(% w/w)	每日劑量乾重(g)
L-精胺酸HCl	2.418	24.88	14.51
L-瓜胺酸	1.333	13.72	8.00
NAC	0.433	4.46	2.60
L-白胺酸	1.000	10.29	6.00
L-組胺酸	0.333	3.43	2.00
L-離胺酸HCl	0.623	6.41	3.74
L-異白胺酸	0.333	3.43	2.00
L-絲胺酸	0.833	8.57	5.00
L-麩醯胺酸	1.667	17.15	10.00
L-肉鹼	0.333	3.43	2.00
胺基酸(-HCl)：	8.765	90.19	52.6
檸檬酸，無水	0.100	1.03	0.60

二氧化矽(Aerosil 300)	0.030	0.31	0.18
卵磷脂(Alcolec 40P)	0.060	0.62	0.36
三仙膠	0.080	0.82	0.48
蔗糖素	0.016	0.16	0.096
天然橙子風味	0.100	1.03	0.60
天然卡士達風味	0.025	0.26	0.15
FD&C黃色6號	0.0015	0.02	0.009
總計：	9.7185	100.0	58.33

【0388】 在一些實施例中，組合物，例如乾燥摻合製劑例如以表12中所列之量包含以下、基本上由以下組成或由以下組成：表12中所列之組分。在一些實施例中，除表12中所列之組分之量之外或超過該等量，組合物包含一或多種賦形劑，例如吸附劑。

表12.包含胺基酸及吸附劑之例示性組合物

成分	藥囊 乾重(g)	乾重 (% w/w)	單次劑量 乾重(g)	最大每日 劑量 乾重(g)	單次劑量濃度(g/L)於6 oz.中*
L-白胺酸	2.0000	13.01	2.0000	12.0000	11.27
L-異白胺酸	1.0000	6.51	1.0000	6.0000	5.64
L-異白胺酸	1.0000	6.51	1.0000	6.0000	5.64
L-精胺酸HCl	3.6280	23.61	3.6280	21.7680	20.45
L-麩醯胺酸	4.0000	26.03	4.0000	24.0000	22.54
N-乙醯基-L-半胱胺酸(NAC)	0.3000	1.95	0.3000	1.8000	1.69
檸檬酸	0.6667	4.34	0.6667	4.0002	3.76
卵磷脂	1.6666	10.85	1.6666	9.9996	9.36
三仙膠	0.2000	1.30	0.2000	1.2000	1.13
蔗糖素	0.0667	0.43	0.0667	0.4002	0.38
橙子(天然+WONF)	0.3500	2.28	0.3500	2.1000	1.97
香草卡士達(人造)	0.0600	0.39	0.0600	0.3600	0.34
FD&C黃色6號	0.0090	0.06	0.0090	0.0540	0.05

低取代之羥丙基纖維素(low substituted hydroxypropyl-cellulose；L-HPC)	0.1000	0.65	0.1000	0.6000	0.56
膠態SiO_2	0.3000	1.95	0.3000	1.8000	1.69
硬脂酸鎂	0.0200	0.13	0.0200	0.1200	0.11
胺基酸(-HCL)	11.3000	73.53	11.3000	67.8000	63.68
總計	15.3670	100.00	15.3670	92.2020	86.60

*使用1個藥囊在6 oz.水中形成懸浮液

【0389】 在一些實施例中，組合物，例如乾燥摻合製劑例如以表13中所列之量包含以下、基本上由以下組成或由以下組成：表13中所列之組分。在一些實施例中，除表13中所列之組分之量之外或超過該等量，組合物包含一或多種賦形劑，例如吸附劑。

表13.包含胺基酸及吸附劑之例示性組合物

成分	藥囊 乾重(g)	乾重 (% w/w)	單次劑量 乾重(g)	最大每日劑量 乾重(g)	單次劑量濃度(g/L)於6 oz.中*
L-白胺酸	2.0000	15.15	2.0000	12.0000	16.91
L-異白胺酸	1.0000	7.58	1.0000	6.0000	8.45
L-異白胺酸	1.0000	7.58	1.0000	6.0000	8.45
L-精胺酸HCl	3.6280	27.49	3.6280	21.7680	30.67
L-麩醯胺酸	4.0000	30.31	4.0000	24.0000	33.81
N-乙醯基-L-半胱胺酸(NAC)	0.3000	2.27	0.3000	1.8000	2.54
檸檬酸	0.2000	1.52	0.2000	1.2000	1.69
卵磷脂	0.1600	1.21	0.1600	0.9600	1.35
三仙膠	0.2000	1.52	0.2000	1.2000	1.69
蔗糖素	0.0300	0.23	0.0300	0.1800	0.25
橙子(天然+WONF)	0.2000	1.52	0.2000	1.2000	1.69
香草卡士達(人造)	0.0500	0.38	0.0500	0.3000	0.42
FD&C黃色6號	0.0020	0.02	0.0020	0.0120	0.02

L-HPC (低取代之羥丙基纖維素)	0.2640	2.00	0.2640	1.5840	2.23
膠態SiO_2	0.1320	1.00	0.1320	0.7920	1.12
硬脂酸鎂	0.0330	0.25	0.0330	0.1980	0.28
胺基酸(-HCL)	11.3000	85.61	11.3000	67.8000	95.52
總計	13.1990	100.00	13.1990	79.1940	111.58

*使用1個藥囊在6 oz.水中形成懸浮液

【0390】 在一些實施例中，組合物，例如乾燥摻合製劑例如以表14中所列之量包含以下、基本上由以下組成或由以下組成：表14中所列之組分。在一些實施例中，除表14中所列之組分之量之外或超過該等量，組合物包含一或多種賦形劑，例如吸附劑。

表14.包含胺基酸及吸附劑之例示性組合物

成分	藥囊 乾重(g)	乾重 (% w/w)	單次劑量 乾重(g)	最大每日劑量 乾重(g)	單次劑量濃度(g/L)於6 oz.中*
L-白胺酸	1.6296	15.87	3.2592	9.7776	27.55
L-異白胺酸	0.8147	7.94	1.6294	4.8882	13.77
L-異白胺酸	1.6296	15.87	3.2592	9.7776	27.55
L-離胺酸HCl	0.7631	7.43	1.5262	4.5786	12.90
L-組胺酸	0.6111	5.95	1.2222	3.6666	10.33
L-蘇胺酸	0.6111	5.95	1.2222	3.6666	10.33
L-鳥胺酸L-天冬胺酸	3.0556	29.76	6.1112	18.3336	51.66
檸檬酸	0.3667	3.57	0.7334	2.2002	6.20
蔗糖素	0.0147	0.14	0.0294	0.0882	0.25
三仙膠	0.1467	1.43	0.2934	0.8802	2.48
卵磷脂	0.1100	1.07	0.2200	0.6666	1.86
橙子(天然+WONF)	0.1100	1.07	0.2200	0.6666	1.86
FD&C黃色6號	0.0030	0.03	0.0060	0.0180	0.05
膠態SiO_2	0.1694	1.65	0.3388	1.0164	2.86
L-HPC (低取代之羥丙基纖維素)	0.2061	2.01	0.4122	1.2366	3.48

硬脂酸鎂	0.0257	0.25	0.0514	0.1542	0.43
胺基酸(-HCl)	8.9628	87.30	17.9256	53.7768	151.53
總計	10.2671	100.00	20.5342	61.6026	173.59

*使用2個藥囊在6 oz.水中形成懸浮液

【0391】 表15及16概述針對表2-14中所列之特定組合物隨組合物分散於其中之水的總體積而呈現(表16)的總胺基酸(表15)及總疏水性胺基酸(白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、苯丙胺酸及/或色胺酸)之單次劑量濃度。濃度以用於復原之水的g/L及g/oz兩者呈現。

表15.總胺基酸在構成體積下之單次劑量濃度

組合物(表編號)	總AA (g)	總AA濃度(g/L)			總AA濃度(g/oz)		
		在6 oz中	*在4 oz中*	*在2 oz中*	*在6 oz中*	*在4 oz中*	*在2 oz中*
表2	22.60	127.37	191.05	382.10	3.77	5.65	11.30
表3	27.07	152.54	228.81	457.62	4.51	6.77	13.53
表4	22.27	125.49	188.23	376.46	3.71	5.57	11.13
表5	14.67	82.66	123.99	247.97	2.44	3.67	7.33
表6	26.30	148.22	222.33	444.65	4.38	6.58	13.15
表7	17.10	96.37	144.56	289.11	2.85	4.28	8.55
表8	26.30	148.22	222.33	444.65	4.38	6.58	13.15
表9	20.20	113.84	170.76	341.52	3.37	5.05	10.10
表11	8.77	49.40	74.10	148.19	1.46	2.19	4.38
表12	11.30	63.68	95.52	191.05	1.88	2.83	5.65
表13	11.30	63.68	95.52	191.05	1.88	2.83	5.65
表14	9.11	51.37	77.05	154.10	1.52	2.28	4.56

表16.疏水性胺基酸在構成體積下之單次劑量濃度

組合物(表編號)	總疏水性AA (g)	總AA濃度(g/L)			總AA濃度(g/oz)		
		在6 oz中	*在4 oz中*	*在2 oz中*	*在6 oz中*	*在4 oz中*	*在2 oz中*
表2	8.00	45.09	67.63	135.26	1.33	2.00	4.00
表3	6.00	33.81	50.72	101.44	1.00	1.50	3.00
表4	8.33	46.96	70.45	140.89	1.39	2.08	4.17

表5	6.67	37.57	56.36	112.71	1.11	1.67	3.33
表6	4.00	22.54	33.81	67.63	0.67	1.00	2.00
表7	15.00	84.54	126.80	253.60	2.50	3.75	7.50
表8	4.00	22.54	33.81	67.63	0.67	1.00	2.00
表9	4.50	25.36	38.04	76.08	0.75	1.13	2.25
表11	1.33	7.51	11.27	22.54	0.22	0.33	0.67
表12	4.00	22.54	33.81	67.63	0.67	1.00	2.00
表13	4.00	22.54	33.81	67.63	0.67	1.00	2.00
表14	4.07	22.96	34.44	68.88	0.68	1.02	2.04

【0392】

組合物中不包括或有限之胺基酸分子

在一些實施例中，組合物不包含選自或來源於以下中之一者、兩者、三者、四者、五者或更多者(例如所有者)之長度超過20個胺基酸殘基之肽(例如蛋白質補充劑)：卵白蛋白質、大豆蛋白質、酪蛋白質、大麻蛋白質、豌豆蛋白質或糙米蛋白質，或若存在該肽，則該肽以小於：組合物(例如乾燥形式)中之非胺基酸實體蛋白質組分或總組分之總重量的10重量(wt.)%、5重量%、1重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%之量存在。

【0393】 在一些實施例中，組合物包含3至18、3至16或3至14種不同胺基酸實體之組合，例如組合占組合物(例如乾燥形式)中之胺基酸實體組分或全部組分之總重量%的至少：42重量%、75重量%或90重量%。

【0394】 在一些實施例中，二肽或其鹽或三肽或其鹽係以少於：組合物(例如乾燥形式)中之胺基酸實體組分或總組分之總重量的10重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%或更少的量存在。

【0395】 在一些實施例中(例如在包含SiO_2之某些組合物中)，組合

物中不存在色胺酸，或若存在，則以少於：例如組合物(例如乾燥形式)之總重量的10重量%、9重量%、8重量%、7重量%、6重量%、5重量%、4重量%、3重量%、2重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%或更少的量存在。在一些實施例中，色胺酸(若存在)以游離形式存在。在一些實施例中，色胺酸(若存在)以鹽形式存在。在一些實施例中，色胺酸(若存在)可存在於寡肽、多肽或蛋白質中，其限制條件為蛋白質不為乳清、酪蛋白質、乳白蛋白質或任何其他用作營養補充劑、醫療食品或類似產品之蛋白質(無論是否以完整蛋白質或蛋白質水解產物形式存在)。在一些實施例中，組合物中不存在甲硫胺酸，或若存在，則以少於：例如組合物(呈乾燥形式)之總重量的10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%或更少的量存在。在一些實施例中，組合物中不存在脯胺酸，或若存在，則以少於：例如組合物(呈乾燥形式)之總重量的10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%或更少的量存在。在一些實施例中，組合物中不存在甲硫胺酸、脯胺酸或色胺酸中之一者、兩者或三者，或若存在，則以少於例如組合物(呈乾燥形式)之總重量的10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%或更少的量存在。

【0396】 在一些實施例中(例如在包含濕潤劑之某些組合物中)，組合物中不存在甲硫胺酸，或若存在，則以少於：例如組合物(例如乾燥形式)之總重量的10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%或更少的量存在。在一些實施例中，組合物中不存在脯胺酸，或若存在，則以少於：例如組合物(呈乾燥

形式)之總重量的10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%或更少的量存在。在一些實施例中，組合物中不存在甲硫胺酸或脯胺酸中之一或兩者，或若存在，則以少於：例如組合物(呈乾燥形式)之總重量的10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%或更少的量存在。

【0397】在一些實施例中，組合物中不存在碳水化合物(例如右旋糖、麥芽右旋糖、蔗糖、糊精、果糖、半乳糖、葡萄糖、肝糖、高果糖玉米糊漿、蜂蜜、肌醇、轉化糖、乳糖、左旋糖、麥芽糖、糖蜜、甘蔗或木糖中之一者、兩者、三者、四者、五者、六者、七者、八者、九者、10者、11者、12者、13者、14者、15者、16者、17者或18者)，或若存在，則以少於：例如組合物(呈乾燥形式)之總重量的10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%或更少的量存在。

【0398】在一些實施例中，組合物中不存在維生素(例如維生素B1、維生素B2、維生素B3、維生素B6、維生素B12、維生素C或維生素D中之一者、兩者、三者、四者、五者、六者、七者)，或若存在，則以少於：例如組合物(呈乾燥形式)之總重量的10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%或更少的量存在。

【0399】在一些實施例中，組合物中不存在硝酸鹽或亞硝酸鹽中之一者或兩者，或若存在，則以少於：例如組合物(呈乾燥形式)之總重量的10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01

重量%、0.001重量%或更少的量存在。

【0400】 在一些實施例中，組合物中不存在4-羥基異白胺酸，或若存在，則以少於：例如組合物(呈乾燥形式)之總重量的10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%或更少的量存在。

【0401】 在一些實施例中，組合物中不存在益生菌(例如芽孢桿菌(*Bacillus*)益生菌)，或若存在，則以少於：例如組合物(呈乾燥形式)之總重量的10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%或更少的量存在。

【0402】 在一些實施例中，組合物中不存在苯基乙酸鹽，或若存在，則以少於：例如組合物(呈乾燥形式)之總重量的10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%或更少的量存在。

【0403】 在一些實施例中，組合物中不存在明膠(例如明膠膠囊)，或若存在，則以少於：例如組合物(呈乾燥形式)之總重量的10重量%、5重 量%、1重 量%、0.5重 量%、0.1重 量%、0.05重 量%、0.01重 量%、0.001重量%或更少的量存在。

【0404】 在一些實施例中，組合物中不存在S-烯丙基半胱胺酸、S-烯丙基巯基半胱胺酸或果糖基-精胺酸中之一者、兩者或三者，或若存在，則以少於：例如組合物(呈乾燥形式)之總重量的10重量%、5重量%、1重量%、0.5重量%、0.1重量%、0.05重量%、0.01重量%、0.001重量%或更少的量存在。

【0405】

產生活性部分及醫藥組合物

本發明提供一種製造或製備前述發明內容之組合物(例如活性部分)之方法。用於製備組合物之胺基酸實體可聚結及/或速溶化以幫助分散及/或溶解。

【0406】 組合物可使用來自以下來源之胺基酸實體製備，或可使用其他來源：例如FUSI-BCAA™速溶化摻合物(2:1:1重量比之L-白胺酸、L-異白胺酸及L-纈胺酸)、速溶化L-白胺酸及其他可自Ajinomoto Co.公司獲得之酸。可使用醫藥級胺基酸實體原料製造醫藥胺基酸實體產品。可使用食品(或補充劑)級胺基酸實體原料製造膳食胺基酸實體產品。

【0407】 為了產生本發明之組合物，可使用以下通用步驟：可在摻合單元中摻合起始物質(個別胺基酸實體及賦形劑)，隨後檢驗摻合物均勻性及胺基酸實體含量，及將經摻合之粉末填充至棒狀包裝或其他單位劑型中。棒狀包裝或其他單位劑型之內含物可在用於經口投與時分散於水中。

【0408】 本發明之食品補充劑及醫學營養組合物將呈適用於經口投與之形式。

【0409】 當將原料(例如醫藥級胺基酸實體及/或賦形劑)合併為組合物時，組合物中可能存在污染物。當組合物不實質上包含(例如包含少於10、9、8、7、6、5、4、3、2、1、0.15、0.1、0.05、0.01或0.001%(w/w))污染物時，組合物符合污染等級標準。在一些實施例中，本文中之方法中所述之組合物不包含污染物。污染物包括任何並非有意地存在於組合物中之物質(例如，醫藥級胺基酸實體及賦形劑，例如經口投與組分可有意地存在)或任何對組合物之產品品質參數具有消極影響(例如個體中之副作用、效能降低、穩定性/存放期降低、褪色、異味、味道不好、質地/

口感不好或組合物之組分之分離增加)之物質。在一些實施例中，污染物包括微生物、金屬(例如重金屬)、殘餘溶劑或其組合中之一或多者。在一些實施例中，例如組合物之各部分之金屬(例如重金屬)、膽鹼、微生物、殘餘溶劑或其他污染物(例如來自原料之污染物)中之一或多者的污染等級低於食品中容許的等級。

【0410】 在一些實施例中，本發明之PGDBP可在水中構成以形成水性懸浮液。在一些實施例中，水性懸浮液之體積為向個體，例如哺乳動物個體，例如人類人類投與之體積，且含有單次劑量之PGDBP。在一些實施例中，水性懸浮液之體積為在單一給藥期(例如其中給藥期為1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24或36小 時 、 或1、2、3、4、5、6或7天、或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週)向個體，例如哺乳動物個體，例如人類患者投與之體積。在一些實施例中，水性懸浮液之體積為本文所述之體積。

【0411】

賦形劑

本發明之胺基酸組合物可用一或多種賦形劑混配或調配。適合之賦形劑之非限制性實例包括促味劑、調味劑、緩衝劑、防腐劑、穩定劑、黏合劑、壓製劑、潤滑劑、滑動劑、分散增強劑、崩解劑、調味劑、甜味劑及著色劑。

【0412】 在一些實施例中，賦形劑包含緩衝劑。適合的緩衝劑之非限制性實例包括檸檬酸、檸檬酸鈉、碳酸鎂、碳酸氫鎂、碳酸鈣及碳酸氫鈣。

【0413】 在一些實施例中，賦形劑包含防腐劑。適合之防腐劑之非

限制性實例包括抗氧化劑，諸如α-生育酚、抗壞血酸鹽、抗壞血酸、丁基化羥基甲苯(BHT)及丁基化羥基大茴香醚；及抗微生物劑，諸如對羥基苯甲酸鹽、山梨醇鹽、苯甲酸鹽及亞硫酸鹽、氯丁醇及苯酚。

【0414】 在一些實施例中，組合物包含黏合劑作為賦形劑。適合的黏合劑之非限制性實例包括澱粉、預膠凝澱粉、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、纖維素、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素、聚丙烯醯胺、聚乙烯噁唑啶酮、聚乙烯醇、C12-C18脂肪酸乙醇、聚乙二醇、多元醇、醣、寡醣及其組合。

【0415】 在一些實施例中，組合物包含潤滑劑作為賦形劑。適合之潤滑劑之非限制性實例包括硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、氫化植物油、sterotex、聚氧化乙烯單硬脂酸酯、滑石、聚乙二醇、苯甲酸鈉、月桂基硫酸鈉、月桂基硫酸鎂及輕質礦物油。

【0416】 在一些實施例中，組合物包含分散增強劑作為賦形劑。適合的分散劑之非限制性實例包括澱粉、海藻酸、聚乙烯吡咯啶酮、瓜爾豆膠、高嶺土、黃原膠、膨潤土、經純化木材纖維素、羥基乙酸澱粉鈉、異非晶形矽酸鹽及微晶纖維素作為高HLB乳化劑界面活性劑。

【0417】 在一些實施例中，組合物包含崩解劑作為賦形劑。在一些實施例中，崩解劑為非發泡崩解劑。適合的非發泡崩解劑之非限制性實例包括澱粉，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、預膠凝及其經改質澱粉；甜味劑；黏土，諸如膨潤土；微晶纖維素；海藻酸鹽；羥基乙酸澱粉鈉；樹膠，諸如瓊脂、瓜爾豆、刺槐豆、加拉亞膠、果膠及黃蓍膠。在一些實施例中，崩解劑為發泡崩解劑。適合之發泡崩解劑之非限制性實例包括碳酸氫鈉與檸檬酸之組合及碳酸氫鈉與酒石酸之組合。

【0418】 在一些實施例中，賦形劑包含調味劑。調味劑可選自合成調味油及調味芳族物；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。

【0419】 在一些實施例中，賦形劑包含甜味劑。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(在不用作載劑時)；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-噁噻吡-4-酮-2,2-二氧化物，尤其鉀鹽(乙醯磺胺酸-K)以及其鈉鹽及鈣鹽。

【0420】 在一些實施例中，組合物包含著色劑。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)及天然色素。著色劑可用作染料或其對應的色澱。

【0421】 特定賦形劑可包括以下中之一或多者：檸檬酸、甜味劑(例如蔗糖素、蔗糖素微粉化NF、乙醯磺胺酸鉀(例如Ace-K))、分散增強劑(例如黃原膠(例如Ticaxan Rapid-3))、調味劑(例如香草卡士達，香草卡士達#4306，橙子，例如Nat Orange WONF #1326，青檸，例如青檸865.0032U，及檸檬，例如檸檬862.2169U)、苦味遮蔽劑(例如苦味遮蔽劑936.2160U)及天然或人造著色劑(例如FD&C黃色6號)。各棒狀包裝之

例示性成分含量展示於表15中。

表17.可包括在棒狀包裝中之例示性成分含量

成分	級別	功能	來源；備註
胺基酸	USP	活性醫藥成分(API)	各種來源；非速溶化形式(MFG型)
檸檬酸	USP	pH，風味	
蔗糖素	NF	甜味(緩慢散發)	
三仙膠	FCC或NF	穩定劑/增稠劑	
香草卡士達風味	GRAS	味道/氣味	遮蔽硫磺味
橙子風味	GRAS	1°風味	柑橘概況匹配低pH值
味道調節劑	GRAS	苦味遮蔽	在較小體積下適用
FD&C黃色6號	FD&C	色素	匹配風味概況

【0422】

產生乾燥摻合製劑

本發明部分地係針對改善疏水性胺基酸於水性懸浮液中之分散性的方法，該方法包含提供包含疏水性胺基酸實體(及視情況濕潤劑)之乾燥摻合製劑。為了提供，例如產生本發明之乾燥摻合製劑，可使用以下通用步驟：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/或經口投與組分)可合併為組合，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。

【0423】 本發明進一步部分地針對包含形成包含NAC及乙醯基受體(例如CAR)之乾燥摻合製劑的方法。為了產生本發明之乾燥摻合製劑，可

使用以下通用步驟：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/或經口投與組分)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。

【0424】 在一些實施例中，乾燥摻合製劑(例如PGDBP)亦為大型製劑。如本文所用，大型描述比參考值更大(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。

【0425】

摻合技術

本文所揭示之方法包含摻合步驟，其摻合及混合醫藥級胺基酸實體之組合以形成符合參考標準之PGDBP。由本文所述之方法使用之摻合條件可利用任何已知的摻合機制或摻合機制之組合。摻合機制包括對流、擴

散及剪切。對流摻合利用顆粒之整體運動，例如藉由在摻合器/混合器內平緩旋轉。擴散為顆粒之緩慢、被動摻合。剪切摻合沿相同平行平面將一部分顆粒之組合朝向一個方向推動，且將另一部分顆粒之組合朝向另一個方向推動。由本文所述之方法使用之摻合條件可進一步包含使用粒化機或其他設備調節組合組分(例如醫藥級胺基酸實體)之顆粒之尺寸及/或形狀。在一些實施例中，摻合條件包含倒轉及/或振盪包含乾燥摻合製劑或其子組成分之容器。

【0426】 在一些實施例中，由本文所揭示之方法使用之摻合或摻合條件包含對流摻合。在一些實施例中，由本文所揭示之方法使用之摻合或摻合條件包含擴散摻合。在一些實施例中，由本文所揭示之方法使用之摻合或摻合條件包含剪切摻合。在一些實施例中，由本文所揭示之方法使用之摻合或摻合條件包含對流及擴散摻合。在一些實施例中，由本文所揭示之方法使用之摻合或摻合條件包含對流及剪切摻合。在一些實施例中，由本文所揭示之方法採用之摻合或摻合條件包含擴散及剪切摻合。在一些實施例中，由本文所揭示之方法使用之摻合或摻合條件包含對流、擴散及剪切摻合。

【0427】 由本文所述之方法使用之摻合條件可利用任何已知的摻合或混合設備；摻合或混合設備可基於一或多種摻合機制來操作。存在四種主要類型之摻合或混合設備：對流、漏斗(亦即，重力)、轉筒及流體化。在一些實施例中，本文所述之方法之摻合條件或摻合步驟可利用一或多種(例如1、2、3或4種)類型之摻合或混合設備。在一些實施例中，分批製備乾燥摻合製劑(例如PGDBP)。在一些實施例中，以連續方式製備乾燥摻合製劑(例如PGDBP)，例如在不中斷摻合或混合之情況下收集摻合/混合製

劑。

【0428】本文所揭示之方法之摻合或混合步驟具有足以產生符合參考標準之乾燥摻合製劑(例如PGDBP)之持續時間。在一些實施例中，摻合條件之持續時間為至少10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、75、90、105或120分鐘。在一些實施例中，摻合條件之持續時間不超過180、165、150、135、120、105、90、75、60、55、50、45、40、35、30、25或20分鐘。在一些實施例中，摻合條件之持續時間為20-90、20-60、20-50、20-40、20-30、30-90、30-60、30-50、30-40、40-90、40-60、40-50、50-90、50-60或60-90分鐘。在一些實施例中，摻合條件之持續時間為20-40分鐘，例如20分鐘、30分鐘或40分鐘。在一些實施例中，摻合條件之持續時間為充足的，使得摻合及混合不會將非均質性引入(例如藉由過度混合)組合或乾燥摻合製劑中。在一些實施例中，藉由評估是否已符合參考標準來測定摻合條件之持續時間。舉例而言，摻合條件可持續直至評估表明已符合參考標準。在其中參考標準為組合物均勻性(例如摻合物均勻性)之一些實施例中，評估是否符合參考標準包含使用近紅外線光譜(NIR)。在一個實施例中，維持摻合條件直至所觀測到的NIR譜圖表明已符合組合物均勻性(例如摻合物均勻性)標準。

【0429】在一些實施例中，本文所揭示之方法包含摻合步驟，其中摻合及混合醫藥級胺基酸實體之組合以形成PGDBP，其中摻合步驟在室溫下，例如在15與35℃之間，例如在20與30℃之間，例如在約25℃下進行。在一些實施例中，摻合步驟在低於20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39或40℃之溫度下(且視情況在至少5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、

17、18、19、20、21、22、23、24或25℃之溫度下)進行。在一些實施例中，摻合步驟在約20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30℃之溫度下進行。

【0430】 在一些實施例中，本文所揭示之方法包含摻合步驟，其中摻合及混合醫藥級胺基酸實體之組合以形成PGDBP，其中摻合步驟包含使用低於10,000、9,000、8,000、7,000、6,000、5,000、4,000、3,000、2,000、1,000、500、250、100、90、80、70、60、50、40、30、20或10次旋轉/分鐘(rpm) (及視情況至少5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90或100 rpm)之摻合器或混合器轉速(例如摻合器或混合器轉子轉速)。在一些實施例中，摻合步驟包含使用約20、30、40、50、60、70、80、90或100 rpm之摻合器或混合器轉速(例如摻合器或混合器轉子轉速)。在一些實施例中，摻合步驟包含使用5-50、5-45、5-40、5-35、5-30、5-25、5-20、5-15、5-10、10-50、10-45、10-40、10-35、10-30、10-25、10-20、10-15、15-50、15-45、15-40、15-35、15-30、15-25、15-20、20-50、20-45、20-40、20-35、20-30、20-25、25-50、25-45、25-40、25-35、25-30、30-50、30-45、30-40、30-35、35-50、35-45、35-40、40-50、40-45或45-50 rpm之間的摻合器或混合器旋轉速度(例如摻合器或混合器轉子轉速)。

【0431】 在一些實施例中，該方法進一步包含輥壓及/或濕式造粒。在一些實施例中，該方法進一步包含自動填充，例如其併入直接摻合、輥壓或濕式造粒。

【0432】 在摻合或混合、劃分各部分或下游處理期間分離組合(例如乾燥摻合製劑，例如PGDBP)中不同種類之顆粒為符合及保持參考標準(例

如組合物均勻性標準)之障礙。兩種或更多種顆粒之任何混合物可因分離而受損。可藉由若干種機制中之一或多者進行分離，包括篩分、流體化及粉塵化(例如參見Purutyan, H及Carson, J.W. **Predicting, diagnosing, and solving mixture segregation problems**. Jenike & Johnson, CSC Publishing, Powder and Bulk Engineering, 2013)。

【0433】

取樣及量測

本文所述之用於製造符合參考標準之乾燥摻合製劑(例如PGDBP)之方法可進一步包含評估是否符合參考標準。在一些實施例中，本文所述之方法包含自乾燥摻合製劑(例如PGDBP)中之一或多個取樣點獲取值，例如醫藥級胺基酸實體之量的值。取樣點為乾燥摻合製劑(例如PGDBP)內之一個位置，例如以空間及時間方式定義。在一些實施例中，為了獲取值，可訪問取樣點。訪問取樣點可包含對取樣點之乾燥摻合製劑使用診斷技術。在一些實施例中，訪問(例如使用診斷技術)包含停止或暫停摻合或混合或摻合條件以訪問取樣點。在一些實施例中，訪問(例如使用診斷技術)不包含停止或暫停摻合或混合或摻合條件以訪問取樣點。可藉由此項技術中已知之方法指定及/或訪問取樣點。

【0434】 在一些實施例中，可使用近紅外線(NIR)光譜學來分析自組合或乾燥摻合製劑(例如PGDBP)之取樣點或乾燥摻合製劑(例如PGDBP)之各部分獲取之樣品以獲取值(例如關於組合物均勻性，例如摻合物均勻性)。NIR光譜學分析NIR波長範圍(780-2500 nm)中化合物之吸收光譜。藉由分類為兩種類型之分子振動產生化合物(例如醫藥級胺基酸實體)之吸收峰：諧波及組合。可使用NIR分析包含CH、OH或NH鍵之化合

物。解釋NIR譜圖之方法為此項技術中已知的。在一些實施例中，使用NIR光譜學判定複數個取樣點處胺基酸實體之量是否類似，例如是否已符合均質性(例如組合物均勻性，例如摻合物均勻性)標準。在一些實施例中，該等方法進一步包含回應於判定而選擇及/或執行步驟，例如選擇及使用摻合或混合技術或摻合條件或終止摻合、混合或摻合條件。

【0435】 在一些實施例中，可使用高效液相層析(HPLC，亦稱為高壓液相層析)分析自組合或乾燥摻合製劑(例如PGDBP)之取樣點或乾燥摻合製劑(例如PGDBP)之各部分獲得之樣品以獲取值(例如醫藥級胺基酸實體之量的值)。

【0436】 在一些實施例中，可使用液相層析質譜(LC-MS)分析自組合或乾燥摻合製劑(例如PGDBP)之取樣點或乾燥摻合製劑(例如PGDBP)之各部分獲取之樣品。在一些實施例中，使用LC-MS測定存在於取樣點處或部分中之醫藥級胺基酸實體之一致性及/或量。在一些實施例中，使用LC-MS判定乾燥摻合製劑是否符合組合物均勻性標準，例如部分或摻合物均勻性。在一些實施例中，該等方法進一步包含回應於所存在之醫藥級胺基酸實體之量而選擇及/或執行步驟，例如選擇及使用摻合或混合技術或摻合條件或終止摻合、混合或摻合條件。

【0437】

參考標準

本文所述之方法產生乾燥摻合製劑，例如PGDBP，其符合一或多種參考標準。如本文所用，參考標準意謂由以下使用或制定之標準：

(1)組合(例如乾燥摻合製劑，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製造商、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(FDA)、歐洲藥物管理局(EMA)、瑞士藥監局、中國食品與藥物管理局(CFDA)或日本醫藥品及醫療裝置管理局(PMDA)、加拿大衛生部以及藥品及醫療產品管理機構(MHRA)。產品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(U.S. Pharmacopeia；USP)、英國藥典(British Pharmacopeia；BP)、國家處方集(National Formulary；NF)、歐洲藥典(European Pharmacopeia；EP)、日本藥典(Japanese Pharmacopeia；JP)或國際人類用醫藥品技術要求協調委員會(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use；ICH)。

【0438】一或多種參考標準可為由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)使用或頒佈，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之標準。一或多種參考標準可為由組合(例如乾燥摻合製劑，例如PGDBP)之製造商(例如由政府機構批准銷售PGDBP之製造商)使用或制定，以確保一或多種產品品質參數在補充劑、營養製劑、藥品、醫藥組合物、治療或其他治療劑之可接受之範圍內之標準。產品品質參數可為由製造商或由醫藥行

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；無菌性等級(例如微生物之存在、不存在及/或含量)；顏色；或顆粒形態(例如尺寸或形狀)。

【0439】 在一些實施例中，參考標準包含穩定性標準。在一些實施例中，穩定性標準包含胺基酸實體，例如NAC或乙醯基受體(例如CAR)(或複數種胺基酸實體，例如活性部分)之含量在一定時間段內及在選定條件下的變化低於臨限量。在一些實施例中，穩定性標準包含胺基酸實體，例如NAC或乙醯基受體(例如CAR) (或複數種胺基酸實體，例如活性部分)之含量在一定時間段內及在選定條件下保持在其初始值(例如在時間0時)的90-110%。在一些實施例中，藉由以下評估穩定性標準：提供包含NAC及乙醯基受體(例如CAR)之乾燥摻合製劑；在選定條件下將乾燥摻合製劑培育一定時長；及比較培育之後NAC及乙醯基受體(例如CAR)之含量的比率與培育之前NAC及乙醯基受體(例如CAR)之含量的比率。在一些實施例中，時間段為1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24個月。在一些實施例中，選定條件包含25℃及60%相對濕度、40℃及75%相對濕度或60℃及75%相對濕度。在一些實施例中，選定條件包含25℃及60%相對濕度或40℃及75%相對濕度。測定胺基酸實體之含量可包含本文所述之任何技術，例如NIR、LC/MS及/或HPLC。

【0440】

組合物均勻性

在一些實施例中，參考標準為組合物均勻性。組合物均勻性通常為

均質性標準。組合物均勻性可分類為兩種不同但相關的均勻性類型：摻合物均勻性及部分均勻性(部分均勻性在本文中可與含量均勻性及劑量均勻性互換使用)。視用途及上下文而定，組合物均勻性可包含一種或兩種類型。組合物均勻性可包含關於一種或複數種組分之組合(例如乾燥摻合製劑，例如PGDBP)之均質性標準。在一些實施例中，符合組合物均勻性標準的組合在一種、兩種、三種、四種或更多種(例如所有)組分(例如醫藥級胺基酸實體)方面符合標準。

摻合物均勻性

【0441】 摻合物均勻性係指組合(例如乾燥摻合製劑，例如PGDBP)中組分之分佈均質性等級。在一些實施例中，當組合(例如乾燥摻合製劑，例如PGDBP)中第一取樣點處組分(例如醫藥級胺基酸實體)之量與參考值相差不超過預定量時，符合組合物均勻性(例如摻合物均勻性)標準。量可為絕對值，例如公克數，或相對值，例如重量/重量(例如Y g取樣點中之X g組分)。量可任意值，如在比較吸光度值與吸光度值之情況下或在曲線(例如光譜)之統計比較中。在一些實施例中，獲取摻合物均勻性之值包含藉由獲取組合中第一取樣點處組分之量的值且將其與參考值進行比較來評估組合物均勻性(例如摻合物均勻性)標準。

【0442】 在一些實施例中，使用NIR測定組合(例如乾燥摻合製劑，例如PGDBP)中第一取樣點處組分(例如醫藥級胺基酸實體)之量是否與來自第二或其他取樣相差不超過預定量。使用NIR，可獲取取樣點之近紅外線光譜且與第二或其他取樣點(例如第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九及/或第十取樣點)之近紅外線光譜或已知符合參考標準(例如組合物均勻性(例如摻合物均勻性)標準)之樣品之近紅外線光譜進行比較。若

該比較表明譜圖彼此足夠類似，則符合摻合物均勻性標準。可藉由比較取樣點之一致性指數來評估NIR譜圖之類似性。一致性指數為由所得NIR譜圖生成之值，且所描述之一致性指數之實例不為所有可能的一致性指數之詳盡清單。一致性指數可為近紅外線範圍內之特定波長或波長範圍下之吸光度。一致性指數可為在複數個取樣點處，在近紅外線範圍內之特定波長或波長範圍下之平均吸光度之標準差。無論選擇哪個值，一致性指數之關鍵特徵為所訪問之取樣點之一致性指數隨摻合/混合時間延長而收斂(在特定波長下之吸光度之情況下)或降低(在標準差之情況下)。舉例而言，可選擇一致性指數為近紅外線範圍內X nm之波長。將在摻合期間之時間點時，在複數個取樣點處量測在X nm下之吸光度。隨著摻合繼續，在各取樣點處在X nm下之吸光度將變得彼此更加類似。

在一些實施例中，參考值為組合(例如乾燥摻合製劑，例如PGDBP)中第二取樣點或其他取樣點(例如第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九及/或第十取樣點)處組分之量。第二取樣點或其他取樣點(例如第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九及/或第十取樣點)可為組合中之不同空間位置，舉例而言，可自一組預定、分散的空間位置收集樣品，例如具有預定取樣位點之分層取樣計劃，例如以獲得代表摻合器或混合器中之多個位置之樣品。

【0443】 在一些實施例中，第二取樣點為在第一取樣點之後的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10分鐘或更長時間。在一些實施例中，在製造乾燥摻合製劑(例如PGDBP)之過程期間採用在時間上分隔的多個取樣點。在一些實施例中，在時間上分隔的取樣點係在製造乾燥摻合製劑(例如PGDBP)之過程期間間隔，例如每1、2、3、4、5、6、7、8、9或10分

鐘。在一些實施例中，將多個取樣點彼此進行比較(例如將最近的取樣點彼此進行比較)。

【0444】 在一些實施例中，當第一取樣點處組分之量與參考值(例如第二或其他取樣點(例如第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九及/或第十取樣點)處組分之量)相差小於或等於1、2、3、4、5、6、7、8、9或10% (例如10%)時，符合組合物均勻性(摻合物均勻性)標準。在一些實施例中，當第一取樣處組分之量與第二或其他取樣點(例如第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九及/或第十取樣點)處組分之量相差不超過10%時，符合組合物均勻性標準。在一些實施例中，當第一次取樣時組分之量與組合(例如乾燥摻合製劑，例如PGDBP)中存在之組分之量相差不超過10%時，符合組合物均勻性標準。在一些實施例中，當最近取樣點處組分之量與下一個最近取樣點處組分之量相差不超過10%時，符合組合物均勻性標準。取樣點處組分之量的值可包含NIR譜圖。第一、第二或其他取樣點處組分之量的值之比較可包含NIR譜圖之比較，例如重疊NIR譜圖或比較第一、第二或其他取樣點之一致性指數。當NIR譜圖(例如一致性指數)達至類似性或重疊之臨限值時，可符合摻合物均勻性。

【0445】

部分均勻性

部分均勻性係指與組分(例如醫藥級胺基酸實體)之量相關的乾燥摻合製劑(例如PGDBP)之各部分之均質性。在一些實施例中，本文所述之方法包含將乾燥摻合製劑(例如PGDBP)分成複數個部分。在一些實施例中，當第一部分中組分(例如醫藥級胺基酸實體)之量與參考值相差不超過預定量時，符合組合物均勻性(例如部分均勻性)標準。量可為絕對值，例如公克

數，或相對值，例如重量/重量(例如Y g取樣點中之X g組分)。在一些實施例中，使用HPLC測定第一、第二或其他部分(例如第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九或第十部分)中組分(例如醫藥級胺基酸實體)之量。

【0446】 在一些實施例中，參考值為第二部分中之組分之量。在一些實施例中，參考值為複數個部分(例如複數個測試部分)中組分之量(例如比較第一部分與複數個測試部分)。在一個實施例中，參考值為複數個測試部分中組分之平均量或中值量。

【0447】 在一些實施例中，當複數個測試部分中組分(例如醫藥級胺基酸實體)之量與參考值相差不超過預定量時，符合組合物均勻性(例如部分均勻性)標準。量可為絕對值，例如公克數，或相對值，例如重量/重量(例如Y g取樣點中之X g組分)。在一些實施例中，參考值為複數個測試部分中組分之平均量或中值量。

【0448】 在一些實施例中，參考值為組合(例如乾燥摻合製劑，例如PGDBP)中組分之量。舉例而言，參考值可為總組合中組分之整體重量/重量。在一些實施例中，評估是否符合組合物均勻性標準包含比較第一取樣點處組分之相對量(例如Y g取樣點中之X g組分)與組合中組分之相對量(例如總共Z g組合中之W g組分)；換言之，評估組合物均勻性標準可包含比較X/Y與W/Z。

【0449】 在一個實施例中，乾燥摻合製劑(例如PGDBP)之複數個部分中之至少X%的部分為測試部分，其中X為1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45或50。在一些實施例中，乾燥摻合製劑(例如PGDBP)之複數個部分中之不超過X%的部分為測試部分，其

中X為50、45、40、35、30、25、20、15、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1。在一個實施例中，測試部分為與參考值比較之部分，例如彼此比較或與乾燥摻合製劑(例如PGDBP)中組分之量比較，以判定是否符合參考標準(例如關於組合物均勻性，例如部分均勻性)。在一些實施例中，當至少X%的測試部分中組分之量與參考值相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9或10%時，符合組合物均勻性(例如部分均勻性)標準，其中X為50、60、70、80、85、90、95、99或100%，且其中參考值係選自測試部分中組分之平均量、測試部分中組分之中值量或乾燥摻合製劑(例如PGDBP)中組分之量。

【0450】 在一些實施例中，乾燥摻合製劑(例如PGDBP)之各部分可為棒狀包裝或其他單位劑型。

【0451】

懸浮液均勻性

在一些實施例中，乾燥摻合製劑(例如PGDBP)或包含乾燥摻合製劑之水性懸浮液符合參考標準。在一些實施例中，參考標準為懸浮液均勻性。一般而言，懸浮液均勻性為水性懸浮液中之均質性標準(例如乾燥摻合製劑於水性懸浮液中之均質性標準)。懸浮液均勻性可包含關於一種或複數種組分之例如包含乾燥摻合製劑及水之水性懸浮液的均質性標準。在一些實施例中，符合懸浮液均勻性標準的水性懸浮液在例如乾燥摻合製劑之一種、兩種、三種、四種或更多種(例如所有)組分(例如醫藥級胺基酸實體)方面符合標準。

【0452】 不希望受理論所束縛，乾燥摻合製劑之某些組分可能在與水合併時不完全溶解或分散，且可能需要構成水性懸浮液之乾燥摻合製劑

之組分的更高效及/或完全分散，因為其改善水性懸浮液之特徵(例如，味道、口感及/或劑量遞送)。符合懸浮液均勻性標準之乾燥摻合製劑(例如PGDBP)或包含其之水性懸浮液可呈現乾燥摻合製劑之組分之經改善之分散性，且相應地，可具有經改善之味道、口感及/或劑量遞送。

【0453】 懸浮液均勻性部分地係指一或多種組分於水性懸浮液，例如包含乾燥摻合製劑(例如PGDBP)及水之水性懸浮液中之分佈均質性的程度。在一些實施例中，當水性懸浮液中第一取樣點處組分(例如醫藥級胺基酸實體)之量與參考值相差不超過預定量時，符合懸浮液均勻性標準。量可為絕對值，例如公克數，或相對值，例如重量/重量(例如Y g取樣點中之X g組分)。量可任意值，如在比較吸光度值與吸光度值之情況下或在曲線(例如光譜)之統計比較中。在一些實施例中，獲取懸浮液均勻性之值包含藉由獲取組合中第一取樣點處組分之量的值且將其與參考值進行比較來評估懸浮液均勻性標準。

【0454】 在一些實施例中，可使用HPLC-UV、UPLC-UV、OPA標記之HPLC-UV、Accqtag HPLC-UV及/或LC/MS測定水性懸浮液中第一取樣點處組分(例如醫藥級胺基酸實體)之量是否與來自第二或其他取樣相差不超過預定量。使用該等技術中之一者，可獲取取樣點處存在之一或多種組分之一致性及/或含量且與第二或其他取樣點(例如第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九及/或第十取樣點)處之一或多種組分之一致性及/或之含量或已知符合參考標準(例如懸浮液均勻性標準)之樣品中之一或多種組分之一致性及/或含量進行比較。若比較展示一或多種組分之一致性及/或含量彼此足夠類似，則符合懸浮液均勻性標準。替代地，若比較展示一或多種組分之一致性及/或含量與參考值足夠類似(例如符合懸浮

液均勻性標準之水性懸浮液中所預期的組分之含量(例如液體之體積及該組分之總量))。在一些實施例中，若組分之含量在第二或其他取樣點中之組分之含量或參考值(例如預期存在於水性懸浮液中之該組分之平均量)的90-110%內，則水性懸浮液符合懸浮液均勻性標準(例如相對於該組分)。

【0455】 在一些實施例中，參考值為水性懸浮液中之第二或其他取樣點(例如第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九及/或第十取樣點)處的組分之量。第二取樣點或其他取樣點(例如第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九及/或第十取樣點)可為水性懸浮液中之不同空間位置，例如，可自一組預定的散開空間位置收集樣品，例如預定部位待取樣之分級取樣計劃，例如以獲得表示容器、摻合器或混合器中之多個位置的樣品。

【0456】 在一些實施例中，第二取樣點為在第一取樣點之後的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10分鐘或更長時間。在一些實施例中，在將乾燥摻合製劑(例如PGDBP)構成水性懸浮液之製程中獲得即時分離的多個取樣點。在一些實施例中，即時分離的取樣點在將乾燥摻合製劑(例如PGDBP)構成水性懸浮液之製程中有時間間隔，例如每1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55或60分鐘。在一些實施例中，將多個取樣點彼此進行比較(例如將最近的取樣點彼此進行比較)。

【0457】 在一些實施例中，當第一取樣點處組分之量與參考值，例如第二或其他取樣點(例如第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九及/或第十取樣點)處的組分之量相差少於或等於1、2、3、4、5、6、7、8、9或10%，例如10%時，符合懸浮液均勻性標準。在一些實施例中，當

第一次取樣時的組分之量與第二或其他取樣點(例如第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九及/或第十取樣點)處的組分之量相差不超過10%時，符合懸浮液均勻性標準。在一些實施例中，當第一次取樣時的組分之量與水性懸浮液中存在(例如水性懸浮液中所包含之乾燥摻合製劑，例如PGDBP中存在)的組分之量相差不超過10%時，符合懸浮液均勻性標準。在一些實施例中，當最近取樣點處組分之量與下一個最近取樣點處組分之量相差不超過10%時，符合懸浮液均勻性標準。取樣點處存在之組分之量的值可包含LC/MS及/或HPLC資料或自其中獲得之含量或一致性。比較第一、第二或其他取樣點處存在之組分之量的值可包含比較LC/MS及/或HPLC資料。當LC/MS及/或HPLC資料展示濃度值之類似性(例如劑量單位之均勻性)時，可符合懸浮液均勻性。另外地或可替代地，當指定波長下(例如600 nm下)之散射強度不隨時間改變時，可使用基於光散射強度之技術符合懸浮液均勻性。

【0458】 懸浮液均勻性部分地亦可指一或多種組分隨著時間推移於水性懸浮液中之分佈(例如漂浮或沈降)之均質性的程度。不希望受理論所束縛，在將乾燥摻合製劑構成或復原成水性懸浮液之後，水性懸浮液之組分(例如疏水性胺基酸實體)可隨著時間推移漂浮至表面或甚至在劇烈振盪之後保留在表面上。將濕潤劑包括在水性懸浮液或用於水性懸浮液之乾燥摻合製劑中可使水性懸浮液中之組分穩定化，例如降低組分漂浮至懸浮液表面之速率。在一些實施例中，當水性懸浮液中第一取樣時間點處組分(例如醫藥級胺基酸實體)之量與第二較晚取樣時間點處組分之量相差不超過預定量時，符合懸浮液均勻性標準，例如其中預定量為第一取樣時間點處存在之組分之含量的1、2、3、4、5、6、7、8、9或10%。在一些實施

例中，第一取樣時間點及第二取樣時間點相隔至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、45或60秒 、 或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50或60分鐘。在一些實施例中，當第一取樣時間點及第二取樣時間點相隔至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、45或60秒 、 或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50或60分鐘時，用於本文所述之方法、藉由本文所述之方法產生或經本文所述之方法改質之水性懸浮液或乾燥摻合製劑關於沈降符合懸浮液均勻性標準。

【0459】

污染等級

在一些實施例中，參考標準為污染等級。當將原料(例如醫藥級胺基酸實體及/或賦形劑)組合成組合(例如乾燥摻合製劑，例如PGDBP)時，組合中可能存在污染物。當組合不實質上包含(例如包含少於10、9、8、7、6、5、4、3、2、1、0.15、0.1、0.05、0.01或0.001% (w/w)之)污染物時，組合(例如乾燥摻合製劑，例如PGDBP)符合污染等級之標準。在一些實施例中，組合(例如乾燥摻合製劑，例如PGDBP)包含少於0.15% (w/w)之污染物。在一些實施例中，組合(例如乾燥摻合製劑，例如PGDBP)包含低於食品中容許之含量(例如由此項技術中已知的適合的管控組織定義)的污染物含量。在一些實施例中，本文中之方法中所述之組合(例如乾燥摻合製劑，例如PGDBP)不包含污染物。污染物包括任何並非有意地存在於組合(例如乾燥摻合製劑，例如PGDBP)中之物質(例如，醫藥級胺基酸實體及賦形劑(例如經口投與組分)為有意地存在)或任何對PGDBP之產品品質參數或PGDBP之複數個部分具有不希望的消極作用(例如個體中之副作

用、效能降低、穩定性/存放期降低、褪色、異味、味道不好、質地/口感不好或PGDBP之組分之分離增加)之物質。在一些實施例中，污染物包括微生物、內毒素、金屬(例如重金屬)、殘餘溶劑、原料雜質、可提取物及/或瀝濾物。在一些實施例中，組合(例如乾燥摻合製劑，例如PGDBP)包含符合參考標準(例如由熟習此項技術者已知或本文中所描述之機構頒佈之標準)之污染物含量(例如不實質上包含污染物)。在一些實施例中，組合(例如乾燥摻合製劑，例如PGDBP)包含符合ICH之標準(例如新穎藥物物質中之ICH Q3A雜質(ICH Q3A Impurities in New Drug Substances)標準)之污染物含量(例如不實質上包含污染物)。

【0460】 在一些實施例中，本文所述之方法進一步包含獲取組合或PGDBP中之一者或兩者中的取樣點處之污染物含量之值。在一些實施例中，本文所述之方法進一步包含獲取組合或PGDBP中之一者或兩者中或測試部分(例如組合或PGDBP之測試部分)中的複數個點中之每一者處的污染物含量之值。在一些實施例中，本文所述之方法進一步包含獲取複數個部分中之一個部分(例如測試部分)中之污染物含量之值。在一些實施例中，回應於污染物含量之值，例如及判定符合污染等級之標準，本文所述之方法進一步包含選擇及執行下游處理步驟，例如將PGDBP分成各部分(例如分份)及填充-整理(例如調配(例如與賦形劑一起)、包裝及貼標籤)及分佈。在一些實施例中，回應於污染物含量之值，例如及判定不符合污染等級之標準，本文所述之方法進一步包含選擇及執行不同的下游處理步驟，例如純化及/或移除污染物或處理部分、複數個部分或PGDBP。

【0461】

膳食組合物

包括胺基酸實體之組合物(例如活性部分)可調配及用作膳食組合物，例如選自醫療食品、功能食品或補充劑。在此類實施例中，原料及最終產物應符合食品產品標準。在一些實施例中，膳食組合物係用於方法中，包含向個體投與組合物。

【0462】 在一些實施例中，膳食組合物係選自醫療食品、功能食品或補充劑。在一些實施例中，組合物呈包含本文所述之組合物之營養補充劑、膳食調配物、功能食品、醫療食品、食品或飲料形式。

【0463】 在一些實施例中，包含本文所述之活性部分之組合物以非治療方式使用，以便在健康個體中提供營養、維持健康或改善外觀。實例包括但不限於使用本文所述之組合物作為膳食補充劑或食品。

【0464】

實例

闡述以下實例以幫助理解本發明，但不意欲且不應理解為以任何方式限制其範疇。

【0465】

實例1.測試例示性乾燥摻合製劑1之水性懸浮液中之濕潤劑

此實例描述使用各種濕潤劑，判定濕潤劑是否改善疏水性胺基酸之分散性，例如懸浮液均勻性及/或起泡情況，評估胺基酸實體於包含例示性乾燥摻合製劑1 (包含活性部分)之水性懸浮液中之分散性。首先，將**表18** (第1-3行)中所列之胺基酸實體及額外組分混合至單次劑量之例示性乾燥摻合製劑1中。對照劑量構成30 mL (1盎司)水以形成無濕潤劑之水性懸浮液，而測試劑量之乾燥摻合製劑使卵磷脂(Alcolec 40P)包括在乾燥摻合製劑中或使泊洛沙姆331包括在用於構成水性懸浮液之水中。將水性懸浮

液不斷地振盪至少30秒。如**圖1A-1C**中可見，緊接著振盪30秒，振盪後保持5分鐘，在振盪後保持5分鐘、再懸浮後保持5分鐘、振盪後保持1小時進行的再懸浮之後，及/或在振盪後保持1小時進行的再懸浮之後，拍攝照片以用於比較，用眼睛視覺判定水性懸浮液是否已達至懸浮液均勻性標準及/或起泡(泡沫層)溶解程度。

【0466】 如**圖1A**中所示，不含額外濕潤劑之對照水性懸浮液未展示均勻的混合，且亦導致泡沫形成，其截留疏水性胺基酸且防止其均勻地分散至液體中。與對照物(無濕潤劑)相比，例如如泡沫層較小及泡沫層更快速地減少及極少至無疏水性胺基酸漂浮在泡沫層中所見，包括濕潤劑：卵磷脂(Alcolec 40P) (**圖1B**)或泊洛沙姆331 (**圖1C**)大大增強胺基酸實體分散性。

【0467】 製備單一劑量之例示性乾燥摻合製劑1，其含有0、10 mg、20 mg、40 mg及60 mg範圍內的遞增量之濕潤劑卵磷脂(類脂20S)，如**表18** (第4行)中所概述，且將其添加至一盎司水中。開始振盪30秒之後、開始振盪後保持5分鐘、緊接在再懸浮之後及再懸浮之後保持5分鐘的照片(**圖1D**)。如圖1D中所示，卵磷脂(類脂20S)能夠在所研究之各種濃度下增大胺基酸實體分散性，在振盪之後保持5分鐘之後產生相對均勻的懸浮液。增大濕潤劑之濃度會改善分散性，且減小泡沫層尺寸，且減少泡沫層尺寸減小所花費的時間，且大大減少截留在表面上之泡沫層中之疏水性胺基酸。

【0468】 研究卵磷脂(Alcolec 40P)增強單次劑量之例示性乾燥摻合製劑1之胺基酸實體於不同體積之水性懸浮液中之分散性的能力(**圖1E**)。單次劑量之例示性乾燥摻合製劑1與60 mg卵磷脂(Alcolec 40P)混合，且

隨後添加至2、1、0.5或0.33盎司水中。緊接在30秒振盪之後、在振盪之後保持6分鐘之後及在再懸浮之後保持5分鐘用眼睛評估分散性。如**圖1E**中所示，用體積比一盎司低的濕潤劑構成例示性乾燥摻合製劑1亦相對於不含濕潤劑之懸浮液產生經改善之分散性(例如起泡減少，且截留在泡沫中之疏水性胺基酸之量減少)。為重複給藥，傾析包含例示性乾燥摻合製劑1及60 mg卵磷脂(Alcolec 40P)之一盎司水性懸浮液或無濕潤劑之例示性乾燥摻合製劑1之一盎司及兩盎司水性懸浮液，且殘留在管內部上之未分散材料之量用作胺基酸實體(例如活性部分)之分散效率及遞送之量度。殘留在管側上之未分散材料愈少，分散性愈佳，且因此遞送至假設個體之乾燥摻合製劑之劑量愈大。如**圖1F**中所示，與無濕潤劑之對照物相比，包括卵磷脂(Alcolec 40P)作為濕潤劑之水性懸浮液大大改善分散性。此由傾析之後管側上之極少未分散材料證明。

【0469】 此等資料指示，濕潤劑，例如卵磷脂(Alcolec 40P)、泊洛沙姆331及卵磷脂(類脂20S)改善胺基酸實體於例示性乾燥摻合製劑1之水性懸浮液中之分散性，且此在包括在該等水性懸浮液中時可允許疏水性胺基酸實體之經改善之分散性，且因此允許經改善之劑量遞送至個體。

表18.針對改善分散性研究的具有不同濕潤劑(卵磷脂(Alcolec 40P)、泊洛沙姆331及卵磷脂(類脂20S))之例示性乾燥摻合製劑1之組分

對照(無濕潤劑)		**卵磷脂(Alcolec 40P)**		**泊洛沙姆331**		**卵磷脂(類脂20S)**	
材料	**公克/劑量**	**材料**	**公克/劑量**	**材料**	**公克/劑量**	**材料**	**公克/劑量**
L-白胺酸	0.889	L-白胺酸	0.889	L-白胺酸	0.889	L-白胺酸	0.889
L-異白胺酸	0.444	L-異白胺酸	0.444	L-異白胺酸	0.444	L-異白胺酸	0.444
L-異白胺酸	0.889	L-異白胺酸	0.889	L-異白胺酸	0.889	L-異白胺酸	0.889

L-離胺酸乙酸鹽	0.470	L-離胺酸乙酸鹽	0.470	L-離胺酸乙酸鹽	0.470	L-離胺酸HCl	0.416
L-組胺酸	0.333	L-組胺酸	0.333	L-組胺酸	0.333	L-組胺酸	0.333
L-蘇胺酸	0.333	L-蘇胺酸	0.333	L-蘇胺酸	0.333	L-蘇胺酸	0.333
L-鳥胺酸L天冬胺酸	1.667	L-鳥胺酸L天冬胺酸	1.667	L-鳥胺酸L天冬胺酸	1.667	L-鳥胺酸L天冬胺酸	1.667
檸檬酸	0.600	檸檬酸	0.600	檸檬酸	0.600	檸檬酸	0.200
蔗糖素粉末	0.016	蔗糖素粉末	0.016	蔗糖素粉末	0.016	蔗糖素粉末	0.008
三仙膠(Tic Gums)	0.080	三仙膠(Tic Gums)	0.080	三仙膠(Tic Gums)	0.080	三仙膠(Xanatural 180)	0.080
橙子風味	0.160	**卵磷脂(Alcolec 40P)**	**0.060**	**泊洛沙姆331**	**0.100**	**卵磷脂(類脂20S)**	**0、0.010、0.020、0.040或0.060**
卡士達風味	0.020	橙子風味	0.160	橙子風味	0.160		
FD&C黃色6號	0.0016	卡士達風味	0.020	卡士達風味	0.020	橙子風味	0.060
		FD&C黃色6號	0.0016	FD&C黃色6號	0.0016	FD&C黃色6號	0.0016
總劑量質量	5.9026	**總劑量質量**	5.9626	**總劑量質量**	6.0026	**總劑量質量**	5.3206 5.3306 5.3406 5.3606 5.3806

【0470】

實例2.測試例示性乾燥摻合製劑2之水性懸浮液中之濕潤劑

此實例描述使用各種濕潤劑，判定濕潤劑是否改善疏水性胺基酸之分散性，例如懸浮液均勻性及/或起泡情況，評估胺基酸實體於包含例示性乾燥摻合製劑2 (包含活性部分)之水性懸浮液中之分散性。首先，在(對照)濕潤劑卵磷脂(Alcolec 40P)存在或不存在下將**表19** (第1及2行)中所列之胺基酸實體及額外組分混合至單次劑量之例示性乾燥摻合製劑2中。隨

後將單次劑量添加至增大體積之水中以形成水性懸浮液。所研究體積為0.5盎司、1盎司、2盎司及4盎司。將水性懸浮液不斷地振盪至少30秒。如**圖2A-2B**中可見，緊接著振盪30秒及振盪後保持6分鐘(對照物，無濕潤劑)或在再懸浮後保持5分鐘(利用濕潤劑之實驗條件)，拍攝照片以用於比較，用眼睛視覺判定不同體積之水性懸浮液是否已達至懸浮液均勻性標準及/或起泡(泡沫層)溶解程度。在所有所研究體積下，對於每劑量水性懸浮液1及0.5盎司，如**圖2A**中所示對照水性懸浮液不含額外濕潤劑，未展示均勻的混合，且亦導致形成泡沫，有大量疏水性胺基酸截留在泡沫層中。然而，在所有所體積下，甚至在低至0.5盎司/劑量之體積下，例如如藉由泡沫層更少且泡沫層減少地更快速所見，添加60 mg濕潤劑卵磷脂(Alcolec 40P)大大增強胺基酸實體分散性(**圖2B**)。

【0471】 亦研究增大濕潤劑卵磷脂(Alcolec 40P)之濃度以提高胺基酸實體於包含例示性乾燥摻合製劑2之懸浮液中之分散性的能力。所測試濃度為間隔20 mg，在20 mg至100 mg範圍內(列於下**表19**中，第三行)。將水性懸浮液振盪至少30秒以混合。如**圖2C**中所描繪，緊接著開始振盪30秒(左上)，開始振盪之後5分鐘(左下)，緊接在再懸浮之後(右上)及在再懸浮後保持5分鐘(右下)，拍攝各水性懸浮液之照片。在添加超過20 mg濕潤劑卵磷脂(Alcolec 40P)時，例如如泡沫層更少且泡沫層減少地更快速所見，胺基酸實體分散性存在明顯改善(**圖2C**)。

【0472】 此等資料指示，高於20 mg之各種濃度的濕潤劑，例如卵磷脂(Alcolec 40P)以低至0.5盎司/劑量之體積改善胺基酸實體於例示性乾燥摻合製劑2之水性懸浮液中之分散性，且在包括在該等水性懸浮液中時可允許疏水性胺基酸實體之經改善之分散性。

表19.針對改善分散性研究的在濕潤劑卵磷脂(Alcolec 40P)存在或不存在下例示性乾燥摻合製劑2之組分

對照(無濕潤劑)		**0.06 g的卵磷脂(Alcolec 40P)**		**卵磷脂(Alcolec 40P)滴定**	
材料	**公克/劑量**	**材料**	**公克/劑量**	**材料**	**公克/劑量**
L-白胺酸	1.000	L-白胺酸	1.000	L-白胺酸	1.000
L-異白胺酸	0.500	L-異白胺酸	0.500	L-異白胺酸	0.500
L-精胺酸HCL	1.612	L-精胺酸HCL	1.612	L-精胺酸HCL	1.612
L-麩醯胺酸	0.667	L-麩醯胺酸	0.667	L-麩醯胺酸	0.667
L-絲胺酸	2.500	L-絲胺酸	2.500	L-絲胺酸	2.500
L-肉鹼	0.333	L-肉鹼	0.333	L-肉鹼	0.333
N-乙醯半胱胺酸	0.433	N-乙醯半胱胺酸	0.433	N-乙醯半胱胺酸	0.433
檸檬酸	0.197	檸檬酸	0.200	檸檬酸	0.197
蔗糖素粉末	0.016	蔗糖素粉末	0.016	蔗糖素粉末	0.016
三仙膠(Tic Gums)	0.079	三仙膠(Tic Gums)	0.079	三仙膠(Tic Gums)	0.079
橙子風味	0.079	**卵磷脂(Alcolec 40P)**	**0.060**	**卵磷脂(Alcolec 40P)**	**0.020、0.040、0.060、0.080或0.100**
卡士達風味	0.012	橙子風味	0.079	橙子風味	0.079
FD&C黃色6號	0.0079	卡士達風味	0.012	卡士達風味	0.012
		FD&C黃色6號	0.0079	FD&C黃色6號	0.0079
總劑量質量	7.436	**總劑量質量**	7.495	**總劑量質量**	7.456 7.476 7.496 7.516 7.536

【0473】

實例3.測試例示性乾燥摻合製劑3之水性懸浮液中之濕潤劑

此實例描述使用各種濕潤劑，判定濕潤劑是否改善疏水性胺基酸之

分散性，例如懸浮液均勻性及/或起泡情況，評估胺基酸實體於包含例示性乾燥摻合製劑3 (包含活性部分)之水性懸浮液中之分散性。首先，將**表20** (第1及2行)中所列之胺基酸實體及額外組分混合至單次劑量之例示性乾燥摻合製劑3中。對照劑量構成無濕潤劑之水以形成水性懸浮液，而測試劑量之乾燥摻合製劑使卵磷脂(Alcolec 40P)包括在乾燥摻合製劑中或使泊洛沙姆331包括在用於構成水性懸浮液之水中。將水性懸浮液不斷地振盪30秒。如**圖3A**中可見，緊接著構成、構成之後保持5分鐘、在再懸浮後保持5分鐘及構成後保持1小時，拍攝懸浮液之照片以用眼睛視覺判定水性懸浮液是否已達至懸浮液均勻性標準及/或起泡(泡沫層)溶解程度。例如如與先前實驗相比泡沫層更少且泡沫層減少地更快速所見，濕潤劑泊洛沙姆331或卵磷脂(Alcolec 40P)大大增強胺基酸實體分散性(**圖3A**)。

【0474】 在每劑量乾燥摻合製劑0.5、2/3、1及2盎司水之範圍內的各種懸浮液體積中研究60 mg之卵磷脂40 (Alcolec 40P)作為濕潤劑以及例示性乾燥摻合製劑3之用途。隨著懸浮液體積增加，包含濕潤劑卵磷脂之水性懸浮液之胺基酸實體之分散性增大，且如泡沫層更少且泡沫層減少地更快速所見，此緊接在構成之後且亦在再懸浮之後保持5分鐘觀測到(**圖3B**)。

【0475】 如下**表20** (第3及4行)中所概述，亦進行滴定實驗以測定選自卵磷脂(Alcolec 40P) (LEC)或泊洛沙姆331 (P331)之濕潤劑的最佳量，以改善胺基酸於包含例示性乾燥摻合製劑3之水性懸浮液中之分散性(例如懸浮液均勻性及/或起泡情況)。緊接在振盪30秒之後，在保持5分鐘之後，在再懸浮之後及再懸浮之後保持5分鐘之後檢查懸浮液均勻性及溶解度。如在所有所測試濃度下泡沫層更少且泡沫層減少地更快速所證明，卵

磷脂(Alcolec 40P) (**圖3C**)或泊洛沙姆331 (P331) (**圖3D**)兩者對胺基酸實體於水性懸浮液中之分散性具有顯著作用，指示低劑量之各化合物可為足夠的。

表20.在濃度下針對改善分散性研究的具有不同濕潤劑卵磷脂(Alcolec 40P) (LEC)或泊洛沙姆331 (P331)之例示性乾燥摻合製劑3之組分

泊洛沙姆331		**卵磷脂(Alcolec 40P)**		**滴定泊洛沙姆331**		**滴定卵磷脂(Alcolec 40P)**	
材料	**公克/劑量**	**材料**	**公克/劑量**	**材料**	**公克/劑量**	**材料**	**公克/劑量**
L-精胺酸HCl	2.116	L-精胺酸HCl	2.116	L-精胺酸HCl	2.116	L-精胺酸HCl	2.116
L-瓜胺酸	1.125	L-瓜胺酸	1.125	L-瓜胺酸	1.125	L-瓜胺酸	1.125
N-乙醯半胱胺酸	0.325	N-乙醯半胱胺酸	0.325	N-乙醯半胱胺酸	0.325	N-乙醯半胱胺酸	0.325
L-白胺酸	0.750	L-白胺酸	0.750	L-白胺酸	0.750	L-白胺酸	0.750
L-組胺酸	0.375	L-組胺酸	0.375	L-組胺酸	0.375	L-組胺酸	0.375
L-離胺酸HCl	0.467	L-離胺酸HCl	0.467	L-離胺酸HCl	0.467	L-離胺酸HCl	0.467
L-異白胺酸	0.375	L-異白胺酸	0.375	L-異白胺酸	0.375	L-異白胺酸	0.375
L-絲胺酸	0.937	L-絲胺酸	0.937	L-絲胺酸	0.937	L-絲胺酸	0.937
L-麩醯胺酸	1.875	L-麩醯胺酸	1.875	L-麩醯胺酸	1.875	L-麩醯胺酸	1.875
左旋肉鹼	0.250	左旋肉鹼	0.250	左旋肉鹼	0.250	左旋肉鹼	0.250
檸檬酸	0.100	檸檬酸	0.100	檸檬酸	0.100	檸檬酸	0.100
三仙膠(Tic Gums)	0.080	三仙膠(Tic Gums)	0.080	三仙膠(Tic Gums)	0.080	三仙膠(Tic Gums)	0.080
蔗糖素	0.015	蔗糖素	0.016	蔗糖素	0.015	蔗糖素	0.015
泊洛沙姆331	**0.100**	**卵磷脂(Alcolec 40P)**	**0.060**	**泊洛沙姆331**	**0.050、0.100、0.200**	**卵磷脂(Alcolec 40P)**	**0.040、0.060、0.070、0.080、0.100**

橙子風味	0.100	橙子風味	0.075	橙子風味	0.100	橙子風味	0.100
卡士達風味	0.025	卡士達風味	0.025	卡士達風味	0.025	卡士達風味	0.025
FD&C黃色6號	0.0015	FD&C黃色6號	0.0015	FD&C黃色6號	0.0015	FD&C黃色6號	0.0015
總劑量質量	9.017	**總劑量質量**	8.953	**總劑量質量**	8.967 9.017 10.017	**總劑量質量**	8.957 8.977 8.987 8.997 9.017

【0476】 在此實例中，在增大濃度之濕潤劑卵磷脂(類脂20S) (亦稱為類脂S20)之情況下研究例示性乾燥摻合製劑3。如**表21**中所列合併胺基酸實體及濕潤劑以形成單次劑量之組合物，隨後將其添加至一盎司水中以形成水性懸浮液。將水性懸浮液不斷地振盪至少30秒。為了用眼睛視覺判定水性懸浮液是否已達至懸浮液均勻性標準及/或起泡(泡沫層)溶解程度，在振盪30秒之後(左上)、開始振盪之後保持5分鐘(左下)、緊接在再懸浮之後(右上)及再懸浮之後保持5分鐘(右下)，拍攝水性懸浮液之照片。如**圖3E**中所描繪，例如如與先前實驗相比泡沫層更少且泡沫層減少地更快速所見，60 mg卵磷脂(類脂20S)足以改善例示性乾燥摻合製劑3之胺基酸之分散性。

【0477】 此等資料指示，各種濃度的濕潤劑，例如卵磷脂(Alcolec 40P)、泊洛沙姆331 (P331)或卵磷脂(類脂20S)改善胺基酸實體於例示性乾燥摻合製劑3之水性懸浮液中之分散性，且此在包括在該等水性懸浮液中時可允許疏水性胺基酸實體之經改善之分散性。

表21.針對改善分散性研究的具有增大量之濕潤劑卵磷脂(類脂20S)之例示性乾燥摻合製劑3之組分

滴定卵磷脂(類脂20S)	
材料	**公克/劑量**
L-精胺酸HCl	2.116
L-瓜胺酸	1.125
N-乙醯半胱胺酸	0.325
L-白胺酸	0.750
L-組胺酸	0.375
L-離胺酸HCl	0.467
L-異白胺酸	0.375
L-絲胺酸	0.937
L-麩醯胺酸	1.875
左旋肉鹼	0.250
檸檬酸	0.100
三仙膠(Tic Gums)	0.080
蔗糖素	0.015
卵磷脂(類脂20S)	**0.060、0.100、0.125、0.150**
橙子風味	0.100
卡士達風味	0.025
FD&C黃色6號	0.0015
總劑量質量	8.917

【0478】

實例4.量測胺基酸於包含有包含活性部分及濕潤劑之例示性乾燥摻合製劑的水性懸浮液中之分散性

此實例描述一種用於量測各種例示性乾燥摻合製劑之胺基酸於有或無濕潤劑之水性懸浮液中之分散性的方法，以判定與不包含濕潤劑之對照懸浮液相比，添加濕潤劑是否產生疏水性胺基酸實體之增強分散性。此藉由以下進行：提供包含胺基酸實體及任何其他額外組分之乾燥摻合製劑

(對照劑量中無濕潤劑)，及使卵磷脂(例如Alcolec 40P或類脂20S)包括在測試乾燥摻合製劑中或使泊洛沙姆(例如泊洛沙姆331)包括在例如用於構成乾燥摻合製劑之水中，及在水中構成乾燥摻合製劑以便形成水性懸浮液。在混合之前，將小樣品與懸浮液分離。在進行以混合懸浮液之溶液振盪30秒之後，在時間間隔下獲得一或多種(例如至少6種或更多種)樣品(例如自懸浮液內一或多種不同區域獲得)。此等時間間隔可包括以下中之一或多者：開始振盪之後、振盪之後保持5分鐘、再懸浮之後保持5分鐘及在振盪及再懸浮之後保持一小時。在OPA存在或不存在下藉由LCMS或HPLC測試樣品以測定胺基酸於此等時間點及/或懸浮液區域的懸浮液中之濃度。值與i)來自混合懸浮液之前獲得之值或ii)來自獲自懸浮液之不同區域之樣品之值進行比較，以判定例示性製劑之胺基酸實體是否成功地及均勻地分散於水性懸浮液中，且此與不包含濕潤劑之對照懸浮液相比是否在包含濕潤劑之懸浮液中增強。

【0479】

實例5.摻合N-乙醯半胱胺酸(NAC)及二氧化矽(SiO_2)

此實例描述使N-乙醯半胱胺酸(NAC)顆粒與二氧化矽(SiO_2)接觸以形成包含NAC及SiO_2 (例如經預處理之NAC)之混合物。在總質量之93.5%下的NAC (光譜，AC126)及在總質量之6.5%下的SiO_2 (Aerosil 300 Pharma, Evonik)在玻璃瓶中合併。如**圖4A**中所示，在混合之前拍攝混合物之照片。隨後藉由使內含物經歷摻合條件，例如振盪混合廣口瓶，振盪30秒、5分鐘及10分鐘之後拍攝照片(**圖4A**)。振盪10分鐘之後混合物之視覺顯微鏡確認SiO_2似乎塗佈NAC顆粒(**圖4B**)。

【0480】

實例6.包含胺基酸(例如活性部分)之例示性組合物在SiO_2存在或不存在下之穩定性

此實例描述包含包括NAC及乙醯基受體之胺基酸實體(例如活性部分)之例示性組合物在用SiO_2預處理NAC存在或不存在之情況下隨著時間推移的物理及化學穩定性(如在實例5中)。例示性胺基酸製劑包含：精胺酸胺基酸實體(L-精胺酸HCL (ARG-HCl))、瓜胺酸胺基酸實體(L-瓜胺酸(CIT))、麩醯胺酸胺基酸實體(L-麩醯胺酸(GLN))、組胺酸胺基酸實體(L-組胺酸(HIS))、白胺酸胺基酸實體(L-白胺酸(Leu))、離胺酸胺基酸實體(L-離胺酸HCl (LYS-HCl))、絲胺酸胺基酸實體(L-絲胺酸(SER))、纈胺酸胺基酸實體(L-纈胺酸(Val))、NAC胺基酸實體(NAC)及肉鹼胺基酸實體(左旋肉鹼(CAR))。所有組分在V-摻合器中摻合在一起，且隨後人工包裝且密封至箔包裝中。若將SiO_2包括在組合物中，則在添加例示性組合物之額外胺基酸之前，首先將粉末之NAC組分與SiO_2混合。隨後在不同溫度及相對濕度下儲存包裝一個月，如下**表22**及**表23**中所概述。在鄰苯二甲醛存在及不存在的情況下使用LCMS及HPLC (HPLC-OPA)，在時間0及儲存1個月後測定例示性胺基酸製劑之胺基酸含量。作為穩定性隨著時間推移及溫度之量度，計算各胺基酸實體之初始量之百分比。儲存之後百分比為90-110%被視為驗收準則。LCMS亦用於量測隨著時間推移乙醯基-L-肉鹼(ALCAR)及半胱胺酸產量。此等分析之結果在乙醯基-L-肉鹼的情況下報導為%重量(w)/重量(w)之L-Car，且在半胱胺酸的情況下報導為%w/w之NAC。此等值針對**表23**及**表24**中包括SiO_2的例示性胺基酸製劑及**表23**及**表25**中不含SiO_2之彼等進行概述。NAC於包含SiO_2處理之製劑中之含量在儲存1個月之後比包含未經處理之NAC之製劑中之含量更高。結果表

明，SiO_2使NAC穩定化，減少降解，例如藉由減少NAC之去乙醯化。另外，自添加SiO_2偵測到對製劑中包括之另一種胺基酸組分之穩定性無消極影響。

表22.在SiO_2存在之情況下包含胺基酸(例如活性部分)之例示性製劑之穩定性

時間點/內含物分析	HPLC-OPA 初始量(毫克/劑量)的百分比								HPLC	LCMS
	ARG-HCL	CIT	GLN	HIS	LEU	LYS-HCL	SER	VAL	NAC	肉鹼
時間0 (初始)	108.6	111	118	95.7	106.8	99	122.6	97.4	94.1	103.3
25℃/60% RH- 1個月	107.0	100.4	115.1	93.3	97	102.7	118.8	96.5	100.5	120.2
40℃/75% RH- 1個月	102.4	105.9	125.1	95.4	98.9	91.5	109.9	93.2	95.6	117.9
60℃/75% RH- 1個月	100.1	106.6	124.3	96.9	102.5	95.7	112.8	98.5	83.7	98.2

表23.在SiO_2不存在之情況下包含胺基酸(例如活性部分)之例示性製劑之穩定性

時間點/內含物分析	HPLC-OPA								HPLC	LCMS
	ARG-HCL	CIT	GLN	HIS	LEU	LYS-HCL	SER	VAL	NAC	肉鹼
時間0 (初始)	107.2	97.6	113.3	94.4	104.5	93.6	108.1	107.3	88.8	111.7
25℃/60% RH- 1個月	106.2	104.0	106.3	96.8	103.5	98.0	100.6	99.3	95.3	118.8
40℃/75% RH- 1個月	107.9	106.9	108.7	97.0	102.9	92.6	105.7	86.9	92.7	105.5
60℃/75% RH- 1個月	109.3	106.7	108.4	99.5	104.4	94.7	105.7	92.0	79.2	108.0

表24.如藉由儲存1個月之後各種儲存條件下的NAC及CAR HPLC及LCMS值所量測，在SiO_2存在之情況下包含胺基酸(例如活性部分)之例示

性製劑之穩定性

條件	樣品	NAC HPLC	CAR LCMS	ALCAR LCMS	NAC LCMS	半胱胺酸 LCMS
25℃/60% RH	例示性製劑+ SiO_2，t1 6	98.9%	**101.58%**	**0.0015%**	95.61%	N/F
	例示性製劑+ SiO_2，t1 7	102%	**138.77%**	**0.0014%**	98.82%	N/F
40℃/75% RH	例示性製劑+ SiO_2，t1 30	95.2%	**119.37%**	**0.0025%**	91.54%	N/F
	例示性製劑+ SiO_2，t1 31	96.0%	**116.45%**	**0.0029%**	107.56%	N/F
60℃/75% RH	例示性製劑+ SiO_2，t1 32	83.5%	**90.15%**	**0.0648%**	88.92%	0.4021%
	例示性製劑+ SiO_2，t1 34	83.9%	**106.17%**	**0.0684%**	91.56%	0.3088%

表25.如藉由儲存1個月之後各種儲存條件下的NAC及CAR HPLC及LCMS值所量測，在SiO_2不存在之情況下包含胺基酸(例如活性部分)之例示性製劑之穩定性

條件	樣品	NAC HPLC	CAR LCMS	ALCAR LCMS	NAC LCMS	半胱胺酸 LCMS
25℃/60% RH	例示性製劑，t1 6	97.56%	**116.69%**	**0.0002%**	**91.53%**	N/F
	例示性製劑，t1 7	93.14%	**120.98%**	**0.0002%**	**84.70%**	N/F
40℃/75% RH	例示性製劑，t1 20	89.34%	**104.02%**	**0.0033%**	**84.15%**	N/F
	例示性製劑，t1 21	95.97%	**106.91%**	**0.0027%**	**92.28%**	N/F
60℃/75% RH	例示性製劑，t1 32	76.60%	**106.80%**	**0.0659%**	**76.41%**	N/F
	例示性製劑，t1 34	78.75%	109.21%	0.0625%	73.18%	N/F

【0481】 儘管已參考較佳實施例及各種替代實施例特定展示及描述本發明，但應理解，在不偏離本發明之精神及範疇之情況下，熟習相關技術者可在其中作出形式及細節的各種變化。

【0482】 出於所有目的，本說明書正文內引用之所有參考文獻、所頒予專利及專利申請案均以全文引用之方式併入本文中。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種製造、製備或調配水性懸浮液之方法，該方法包含：

提供包含至少一種疏水性胺基酸實體之乾燥摻合製劑及濕潤劑；及

使該乾燥摻合製劑、該濕潤劑及水合併以形成達到懸浮液均勻性標準的水性懸浮液，

其中該水性懸浮液之體積小於或等於8、7、6、5、4、3、2、1或0.5盎司，以及以下中之一者或兩者：

i)胺基酸總濃度為至少0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5或15公克/盎司；或

ii)疏水性胺基酸濃度為至少0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.2、2.4、2.6、2.8、3、3.2、3.4、3.6、3.8、4、4.2、4.4、4.6、4.8或5公克/盎司，及/或

其中該濕潤劑之HLB值為8-9或2-3，

由此製造、製備或調配水性懸浮液。

【請求項2】

一種水性懸浮液，其包含：

複數種胺基酸實體，包括至少一種疏水性胺基酸實體；

濕潤劑；及

水，

其中該水性懸浮液達到懸浮液均勻性標準，以及以下中之一者或兩者：

a)其中該水性懸浮液之體積小於或等於8、7、6、5、4、3、2、1或0.5盎司，以及以下中之一者或兩者：

i)胺基酸總濃度為至少0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5或15公克/盎司；或

ii)疏水性胺基酸濃度為至少0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.2、2.4、2.6、2.8、3、3.2、3.4、3.6、3.8、4、4.2、4.4、4.6、4.8或5公克/盎司，或

b)其中該濕潤劑之HLB值為8-9或2-3。

【請求項3】

一種製備具有經改善之疏水性胺基酸分散性的乾燥摻合製劑之方法，該方法包含：

提供包含至少一種疏水性胺基酸實體之乾燥摻合製劑及濕潤劑，

其中當該乾燥摻合製劑與水合併以形成水性懸浮液時，該水性懸浮液達到懸浮液均勻性標準，且

其中以下中之一者或二者：

a)該水性懸浮液之體積小於或等於8、7、6、5、4、3、2、1或0.5

盎司，以及以下中之一者或兩者：

i)胺基酸總濃度為至少0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5或15公克/盎司；或

ii)疏水性胺基酸濃度為至少0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.2、2.4、2.6、2.8、3、3.2、3.4、3.6、3.8、4、4.2、4.4、4.6、4.8或5公克/盎司，或

b)該濕潤劑之HLB值為8-9或2-3，

由此製備具有經改善之疏水性胺基酸分散性的乾燥摻合製劑。

【請求項4】

一種乾燥摻合製劑，其包含：

複數種胺基酸實體，包括至少一種疏水性胺基酸實體；及

HLB值為8-9或2-3的濕潤劑，

其中當該乾燥摻合製劑與水合併以形成體積小於或等於8、7、6、5、4、3、2、1或0.5盎司，以及以下中之一者或二者：

i)胺基酸總濃度為至少0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5或15公

克/盎司；或

ii)疏水性胺基酸濃度為至少0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.2、2.4、2.6、2.8、3、3.2、3.4、3.6、3.8、4、4.2、4.4、4.6、4.8或5公克/盎司的水性懸浮液時，

該水性懸浮液達到懸浮液均勻性標準。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之方法、水性懸浮液或乾燥摻合製劑，其中該濕潤劑之HLB值為8、9、2或3。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之方法、水性懸浮液或乾燥摻合製劑，其中該濕潤劑選自卵磷脂或泊洛沙姆(poloxamer)。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之方法、水性懸浮液或乾燥摻合製劑，其中該濕潤劑選自：

i)卵磷脂40P或實質上等效的卵磷脂，

ii)類脂20S(Lipoid 20S)或實質上等效的卵磷脂，或

iii)泊洛沙姆P331或實質上等效的泊洛沙姆。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之方法、胺基酸混合物或乾燥摻合製劑，其中該濕潤劑為包含以下中之一者、兩者或所有者的卵磷脂：

a)至少15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、

28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44或45%的磷脂醯膽鹼(PC) (及視情況少於50、45或40%的磷脂醯膽鹼(PC))；

b)至少10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44或45%的磷脂醯肌醇(及視情況少於50、40、30、20、19、18、17、16或15%的磷脂醯肌醇)；及

c)至少15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44或45%的磷脂醯乙醇胺(及視情況少於50、45或40%的磷脂醯乙醇胺)。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之方法、胺基酸混合物或乾燥摻合製劑，其中該濕潤劑為包含至少約20%至40%的兩親媒性磷脂(例如磷脂醯膽鹼(PC))的卵磷脂。

【請求項10】

如請求項1至7中任一項之方法、胺基酸混合物或乾燥摻合製劑，其中該濕潤劑為泊洛沙姆，其：

a)聚環氧丙烷核心分子質量為至少2500、2600、2700、2800、2900、3000、3100、3200或3300 g/mol (及視情況不超過4000、3900、3800、3700、3600、3500、3400或3300 g/mol)，及/或

b)聚環氧乙烷含量百分比為至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10% (及視情況不超過20、19、18、17、16、15、14、13、12、11或10%)。

【請求項11】

如請求項1至7或10中任一項之方法、胺基酸混合物或乾燥摻合製劑，其中該濕潤劑係聚環氧丙烷核心分子質量為約3300 g/mol (例如3300 g/mol)及聚環氧乙烷含量百分比為約10% (例如10%)的泊洛沙姆。

【請求項12】

如請求項1至7、10或11中任一項之方法、胺基酸混合物或乾燥摻合製劑，其中該濕潤劑為P331泊洛沙姆或實質上與其等效的泊洛沙姆。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之方法、水性懸浮液或乾燥摻合製劑，其中該乾燥摻合製劑包含該濕潤劑。

【請求項14】

如請求項1至12中任一項之方法、水性懸浮液或乾燥摻合製劑，其中該乾燥摻合製劑不包含該濕潤劑(例如直至在合併步驟期間或之後)。

【請求項15】

如請求項1至12或14中任一項之方法、水性懸浮液或乾燥摻合製劑，其中將該濕潤劑提供於用於形成該水性懸浮液之該水中。

【請求項16】

如請求項1至15中任一項之方法、水性懸浮液或乾燥摻合製劑，其中除該濕潤劑之外，該水性懸浮液及/或乾燥摻合製劑包含一或多種賦形劑。

【請求項17】

如請求項1至16中任一項之方法、水性懸浮液或乾燥摻合製劑，其中該水性懸浮液及/或乾燥摻合製劑不包含任何額外濕潤劑。

【請求項18】

如請求項1至17中任一項之方法、水性懸浮液或乾燥摻合製劑，其中該水性懸浮液之體積為每劑量或每個給藥週期約6、4、2、1、0.5、0.33、0.33-0.5、0.5-1、1-2、2-4或4-6盎司。

【請求項19】

如請求項1至18中任一項之方法、水性懸浮液或乾燥摻合製劑，其中該濕潤劑，例如卵磷脂或泊洛沙姆為乾燥混合物之0.5-4% (w/w)或該水性懸浮液之0.1-1.5% (w/w)。

【請求項20】

如請求項1至17中任一項之方法、水性懸浮液或乾燥摻合製劑，其中該濕潤劑，例如卵磷脂不超過該複數種胺基酸實體、濕潤劑及任何其他賦形劑之組合之乾重的5、4、3、2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2或1.1% (w/w) (及視情況至少0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、1或1.05%)。

【請求項21】

如請求項1至17中任一項之方法、水性懸浮液或乾燥摻合製劑，其中該濕潤劑，例如卵磷脂為該複數種胺基酸實體、濕潤劑及任何其他賦形劑之組合之乾重的約0.5-1.5% (w/w)。

【請求項22】

如請求項1至17中任一項之方法、水性懸浮液或乾燥摻合製劑，其中該濕潤劑，例如泊洛沙姆為該複數種胺基酸實體、濕潤劑及任何其他賦形劑之組合之乾重的至少0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、1、1.05、1.1、1.15、1.2、1.25、1.3、1.35、1.4、1.45、

1.5、1.55、1.6、1.65、1.7、1.75、1.8、1.85、1.9、1.95、2、2.05、2.1、2.15、2.2、2.25、2.3、2.35、2.4或2.5% (w/w) (及視情況少於或等於5、4、3、2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1、0.9、0.8、0.7、0.6或0.5% (w/w))。

【請求項23】

如請求項1至17中任一項之方法、水性懸浮液或乾燥摻合製劑，其中該濕潤劑，例如泊洛沙姆不超過該複數種胺基酸實體、濕潤劑及任何其他賦形劑之組合之乾重的5、4、3、2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1、0.9、0.8、0.7、0.6或0.5% (w/w) (及視情況至少0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、1、1.05、1.1、1.15、1.2、1.25、1.3、1.35、1.4、1.45、1.5、1.55、1.6、1.65、1.7、1.75、1.8、1.85、1.9、1.95、2、2.05、2.1、2.15、2.2、2.25、2.3、2.35、2.4或2.5% (w/w))。

【請求項24】

如請求項1至17中任一項之方法、水性懸浮液或乾燥摻合製劑，其中該濕潤劑，例如泊洛沙姆為該複數種胺基酸實體、濕潤劑及任何其他賦形劑之組合之乾重的約0.5-2.25% (w/w)。

【請求項25】

如請求項1或3至24中任一項之方法，其中合併法包含振盪或倒轉該乾燥摻合製劑、該濕潤劑及水(例如在容器，例如廣口瓶中)。

【請求項26】

如請求項25之方法，其中振盪或倒轉該乾燥摻合製劑、該濕潤劑及水之持續時間為至少10、20、30、40、50或60秒、或1、2、3、4、5、

6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55或60分　鐘(及視情況不超過120、100、80、60、40、30或15分鐘、或60、50、40或30秒)。

【請求項27】

如請求項25之方法，其中繼續振盪或倒轉該乾燥摻合製劑、該濕潤劑及水直至該水性懸浮液例如藉由目視檢查呈現均勻為止。

【請求項28】

如請求項25之方法，其中繼續振盪或倒轉該乾燥摻合製劑、該濕潤劑及水直至該水性懸浮液達到懸浮液均勻性標準。

【請求項29】

如請求項1或3至28中任一項之方法，其中合併法在該水性懸浮液頂部產生泡沫層。

【請求項30】

如請求項29之方法，其中合併法包含例如在使該水性懸浮液振盪或倒轉或經歷摻合條件(例如以減小該泡沫層之尺寸)之後保持該水性懸浮液。

【請求項31】

如請求項30之方法，其中保持該水性懸浮液減小該泡沫層之尺寸，以使得該泡沫層不干擾該水性懸浮液之最終使用者的下游處理或使用(例如吸取)。

【請求項32】

如請求項30之方法，其中保持該水性懸浮液之持續時間少於20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4或3分

鐘，例如少於10或5分鐘(及視情況至少10、20、30、40、50或60秒、或至少1、2、3、4或5分鐘)。

【請求項33】

如請求項30至32中任一項之方法，其中繼續保持直至該水性懸浮液達到懸浮液均勻性標準。

【請求項34】

如請求項1至33中任一項之方法、水性懸浮液或乾燥摻合製劑，其中該懸浮液均勻性標準包含取樣點處的胺基酸實體(例如疏水性胺基酸實體)之量(例如佔總胺基酸實體之重量%或總混合物之重量%)與該水性懸浮液中存在之該胺基酸實體(例如疏水性胺基酸實體)之量相差少於預定量，例如少於10、9、8、7、6、5、4、3、2或1%。

【請求項35】

如請求項1至33中任一項之方法、水性懸浮液或乾燥摻合製劑，其中該懸浮液均勻性標準包含取樣點處的胺基酸實體(例如疏水性胺基酸實體)之量(例如佔總胺基酸實體之重量%或總混合物之重量%)與第二取樣點處存在之胺基酸實體(例如疏水性胺基酸實體)之量相差少於預定量，例如少於10、9、8、7、6、5、4、3、2或1%。

【請求項36】

如請求項1、3或5至35中任一項之方法，其包含在取樣點獲取胺基酸實體(例如疏水性胺基酸實體)之量(例如佔總胺基酸實體之重量%或總混合物之重量%)的值。

【請求項37】

如請求項36之方法，其包含比較該值與參考值，例如該水性懸浮液

中存在之該胺基酸實體(例如疏水性胺基酸實體)之量。

【請求項38】

如請求項36或37中任一項之方法，其中獲取數值包括使用HPLC-UV、UPLC-UV、OPA標記之HPLC-UV、Accqtag HPLC-UV及/或LC/MS。

【請求項39】

如請求項1至38中任一項之方法、乾燥摻合製劑或水性懸浮液，其中該水性懸浮液之胺基酸(例如疏水性胺基酸)之溶解率相對於不包含該濕潤劑之類似懸浮液有提高。

【請求項40】

如請求項1至39中任一項之方法、水性懸浮液或乾燥摻合製劑，其中該疏水性胺基酸實體為分支鏈胺基酸(BCAA)。

【請求項41】

如請求項1至40中任一項之方法、水性懸浮液或乾燥摻合製劑，其中該疏水性胺基酸實體選自：

白胺酸胺基酸實體；

纈胺酸胺基酸實體；

異白胺酸胺基酸實體；或

色胺酸胺基酸實體。

【請求項42】

如請求項1至41中任一項之方法、水性懸浮液或乾燥摻合製劑，其中該複數種胺基酸實體包含以下中之一者、兩者、三者或所有者：

白胺酸胺基酸實體；

纈胺酸胺基酸實體；

異白胺酸胺基酸實體；或

色胺酸胺基酸實體。

【請求項43】

如請求項1至40中任一項之方法、水性懸浮液或乾燥摻合製劑，其中該乾燥摻合製劑包含：

a)白胺酸胺基酸實體，

b)精胺酸胺基酸實體，

c)麩醯胺酸胺基酸實體，

d)瓜胺酸胺基酸實體，

e)絲胺酸胺基酸實體，

f)纈胺酸胺基酸實體，

g)組胺酸胺基酸實體，

h)離胺酸胺基酸實體，

i) N-乙醯半胱胺酸(NAC)胺基酸實體，及

j)肉鹼胺基酸實體，且

其中該濕潤劑為卵磷脂，例如具有8-9之HLB值及/或20%至40%的兩親媒性磷脂(例如磷脂醯膽鹼)的卵磷脂，例如Alcolec 40P或實質上等效的卵磷脂。

【請求項44】

如請求項1至40中任一項之方法、水性懸浮液或乾燥摻合製劑，其中該乾燥摻合製劑包含：

a)白胺酸胺基酸實體，

b)異白胺酸胺基酸實體，

c)纈胺酸胺基酸實體，

d)精胺酸胺基酸實體；

e)麩醯胺酸胺基酸實體；及

f) N-乙醯半胱胺酸(NAC)實體，且

其中該濕潤劑為卵磷脂，例如具有8-9之HLB值及/或20%至40%的兩親媒性磷脂(例如磷脂醯膽鹼)的卵磷脂，例如Alcolec 40P或實質上等效的卵磷脂。

【請求項45】

如請求項1至40中任一項之方法、水性懸浮液或乾燥摻合製劑，其中該乾燥摻合製劑包含：

a)白胺酸胺基酸實體，

b)異白胺酸胺基酸實體，

c)纈胺酸胺基酸實體，

d)組胺酸胺基酸實體，

e)離胺酸胺基酸實體，

f)蘇胺酸胺基酸實體，

g)鳥胺酸胺基酸實體，及

天冬胺酸胺基酸實體；及

其中該濕潤劑為卵磷脂，例如具有8-9之HLB值及/或20%至40%的兩親媒性磷脂(例如磷脂醯膽鹼)的卵磷脂，例如Alcolec 40P或實質上等效的卵磷脂。

【請求項46】

如請求項43至45中任一項之方法、水性懸浮液或乾燥摻合製劑，其中該乾燥摻合組合物進一步包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項47】

如請求項43至45中任一項之方法、水性懸浮液或乾燥摻合製劑，其中該乾燥摻合組合物進一步包含吸附劑。

【請求項48】

一種使N-乙醯半胱胺酸(NAC)例如在肉鹼(CAR)存在之情況下穩定化的方法，該方法包含：

在使得NAC在該乾燥摻合製劑中之去乙醯化比在參考混合物中之去乙醯化減少的條件下，形成包含NAC及CAR之乾燥摻合製劑，

其中該乾燥摻合製劑包含少於5、4、3、2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2或0.1% (w/w)的水，

由此使NAC穩定化。

【請求項49】

一種製備包含N-乙醯半胱胺酸(NAC)及肉鹼(CAR)之乾燥摻合製劑的方法，該方法包含：

在使得NAC在該乾燥摻合製劑中之去乙醯化比在參考混合物中之去乙醯化減少的條件下，形成包含NAC及CAR之乾燥摻合製劑，

其中該乾燥摻合製劑包含少於5、4、3、2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2或0.1% (w/w)的水，

由此製備包含NAC及CAR之乾燥摻合製劑。

【請求項50】

如請求項48或49之方法，其中該等條件包含以下中之一或多者(例如所有者)：

i)該乾燥摻合製劑包含吸附劑，且NAC在該乾燥摻合製劑中之去乙醯化比在沒有該吸附劑下之包含NAC及CAR之參考混合物中之去乙醯化減少；

ii)將該乾燥摻合製劑中之水(例如游離的未吸附之水(例如能夠使NAC反應或促進NAC反應))濃度維持低於2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2或0.1% (w/w)；

iii) CAR以相對於CAR之游離鹼形式呈降低吸濕性之形式(例如晶體多晶型物或替代鹽形式)提供，例如呈左旋肉鹼、肉鹼鹽酸鹽或肉鹼酒石酸鹽之形式提供；或

iv)該乾燥摻合製劑包含一或多種呈例如相對於該胺基酸實體之游離鹼形式降低吸濕性之形式(例如多晶型物)的其他組分(例如胺基酸實體)。

【請求項51】

如請求項48至50中任一項之方法，其中該乾燥摻合製劑包含吸附劑。

【請求項52】

一種乾燥摻合製劑，其包含：

N-乙醯半胱胺酸(NAC)、肉鹼(CAR)及吸附劑(例如SiO_2)，

其中該乾燥摻合製劑包含少於5、4、3、2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2

或0.1% (w/w)的水，且

其中該吸附劑(例如SiO_2)以至少0.05、0.075、0.1、0.125、0.15、0.175、0.2、0.225、0.25、0.275、0.3、0.325、0.35、0.4、0.425、0.45、0.475、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5或5%，例如至少0.3% (及視情況以少於10、9、8、7、6、5、4、3、2、1.5、1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.575、0.55、0.525、0.5、0.475、0.45、0.425、0.4、0.375、0.35或0.325%)之重量百分比(w/w)存在。

【請求項53】

一種乾燥摻合製劑，其包含：

N-乙醯半胱胺酸(NAC)及吸附劑(例如SiO_2)，

其中該乾燥摻合製劑包含少於5、4、3、2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2或0.1% (w/w)的水，且

其中該吸附劑(例如SiO_2)以至少1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38或40% (及視情況以少於40、35、30、25、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7或6.5%)之重量百分比(w/w)存在。

【請求項54】

如請求項48至53中任一項之方法或乾燥摻合製劑，其中該吸附劑選自：SiO_2、矽酸鎂、矽酸鈣、滑石、碳酸鈣、碳酸鎂、MgO、硫酸鈣、$CaCl_2$、鋁金屬矽酸鹽、無水矽酸、矽酸鎂鋁、微晶纖維素、羧甲基纖維

素鈉、羧甲基纖維素鈣或任何其他適當的吸附劑。

【請求項55】

如請求項48至54中任一項之方法或乾燥摻合製劑，其中該吸附劑，例如SiO_2以至少1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7、7.5、8、8.5、9、9.5或10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38或40%(及視情況以少於40、35、30、25、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7或6.5%)之重量百分比(w/w)存在於第一混合物，亦即NAC及吸附劑(例如SiO_2)之混合物或CAR及吸附劑(例如SiO_2)之混合物中。

【請求項56】

如請求項48至55中任一項之方法或乾燥摻合製劑，其中該吸附劑(例如SiO_2)以少於或等於10、9、8、7、6、5、4、3、2、1.5、1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.575、0.55、0.525、0.5、0.475、0.45、0.425、0.4、0.375、0.35或0.325%(及視情況至少0.05、0.075、0.1、0.125、0.15、0.175、0.2、0.225、0.25、0.275、0.3、0.325、0.35、0.4、0.425、0.45、0.475、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5或5%)之重量百分比(w/w)存在於該乾燥摻合製劑中。

【請求項57】

如請求項48至56中任一項之方法或乾燥摻合製劑，其中該乾燥摻合製劑進一步包含：

a)白胺酸(L)-胺基酸實體；

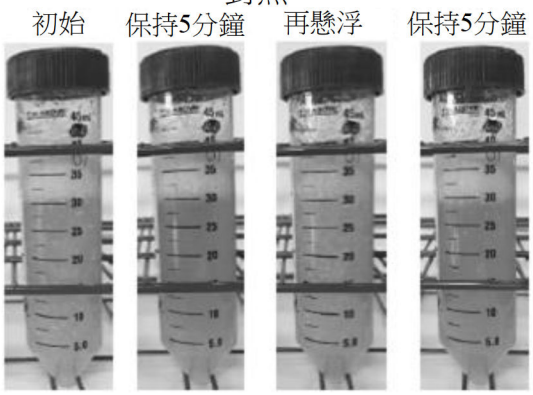
b)精胺酸(R)-胺基酸實體；及/或

c)麩醯胺酸(Q)-胺基酸實體。

【發明圖式】

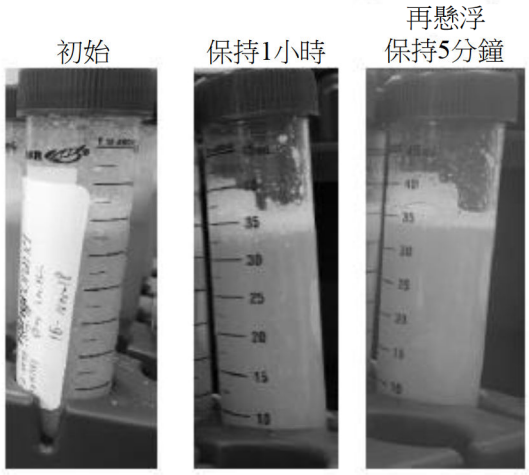
對照配方

對照



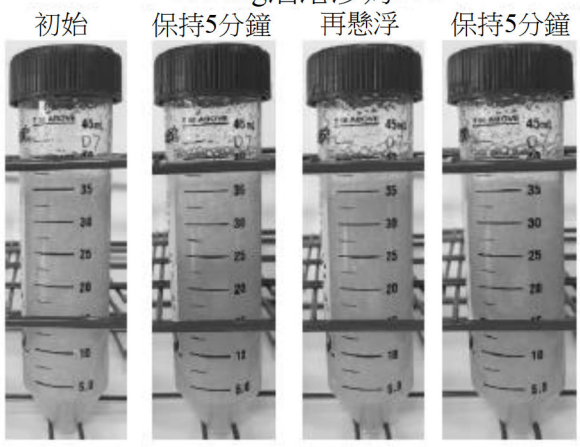
【圖1A】

60 mg卵磷脂40P



【圖1B】

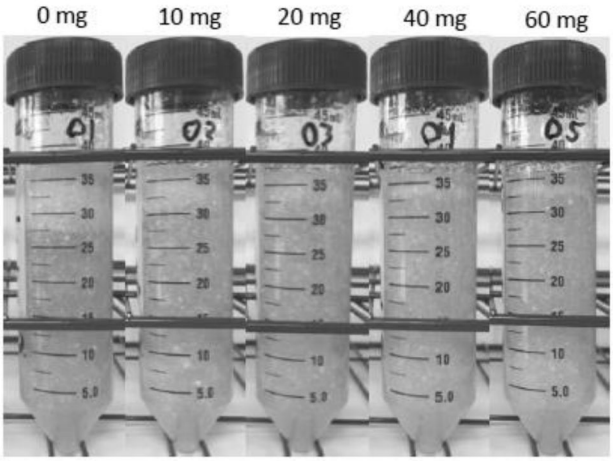
100 mg泊洛沙姆331



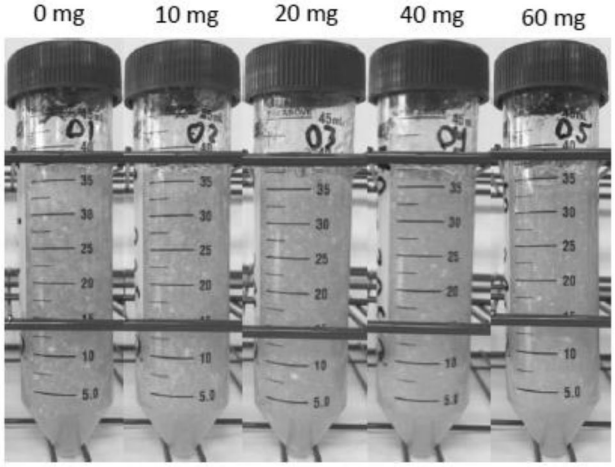
【圖1C】

卵磷脂(類脂20S)配方

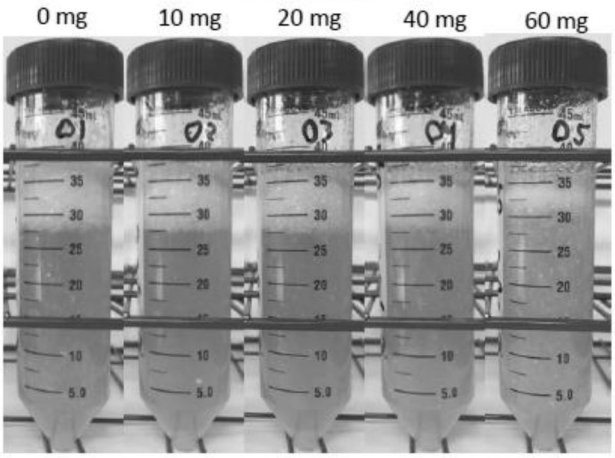
開始振盪(1 oz構成)



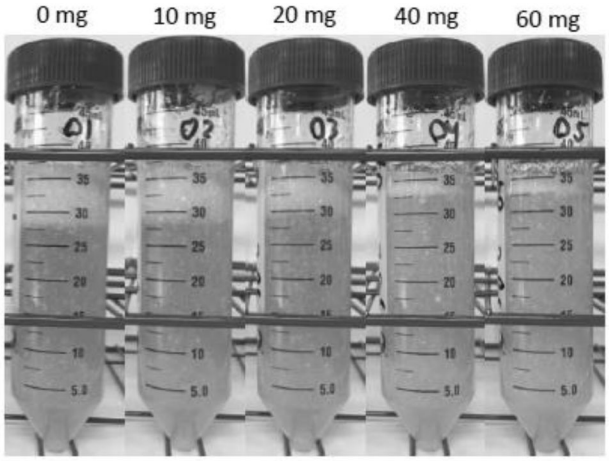
再懸浮



保持5分鐘



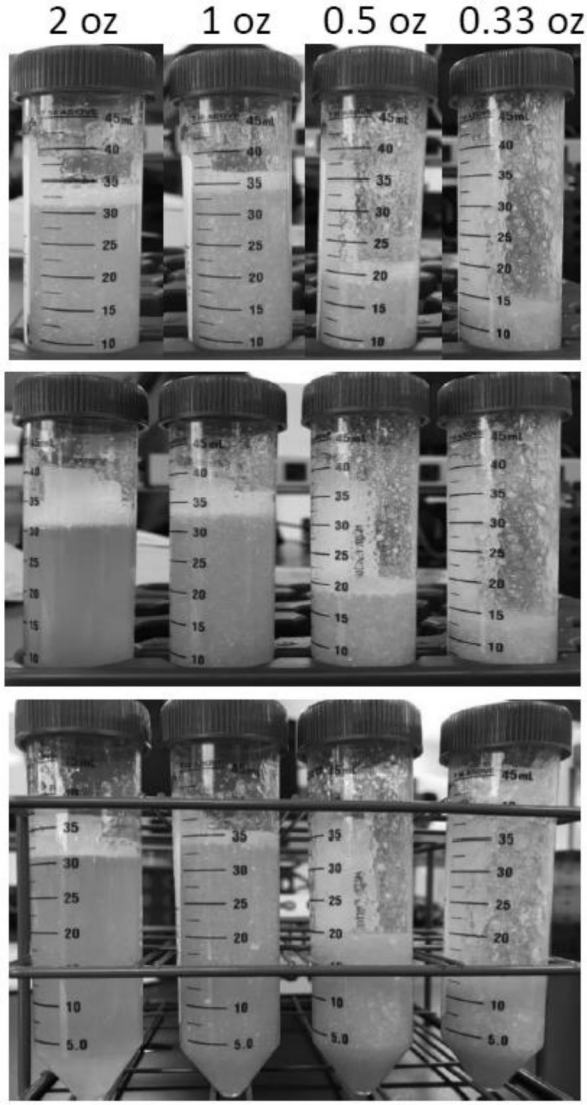
再懸浮後5分鐘



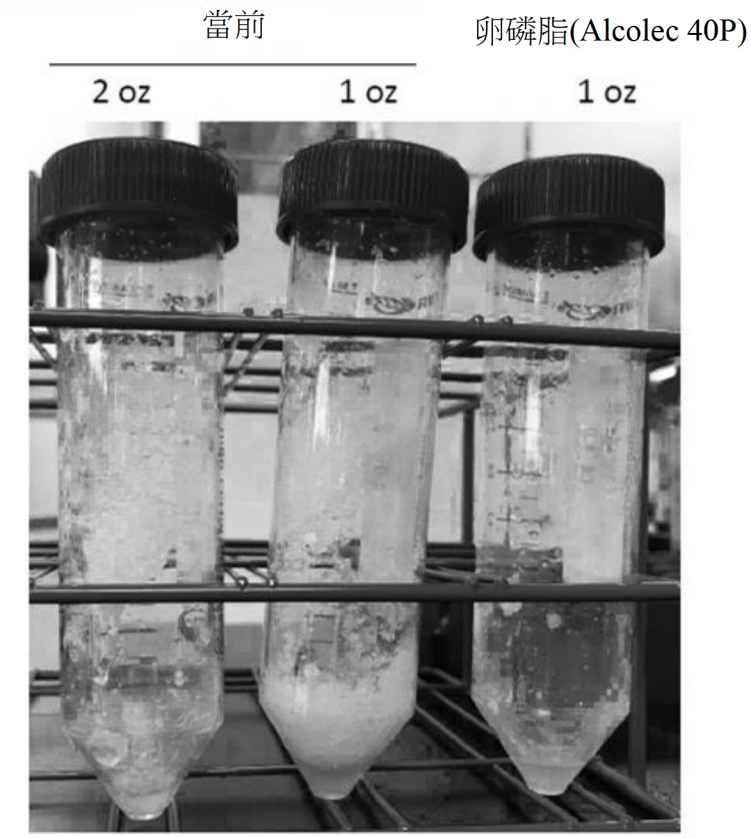
【圖1D】

卵磷脂(Alcolec 40P)

按以下構成的1個棒狀包裝

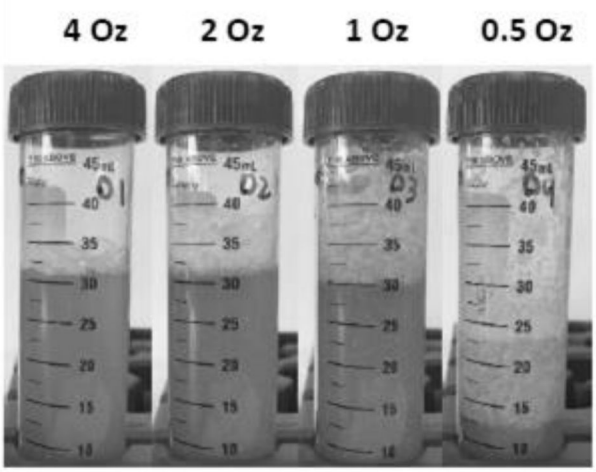


【圖1E】

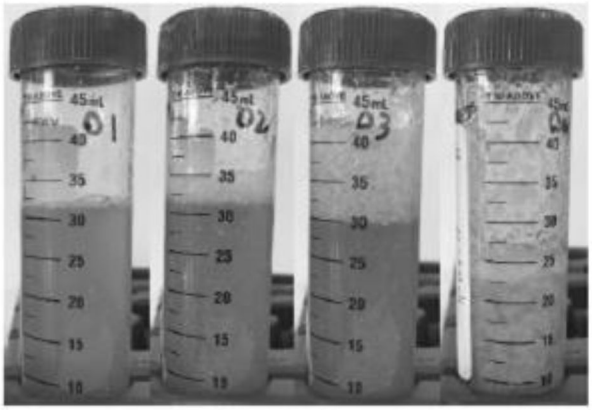


【圖1F】

對照配方



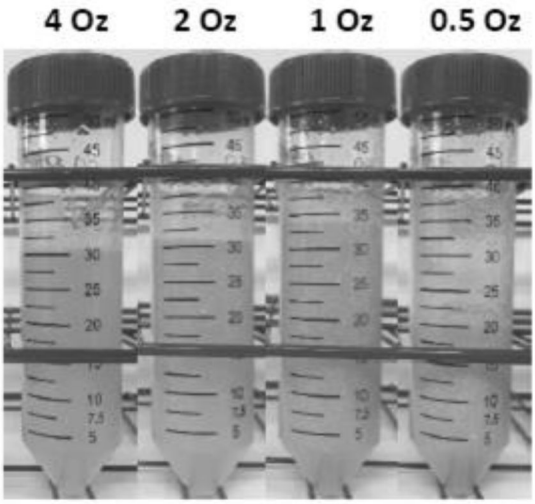
緊接在30秒構成之後



保持6分鐘及再懸浮之後

【圖2A】

卵磷脂(Alcolec 40P)配方



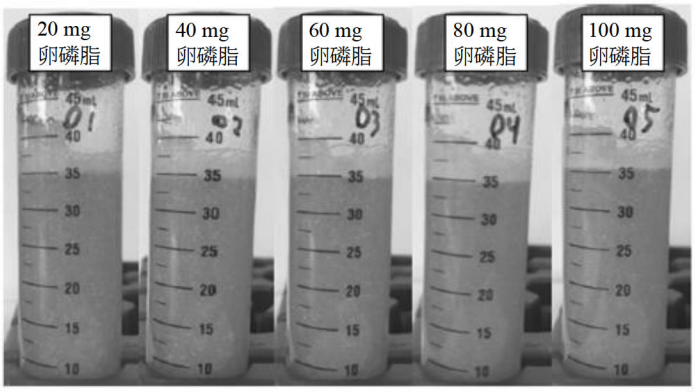
緊接在30秒構成之後



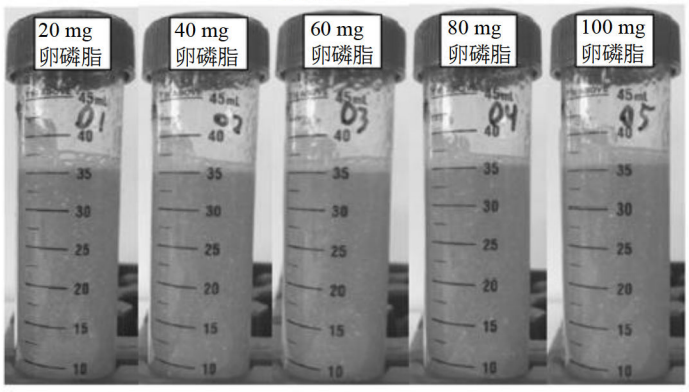
保持5分鐘、再懸浮及保持5分鐘之後

【圖2B】

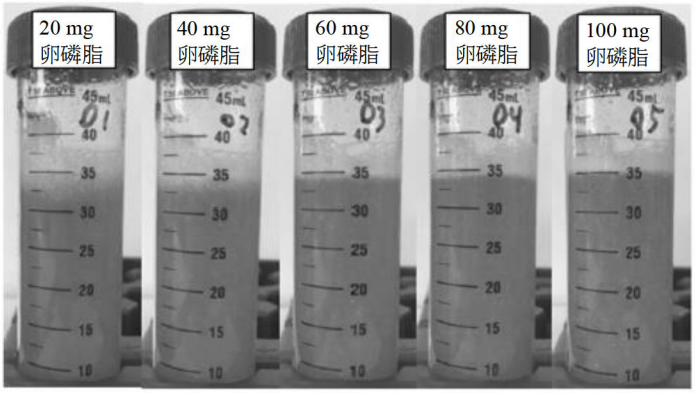
開始振盪(1 oz構成)



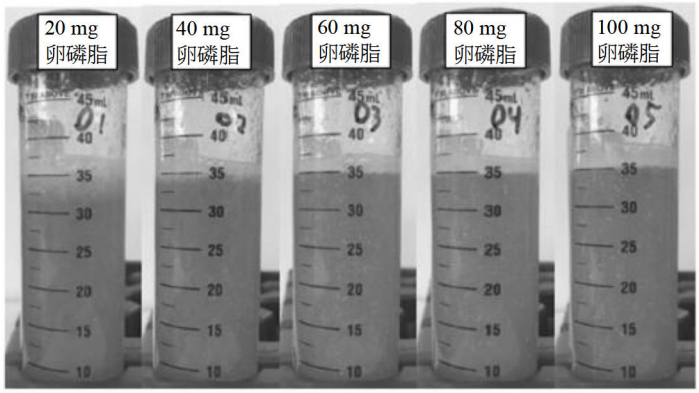
再懸浮



保持5分鐘

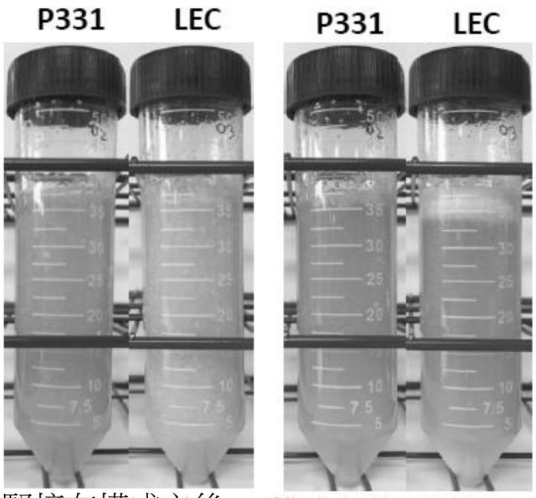


再懸浮之後5分鐘

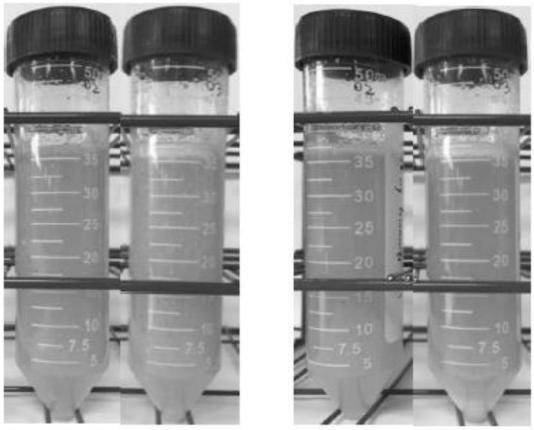


【圖2C】

呈1 Oz的1個棒狀包裝



緊接在構成之後　構成之後5分鐘

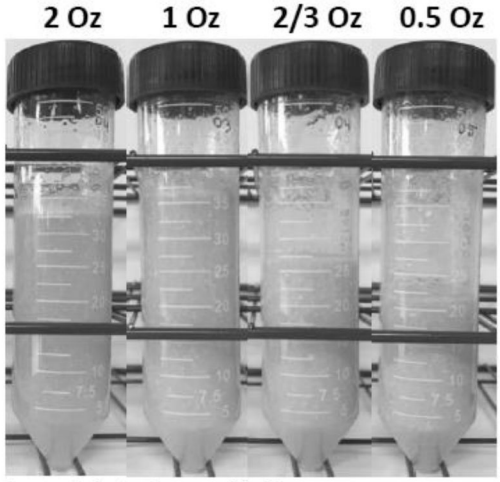


保持5分鐘、再懸浮及保持5分鐘之後　構成之後1小時

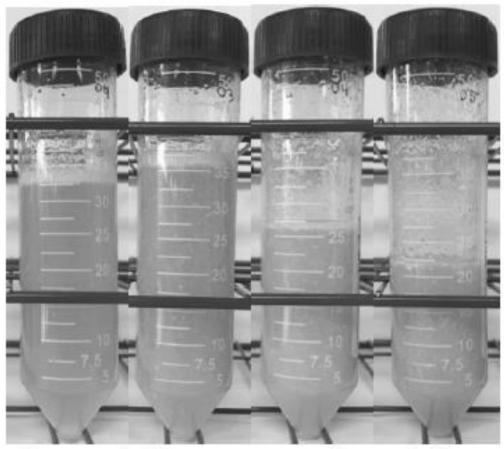
【圖3A】

卵磷脂(Alcolec 40P)配方

呈以下的1個棒狀包裝



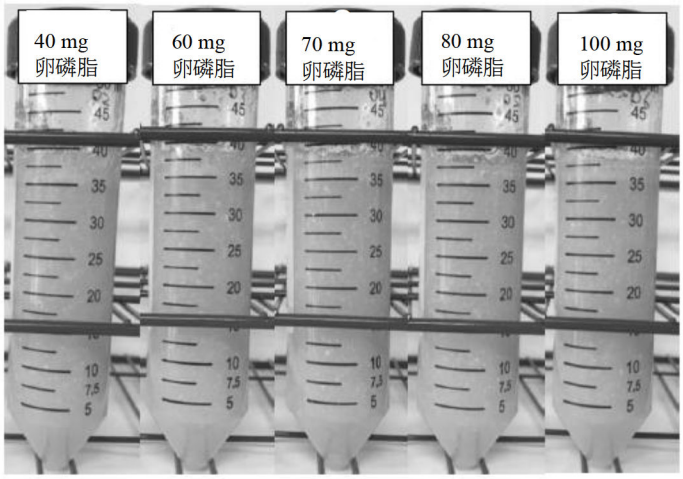
緊接在構成之後



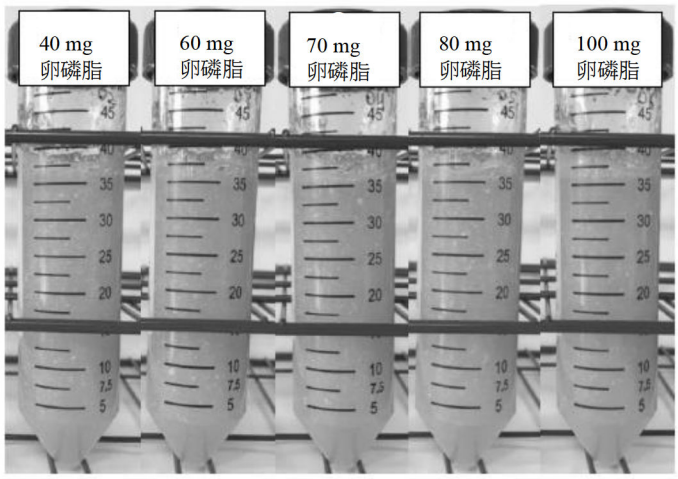
保持5分鐘、再懸浮及保持5分鐘之後

【圖3B】

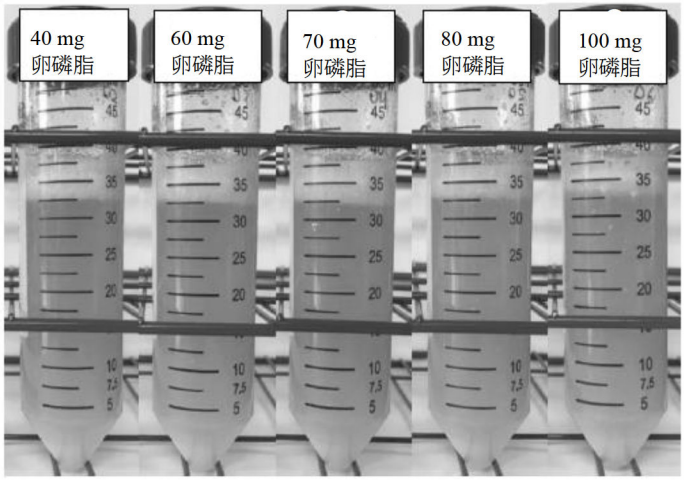
開始振盪(1 oz構成)



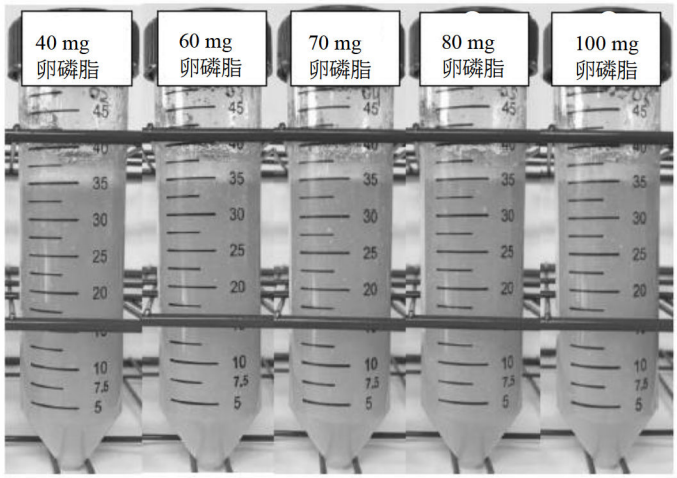
再懸浮



保持5分鐘

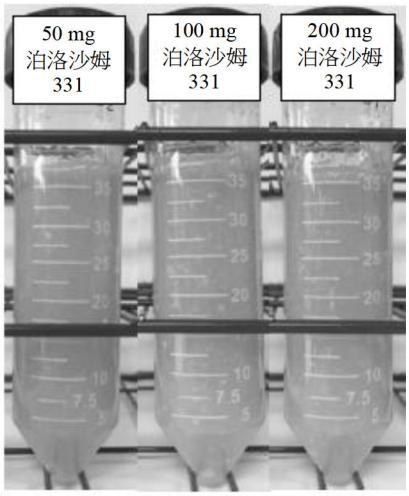


再懸浮之後5分鐘

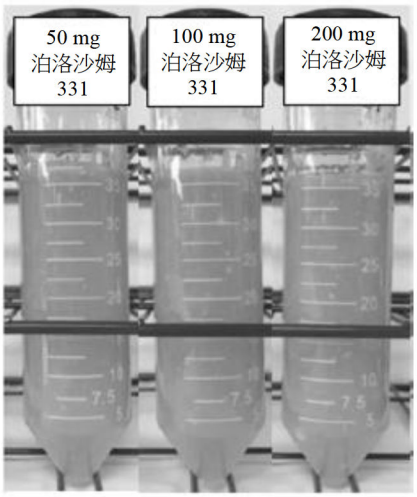


【圖3C】

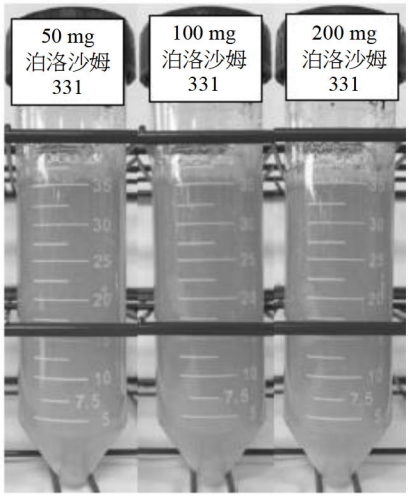
開始振盪(1 oz構成)



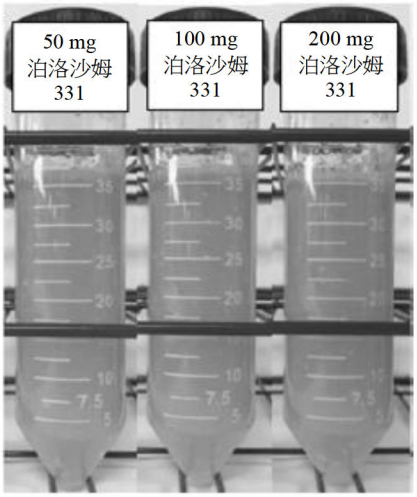
再懸浮



保持5分鐘

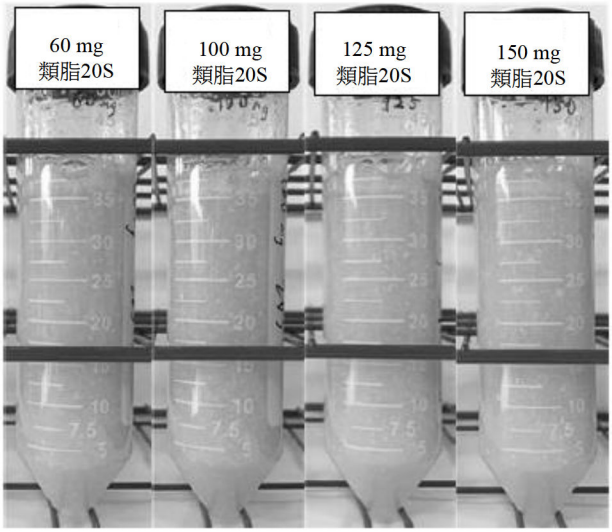


再懸浮之後5分鐘

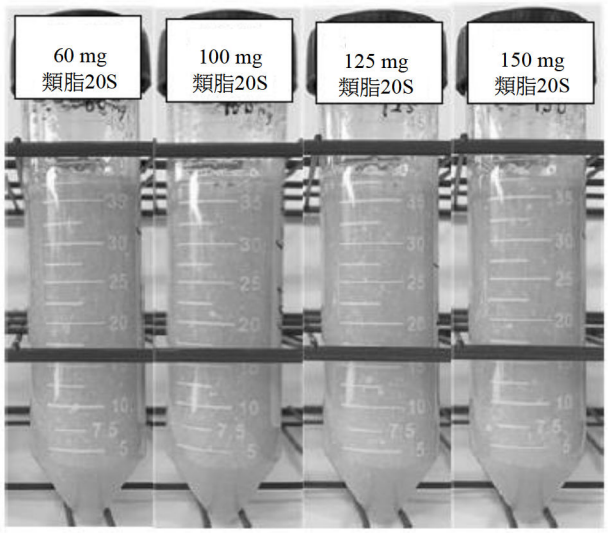


【圖3D】

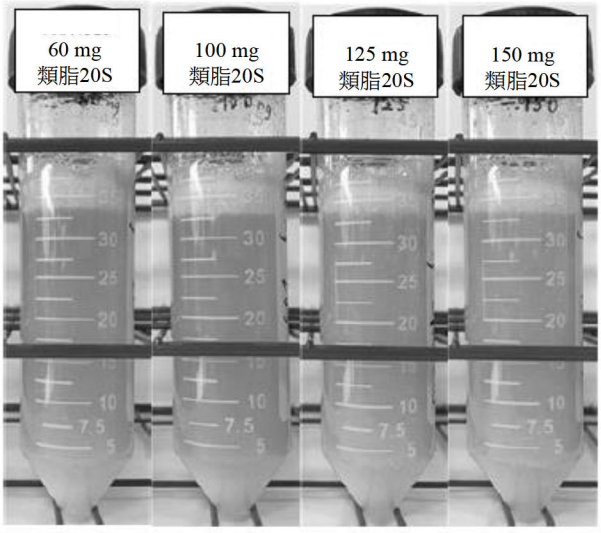
開始振盪(1 oz構成)



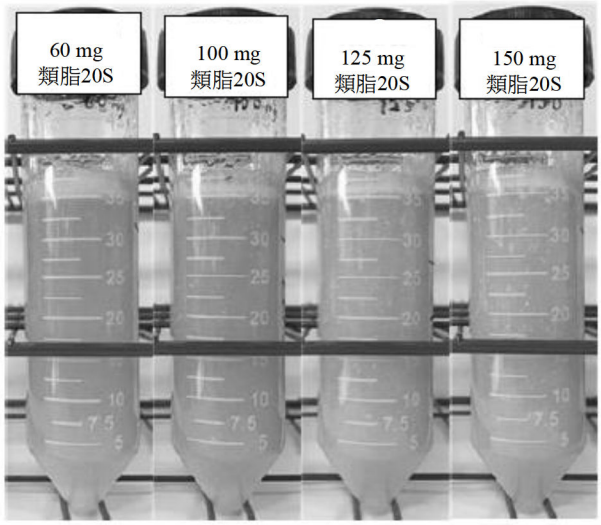
再懸浮



保持5分鐘



再懸浮之後5分鐘



【圖3E】



之前



振盪30秒之後

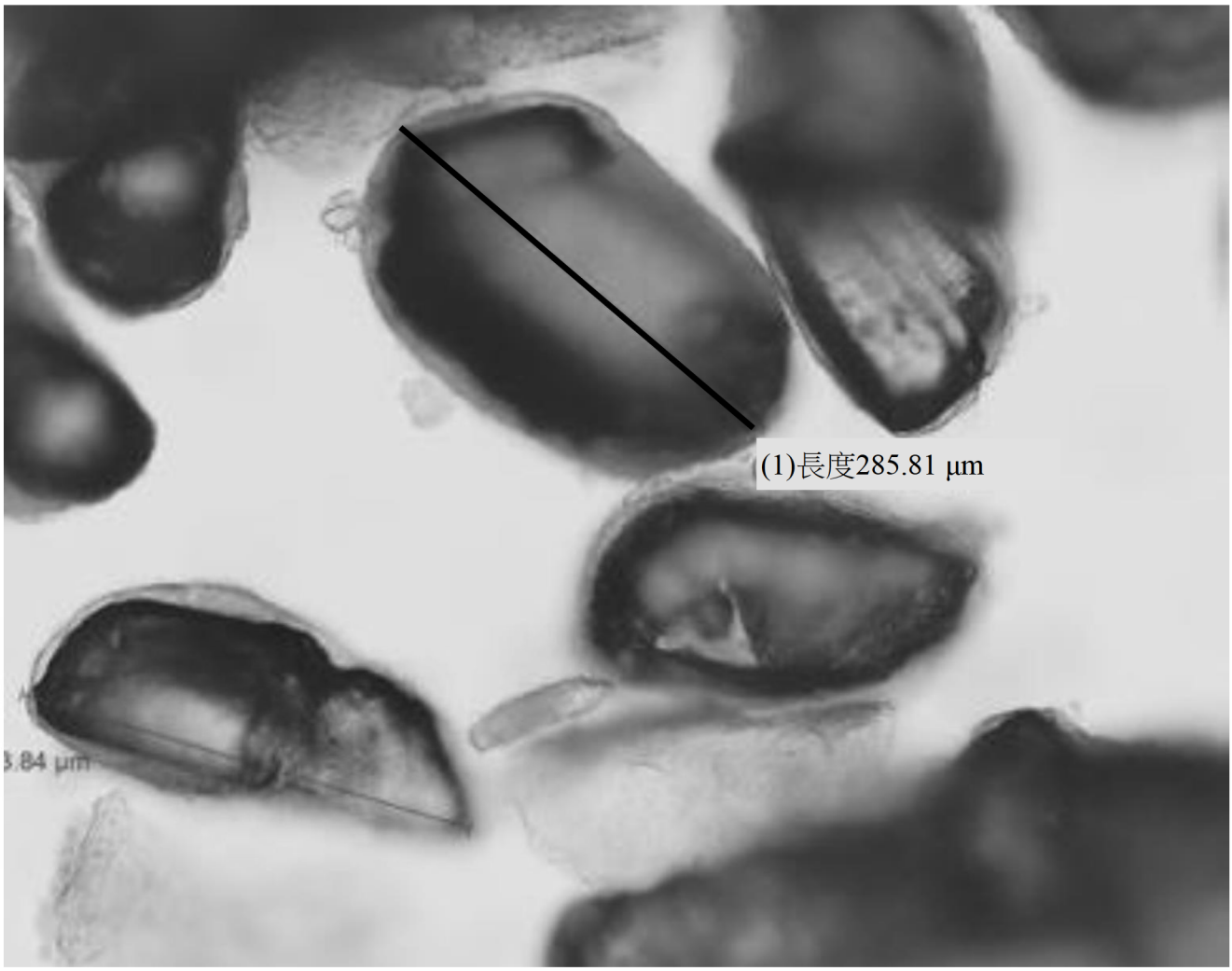


振盪5分鐘之後



振盪10分鐘之後；
充分摻合

【圖4A】



【圖4B】