



(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 202025997 A

(43)公開日：中華民國 109 (2020) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：108129488

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 08 月 19 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/198 (2006.01)**A61P3/02 (2006.01)**A61K31/4172(2006.01)**A61K31/405 (2006.01)**A61K31/401 (2006.01)**A61K9/16 (2006.01)**A61K9/50 (2006.01)**A61K45/06 (2006.01)**A61K31/197 (2006.01)*

(30)優先權：2018/08/31 美國

62/725,420

(71)申請人：瑞士商艾普爾應用製藥研究股份公司 (瑞士) APR APPLIED PHARMA RESEARCH
S.A. (CH)

瑞士

(72)發明人：雷納 艾爾伯托 REINER, ALBERTO (IT)；雷納 喬治 REINER, GIORGIO (IT)

(74)代理人：劉法正；尹重君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：46 項 圖式數：18 共 74 頁

(54)名稱

正常化胺基酸代謝的方法

(57)摘要

本發明係描述在限制蛋白質飲食與補充胺基酸之受試者中正常化胺基酸代謝的方法，其使用特殊配製之胺基酸，模擬天然存在之蛋白質的吸收與代謝。

Methods of normalizing amino acid metabolism in subjects on restricted protein diets and supplemental amino acids, using specially formulated amino acids that mimic the absorption and metabolism of naturally occurring proteins, are described.



202025997

【發明摘要】

【中文發明名稱】

正常化胺基酸代謝的方法

【英文發明名稱】

METHODS OF NORMALIZING AMINO ACID METABOLISM

【中文】

本發明係描述在限制蛋白質飲食與補充胺基酸之受試者中正常化胺基酸代謝的方法，其使用特殊配製之胺基酸，模擬天然存在之蛋白質的吸收與代謝。

【英文】

Methods of normalizing amino acid metabolism in subjects on restricted protein diets and supplemental amino acids, using specially formulated amino acids that mimic the absorption and metabolism of naturally occurring proteins, are described.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】
無

【特徵化學式】
無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

正常化胺基酸代謝的方法

【英文發明名稱】

METHODS OF NORMALIZING AMINO ACID
METABOLISM

【技術領域】

【0001】本發明係有關在利用胺基酸補充之限制蛋白質飲食之受試者中正常化失調之胺基酸代謝的方法，包括治療由此代謝失調引起之醫學病況的方法，以及使用經改良之胺基酸釋出配方的方法，其模擬來自完整天然蛋白質之胺基酸的藥物動力學吸收。

【先前技術】

【0002】數個疾病之特徵在於，處理一或多個胺基酸所必需之酵素活性不足，引起胺基酸代謝的先天性錯誤。苯酮尿症(PKU)為此疾病之典型範例，係因苯丙胺酸羧化酶活性不足所致，其為必需胺基酸苯丙胺酸轉化為酪胺酸所必需。在患有PKU之個體中，若未開始適當的營養管理，苯丙胺酸很難或幾乎無法代謝成酪胺酸，其結果為，苯丙胺酸及其代謝物之循環水平增加，並產生毒性作用，尤其是在中樞神經系統。

【0003】由於苯丙胺酸為一必需胺基酸(亦即，其無法由人體合成，而必需從飲食中攝取)，因此對患有PKU之病患進行營養管理之目標在於，維持足夠之血漿苯丙胺酸濃度以支持最佳生長、正常大腦發育、及心理功能，同時

提供營養上的完整飲食，並防止神經與精神變異。因此，患有PKU之個體必需終生持續使用低苯丙胺酸飲食，尤其是天然食品，以限制天然蛋白質之攝取，同時，除了攝取不含苯丙胺酸的胺基酸混合物以滿足其蛋白質需求以外，亦需要提供足夠量的苯丙胺酸。

【0004】自從2010年起，可使用合成的胺基酸混合物作為替代品：亦即糖巨胜肽(glycomacropeptide, GMP)，為一從牛乳酪蛋白中衍生之天然64個胺基酸的糖磷酸胜肽，其在乳酪生產過程中產生。其為不含苯丙胺酸之合成胺基酸混合物的替代品，具有潛在更天然的吸收特性。然而，GMP具有苯丙胺酸殘留量，可能影響苯丙胺酸之控制。

【0005】當蛋白質取代物質之主要供應為合成來源時(易吸收性不含苯丙胺酸之胺基酸混合物)，蛋白質攝取量與游離胺基酸攝取量之間的潛在差異值得特別注意。已知胺基酸在人體蛋白質合成中的有效利用率受許多因素影響，包括蛋白質消化率與胺基酸在血流中的吸收、所有必需胺基酸的同時存在、及攝取足夠的能量與總飲食氮，以支持蛋白質合成的高代謝成本(MacLeod與Ney，2010)。相較於完整的天然蛋白質，當大部分胺基酸以基本游離胺基酸為主而供應飲食時，氮的需求量會增加，係因在游離胺基酸為主之飲食後，胺基酸快速吸收(Metges等人，2000；Dangin等人，2001；Gropper與Acosta 1991)。胺基酸在血液中的快速吸收，可增加較高的飲食中酸負荷，尤其是在投予較高劑量時。

【0006】在健康志願者中，飲食中攝入游離胺基酸會誘導胺基酸快速吸收至血液中($t_{\max}$ 為20-30 min)，且具有高峰值濃度($C_{\max}$)(Gropper與Acosta，1991)。此胺基酸吸收曲線與攝取天然蛋白質之後通常可觀察到的曲線不同。如Gropper與Acosta (1991)所證實，口服攝取L-胺基酸混合物之後，相較於攝取全蛋白質來源，總胺基酸與必需胺基酸的血漿中水平更高，且達到峰值的速度更快，但下降的也最快。在攝取全蛋白質之後，血漿胺基酸濃度在150分鐘達到峰值，而在攝取游離胺基酸混合物之後，血漿胺基酸濃度在30分鐘達到峰值。

【0007】Dangin等人(2001)評估，腸道吸收胺基酸進入血流中的量/速度不同，可影響全身蛋白質的合成、分解、及氧化，最終影響蛋白質沉積之控制。在此研究中，在健康志願者中，藉由比較單一進餐之酪蛋白攝取(緩釋蛋白質之典型範例)與游離胺基酸混合物攝取(模擬酪蛋白之胺基酸組成，但作為速食餐)，並藉由比較單一進餐快速消化的乳清蛋白攝取與重複進餐乳清蛋白攝取(模擬緩慢消化率)，以評估餐後全身動力學。全身白胺酸平衡，其為一蛋白質沉積與餐後蛋白質利用效率之指標，在不同情況下有所不同。相較於慢餐，“快”餐會引起血流中胺基酸水平的強烈、快速、及短暫增加。此與蛋白質合成與氧化之增加相關聯，且僅短暫/輕微抑制蛋白質分解。相比之下，慢餐之後胺基酸在血漿中出現的情況更慢、更低，並隨著不同的全身反應而延長：不刺激蛋白質合成、中度刺激氧化

反應，但明顯抑制蛋白質分解。

【0008】長期攝取胺基酸對腎臟的影響引發關注。將餵食胺基酸飼料之小鼠與餵食GMP飼料之小鼠相比，腎臟定性-定量與尿液體積明顯增加15-30%，且酸性尿液之pH < 5.5 (Solverson等人，2012)。此外，相較於胺基酸混合物，GMP之攝取與吸收較慢，可增加飽足感，並調控餐後血糖水平(MacLeod等人，2011；Van Calcar等人，2009)。

【0009】隨著游離胺基酸配方及飲食療法的發展，減輕由於PKU之嚴重智商降低。然而，對於所有年齡層與性別之PKU的個體，仍有大量醫療需求未獲得滿足，包括彼等利用低蛋白質飲食結合補充游離胺基酸配方或使用現有藥物而良好地控制苯丙胺酸水平的PKU病患。

【0010】目前未獲得滿足之醫療需求主要與終身攝取合成、快速吸收之游離胺基酸配方有關。彼等臨床表現主要在典型PKU病患中觀察到。由於苯丙胺酸耐受性低，彼等病患之飲食主要由游離胺基酸配方組成，該些配方佔其一生中總每日蛋白質攝取量的80-85%。

【0011】需要新的選擇，以提供目前合成之游離胺基酸混合物的替代品，並改進食用大量游離胺基酸之個體的飲食管理。

【發明內容】

【0012】發明人意外發現，在補充胺基酸的限制蛋白質飲食上模擬病患的蛋白質消化，產生一些優勢，包括改進氮平衡、減少肌肉分解代謝、改進葡萄糖與胰島素控制、

及減少胺基酸濃度起伏，具有新陳代謝及肌肉骨骼方面的益處。

【0013】因此，在第一主實施例中，本發明提供一治療或預防利用口服胺基酸補充限制蛋白質飲食之受試者中胺基酸濃度升高的方法，其包含投予該受試者一治療上有效量之經改良之釋出胺基酸配方，從而延長該口服胺基酸之釋出且利用該胺基酸模擬天然蛋白質之代謝。

【0014】在第二主實施例中，本發明提供一治療或預防利用口服胺基酸補充限制蛋白質飲食之受試者中苯丙胺酸濃度升高或起伏的方法，其包含投予該受試者一治療上有效量之經改良之釋出胺基酸配方，從而延長該口服胺基酸之釋出且利用該胺基酸模擬天然蛋白質之代謝。此第二主實施例特別適用於PKU病患，其中補充口服胺基酸不包括苯丙胺酸。

【0015】在第三主實施例中，本發明提供一治療或預防利用口服胺基酸補充限制蛋白質飲食之受試者中表現為體重或肌肉減少或BUN或尿素濃度升高之肌肉蛋白質水解的方法，其包含投予該受試者一治療上有效量之經改良之釋出胺基酸配方，從而延長該口服胺基酸之釋出且利用該胺基酸模擬天然蛋白質之代謝。

【0016】在第四主實施例中，本發明提供一治療或預防利用口服胺基酸補充限制蛋白質飲食之受試者中BUN或尿素濃度升高的方法，其包含投予該受試者一治療上有效量之經改良之釋出胺基酸配方，從而延長該口服胺基酸

之釋出且利用該胺基酸模擬天然蛋白質之代謝。

【0017】在第五主實施例中，本發明提供一在利用口服胺基酸補充限制蛋白質飲食之受試者中穩定葡萄糖水平與減少胰島素水平的方法，其包含投予該受試者一治療上有效量之經改良之釋出胺基酸配方，從而延長該口服胺基酸之釋出且利用該胺基酸模擬天然蛋白質之代謝。

【0018】在第六主實施例中，本發明提供一在利用口服胺基酸補充限制蛋白質飲食之受試者中穩定酪胺酸吸收的方法，其包含投予該受試者一治療上有效量之胺基酸配方的配方，其包含未經一改良之釋出塗層塗佈之酪胺酸與海藻酸或其藥學上可接受鹽類之粒化顆粒。此第六主實施例特別適用於PKU病患，其中補充口服胺基酸不包括苯丙胺酸。

【0019】在第七主實施例中，本發明提供一在利用口服胺基酸補充限制蛋白質飲食之受試者中正常化一或多個選自於血漿胰島素、血漿葡萄糖、血液尿素氮、尿液尿素氮、及血漿苯丙胺酸之代謝標記的方法，其包含投予該受試者一治療上有效量之經改良之釋出胺基酸配方，從而延長該口服胺基酸之釋出且利用該胺基酸模擬天然蛋白質之代謝。

【0020】本發明之其他優勢部分描述如下，且部分從描述中顯見，或者可由本發明之實施而習得。本發明之優勢將藉由所附申請專利範圍中特別指出之元件與組合而實現及獲得。應理解到，如所揭示，前面的一般描述及下面

的詳盡說明僅具示例性與解釋性，且不應侷限本發明。

【圖式簡單說明】

【0021】所附圖示係併入及構成本說明書之一部分，其係闡述本發明之數個實施例，並與說明書一併用於解釋本發明之主旨。

【0022】圖1為範例1所使用測試品之製造流程圖。

【0023】圖2繪出範例1所述之測試品與參考品在5小時(300 min)內必需胺基酸的平均血漿濃度-時間曲線。虛線表示參考品之結果；實線表示測試品之結果。

【0024】圖3繪出範例1所述之測試品與參考品在7小時(420 min)內必需胺基酸的平均血漿濃度-時間曲線。虛線表示參考品之結果；實線表示測試品之結果。

【0025】圖4繪出範例1所述之測試品與參考品在7小時(420 min)內大型中性胺基酸的平均血漿濃度-時間曲線。虛線表示參考品之結果；實線表示測試品之結果。

【0026】圖5繪出範例1所述之測試品與參考品在7小時(420 min)內支鏈胺基酸的平均血漿濃度-時間曲線。虛線表示參考品之結果；實線表示測試品之結果。

【0027】圖6繪出範例1所述之測試品與參考品在7小時(420 min)內總胺基酸的平均血漿濃度-時間曲線。虛線表示參考品之結果；實線表示測試品之結果。

【0028】圖7繪出範例1所述之測試品與參考品在7小時(420 min)內酪胺酸的平均血漿濃度-時間曲線。虛線表示參考品之結果；實線表示測試品之結果。

【0029】圖8繪出範例1所述之測試品與參考品在7小時(420 min)內苯丙胺酸的平均血漿濃度-時間曲線。虛線表示參考品之結果；實線表示測試品之結果。

【0030】圖9繪出範例1所述之測試品與參考品在5小時(300 min)內胰島素的平均血漿濃度-時間曲線。虛線表示參考品之結果；實線表示測試品之結果。

【0031】圖10繪出範例1所述之測試品與參考品在5小時(300 min)內葡萄糖的平均血漿濃度-時間曲線。虛線表示參考品之結果；實線表示測試品之結果。

【0032】圖11繪出範例1所述之測試品與參考品在5小時(300 min)內血漿中BUN的平均血漿濃度-時間曲線。虛線表示參考品之結果；實線表示測試品之結果。

【0033】圖12繪出範例1所述之測試品與參考品在5小時(300 min)內尿液中尿素的平均血漿濃度-時間曲線。虛線表示參考品之結果；實線表示測試品之結果。

【0034】圖13為範例1所述之參考品隨時間釋出之胺基酸總和的總體溶離測試(ponderal dissolution test)結果繪圖，其係依據範例3所述之方法測定。

【0035】圖14為範例1所述之測試品隨時間釋出之胺基酸總和的總體溶離測試結果繪圖，其係依據範例3所述之方法測定。

【0036】圖15為範例1所述之參考品隨時間釋出之個別胺基酸總和的溶離測試結果繪圖，其係依據範例3所述之方法測定。

【0037】圖16為範例1所述之測試品隨時間釋出之個別胺基酸總和的溶離測試結果繪圖，其係依據範例3所述之方法測定。

【0038】圖17為範例4所述之餵食本發明經改良之釋出配方動物及餵食安慰劑之動物的抓力(grip strength)隨時間變化條形圖。各圖左側條形顯示基線結果；右側顯示研究最終結果。

【0039】圖18為範例4所報導之動物研究中利用西方墨點法測定之股二頭肌(femoral biceps)中BNIP3L/NIX表現圖。PL的結果相對應於安慰劑的結果；CR的結果相對應於測試配方的結果。

【實施方式】

術語之定義及使用

【0040】每當需要進行分析或測試以理解本文所述之給定性質或特徵時，應理解的是，除非另有說明，所進行之分析或測試係依據美國食品與藥物管理局(“FDA”)之適用指南、指南草案、法規、及專論，以及2018年8月30日於美國生效之藥品適用的美國藥典(“USP”)。

【0041】除非上下文中另有明確指明，否則本說明書及隨後的申請專利範圍中所使用的單數形式“一”、“一者”、及“該”包括複數參考物。

【0042】本說明書及隨後的申請專利範圍中所使用的單詞“包含”及該單詞之變體，如“包括”與“含有”，意指“包括但不侷限於”，且未旨在排除諸如其他添加物、組

分、整數、或步驟。當一元件描述為包含複數個組分、步驟、或條件時，應理解的是，該元件亦可描述為包含此複數個元件之任何組合，或者“組成自”或“基本上組成自”複數個元件或組合之組分、步驟、或條件。

【0043】當利用指定下端範圍與上端範圍，或指定特定數值而給定範圍時，應理解到，可利用選擇性結合任一下端變量、上端變量、及數學上可能的特定數值而定義範圍。在類似的方式中，當一範圍定義為從一終點跨越至另一終點時，該範圍亦可理解為涵蓋二終點之間與之外的間距。

【0044】當於本文中使用时，術語“約”將彌補醫藥產業及該產業中固有產品之可變性，如由於製造差異及時間引起的產品降解而造成的產品強度差異。該術語容許任何變化，其在優良生產規範的實踐中，將使欲評估之產品在人類中與所聲稱產品之描述強度在治療上等效或生物等效，其如FDA's March 2003 Guidance for Industry on Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products – General Considerations. 中所述。

【0045】當於本文中給定百分比時，應理解到，該百分比為重量百分比，且比例係以重量為基準，除非另有相反說明。

【0046】當結合本發明組成物使用时，片語“可接受的”係指此類組成物之分子實體及其他成分，當投予受試

者(例如，哺乳類動物，如人類)時，為生理上可耐受的且通常不產生不良反應。

【0047】術語”胺基酸”意指任何能參與胜肽與蛋白質合成之天然存在的胺基酸。為便於起草，胺基酸將以無立體構型之形式書寫，但應理解到，胺基酸應以其天然存在之立體異構物形式呈現。在本發明之配方中，胺基酸可以游離鹼基、鹽酸鹽、或其他適用之鹽類形式存在。

【0048】“生物等效性”是指在一適當設計之研究中，當於類似條件下以相同莫耳劑量投予時，在藥物等效部位或藥物替代品中之活性成分或活性部分變為可用時的速率與程度不存在明顯差異。曲線下面積(AUC)生物等效性是指在一適當設計之交叉試驗中，在300分鐘、420分鐘內、或外推至無限大之時間週期內，測試品之平均AUC為參考品之平均AUC的80%至125%。

【0049】術語”配方”意指藥物或醫療食品或食品成分，包括活性成分與非活性賦形劑或添加劑，的最終或半成品組合。該術語意指加工中的配方、成品配方、及包裝成最終單位劑量的配方。

【0050】術語”經改良之釋出”意指刻意改變任何藥物配方之釋出速率以獲得所需之治療或藥物動力學反應。因此，該術語包括延長釋出配方，其中藥物之釋出隨時間而延長，或者釋出速率與周圍環境的pH無關。該術語亦包括延遲釋出配方，其中活性成分從配方(或其一部分)的釋出在一開始攝入後即延遲發生。延遲釋出配方為慣常的設

計，以便配方到達小腸之後主要發生釋出。

討論

【0051】本發明依據主實施例與子實施例描述，且應理解到，可結合主實施例以定義其他主實施例，並可結合子實施例以定義其他子實施例，且子實施例與子實施例之組合可結合所有主實施例，以定義本發明之其他實施例。實施例與子實施例之結合能力僅受限於數學或物理上之不可能。

【0052】因此，在第一主實施例中，本發明提供一治療或預防利用口服胺基酸補充限制蛋白質飲食之受試者中胺基酸濃度升高的方法，其包含投予該受試者一治療上有效量之經改良之釋出胺基酸配方，從而延長該口服胺基酸之釋出且利用該胺基酸模擬天然蛋白質之代謝。

【0053】在第二主實施例中，本發明提供一治療或預防利用口服胺基酸補充限制蛋白質飲食之受試者中苯丙胺酸濃度升高或起伏的方法，其包含投予該受試者一治療上有效量之經改良之釋出胺基酸配方，從而延長該口服胺基酸之釋出且利用該胺基酸模擬天然蛋白質之代謝。

【0054】在第三主實施例中，本發明提供一治療或預防利用口服胺基酸補充限制蛋白質飲食之受試者中表現為體重或肌肉減少或BUN或尿素濃度升高之肌肉蛋白質水解的方法，其包含投予該受試者一治療上有效量之經改良之釋出胺基酸配方，從而延長該口服胺基酸之釋出且利用該胺基酸模擬天然蛋白質之代謝。

【0055】在第四主實施例中，本發明提供一治療或預防利用口服胺基酸補充限制蛋白質飲食之受試者中BUN或尿素濃度升高的方法，其包含投予該受試者一治療上有效量之經改良之釋出胺基酸配方，從而延長該口服胺基酸之釋出且利用該胺基酸模擬天然蛋白質之代謝。

【0056】在第五主實施例中，本發明提供一在利用口服胺基酸補充限制蛋白質飲食之受試者中穩定葡萄糖水平與減少胰島素水平的方法，其包含投予該受試者一治療上有效量之經改良之釋出胺基酸配方，從而延長該口服胺基酸之釋出且利用該胺基酸模擬天然蛋白質之代謝。

【0057】在第六主實施例中，本發明提供一在利用口服胺基酸補充限制蛋白質飲食之受試者中穩定酪胺酸吸收的方法，其包含投予該受試者一治療上有效量之胺基酸配方的配方，其包含未經一改良之釋出塗層塗佈之酪胺酸與海藻酸或其藥學上可接受鹽類之粒化顆粒。

【0058】在第七主實施例中，本發明提供一在利用口服胺基酸補充限制蛋白質飲食之受試者中正常化一或多個選自於血漿胰島素、血漿葡萄糖、血液尿素氮、尿液尿素氮、及血漿苯丙胺酸之代謝標記的方法，其包含投予該受試者一治療上有效量之經改良之釋出胺基酸配方，從而延長該口服胺基酸之釋出且利用該胺基酸模擬天然蛋白質之代謝。

子實施例之討論

【0059】在各實施例中，胺基酸或苯丙胺酸濃度升高

表現出不健康的狀況或具有表現出不健康狀況的可能性，且投予經改良之釋出胺基酸可治療或預防不健康的狀況，特別是具有不健康之苯丙胺酸濃度的病患。因此，在一子實施例中，苯丙胺酸濃度升高表現出一狀況，其係選自於智力障礙、焦慮、抑鬱、執行功能缺陷、認知缺陷、智商降低、癲癇發作、發育遲緩、行為問題、精神障礙、情緒不穩定、注意力不集中、震顫、信息處理延遲、記憶力減退、身體蛋白質不足、身高不足、骨質流失、肌肉無力、步伐障礙、精力下降、或嗜睡，且經改良之釋出胺基酸可治療或預防該狀況。在另一子實施例中，胺基酸濃度升高表現出一狀況，其係選自於體重或肌肉減少或BUN或尿素濃度升高，且經改良之釋出胺基酸可治療或預防該狀況。在又一子實施例中，胺基酸濃度升高表現出一狀況，其係選自於葡萄糖水平不穩定或胰島素水平升高，且經改良之釋出胺基酸可治療或預防該狀況。

【0060】所述方法與配方特別適用於補充具有先天性代謝錯誤及特殊飲食胺基酸需求之個體。因此，在一些實施例中，在有需求之受試者中，該受試者患有代謝失調，其係選自於由苯酮尿症、酪胺酸血症、白胺酸症(leucinosi)s)、甲基丙二酸血症(methylmalonic acidemia)、高胱胺酸尿症、高甘胺酸血症(hyperglycinemia)、異戊酸血症、丙酸血症(propionic acidemia)、及麩胺酸血症(glutamic acidemia)組成之群組。在其他實施例中，受試者患有慢性腎臟疾病、肝臟疾

病、糖尿病、心血管疾病、肌少症(sarcopenia)、惡病質、低血漿白蛋白($>3.5 \text{ g/L}^{-1}$)、或受試者正從神經外科手術中康復、或受試者需要增加肌肉質量以從事體育活動、或受試者從事另一需要補充胺基酸之活動。

【0061】在又進一步之子實施例中，受試者患有PKU，其係選自於三類嚴重程度之一者：

- 典型PKU，其定義為苯丙胺酸濃度大於1200微莫耳/L (20 mg/dL)，且經改良之釋出胺基酸配方缺乏苯丙胺酸。
- 輕度PKU，其定義為苯丙胺酸濃度600至1200微莫耳/L (10至20 mg/dL)，且經改良之釋出胺基酸配方缺乏苯丙胺酸。
- 輕度高苯丙胺酸血症，其定義為苯丙胺酸濃度300至600微莫耳/L (5至10 mg/dL)，且經改良之釋出胺基酸配方缺乏苯丙胺酸。

【0062】在本發明之配方中，於滿足該受試者生理需求之相對量中，胺基酸的每日均衡方案典型上包含0.8至1.35 g/kg/日。受試者可分為3個重量與能量類別：55-65.4 kg體重受試者較佳地接受24 g胺基酸(劑量)，相當於每日三次的20.0 g蛋白質等效量；65.5-75.4 kg體重受試者較佳地接受28 g胺基酸(劑量)，相當於每日三次的23.3 g蛋白質等效量；75.5-85 kg體重受試者較佳地接受32 g胺基酸(劑量)，相當於每日三次的26.6 g蛋白質等效量。

【0063】在一子實施例中，作為胺基酸，胺基酸配方

包含下列胺基酸之5者、10者、或全部：0.47至0.97重量份之L-丙胺酸、0.66至1.26重量份之L-精胺酸、1.04至1.84重量份之L-天門冬胺酸、0.28至0.68重量份之L-胱胺酸、4.1至5.6重量份之L-麩醯胺酸、0.9至1.5重量份之L-甘胺酸、0.5至0.85重量份之L-組胺酸、1.0至1.65重量份之L-異白胺酸、2.25至3.25重量份之L-白胺酸、1.45至2.0重量份之L-離胺酸、0.23至0.43重量份之L-甲硫胺酸、0.0000重量份之L-苯丙胺酸、1.2至1.8重量份之L-脯胺酸、0.6至1.1重量份之L-絲胺酸、0.9至1.6重量份之L-蘇胺酸、0.35至0.65重量份之L-色胺酸、2.0至3.0重量份之L-酪胺酸、及0.9至1.6重量份之L-纈胺酸。

【0064】在另一子實施例中，胺基酸配方包含0.7200重量份之L-丙胺酸、0.9600重量份之L-精胺酸、1.4400重量份之L-天門冬胺酸、0.4800重量份之L-胱胺酸、4.8000重量份之L-麩醯胺酸、1.2000重量份之L-甘胺酸、0.6710重量份之L-組胺酸、1.3200重量份之L-異白胺酸、2.7600重量份之L-白胺酸、1.6800重量份之L-離胺酸、0.3334重量份之L-甲硫胺酸、1.4400重量份之L-脯胺酸、0.8134重量份之L-絲胺酸、1.2000重量份之L-蘇胺酸、0.4800重量份之L-色胺酸、2.400重量份之L-酪胺酸、及1.2000重量份之L-纈胺酸。

【0065】在一子實施例中，方法與配方產生：(a)實質上如圖6所示之胺基酸藥物動力學特性；及/或(b)胺基酸 $C_{\max}$ 小於4400、4300、4200、4100、4000、3900、3800、

3700、或3600 μM 。藥物動力學較佳地係從單次投予60 kg受試者24.0 g之胺基酸中觀察。

【0066】在又一子實施例中，作為胺基酸，配方包含0.7200 g之L-丙胺酸、0.9600 g之L-精胺酸、1.4400 g之L-天門冬胺酸、0.4800 g之L-胱胺酸、4.8000 g之L-麩醯胺酸、1.2000 g之L-甘胺酸、0.6710 g之L-組胺酸、1.3200 g之L-異白胺酸、2.7600 g之L-白胺酸、1.6800 g之L-離胺酸、0.3334 g之L-甲硫胺酸、0.0000 g之L-苯丙胺酸、1.4400 g之L-脯胺酸、0.8134 g之L-絲胺酸、1.2000 g之L-蘇胺酸、0.4800 g之L-色胺酸、2.400 g之L-酪胺酸、及1.2000 g之L-纈胺酸，產生：(a)實質上如圖6所示之胺基酸藥物動力學特性；及/或(b)胺基酸 C_{max} 小於4400、4300、4200、4100、4000、3900、3800、3700、或3600 μM 。藥物動力學較佳地係從單次投予60 kg受試者24.0 g之胺基酸中觀察。

【0067】在另一子實施例中，(a)該經改良之釋出胺基酸在口服投予後產生的血液中總胺基酸最大濃度至少比同等定性-定量劑量之立即釋出胺基酸在口服投予後產生的血液中總胺基酸最大濃度低20%；及/或(b)該經改良之釋出胺基酸在口服投予後產生的血液中總胺基酸曲線下面積(AUC)與口服投予同等定性-定量劑量之立即釋出胺基酸產生的AUC生物等效。藥物動力學較佳地係從單次投予60 kg受試者24.0 g之胺基酸中觀察。

【0068】在另一子實施例中，作為必需胺基酸，胺基

酸配方包含下列胺基酸之4者、7者、或全部：0.66至1.26重量份之L-精胺酸、0.5至0.85重量份之L-組胺酸、1.0至1.65重量份之L-異白胺酸、2.25至3.25重量份之L-白胺酸、1.45至2.0重量份之L-離胺酸、0.23至0.43重量份之L-甲硫胺酸、0.9至1.6重量份之L-蘇胺酸、0.35至0.65重量份之L-色胺酸、2.0至3.0重量份之L-酪胺酸、及0.9至1.6重量份之L-纈胺酸。

【0069】在又一子實施例中，作為必需胺基酸，胺基酸配方包含0.6710重量份之L-組胺酸、1.3200重量份之L-異白胺酸、2.7600重量份之L-白胺酸、1.6800重量份之L-離胺酸、0.3334重量份之L-甲硫胺酸、1.2000重量份之L-蘇胺酸、0.4800重量份之L-色胺酸、1.2000重量份之L-纈胺酸、0.9600重量份之L-精胺酸、及2.400重量份之L-酪胺酸。

【0070】在另一子實施例中，配方產生：(a)實質上如圖2所示之必需胺基酸藥物動力學特性；及/或(b)必需胺基酸 $C_{\max}$ 小於2300、2200、2100、2000、1900、或1800 μM 。藥物動力學較佳地係從單次投予60 kg受試者24.0 g之胺基酸中，其包括13.00 g之必需胺基酸，觀察。

【0071】在另一子實施例中，作為必需胺基酸，配方包含0.6710 g之L-組胺酸、1.3200 g之L-異白胺酸、2.7600 g之L-白胺酸、1.6800 g之L-離胺酸、0.3334 g之L-甲硫胺酸、1.2000 g之L-蘇胺酸、0.4800 g之L-色胺酸、1.2000 g之L-纈胺酸、0.9600 g之L-精胺酸、及2.400 g之L-酪胺酸。

酸，產生：(a)實質上如圖2所示之必需胺基酸藥物動力學特性；及/或(b)必需胺基酸 C_{max} 小於2300、2200、2100、2000、1900、或1800 μM 。藥物動力學較佳地係從單次投予60 kg受試者24.0 g之胺基酸中，其包括13.00 g之必需胺基酸，觀察。

【0072】在另一子實施例中，(a)該經改良之釋出胺基酸在口服投予後產生的血液中必需胺基酸最大濃度至少比同等定性-定量劑量之立即釋出必需胺基酸在口服投予後產生的血液中必需胺基酸最大濃度低20%；及/或(b)該經改良之釋出胺基酸在口服投予後產生的血液中必需胺基酸曲線下面積(AUC)與口服投予等定性-定量劑量之立即釋出必需胺基酸產生的AUC生物等效。藥物動力學較佳地係從單次投予60 kg受試者24.0 g之胺基酸中，其包括13.00 g之必需胺基酸，觀察。

【0073】在另一子實施例中，作為大型中性胺基酸，配方包含下列胺基酸之3者、5者、或全部：0.5至0.85重量份之L-組胺酸、1.0至1.65重量份之L-異白胺酸、2.25至3.25重量份之L-白胺酸、0.23至0.43重量份之L-甲硫胺酸、0.9至1.6重量份之L-蘇胺酸、0.35至0.65重量份之L-色胺酸、2.0至3.0重量份之L-酪胺酸、及0.9至1.6重量份之L-纈胺酸。

【0074】在又一子實施例中，作為大型中性胺基酸，配方包含0.6710重量份之L-組胺酸、1.3200重量份之L-異白胺酸、2.7600重量份之L-白胺酸、0.3334重量份之L-

甲硫胺酸、1.200重量份之L-蘇胺酸、0.4800重量份之L-色胺酸、1.200重量份之L-纈胺酸、及2.400重量份之L-酪胺酸。

【0075】在另一子實施例中，配方產生：(a)實質上如圖4所示之大型中性胺基酸藥物動力學特性；及/或(b)大型中性胺基酸 $C_{\max}$ 小於1700、1600、1500、1400、或1300 μM 。藥物動力學較佳地係從單次投予60 kg受試者24.0 g之胺基酸中，其包括10.36 g之大型中性胺基酸，觀察。

【0076】在另一子實施例中，作為大型中性胺基酸，配方包含0.6710 g之L-組胺酸、1.3200 g之L-異白胺酸、2.7600 g之L-白胺酸、0.3334 g之L-甲硫胺酸、1.200 g之L-蘇胺酸、0.4800 g之L-色胺酸、1.200 g之L-纈胺酸、及2.400 g之L-酪胺酸，產生：(a)實質上如圖4所示之大型中性胺基酸藥物動力學特性；及/或(b)大型中性胺基酸 $C_{\max}$ 小於1700、1600、1500、1400、或1300 μM 。藥物動力學較佳地係從單次投予60 kg受試者24.0 g之胺基酸中，其包括10.36 g之大型中性胺基酸，觀察。

【0077】在另一子實施例中：(a)該經改良之釋出胺基酸在口服投予後產生的血液中大型中性胺基酸最大濃度至少比同等定性-定量劑量之立即釋出大型中性胺基酸在口服投予後產生的血液中大型中性胺基酸最大濃度低20%；及/或(b)該經改良之釋出胺基酸在口服投予後產生的血液中大型中性胺基酸曲線下面積(AUC)與口服投予等定性-定量劑量之大型中性立即釋出胺基酸產生的AUC生物等

效。藥物動力學較佳地係從單次投予60 kg受試者24.0 g之胺基酸中，其包括10.36 g之大型中性胺基酸，觀察。

【0078】在另一子實施例中，作為支鏈胺基酸，胺基酸配方包含下列胺基酸之1者、2者、或全部：1.0至1.65重量份之L-異白胺酸、2.25至3.25重量份之L-白胺酸、及0.9至1.6重量份之L-纈胺酸。在又一子實施例中，作為支鏈胺基酸，胺基酸配方包含1.200重量份之L-纈胺酸、2.7600重量份之L-白胺酸、及1.3200重量份之L-異白胺酸。

【0079】在另一子實施例中，配方產生：(a)實質上如圖5所示之支鏈胺基酸藥物動力學特性；及/或(b)支鏈胺基酸 $C_{\max}$ 小於1100、1000、900、800、或700 μM 。藥物動力學較佳地係從單次投予60 kg受試者24.0 g之胺基酸中，其包括5.28 g之支鏈胺基酸，觀察。

【0080】在另一子實施例中，作為支鏈胺基酸，配方包含1.200 g之L-纈胺酸、2.7600 g之L-白胺酸、及1.3200 g之L-異白胺酸，產生：(a)實質上如圖5所示之支鏈胺基酸藥物動力學特性；及/或(b)支鏈胺基酸 $C_{\max}$ 小於1100、1000、900、800、或700 μM 。藥物動力學較佳地係從單次投予60 kg受試者24.0 g之胺基酸中，其包括10.36 g之大型中性胺基酸，觀察。

【0081】在另一子實施例中：(a)該經改良之釋出胺基酸在口服投予後產生的血液中支鏈胺基酸最大濃度至少比同等定性-定量劑量之立即釋出支鏈胺基酸在口服投予後

產生的血液中支鏈胺基酸最大濃度低20%；及/或(b)該經改良之釋出胺基酸在口服投予後產生的血液中支鏈胺基酸曲線下面積(AUC)與口服投予等定性-定量劑量之支鏈立即釋出胺基酸產生的AUC生物等效。藥物動力學較佳地係從單次投予60 kg受試者24.0 g之胺基酸中，其包括10.36 g之大型中性胺基酸，觀察。

【0082】在其他子實施例中，配方包含選自於L-丙胺酸、L-精胺酸、L-天門冬胺酸、L-胱胺酸、L-麩醯胺酸、L-甘胺酸、L-組胺酸、L-異白胺酸、L-白胺酸、L-離胺酸、L-甲硫胺酸、L-脯胺酸、L-絲胺酸、L-蘇胺酸、L-色胺酸、L-酪胺酸、及L-纈胺酸之胺基酸之一者、全部、或任一組合。

【0083】在其他子實施例中，配方包含選自於L-組胺酸、L-異白胺酸、L-白胺酸、L-離胺酸、L-甲硫胺酸、L-蘇胺酸、L-色胺酸、L-纈胺酸、L-精胺酸、及L-酪胺酸之必需胺基酸之一者、全部、或任一組合。

【0084】在其他子實施例中，配方包含選自於L-異白胺酸、L-白胺酸、L-甲硫胺酸、L-蘇胺酸、L-色胺酸、L-纈胺酸、L-酪胺酸、及L-組胺酸之大型中性胺基酸之一者、全部、或任一組合。

【0085】在其他子實施例中，配方包含選自於L-纈胺酸、L-白胺酸、及L-異白胺酸之支鏈胺基酸之一者、全部、或任一組合。

最終配方

【0086】在一子實施例中，配方包含藉由一或多個釋出改良賦形劑塗佈的胺基酸顆粒，在本文中亦稱作“用於延遲胺基酸釋出速率之塗佈方式”，或“用於達到所述釋出速率之塗佈方式”。如上所述，可利用濕式或乾式粒化技術製備顆粒，但較佳地係利用濕式粒化法。其亦較佳地侷限在特定尺寸範圍內，如0.1-3 mm、0.5-2.0 mm、0.5-1.0 mm、0.5-2.0 mm、或1.0-2.0 mm。各胺基酸可含於其自身之顆粒中，但經改良之釋出胺基酸係較佳地混合於顆粒中。

【0087】較佳地，以胺基酸之重量為基準，以1 wt%至30 wt%或5 wt%至25 wt%之量，將適用之釋出調節塗層施加至顆粒，以達到經改良之釋出性質。適用於塗佈之緩釋賦形劑包括乙基纖維素、甘油二山嶺酸酯(glyceryl dibehenate)、醋酸纖維素、醋酸乙烯酯/氯乙烯共聚物(vinyl acetate/vinyl chloride copolymers)、丙烯酸酯/丙烯酸甲酯共聚物(acrylate/methacrylate copolymers)、聚氧化乙烯、羥丙基甲基纖維素、鹿角菜膠、海藻酸及其鹽類、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、加拉亞膠、阿拉伯膠、西黃蓍膠、刺槐豆膠、瓜爾膠、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、蜂蠟、棕櫚蠟、鯨臘醇、氫化植物油、硬脂醇、丙烯酸共聚物、褐藻酸鈉、鹿角菜膠、海藻酸、果膠、羧甲基纖維素鈉、或其組合。

【0088】一較佳之組成物包含具有上述尺寸範圍之一者及1 wt%至15 wt%、2 wt%至10 wt%、或5 wt%至

7.5 wt% (以胺基酸之重量為基準)之乙基纖維素塗層的粒化顆粒。另一較佳之組成物包含具有上述尺寸範圍之一者及乙基纖維素(如上述)之第一塗層與5%至15%或約10 wt.%甘油二山嵴酸酯(基於胺基酸之重量)之第二塗層的粒化顆粒。

【0089】在其他子實施例中，利用<711> USP 39 NF 34 (槳式裝置，溫度37°C，450或500 mL，0.1 N氫氯酸(pH 1.2)，槳速度50 rpm)進行的30分鐘溶離測試中，含有2 g之經改良之釋出胺基酸的配方所釋出之經改良之釋出胺基酸不超過70%或60%或50%。

【0090】在其他子實施例中，經改良之釋出胺基酸存在於顆粒中，其包含一黏合劑，其選自於聚乙烯吡咯酮(polyvinyl pyrrolidone)、澱粉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素、蔗糖溶液、葡萄糖溶液(dextrose solution)、瓜爾膠、黃原膠、阿拉伯膠、西黃蓍膠、刺槐豆膠、及褐藻酸鈉或海藻酸鹽，較佳為褐藻酸鈉或海藻酸之另一鹽類。在其他子實施例中，經改良之釋出胺基酸存在於顆粒中，其包含一經改良之釋出塗層，其包含乙基纖維素或乙基纖維素與二甘油二山嵴酸酯(diglyceryl dibehenate)之組合。

【0091】在其他子實施例中，經改良之釋出胺基酸存在於顆粒中，其包含：(a)一黏合劑，其選自於褐藻酸鈉或海藻酸之鹽類；以及(b)一經改良之釋出塗層，其包含乙基纖維素或乙基纖維素與二甘油二山嵴酸酯之組合。在其他

子實施例中，配方進一步包含未經一改良之釋出塗層塗佈之酪胺酸粒化顆粒，其具有一黏合劑，其選自於海藻酸及其鹽類。

【0092】本發明之配方亦可包含其他營養添加劑。因此，在另一子實施例中，配方進一步包含一或多個額外成分，其選自於由：(a)維生素、礦物質、及碳水化合物；或(b)膽鹼、肌醇、維生素A、維生素D、維生素E、維生素K、維生素C、噻胺、核黃素、菸鹼酸、維生素B6、葉酸鹽、維生素B12、生物素、泛酸、鉀、鈣、鎂、鐵、鋅、銅，錳、硒、鉻、鉬、碘、鈉、硫、磷、二十二碳六烯酸、二十碳五烯酸、花生四烯酸、及葉黃素、以及其鹽類、螯合物、酯類、及其他衍生物組成之群組。

【0093】配方亦可包括其他功能性賦形劑，以支持劑型之完整性。因此，在又進一步之子實施例中，配方進一步包含：

- a) 一增積劑，其選自於乳糖、蔗糖、葡萄糖(dextrose)、山梨糖醇、果糖、及纖維素粉末；
- b) 一崩散劑，其選自於微晶纖維素、澱粉、交聯聚維酮、羧甲基澱粉鈉(sodium starch glycolate)、及交聯聚甲基纖維素鈉(crosscarmellose sodium)；
- c) 一助滑劑或潤滑劑，其選自於滑石、玉米澱粉、二氧化矽、十二烷基硫酸鈉、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鈉、硬脂酸、硬脂富馬酸鈉、氫化棉籽油、滑石、蠟、鯨臘醇、硬脂酸甘油酯、棕櫚酸甘油酯、

甘油山嶺酸酯(glyceryl behenate)、氫化植物油、及硬脂醇；

- d) 一掩味劑，其選自於纖維素羥丙基醚類(HPC)；低取代之羥丙基醚類(L-HPC)；纖維素羥丙基甲基醚類(HPMC)；甲基纖維素聚合物類；乙基纖維素類(EC)及其混合物；聚乙烯醇(PVA)；羥基乙基纖維素類；羧甲基纖維素類與羧甲基纖維素類(CMC)之鹽類；聚乙烯醇與聚乙二醇共聚物；單甘油酯類、三甘油酯類、聚乙二醇類、改性之食品澱粉、丙烯酸聚合物及丙烯酸聚合物與纖維素醚類之混合物；醋酸纖維素苯二甲酸酯(cellulose acetate phthalate)；隔片(sepifilms)，如HPMC與硬脂酸之混合物、環糊精類、及其混合物；及/或
- e) 一調味劑，其選自於阿拉伯膠糖漿、乙醯磺胺酸鉀(acesulfame K)、阿力甜(alitame)、茴香、蘋果、阿斯巴甜、香蕉、巴伐利亞甜點(Bavarian cream)、漿果、黑醋栗、白脫硬糖、檸檬酸鈣、樟腦、焦糖、櫻桃、櫻桃鮮乳油、巧克力、肉桂、泡泡糖、柑橘、柑橘潘趣(citrus punch)、柑橘鮮乳油、棉花糖、可可、可樂茶素(cola)、涼櫻桃(cool cherry)、涼柑橘(cool citrus)、賽克拉美(cyclamate)、環磺酸(cylamate)、葡萄糖(dextrose)、桉葉、丁香酚、果糖、果汁潘趣、薑、甘草酸酯(glycyrrhetinate)、甘草屬(甘草)糖漿、葡萄、葡萄柚、蜂蜜、益壽糖

(isomalt)、檸檬、萊姆橙、檸檬鮮乳油、甘草酸單銨鹽(monoammonium glyrrhizinate)、麥芽酚(maltol)、甘露醇、楓(maple)、藥蜀葵(marshmallow)、薄荷醇、薄荷乳白、混合漿果、新橙皮苷 DC (neohesperidine DC)、紐甜(neotame)、橙、梨、桃、薄荷、薄荷鮮乳油、覆盆子、生啤酒、蘭姆酒、糖精、黃樟素、山梨醇、綠薄荷、綠薄荷鮮乳油、草莓、草莓鮮乳油、甜菊、蔗糖素、蔗糖、糖精鈉、糖精、阿斯巴甜、紐甜、乙醯磺胺酸鉀(acesulfame potassium)、甘露醇、大林(talin)、木糖醇、蔗糖素、山梨醇、瑞士鮮乳油、塔格糖、紅橘、索馬甜、什錦水果糖(tutti frutti)、香草、胡桃、西瓜、野生櫻桃、冬青、木糖醇、或其組合。

【0094】配方可以任何適用之口服劑型呈現，但較佳地該劑型係選自於片劑、丸劑、軟或硬明膠膠囊劑、粉末、顆粒、微球、口含片、小袋包裝之粉末或顆粒或微球、酞劑、懸浮劑、乳劑、咀嚼片、或糖漿。

【0095】在又另一主實施例中，本發明提供一胺基酸配方，其包含未經一改良之釋出塗層塗佈之酪胺酸與海藻酸或其藥學上可接受鹽類之粒化顆粒。

範例

【0096】在下列範例中，已經努力確保數字(如，數量、溫度等)之準確性，但應考慮一些誤差與偏差。提出下

列範例，以提供本領域之普通技術人員如何製備與評估本文所揭示方法之完整公開與說明，且其旨在純粹為本發明之示例，且非旨在侷限發明人認為其之發明的範疇。

範例1. 口服攝取三種無苯丙胺酸之胺基酸混合物(其一具有經改良之釋出技術，且以酪蛋白作為陽性對照組)後胺基酸之生物利用性的比較

【0097】研究品(“測試品”)之通稱：“APR-1301-01經改良之胺基酸混合物”，一經改良之無苯丙胺酸之合成胺基酸混合物，其含有17種胺基酸、肉鹼、牛磺酸、維生素、礦物質、其他營養素、及食品添加劑。經改良之釋出混合物係基於本文所述之專有技術，其提供欲懸浮於水中之胺基酸經改良之釋出塗層顆粒。

【0098】研究設計：一項健康志願者的四向、隨機、對照、單盲、交叉、單劑量臨床試驗。

【0099】研究目的：此項針對健康志願者之生物利用性研究之主要目的在於，證明測試品在血液中的胺基酸吸收特性不同於立即釋出之游離胺基酸混合物(APR-1301-01立即釋出之胺基酸混合物)(參考品)所觀察到的，且傾向更類似於食用蛋白(酪蛋白)，其用作陽性對照組。以市售含有胺基酸加上維生素、礦物質、及其他營養素之無苯丙胺酸合成胺基酸混合物作為胺基酸快速/高吸收進入血液中的參考組。

【0100】主要目的：比較口服攝取測試品與參考品一段時間後必需胺基酸(EAAs)*的吸收特性。研究假設為，

相較於參考品，測試品之EAAs血漿濃度峰值低至達到統計學上顯著性，且EAAs濃度-時間曲線下面積在最初5小時(AUC_{0-300min})期間具有生物等效性。

【0101】* 必需胺基酸：L-組胺酸、L-異白胺酸、L-白胺酸、L-離胺酸、L-甲硫胺酸、L-蘇胺酸、L-色胺酸、L-纈胺酸、L-精胺酸、及L-酪胺酸。儘管在正常情況下，酪胺酸不視為必需胺基酸，但在PKU個體中，酪胺酸包括在EAA中。將精胺酸(以及酪胺酸)加入，係因其為嬰兒與成長中兒童所需。若不經由飲食攝取，則其無法供應蛋白質合成。不計入苯丙胺酸，係因其不含於APR-1301-01胺基酸混合物中。

次要目地：

【0102】- 比較口服攝取測試品與參考品後長達420 min (7小時)的大型中性(LNAAs)**、支鏈(BCAAs)***、個別****、及總胺基酸*****吸收特性。

【0103】- 比較測試品與市售品和酪蛋白，以及比較參考品與市售品和酪蛋白在長達420 min期間的胺基酸(EAAs、LNAAs**、BCAAs***、個別****、及總胺基酸*****)吸收特性，並作為二次統計分析。

【0104】- 探討額外的“功效”參數，以評估不同食用胺基酸之攝取(測試品對比於參考品、酪蛋白和市售品)影響胺基酸調控葡萄糖與胰島素恆定的方式，胺基酸係於組織層次上使用(合成代謝/分解代謝途徑)。

【0105】** LNAAs：L-異白胺酸、L-白胺酸、L-甲

硫胺酸、L-蘇胺酸、L-色胺酸、L-纈胺酸、L-酪胺酸、L-組胺酸。不計入苯丙胺酸，係因其不含於APR-1301-01胺基酸混合物中。

【0106】*** BCAAs：L-纈胺酸、L-白胺酸、及L-異白胺酸。彼等三胺基酸在肝臟中不經過首渡代謝(first pass metabolism)，因此最能代表胺基酸從腸道進入血流中的真正吸收。

【0107】****總胺基酸/個別胺基酸包括16種(在17種之中)胺基酸，其含於測試品、參考品、市售品，亦即：L-組胺酸、L-異白胺酸、L-白胺酸、L-甲硫胺酸、L-蘇胺酸、L-色胺酸、L-纈胺酸、L-離胺酸、L-酪胺酸*、L-精胺酸**、L-丙胺酸、L-天門冬胺酸、L-麩醯胺酸、甘胺酸、L-脯胺酸、及L-絲胺酸。不評估L-胱胺酸(胺基酸半胱胺酸之氧化二聚體形式)，係因其在血漿樣本中非常不穩定。

【0108】測試品為一新穎之無苯丙胺酸合成胺基酸混合物，其含有17種胺基酸加上維生素、礦物質、其他營養素、及食品添加劑。開發該產品之目的在於，改良配方中胺基酸之釋出，以便更緊密地模擬從食物中攝取之天然蛋白質的胺基酸生理吸收。經改良之釋出技術使得產生欲懸浮於水中之胺基酸改良釋出顆粒。測試品之生產流程圖如圖1所示。

【0109】參考品為一立即釋出無苯丙胺酸胺基酸混合物，其含有17種胺基酸、維生素、礦物質、其他營養素、

及食品添加劑，如同測試品。

【0110】測試品與參考品含有相同定性-定量組成之胺基酸/維生素/礦物質/其他營養素/食品添加劑。其間唯一區別為，塗層在測試品中的應用，能改良配方中胺基酸的釋出，因此，希望改良在體內的吸收。

【0111】陽性對照組(酪蛋白)：酪蛋白為一乳蛋白，具有在胃中形成凝膠或凝塊的能力。酪蛋白通常歸類為緩慢釋出蛋白，係因其為提供胺基酸生理吸收進入血液中的典型蛋白質實例。本研究選擇食用級酪蛋白(Acid Casein 80 MESH，A.C.E.F.，Italy)作為陽性對照組。

【0112】陰性對照組(市售品)：選擇一苯丙胺酸合成胺基酸混合物，其含有17種胺基酸加上維生素、礦物質、及其他營養素，其可商購，用於苯酮尿症或高苯丙胺酸血症受試者的飲食管理。選擇市售品的原因在於，其與APR-1301-01經改良之釋出胺基酸混合物在胺基酸的定性-定量組成(特別是EAA與LNAA)、低維生素含量、及無脂肪方面更類似。其為胺基酸快速吸收(預期有高峰值濃度的胺基酸)進入血液中的參考，並在研究中作為陰性對照組。

【0113】表1說明本研究中使用之組成物胺基酸含量：

表1：研究中使用的配方胺基酸內容物

	陽性對照組		測試品		市售品	
胺基酸	100 克 酪蛋白 中胺基 酸之克 數	23.8 克 酪蛋白 中胺基 酸之克 數	100 克產 品中胺 基酸之 克數	32 克粉 末中胺 基酸之 克數	100 克 產品中 胺基酸 之克數	29.4 克 粉末中 胺基酸 之克數
丙胺酸	2.64	0.6283	2.250	0.7200	3.1	0.9114
精胺酸	3.26	0.7759	3.000	0.9600	2.7	0.7938
天 門 冬 胺酸	6.38	1.5184	4.500	1.4400	7.6	2.2344
胱胺酸	0.312	0.0743	1.500	0.4800	1.8	0.5292
麩 醯 胺 酸	19.7	4.6886	15.000	4.8000	16	4.7040
甘胺酸	1.7	0.4046	3.750	1.2000	1.8	0.5292
組胺酸	2.48	0.5902	2.097	0.6710	1.8	0.5292
異 白 胺 酸	4.22	1.0044	4.125	1.3200	4.5	1.3230
白胺酸	8.16	1.9421	8.625	2.7600	7.6	2.2344
離胺酸	6.89	1.6398	5.250	1.6800	5.4	1.5876
甲 硫 胺 酸	2.56	0.6093	1.042	0.3334	1.8	0.5292
苯 丙 胺 酸	4.6	1.0948	0	0.0000	0	0.0000
脯胺酸	9.44	2.2467	4.500	1.4400	7.1	2.0874
絲胺酸	5.35	1.2733	2.542	0.8134	4	1.1760
蘇胺酸	3.88	0.9234	3.750	1.2000	3.6	1.0584
色胺酸	1.21	0.2880	1.500	0.4800	1.4	0.4116
酪胺酸	4.93	1.1733	7.500	2.4000	6	1.7640
纈胺酸	5.46	1.2995	3.750	1.2000	5.4	1.5876
總量	93.17	22.17	74.68	24.0	81.60	23.99

【0114】受試者數目(依計畫)：32位隨機受試者(16位男性+16位女性)，以確保有24位可供評估之受試者。

【0115】納入標準：年齡在18-45歲之間的男性與女性(限額)；體重(kg)在55-85 kg之範圍內且身體質量指數(BMI) $\leq 30 \text{ kg/m}^2$ ；有意願且能理解及簽署知情同意書；有意願消費醫療營養品，尤其是胺基酸製劑(L-胺基酸/蛋白質替代品)，並遵循所要求的飲食方案；身體健康狀況良好、病歷中載明檢查結果正常、身體檢查、12導聯ECG、生命體徵(體溫、收縮壓與舒張壓、休息3分鐘後之心率)、實驗室參數。實驗室參數之數值將與實驗室之正常範圍進行比較。研究人員將仔細評估超出彼等正常範圍之參數，並決定是否將當前研究視為“臨床上不相關”或“臨床上相關”；非吸煙者或目前不吸煙者。

【0116】研究品之劑量：各研究品將以單劑量之口服方式投予。針對三個胺基酸混合物(測試品、參考品、及市售品)，胺基酸之總量為0.4 g胺基酸/kg體重。各研究品之劑量(欲提供之產品克數)將依據每100克之各最終產品中胺基酸(或蛋白質，針對酪蛋白)之總克數及受試者體重計算。

【0117】將受試者分成3個體重與能量類別，如下：
55-65.4 kg體重 - 24 g胺基酸(劑量)等於20.0 g蛋白質等效量；
65.5-75.4 kg體重 - 28 g胺基酸(劑量)等於23.3 g蛋白質等效量；
75.5-85 kg體重 - 32 g胺基酸(劑量)等於26.6 g蛋白質等效量。

研究說明

【0118】除篩選訪視以外，該試驗將包括4次研究訪

視及相對應的4個測試日(測試日1、測試日2、測試日3、及測試日4)，其中研究品以隨機之順序提供受試者。預計總共有3個消除期：在測試日1與測試日2之間(消除1)、在測試日2與測試日3之間(消除2)、及在測試日3與測試日4之間(消除3)。各消除期將持續最少9天至最多14天。各受試者之總研究時間約為38-70天(包括7-14天的篩選期、4個測試日、3個消除期，每次持續9-14天，以及視需求在最終研究訪視後數天的追蹤訪視)。在整個試驗過程中，從各受試者抽取之血液總量為475 mL，包括篩選訪視，其相當於典型的捐血抽取量。

研究終點

【0119】一級動力學終點：口服攝取測試品之後，對比於口服攝取參考品，EAAs之吸收率(即 C_{max})證實，測試品中EAAs之 C_{max} 在統計學上顯著低於參考品至少20%。若達到上述主要假設，則進行進一步分析，以證實在攝取後之前5個小時內($AUC_{0-300min}$)，測試品在EAAs之吸收程度方面至少等同於(相等或優於)參考品。因此， $AUC_{0-300min}$ 必須落於生物等效範圍內(或超出上限)。因此，轉換後的 $AUC_{0-300min}$ 比率應產生的90%信賴區間(CIs)範圍為0.80-1.25 (或 >1.25)。

【0120】二級動力學終點：口服攝取測試品之後，對比於口服攝取參考品，LNAAs、BCAAs、總胺基酸、及個別胺基酸之 C_{max} ；口服攝取測試品之後，對比於口服攝取參考品，LNAAs、BCAAs、總胺基酸、及個別胺基酸

之 $AUC_{0-300min}$ ；口服攝取測試品之後，對比於口服攝取參考品，EAAs、LNAAs、BCAAs、總胺基酸、及個別胺基酸之 $AUC_{0-150min}$ ； $AUC_{150-300min}$ ； $AUC_{300-420min}$ ；及 $AUC_{0-420min}$ ；口服攝取測試品之後，對比於口服攝取參考品，EAAs、LNAAs、BCAAs、總胺基酸、及個別胺基酸之峰值時間(t_{max})；口服攝取測試品之後，對比於口服攝取參考品，EAAs、LNAAs、BCAAs、總胺基酸、及個別胺基酸之零食餐前最後一個可評估時間點之血漿濃度(C_{300min})及零食餐後最後一個可評估之時間點之血漿濃度(C_{420min})。

【0121】從統計學角度來看，測試品與參考品之間的比較將代表主要比較。

【0122】作為次要統計分析，口服攝取下列後之EAAs、LNAAs、BCAAs、總胺基酸、及個別胺基酸之 C_{max} 、AUCs ($AUC_{0-150min}$ 、 $AUC_{0-300min}$ 、 $AUC_{0-420min}$ 、 $AUC_{150-300min}$ 、 $AUC_{300-420min}$)、 t_{max} 、 C_{300min} 、及 C_{420min} ；測試品對比於市售品和酪蛋白；參考品對比於市售品和酪蛋白。

【0123】其他次要終點：口服攝取測試品之後，對比於口服攝取參考品、市售品、及酪蛋白，比較“功效”參數-葡萄糖、胰島素、飢餓勝肽(ghrelin)、血液尿素氮(BUN)、及尿素在特定時間點的水平。彼等參數可衡量不同飲食攝取影響胺基酸調控葡萄糖與胰島素恆定的方式，胺基酸係於組織層次(合成代謝/分解代謝途徑)或飽食激素(飢餓勝

肽，作為“另一”分析)上使用。

【0124】 安全性與耐受性：在整個研究過程中監控安
全性與耐受性。

研究結果

【0125】 受試者處置：

表2：經篩選與隨機之受試者

經篩選之受試者	43
篩選失敗之受試者	8
隨機之受試者	35
退出之受試者	4
受試者具有主要協議偏差	3

表3：PP群體

測試品	參考品	市售品	酪蛋白
28	30	29	30

【0126】 結果：

針對所有的胺基酸子群(EAAs、LNAAs、BCAAs、及
總AAs)，測試品產生的C_{max}皆低於參考品。就AUCs而
言，EAAs、LNAAs、BCAAs、及總AAs之AUC_{0-7h}完全
落於生物等效性範圍內。相對於投予參考品，投予測試品
產生：

- 酪胺酸生物可利用性更穩定
- 苯丙胺酸呈現更穩定且起伏更小
- 血漿葡萄糖峰值更低，血液中葡萄糖水平更穩定
- 血液尿素氮(BUN)與尿素水平更低

【0127】 圖2-12與表4-13報導研究結果。

表4：主要終點：EAA_s之C_{max}及AUC_{0-300min}

	測試品	參考品	幾何 LSM 之比率 評估之 <i>p</i> 值 (95% CI)	
C _{max} (μM) 平 均 值 (SD) CV (%)	1768.2 (252.77) 14.3	2434.6 (367.52) 15.1	0.726 (0.690, 0.764)	<0.0001
AUC _{0-300min} (μmol/L* min) 平 均 值 (SD) CV (%)	396027.6 (44935.44) 11.3	443869.8 (46190.52) 10.4	0.890 (0.865, 0.915)	-----

表5：二級動力學終點：EAA_s之AUC_{0-420min}、C_{last}、及t_{max}

	測試品	參考品	幾何 LSM 之比率 評估之 <i>p</i> 值 (95% CI)	
AUC _{0-420min} 平 均 值 (SD) CV (%)	508855.6 (57172.36) 11.2	549374.1 (55167.22) 10.0	0.924 (0.900, 0.950)	-----
C _{300min} (μM) 平 均 值 (SD)	1064.6 (124.16)	995.8 (116.70)	1.074 (1.030-1.120)	0.0012
C _{420min} (μM) 平 均 值 (SD)	822.7 (119.92)	780.1 (88.16)	1.054 (1.010-1.100)	0.0158
t _{max} (min) 平 均 值 (SD)	62.2 (19.45)	65.5 (16.47)	-----	NS

表6：二級動力學終點：LNAA_s

	測試品	參考品	幾何 LSM 之比率 評估之 <i>p</i> 值 (95% CI)	
C _{max} (μM) 平均值(SD) CV (%)	1265.3 (175.15) 13.8	1872.4 (301.08) 16.1	0.677 (0.644, 0.713)	<0.0001
AUC _{0-300min} 平均值(SD) CV (%)	297480.6 (33837.62) 11.4	341853.2 (37142.16) 10.9	0.869 (0.846, 0.892)	-----
AUC _{0-420min} 平均值(SD) CV (%)	385042.3 (43215.11) 11.2	423787.3 (43934.14) 10.4	0.908 (0.885, 0.932)	-----
C _{300min} (μM) 平均值(SD)	830.6 (97.47)	776.9 (92.41)	1.074 (1.029-1.121)	0.0013
C _{420min} (μM) 平均值(SD)	628.3 (92.01)	595.1 (67.72)	1.055 (1.012-1.101)	0.0123
t _{max} (min) 平均值(SD)	65.9 (27.78)	67.0 (16.59)	-----	NS

表7：二級動力學終點：BCAA_s

	測試品	參考品	幾何 LSM 之比率 評估之 <i>p</i> 值 (95% CI)	
C _{max} (μM) 平 均 值 (SD) CV (%)	692.8 (106.48) 15.4	1201.1 (221.18) 18.4	0.579 (0.547, 0.612)	<0.0001
AUC _{0-300min} 平均值(SD) CV (%)	160355.2 (22144.57) 13.8	198816.3 (24494.06) 12.3	0.803 (0.780, 0.827)	----
AUC _{0-420min} 平 均 值 (SD) CV (%)	206603.5 (28352.92) 13.7	239573.9 (29549.71) 12.3	0.860 (0.836, 0.885)	----

C _{300min} (μM) 平 均 值 (SD)	458.4 (63.81)	402.9 (60.72)	1.144 (1.089-1.203)	<0.0001
C _{420min} (μM) 平 均 值 (SD)	316.1 (59.56)	281.5 (52.47)	1.126 (1.076-1.179)	<0.0001
t _{max} (min) 平 均 值 (SD)	60.6 (28.72)	65.5 (17.83)	-----	NS

表8：二級動力學終點：總胺基酸

	測試品	參考品	幾何 LSM 之比率 評估之 <i>p</i> 值 (95% CI)	
C _{max} (μM) 平 均 值 (SD) CV (%)	3566.5 (468.10) 13.1	4586.6 (575.72) 12.6	0.775 (0.737, 0.815)	<0.0001
AUC _{0-300min} 平 均 值 (SD) CV (%)	839146.2 (99093.97) 11.8	914613.4 (75479.35) 8.3	0.913 (0.885, 0.941)	----
AUC _{0-420min} 平 均 值 (SD) CV (%)	1106090.3 (129426.51) 11.7	1176026.8 (97284.78) 8.3	0.937 (0.909, 0.966)	----
C _{300min} (μM) 平 均 值 (SD)	2330.6 (284.99)	2260.8 (232.47)	1.034 (0.992-1.078)	NS
C _{420min} (μM) 平 均 值 (SD)	2084.5 (275.24)	2060.0 (206.75)	1.012 (0.970-1.057)	NS
t _{max} (min) 平 均 值 (SD)	63.8 (19.84)	67.5 (15.08)	-----	NS

表9：二級動力學終點：酪胺酸

	測試品	參考品	幾何 LSM 之比率 評估之 <i>p</i> 值 (95% CI)	
$C_{\max}$ (μM) 平 均 值 (SD) CV (%)	124.9 (32.70) 26.2	119.1 (33.15) 27.8	1.058 (0.969, 1.155)	NS
$AUC_{0-300\min}$ 平 均 值 (SD) CV (%)	29245.8 (6783.61) 23.2	27015.6 (6747.26) 25.0	1.094 (1.015, 1.178)	----
$AUC_{0-420\min}$ 平 均 值 (SD) CV (%)	37492.3 (8446.50) 22.5	35880.0 (8371.14) 23.3	1.052 (0.984, 1.125)	----
$C_{300\min}$ (μM) 平 均 值 (SD) $C_{420\min}$ (μM) 平 均 值 (SD)	83.0 (21.77) 55.2 (12.67)	88.2 (25.72) 60.7 (15.01)	0.95 (0.866-1.042) 0.917 (0.848-0.991)	NS 0.0291
$t_{\max}$ (min) 平 均 值 (SD)	113.6 (63.93)	182.7 (92.16)	-----	0.0036

表10：二級“安全性”終點：苯丙胺酸

	測試品	參考品	幾何 LSM 之比率 評估之 <i>p</i> 值 (95% CI)	
$C_{\min}$ (μM) 平 均 值 (SD) CV (%)	24.8 (8.73) 35.2	17.2 (6.54) 38	----	----

AUC _{0-300min} 平 均 值 (SD) CV (%)	10176.2 (2351.84) 23.1	8474.6 (1863.71) 22.0	1.203 (1.118, 1.294)	----
AUC _{0-420min} 平 均 值 (SD) CV (%)	13683.2 (3434.16) 25.1	11984.9 (2666.25) 22.2	1.143 (1.060, 1.232)	----
C _{150min} (μM) 平 均 值 (SD)	28.2 (8.74)	18.5 (6.99)	1.059 (0.950-1.180)	----
C _{300min} (μM) 平 均 值 (SD)	28.4 (10.02)	26.6 (7.00)	0.939 (0.863-1.022)	NS
C _{420min} (μM) 平 均 值 (SD)	31.0 (9.51)	32.7 (7.32)		NS

表11：二級“功效”終點：胰島素

	測試品	參考品	幾何 LSM 之比率 評估之 <i>p</i> 值 (95% CI)	
AUC _{0-300min} (mU/L* min) 平 均 值 (SD) CV (%)	2137.9 (1011.68) 47.3	2703.7 (1375.05) 50.9	0.785 (0.716-0.861)	----

表12：二級“功效”終點：葡萄糖

	測試品	參考品	幾何 LSM 之比率 評估之 <i>p</i> 值 (95% CI)	
AUC _{0-300min} (mmol/L* min) 平 均 值 (SD) CV (%)	1621.2 (91.49) 5.6	1609.4 (93.35) 5.8	1.005 (0.992-1.019)	----

表13：二級“功效”終點：BUN及尿素

	測試品	參考品	幾何 LSM 之比率 評估之 <i>p</i> 值 (95% CI)	
AUC _{0-300min} BUN (mmol/L* min) 平 均 值 (SD) CV (%)	1357.4 (201.24) 14.8	1572.9 (265.88) 16.9	0.868 (0.837-0.900)	-----
AUC _{0-300min} 尿素 (mU/L* min) 平 均 值 (SD) CV (%)	53207.1 (24902.23) 46.8	69467.5 (28999.71) 41.7	0.767 (0.684-0.860)	----

範例2. 定性-定量配方及人體PK試驗中使用之測試品相關
成分清單(範例1)

表14：人體PK試驗中使用之測試品成分完整清單

		成分	100 克最終產物中之克數
顆粒	經塗佈之顆粒	L-麩醯胺酸	15,0000
		L-白胺酸	8,6250
		L-離胺酸	5,2500
		L-天門冬胺酸	4,5000
		L-脯胺酸	4,5000
		L-異白胺酸	4,1250
		L-蘇胺酸	3,7500
		甘胺酸	3,7500
		L-纈胺酸	3,7500
		L-精胺酸	3,0000
		L-絲胺酸	2,5417
		L-丙胺酸	2,2500
		L-組胺酸	2,0967
		L-胱胺酸	1,5000
		L-色胺酸	1,5000
		L-甲硫胺酸	1,0417
		牛磺酸	0,2083
		L-肉鹼	0,0833
		褐藻酸鈉	0,0542
		乙基纖維素	6,9659
	未經塗佈之顆粒	L-酪胺酸	7,5000
		褐藻酸鈉	0,1923
		成分	100 克最終產物中之克數
額外之顆粒 (維生素、礦物質、及其他元素之來源)		磷酸氫鈣二水合物 E 341 (ii) (Ca 23,30% ; P 18,10%)	5,7480150
		麥芽糊精松流(pineflow)(樹薯粉)	4,6186617
		碳酸氫鉀 E 501 (ii)	3,2010243
		膽鹼酒石酸氫鹽	0,7814653
		氧化鎂 (PLV PESANTE E530)	0,5059514
		肌醇	0,2142875
		葡萄糖酸亞鐵 11,3 %	0,2054204

	維生素 C - L-抗壞血酸 E 300	0,1749908
	七水合硫酸鋅	0,0628298
	維生素 PP (B3) - 菸鹼醯胺 - 菸鹼酸	0,0348238
	維生素 E 醋酸鹽(α -生育酚當量 67%)液體	0,0261213
	六水合氯化鉻 1% 麥芽糊精	0,0235043
	鉬酸鈉 1%	0,0220681
	葡萄糖酸錳	0,0204082
	維生素 B5-泛酸鈣(泛酸 92,10%)	0,0151208
	葡萄糖酸銅(銅 14%)	0,0102083
	維生素 A 棕櫚酸鹽(視黃醇)	0,0056153
	維生素 B6 - 氫氯化吡哆醇	0,0040887
	維生素 B1 鹽酸鹽 - 噻胺	0,0032430
	維生素 B2 - 核黃素滴定 100%	0,0024592
	維生素 D3 - 膽鈣化醇 - 1,0 百萬 UI/g (2,5%)液體	0,0013000
	葉酸(戊醯谷胺酸)	0,0003467
	碘化鉀	0,0002945
	維生素 K1 - 菲莫甲二酮	0,0001300
	亞硒酸鈉	0,0001296
	維生素 H (B8) - 生物素	0,0000704
	維生素 B12 - 氰鈷胺	0,0000054

【0128】成分清單：L-麩醯胺酸、L-白胺酸、乙基纖維素、L-酪胺酸、L-離胺酸 醋酸鹽、磷酸氫鈣二水合物、L-天門冬胺酸、L-脯胺酸、L-異白胺酸、麥芽糊精、L-蘇胺酸、L-甘胺酸、L-纈胺酸、碳酸氫鉀、L-精胺酸、L-組胺酸、L-絲胺酸、L-丙胺酸、L-胱胺酸、L-色胺酸、L-甲硫胺酸、膽鹼酒石酸氫鹽、氧化鎂、褐藻酸鈉、肌醇、L-牛磺酸、葡萄糖酸亞鐵、L-抗壞血酸 - 維生素、L-肉鹼、七水合硫酸鋅、維生素PP (B3) - 菸鹼醯胺 - 菸鹼酸、維生素E醋酸鹽、六水合氯化鉻、鉬酸鈉、

葡萄糖酸錳、維生素B5 - 泛酸鈣、葡萄糖酸銅、維生素A
 棕櫚酸鹽(棕櫚酸視黃酯)、維生素B6、氫氯化吡哆醇、
 維生素B1 鹽酸鹽(噻胺)、維生素B2、維生素D3 - 膽鈣化
 醇、葉酸、碘化鉀、維生素K1 - 菲莫甲二酮、亞硒酸
 鈉、維生素H (B8) - 生物素、維生素B12 - 氰鈷胺。

範例3. 人體PK試驗中溶離測試使用的測試品與參考品

總體溶離特性

【0129】總體溶離法之目的在於，定量各時間點之胺
 基酸溶解總量。所得釋出百分比代表所有溶解之胺基酸總
 和。

分析條件

【0130】溶離培養基：培養基pH 1.2 ± 0.1 (0.1N氫
 氯酸：8.3 mL/L)

裝置：槳(裝置2，USP <711>)；50 rpm，
 在開始時輕輕混合

溫度： $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$

培養基體積：500 mL

樣本：2.0 g之胺基酸

【0131】在各時間點皆有自身之溶離容器。在所述之
 取樣時間下，將樣本過濾；剩餘之粉末與濾液在 50°C 下之
 真空烘箱中乾燥 ± 4 小時，直到恆重。將樣本稱重，並計算
 未溶解之胺基酸百分比。圖13與14分別繪出參考品與測試
 品之總體溶離測試結果。

溶離特性：單一胺基酸

【0132】單一胺基酸溶離法之目的在於，定量各胺基酸在指定時間點的溶解量。

分析條件

【0133】溶離培養基：培養基pH 1.2 ± 0.1 (0.1N氫氯酸：8.3 mL/L)

裝置：槳(裝置2，USP <711>)；50 rpm，
在開始時輕輕混合

溫度： $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$

培養基體積：500 mL

樣本：2.0 g之胺基酸

【0134】從溶離培養基中收集等分試樣，並利用配備螢光檢測器之高效能液相層析儀(HPLC)進行分析，但肉鹼除外，其以耦接質譜儀之液相層析儀(LC/MS)分析。

【0135】藉由評估溶離培養基中各胺基酸之濃度，計算釋出特性。圖15與16分別繪出參考品與測試品之個別胺基酸溶離測試結果。

範例4. 以經改良之釋出技術配製之胺基酸的長期投予效果

【0136】本研究在二個連續的體內階段中進行。從第1天到第15天(共16天)，健康的7/8週大Wistar大鼠每日胃管餵食兩次，所涵蓋之總蛋白質需求量為每公斤體重2.5克(以50g/Kg體重需要5%蛋白質的維持飲食計算)。各胃管餵食組成為：1.694 g/Kg體重之測試配方或安慰劑配方、0.35 mg/Kg體重之游離苯丙胺酸、5%葡萄糖、5%澱

粉、及礦物質補充劑。除了胃管餵食以外，各組亦餵食飼料，包括大鼠正常飲食的所有營養，但氮源除外。除了每次胃管餵食前後二個小時以外，可隨意餵食飼料。

【0137】用於比較之組別為：

- 測試配方(以經改良之釋出技術配製之胺基酸)：

成分	100 克中之克數
L-麩醯胺酸	17,7899
L-白胺酸	10,2292
L-離胺酸	6,2084
L-天門冬胺酸	5,3370
L-脯胺酸	5,3370
L-異白胺酸	4,8922
L-蘇胺酸	4,4475
甘胺酸	4,4475
L-纈胺酸	4,4475
L-精胺酸	3,5580
L-組胺酸	2,4866
L-絲胺酸	3,0144
L-丙胺酸	2,6685
L-胱胺酸	1,7790
L-色胺酸	1,7790
L-甲硫胺酸	1,2354
牛磺酸	0,2471
L-肉鹼	0,0988
L-酪胺酸	8,8950
褐藻酸鈉	0,2922
乙基纖維素	8,2600

- 安慰劑配方(未採用經改良之釋出技術之測試配方的相同定性-定量組成物)

處理對肌力的影響

【0138】以標準GRIP儀測定動物於測試配方與安慰

劑配方處理後之肌力。將強度指數計算成“GRIP 值/體重”，且觀察到測試組在處理15天後，相對於基線有明顯增加。安慰劑組未觀察到相同結果。結果報導在下表與圖17中。

表15. 未配對T檢定

測試配方與基線	0.0092
安慰劑配方與基線	ns

【0139】在結束處理時，觀察到相對於T0，每隻動物的力量平均百分比在測試組中增加約30%，而在安慰劑組中增加約13%。

西方墨點法分析

【0140】在處理15天之後，利用泛素介導之蛋白質水解途徑，包括骨骼肌活體組織切片之MAFbx/Atrogin-1與線粒體BNIP3L，之西方墨點法，直接研究測試配方減緩蛋白質降解(蛋白質水解)之能力。在相同肌肉樣本中測定蛋白質合成。利用特異性抗體之免疫墨點分析法，研究參與蛋白質合成之雷帕黴素機制標靶蛋白(mTOR)途徑，其主要由白胺酸及肌肉生長抑制素(myostatin)(調節肌肉生長的蛋白質)誘導。

【0141】Nix (亦稱作Bnip3L)與細胞凋亡和線粒體吞噬(mitophagy)有關。彼等細胞質蛋白易位至線粒體，形成同型二聚體且破壞線粒體膜電位。在骨骼肌中，短暫過度表現Nix所造成的線粒體功能障礙，驅動自噬並引起肌肉萎縮。

【0142】利用西方墨點法之測定，投予測試配方後的股二頭肌Nix表現，明顯低於投予安慰劑後的表現。請見圖18 (未配對 T 檢定， $p=0,0239$)。在外側股肌中亦可觀察到相同趨勢。依據彼等結果可得出結論，由於測試配方之延長釋出特性，可防止肌肉蛋白質水解。

【0143】在整個申請案中引用多個出版品。彼等出版品內容之揭示，在此併入本申請案，以便更全面地描述本發明所屬之技術領域。本領域技術人員顯而易見的是，在不悖離本發明範疇或精神之情況下，可對本發明進行各種改良及變造。經由考慮本文所公開之本發明說明書與實踐，本發明之其他實施例對本領域技術人員而言將顯而易見。本發明之說明書及範例僅具示例性，其真實範疇與精神將如所附申請專利範圍之揭示。

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種治療或預防利用口服胺基酸補充限制蛋白質飲食(restricted protein diet)之受試者中胺基酸濃度升高的方法，其包含投予該受試者一治療上有效量之經改良之釋出胺基酸配方，從而延長該口服胺基酸之釋出且利用該胺基酸模擬天然蛋白質之代謝。

【第2項】 一種治療或預防利用口服胺基酸補充限制蛋白質飲食之受試者中苯丙胺酸濃度升高或起伏的方法，其包含投予該受試者一治療上有效量之經改良之釋出胺基酸配方，從而延長該口服胺基酸之釋出且利用該胺基酸模擬天然蛋白質之代謝。

【第3項】 一種治療或預防利用口服胺基酸補充限制蛋白質飲食之受試者中表現為體重或肌肉減少或血液尿素氮(BUN)或尿素濃度升高之肌肉蛋白質水解的方法，其包含投予該受試者一治療上有效量之經改良之釋出胺基酸配方，從而延長該口服胺基酸之釋出且利用該胺基酸模擬天然蛋白質之代謝。

【第4項】 一種治療或預防利用口服胺基酸補充限制蛋白質飲食之受試者中升高之BUN或尿素濃度的方法，其包含投予該受試者一治療上有效量之經改良之釋出胺基酸配方，從而延長該口服胺基酸之釋出且利用該胺基酸模擬天然蛋白質之代謝。

【第5項】 一種在利用口服胺基酸補充限制蛋白質飲食之受試者中穩定葡萄糖水平與減少胰島素水平的方法，

其包含投予該受試者一治療上有效量之經改良之釋出胺基酸配方，從而延長該口服胺基酸之釋出且利用該胺基酸模擬天然蛋白質之代謝。

【第6項】 一種在利用口服胺基酸補充限制蛋白質飲食之受試者中穩定酪胺酸吸收的方法，其包含投予該受試者一治療上有效量之胺基酸配方的配方，其包含未經一改良之釋出塗層塗佈之酪胺酸與海藻酸或其藥學上可接受鹽類之粒化顆粒。

【第7項】 一種在利用口服胺基酸補充限制蛋白質飲食之受試者中正常化一或多個選自於血漿胰島素、血漿葡萄糖、血液尿素氮、尿液尿素氮、及血漿苯丙胺酸之代謝標記的方法，其包含投予該受試者一治療上有效量之經改良之釋出胺基酸配方，從而延長該口服胺基酸之釋出且利用該胺基酸模擬天然蛋白質之代謝。

【第8項】 如請求項2之方法，其中該苯丙胺酸濃度升高表現出智力障礙、焦慮、抑鬱、執行功能缺陷、認知缺陷、智商降低、癲癇發作、發育遲緩、行為問題、精神障礙、情緒不穩定、注意力不集中、震顫、信息處理延遲、記憶力減退、身體蛋白質不足、身高不足、骨質流失、肌肉無力、步伐障礙、精力下降、或嗜睡。

【第9項】 如請求項1之方法，其中該胺基酸濃度升高表現出體重或肌肉減少或BUN或尿素濃度升高。

【第10項】 如請求項1之方法，其中該胺基酸濃度升高在該受試者中表現出葡萄糖水平不穩定或胰島素水平升

高。

【第11項】如前述請求項中任一項之方法，其中該受試者患有代謝失調，其係選自於由苯酮尿症、酪胺酸血症、白胺酸症(leucinosis)、甲基丙二酸血症(methylmalonic acidemia)、高胱胺酸尿症、高甘胺酸血症(hyperglycinemia)、異戊酸血症、丙酸血症(propionic acidemia)、及麩胺酸血症(glutamic acidemia)組成之群組。

【第12項】如前述請求項中任一項之方法，其中該受試者患有慢性腎臟疾病、肝臟疾病、糖尿病、心血管疾病、肌少症(sarcopenia)、惡病質、低血漿白蛋白($>3.5 \text{ g/L}^{-1}$)、正從神經外科手術中康復、需要增加肌肉質量以從事體育活動、或從事另一需要補充胺基酸之活動。

【第13項】如前述請求項中任一項之方法，其中該受試者患有典型苯酮尿症(PKU)，其定義為苯丙胺酸濃度大於1200微莫耳/L (20 mg/dL)，且該經改良之釋出胺基酸配方缺乏苯丙胺酸。

【第14項】如前述請求項中任一項之方法，其中該受試者患有輕度PKU，其定義為苯丙胺酸濃度600至1200微莫耳/L (10至20 mg/dL)，且該經改良之釋出胺基酸配方缺乏苯丙胺酸。

【第15項】如前述請求項中任一項之方法，其中該受試者患有輕度高苯丙胺酸血症，其定義為苯丙胺酸濃度300至600微莫耳/L (5至10 mg/dL)，且該經改良之釋出胺

基酸配方缺乏苯丙胺酸。

【第16項】如前述請求項中任一項之方法，其中含有2 g之經改良之釋出胺基酸之該配方在30分鐘之溶離測試中釋出不超過70%之該經改良之釋出胺基酸，該溶離測試係利用<711> USP 39 NF 34，槳式裝置，在37°C下，450或500 mL之0.1 N氫氯酸(pH 1.2)中，以槳速度50 rpm進行。

【第17項】如前述請求項中任一項之方法，其中該胺基酸配方係經改良以在人體中產生總胺基酸、必需胺基酸、大型中性胺基酸、或支鏈胺基酸之最大血漿濃度，其小於利用一等效立即釋出胺基酸配方產生之最大血漿濃度的80%、75%、或70%。

【第18項】如前述請求項中任一項之方法，其中該胺基酸配方係經改良以在人體中產生總胺基酸、必需胺基酸、大型中性胺基酸、或支鏈胺基酸之胺基酸曲線下面積(AUC)，其大於利用一等效立即釋出胺基酸配方產生之AUC的80%、85%、或90%。

【第19項】如前述請求項中任一項之方法，其中作為胺基酸，該胺基酸配方包含0.47至0.97重量份之L-丙胺酸、0.66至1.26重量份之L-精胺酸、1.04至1.84重量份之L-天門冬胺酸、0.0.28至0.68重量份之L-胱胺酸、4.1至5.6重量份之L-麩醯胺酸、0.9至1.5重量份之L-甘胺酸、0.5至0.85重量份之L-組胺酸、1.0至1.65重量份之L-異白胺酸、2.25至3.25重量份之L-白胺酸、1.45至2.0重量份之

L-離胺酸、0.23至0.43重量份之L-甲硫胺酸、0.0000重量份之L-苯丙胺酸、1.2至1.8重量份之L-脯胺酸、0.6至1.1重量份之L-絲胺酸、0.9至1.6重量份之L-蘇胺酸、0.35至0.65重量份之L-色胺酸、2.0至3.0重量份之L-酪胺酸、及0.9至1.6重量份之L-纈胺酸。

【第20項】如前述請求項中任一項之方法，其中該胺基酸配方包含0.7200重量份之L-丙胺酸、0.9600重量份之L-精胺酸、1.4400重量份之L-天門冬胺酸、0.4800重量份之L-胱胺酸、4.8000重量份之L-麩醯胺酸、1.2000重量份之L-甘胺酸、0.6710重量份之L-組胺酸、1.3200重量份之L-異白胺酸、2.7600重量份之L-白胺酸、1.6800重量份之L-離胺酸、0.3334重量份之L-甲硫胺酸、1.4400重量份之L-脯胺酸、0.8134重量份之L-絲胺酸、1.2000重量份之L-蘇胺酸、0.4800重量份之L-色胺酸、2.400重量份之L-酪胺酸、及1.2000重量份之L-纈胺酸。

【第21項】如前述請求項中任一項之方法，其中作為胺基酸，該胺基酸配方包含0.7200 g之L-丙胺酸、0.9600 g之L-精胺酸、1.4400 g之L-天門冬胺酸、0.4800 g之L-胱胺酸、4.8000 g之L-麩醯胺酸、1.2000 g之L-甘胺酸、0.6710 g之L-組胺酸、1.3200 g之L-異白胺酸、2.7600 g之L-白胺酸、1.6800 g之L-離胺酸、0.3334 g之L-甲硫胺酸、0.0000 g之L-苯丙胺酸、1.4400 g之L-脯胺酸、0.8134 g之L-絲胺酸、1.2000 g之L-蘇胺酸、0.4800 g之L-色胺酸、2.400 g之L-酪胺酸、及1.2000 g之L-纈胺酸，產生：

- a) 實質上如圖6所示之胺基酸藥物動力學特性；及/或
- b) 胺基酸 C_{max} 小於4400、4300、4200、4100、4000、3900、3800、3700、或3600 μM 。

【第22項】如前述請求項中任一項之方法，其中作為必需胺基酸，該胺基酸配方包含0.66至1.26重量份之L-精胺酸、0.5至0.85重量份之L-組胺酸、1.0至1.65重量份之L-異白胺酸、2.25至3.25重量份之L-白胺酸、1.45至2.0重量份之L-離胺酸、0.23至0.43重量份之L-甲硫胺酸、0.9至1.6重量份之L-蘇胺酸、0.35至0.65重量份之L-色胺酸、2.0至3.0重量份之L-酪胺酸、及0.9至1.6重量份之L-纈胺酸。

【第23項】如前述請求項中任一項之方法，其中作為必需胺基酸，該胺基酸配方包含0.6710重量份之L-組胺酸、1.3200重量份之L-異白胺酸、2.7600重量份之L-白胺酸、1.6800重量份之L-離胺酸、0.3334重量份之L-甲硫胺酸、1.2000重量份之L-蘇胺酸、0.4800重量份之L-色胺酸、1.2000重量份之L-纈胺酸、0.9600重量份之L-精胺酸、及2.400重量份之L-酪胺酸。

【第24項】如前述請求項中任一項之方法，其中作為必需胺基酸，配方包含0.6710 g之L-組胺酸、1.3200 g之L-異白胺酸、2.7600 g之L-白胺酸、1.6800 g之L-離胺酸、0.3334 g之L-甲硫胺酸、1.2000 g之L-蘇胺酸、0.4800 g之L-色胺酸、1.2000 g之L-纈胺酸、0.9600 g之L-精胺酸、及2.400 g之L-酪胺酸，產生：

- a) 實質上如圖2所示之必需胺基酸藥物動力學特性；
及/或
- b) 必需胺基酸 $C_{\max}$ 小於2300、2200、2100、2000、
1900、或1800 μM 。

【第25項】如前述請求項中任一項之方法，其中作為大型中性胺基酸，該配方包含0.5至0.85重量份之L-組胺酸、1.0至1.65重量份之L-異白胺酸、2.25至3.25重量份之L-白胺酸、0.23至0.43重量份之L-甲硫胺酸、0.9至1.6重量份之L-蘇胺酸、0.35至0.65重量份之L-色胺酸、2.0至3.0重量份之L-酪胺酸、及0.9至1.6重量份之L-纈胺酸。

【第26項】如前述請求項中任一項之方法，其中作為大型中性胺基酸，該配方包含0.6710重量份之L-組胺酸、1.3200重量份之L-異白胺酸、2.7600重量份之L-白胺酸、0.3334重量份之L-甲硫胺酸、1.200重量份之L-蘇胺酸、0.4800重量份之L-色胺酸、1.200重量份之L-纈胺酸、及2.400重量份之L-酪胺酸。

【第27項】如前述請求項中任一項之方法，其中作為大型中性胺基酸，配方包含0.6710 g之L-組胺酸、1.3200 g之L-異白胺酸、2.7600 g之L-白胺酸、0.3334 g之L-甲硫胺酸、1.200 g之L-蘇胺酸、0.4800 g之L-色胺酸、1.200 g之L-纈胺酸、及2.400 g之L-酪胺酸，產生：

- a) 實質上如圖4所示之大型中性胺基酸藥物動力學特性；及/或
- b) 大型中性胺基酸 $C_{\max}$ 小於1700、1600、1500、

1400、或1300 μM 。

【第28項】如前述請求項中任一項之方法，其中作為支鏈胺基酸，該胺基酸配方包含1.0至1.65重量份之L-異白胺酸、2.25至3.25重量份之L-白胺酸、及0.9至1.6重量份之L-纈胺酸。

【第29項】如前述請求項中任一項之方法，其中作為支鏈胺基酸，該胺基酸配方包含1.200重量份之L-纈胺酸、2.7600重量份之L-白胺酸、及1.3200重量份之L-異白胺酸。

【第30項】如前述請求項中任一項之方法，其中作為支鏈胺基酸，配方包含1.200 g之L-纈胺酸、2.7600 g之L-白胺酸、及1.3200 g之L-異白胺酸，產生：

- a) 實質上如圖5所示之支鏈胺基酸藥物動力學特性；
及/或
- b) 支鏈胺基酸 C_{max} 小於1100、1000、900、800、或700 μM 。

【第31項】如前述請求項中任一項之方法，其中該治療上有效量包含0.8至1.35 g/kg/日之經改良之釋出胺基酸。

【第32項】如前述請求項中任一項之方法，其中該配方包含選自於L-丙胺酸、L-精胺酸、L-天門冬胺酸、L-胱胺酸、L-麩醯胺酸、L-甘胺酸、L-組胺酸、L-異白胺酸、L-白胺酸、L-離胺酸、L-甲硫胺酸、L-脯胺酸、L-絲胺酸、L-蘇胺酸、L-色胺酸、L-酪胺酸、及L-纈胺酸之胺基酸之

一者、全部、或任一組合。

【第33項】如前述請求項中任一項之方法，其中該配方包含選自於L-組胺酸、L-異白胺酸、L-白胺酸、L-離胺酸、L-甲硫胺酸、L-蘇胺酸、L-色胺酸、L-纈胺酸、L-精胺酸、及L-酪胺酸之必需胺基酸之一者、全部、或任一組合。

【第34項】如前述請求項中任一項之方法，其中該配方包含選自於L-異白胺酸、L-白胺酸、L-甲硫胺酸、L-蘇胺酸、L-色胺酸、L-纈胺酸、L-酪胺酸、及L-組胺酸之大型中性胺基酸之一者、全部、或任一組合。

【第35項】如前述請求項中任一項之方法，其中該配方包含選自於L-纈胺酸、L-白胺酸、及L-異白胺酸之支鏈胺基酸之一者、全部、或任一組合。

【第36項】如前述請求項中任一項之配方，其中該經改良之釋出胺基酸為，以胺基酸之重量為基準，利用5 wt%至25 wt%之一或多個釋出改良賦形劑塗佈之顆粒，其中該顆粒包含複數個經改良之釋出胺基酸。

【第37項】如前述請求項中任一項之方法，其中該經改良之釋出胺基酸存在於顆粒中，該顆粒包含一黏合劑，其選自於聚乙烯氫吡咯酮(polyvinyl pyrrolidone)、澱粉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素、蔗糖溶液、葡萄糖溶液(dextrose solution)、瓜爾膠、黃原膠、阿拉伯膠、西黃蓍膠、刺槐豆膠、及褐藻酸鈉或海藻酸鹽。

【第38項】如前述請求項中任一項之方法，其中該經改良之釋出胺基酸存在於顆粒中，該顆粒包含一黏合劑，其選自於褐藻酸鈉或海藻酸之鹽類。

【第39項】如前述請求項中任一項之方法，其中該經改良之釋出胺基酸存在於顆粒中，該顆粒包含一經改良之釋出塗層，其包含乙基纖維素、甘油二山嶺酸酯(glyceryl dibehenate)、醋酸纖維素、醋酸乙烯酯/氯乙烯共聚物(vinyl acetate/vinyl chloride copolymers)、丙烯酸酯/丙烯酸甲酯共聚物(acrylate/methacrylate copolymers)、聚氧化乙烯、羥丙基甲基纖維素、鹿角菜膠、海藻酸及其鹽類、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、加拉亞膠、阿拉伯膠、西黃蓍膠、刺槐豆膠、瓜爾膠、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、蜂蠟、棕櫚蠟、鯨臘醇、氫化植物油、硬脂醇、丙烯酸共聚物、褐藻酸鈉、鹿角菜膠、海藻酸、果膠、羧甲基纖維素鈉、或其組合。

【第40項】如前述請求項中任一項之方法，其中該經改良之釋出胺基酸存在於顆粒中，該顆粒包含一經改良之釋出塗層，其包含乙基纖維素或乙基纖維素與二甘油二山嶺酸酯(diglyceryl dibehenate)之組合。

【第41項】如前述請求項中任一項之方法，其中該經改良之釋出胺基酸存在於顆粒中，該顆粒包含：

- a) 一黏合劑，其選自於褐藻酸鈉或海藻酸之鹽類；以及
- b) 一經改良之釋出塗層，其包含乙基纖維素或乙基纖維素

維素與二甘油二山嶺酸酯之組合。

【第42項】如前述請求項中任一項之方法，其中該配方更包含未經一改良之釋出塗層塗佈之酪胺酸。

【第43項】如前述請求項中任一項之方法，其中該配方更包含一或多個額外之成分，其係選自於由下列所組成之群組：

- a) 維生素、礦物質、及碳水化合物；或者
- b) 膽鹼、肌醇、維生素A、維生素D、維生素E、維生素K、維生素C、噻胺、核黃素、菸鹼酸、維生素B6、葉酸鹽、維生素B12、生物素、泛酸、鉀、鈣、鎂、鐵、鋅、銅，錳、硒、鉻、鋁、碘、鈉、硫、磷、二十二碳六烯酸、二十碳五烯酸、花生四烯酸、及葉黃素、以及其鹽類、螯合物、酯類、及其他衍生物。

【第44項】如前述請求項中任一項之方法，其中該配方更包含：

- a) 一增積劑，其選自於乳糖、蔗糖、葡萄糖(dextrose)、山梨糖醇、果糖、及纖維素粉末；
- b) 一崩散劑，其選自於微晶纖維素、澱粉、交聯聚維酮、羧甲基澱粉鈉(sodium starch glycolate)、及交聯聚甲基纖維素鈉(crosscarmellose sodium)；
- c) 一助滑劑或潤滑劑，其選自於滑石、玉米澱粉、二氧化矽、十二烷基硫酸鈉、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鈉、硬脂酸、硬脂富馬酸鈉、氫化棉籽油、

滑石、蠟、鯨臘醇、硬脂酸甘油酯、棕櫚酸甘油酯、甘油山嶮酸酯(glyceryl behenate)、氫化植物油、及硬脂醇；

d) 一掩味劑，其選自於纖維素羥丙基醚類(HPC)；低取代之羥丙基醚類(L-HPC)；纖維素羥丙基甲基醚類(HPMC)；甲基纖維素聚合物類；乙基纖維素類(EC)及其混合物；聚乙烯醇(PVA)；羥基乙基纖維素類；羧甲基纖維素類與羧甲基纖維素類(CMC)之鹽類；聚乙烯醇與聚乙二醇共聚物；單甘油酯類、三甘油酯類、聚乙二醇類、改性之食品澱粉、丙烯酸聚合物及丙烯酸聚合物與纖維素醚類之混合物；醋酸纖維素苯二甲酸酯(cellulose acetate phthalate)；隔片(sepifilms)，如HPMC與硬脂酸之混合物、環糊精類、及其混合物；以及

e) 一調味劑，其選自於阿拉伯膠糖漿、乙醯磺胺酸鉀(acesulfame K)、阿力甜(alitame)、茴香、蘋果、阿斯巴甜、香蕉、巴伐利亞甜點(Bavarian cream)、漿果、黑醋栗、白脫硬糖、檸檬酸鈣、樟腦、焦糖、櫻桃、櫻桃鮮乳油、巧克力、肉桂、泡泡糖、柑橘、柑橘潘趣(citrus punch)、柑橘鮮乳油、棉花糖、可可、可樂茶素(colas)、涼櫻桃(cool cherry)、涼柑橘(cool citrus)、賽克拉美(cyclamate)、環磺酸(cyclamate)、葡萄糖(dextrose)、桉葉、丁香酚、果糖、果汁潘趣、薑、甘草酸酯(glycyrrhetinate)、

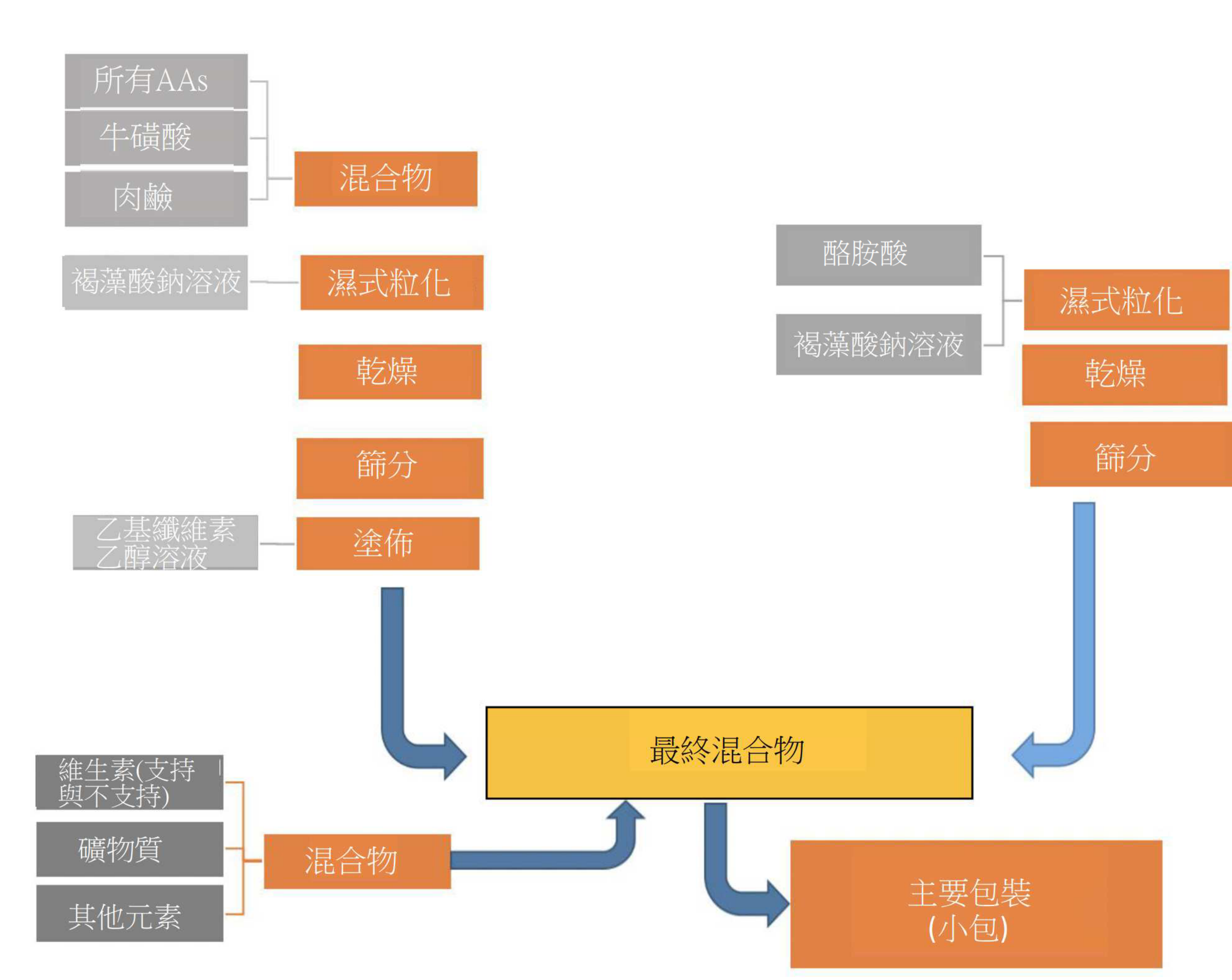
甘草屬(甘草)糖漿、葡萄、葡萄柚、蜂蜜、益壽糖(isomalt)、檸檬、萊姆橙、檸檬鮮乳油、甘草酸單銨鹽(monoammonium glyrrhizinate)、麥芽酚(maltol)、甘露醇、楓(maple)、藥蜀葵(marshmallow)、薄荷醇、薄荷乳白、混合漿果、新橙皮苷 DC (neohesperidine DC)、紐甜(neotame)、橙、梨、桃、薄荷、薄荷鮮乳油、覆盆子、生啤酒、蘭姆酒、糖精、黃樟素、山梨醇、綠薄荷、綠薄荷鮮乳油、草莓、草莓鮮乳油、甜菊、蔗糖素、蔗糖、糖精鈉、糖精、阿斯巴甜、紐甜、乙醯磺胺酸鉀(acesulfame potassium)、甘露醇、大林(talin)、木糖醇、蔗糖素、山梨醇、瑞士鮮乳油、塔格糖、紅橘、索馬甜、什錦水果糖(tutti frutti)、香草、胡桃、西瓜、野生櫻桃、冬青、木糖醇、或其組合。

【第45項】如前述請求項中任一項之方法，其中該配方為片劑、丸劑、軟或硬明膠膠囊劑、粉末、顆粒、微球、口含片、小袋包裝之粉末或顆粒或微球、酏劑、懸浮劑、乳劑、咀嚼片、或糖漿之形式。

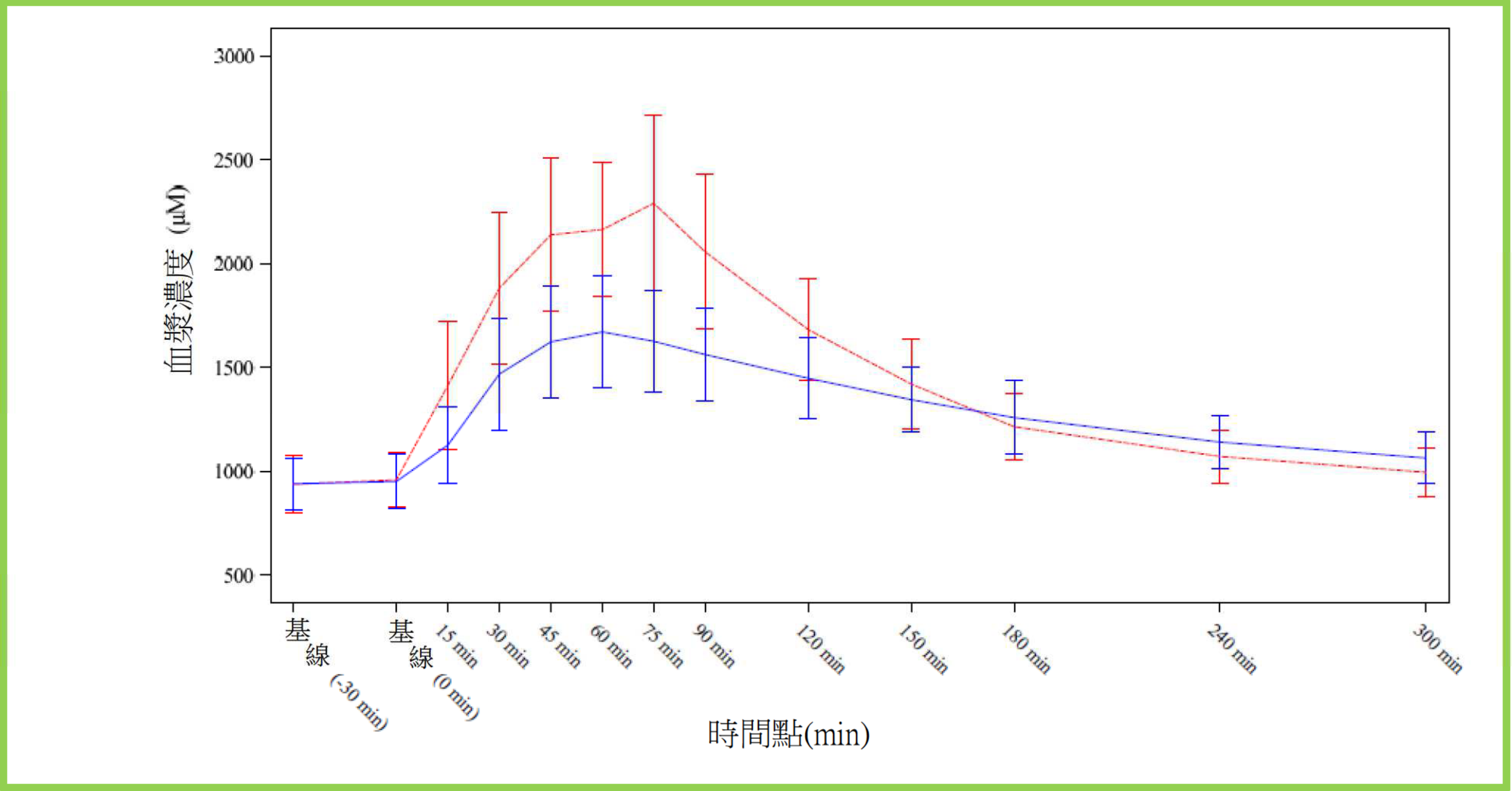
【第46項】一種胺基酸配方，其包含未經一改良之釋出塗層塗佈之酪胺酸與海藻酸或其藥學上可接受鹽類之粒化顆粒。

【發明圖式】

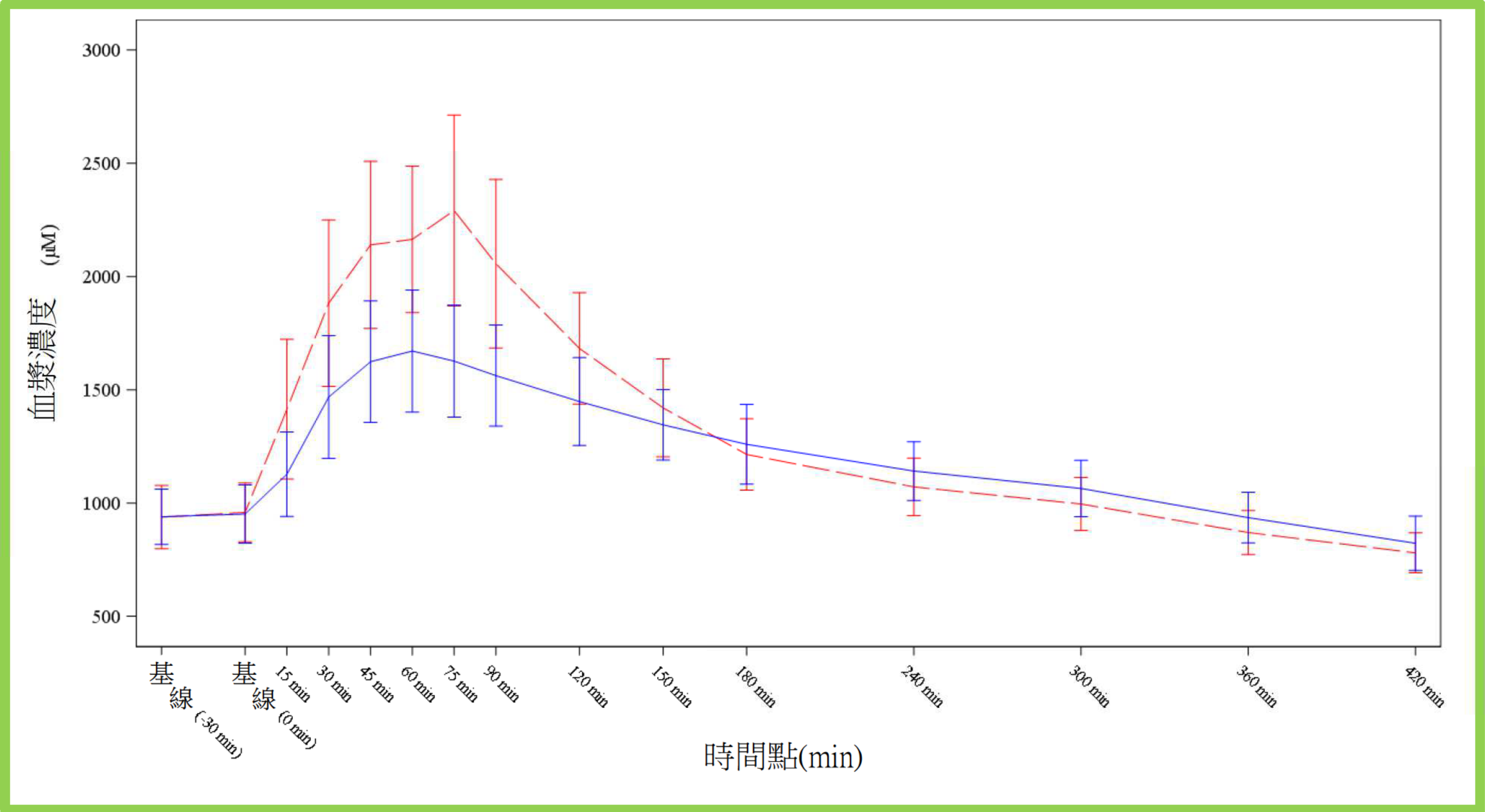
製造過程流程圖



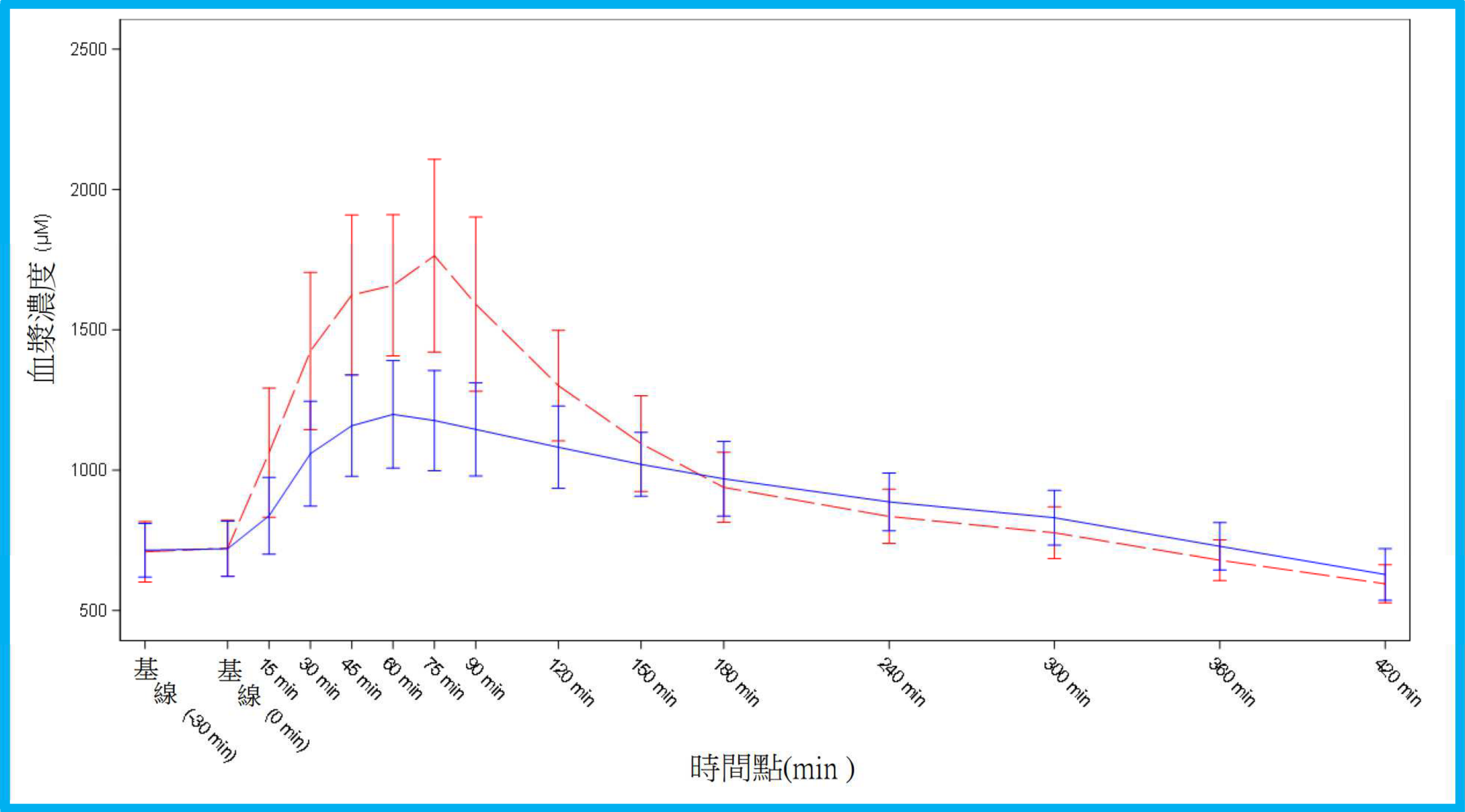
【圖1】：測試品之製造流程圖



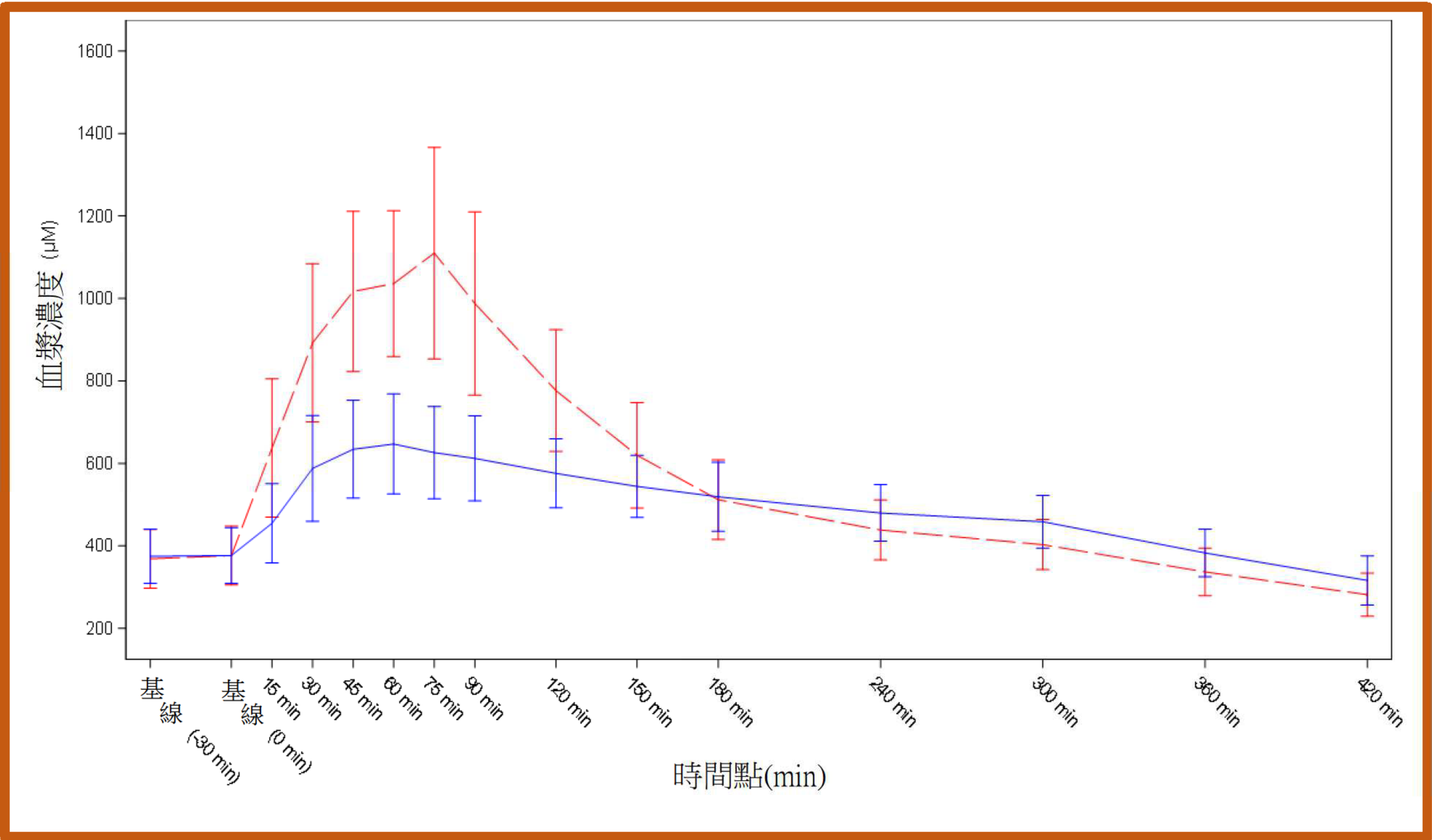
【圖2】：在5小時(300min)期間必需AAs的平均血漿濃度-時間曲線



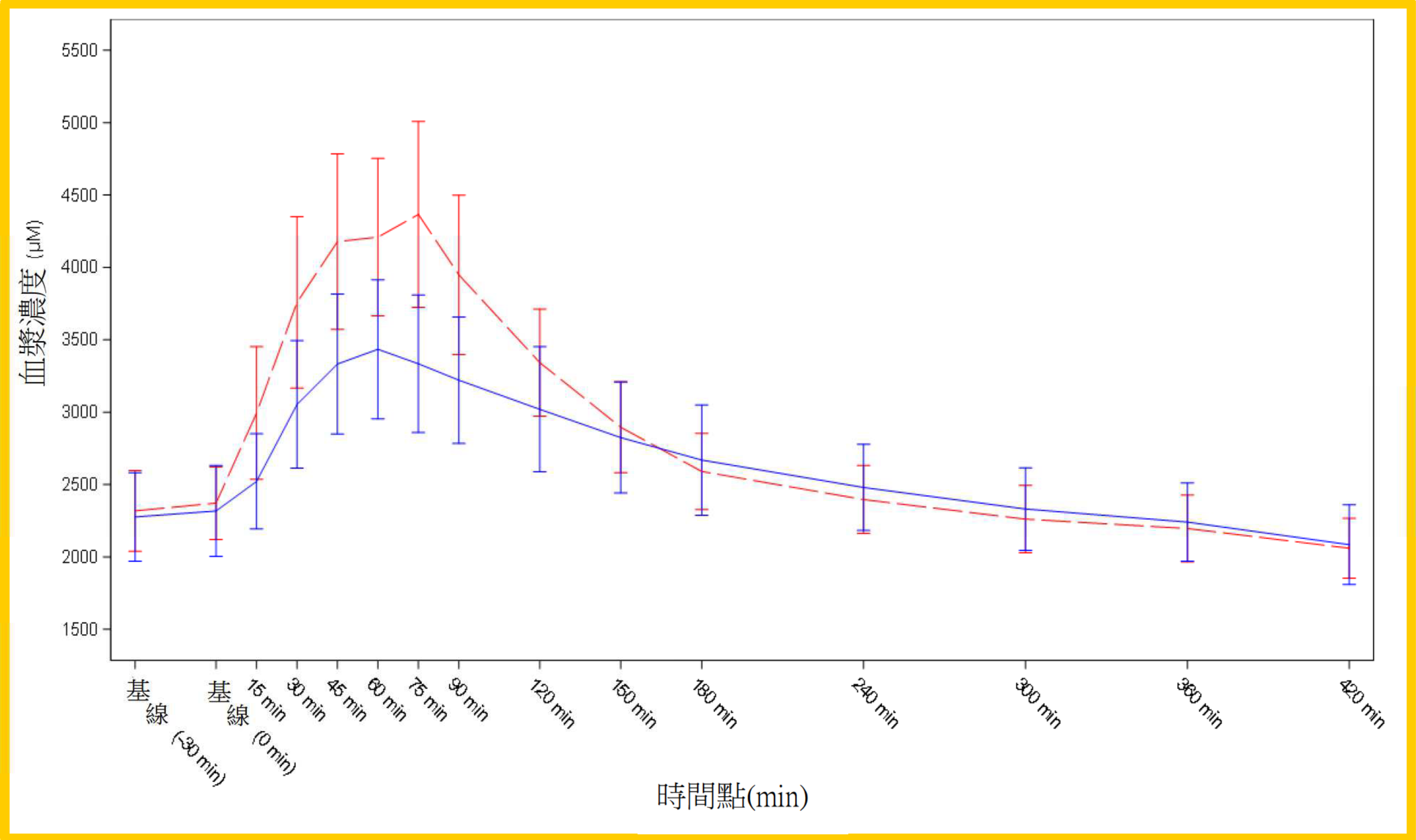
【圖3】：在7小時(420min)期間必需AAs的平均血漿濃度-時間曲線



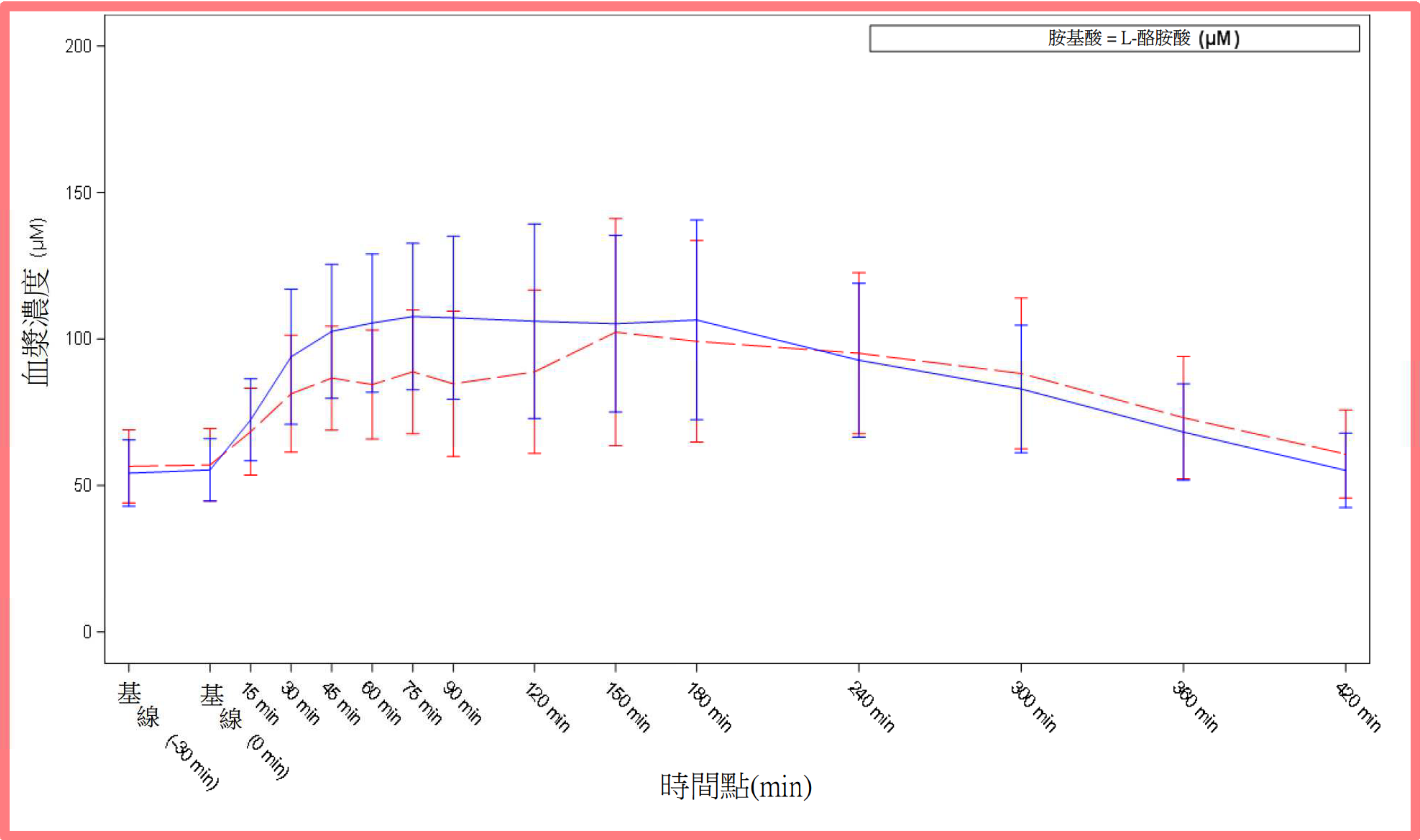
【圖4】：在7小時(420min)期間大型中性AAs的平均血漿濃度-時間曲線



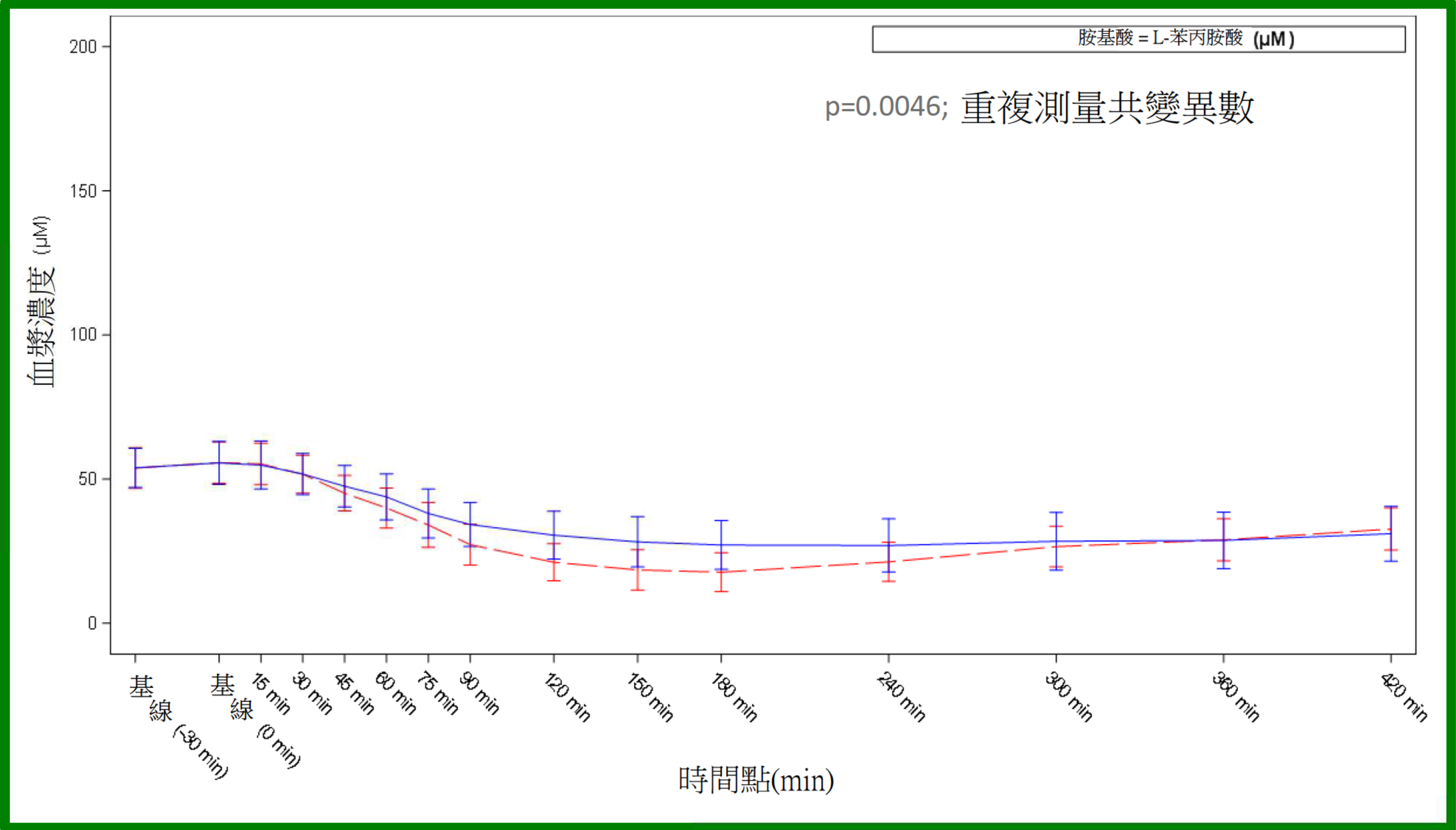
【圖5】：在7小時(420min)期間支鏈AAs的平均血漿濃度-時間曲線



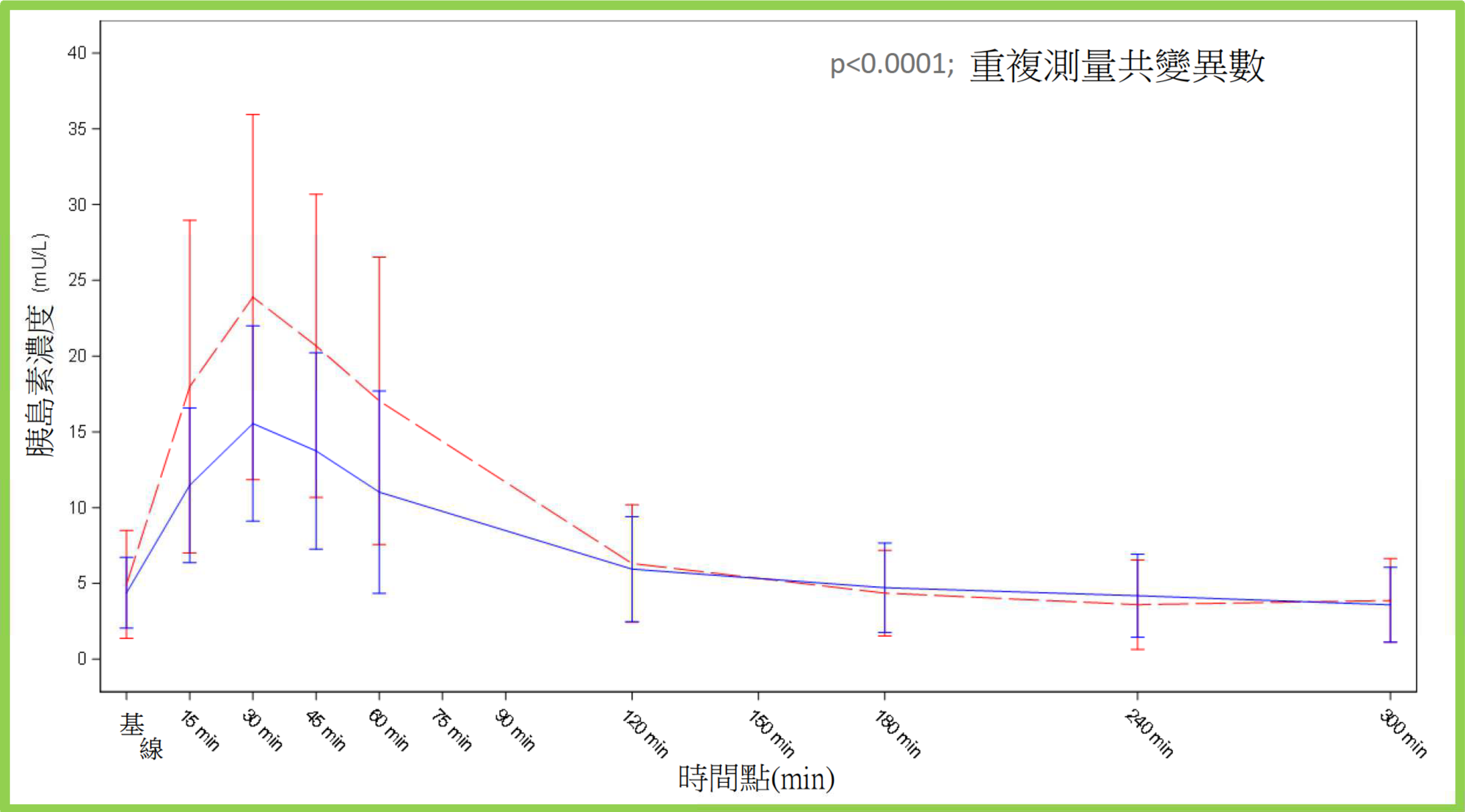
【圖6】：在7小時(420min)期間總AAs的平均血漿濃度-時間曲線



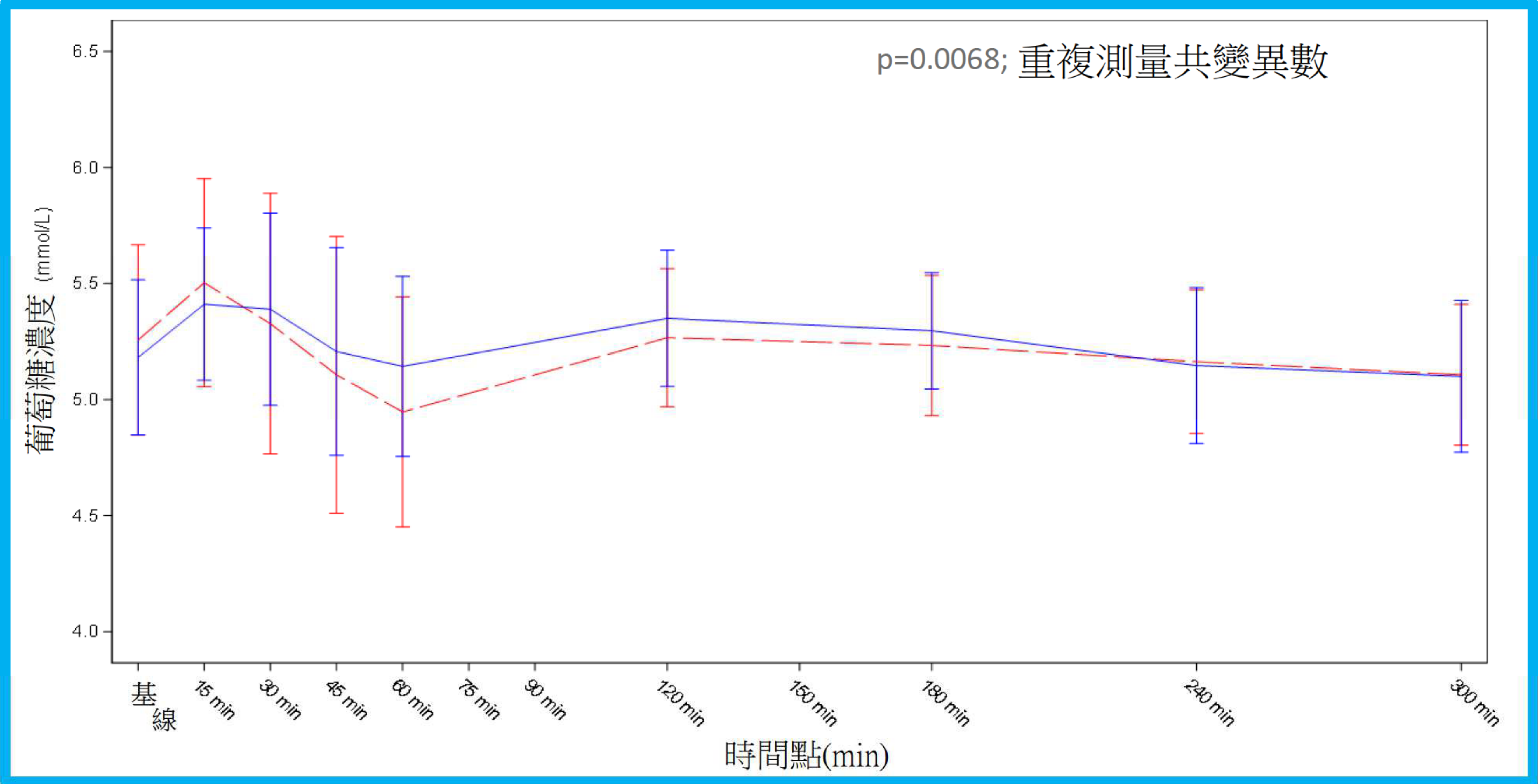
【圖7】：在7小時(420min)期間酪胺酸的平均血漿濃度-時間曲線



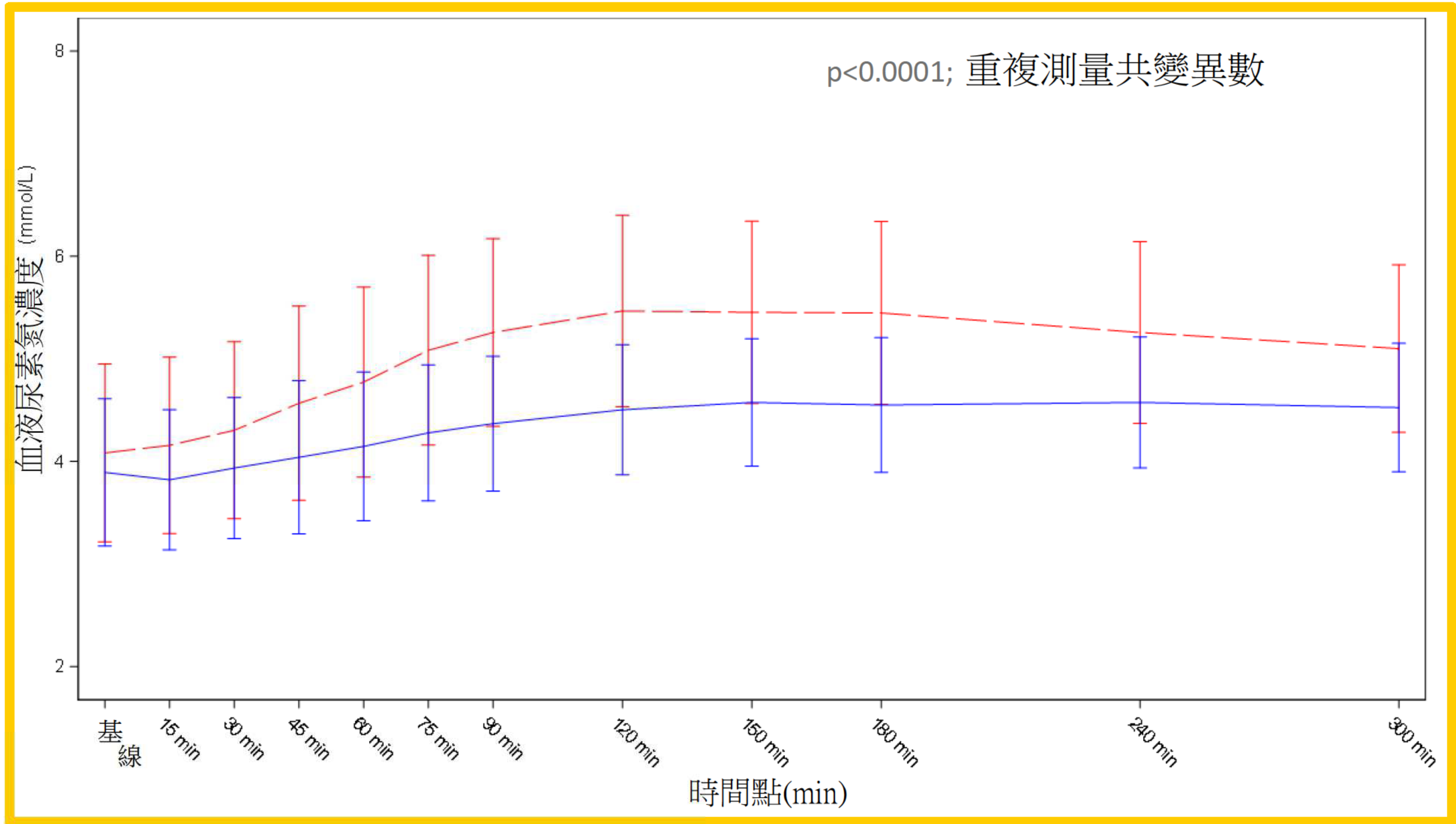
【圖8】：在7小時(420min)期間苯丙胺酸的平均血漿濃度-時間曲線



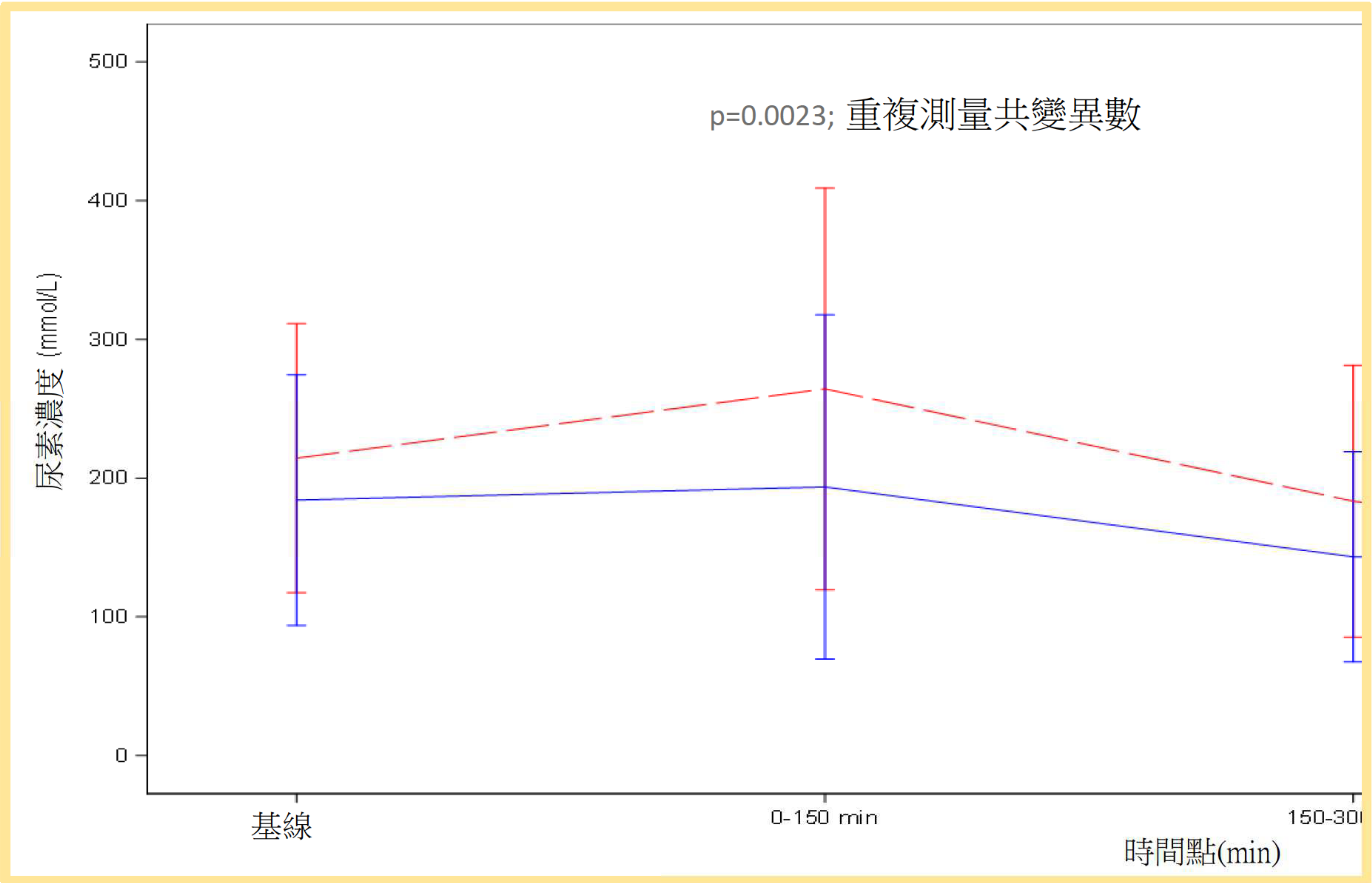
【圖9】：在5小時(300min)期間胰島素的平均血漿濃度-時間曲線



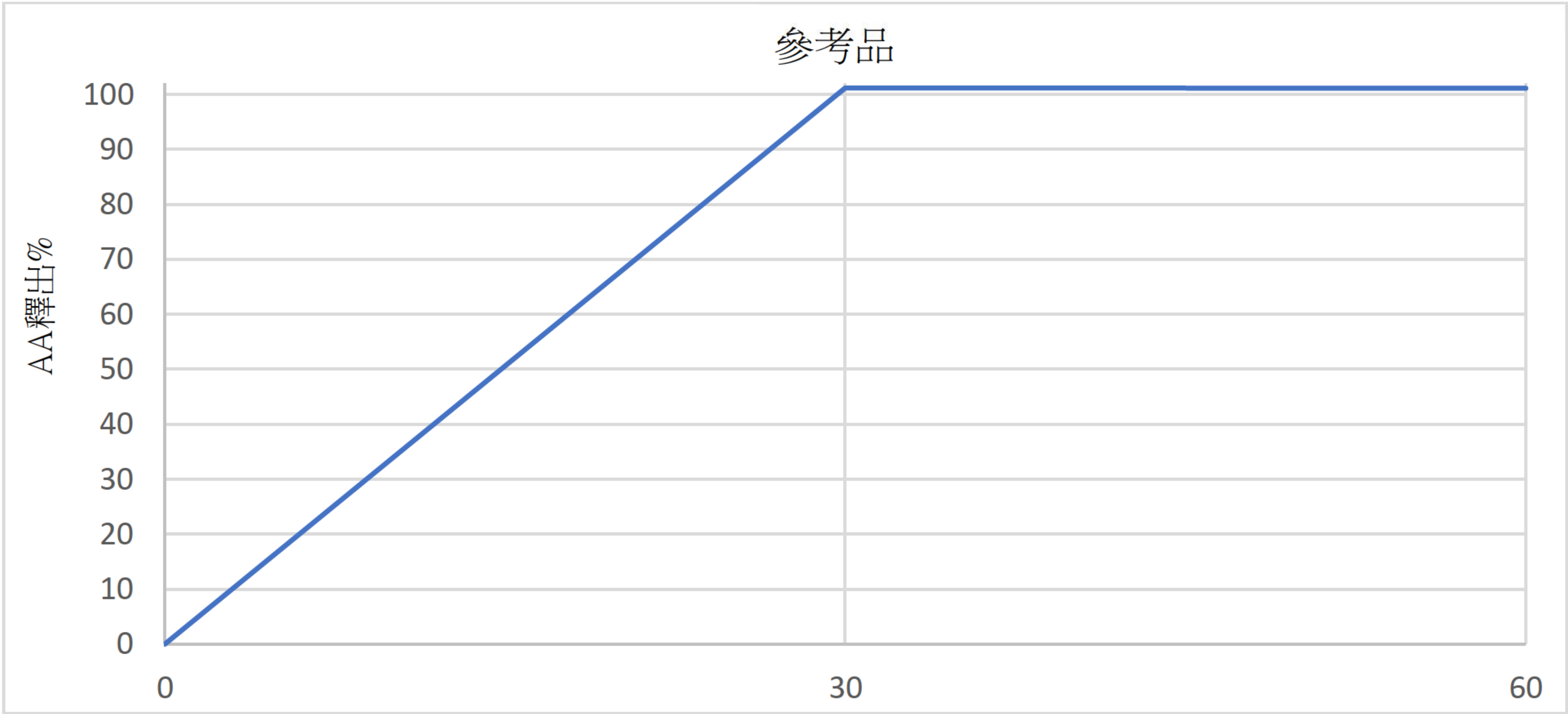
【圖10】：在5小時(300min)期間葡萄糖的平均血漿濃度-時間曲線



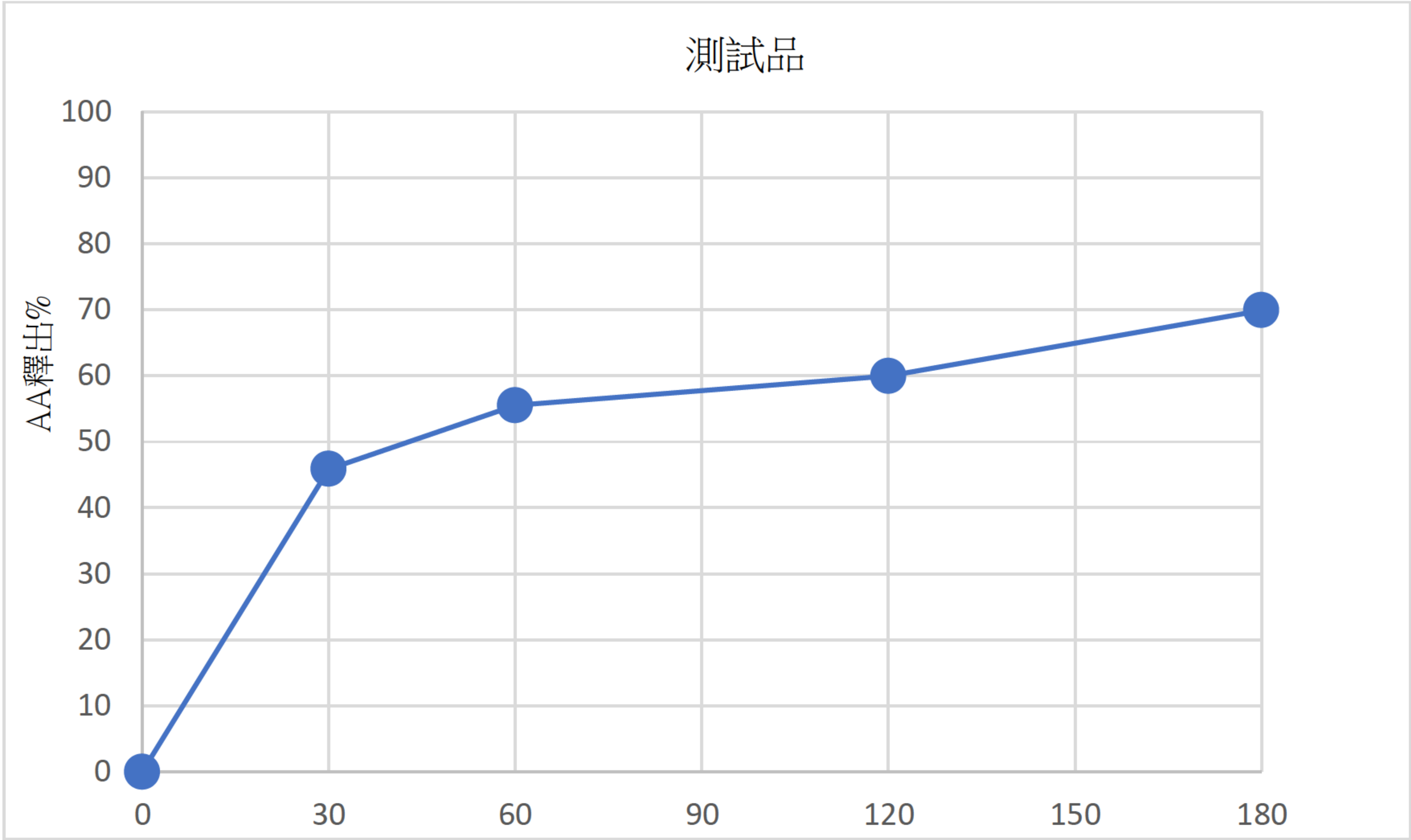
【圖11】：在5小時(300min)期間血漿BUN的平均濃度-時間曲線



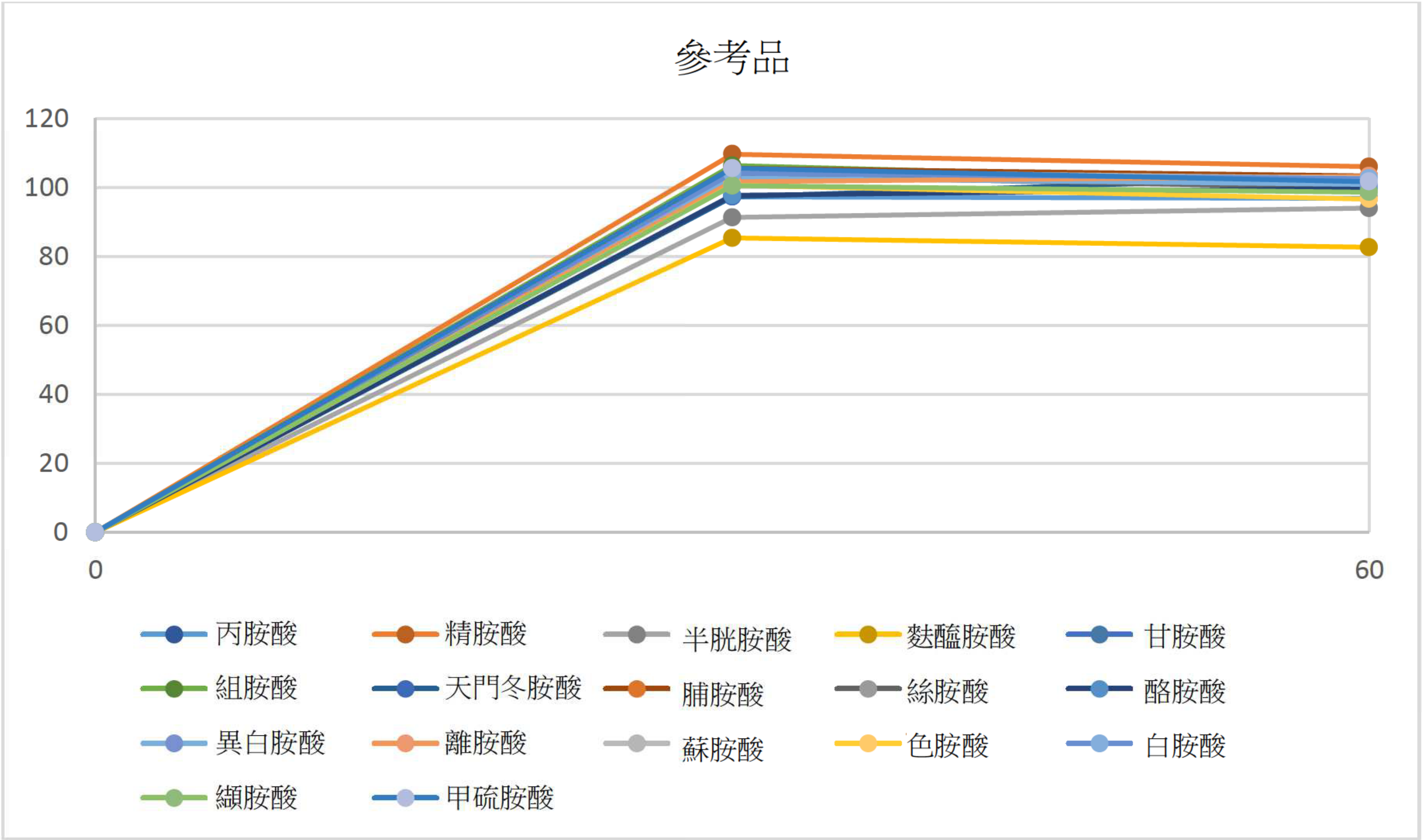
【圖12】：在5小時(300min)期間尿液中尿素的平均濃度-時間曲線



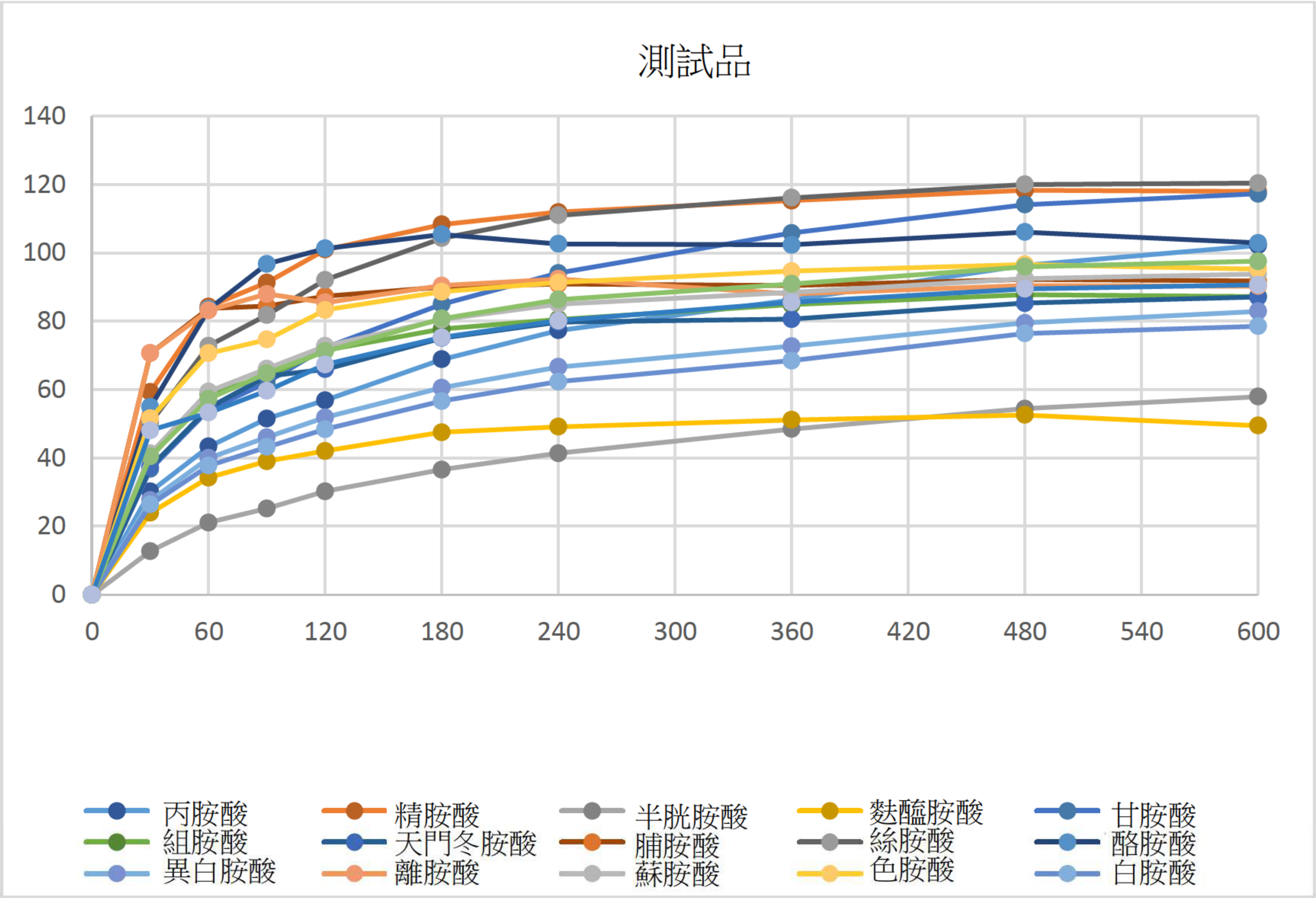
【圖13】：參考品隨時間(0至60min)釋出之總AAs的總體溶離測試



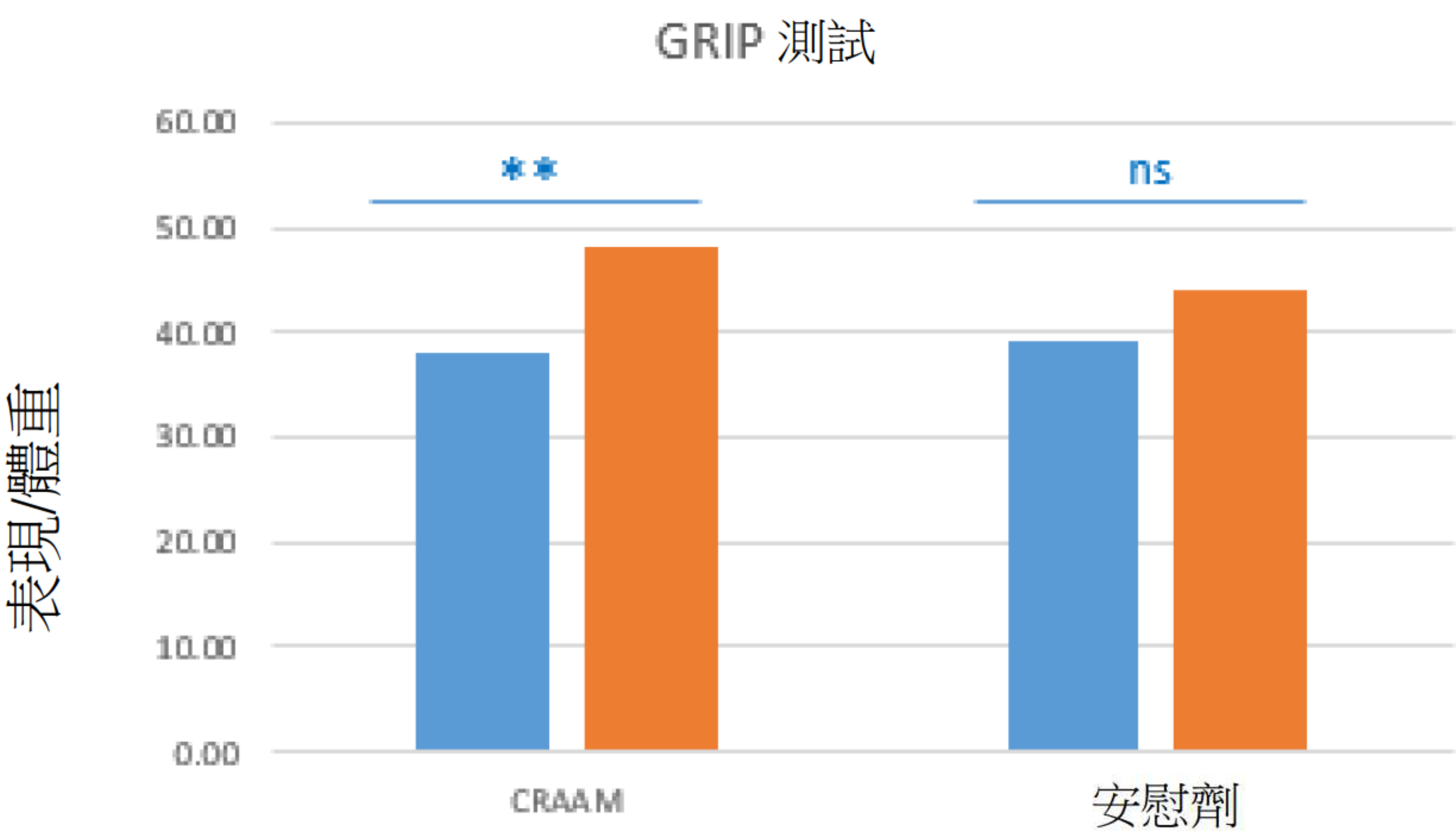
【圖14】：測試品隨時間(0至180min)釋出之總AAs的總體溶離測試



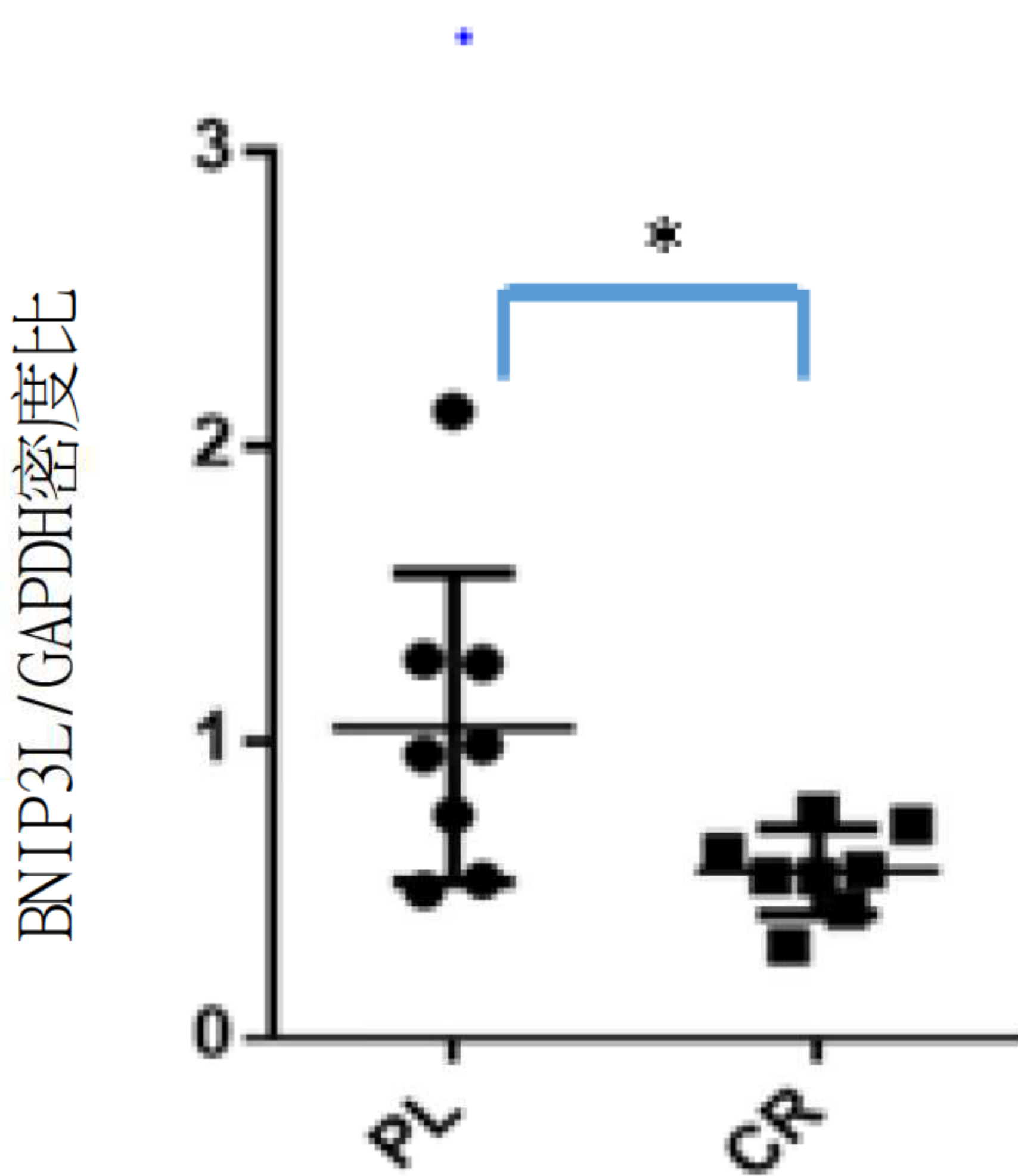
【圖15】：參考品隨時間(0至60min)釋出之個別AAs的溶離測試



【圖16】：測試品隨時間(0至600min)釋出之個別AAs的溶離測試



【圖17】：動物餵食測試與安慰劑胺基酸配方的肌力；左側條形顯示基礎肌力；右側條顯示處理後的肌力。



【圖18】：利用西方墨點法測定之股二頭肌BNIP3L/NIX表現 (PL=安慰劑；CR=CRAAM/測試配方)