(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)公表番号
特表2022-552292
(P2022-552292A)
(43)公表日　令和4年12月15日(2022.12.15)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/198 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/198	４Ｂ０１８
Ａ６１Ｐ	*3/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/02	４Ｂ０３５
Ａ６１Ｋ	*9/10 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/10	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*47/24 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/24	４Ｃ２０６
Ａ６１Ｋ	*47/10 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/10	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全130頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-521324(P2022-521324)
(86)(22)出願日　令和2年10月9日(2020.10.9)
(85)翻訳文提出日　令和4年5月19日(2022.5.19)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/055068
(87)国際公開番号　WO2021/072259
(87)国際公開日　令和3年4月15日(2021.4.15)
(31)優先権主張番号　62/913,524
(32)優先日　令和1年10月10日(2019.10.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/913,515
(32)優先日　令和1年10月10日(2019.10.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　516077688
アクセラ・ヘルス・インコーポレイテッド
Ａｘｃｅｌｌａ Ｈｅａｌｔｈ Ｉｎｃ．
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州　０２１３９，ケンブリッジ，３階，８４０ メモリアル ドライブ
(74)代理人　100092783
弁理士　小林 浩
(74)代理人　100093676
弁理士　小林 純子
(74)代理人　100120134
弁理士　大森 規雄
(74)代理人　100153693
弁理士　岩田 耕一
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　アミノ酸実体を含む低容積製剤

(57)【要約】
本開示は、水性懸濁液中の疎水性アミノ酸実体の分散を改善するための組成物及び方法を提供する。本開示は、アセチルアクセプター、例えばカルニチンの存在下にあるＮ－アセチルシステインの安定性を改善するための組成物及び方法を更に提供する。

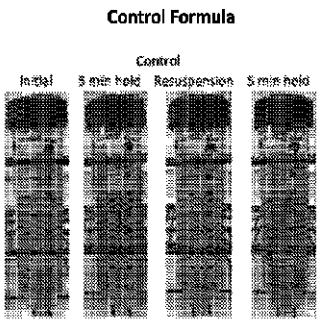


FIG. 1A

【特許請求の範囲】
【請求項１】
水性懸濁液を製造、作製、又は製剤化する方法であって、
少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体を含む乾燥ブレンド調製物、及び湿潤剤を提供すること；及び
前記乾燥ブレンド調製物と、前記湿潤剤と、水とを組み合わせて、懸濁均一性の基準を達成する水性懸濁液を形成すること
を含み、
前記水性懸濁液が、８、７、６、５、４、３、２、１、又は０．５オンス以下の容積と、
ｉ）少なくとも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、又は１５ｇ／オンスの総アミノ酸濃度；又は
ｉｉ）少なくとも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、又は５ｇ／オンスの疎水性アミノ酸濃度
のうちの一方又は両方とを有し、及び／又は
前記湿潤剤が８～９又は２～３のＨＬＢ値を有し、
それによって水性懸濁液を製造、作製、又は製剤化する、方法。
【請求項２】
水性懸濁液であって、
少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体を含む、複数のアミノ酸実体；
湿潤剤；及び
水
を含み、
前記水性懸濁液が、懸濁均一性の基準を達成し、及び
ａ）前記水性懸濁液が、８、７、６、５、４、３、２、１、又は０．５オンス以下の容積と、
ｉ）少なくとも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、又は１５ｇ／オンスの総アミノ酸濃度；又は
ｉｉ）少なくとも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、又は５ｇ／オンスの疎水性アミノ酸濃度
のうちの一方又は両方とを有するか、又は
ｂ）前記湿潤剤が、８～９又は２～３のいずれかのＨＬＢ値を有するか
の一方又は両方である、水性懸濁液。
【請求項３】
疎水性アミノ酸分散が改善された乾燥ブレンド調製物を作製する方法であって、
少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体と湿潤剤とを含む乾燥ブレンド調製物を提供すること
を含み、

前記乾燥ブレンド調製物を水と組み合わせて水性懸濁液を形成すると、前記水性懸濁液が懸濁均一性の基準を達成し、及び
ａ）前記水性懸濁液が、８、７、６、５、４、３、２、１、又は０．５オンス以下の容積と、
ｉ）少なくとも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、又は１５ｇ／オンスの総アミノ酸濃度；又は
ｉｉ）少なくとも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、又は５ｇ／オンスの疎水性アミノ酸濃度
の一方又は両方とを有するか、又は
ｂ）前記湿潤剤が８～９又は２～３のＨＬＢ値を有するか、
の一方又は両方であり、
それによって疎水性アミノ酸分散が改善された乾燥ブレンド調製物を作製する、方法。
【請求項４】
乾燥ブレンド調製物であって、
少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体を含む、複数のアミノ酸実体；及び
ＨＬＢ値が８～９又は２～３の湿潤剤
を含み、
前記乾燥ブレンド調製物を水と組み合わせて、８、７、６、５、４、３、２、１、又は０．５オンス以下の容積と、
ｉ）少なくとも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、又は１５ｇ／オンスの総アミノ酸濃度；又は
ｉｉ）少なくとも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、又は５ｇ／オンスの疎水性アミノ酸濃度
の一方又は両方とを有する水性懸濁液を形成すると、前記水性懸濁液が懸濁均一性の基準を達成する、乾燥ブレンド調製物。
【請求項５】
前記湿潤剤が、８、９、２、又は３のＨＬＢ値を有する、請求項１～４のいずれか一項に記載の方法、水性懸濁液、又は乾燥ブレンド調製物。
【請求項６】
前記湿潤剤が、レシチン又はポロキサマーから選択される、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法、水性懸濁液、又は乾燥ブレンド調製物。
【請求項７】
前記湿潤剤が、
ｉ）レシチン４０Ｐ又は実質的に同等のレシチン、
ｉｉ）Ｌｉｐｏｉｄ　２０Ｓ又は実質的に同等のレシチン、又は
ｉｉｉ）ポロキサマーＰ３３１又は実質的に同等のポロキサマー
から選択される、請求項１～６のいずれか一項に記載の方法、水性懸濁液、又は乾燥ブレンド調製物。

【請求項８】
前記湿潤剤が、
ａ）少なくとも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、又は４５％のホスファチジルコリン（ＰＣ）（及び任意選択により、５０、４５、又は４０％未満のホスファチジルコリン（ＰＣ））；
ｂ）少なくとも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、又は４５％のホスファチジルイノシトール（及び任意選択により、５０、４０、３０、２０、１９、１８、１７、１６、又は１５％未満のホスファチジルイノシトール）；及び
ｃ）少なくとも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、又は４５％のホスファチジルエタノールアミン（及び任意選択により、５０、４５、又は４０％未満のホスファチジルエタノールアミン）のうちの１つ、２つ、又は全てを含むレシチンである、請求項１～７のいずれか一項に記載の方法、アミノ酸混合物、又は乾燥ブレンド調製物。
【請求項９】
前記湿潤剤が、少なくとも約２０～４０％の両親媒性リン脂質（例えば、ホスファチジルコリン（ＰＣ））を含むレシチンである、請求項１～８のいずれか一項に記載の方法、アミノ酸混合物、又は乾燥ブレンド調製物。
【請求項１０】
前記湿潤剤が、
ａ）少なくとも２５００、２６００、２７００、２８００、２９００、３０００、３１００、３２００、又は３３００ｇ／ｍｏｌの（及び任意選択により、４０００、３９００、３８００、３７００、３６００、３５００、３４００、又は３３００ｇ／ｍｏｌを超えない）ポリオキシプロピレンコア分子質量、及び／又は
ｂ）少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０％の（及び任意選択により、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、又は１０％を超えない）ポリオキシエチレン含有百分率
のポロキサマーである、請求項１～７のいずれか一項に記載の方法、アミノ酸混合物、又は乾燥ブレンド調製物。
【請求項１１】
前記湿潤剤が、約３３００ｇ／ｍｏｌ（例えば、３３００ｇ／ｍｏｌ）のポリオキシプロピレンコア分子質量及び約１０％（例えば、１０％）のポリオキシエチレン含有百分率を有するポロキサマーである、請求項１～７又は１０のいずれか一項に記載の方法、アミノ酸混合物、又は乾燥ブレンド調製物。
【請求項１２】
前記湿潤剤が、Ｐ３３１ポロキサマー又はそれと実質的に同等のポロキサマーである、請求項１～７、１０、又は１１のいずれか一項に記載の方法、アミノ酸混合物、又は乾燥ブレンド調製物。
【請求項１３】
前記乾燥ブレンド調製物が前記湿潤剤を含む、請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法、水性懸濁液、又は乾燥ブレンド調製物。
【請求項１４】
前記乾燥ブレンド調製物が（例えば、前記組み合わせる工程の最中又はその後まで）前記湿潤剤を含まない、請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法、水性懸濁液、又は乾燥ブレンド調製物。
【請求項１５】
前記湿潤剤が、前記水性懸濁液の形成に使用される前記水中に提供される、請求項１～

１２又は１４のいずれか一項に記載の方法、水性懸濁液、又は乾燥ブレンド調製物。
【請求項１６】
前記水性懸濁液及び／又は乾燥ブレンド調製物が、前記湿潤剤に加えて、１つ以上の賦形剤を含む、請求項１～１５のいずれか一項に記載の方法、水性懸濁液、又は乾燥ブレンド調製物。
【請求項１７】
前記水性懸濁液及び／又は乾燥ブレンド調製物が、いかなる追加の湿潤剤も含まない、請求項１～１６のいずれか一項に記載の方法、水性懸濁液、又は乾燥ブレンド調製物。
【請求項１８】
前記水性懸濁液が、用量当たり又は投与期間当たり約６、４、２、１、０．５、０．３３、０．３３～０．５、０．５～１、１～２、２～４、又は４～６オンスの容積を有する、請求項１～１７のいずれか一項に記載の方法、水性懸濁液、又は乾燥ブレンド調製物。
【請求項１９】
前記湿潤剤、例えばレシチン又はポロキサマーが、前記乾燥混合物の０．５～４％（ｗ／ｗ）又は前記水性懸濁液の０．１～１．５％（ｗ／ｗ）である、請求項１～１８のいずれか一項に記載の方法、水性懸濁液、又は乾燥ブレンド調製物。
【請求項２０】
前記湿潤剤、例えばレシチンが、前記複数のアミノ酸実体と、湿潤剤と、任意の他の賦形剤との組み合わせの乾燥重量の５、４、３、２、１．９、１．８、１．７、１．６、１．５、１．４、１．３、１．２、又は１．１％（ｗ／ｗ）を超えない（及び任意選択により、少なくとも０．５、０．５５、０．６、０．６５、０．７、０．７５、０．８、０．８５、０．９、０．９５、１、又は１．０５％である）、請求項１～１７のいずれか一項に記載の方法、水性懸濁液、又は乾燥ブレンド調製物。
【請求項２１】
前記湿潤剤、例えばレシチンが、前記複数のアミノ酸実体と、湿潤剤と、任意の他の賦形剤との組み合わせの乾燥重量の約０．５～１．５％（ｗ／ｗ）である、請求項１～１７のいずれか一項に記載の方法、水性懸濁液、又は乾燥ブレンド調製物。
【請求項２２】
前記湿潤剤、例えばポロキサマーが、前記複数のアミノ酸実体と、湿潤剤と、任意の他の賦形剤との組み合わせの乾燥重量の少なくとも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、又は２．５％（ｗ／ｗ）（及び任意選択により、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、又は０．５％（ｗ／ｗ）以下）である、請求項１～１７のいずれか一項に記載の方法、水性懸濁液、又は乾燥ブレンド調製物。
【請求項２３】
前記湿潤剤、例えばポロキサマーが、前記複数のアミノ酸実体と、湿潤剤と、任意の他の賦形剤との組み合わせの乾燥重量の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、又は０．５％（ｗ／ｗ）を超えない（及び任意選択により、少なくとも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、又は２．５％（ｗ／ｗ）である）、請求項１～１７のいずれか一項に記載の方法、水性懸濁液、又は乾燥ブレンド調製物。
【請求項２４】

前記湿潤剤、例えばポロキサマーが、前記複数のアミノ酸実体と、湿潤剤と、任意の他の賦形剤との組み合わせの乾燥重量の約０．５～２．２５％（ｗ／ｗ）である、請求項１～１７のいずれか一項に記載の方法、水性懸濁液、又は乾燥ブレンド調製物。

【請求項２５】

組み合わせることが、前記乾燥ブレンド調製物、前記湿潤剤、及び水（例えば、容器、例えばジャー内にある）を振盪する又は反転させることを含む、請求項１又は３～２４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２６】

前記乾燥ブレンド調製物、前記湿潤剤、及び水を振盪する又は反転させることが、少なくとも１０、２０、３０、４０、５０、若しくは６０秒、又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、若しくは６０分の（及び任意選択により、１２０、１００、８０、６０、４０、３０、又は１５分、又は６０、５０、４０、又は３０秒を超えない）継続時間を伴う、請求項２５に記載の方法。

【請求項２７】

前記乾燥ブレンド調製物、前記湿潤剤、及び水を振盪する又は反転させることが、例えば目視検査によるとき、前記水性懸濁液が均一に見えるようになるまで続けられる、請求項２５に記載の方法。

【請求項２８】

前記乾燥ブレンド調製物、前記湿潤剤、及び水を振盪する又は反転させることが、前記水性懸濁液によって懸濁均一性の基準が達成されるまで続けられる、請求項２５に記載の方法。

【請求項２９】

組み合わせることが、前記水性懸濁液の上に泡の層を作り出す、請求項１又は３～２８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３０】

組み合わせることが、例えば、振盪する若しくは反転させることの後、又は前記水性懸濁液をブレンド条件に供することの後に（例えば、前記泡の層のサイズを低減するため）前記水性懸濁液を静置することを含む、請求項２９に記載の方法。

【請求項３１】

前記水性懸濁液を静置することにより、前記水性懸濁液の下流の加工処理又は最終使用者による使用（例えば、摂取）を前記泡の層が妨げないようなサイズに前記泡の層が減少する、請求項３０に記載の方法。

【請求項３２】

前記水性懸濁液を静置することが、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、又は３分未満、例えば、１０又は５分未満（及び任意選択により、少なくとも１０、２０、３０、４０、５０、又は６０秒、又は少なくとも１、２、３、４、又は５分）の継続時間を伴う、請求項３０に記載の方法。

【請求項３３】

静置することが、前記水性懸濁液によって懸濁均一性の基準が達成されるまで続けられる、請求項３０～３２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３４】

前記懸濁均一性の基準が、サンプリング点におけるアミノ酸実体（例えば、疎水性アミノ酸実体）の量（例えば、全アミノ酸実体に対する重量％又は全混合物に対する重量％単位）を前記水性懸濁液中に存在する前記アミノ酸実体（例えば、疎水性アミノ酸実体）の量と比べた差が所定量未満、例えば、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、又は１％未満であることを含む、請求項１～３３のいずれか一項に記載の方法、水性懸濁液、又は乾燥ブレンド調製物。

【請求項３５】

前記懸濁均一性の基準が、サンプリング点におけるアミノ酸実体（例えば、疎水性アミ

ノ酸実体）の量（例えば、全アミノ酸実体に対する重量％又は全混合物に対する重量％単位）を第２のサンプリング点で存在する前記アミノ酸実体（例えば、疎水性アミノ酸実体）の量と比べた差が所定量未満、例えば、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、又は１％未満であることを含む、請求項１～３３のいずれか一項に記載の方法、水性懸濁液、又は乾燥ブレンド調製物。

【請求項３６】

サンプリング点におけるアミノ酸実体（例えば、疎水性アミノ酸実体）の量に関する値（例えば、全アミノ酸実体に対する重量％又は全混合物に対する重量％単位）を取得することを含む、請求項１、３、又は５～３５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３７】

前記値を参照値、例えば、前記水性懸濁液中に存在する前記アミノ酸実体（例えば、疎水性アミノ酸実体）の量と比較することを含む、請求項３６に記載の方法。

【請求項３８】

値を取得することが、ＨＰＬＣ－ＵＶ、ＵＰＬＣ－ＵＶ、ＯＰＡタグ付加ＨＰＬＣ－ＵＶ、Ａｃｃｑｔａｇ　ＨＰＬＣ－ＵＶ、及び／又はＬＣ／ＭＳを使用することを含む、請求項３６又は３７に記載の方法。

【請求項３９】

前記水性懸濁液のアミノ酸（例えば、疎水性アミノ酸）の可溶化速度が、前記湿潤剤を含まない同様の懸濁液と比べて増加する、請求項１～３８のいずれか一項に記載の方法、乾燥ブレンド調製物、又は水性懸濁液。

【請求項４０】

前記疎水性アミノ酸実体が分枝鎖アミノ酸（ＢＣＡＡ）である、請求項１～３９のいずれか一項に記載の方法、水性懸濁液、又は乾燥ブレンド調製物。

【請求項４１】

前記疎水性アミノ酸実体が、
ロイシンアミノ酸実体；
バリンアミノ酸実体；
イソロイシンアミノ酸実体；又は
トリプトファンアミノ酸実体
から選択される、請求項１～４０のいずれか一項に記載の方法、水性懸濁液、又は乾燥ブレンド調製物。

【請求項４２】

前記複数のアミノ酸実体が、
ロイシンアミノ酸実体；
バリンアミノ酸実体；
イソロイシンアミノ酸実体；又は
トリプトファンアミノ酸実体
のうちの１つ、２つ、３つ、又は全てを含む、請求項１～４１のいずれか一項に記載の方法、水性懸濁液、又は乾燥ブレンド調製物。

【請求項４３】

前記乾燥ブレンド調製物が、
ａ）ロイシンアミノ酸実体、
ｂ）アルギニンアミノ酸実体、
ｃ）グルタミンアミノ酸実体、
ｄ）シトルリンアミノ酸実体、
ｅ）セリンアミノ酸実体、
ｆ）バリンアミノ酸実体、
ｇ）ヒスチジンアミノ酸実体、
ｈ）リジンアミノ酸実体、
ｉ）Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）アミノ酸実体、及び

ｊ）カルニチンアミノ酸実体
を含み、及び
前記湿潤剤が、レシチン、例えば、８～９のＨＬＢ値及び／又は２０～４０％の両親媒性リン脂質（例えば、ホスファチジルコリン）を有するレシチン、例えば、Ａｌｃｏｌｅｃ　４０Ｐ又は実質的に同等のレシチンである、請求項１～４０のいずれか一項に記載の方法、水性懸濁液、又は乾燥ブレンド調製物。
【請求項４４】
前記乾燥ブレンド調製物が、
ａ）ロイシンアミノ酸実体、
ｂ）イソロイシンアミノ酸実体、
ｃ）バリンアミノ酸実体、
ｄ）アルギニンアミノ酸実体；
ｅ）グルタミンアミノ酸実体；及び
ｆ）Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）実体
を含み、及び
前記湿潤剤が、レシチン、例えば、８～９のＨＬＢ値及び／又は２０～４０％の両親媒性リン脂質（例えば、ホスファチジルコリン）を有するレシチン、例えば、Ａｌｃｏｌｅｃ　４０Ｐ又は実質的に同等のレシチンである、請求項１～４０のいずれか一項に記載の方法、水性懸濁液、又は乾燥ブレンド調製物。
【請求項４５】
前記乾燥ブレンド調製物が、
ａ）ロイシンアミノ酸実体、
ｂ）イソロイシンアミノ酸実体、
ｃ）バリンアミノ酸実体、
ｄ）ヒスチジンアミノ酸実体、
ｅ）リジンアミノ酸実体、
ｆ）トレオニンアミノ酸実体、
ｇ）オルニチンアミノ酸実体、及び
アスパラギン酸アミノ酸実体
を含み；及び
前記湿潤剤が、レシチン、例えば、８～９のＨＬＢ値及び／又は２０～４０％の両親媒性リン脂質（例えば、ホスファチジルコリン）を有するレシチン、例えば、Ａｌｃｏｌｅｃ　４０Ｐ又は実質的に同等のレシチンである、請求項１～４０のいずれか一項に記載の方法、水性懸濁液、又は乾燥ブレンド調製物。
【請求項４６】
前記乾燥ブレンド組成物が、１つ以上の薬学的に許容できる賦形剤を更に含む、請求項４３～４５のいずれか一項に記載の方法、水性懸濁液、又は乾燥ブレンド調製物。
【請求項４７】
前記乾燥ブレンド組成物が、吸着剤を更に含む、請求項４３～４５のいずれか一項に記載の方法、水性懸濁液、又は乾燥ブレンド調製物。
【請求項４８】
例えばカルニチン（ＣＡＲ）の存在下にある、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）を安定化させる方法であって、
ＮＡＣとＣＡＲとを含む乾燥ブレンド調製物を、参照混合物の脱アセチル化と比較して前記乾燥ブレンド調製物中のＮＡＣの脱アセチル化が減少するような条件下で形成すること
を含み、
前記乾燥ブレンド調製物が、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、又は０．１％（ｗ／ｗ）未満の水を含み、

それによってＮＡＣを安定化させる、方法。
【請求項４９】
Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）とカルニチン（ＣＡＲ）とを含む乾燥ブレンド調製物を作製する方法であって、
ＮＡＣとＣＡＲとを含む乾燥ブレンド調製物を、参照混合物の脱アセチル化と比較して前記乾燥ブレンド調製物中のＮＡＣの脱アセチル化が減少するような条件下で形成すること
を含み、
前記乾燥ブレンド調製物が、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、又は０．１％（ｗ／ｗ）未満の水を含み、
それによってＮＡＣとＣＡＲとを含む乾燥ブレンド調製物を作製する、方法。
【請求項５０】
前記条件が、
ｉ）前記乾燥ブレンド調製物が吸着剤を含み、前記乾燥ブレンド調製物中のＮＡＣの脱アセチル化が、前記吸着剤の非存在下にあるＮＡＣとＣＡＲとを含む参照混合物中の脱アセチル化と比較して減少する；
ｉｉ）前記乾燥ブレンド調製物中の水（例えば、未吸着の自由水（例えば、ＮＡＣと反応すること又はその反応を促進することが可能である））の濃度を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、又は０．１％（ｗ／ｗ）未満に維持すること；
ｉｉｉ）ＣＡＲが、遊離塩基形態のＣＡＲと比べて吸湿性が低下した形態（例えば、結晶形態又は代替の塩形態）で提供され、例えば、レボカルニチン、カルニチンＨＣｌ、又はカルニチン酒石酸塩の形態で提供される；又は
ｉｖ）前記乾燥ブレンド調製物が、例えば遊離塩基形態の前記アミノ酸実体と比べて、吸湿性が低下した形態（例えば、多形）の１つ以上の他の成分（例えば、アミノ酸実体）を含む、
のうちの１つ以上（例えば、全て）を含む、請求項４８又は４９に記載の方法。
【請求項５１】
前記乾燥ブレンド調製物が吸着剤を含む、請求項４８～５０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５２】
乾燥ブレンド調製物であって、
Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）とカルニチン（ＣＡＲ）と吸着剤（例えば、SiO_2）と
を含み、
前記乾燥ブレンド調製物が、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、又は０．１％（ｗ／ｗ）未満の水を含み、及び
前記吸着剤（例えば、SiO_2）が、少なくとも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、又は５％、例えば、少なくとも０．３％の重量百分率（ｗ／ｗ）で（及び任意選択により、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、又は０．３２５％未満で）存在する、乾燥ブレンド調製物。
【請求項５３】
乾燥ブレンド調製物であって、

Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）と吸着剤（例えば、ＳｉＯ$_2$）と
を含み、
前記乾燥ブレンド調製物が、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、又は０．１％（ｗ／ｗ）未満の水を含み、及び
前記吸着剤（例えば、ＳｉＯ$_2$）が、少なくとも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、又は４０％の重量百分率（ｗ／ｗ）で（及び任意選択により、４０、３５、３０、２５、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、又は６．５％未満で）存在する、乾燥ブレンド調製物。

【請求項５４】
前記吸着剤が、ＳｉＯ$_2$、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、タルク、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、ＭｇＯ、硫酸カルシウム、ＣａＣｌ$_2$、ケイ酸アルミニウム金属、無水ケイ酸、ケイ酸アルミウニムマグネシウム、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム又は任意の他の適切な吸着剤から選択される、請求項４８～５３のいずれか一項に記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。

【請求項５５】
前記吸着剤、例えばＳｉＯ$_2$が、前記第１の混合物中、ＮＡＣと吸着剤（例えば、ＳｉＯ$_2$）との混合物中、又はＣＡＲと吸着剤（例えば、ＳｉＯ$_2$）との混合物中に、少なくとも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、又は１０、１２、１４、１６、１８、２０、２２、２４、２６、２８、３０、３２、３４、３６、３８、又は４０％の重量百分率（ｗ／ｗ）で（及び任意選択により、４０、３５、３０、２５、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、又は６．５％未満で）存在する、請求項４８～５４のいずれか一項に記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。

【請求項５６】
前記吸着剤（例えば、ＳｉＯ$_2$）が、前記乾燥ブレンド調製物中に、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、又は０．３２５％以下の（及び任意選択により、少なくとも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、又は５％の）重量百分率（ｗ／ｗ）で存在する、請求項４８～５５のいずれか一項に記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。

【請求項５７】
前記乾燥ブレンド調製物が、
ａ）ロイシン（Ｌ）アミノ酸実体；
ｂ）アルギニン（Ｒ）アミノ酸実体；及び／又は
ｃ）グルタミン（Ｑ）アミノ酸実体
を更に含む、請求項４８～５６のいずれか一項に記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。

【請求項５８】
前記乾燥ブレンド調製物が、
ａ）ロイシン（Ｌ）アミノ酸実体；
ｂ）アルギニン（Ｒ）アミノ酸実体；及び
ｃ）グルタミン（Ｑ）アミノ酸実体

を更に含む、請求項４８～５７のいずれか一項に記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。
【請求項５９】
前記乾燥ブレンド調製物が、
ａ）ロイシン（Ｌ）アミノ酸実体；
ｂ）アルギニン（Ｒ）アミノ酸実体；
ｃ）グルタミン（Ｑ）アミノ酸実体；
ｄ）シトルリンアミノ酸実体；
ｅ）セリン（Ｓ）アミノ酸実体；
ｆ）バリン（Ｖ）アミノ酸実体；
ｇ）ヒスチジン（Ｈ）アミノ酸実体；及び
ｈ）リジン（Ｋ）アミノ酸実体
を更に含む、請求項４８～５８のいずれか一項に記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。
【請求項６０】
前記乾燥ブレンド調製物が、
ａ）ロイシン（Ｌ）アミノ酸実体；
ｂ）アルギニン（Ｒ）アミノ酸実体；
ｃ）グルタミン（Ｑ）アミノ酸実体；
ｄ）イソロイシン（Ｉ）アミノ酸実体；及び
ｅ）セリン（Ｓ）アミノ酸実体
を更に含む、請求項４８～５９のいずれか一項に記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。
【発明の詳細な説明】
【背景技術】
【０００１】
関連出願の相互参照
本願は、米国特許法第１１９条（ｅ）に基づき、米国仮特許出願第６２／９１３，５１５号明細書及び同第６２／９１３，５２４号明細書に対する優先権を主張するものであり、これらの開示は、本明細書によってあらゆる目的から全体として参照により本明細書に援用される。
【０００２】
アミノ酸の混合物には、ヒトの健康及び疾患処置に関連する幾つもの用途がある。一部のアミノ酸は、水性混合物に高濃度で加えたときの溶解度及び／又は分散度が限られている。非効率な／限られた分散又は可溶化は、水性懸濁液中でアミノ酸の分布が不均等であること、及び一部の用量しか送達されないことを含め、アミノ酸の水性懸濁液にまつわる問題につながり得る。アミノ酸の大用量経口送達が所望され得る適用について、これまでの手法では、アミノ酸を分散させるため高容積が用いられるか、又はアミノ酸の湿潤を高めるため噴霧乾燥若しくは噴霧コーティングが用いられている。これらの手法は、大用量アミノ酸組成物の製造及び使用に際したコスト及び複雑性を増大させ得る。上記の問題は、水性懸濁液が低容積であると悪化し得る。水性懸濁液中のアミノ酸の可溶化及び／又は分散を改善する技法及び組成物が必要とされている。
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００３】
本明細書には、湿潤剤を使用して水性懸濁液中のアミノ酸、例えば疎水性アミノ酸の分散を改善する方法が提供される。本明細書に記載されるとおり湿潤剤を使用すると、大用量のアミノ酸を小容積で送達可能な組成物の改良された製造手法がもたらされる。理論によって拘束されることを望むものではないが、本発明は、一部には、湿潤剤を含む水性懸濁液、並びにそれを提供し及び／又は組み合わせることにより、アミノ酸（例えば、疎水性アミノ酸）の濃度が高く、低容積の、且つ前記アミノ酸（例えば、疎水性アミノ酸）の分散が改善された水性懸濁液を生成する方法に関する。かかる水性懸濁液は、成分アミノ酸を均等に分布させるため、向上した口当たり、味、外観、調製時間（例えば、構成時間

）、及び／又は用量送達などの特徴を呈し得る。一部の実施形態において、水性懸濁液は、８、７、６、５、４、３、２、１、又は０．５オンス以下の容積、及び少なくとも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、又は１５ｇ／オンスの総アミノ酸濃度又は少なくとも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、又は５ｇ／オンスの疎水性アミノ酸濃度を有する。一部の実施形態において、水性懸濁液に用いられる湿潤剤は、８～９又は２～３のいずれかのＨＬＢ値を有する。

【０００４】

従って、一態様において、本発明は、水性懸濁液中の疎水性アミノ酸の分散を改善する方法であって、疎水性アミノ酸実体を含む乾燥ブレンド調製物、及び湿潤剤を提供すること；及び乾燥ブレンド調製物と、湿潤剤と、水とを組み合わせて、懸濁均一性の基準を達成する水性懸濁液を形成することを含み、それによって水性懸濁液中の疎水性アミノ酸の分散を改善する方法を特徴とする。

【０００５】

別の態様において、本発明は、水性懸濁液を製造、作製、又は製剤化する方法であって、少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体を含む乾燥ブレンド調製物、及び湿潤剤を提供すること；及び乾燥ブレンド調製物と、湿潤剤と、水とを組み合わせて、懸濁均一性の基準を達成する水性懸濁液を形成することを含み、それによって水性懸濁液を製造、作製、又は製剤化する方法を特徴とする。

【０００６】

別の態様において、本発明は、疎水性アミノ酸を含む水性懸濁液の泡立ちを低減する方法であって、少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体を含む乾燥ブレンド調製物、及び湿潤剤を提供すること；及び乾燥ブレンド調製物と、湿潤剤と、水とを組み合わせて、懸濁均一性の基準を達成する水性懸濁液を形成することを含み、それによって疎水性アミノ酸を含む水性懸濁液の泡立ちを低減する方法を特徴とする。

【０００７】

別の態様において、本発明は、水性懸濁液中のアミノ酸（例えば、疎水性アミノ酸）の可溶化速度を増加させる方法であって、少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体を含む乾燥ブレンド調製物、及び湿潤剤を提供すること；及び乾燥ブレンド調製物と、湿潤剤と、水とを組み合わせて、懸濁均一性の基準を達成する水性懸濁液を形成することを含み、それによって水性懸濁液中のアミノ酸（例えば、疎水性アミノ酸）の可溶化速度を増加させる方法を特徴とする。

【０００８】

別の態様において、本発明は、少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体を含む、複数のアミノ酸実体と；湿潤剤と；水とを含む水性懸濁液であって、懸濁均一性の基準を達成する水性懸濁液を特徴とする。

【０００９】

別の態様において、本発明は、疎水性アミノ酸分散が改善された乾燥ブレンド調製物を作製する方法であって、少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体と湿潤剤とを含む乾燥ブレンド調製物を提供することを含み、ここで乾燥ブレンド調製物を水と組み合わせて水性懸濁液を形成すると、その水性懸濁液が懸濁均一性の基準を達成し、それによって疎水性アミノ酸分散が改善された乾燥ブレンド調製物を作製する方法を特徴とする。

【００１０】

別の態様において、本発明は、少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体を含む、複数のア

ミノ酸実体と；例えばＨＬＢ値が８～９又は２～３の、湿潤剤とを含む乾燥ブレンド調製物であって、乾燥ブレンド調製物を水と組み合わせて水性懸濁液を形成すると、その水性懸濁液が懸濁均一性の基準を達成する、乾燥ブレンド調製物を特徴とする。

【００１１】

別の態様において、本発明は、少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体を含む、複数のアミノ酸実体；湿潤剤；及び懸濁均一性の基準を達成する水性懸濁液となるように複数のアミノ酸実体と湿潤剤とを組み合わせるための説明書を含むキットを特徴とする。

【００１２】

別の態様において、本発明は、水性懸濁液の提供を指導する方法であって、少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体を含む乾燥ブレンド調製物、及び湿潤剤を提供すること；及び懸濁均一性の基準を達成する水性懸濁液が形成されるように乾燥ブレンド調製物と、湿潤剤と、水とを組み合わせるための説明書を提供することを含み、それによって水性懸濁液の提供を指導する方法を特徴とする。

【００１３】

別の態様において、本発明は、少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体を含む乾燥ブレンド調製物の分散を評価する方法であって、少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体を含む乾燥ブレンド調製物、及び湿潤剤を提供すること；乾燥ブレンド調製物と、湿潤剤と、水とを組み合わせて水性懸濁液を形成すること；及びサンプリング点におけるアミノ酸実体（例えば、疎水性アミノ酸実体）の量についての値を（例えば、全アミノ酸実体に対する重量％又は全混合物に対する重量％単位で）取得することにより、水性懸濁液が懸濁均一性の基準（例えば、政府規制機関によるか、又は標準的な業界慣行によって定義されるとおり）を達成するかどうかを評価すること、及び任意選択により前記値を参照値と比較することを含み、
それによって乾燥ブレンド調製物の分散を評価する方法を特徴とする。

【００１４】

一部の実施形態において、水性懸濁液は、８、７、６、５、４、３、２、１、又は０．５オンス以下の容積と、ｉ）少なくとも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、又は１５ｇ／オンスの総アミノ酸濃度；又はｉｉ）少なくとも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、又は５ｇ／オンスの疎水性アミノ酸濃度の一方又は両方とを有する。
一部の実施形態において、湿潤剤は、８～９又は２～３のいずれかのＨＬＢ値を有する。
一部の実施形態において、湿潤剤は、８～９又は２～３のいずれかのＨＬＢ値を有し、及び水性懸濁液は、８、７、６、５、４、３、２、１、又は０．５オンス以下の容積と、ｉ）少なくとも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、又は１５ｇ／オンスの総アミノ酸濃度；又はｉｉ）少なくとも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、又は５ｇ／オンスの疎水性アミノ酸濃度の一方又は両方とを有する。

【００１５】

特定の実施形態において、本明細書には、ａ）ロイシンアミノ酸実体、ｂ）イソロイシンアミノ酸実体、ｃ）バリンアミノ酸実体、ｄ）アルギニンアミノ酸実体、ｅ）グルタミンアミノ酸実体、及びｆ）Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）実体を含む乾燥ブレンド組成物が提供され、ここで湿潤剤は、レシチン、例えば、８～９のＨＬＢ値を有するレシチン及び／又は２０～４０％両親媒性リン脂質（例えば、ホスファチジルコリン）、例えば、Ａｌｃｏｌｅｃ　４０Ｐ又は実質的に同等のレシチンである。

【００１６】

特定の実施形態において、本明細書には、ａ）ロイシンアミノ酸実体、ｂ）イソロイシンアミノ酸実体、ｃ）バリンアミノ酸実体、ｄ）ヒスチジンアミノ酸実体、ｅ）リジンアミノ酸実体、ｆ）トレオニンアミノ酸実体、ｇ）オルニチンアミノ酸実体、及びｈ）アスパラギン酸アミノ酸実体を含む乾燥ブレンド組成物が提供され、ここで湿潤剤は、レシチン、例えば、８～９のＨＬＢ値を有するレシチン及び／又は２０～４０％両親媒性リン脂質（例えば、ホスファチジルコリン）、例えば、Ａｌｃｏｌｅｃ　４０Ｐ又は実質的に同等のレシチンである。

【００１７】

更なる実施形態において、乾燥ブレンド組成物は、１つ以上の薬学的に許容できる賦形剤を含む。更なる実施形態において、乾燥ブレンド組成物は、吸着剤、例えばSiO_2を含む。

【００１８】

本明細書には、アセチルアクセプター、例えばカルニチン（ＣＡＲ）の存在下にあるＮ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）を安定化させる方法であって、ＮＡＣとアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）とを含む乾燥ブレンド調製物を、参照混合物（例えば、ＮＡＣの脱アセチル化を減少させる条件下で形成されない乾燥ブレンド調製物）の脱アセチル化と比較して乾燥ブレンド調製物中のＮＡＣの脱アセチル化が減少するような条件下で形成することを含む方法が提供される。一部の実施形態において、条件は、乾燥ブレンド調製物中に吸着剤を含めることを含む。理論によって拘束されることを望むものではないが、吸着剤は、乾燥ブレンド調製物中に存在する水に結合するため、例えば、ＮＡＣの例えばＣＡＲ又はＣＡＲと会合した水による脱アセチル化が水によって促進されることを防止し得る。ＮＡＣの脱アセチル化を減少させる条件下で形成された乾燥ブレンド調製物は、ＮＡＣを含む、且つ脱アセチル化を減少させる条件下で形成されない乾燥ブレンド調製物と比較して、向上した安定性及び寿命（例えば、有効期間）を有し得る。

【００１９】

従って、一態様において、本発明は、例えば、アセチルアクセプター、例えばＣＡＲの存在下にあるＮＡＣを安定化させる方法であって、ＮＡＣとＣＡＲとを含む乾燥ブレンド調製物を、参照混合物の脱アセチル化と比較して乾燥ブレンド調製物中のＮＡＣの脱アセチル化が減少するような条件下で形成することを含み、乾燥ブレンド調製物が、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、又は０．１％（ｗ／ｗ）未満の水を含み、それによってＮＡＣを安定化させる方法を特徴とする。

【００２０】

別の態様において、本発明は、アセチルアクセプター（例えば、（ＣＡＲ））の存在下にあるＮＡＣの脱アセチル化を減少させる方法であって、ＮＡＣとＣＡＲとを含む乾燥ブレンド調製物を、参照混合物の脱アセチル化と比較して乾燥ブレンド調製物中のＮＡＣの脱アセチル化が減少するような条件下で形成することを含み、乾燥ブレンド調製物が、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、又は０．１％（ｗ／ｗ）未満の水を含み、それによってアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）の存在下にあるＮＡＣの脱アセチル化を減少させる方法を特徴とする。

【００２１】

別の態様において、本発明は、ＮＡＣとアセチルアクセプター、例えば（ＣＡＲ）とを

含む乾燥ブレンド調製物を作製する方法であって、ＮＡＣとアセチルアクセプター、例えばＣＡＲとを含む乾燥ブレンド調製物を、参照混合物の脱アセチル化と比較して乾燥ブレンド調製物中のＮＡＣの脱アセチル化が減少するような条件下で形成することを含み、乾燥ブレンド調製物が、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、又は０．１％（ｗ／ｗ）未満の水を含み、それによってＮＡＣとアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）とを含む乾燥ブレンド調製物を作製する方法を特徴とする。

【００２２】

別の態様において、本発明は、乾燥ブレンド調製物中のＮＡＣの安定性を評価する方法であって、ＮＡＣを含む乾燥ブレンド調製物を提供すること；及びＮＡＣのレベルを、例えば第１の時点及び第２の時点で決定すること；及び任意選択により、ＮＡＣのレベルを参照値、例えば、混合物中の元のＮＡＣレベルの９０～１１０％のＮＡＣ値と比較することを含み、乾燥ブレンド調製物が、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、又は０．１％（ｗ／ｗ）未満の水を含み、それによって乾燥ブレンド調製物中のＮＡＣの安定性を評価する方法を特徴とする。

【００２３】

別の態様において、本発明は、ＮＡＣを前処理する方法であって、ＮＡＣと吸着剤との混合物を提供することを含み、それによってＮＡＣを前処理する方法を特徴とする。

【００２４】

別の態様において、本発明は、ＣＡＲを前処理する方法であって、ＣＡＲと吸着剤との混合物を提供することを含み、それによってＣＡＲを前処理する方法を特徴とする。

【００２５】

別の態様において、本発明は、乾燥ブレンド調製物であって、
ＮＡＣ；アセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）；及び吸着剤（例えば、SiO_2）を含み、乾燥ブレンド調製物が、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、又は０．１％（ｗ／ｗ）未満の水を含み、及び吸着剤（例えば、SiO_2）が、少なくとも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、又は５％、例えば、少なくとも０．３％の重量百分率（ｗ／ｗ）で（及び任意選択により、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、又は０．３２５％未満で）存在する、乾燥ブレンド調製物を特徴とする。

【００２６】

別の態様において、本発明は、混合物、例えば乾燥ブレンド調製物であって、ＮＡＣと吸着剤（例えば、SiO_2）とを含み、混合物、例えば乾燥ブレンド調製物が、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、又は０．１％（ｗ／ｗ）未満の水を含み、及び吸着剤（例えば、SiO_2）が、少なくとも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、又は１０％の重量百分率（ｗ／ｗ）で（及び任意選択により、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、又は６．５％未満で）存在する、混合物を特徴とする。一部の実施形態において、この混合物は、ＮＡＣを除いては他にアミノ酸実体を含まない。一部の実施形態において、この混合物は乾燥ブレンド調製物である。一部の実施形態において、この混合物、例えば乾燥ブレンド調製物は、ＣＡＲ

を含まない。
【００２７】
更なる実施形態（ｒｍｂｏｄｉｍｅｎｔｓ）において、乾燥ブレンド調製物は、ａ）ロイシン（Ｌ）アミノ酸実体、ｂ）アルギニン（Ｒ）アミノ酸実体、及び／又はｃ）グルタミン（Ｑ）アミノ酸実体を含み得る。
【００２８】
更なる実施形態（ｒｍｂｏｄｉｍｅｎｔｓ）において、乾燥ブレンド調製物は、ａ）ロイシン（Ｌ）アミノ酸実体、ｂ）アルギニン（Ｒ）アミノ酸実体、及びｃ）グルタミン（Ｑ）アミノ酸実体を含み得る。
【００２９】
更なる実施形態（ｒｍｂｏｄｉｍｅｎｔｓ）において、乾燥ブレンド調製物は、ａ）ロイシン（Ｌ）アミノ酸実体、ｂ）アルギニン（Ｒ）アミノ酸実体、ｃ）グルタミン（Ｑ）アミノ酸実体、ｄ）シトルリンアミノ酸実体、ｅ）セリン（Ｓ）アミノ酸実体、ｆ）バリン（Ｖ）アミノ酸実体、ｇ）ヒスチジン（Ｈ）アミノ酸実体、及びｈ）リジン（Ｋ）アミノ酸実体を含み得る。
【００３０】
更なる実施形態（ｒｍｂｏｄｉｍｅｎｔｓ）において、乾燥ブレンド調製物は、ａ）ロイシン（Ｌ）アミノ酸実体、ｂ）アルギニン（Ｒ）アミノ酸実体、ｃ）グルタミン（Ｑ）アミノ酸実体、ｄ）イソロイシン（Ｉ）アミノ酸実体、及びｅ）セリン（Ｓ）アミノ酸実体を含み得る。
【００３１】
前述の方法又は組成物のいずれかの追加的な特徴は、以下に挙げる実施形態のうちの１つ以上を含む。
【００３２】
当業者は、本明細書に記載される本発明の具体的な実施形態の多くの均等物を認識し、又はルーチンに過ぎない実験を用いてそれを確かめることができるであろう。かかる均等物は、以下に挙げる実施形態に包含されることが意図される。
【００３３】
本明細書において言及される全ての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献（例えば、配列データベース参照番号）は、全体として参照により援用される。
【００３４】
実施形態の列挙
１．水性懸濁液中の疎水性アミノ酸の分散を改善する方法であって、
疎水性アミノ酸実体を含む乾燥ブレンド調製物、及び湿潤剤を提供すること；及び
乾燥ブレンド調製物と、湿潤剤と、水とを組み合わせて、懸濁均一性の基準を達成する水性懸濁液を形成すること
を含み、
水性懸濁液が、８、７、６、５、４、３、２、１、又は０．５オンス以下の容積と、
ｉ）少なくとも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、又は１５ｇ／オンスの総アミノ酸濃度；又は
ｉｉ）少なくとも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、又は５ｇ／オンスの疎水性アミノ酸濃度
のうちの一方又は両方とを有し、
それによって水性懸濁液中の疎水性アミノ酸の分散を改善する、方法。

【００３５】
２．水性懸濁液中の疎水性アミノ酸の分散を改善する方法であって、
少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体を含む乾燥ブレンド調製物、及び８～９又は２～３のいずれかのＨＬＢ値の湿潤剤を提供すること；及び
乾燥ブレンド調製物と、湿潤剤と、水とを組み合わせて、懸濁均一性の基準を達成する水性懸濁液を形成すること
を含み、
それによって水性懸濁液中の疎水性アミノ酸の分散を改善する、方法。
【００３６】
３．水性懸濁液を製造、作製、又は製剤化する方法であって、
少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体を含む乾燥ブレンド調製物、及び湿潤剤を提供すること；及び
乾燥ブレンド調製物と、湿潤剤と、水とを組み合わせて、懸濁均一性の基準を達成する水性懸濁液を形成すること
を含み、
水性懸濁液が、８、７、６、５、４、３、２、１、又は０．５オンス以下の容積と、
ｉ）少なくとも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、又は１５ｇ／オンスの総アミノ酸濃度；又は
ｉｉ）少なくとも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、又は５ｇ／オンスの疎水性アミノ酸濃度
のうちの一方又は両方とを有し、
それによって水性懸濁液を製造、作製、又は製剤化する、方法。
【００３７】
４．水性懸濁液を製造、作製、又は製剤化する方法であって、
少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体を含む乾燥ブレンド調製物、及び８～９又は２～３のいずれかのＨＬＢ値の湿潤剤を提供すること；及び
乾燥ブレンド調製物と、湿潤剤と、水とを組み合わせて、懸濁均一性の基準を達成する水性懸濁液を形成すること
を含み、
それによって水性懸濁液を製造、作製、又は製剤化する、方法。
【００３８】
５．疎水性アミノ酸を含む水性懸濁液の泡立ちを低減する方法であって、
少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体を含む乾燥ブレンド調製物、及び湿潤剤を提供すること；及び
乾燥ブレンド調製物と、湿潤剤と、水とを組み合わせて、懸濁均一性の基準を達成する水性懸濁液を形成すること
を含み、
水性懸濁液が、８、７、６、５、４、３、２、１、又は０．５オンス以下の容積と、
ｉ）少なくとも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、又は１５ｇ／オンスの総アミノ酸濃度；又は
ｉｉ）少なくとも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、又は５ｇ／オンスの疎水性アミノ酸濃度
のうちの一方又は両方とを有し、
それによって疎水性アミノ酸を含む水性懸濁液の泡立ちを低減する、方法。
【００３９】
６．疎水性アミノ酸を含む水性懸濁液の泡立ちを低減する方法であって、
少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体を含む乾燥ブレンド調製物、及び８～９又は２～３のいずれかのＨＬＢ値の湿潤剤を提供すること；及び
乾燥ブレンド調製物と、湿潤剤と、水とを組み合わせて、懸濁均一性の基準を達成する水性懸濁液を形成すること
を含み、
それによって疎水性アミノ酸を含む水性懸濁液の泡立ちを低減する、方法。
【００４０】
７．水性懸濁液中のアミノ酸（例えば、疎水性アミノ酸）の可溶化速度を増加させる方法であって、
少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体を含む乾燥ブレンド調製物、及び湿潤剤を提供すること；及び
乾燥ブレンド調製物と、湿潤剤と、水とを組み合わせて、懸濁均一性の基準を達成する水性懸濁液を形成すること
を含み、
水性懸濁液が、８、７、６、５、４、３、２、１、又は０．５オンス以下の容積と、
ｉ）少なくとも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、又は１５ｇ／オンスの総アミノ酸濃度；又は
ｉｉ）少なくとも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、又は５ｇ／オンスの疎水性アミノ酸濃度
のうちの一方又は両方とを有し、
それによって水性懸濁液中のアミノ酸（例えば、疎水性アミノ酸）の可溶化速度を増加させる、方法。
【００４１】
８．水性懸濁液中のアミノ酸（例えば、疎水性アミノ酸）の可溶化速度を増加させる方法であって、
少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体を含む乾燥ブレンド調製物、及び８～９又は２～３のいずれかのＨＬＢ値の湿潤剤を提供すること；及び
乾燥ブレンド調製物と、湿潤剤と、水とを組み合わせて、懸濁均一性の基準を達成する水性懸濁液を形成すること
を含み、
それによって水性懸濁液中のアミノ酸（例えば、疎水性アミノ酸）の可溶化速度を増加させる、方法。
【００４２】
９．水性懸濁液であって、
少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体を含む、複数のアミノ酸実体；
湿潤剤；及び

水
を含み、
水性懸濁液が、懸濁均一性の基準を達成し、及び
水性懸濁液が、８、７、６、５、４、３、２、１、又は０．５オンス以下の容積と、
ｉ）少なくとも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、又は１５ｇ／オンスの総アミノ酸濃度；又は
ｉｉ）少なくとも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、又は５ｇ／オンスの疎水性アミノ酸濃度
のうちの一方又は両方とを有する、水性懸濁液。

【００４３】

１０．水性懸濁液であって、
少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体を含む、複数のアミノ酸実体；
８～９又は２～３のいずれかのＨＬＢ値の湿潤剤；及び
水
を含み、
水性懸濁液が、懸濁均一性の基準を達成する、水性懸濁液。

【００４４】

１１．疎水性アミノ酸分散が改善された乾燥ブレンド調製物を作製する方法であって、
少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体と湿潤剤とを含む乾燥ブレンド調製物を提供すること
を含み、
乾燥ブレンド調製物を水と組み合わせて、８、７、６、５、４、３、２、１、又は０．５オンス以下の容積と、
ｉ）少なくとも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、又は１５ｇ／オンスの総アミノ酸濃度；又は
ｉｉ）少なくとも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、又は５ｇ／オンスの疎水性アミノ酸濃度
の一方又は両方とを有する水性懸濁液を形成すると、その水性懸濁液が懸濁均一性の基準を達成し、
それによって疎水性アミノ酸分散が改善された乾燥ブレンド調製物を作製する、方法。

【００４５】

１２．疎水性アミノ酸分散が改善された乾燥ブレンド調製物を作製する方法であって、
少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体と８～９又は２～３のいずれかのＨＬＢ値の湿潤剤とを含む乾燥ブレンド調製物を提供すること
を含み、
乾燥ブレンド調製物を水と組み合わせて水性懸濁液を形成すると、その水性懸濁液が懸濁均一性の基準を達成し、
それによって疎水性アミノ酸分散が改善された乾燥ブレンド調製物を作製する、方法。

【００４６】
１３．乾燥ブレンド調製物であって、
少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体を含む、複数のアミノ酸実体；及び
ＨＬＢ値が８～９又は２～３の湿潤剤
を含み、
乾燥ブレンド調製物を水と組み合わせて水性懸濁液を形成すると、その水性懸濁液が懸濁均一性の基準を達成する、乾燥ブレンド調製物。
【００４７】
１４．乾燥ブレンド調製物であって、
少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体を含む、複数のアミノ酸実体；及び
ＨＬＢ値が８～９又は２～３の湿潤剤
を含み、
乾燥ブレンド調製物を水と組み合わせて、８、７、６、５、４、３、２、１、又は０．５オンス以下の容積と、
ｉ）少なくとも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、又は１５ｇ／オンスの総アミノ酸濃度；又は
ｉｉ）少なくとも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、又は５ｇ／オンスの疎水性アミノ酸濃度
の一方又は両方とを有する水性懸濁液を形成すると、その水性懸濁液が懸濁均一性の基準を達成する、乾燥ブレンド調製物。
【００４８】
１５．キットであって、
少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体を含む、複数のアミノ酸実体；
湿潤剤；及び
懸濁均一性の基準を達成する水性懸濁液となるように複数のアミノ酸実体と湿潤剤とを組み合わせるための説明書
を含み、
水性懸濁液が、８、７、６、５、４、３、２、１、又は０．５オンス以下の容積と、
ｉ）少なくとも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、又は１５ｇ／オンスの総アミノ酸濃度；又は
ｉｉ）少なくとも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、又は５ｇ／オンスの疎水性アミノ酸濃度
のうちの一方又は両方とを有する、キット。
【００４９】
１６．キットであって、
少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体を含む、複数のアミノ酸実体；
８～９又は２～３のいずれかのＨＬＢ値の湿潤剤；及び
懸濁均一性の基準を達成する水性懸濁液となるように複数のアミノ酸実体と湿潤剤とを

組み合わせるための説明書
を含む、キット。
【００５０】
１７．水性懸濁液の提供を指導する方法であって、
少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体を含む乾燥ブレンド調製物、及び湿潤剤を提供すること；及び
懸濁均一性の基準を達成する水性懸濁液が形成されるように乾燥ブレンド調製物と、湿潤剤と、水とを組み合わせるための説明書を提供すること
を含み、
水性懸濁液が、８、７、６、５、４、３、２、１、又は０．５オンス以下の容積と、
ｉ）少なくとも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、又は１５ｇ／オンスの総アミノ酸濃度；又は
ｉｉ）少なくとも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、又は５ｇ／オンスの疎水性アミノ酸濃度
のうちの一方又は両方とを有し、
それによって水性懸濁液の提供を指導する、方法。
【００５１】
１８．水性懸濁液の提供を指導する方法であって、
少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体を含む乾燥ブレンド調製物、及び８～９又は２～３のいずれかのＨＬＢ値の湿潤剤を提供すること；及び
懸濁均一性の基準を達成する水性懸濁液が形成されるように乾燥ブレンド調製物と、湿潤剤と、水とを組み合わせるための説明書を提供すること
を含み、
それによって水性懸濁液の提供を指導する、方法。
【００５２】
１９．少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体を含む乾燥ブレンド調製物の分散を評価する方法であって、
少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体を含む乾燥ブレンド調製物、及び湿潤剤を提供すること；
乾燥ブレンド調製物と、湿潤剤と、水とを組み合わせて水性懸濁液を形成すること；及び
サンプリング点におけるアミノ酸実体（例えば、疎水性アミノ酸実体）の量についての値を（例えば、全アミノ酸実体に対する重量％又は全混合物に対する重量％単位で）取得し、任意選択により前記値を参照値と比較することにより、水性懸濁液が懸濁均一性の基準（例えば、政府規制機関によるか、又は標準的な業界慣行によって定義されるとおり）を達成するかどうかを評価すること
を含み、
それによって乾燥ブレンド調製物の分散を評価する、方法。
【００５３】
２０．湿潤剤が８のＨＬＢ値を有する、実施形態１～１９のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【００５４】
２１．湿潤剤が９のＨＬＢ値を有する、実施形態１～１９のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【００５５】
２２．湿潤剤が２のＨＬＢ値を有する、実施形態１～１９のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【００５６】
２３．湿潤剤が３のＨＬＢ値を有する、実施形態１～１９のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【００５７】
２４．湿潤剤が、疎水性アミノ酸の効率的な湿潤が達成される表面張力値の範囲（例えば、力測定式張力計、光学式張力計、又は接触角によって測定したとき）となるように水性懸濁液の表面張力を調節する（例えば、減少又は増加させる）、実施形態１～２３のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【００５８】
２５．湿潤剤が、水性懸濁液の表面張力（例えば、力測定式張力計、光学式張力計、又は接触角によって測定したとき）を減少させる界面活性剤である、実施形態１～２４のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【００５９】
２６．表面張力値の範囲が、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、又は９０～１００ミリニュートン毎メートル（ｍＮ／ｍ）（例えば、力測定式張力計、光学式張力計、又は接触角によって測定したとき）である、実施形態２４又は２５に記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【００６０】
２７．湿潤剤が、レシチン又はポロキサマーから選択される、実施形態１～２６のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【００６１】
２８．湿潤剤が、
ｉ）レシチン４０Ｐ又は実質的に同等のレシチン、
ｉｉ）Ｌｉｐｏｉｄ　２０Ｓ又は実質的に同等のレシチン、又は
ｉｉｉ）ポロキサマーＰ３３１又は実質的に同等のポロキサマー
から選択される、実施形態１～２７のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【００６２】
２９．湿潤剤がレシチン４０Ｐ又は実質的に同等のレシチンである、実施形態１～２８のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【００６３】
３０．湿潤剤がＬｉｐｏｉｄ　２０Ｓ又は実質的に同等のレシチンである、実施形態１～２８のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【００６４】
３１．湿潤剤がポロキサマーＰ３３１又は実質的に同等のポロキサマーである、実施形態１～２８のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【００６５】
３２．湿潤剤が、２～３、７～９、又は８～９、例えば、２～３又は８～９の親水性親油性バランス（ＨＬＢ）を有する、実施形態１～３１のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【００６６】

３３．湿潤剤が、
ａ）少なくとも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、又は４５％のホスファチジルコリン（ＰＣ）（及び任意選択により、５０、４５、又は４０％未満のホスファチジルコリン（ＰＣ））；
ｂ）少なくとも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、又は４５％のホスファチジルイノシトール（及び任意選択により、５０、４０、３０、２０、１９、１８、１７、１６、又は１５％未満のホスファチジルイノシトール）；及び
ｃ）少なくとも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、又は４５％のホスファチジルエタノールアミン（及び任意選択により、５０、４５、又は４０％未満のホスファチジルエタノールアミン）のうちの１つ、２つ、又は全てを含むレシチンである、実施形態１～３０又は３２のいずれか１つに記載の方法、アミノ酸混合物、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【００６７】

３４．湿潤剤が、少なくとも約２０～４０％の両親媒性リン脂質（例えば、ホスファチジルコリン（ＰＣ））を含むレシチンである、実施形態１～３０、３２、又は３３のいずれか１つに記載の方法、アミノ酸混合物、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【００６８】

３５．湿潤剤がＡｌｃｏｌｅｃレシチン４０Ｐ又はそれと実質的に同等のレシチンである、実施形態１～２８又は３２～３４のいずれか１つに記載の方法、アミノ酸混合物、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【００６９】

３６．湿潤剤がＬｉｐｏｉｄ　２０Ｓレシチン又はそれと実質的に同等のレシチンである、実施形態１～２８、３２、又は３３のいずれか１つに記載の方法、アミノ酸混合物、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【００７０】

３７．湿潤剤が、少なくとも２５００、２６００、２７００、２８００、２９００、３０００、３１００、３２００、又は３３００ｇ／ｍｏｌの（及び任意選択により、４０００、３９００、３８００、３７００、３６００、３５００、３４００、又は３３００ｇ／ｍｏｌを超えない）ポリオキシプロピレンコア分子質量のポロキサマーである、実施形態１～２８、３１、又は３２のいずれか１つに記載の方法、アミノ酸混合物、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【００７１】

３８．湿潤剤が、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０％の（及び任意選択により、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、又は１０％を超えない）ポリオキシエチレン含有百分率のポロキサマーである、実施形態１～２８、３１、３２、又は３７のいずれか１つに記載の方法、アミノ酸混合物、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【００７２】

３９．湿潤剤が、約３３００ｇ／ｍｏｌ（例えば、３３００ｇ／ｍｏｌ）のポリオキシプロピレンコア分子質量及び約１０％（例えば、１０％）のポリオキシエチレン含有百分率を有するポロキサマーである、実施形態１～２８、３１、３２、３７、又は３８のいずれか１つに記載の方法、アミノ酸混合物、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【００７３】

４０．湿潤剤が、Ｐ３３１ポロキサマー又はそれと実質的に同等のポロキサマーである、実施形態１～２８、３１、３２、又は３７～３９のいずれか１つに記載の方法、アミノ酸混合物、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【００７４】
４１．乾燥ブレンド調製物が湿潤剤を含む、実施形態１～４０のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【００７５】
４２．乾燥ブレンド調製物が（例えば、組み合わせる工程の最中又はその後まで）湿潤剤を含まない、実施形態１～４０のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【００７６】
４３．湿潤剤が、水性懸濁液の形成に使用される水中に提供される、実施形態１～４０又は４２のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【００７７】
４４．水性懸濁液及び／又は乾燥ブレンド調製物が、湿潤剤に加えて、１つ以上の賦形剤を含む、実施形態１～４３のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【００７８】
４５．水性懸濁液及び／又は乾燥ブレンド調製物が、いかなる追加の湿潤剤も含まない、実施形態１～４４のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【００７９】
４６．水性懸濁液が、用量当たり又は投与期間当たり約２オンスの容積を有する、実施形態１～４５のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【００８０】
４７．水性懸濁液が、用量当たり又は投与期間当たり約１オンスの容積を有する、実施形態１～４５のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【００８１】
４８．水性懸濁液が、用量当たり又は投与期間当たり約０．５オンスの容積を有する、実施形態１～４５のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【００８２】
４９．水性懸濁液が、用量当たり又は投与期間当たり約０．３３オンスの容積を有する、実施形態１～４５のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【００８３】
５０．湿潤剤、例えばレシチン又はポロキサマーが、乾燥混合物の０．５～４％（ｗ／ｗ）又は水性懸濁液の０．１～１．５％（ｗ／ｗ）である、実施形態１～４９のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【００８４】
５１．湿潤剤、例えばレシチンが、複数のアミノ酸実体と、湿潤剤と、任意の他の賦形剤との組み合わせの乾燥重量の少なくとも０．５、０．５５、０．６、０．６５、０．７、０．７５、０．８、０．８５、０．９、０．９５、１、又は１．０５％（ｗ／ｗ）（及び任意選択により、５、４、３、２、１．９、１．８、１．７、１．６、１．５、１．４、１．３、１．２、又は１．１％以下）である、実施形態１～４９のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【００８５】
５２．湿潤剤、例えばレシチンが、複数のアミノ酸実体と、湿潤剤と、任意の他の賦形剤との組み合わせの乾燥重量の５、４、３、２、１．９、１．８、１．７、１．６、１．５、１．４、１．３、１．２、又は１．１％を超えない（ｗ／ｗ）（及び任意選択により、少なくとも０．５、０．５５、０．６、０．６５、０．７、０．７５、０．８、０．８

５、０．９、０．９５、１、又は１．０５％である）、実施形態１～４９又は５１のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【００８６】

５３．湿潤剤、例えばレシチンが、複数のアミノ酸実体と、湿潤剤と、任意の他の賦形剤との組み合わせの乾燥重量の約０．５～１．５％（ｗ／ｗ）である、実施形態１～４９のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【００８７】

５４．湿潤剤、例えばポロキサマーが、複数のアミノ酸実体と、湿潤剤と、任意の他の賦形剤との組み合わせの乾燥重量の少なくとも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、又は２．５％（ｗ／ｗ）（及び任意選択により、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、又は０．５％（ｗ／ｗ）以下）である、実施形態１～４９のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【００８８】

５５．湿潤剤、例えばポロキサマーが、複数のアミノ酸実体と、湿潤剤と、任意の他の賦形剤との組み合わせの乾燥重量の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、又は０．５％（ｗ／ｗ）を超えない（及び任意選択により、少なくとも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、又は２．５％（ｗ／ｗ）である）、実施形態１～４９又は５４のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【００８９】

５６．湿潤剤、例えばポロキサマーが、複数のアミノ酸実体と、湿潤剤と、任意の他の賦形剤との組み合わせの乾燥重量の約０．５～２．２５％（ｗ／ｗ）である、実施形態１～４９、５４、又は５５のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【００９０】

５７．組み合わせることが、乾燥ブレンド調製物、湿潤剤、及び水（例えば、容器、例えばジャー内にある）を振盪する又は反転させることを含む、実施形態１～８又は１１～５６のいずれか１つに記載の方法、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【００９１】

５８．乾燥ブレンド調製物、湿潤剤、及び水を振盪する又は反転させることが、少なくとも１０、２０、３０、４０、５０、若しくは６０秒、又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、若しくは６０分の（及び任意選択により、１２０、１００、８０、６０、４０、３０、又は１５分、又は６０、５０、４０、又は３０秒を超えない）継続時間を伴う、実施形態５７に記載の方法、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【００９２】

５９．乾燥ブレンド調製物、湿潤剤、及び水を振盪する又は反転させることが、例えば目視検査によるとき、水性懸濁液が均一に見えるようになるまで続けられる、実施形態５７に記載の方法、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【００９３】

６０．乾燥ブレンド調製物、湿潤剤、及び水を振盪する又は反転させることが、水性懸

濁液によって懸濁均一性の基準が達成されるまで続けられる、実施形態５７に記載の方法、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【００９４】

６１．組み合わせることが、複数のアミノ酸実体、湿潤剤、及び水をブレンド条件、例えば、対流拡散、又は剪断ブレンド機構を用いるブレンド条件に供することを含む、実施形態１～８又は１１～５６のいずれか１つに記載の方法、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【００９５】

６２．乾燥ブレンド調製物及び／又は水性懸濁液が経口投与に好適である、実施形態１～６１のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【００９６】

６３．乾燥ブレンド調製物及び／又は水性懸濁液が、１つ以上の賦形剤を更に含む、実施形態１～６２のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【００９７】

６４．賦形剤が、経口投与に好適な賦形剤である、実施形態６３に記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【００９８】

６５．賦形剤が香味料である、実施形態６３又は６４に記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【００９９】

６６．香味料が、モモ、マンゴー、レモン、ライム、オレンジ、及びオレンジクリームシクルから選択されるフレーバーを生じる、実施形態６５に記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【０１００】

６６．フレーバーがオレンジクリームシクルである、実施形態６６に記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【０１０１】

６７．賦形剤が、一般に安全と認められる（ＧＲＡＳ）物質、例えば、連邦医薬品局（Ｆｅｄｅｒａｌ　Ｄｒｕｇ　Ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ）のＧＲＡＳ通知リストにある物質である、実施形態６３～６６のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【０１０２】

６８．乾燥ブレンド調製物及び／又は水性懸濁液が非経口投与用には不十分な無菌性である、実施形態１～６７のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【０１０３】

６９．乾燥ブレンド調製物及び／又は水性懸濁液の微生物汚染レベルが、食品に許容されるレベルを下回る、実施形態１～６８のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【０１０４】

７０．乾燥ブレンド調製物が、参照基準、例えば組成均一性を満たす、実施形態１～６９のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【０１０５】

７１．参照基準が乾燥ブレンド調製物の製造業者によって設定される、実施形態７０に記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【０１０６】

７２．参照基準が、政府系機関から乾燥ブレンド調製物の市場での販売を承認された製造業者によって設定される、実施形態７０に記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【０１０７】
７３．参照基準が、薬局方（ｐｈａｒｍａｃｏｐｅａｌ）、若しくは国民医薬品集に収載の実体、又は薬局方参考文献（ｐｈａｒｍａｃｏｐｅａｌ　ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ）、例えば、ＵＳＰ若しくはＮＦに掲載されている実体によって設定される、実施形態７０に記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【０１０８】
７４．参照基準が、政府系機関、例えば、乾燥ブレンド調製物の製造又は販売を認可又は規制する政府機関によって設定される、実施形態７０に記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【０１０９】
７５．政府機関が、以下の機関：連邦医薬品局（ＦＤＡ）、欧州医薬品庁（ＥＭＡ）、スイス医薬品局（ＳｗｉｓｓＭｅｄｉｃ）、中国国家食品薬品監督管理局（ＣＦＤＡ）、日本独立行政法人医薬品医療機器総合機構（ＰＭＤＡ）、カナダ保健省、又は英国医薬品庁（ＭＨＲＡ）のうちの１つ以上を含む、実施形態７４に記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【０１１０】
７６．組み合わせることが、水性懸濁液の上に泡の層を作り出す、実施形態１～８又は１１～７５のいずれか１つに記載の方法、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【０１１１】
７７．組み合わせることが、例えば、振盪する若しくは反転させることの後、又は水性懸濁液をブレンド条件に供することの後に（例えば、泡の層のサイズを低減するため）水性懸濁液を静置することを含む、実施形態７６に記載の方法、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【０１１２】
７８．水性懸濁液を静置すると、水性懸濁液の下流の加工処理又は最終使用者による使用（例えば、摂取）を泡の層が妨げないようなサイズに泡の層が減少する、実施形態７７に記載の方法、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【０１１３】
７９．水性懸濁液を静置すると、泡の層の厚さが少なくとも１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、又は１００％減少する（例えば、泡の層が消える）、実施形態７７に記載の方法、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【０１１４】
８０．水性懸濁液を静置することが、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、又は３分未満、例えば、１０又は５分未満（及び任意選択により、少なくとも１０、２０、３０、４０、５０、又は６０秒、又は少なくとも１、２、３、４、又は５分）の継続時間を伴う、実施形態７７に記載の方法、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【０１１５】
８１．静置することが、水性懸濁液によって懸濁均一性の基準が達成されるまで続けられる、実施形態７７～８０のいずれか１つに記載の方法、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【０１１６】
８２．懸濁均一性の基準が、サンプリング点におけるアミノ酸実体（例えば、疎水性アミノ酸実体）の量（例えば、全アミノ酸実体に対する重量％又は全混合物に対する重量％単位）を水性懸濁液中に存在するアミノ酸実体（例えば、疎水性アミノ酸実体）の量と比べた差が所定量未満、例えば、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、又は１％未満であることを含む、実施形態１～８１に記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【０１１７】
８２．懸濁均一性の基準が、サンプリング点におけるアミノ酸実体（例えば、疎水性ア

ミノ酸実体）の量（例えば、全アミノ酸実体に対する重量％又は全混合物に対する重量％単位）を第２のサンプリング点で存在するアミノ酸実体（例えば、疎水性アミノ酸実体）の量と比べた差が所定量未満、例えば、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、又は１％未満であることを含む、実施形態１～８１に記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【０１１８】

８３．サンプリング点におけるアミノ酸実体（例えば、疎水性アミノ酸実体）の量に関する値（例えば、全アミノ酸実体に対する重量％又は全混合物に対する重量％単位）を取得することを含む、実施形態１～８、１１、１２、又は１７～８２のいずれか１つに記載の方法。

【０１１９】

８４．値を参照値、例えば、水性懸濁液中に存在するアミノ酸実体（例えば、疎水性アミノ酸実体）の量と比較することを含む、実施形態８３に記載の方法。

【０１２０】

８５．サンプリング点におけるアミノ酸実体（例えば、疎水性アミノ酸実体）の量に関する値（例えば、全アミノ酸実体に対する重量％又は全混合物に対する重量％単位）を取得すること、及び第２のサンプリング点におけるアミノ酸実体の量に関する値を取得することを含む、実施形態１～８、１１、１２、又は１７～８４のいずれか１つに記載の方法。

【０１２１】

８６．それらの値を比較することを含む、実施形態８５に記載の方法。

【０１２２】

８７．値を取得することが、ＨＰＬＣ－ＵＶ、ＵＰＬＣ－ＵＶ、ＯＰＡタグ付加ＨＰＬＣ－ＵＶ、Ａｃｃｑｔａｇ　ＨＰＬＣ－ＵＶ、及び／又はＬＣ／ＭＳを使用することを含む、実施形態８３～８６のいずれか１つに記載の方法。

【０１２３】

８８．値を取得することが、医薬アミノ酸実体の１つ以上を検出可能部分で誘導体化することを更に含む、実施形態８３～８７のいずれか１つに記載の方法。

【０１２４】

８９．検出可能部分が蛍光部分である、実施形態８８に記載の方法。

【０１２５】

９０．蛍光部分がｏ－フタルアルデヒド（ＯＰＡ）又はクロロギ酸フルオレニルメトキシ（ｆｌｕｏｒｅｎｙｌｍｅｔｈｏｘｙ　ｃｈｌｏｒｏｆｏｒｍａｔｅ）（ＦＭＯＣ）である、実施形態８９に記載の方法。

【０１２６】

９１．検出可能部分が発色団である、実施形態８８に記載の方法。

【０１２７】

９２．湿潤剤を含まない同様の水性懸濁液を組み合わせることによって形成される泡の層と比べて、泡の層の厚さが小さい、実施形態７６～９１のいずれか１つに記載の方法、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【０１２８】

９３．湿潤剤を含まない同様の水性懸濁液を組み合わせることによって形成される泡の層と比べて、泡の層が少なくとも１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、又は１００％少ない厚みである、実施形態９２に記載の方法、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【０１２９】

９４．水性懸濁液を静置すると、湿潤剤を含まない同様の水性懸濁液を組み合わせることによって形成される泡の層のサイズが静置によって低下するよりも速く泡の層のサイズが低下する、実施形態７６～９３のいずれか１つに記載の方法、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【０１３０】
９５．静置すると、湿潤剤を含まない同様の水性懸濁液を組み合わせることによって形成される泡の層のサイズが静置によって低下するよりも少なくとも１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１５０、２００、３００、４００、５００、又は１０００％速く泡の層のサイズが低下する、実施形態９４に記載の方法、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【０１３１】
９６．組み合わせること、例えば、構成及び／又は再構成が、泡の層を形成しない、実施形態１～８又は１１～９５のいずれか１つに記載の方法、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【０１３２】
９７．水性懸濁液のアミノ酸（例えば、疎水性アミノ酸）の可溶化速度が、湿潤剤を含まない同様の懸濁液と比べて増加する、実施形態１～９６のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【０１３３】
９８．可溶化速度が、湿潤剤を含まない同様の懸濁液と比べて少なくとも１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１５０、２００、３００、４００、５００、又は１０００％増加する、実施形態９７に記載の方法。
【０１３４】
９９．疎水性アミノ酸実体が分枝鎖アミノ酸（ＢＣＡＡ）である、実施形態１～９８のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【０１３５】
１００．疎水性アミノ酸実体が、
ロイシンアミノ酸実体；
バリンアミノ酸実体；
イソロイシンアミノ酸実体；又は
トリプトファンアミノ酸実体
から選択される、実施形態１～９９のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【０１３６】
１０１．複数のアミノ酸実体が、
ロイシンアミノ酸実体；
バリンアミノ酸実体；
イソロイシンアミノ酸実体；又は
トリプトファンアミノ酸実体
のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、又は全てを含む、実施形態１～１００のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【０１３７】
１０２．複数のアミノ酸実体が、
ロイシンアミノ酸実体；
アルギニンアミノ酸実体；
グルタミンアミノ酸実体；及び
Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）実体
を含む、実施形態１～１０１のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【０１３８】
１０３．複数のアミノ酸実体が、
ロイシンアミノ酸実体；
イソロイシンアミノ酸実体；
バリンアミノ酸実体；

アルギニンアミノ酸実体；
グルタミンアミノ酸実体；及び
Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）実体
を含む、実施形態１～１００のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【０１３９】
１０４．複数のアミノ酸実体が、
グリシンアミノ酸実体；又は
セリンアミノ酸実体
を含む、実施形態１０２又は１０３に記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【０１４０】
１０５．複数のアミノ酸実体が、
ヒスチジンアミノ酸実体；
リジンアミノ酸実体；
フェニルアラニンアミノ酸実体；又は
トレオニンアミノ酸実体
のうちの１つ以上を含む、実施形態１０２又は１０３に記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【０１４１】
１０６．複数のアミノ酸実体が、
セリンアミノ酸実体；及び
カルニチンアミノ酸実体
の一方又は両方を含む、実施形態１０２に記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【０１４２】
１０７．複数のアミノ酸実体が、
ロイシンアミノ酸実体；
イソロイシンアミノ酸実体；
アルギニンアミノ酸実体；
Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）実体；又は
カルニチンアミノ酸実体
のうちの１つ、２つ、３つ、又は全てを含む、実施形態１～１００のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【０１４３】
１０８．複数のアミノ酸実体が、
ロイシンアミノ酸実体；
イソロイシンアミノ酸実体；又は
バリンアミノ酸実体
のうちの１つ、２つ、又は全て；
ヒスチジンアミノ酸実体；
リジンアミノ酸実体；又は
トレオニンアミノ酸実体
のうちの１つ、２つ、又は全て；及び
オルニチンアミノ酸実体；
アスパラギン酸アミノ酸実体；又は
オルニチンアミノ酸実体とアスパラギン酸アミノ酸実体との組み合わせ塩
のうちの１つ、２つ、又は全て
を含む、実施形態１～１００のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。

【０１４４】
１０９．複数のアミノ酸実体が、
アルギニンアミノ酸実体；
シトルリンアミノ酸実体；及び
Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）実体
を含む、実施形態１～１００のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【０１４５】
１１０．複数のアミノ酸実体が、
グルタミンアミノ酸実体；及び
カルニチンアミノ酸実体
を含む、実施形態１０９に記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【０１４６】
１１１．複数のアミノ酸実体が、
ロイシンアミノ酸実体；
イソロイシンアミノ酸実体；又は
バリンアミノ酸実体
のうちの１つ、２つ、又は全て；
Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）実体；及び
アセチル－カルニチン（ＡＬＣＡＲ）実体
を含む、実施形態１～１００のいずれか１つに記載の方法、水性懸濁液、乾燥ブレンド調製物、又はキット。
【０１４７】
１１２．例えばカルニチン（ＣＡＲ）の存在下における、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）を安定化させる方法であって、
ＮＡＣとＣＡＲとを含む乾燥ブレンド調製物を、参照混合物の脱アセチル化と比較して乾燥ブレンド調製物中のＮＡＣの脱アセチル化が減少するような条件下で形成することを含み、
乾燥ブレンド調製物が、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、又は０．１％（ｗ／ｗ）未満の水を含み、
それによってＮＡＣを安定化させる、方法。
【０１４８】
１１３．カルニチン（ＣＡＲ）の存在下にあるＮ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）の脱アセチル化を減少させる方法であって、
ＮＡＣとＣＡＲとを含む乾燥ブレンド調製物を、参照混合物の脱アセチル化と比較して乾燥ブレンド調製物中のＮＡＣの脱アセチル化が減少するような条件下で形成することを含み、
乾燥ブレンド調製物が、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、又は０．１％（ｗ／ｗ）未満の水を含み、
それによってアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）の存在下にあるＮＡＣの脱アセチル化を減少させる、方法。
【０１４９】
１１４．Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）とカルニチン（ＣＡＲ）とを含む乾燥ブレンド調製物を作製する方法であって、
ＮＡＣとＣＡＲとを含む乾燥ブレンド調製物を、参照混合物の脱アセチル化と比較して乾燥ブレンド調製物中のＮＡＣの脱アセチル化が減少するような条件下で形成することを含み、
乾燥ブレンド調製物が、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、又は０．１％（ｗ／ｗ）未満の水を含み、
それによってＮＡＣとＣＡＲとを含む乾燥ブレンド調製物を作製する、方法。
【０１５０】
１１５．ＮＡＣのレベルを、例えば第１の時点及び第２の時点で決定すること；
任意選択により、ＮＡＣのレベルを参照値、例えば、乾燥ブレンド調製物中の元のＮＡＣレベルの９０～１１０％のＮＡＣ値と比較すること
を更に含む、実施形態１１２～１１４のいずれか１つに記載の方法。
【０１５１】
１１６．条件が、以下のうちの１つ以上（例えば、全て）を含む：
ｉ）乾燥ブレンド調製物が吸着剤を含み、乾燥ブレンド調製物中のＮＡＣの脱アセチル化が、吸着剤の非存在下にあるＮＡＣとＣＡＲとを含む参照混合物の脱アセチル化と比較して減少する；
ｉｉ）乾燥ブレンド調製物中の水（例えば、未吸着の自由水（例えば、ＮＡＣと反応すること又はその反応を促進することが可能である））の濃度を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、又は０．１％（ｗ／ｗ）未満に維持すること；
ｉｉｉ）ＣＡＲが、遊離塩基形態のＣＡＲと比べて吸湿性が低下した形態（例えば、結晶多形又は代替の塩形態）で提供され、例えば、レボカルニチン、カルニチンＨＣｌ、又はカルニチン酒石酸塩の形態で提供される；又は
ｉｖ）乾燥ブレンド調製物が、例えば遊離塩基形態のアミノ酸実体と比べて、吸湿性が低下した形態（例えば、多形）の１つ以上の他の成分（例えば、アミノ酸実体）を含む、
実施形態１１２～１１５のいずれか１つに記載の方法。
【０１５２】
１１７．乾燥ブレンド調製物中のＮ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）の安定性を評価する方法であって、
ＮＡＣを含む乾燥ブレンド調製物を提供すること；及び
ＮＡＣのレベルを、例えば第１の時点及び第２の時点で決定すること；及び
任意選択により、ＮＡＣのレベルを参照値、例えば、混合物中の元のＮＡＣレベルの９０～１１０％のＮＡＣ値と比較すること
を含み、
乾燥ブレンド調製物が、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、又は０．１％（ｗ／ｗ）未満の水を含み、
それによって乾燥ブレンド調製物中のＮＡＣの安定性を評価する、方法。
【０１５３】
１１８．乾燥ブレンド調製物がカルニチン（ＣＡＲ）を含む、実施形態１１７に記載の方法。
【０１５４】
１１９．乾燥ブレンド調製物が吸着剤を含む、実施形態１１２～１１８のいずれか１つに記載の方法。
【０１５５】
１２０．ＮＡＣのレベルを決定することが、本明細書に記載される方法、例えばＨＰＬＣ又は質量分析法、例えば高分解能質量分析法を含む、実施形態１１５又は１１７～１１９のいずれか１つに記載の方法。
【０１５６】
１２１．乾燥ブレンド調製物を形成すること、又は提供することが、
ＮＡＣを吸着剤と接触させることであって、それによって第１の混合物を形成すること；及び

第１の混合物をＣＡＲと接触させることであって、それによって乾燥ブレンド調製物を形成すること
を含む、実施形態１１２～１２０のいずれか１つに記載の方法。
【０１５７】
１２２．乾燥ブレンド調製物を形成すること、又は提供することが、
ＣＡＲを吸着剤と接触させることであって、それによって第１の混合物を形成すること；及び
第１の混合物をＮＡＣと接触させることであって、それによって乾燥ブレンド調製物を形成すること
を含む、実施形態１１２～１２０のいずれか１つに記載の方法。
【０１５８】
１２３．乾燥ブレンド調製物を形成すること、又は提供することが、
ＮＡＣ及びＣＡＲを吸着剤と（例えば、同時に）接触させることであって、それによって乾燥ブレンド調製物を形成すること
を含む、実施形態１１２～１２０のいずれか１つに記載の方法。
【０１５９】
１２４．第１の混合物がＣＡＲを欠いている、実施形態１２１に記載の方法。
【０１６０】
１２５．第１の混合物がＮＡＣを欠いている、実施形態１２２に記載の方法。
【０１６１】
１２６．第１の混合物及び／又は乾燥ブレンド調製物が粉末であり、例えば、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、又は０．１％（ｗ／ｗ）未満の水を含む粉末である、実施形態１２１～１２５のいずれか１つに記載の方法。
【０１６２】
１２７．Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）を前処理する方法であって、
ＮＡＣと吸着剤との混合物を提供すること
を含み、
それによってＮＡＣを前処理する、方法。
【０１６３】
１２８．カルニチン（ＣＡＲ）を前処理する方法であって、
ＣＡＲと吸着剤との混合物を提供すること
を含み、
それによってＣＡＲを前処理する、方法。
【０１６４】
１２９．ＣＡＲと吸着剤との混合物がＮＡＣを欠いている、実施形態１２８に記載の方法。
【０１６５】
１３０．ＮＡＣと吸着剤との混合物がＣＡＲを欠いている、実施形態１２７に記載の方法。
【０１６６】
１３１．混合物が、複数のアミノ酸実体を含む乾燥ブレンド調製物である、実施形態１２７～１３０のいずれか１つに記載の方法。
【０１６７】
１３２．Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）とカルニチン（ＣＡＲ）とを含む乾燥ブレンド調製物を作製する方法であって、
吸着剤と混合した前処理済みＮＡＣを提供すること、及び
前処理済みＮＡＣとＣＡＲとを含む乾燥ブレンド調製物を形成すること
を含み、

それによってＮＡＣとＣＡＲとを含む乾燥ブレンド調製物を作製する、方法。
【０１６８】
１３３．Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）とカルニチン（ＣＡＲ）とを含む乾燥ブレンド調製物を作製する方法であって、
吸着剤と混合した前処理済みＣＡＲを提供すること、及び
前処理済みＣＡＲとＮＡＣとを含む乾燥ブレンド調製物を形成すること
を含み、
それによってＮＡＣとＣＡＲとを含む乾燥ブレンド調製物を作製する、方法。
【０１６９】
１３４．前処理済みＮＡＣを提供することが、実施形態１２７、１３０、又は１３１のいずれか１つに記載の方法を含む、実施形態１３２に記載の方法。
【０１７０】
１３５．前処理済みＮＡＣを提供することが、前処理済みＮＡＣを入手すること、例えば購入することを含む、実施形態１３２に記載の方法。
【０１７１】
１３６．前処理済みＣＡＲを提供することが、実施形態１２８又は１２９に記載の方法を含む、実施形態１３３に記載の方法。
【０１７２】
１３７．前処理済みＣＡＲを提供することが、前処理済みＣＡＲを入手すること、例えば購入することを含む、実施形態１３３に記載の方法。
【０１７３】
１３８．乾燥ブレンド調製物であって、
Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）とカルニチン（ＣＡＲ）と吸着剤（例えば、SiO_2）と
を含み、
乾燥ブレンド調製物が、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、又は０．１％（ｗ／ｗ）未満の水を含み、及び
吸着剤（例えば、SiO_2）が、少なくとも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、又は５％、例えば、少なくとも０．３％の重量百分率（ｗ／ｗ）で（及び任意選択により、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、又は０．３２５％未満で）存在する、乾燥ブレンド調製物。
【０１７４】
１３９．乾燥ブレンド調製物であって、
Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）と吸着剤（例えば、SiO_2）と
を含み、
乾燥ブレンド調製物が、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、又は０．１％（ｗ／ｗ）未満の水を含み、及び
吸着剤（例えば、SiO_2）が、少なくとも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、又は４０％の重量百分率（ｗ／ｗ）で（及び任意選択により、４０、３５、３０、２５、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、又は６．５％未満で）存在する、乾燥ブレンド調製物。

【０１７５】
１４０．Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）とカルニチン（ＣＡＲ）とを含む、乾燥ブレンド調製物であって、吸着剤がＮＡＣに吸着し、例えば、それによってＮＡＣの例えばＣＡＲによる脱アセチル化が減少する、乾燥ブレンド調製物。
【０１７６】
１４１．Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）とカルニチン（ＣＡＲ）とを含む、乾燥ブレンド調製物であって、吸着剤がＣＡＲに吸着し、例えば、それによってＮＡＣの例えばＣＡＲによる脱アセチル化が減少する、乾燥ブレンド調製物。
【０１７７】
１４２．実施形態１１６又は１１９～１３７のいずれか１つに記載の方法であって、ＣＡＲを前処理すること、ＮＡＣを前処理すること、ＣＡＲを吸着剤と接触させること、ＮＡＣを吸着剤と接触させること、乾燥ブレンド調製物を形成すること、又は第１の混合物を形成することにより、（例えば、光学顕微鏡法、例えば実施例５の方法によって実証されるとおり）ＣＡＲ又はＮＡＣの一方又は両方に吸着剤が吸着する、方法。
【０１７８】
１４３．吸着が、ＣＡＲ、ＮＡＣ、又は両方の粒子を、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２０、３０、４０、又は５０μｍ厚さ（及び任意選択により、８０、７０、６０、５０、４０、３０、２０、又は１０μｍを超えない厚さ）の吸着剤の吸着層（例えば、部分的又は完全な層）で取り囲むことを含む、実施形態１４０～１４２のいずれか１つに記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。
【０１７９】
１４４．ＣＡＲを前処理すること、ＮＡＣを前処理すること、ＣＡＲを吸着剤と接触させること、ＮＡＣを吸着剤と接触させること、乾燥ブレンド調製物を形成すること、又は第１の混合物を形成することにより、吸着剤がＮＡＣ及び／又はＣＡＲに吸着し、吸着剤の非存在下でＮＡＣ又はＣＡＲの周りにある未吸着の自由水の濃度と比べてＮＡＣ及び／又はＣＡＲの周りにある未吸着の自由水の濃度が低下する、実施形態１１６、１１９～１３７、又は１４０～１４３のいずれか１つに記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。
【０１８０】
１４５．未吸着の自由水の濃度が、吸着剤の非存在下におけるＮＡＣ又はＣＡＲと比べて少なくとも１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、又は１００％低下する、実施形態１４４に記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。
【０１８１】
１４６．乾燥ブレンド調製物、第１の混合物、前処理済みＮＡＣ、又は前処理済みＣＡＲが、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、又は０．１％（ｗ／ｗ）未満の水を含む、前出の実施形態のいずれか１つに記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。
【０１８２】
１４７．吸着剤が、SiO_2、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、タルク、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、ＭｇＯ、硫酸カルシウム、$CaCl_2$、ケイ酸アルミニウム金属、無水ケイ酸、ケイ酸アルミウニムマグネシウム、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、又は任意の他の適切な吸着剤から選択される、実施形態１１６又は１１９～１４６のいずれか１つに記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。
【０１８３】
１４８．吸着剤がSiO_2である、実施形態１１６又は１１９～１４６のいずれか１つに記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。
【０１８４】
１４９．SiO_2がコロイド状SiO_2である、実施形態１４７又は１４８に記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。

【０１８５】
１５０．ＳｉＯ$_2$がメソポーラスである、実施形態１４７～１４９のいずれか１つに記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。
【０１８６】
１５１．ＳｉＯ$_2$が、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、又は４０～５０ｎｍの平均一次粒径を有する、実施形態１４７～１５０のいずれか１つに記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。
【０１８７】
１５２．ＳｉＯ$_2$が、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、又は９００～１０００ｍ^2／ｇの平均表面積を有する、実施形態１４７～１５１のいずれか１つに記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。
【０１８８】
１５３．ＳｉＯ$_2$が、約２００～３００ｍ^2／ｇの平均表面積を有する、実施形態１４７～１５２のいずれか１つに記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。
【０１８９】
１５４．ＳｉＯ$_2$が、０．１ｇ／ｍＬ未満のかさ密度を有する、実施形態１４７～１５３のいずれか１つに記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。
【０１９０】
１５５．ＳｉＯ$_2$が、Ａｅｒｏｓｉｌ　３００　ＳｉＯ$_2$、又はそれと実質的に同等のものである、実施形態１４７～１５４のいずれか１つに記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。
【０１９１】
１５６．吸着剤、例えばＳｉＯ$_2$が、第１の混合物中、ＮＡＣと吸着剤（例えば、ＳｉＯ$_2$）との混合物中、又はＣＡＲと吸着剤（例えば、ＳｉＯ$_2$）との混合物中に、少なくとも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、又は４０％の重量百分率（ｗ／ｗ）で（及び任意選択により、４０、３５、３０、２５、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、又は６．５％未満で）存在する、実施形態１１６又は１１９～１５５のいずれか１つに記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。
【０１９２】
１５７．吸着剤、例えばＳｉＯ$_2$が、第１の混合物中、ＮＡＣと吸着剤（例えば、ＳｉＯ$_2$）との混合物中、又はＣＡＲと吸着剤（例えば、ＳｉＯ$_2$）との混合物中に、４０、３５、３０、２５、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、又は６．５％以下（及び任意選択により、少なくとも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、又は４０％）の重量百分率（ｗ／ｗ）で存在する、実施形態１１６又は１１９～１５６のいずれか１つに記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。

【０１９３】

１５８．吸着剤（例えば、ＳｉＯ$_2$）が、乾燥ブレンド調製物中に、少なくとも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、又は５％、例えば、少なくとも０．３％の重量百分率（ｗ／ｗ）で（及び任意選択により、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、又は０．３２５％未満で）存在する、実施形態１１６又は１１９～１５７のいずれか１つに記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。

【０１９４】

１５９．吸着剤（例えば、ＳｉＯ$_2$）が、吸着剤（例えば、ＳｉＯ$_2$）と、ＮＡＣと、ＣＡＲとの乾燥ブレンド調製物又は混合物中に、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、又は０．３２５％以下の（及び任意選択により、少なくとも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、又は５％の）重量百分率（ｗ／ｗ）で存在する、実施形態１１６又は１１９～１５８のいずれか１つに記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。

【０１９５】

１６０．混合物又は乾燥ブレンド調製物のＮＡＣが、吸着剤を含まない同様の混合物又は乾燥ブレンド調製物中のＮＡＣと比べてＣＡＲの存在下での脱アセチル化の減少を（例えば、本明細書に記載される安定性アッセイによって測定したとき）示す、実施形態１１６又は１１９～１５９のいずれか１つに記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。

【０１９６】

１６１．混合物又は乾燥ブレンド調製物のＣＡＲが、吸着剤を含まない同様の混合物又は乾燥ブレンド調製物中のＣＡＲと比べてＮＡＣの存在下でのアセチル化の減少を（例えば、本明細書に記載される安定性アッセイによって測定したとき）示す、実施形態１１６又は１１９～１６０ののいずれか１つに記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。

【０１９７】

１６２．２５℃及び６０％相対湿度で１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、又は２４ヵ月後に（例えば、実施例６に記載されるとおり測定して）、乾燥ブレンド調製物のＮＡＣの少なくとも９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９８．５、９９、９９．５、又は１００％がアセチル化されたまま残る、実施形態１１２～１６１のいずれか１つに記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。

【０１９８】

１６３．４０℃及び７５％相対湿度で１、２、３、４、５、又は６ヵ月後に（例えば、実施例６に記載されるとおり測定して）、乾燥ブレンド調製物のＮＡＣの少なくとも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、又は１００％がアセチル化されたまま残る、実施形態１１２～１６２のいずれか１つに記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。

【０１９９】

１６４．２５℃及び６０％相対湿度で１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、又は２４ヵ月後に（例えば、実施例６に記載されるとおり測定して）、乾燥ブレンド調製物中のＣＡＲに対するＮＡＣの比が少なくとも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、又は４である、実施形態１１２～１６３のいずれか１つに記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。

【０２００】

１６５．４０℃及び７５％相対湿度で１、２、３、４、５又は６ヵ月後に（例えば、実施例６に記載されるとおり測定して）、乾燥ブレンド調製物中のＣＡＲに対するＮＡＣの比が少なくとも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、又は４である、実施形態１１２～１６４のいずれか１つに記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。

【０２０１】

１６６．２５℃及び６０％相対湿度で１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、又は２４ヵ月後の乾燥ブレンド調製物中のＮＡＣレベル（例えば、ｗ／ｗ）が（例えば、実施例６に記載されるとおり測定して）、乾燥ブレンド調製物中の元のＮＡＣレベルの少なくとも９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９８．５、９９、９９．５、又は１００％である（及び任意選択により、１１０、１０９、１０８、１０７、１０６、１０５、１０４、１０３、１０２、１０１、又は１００％を超えない）、実施形態１１２～１６５のいずれか１つに記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。

【０２０２】

１６７．４０℃及び７５％相対湿度で１、２、３、４、５又は６ヵ月後の乾燥ブレンド調製物中のＮＡＣレベル（例えば、ｗ／ｗ）が（例えば、実施例６に記載されるとおり測定して）、乾燥ブレンド調製物中の元のＮＡＣレベルの少なくとも９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９８．５、９９、９９．５、又は１００％である（及び任意選択により、１１０、１０９、１０８、１０７、１０６、１０５、１０４、１０３、１０２、１０１、又は１００％を超えない）、実施形態１１２～１６６のいずれか１つに記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。

【０２０３】

１６８．２５℃及び６０％相対湿度で１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、又は２４ヵ月後に、又は４０℃及び７５％相対湿度で１、２、３、４、５、又は６ヵ月後に（例えば、実施例６に記載されるとおり測定して）、ＮＡＣ分解産物（例えば、システイン、シスチン、及び／又はＡＬＣＡＲ）のレベルが乾燥ブレンド調製物の１％ｗ／ｗ未満である、実施形態１１２～１６７のいずれか１つに記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。

【０２０４】

１６９．ＣＡＲのアセチル化が、吸着剤の非存在下におけるＮＡＣとＣＡＲとを含む参照混合物のアセチル化と比較して減少する、実施形態１１６又は１１９～１６８のいずれか１つに記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。

【０２０５】

１７０．ＣＡＲのアセチル化が、例えば吸着剤の存在によって防止される、実施形態１１６又は１１９～１６９のいずれか１つに記載の方法又はアミノ酸調製物。

【０２０６】

１７１．乾燥ブレンド調製物を形成することが、かさ密度の変化（例えば、かさ密度の減少又は増加）を生じさせるための十分な時間にわたってブレンドすることを含む、実施形態１１２～１３７又は１４２～１７０のいずれか１つに記載の方法。

【０２０７】

１７２．乾燥ブレンド調製物を形成することが、個別の成分の容積の和よりも小さい容積の混合物を生じさせるのに十分な時間にわたってブレンドすること含む、実施形態１１２～１３７又は１４２～１７１のいずれか１つに記載の方法。

【０２０８】

１７３．乾燥ブレンド調製物を形成することが、均一性、例えば組成均一性の基準を達成するのに十分な時間にわたってブレンドすることを含む、実施形態１１２～１３７又は１４２～１７２のいずれか１つに記載の方法。

【０２０９】

１７４．接触させること又は形成することが、ＮＡＣ又はＣＡＲがSiO_2でコーティングされるように乾燥ブレンド調製物又は第１の混合物（例えば、容器、例えばジャー又はブレンダー内にある）を振盪する又は反転させることを含む、実施形態１１２～１３７又は１４２～１７３のいずれか１つに記載の方法。

【０２１０】

１７５．乾燥ブレンド調製物又は第１の混合物を振盪する又は反転させることが、少なくとも１０、２０、３０、４０、５０、若しくは６０秒、又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、若しくは６０分の（及び任意選択により、１２０、１００、８０、６０、４０、３０、又は１５分を超えない）継続時間を伴う、実施形態１７４に記載の方法。

【０２１１】

１７６．乾燥ブレンド調製物又は第１の混合物を振盪する又は反転させることが、例えば目視検査によるとき、乾燥ブレンド調製物又は第１の混合物が均一に見えるようになるまで続けられる、実施形態１７４に記載の方法。

【０２１２】

１７７．接触させること又は形成することが、乾燥ブレンド調製物又は第１の混合物をブレンド条件、例えば、対流拡散、又は剪断ブレンド機構を用いるブレンド条件に供することを含む、実施形態１１２～１３７又は１４２～１７６のいずれか１つに記載の方法。

【０２１３】

１７８．乾燥ブレンド調製物が、ロイシンアミノ酸実体、アルギニンアミノ酸実体、又はグルタミンアミノ酸実体のうちの１つ、２つ、又は全てから選択される１つ以上のアミノ酸実体を更に含む、実施形態１１２～１７７のいずれか１つに記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。

【０２１４】

１７９．乾燥ブレンド調製物が医薬品グレードの乾燥ブレンド調製物（ＰＧＤＢＰ）である、実施形態１１２～１７８のいずれか１つに記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。

【０２１５】

１８０．乾燥ブレンド調製物が、下流処理工程、例えば、充填・仕上げ、包装、又はラベル貼付に供されている、実施形態１１２～１７９のいずれか１つに記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。

【０２１６】

１８１．乾燥ブレンド調製物が、例えば最終使用者に向けた使用又は販売のため最終製品内に含まれる、実施形態１１２～１７９のいずれか１つに記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。

【０２１７】

１８２．乾燥ブレンド調製物が、

ａ）ロイシンアミノ酸実体、

ｂ）アルギニンアミノ酸実体、及び／又は

ｃ）グルタミンアミノ酸実体

を更に含む、実施形態１１２～１８１のいずれか１つに記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。

【０２１８】

１８３．乾燥ブレンド調製物が、
ａ）ロイシンアミノ酸実体、
ｂ）アルギニンアミノ酸実体、
ｃ）グルタミンアミノ酸実体、
ｄ）シトルリンアミノ酸実体、
ｅ）セリンアミノ酸実体、
ｆ）バリンアミノ酸実体、
ｇ）ヒスチジンアミノ酸実体、及び
ｈ）リジンアミノ酸実体
を更に含む、実施形態１１２～７１のいずれか１つに記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。

【０２１９】
１８４．乾燥ブレンド調製物が、
ａ）ロイシンアミノ酸実体、
ｂ）アルギニンアミノ酸実体、
ｃ）グルタミンアミノ酸実体、
ｄ）シトルリンアミノ酸実体、
ｅ）セリンアミノ酸実体、
ｆ）バリンアミノ酸実体、
ｇ）ヒスチジンアミノ酸実体、及び
ｈ）リジンアミノ酸実体
を更に含み、及び
吸着剤が、SiO_2、例えば、メソポーラス及び／又はコロイド状SiO_2、例えば、Ａｅｒｏｓｉｌ　３００　SiO_2又は実質的に同等のSiO_2である、実施形態１１６～１８２のいずれか１つに記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。

【０２２０】
１８５．乾燥ブレンド調製物が、
ａ）ロイシンアミノ酸実体、
ｂ）アルギニンアミノ酸実体、
ｃ）グルタミンアミノ酸実体、
ｄ）イソロイシンアミノ酸実体、及び
ｅ）セリンアミノ酸実体
を更に含む、実施形態１１２～１８２のいずれか１つに記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。

【０２２１】
１８６．乾燥ブレンド調製物が、
ａ）ロイシンアミノ酸実体、
ｂ）アルギニンアミノ酸実体、
ｃ）グルタミンアミノ酸実体、
ｄ）イソロイシンアミノ酸実体、及び
ｅ）セリンアミノ酸実体
を更に含み、及び
吸着剤が、SiO_2、例えば、メソポーラス及び／又はコロイド状SiO_2、例えば、Ａｅｒｏｓｉｌ　３００　SiO_2又は実質的に同等のSiO_2である、実施形態１１６～１８２のいずれか１つに記載の方法又は乾燥ブレンド調製物。

【０２２２】
１８７．実施形態１１２～１３７又は１４２～１８６のいずれか１つに記載の方法によって作製される乾燥ブレンド調製物。

【０２２３】
１８８．実施形態１２７、１３０、又は１３１のいずれか１つに記載の方法によって作

製される前処理済みＮＡＣ調製物。
【０２２４】
１８９．実施形態１２８又は１２９に記載の方法によって作られる前処理済みＣＡＲ調製物。
【０２２５】
１９０．１回用量水性組成物（例えば、水性懸濁液）であって、
１つ以上のアミノ酸と湿潤剤とを含む調製物であって、任意選択により、実施形態１３、１４、２７～６７、及び１００～１１１のいずれか１つに記載の乾燥ブレンド調製物である調製物；及び
ある容積の水
を含み、
用量当たり少なくとも８グラムのアミノ酸の全アミノ酸用量を含む、１回用量水性組成物。
【０２２６】
１９１．全アミノ酸用量が、用量当たり２８グラムを超えないアミノ酸であり、例えば、全アミノ酸用量が、用量当たり８～１０、１０～１５、１５～２０、２０～２５、又は２５～２８グラムのアミノ酸である、実施形態１９０に記載の１回用量水性組成物。
【０２２７】
１９２．全アミノ酸濃度が少なくとも１．４ｇ／ｏｚであり、任意選択により水の容積が６ｏｚである、実施形態１９０又は１９１に記載の１回用量水性組成物。
【０２２８】
１９３．全アミノ酸濃度が５ｇ／ｏｚを超えず、例えば、全アミノ酸濃度が、１．４～２、２～３、３～４、又は４～５ｇ／ｏｚである、実施形態１９０～１９２のいずれか１つに記載の１回用量水性組成物。
【０２２９】
１９４．全アミノ酸濃度が少なくとも２ｇ／ｏｚであり、任意選択により水の容積が４ｏｚである、実施形態１９０又は１９１に記載の１回用量水性組成物。
【０２３０】
１９５．全アミノ酸濃度が７ｇ／ｏｚを超えず、例えば、全アミノ酸濃度が、２～３、３～４、４～５、５～６、又は６～７ｇ／ｏｚである、実施形態１９０、１９１、又は１９４に記載の１回用量水性組成物。
【０２３１】
１９６．全アミノ酸濃度が少なくとも５．５ｇ／ｏｚであり、任意選択により水の容積が２ｏｚである、実施形態１９０又は１９１に記載の１回用量水性組成物。
【０２３２】
１９７．全アミノ酸濃度が１４ｇ／ｏｚを超えず、例えば、全アミノ酸濃度が、５．５～６、６～８、８～１０、１０～１２、又は１２～１４ｇ／ｏｚである、実施形態１９０、１９１、又は１９６に記載の１回用量水性組成物。
【０２３３】
１９８．１回用量水性組成物（例えば、水性懸濁液）であって、
１つ以上のアミノ酸と湿潤剤とを含む調製物であって、任意選択により、実施形態１３、１４、２７～６７、及び１００～１１１のいずれか１つに記載の乾燥ブレンド調製物である調製物；及び
ある容積の水
を含み、
用量当たり少なくとも１グラムの全疎水性アミノ酸の全疎水性アミノ酸（例えば、ロイシン（Ｌ）アミノ酸実体、イソロイシン（Ｉ）アミノ酸実体、バリン（Ｖ）アミノ酸実体、フェニルアラニン（Ｆ）アミノ酸実体、及びトリプトファン（Ｗ）アミノ酸実体）用量を含む、１回用量水性組成物。
【０２３４】

１９９．全疎水性アミノ酸用量が、用量当たり１５グラムを超えないアミノ酸であり、例えば、全疎水性アミノ酸用量が、用量当たり１～３、３～５、５～７、７～９、９～１１、１１～１３、又は１３～１５グラムのアミノ酸である、実施形態１９８に記載の１回用量水性組成物。

【０２３５】

２００．全疎水性アミノ酸濃度が少なくとも０．２ｇ／ｏｚであり、任意選択により水の容積が６ｏｚである、実施形態１９８又は１９９に記載の１回用量水性組成物。

【０２３６】

２０１．全アミノ酸濃度が２．５ｇ／ｏｚを超えず、例えば、全アミノ酸濃度が、０．２～１、１～１．５、１．５～２、又は２～２．５ｇ／ｏｚである、実施形態１９８～２００のいずれか１つに記載の１回用量水性組成物。

【０２３７】

２０２．全疎水性アミノ酸濃度が少なくとも０．３ｇ／ｏｚであり、任意選択により水の容積が４ｏｚである、実施形態１９８又は１９９に記載の１回用量水性組成物。

【０２３８】

２０３．全疎水性アミノ酸濃度が４ｇ／ｏｚを超えず、例えば、全疎水性アミノ酸濃度が、０．３～１、１～２、２～３、又は３～４ｇ／ｏｚである、実施形態１９８、１９９、又は２０２に記載の１回用量水性組成物。

【０２３９】

２０４．全疎水性アミノ酸濃度が少なくとも０．６ｇ／ｏｚであり、任意選択により水の容積が２ｏｚである、実施形態１９８又は１９９に記載の１回用量水性組成物。

【０２４０】

２０５．全疎水性アミノ酸濃度が７．５ｇ／ｏｚを超えず、例えば、全疎水性アミノ酸濃度が、２～３、３～４、４～５、５～６、６～７、又は７～７．５ｇ／ｏｚである、実施形態１９８、１９９、又は２０４に記載の１回用量水性組成物。

【０２４１】

本特許又は出願ファイルは、カラーで作成された少なくとも１つの図面を含んでいる。カラー図面による本特許又は特許出願公報の写しは、請求に応じて、必要な手数料が支払われた場合に、当局により提供されることになる。

【図面の簡単な説明】

【０２４２】

【図１Ａ】例示的乾燥ブレンド調製物１（活性部分を含む）を含む水性懸濁液中のアミノ酸実体の分散に湿潤剤が及ぼす効果を示す。図１Ａは、湿潤剤がない場合の１回用量の例示的乾燥ブレンド調製物１を含む水性懸濁液の振盪直後（１番目のパネル）、振盪から５分間静置した後（２番目のパネル）、再懸濁後（３番目のパネル）、又は再懸濁に続いて５分間静置した後（４番目のパネル）を示す。図１Ｂは、６０ｍｇの湿潤剤、レシチン（Ａｌｃｏｌｅｃ　４０Ｐ）がある場合の１回用量の例示的乾燥ブレンド調製物１を含む水性懸濁液の振盪直後（１番目のパネル）、振盪から１時間静置した後（２番目のパネル）、及び再懸濁（初期振盪後１時間で実施した）から５分間静置した後（３番目のパネル）を示す。図１Ｃは、１００ｍｇの湿潤剤、ポロキサマー３３１がある場合の１回用量の例示的乾燥ブレンド調製物１を含む水性懸濁液の振盪直後（１番目のパネル）、振盪から５分間静置した後（２番目のパネル）、再懸濁後（３番目のパネル）、又は再懸濁に続いて５分間静置した後（４番目のパネル）を示す。図１Ｄは滴定アッセイを示し、ここでは例示的乾燥ブレンド調製物１の１回用量水性懸濁液中に、０ｍｇから６０ｍｇまでの漸増濃度の湿潤剤レシチン（Ｌｉｐｏｉｄ　Ｓ２０）を含めた。アミノ酸実体の分散及び泡立ちについて、振盪直後（左上の画像）、振盪後５分間静置した後（左下）、再懸濁後（右上の画像）、及び再懸濁後５分間静置した後（右下の画像）に目視で評価した。図１Ｅは、種々の容積（０．３３、０．５、１又は２オンス）の水に分散している例示的乾燥ブレンド調製物中に、６０ｍｇの湿潤剤、レシチン（Ａｌｃｏｌｅｃ　４０Ｐ）を含めることの効果を示す。アミノ酸実体の分散及び泡立ちについて、初期振盪後（上のパネル）、振盪

から６分間静置した後（中央のパネル）、及び再懸濁に続いて５分間静置した後（下のパネル）に評価した。図１Ｆは、湿潤剤がない場合の例示的乾燥ブレンド調製物１を含む対照水性懸濁液（左の２本のチューブ）及び６０ｍｇの湿潤剤、レシチン（Ａｌｃｏｌｅｃ　４０Ｐ）がある場合の例示的乾燥ブレンド調製物１を含む水性懸濁液（右のチューブ）に関する目視用量送達試験（調製容器から容易に流れ出る材料の量）を示す。

【図１Ｂ】（上記の通り。）

【図１Ｃ】（上記の通り。）

【図１Ｄ】（上記の通り。）

【図１Ｅ】（上記の通り。）

【図１Ｆ】（上記の通り。）

【図２Ａ】例示的乾燥ブレンド調製物２（活性部分を含む）を含む水性懸濁液中のアミノ酸実体の分散に湿潤剤が及ぼす効果を示す。図２Ａは、湿潤剤がない場合の様々な容積の対照水性懸濁液中のアミノ酸実体（１用量のアミノ酸実体を４ｏｚ、２ｏｚ、１ｏｚ又は０．５ｏｚの水に加えた）の分散の振盪直後（上のパネル）又は振盪及び再懸濁から６分間静置した後（下のパネル）を示す。図２Ｂは、様々な用量当たり懸濁液容積（４、２、１、又は０．５オンス）における６０ｍｇのレシチン（Ａｌｃｏｌｅｃ　４０Ｐ）湿潤剤がある場合の水性懸濁液中のアミノ酸実体の分散について、振盪直後（上のパネル）又は振盪及び再懸濁から５分間静置した後（下のパネル）を示す。図２Ｃは、水性懸濁液の構成に使用した１回用量の例示的乾燥ブレンド調製物２中の漸増濃度（２０ｍｇから１００ｍｇまで）の湿潤剤、レシチン（Ａｌｃｏｌｅｃ　４０Ｐ）による初期振盪後（左上）、振盪後５分間静置した後（左下）、再懸濁後（右上）、及び再懸濁から５分間静置した後（右下）の滴定アッセイを示す。

【図２Ｂ】（上記の通り。）

【図２Ｃ】（上記の通り。）

【図３Ａ】例示的乾燥ブレンド調製物３（活性部分を含む）を含む水性懸濁液中のアミノ酸実体の分散に湿潤剤が及ぼす効果を示す。図３Ａは、湿潤剤、レシチン（Ａｌｃｏｌｅｃ　４０Ｐ）又はポロキサマー３３１が、構成直後（左上）、構成から５分間静置した後（右上）、再懸濁（これは構成から５分間静置した後に行った）から５分間静置した後（左下）、及び構成してから１時間静置した後（右下）にアミノ酸実体の分散に及ぼす効果を示す。図３Ｂは、例示的乾燥ブレンド調製物３を含む種々の用量当たり水性懸濁液容積（０．５～２オンス）に湿潤剤、レシチン（Ａｌｃｏｌｅｃ　４０Ｐ）が振盪直後（上のパネル）及び再懸濁（これは振盪から５分間静置した後に実施した）から５分間静置した後（下のパネル）に及ぼす効果を示す。図３Ｃは、水性懸濁液を作るために構成した１回用量の乾燥ブレンド調製物中に４０ｍｇから１００ｍｇまでの漸増濃度の湿潤剤を含めた、初期振盪後（左上）、再懸濁後（右上）、振盪後５分間静置した後（左下）、及び再懸濁から５分間静置した後（右下）のレシチン（Ａｌｃｏｌｅｃ　４０Ｐ）による滴定アッセイを示す。図３Ｄは、１回用量の乾燥ブレンド調製物３を水性懸濁液中に構成するために使用した水中に５０ｍｇから２００ｍｇまでの漸増濃度の湿潤剤を含めた、初期振盪後（左上）、再懸濁後（右上）、振盪後５分間静置した後（左下）、及び再懸濁から５分間静置した後（右下）のポロキサマー３３１による滴定アッセイを示す。図３Ｅは、水性懸濁液の構成に使用した１回用量の乾燥ブレンド調製物３中に６０ｍｇから１５０ｍｇまでの漸増濃度の湿潤剤を含めた、初期振盪後（左上）、再懸濁後（右上）、振盪後５分間静置した後（左下）、及び再懸濁から５分間静置した後（右下）のレシチン（Ｌｉｐｏｉｄ　２０Ｓ）（別名Ｌｉｐｏｉｄ　Ｓ２０）による滴定アッセイを示す。

【図３Ｂ】（上記の通り。）

【図３Ｃ】（上記の通り。）

【図３Ｄ】（上記の通り。）

【図３Ｅ】（上記の通り。）

【図４Ａ】SiO_2コーティングがＮＡＣ粒子に及ぼす効果を示す。図４Ａは、２つの成分を混合する過程における複数の時点（混合前、３０秒、５分及び１０分）でのＮＡＣと

ＳｉＯ$_2$とを含む組成物を示す。１０分間振盪した後、完全にブレンドされたＮＡＣとＳｉＯ$_2$との混合物が得られた。図４Ｂは、混合後にＳｉＯ$_2$でコートされたＮＡＣ粒子の顕微鏡画像を示す。

【図４Ｂ】（上記の通り。）

【発明を実施するための形態】

【０２４３】

本開示は、一部には、水性懸濁液中のアミノ酸、例えば疎水性アミノ酸の分散を改善する方法であって、アミノ酸（例えば、疎水性アミノ酸）と、湿潤剤とを含む乾燥ブレンド調製物を提供すること、及び乾燥ブレンド調製物と、湿潤剤と、水とを組み合わせて、懸濁均一性の基準を達成する水性懸濁液を形成することを含む方法に関する。本開示は、更に、一部には、水性懸濁液を製造、作製、又は製剤化する方法；疎水性アミノ酸を含む水性懸濁液の泡立ちを低減する方法；及び水性懸濁液中のアミノ酸（例えば、疎水性アミノ酸）の可溶化速度を増加させる方法であって、アミノ酸（例えば、疎水性アミノ酸）と、湿潤剤とを含む乾燥ブレンド調製物を提供すること、及び乾燥ブレンド調製物と、湿潤剤と、水とを組み合わせて、懸濁均一性の基準を達成する水性懸濁液を形成することを含む方法に関する。本開示は、更に、一部には、疎水性アミノ酸分散が改善された乾燥ブレンド調製物を作製する方法であって、少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体を含む乾燥ブレンド調製物、及び湿潤剤を提供することを含む方法に関する。本開示は、更に、一部には、本明細書に記載される方法によって作製、改変、又は評価される水性懸濁液及び乾燥ブレンド調製物（例えば、ＰＧＤＢＰ）に関する。以下の詳細な説明において、本発明のこれらの態様を特徴付ける。

【０２４４】

理論によって拘束されることを望むものではないが、乾燥混合物中を含め、典型的な調製及び貯蔵条件下にある数種のアミノ酸は、互いに反応する能力を有する。この不安定性により、アミノ酸混合物の有効期間及び価値が低下する。本開示は、とりわけ、安定性を改善し、混合物中のアミノ酸の反応性を低下させる技法及び組成物を提供する。

【０２４５】

本開示は、更に、一部には、乾燥ブレンド調製物中でアセチルアクセプター、例えばＣＡＲの存在下にあるＮＡＣを安定化させる方法に関し、この方法は、ＮＡＣのアセチル化を減少させる条件下で乾燥ブレンド調製物を形成することを含む。かかる条件には、限定はされないが、吸着剤の存在；乾燥ブレンド調製物中の水（例えば、未吸着の自由水（例えば、ＮＡＣと反応すること又はその反応を促進することが可能である））の濃度を５％未満又は２％未満（ｗ／ｗ）に維持すること；遊離塩基形態のアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）と比べて吸湿性が低下した形態（例えば、結晶多形又は代替の塩形態）のアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）を提供すること；及び／又は例えば遊離塩基形態のアミノ酸実体と比べて吸湿性が低下した形態（例えば、多形）の別の成分（例えば、アミノ酸実体）を提供することが含まれる。理論によって拘束されることを望むものではないが、水が存在すると、例えばアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）によるＮＡＣの脱アセチル化が促進されるものと考えられる。乾燥ブレンド調製物中でのＮＡＣと水、例えば、ひいてはアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）の相互作用が減少すると、ＮＡＣの安定性、及び下流適用における乾燥ブレンド調製物の、例えば、医薬品グレードの乾燥ブレンド調製物（ＰＧＤＢＰ）としての有用性が改善されることになり得る。本開示は、本明細書に記載される方法を用いて生成される乾燥ブレンド調製物を更に提供する。本開示は、ＮＡＣ又はアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）を吸着剤と接触させることによってＮＡＣ及び／又はアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）を前処理する方法、及びそれによって生じる前処理されたＮＡＣ及び／又はアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）を更に提供する。理論によって拘束されることを望むものではないが、吸着剤で前処理されているＮＡＣ及び／又はアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）は、安定性の増加を示し、種々の下流適用、例えば、複数のアミノ酸実体を含む乾燥ブレンド調製物の生成において安定性の高い成分として有用であり得ると考えられる。

【０２４６】
定義
特許請求の範囲及び明細書で使用される用語は、特に明記しない限り、以下に記載するように定義される。
【０２４７】
本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される単数形「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」、及び「その（ｔｈｅ）」は、文脈が明確に別段の指示をしない限り、複数の指示対象を含むことに留意されたい。
【０２４８】
本明細書で使用されるとき、用語「吸着剤」は、ｉ）本明細書に記載される乾燥ブレンド調製物中の水を吸着するのに十分な吸湿性及び表面積を有し；ｉｉ）本明細書に記載されるアミノ酸実体と実質的に反応せず（例えば、アミノ酸実体と反応しないか、又は薬学的に許容できるレベル若しくは食品における使用に好適なレベルで反応する）；及びｉｉｉ）哺乳類対象、例えばヒト対象による経口摂取が薬学的に許容される任意の化合物を指す。一部の実施形態において、吸着剤は、経口摂取に一般に安全と認められる（ＧＲＡＳ）。一部の実施形態において、吸着剤は無機であり、例えば、Ｃ－Ｈ又はＣ－Ｎ共有結合を含まず、例えば、ケイ酸塩、酸化物、炭酸塩、アルミナ、又はタルクである）。一部の実施形態において、吸着剤は有機である；有機吸着剤とは、複数のＣ－Ｈ結合を含む１つ以上のポリマーを含む吸着剤である（例えば、ポリカルボフィル又はセルロース）。吸着剤には、乾燥剤又は吸湿性（ｈｙｄｒｏｓｃｏｐｉｃ）化合物が含まれ得る。吸着剤としては、限定はされないが、SiO_2、三ケイ酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、タルク、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、カルシウムポリカルボフィル、硫酸カルシウム、塩化カルシウム、ケイ酸アルミニウム、酸化アルミニウム、ケイ酸アルミウニムマグネシウム、アルミノケイ酸ナトリウム、セルロース、例えば、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及びカルボキシメチルセルロースカルシウムが挙げられる。
【０２４９】
本明細書で使用される用語「アミノ酸実体」は、遊離型又は塩型（又は双方）でのレボ（Ｌ）－アミノ酸、２０より少ないアミノ酸残基のペプチド（例えばオリゴペプチド、例えばジペプチド又はトリペプチド）中のＬ－アミノ酸残基、アミノ酸の誘導体、アミノ酸の前駆体、又はアミノ酸の代謝産物を指す（例えば、表１を参照）。アミノ酸実体は、遊離Ｌ－アミノ酸の生物学的機能性をもたらす能力がある、アミノ酸の誘導体、アミノ酸の前駆体、アミノ酸の代謝産物、又はアミノ酸の塩型を含む。アミノ酸実体は、全形態又は修飾形態のいずれか、例えば加水分解形態での、２０より多いアミノ酸残基の天然に存在するポリペプチド又はタンパク質を含まない。
【０２５０】
アミノ酸の塩は、任意の摂取可能な塩を含む。医薬組成物の場合、組成物（例えば活性部分）中に存在するアミノ酸の塩型は、薬学的に許容できる塩である必要がある。具体例では、塩型は、アミノ酸の塩酸（ＨＣｌ）塩型である。
【０２５１】
いくつかの実施形態では、アミノ酸実体の誘導体は、アミノ酸エステル（例えばアルキルエステル、例えばアミノ酸実体のエチルエステル又はメチルエステル）又はケト酸を含む。
【０２５２】

【表１】

表 1. アミノ酸実体には、本明細書に記載される組成物のアミノ酸、前駆体、代謝産物、及び誘導体が含まれる。

	例示的 アミノ酸	前駆体	代謝産物	誘導体
ロイシン	L-ロイシン	オキソロイシン	HMB (β-ヒドロキシ-β-メチル酪酸); オキソロイシン; イソバレリル-CoA	N-アセチル-ロイシン

【０２５３】

【表２】

アルギニン	L-アルギニン	アルギニノコハク酸; アスパラギン酸; グルタミン酸	アグマチン; クレアチン	N-アセチル-アルギニン
グルタミン	L-グルタミン	グルタミン酸	グルタミン酸	N-アセチル-グルタミン
NAC	N-アセチルシステイン	セリン; アセチルセリン; シスタチオニン	グルタチオン; シスタチオニン; ホモシステイン; メチオニン	シスチン; システアミン
シトルリン	L-シトルリン	N-ヒドロキシ-アルギニン	アルギニノコハク酸, 一酸化窒素	
カルニチン	L-カルニチン	6-N-トリメチルリジン; N6-トリメチル-3-OH-リジン		アセチル-L-カルニチン (ALCAR); プロピオニル-L-カルニチン (PLCAR); L-カルニチン L-酒石酸
セリン	L-セリン	ホスホセリン, P-ヒドロキシピルビン酸, L-グリシン	グリシン, トリプトファン, アセチルセリン, シスタチオニン, ホスファチジルセリン	
バリン	L-バリン	2-オキソ吉草酸	イソブチリル-CoA	N-アセチル-バリン
ヒスチジン	L-ヒスチジン	ヒスチジノール; ヒスチジナール; リボース-5-リン酸	カルノシン; ヒスタミン; ウロカニン酸	N-アセチル-ヒスチジン

【０２５４】

【表３】

リジン	L-リジン	ジアミノピメリン酸; アスパラギン酸	トリメチルリジン; サッカロピン	N-アセチル- リジン
グリシン	L-グリシン	セリン, サルコシン, ベタイン, ジメチルグリシン,	グルタチオン, セリン, クレアチン	
イソロイシン	L-イソロイシン	2-オキソ-3-メチル- 吉草酸; トレオニン	2-オキソ-3-メチル- 吉草酸; メチルブチリル -CoA	N-アセチル- イソロイシン
オルニチン	L-オルニチン	L-アルギニン, グリシン	シトルリン	
アスパラギン酸	L-アスパラギン 酸	フマル酸	アデニロコハク酸	
トレオニン	L-トレオニン	ホモセリン; O-ホスホホモセリン	オキソ酪酸	N-アセチル- トレオニン

【０２５５】
「約」及び「およそ」は、一般に、測定の性質又は精度を考慮した、測定された量の許容可能な誤差の程度を意味する。例示的な誤差の程度は、所与の値又は値の範囲の１５パーセント（％）以内、典型的には１０％以内、より典型的には５％以内である。
【０２５６】
「アミノ酸」とは、アミノ基（－ＮＨ２）、カルボン酸基（－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ）、及び中心の炭素原子を介して結合した側鎖を有する有機化合物を指し、必須及び非必須アミノ酸、並びに天然、非タンパク質原性、及び非天然アミノ酸を含む。
【０２５７】

本明細書で使用される「活性部分」という用語は、全体として、本明細書に記載のような生物学的又は治療効果、例えば、赤血球の機能、代謝回転、若しくは合成；ヘモグロビンの機能、代謝回転、若しくは合成；又は血管機能に対する効果を有する能力を有する２つ以上のアミノ酸実体の組み合わせを意味する。例えば、活性部分は、病気又は障害に苦しんでいる対象の代謝機能障害をリバランスすることができる。本発明の活性部分は、他の生物学的に活性な成分を含有し得る。いくつかの例では、活性部分は、以下に詳細に説明されるように、４つ以上のアミノ酸実体の定義された組み合わせを含む。他の実施形態では、活性部分は、以下に詳細に説明されるように、アミノ酸実体の定義された組み合わせからなる。

【０２５８】

個々のアミノ酸実体は、様々な量又は比率で組成物、例えば活性部分に存在し、これは、重量（例えば、グラム単位）、アミノ酸実体の相互の重量比、モル量、組成物の重量パーセント量、組成物のモルパーセント量、カロリー含量、組成物に寄与するパーセントカロリーなどとして説明することができる。一般に、本開示は、剤形におけるアミノ酸実体のグラム数、組成物の重量に対するアミノ酸実体の重量パーセント、即ち、組成物に存在するすべてのアミノ酸実体と任意のその他の生物学的に活性な成分の重量又は比率を提供する。いくつかの実施形態では、組成物、例えば活性部分は、薬学的に許容できる調製物（例えば医薬製品）として提供される。

【０２５９】

本明細書で使用されるとき、「水性懸濁液」は、水と、複数の成分、例えばアミノ酸、例えば疎水性アミノ酸とを含む混合物を指し、ここで少なくとも１つの成分は、混合物に完全には可溶化していない。一部の実施形態において、水性懸濁液は、混合物に実質的に、例えば完全に可溶化している少なくとも１つの成分を含む。一部の実施形態において、水性懸濁液は、乾燥ブレンド調製物（例えば、ＰＧＤＢＰ）の成分のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、又はそれ以上（例えば、全て）と水とを含む。

【０２６０】

本明細書で使用される「有効量」という用語は、症状を低減し、且つ／又は処置されるべき状態を改善する（例えば、所望される臨床反応を提供する）のに十分である、本発明の組成物中、特に本発明の医薬組成物中の活性部分の量を意味する。組成物で使用するための活性部分の有効量は、処置される特定の状態、状態の重症度、処置の期間、同時治療の性質、使用される特定の活性部分、利用される特定の薬学的に許容される賦形剤及び／又は担体、並びに主治医の知識及び専門技術による同様の要因によって変化する。

【０２６１】

本明細書で使用されるとき、「疎水性アミノ酸実体」は、主に非極性の側鎖を含むアミノ酸実体を指す。一部の実施形態において、疎水性アミノ酸実体は、標準アミノ酸のうちの１つを含む。一部の実施形態において、疎水性アミノ酸実体は、非標準アミノ酸を含む。一部の実施形態において、疎水性アミノ酸実体は、分枝鎖アミノ酸実体（ＢＣＡＡ）を含む。疎水性アミノ酸実体としては、限定はされないが、ロイシンアミノ酸実体、イソロイシンアミノ酸実体、バリンアミノ酸実体、トリプトファンアミノ酸実体、及びフェニルアラニンアミノ酸実体が挙げられる。

【０２６２】

本明細書に記載の「医薬組成物」は、少なくとも１つの「活性部分」及び薬学的に許容できる担体又は賦形剤を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、治療薬として使用される。医薬品基準（ＧＭＰ；医薬品グレード成分）を満たす必要がない他の組成物は、栄養補助食品、医療食、又はサプリメントとして使用可能であり、これらは「消費者健康組成物」と称される。

【０２６３】

本明細書で使用される用語「薬学的に許容できる」は、合理的なリスク・ベネフィット比に見合う、過剰な毒性、刺激作用、アレルギー反応、又は他の問題若しくは合併症を伴わない、ヒト及び動物の組織との接触における使用に適した、健全な医学的判断の範囲内

である、アミノ酸、材料、賦形剤、組成物、及び／又は剤形を指す。

【０２６４】

具体的な実施形態では、「薬学的に許容できる」は、製薬業界によって、又は製薬業界が１つ又は複数の製品品質パラメータを保証することを規制する機関若しくは団体（例えば、政府又は貿易機関若しくは団体）によって使用される基準が、医薬、医薬組成物、処置、又は他の治療において許容できる範囲内であることを意味する。製品品質パラメータは、製薬業界によって、又は機関若しくは団体、例えば政府又は貿易機関若しくは団体によって規制される任意のパラメータ、例えば限定はされないが、組成物；組成物の均一性；用量；用量の均一性；汚染物質又は不純物の存在、非存在、及び／又はレベル；並びに無菌性のレベル（例えば、微生物の存在、非存在、及び／又はレベル）であり得る。例示的な政府規制機関には：連邦医薬品局（ＦＤＡ）、欧州医薬品庁（ＥＭＡ）、ＳｗｉｓｓＭｅｄｉｃ、中国国家食品薬品監督管理局（ＣＦＤＡ）、又は日本の独立行政法人医薬品医療機器総合機構（ＰＭＤＡ）が含まれる。

【０２６５】

用語「薬学的に許容できる賦形剤」は、生理学的に適合する活性物以外の医薬製剤中の成分を指す。薬学的に許容できる賦形剤は、限定はされないが、緩衝剤、甘味料、分散促進剤、香味料、苦味マスキング剤、天然着色料、人工着色料、安定剤、溶媒、又は保存剤を含み得る。具体的な実施形態では、薬学的に許容できる賦形剤は、クエン酸又はレシチンの一方又は双方を含む。

【０２６６】

本明細書で使用される用語「非アミノ酸実体タンパク質成分」は、ペプチド（例えば、ポリペプチド又はオリゴペプチド）、その断片、又は分解ペプチドを指す。例示的な非アミノ酸実体タンパク質成分として、限定はされないが、乳清タンパク質、卵白タンパク質、大豆タンパク質、カゼイン、麻タンパク質、エンドウマメタンパク質、褐色米タンパク質、又はそれらの断片若しくは分解ペプチドの１つ又は複数が挙げられる。

【０２６７】

本明細書で使用される用語「非タンパク質成分」は、タンパク質成分以外の組成物の任意の成分を指す。例示的な非タンパク質成分は、限定はされないが、糖（例えば、単糖（例えば、デキストロース、グルコース、又はフルクトース）、二糖、オリゴ糖、又は多糖）；脂質（例えば、硫黄含有脂質（例えばα－リポ酸）、長鎖トリグリセリド、オメガ３脂肪酸（例えば、ＥＰＡ、ＤＨＡ、ＳＴＡ、ＤＰＡ、又はＡＬＡ）、オメガ６脂肪酸（ＧＬＡ、ＤＧＬＡ、又はＬＡ）、中鎖トリグリセリド、又は中鎖脂肪酸）；ビタミン（例えば、ビタミンＡ、ビタミンＥ、ビタミンＣ、ビタミンＤ、ビタミンＢ６、ビタミンＢ１２、ビオチン、葉酸塩、又はパントテン酸）；ミネラル（亜鉛、セレン、鉄、銅、亜リン酸、カリウム、マンガン、クロム、カルシウム、又はマグネシウム）；又はステロール（例えば、コレステロール）を含み得る。

【０２６８】

組成物、製剤又は製品は、所望される臨床効果をもたらす場合、「治療的」である。所望される臨床効果は、疾患の進行を低下させ、且つ／又は疾患の１つ又は複数の症状を軽減することにより示すことができる。

【０２６９】

「単位用量」又は「単位投与量」は、（例えば、複数のスティックパックで）特定の用量に配分された、特定の構成（例えば、カプセルシェルなど）の、活性成分と不活性成分（賦形剤）の特定の混合物と共に使用するために市場で販売されている形態のうちの１つ又は複数の製品を含む。

【０２７０】

異常ヘモグロビン症（例えば鎌状赤血球症）又はサラセミアの本明細書で使用される「処置する」、「処置（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」、又は「処置（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」という用語は、異常ヘモグロビン症又はサラセミアを寛解させる（例えば、異常ヘモグロビン症又はサラセミア又はその臨床症状の少なくとも１つの発生を遅らせる、停止させる、又

は減らす）こと；少なくとも１つの物理パラメータ、例えば患者により識別可能でなくてもよいものを軽減若しくは寛解すること；及び／又は異常ヘモグロビン症（例えば鎌状赤血球症）若しくはサラセミアの発症若しくは発生若しくは進行を予防するか若しくは遅らせることを指す。

【０２７１】

ブレンドの文脈において本明細書で使用される「十分な時間（ｔｉｍｅ　ｓｕｆｆｉｃｉｅｎｔ）」又は「十分な時間（ｓｕｆｆｉｃｉｅｎｔ　ｔｉｍｅ）」は、不純物を生成することも不均一性を誘発することもなくブレンド及び組成物均一性を達成するのに十分な時間を意味する。

【０２７２】

本明細書に記載の乾燥ブレンド調製物、例えばＰＧＤＢＰは、「医薬組成物」として製剤化することができる。本明細書に記載の医薬組成物は、少なくとも１つのアミノ酸実体、例えば活性部分、及び薬学的に許容される担体又は賦形剤を含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、治療用又は医療用の食品として使用される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、栄養補助食品又はサプリメントとして使用される。

【０２７３】

本明細書で使用される「医薬品グレード」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、又はその他の問題や合併症を引き起こすことのない、合理的な利益／リスク比に見合ったものである、ヒト及び動物の組織に接触して使用するのに適したアミノ酸、材料、賦形剤、組成物、及び／又は剤形を指す。いくつかの実施形態では、医薬品グレードとは、アミノ酸、材料、又は賦形剤が、モノグラフ、例えば、試験及び許容基準を詳述する米国薬局方（ＵＳＰ）、国民医薬品集（ＮＦ）、英国薬局方（ＢＰ）、欧州薬局方（ＥＰ）、又は日本薬局方（ＪＰ）のモノグラフの規格を満たすことを意味する。いくつかの実施形態では、医薬品グレードの意味は、アミノ酸、賦形剤、又は材料が少なくとも９９％の純度であることを含む。

【０２７４】

本明細書で使用される乾燥ブレンド調製物は、実質的に水を含まない複数のアミノ酸実体の組み合わせを意味する。いくつかの実施形態では、乾燥ブレンド調製物は粉末である。いくつかの実施形態では、乾燥ブレンド調製物は、１０重量％以下、９重量％以下、８重量％以下、７重量％以下、６重量％以下、５重量％以下、４重量％以下、３重量％以下、２重量％以下、又は１重量％以下の水を含む。いくつかの実施形態では、乾燥ブレンド調製物は、少なくとも４つのアミノ酸実体、例えば、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０のアミノ酸実体を含む。

【０２７５】

本明細書で使用される医薬品グレードの乾燥ブレンド調製物（ＰＧＤＢＰ）は、参照基準（例えば、１つ又は複数の参照基準）を満たし、複数の医薬品グレードのアミノ酸実体を含む乾燥ブレンド調製物である。ＰＧＤＢＰは、医薬組成物として製剤化することができ、例えば、ＰＧＤＢＰは、１つ又は複数の賦形剤及び／又は経口投与成分を更に含み得る。いくつかの実施形態では、ＰＧＤＢＰを満たす参照基準は組成物均一性である。

【０２７６】

本明細書で使用される組成物均一性は、ブレンド均一性、部分均一性、又はその両方を含む、組み合わせ、例えば、乾燥ブレンド調製物、例えばＰＧＤＢＰの成分の均一性の基準である。いくつかの実施形態では、組み合わせは、組み合わせのサンプリング点での成分（例えば、医薬品グレードのアミノ酸実体、賦形剤、又は経口投与成分）の量が参照値と所定量未満しか異ならない場合、組成物均一性、例えばブレンド均一性の基準を満たす。いくつかの実施形態では、参照値は、組み合わせの第２のサンプリング点における成分の量である。いくつかの実施形態では、参照値は、組み合わせ（例えば、乾燥ブレンド調製物、例えばＰＧＤＢＰ）中に存在する成分（例えば、医薬品グレードのアミノ酸実体、賦形剤、又は経口投与成分）の量である。

【０２７７】
組み合わせ（例えば、乾燥ブレンド調製物、例えばＰＧＤＢＰ）が部分に分割されるいくつかの実施形態では、一部における成分（例えば、医薬品グレードのアミノ酸実体、賦形剤、又は経口投与成分）の量が参照値と所定量未満しか異ならない場合、組み合わせの部分は、組成物均一性、例えば部分均一性の基準を満たす。いくつかの実施形態では、参照値は、第２の部分の成分の量である。いくつかの実施形態では、参照値は、Ｎ個の追加部分における成分の量を含み、ここで、Ｎは、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、又は１００である。いくつかの実施形態では、参照値は、組み合わせ（例えば、乾燥ブレンド調製物、例えばＰＧＤＢＰ）中に存在する成分（例えば、医薬品グレードのアミノ酸実体、賦形剤、又は経口投与成分）の量である。量は、絶対的（例えば、質量又は重量）又は相対的（例えば、全成分のパーセント）であり得る。いくつかの実施形態では、所定量は、例えば、参照値の２０％、１９％、１８％、１７％、１６％、１５％、１４％、１３％、１２％、１１％、１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、又は１％などであり得る。いくつかの実施形態では、所定量は１０％である（例えば、成分の量は、参照値と１０％未満しか異ならない）。

【０２７８】
本明細書で使用される分割は、患者又は対象に投与するために乾燥ブレンド調製物、例えばＰＧＤＢＰの全部又は一部を部分に分割することを意味する。分割によって形成された部分は、小袋、バイアル、又は他の容器、例えばスティックパックで提供することができる。一実施形態では、分割によって形成される部分は、単位投与量の量、例えば、１つの単位投与量又は単位投与量の一部である（例えば、スティックパックは、２つのスティックパックが一緒に使用されて１回の単位用量を提供するように、単位用量の半分を含み得る）。いくつかの実施形態では、ＰＧＤＢＰ（例えば、参照基準を満たす）のみが、分割によって部分に分けられる。いくつかの実施形態では、分割によって形成される部分も参照基準を満たす。

【０２７９】
本明細書で使用されるとき、「実質的に同等」は、２つの異なる化合物、例えば、２つの湿潤剤又は２つの吸着剤の機能的及び構造的類似性を指す。２つの化合物は、それらが最小限の違いしかない構造及び／又は構成部分を含み、且つ関連性のある機能アッセイにおいて類似した成績を示す場合、実質的に同等である。例えば、２つの実質的に同等な湿潤剤は、両方ともレシチンであってよく、これらは、本明細書に記載される水性懸濁液中に含めたとき、懸濁液が容積Ｘ及び濃度Ｙで懸濁均一性の基準を達成することを可能にし、構造的には、一方のレシチンが２０％のホスファチジルコリンを有し、他方が２１％のホスファチジルコリンを有する点のみが異なる。

【０２８０】
懸濁均一性は、本明細書で使用されるとき、水性懸濁液中、例えば、乾燥ブレンド調製物、例えばＰＧＤＢＰと、水とを含む水性懸濁液中における１つ以上の成分の分布の均質性の基準を指す。一部の実施形態において、懸濁均一性の基準は、水性懸濁液中の最初のサンプリング点における成分（例えば、医薬品グレードのアミノ酸実体）の量を参照値と比べた差が所定量を超えないときに満たされる。量は、絶対量、例えばグラムであってもよく、又は相対量、例えば、重量／重量（例えば、サンプリング点のＹｇ中Ｘｇの成分）であってもよい。量は、吸光度値を吸光度値と比較する場合又は曲線、例えばスペクトルの統計比較にあるとおりの、任意値であってもよい。一部の実施形態において、懸濁均一性の値を取得することは、その組み合わせにおける最初のサンプリング点での成分の量についての値を取得し、それを参照値と比較することによって懸濁均一性の基準を評価することを含む。一部の実施形態において、参照値は、その水性懸濁液における第２のサンプリング点での成分の量である。一部の実施形態において、参照値は、水性懸濁液又は水性懸濁液中に構成された乾燥ブレンド調製物、例えばＰＧＤＢＰに存在する成分（例えば、医薬品グレードのアミノ酸実体（例えば、疎水性アミノ酸実体）、賦形剤、又は経口投与

成分）の量である。
【０２８１】
一部の実施形態において、参照値は、その組み合わせにおける第２のサンプリング点での成分の量である。一部の実施形態において、参照値は、その組み合わせ（例えば、乾燥ブレンド調製物、例えばＰＧＤＢＰ）に存在する成分（例えば、医薬品グレードのアミノ酸実体、賦形剤、又は経口投与成分）の量である。
【０２８２】
本明細書で使用されるとき、「湿潤剤」は、水中にある第２の化合物（例えば、疎水性アミノ酸実体）の分散及び／又は可溶化を改善する任意の化合物であって、第２の化合物が主に非極性の部分を含む化合物を指す。一部の実施形態において、湿潤剤は両親媒性化合物である。一部の実施形態において、湿潤剤は１つ以上の脂質鎖を含む。一部の実施形態において、湿潤剤は２～３又は８～９のＨＬＢ値を有する。湿潤剤としては、限定はされないが、レシチン及びポロキサマーが挙げられる。
【０２８３】
湿潤剤の使用方法及びそれを含有する組成物
一部の実施形態において、本明細書に記載されるとおりの乾燥ブレンド調製物は、例えば乾燥ブレンド調製物及び／又は水性懸濁液中に湿潤剤を含めることにより、水性懸濁液中のアミノ酸の分散を改善するように調製され得る。本開示は、一部には、水性懸濁液中のアミノ酸、例えば疎水性アミノ酸の分散を改善する方法であって、アミノ酸（例えば、疎水性アミノ酸）と、湿潤剤とを含む乾燥ブレンド調製物を提供すること、及び乾燥ブレンド調製物と、湿潤剤と、水とを組み合わせて、懸濁均一性の基準を達成する水性懸濁液を形成することを含む方法に関する。かかる乾燥ブレンド調製物はまた、例えば本明細書に記載されるとおりの、参照混合物の脱アセチル化と比較して乾燥ブレンド調製物中のＮＡＣの脱アセチル化が減少するような条件下で形成されてもよい。理論によって拘束されることを望むものではないが、乾燥ブレンド調製物を含む水性懸濁液中に好適な湿潤剤を含めると、乾燥ブレンド調製物の１つ以上のアミノ酸の分散及び／又は可溶化が改善し得る。好適な湿潤剤を含めると、１つ以上のアミノ酸（例えば、１つ以上の疎水性アミノ酸）が水性懸濁液全体にわたってより均質に分布し、それに伴い、口当たり、味、外観、水性懸濁液の調製時間（例えば、構成時間）、又は用量送達のうちの１つ以上が改善される。好適な湿潤剤を含めると、前記改善を達成するため又は懸濁均一性の基準を達成するために必要な水の容積が減少し得る。本開示は、更に、一部には、水性懸濁液を製造、作製、又は製剤化する方法；疎水性アミノ酸を含む水性懸濁液の泡立ちを低減する方法；及び水性懸濁液中のアミノ酸（例えば、疎水性アミノ酸）の可溶化速度を増加させる方法であって、アミノ酸（例えば、疎水性アミノ酸）と、湿潤剤とを含む乾燥ブレンド調製物を提供すること、及び乾燥ブレンド調製物と、湿潤剤と、水とを組み合わせて、懸濁均一性の基準を達成する水性懸濁液を形成することを含む方法に関する。本開示は、更に、一部には、疎水性アミノ酸分散が改善された乾燥ブレンド調製物を作製する方法であって、少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体を含む乾燥ブレンド調製物、及び湿潤剤を提供することを含む方法に関する。
【０２８４】
一部の実施形態において、本開示の方法は、少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体を含む乾燥ブレンド調製物、及び湿潤剤を提供することを含む。一部の実施形態において、乾燥ブレンド調製物を提供することは、例えば本明細書に記載される工程又は方法により、乾燥ブレンド調製物を生成することを含む。一部の実施形態において、乾燥ブレンド調製物を提供することは、乾燥ブレンド調製物を入手すること、例えば購入することを含む。一部の実施形態において、乾燥ブレンド調製物及び湿潤剤を提供することは、湿潤剤を含む乾燥ブレンド調製物を提供することを含む。一部の実施形態において、乾燥ブレンド調製物及び湿潤剤を提供することは、乾燥ブレンド調製物を提供すること、及び乾燥ブレンド調製物と別に湿潤剤を提供することを含む。
【０２８５】

一部の実施形態において、本開示の方法は、乾燥ブレンド調製物と、湿潤剤と、水とを組み合わせることにより、懸濁均一性の基準を達成する水性懸濁液を形成することを含む。一部の実施形態において、組み合わせることは、乾燥ブレンド調製物と、湿潤剤と、水とを単一の工程で、例えば同時に組み合わせることを含む。

【０２８６】

一部の実施形態において、組み合わせること（例えば、構成）は、第１の工程で水性懸濁液の複数の成分を組み合わせること、及び次に、続く工程で１つ以上の残りの成分を加えることを含む複数の工程を含む。一部の実施形態において、組み合わせること（例えば、構成）は、乾燥ブレンド調製物を湿潤剤と組み合わせることにより第１の混合物を形成すること、及び第１の混合物を水と組み合わせることにより水性懸濁液を形成することを含む。一部の実施形態において、組み合わせること（例えば、構成）は、乾燥ブレンド調製物を水と組み合わせることにより第１の混合物を形成すること、及び第１の混合物を湿潤剤と組み合わせることにより水性懸濁液を形成することを含む。一部の実施形態において、組み合わせること（例えば、構成）は、水を湿潤剤と組み合わせることにより第１の混合物を形成すること、及び第１の混合物を乾燥ブレンド調製物と組み合わせることにより水性懸濁液を形成することを含む。例えば、室温及び常圧で液体の湿潤剤を、初めに水と組み合わせて第１の混合物を形成してもよく、次にこの第１の混合物を乾燥ブレンド調製物と組み合わせて水性懸濁液を形成してもよい。一部の実施形態では、室温及び常圧で液体の湿潤剤を乾燥ブレンド調製物と、例えば噴霧又は湿式造粒によって組み合わせて第１の混合物を形成してもよく、次にこの第１の混合物を水と組み合わせて水性懸濁液を形成してもよい。更なる例として、室温及び常圧で固体、例えば粉末の湿潤剤を、初めに乾燥ブレンド調製物と組み合わせて第１の混合物を形成してもよく、次にこの第１の混合物を水と組み合わせて水性懸濁液を形成してもよい。一部の実施形態では、室温及び常圧で固体（例えば、粉末）の湿潤剤を水と組み合わせて第１の混合物を形成してもよく、次にこの第１の混合物を乾燥ブレンド調製物と組み合わせて水性懸濁液を形成してもよい。

【０２８７】

一部の実施形態において、組み合わせることは、乾燥ブレンド調製物、湿潤剤、及び水（例えば、容器、例えばジャー内にある）を振盪する又は反転させることを含む。一部の実施形態において、組み合わせることは、ブレンド条件、例えば、本明細書に記載されるブレンド条件を利用することを含む。一部の実施形態において、乾燥ブレンド調製物、湿潤剤、及び水を振盪する又は反転させることは、少なくとも１０、２０、３０、４０、５０、若しくは６０秒、又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、若しくは６０分の（及び任意選択により、１２０、１００、８０、６０、４０、３０、又は１５分、又は６０、５０、４０、又は３０秒を超えない）継続時間を伴う。一部の実施形態において、乾燥ブレンド調製物、湿潤剤、及び水をブレンド条件に供することは、少なくとも１０、２０、３０、４０、５０、若しくは６０秒、又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、若しくは６０分の（及び任意選択により、１２０、１００、８０、６０、４０、３０、又は１５分、又は６０、５０、４０、又は３０秒を超えない）継続時間を伴う。一部の実施形態において、乾燥ブレンド調製物、湿潤剤、及び水を振盪する又は反転させることは、例えば目視検査によるとき、水性懸濁液が均一に見えるようになるまで続けられる。一部の実施形態において、乾燥ブレンド調製物、湿潤剤、及び水をブレンド条件に供することは、例えば目視検査によるとき、水性懸濁液が均一に見えるようになるまで続けられる。一部の実施形態において、均一に見える（例えば目視検査によるとき）とは、懸濁液中に浮遊しているか又は容器の側面に付着しているかのいずれであれ、分散していない／可溶化していない材料の目に見える凝集塊がない又は実質的にないことを含む。一部の実施形態において、乾燥ブレンド調製物、湿潤剤、及び水を振盪する又は反転させることは、水性懸濁液によって懸濁均一性の基準が達成されるまで続けられる。一部の実施形態において、乾燥ブレンド調製物、湿潤剤、及び水をブレンド条件に供することは、水性懸濁液によって懸濁均一性の基準が達成されるまで続けられ

る。

【０２８８】

一部の実施形態において、乾燥ブレンド調製物と、湿潤剤と、水とを組み合わせると、懸濁液の上に泡の層がある水性懸濁液が生じる。理論によって拘束されることを望むものではないが、この泡の層は、水性懸濁液の１つ以上の成分、例えば乾燥ブレンド調製物（例えば、１つ以上の疎水性アミノ酸実体）及び／又は湿潤剤が非効率に分散／可溶化する結果として生じ得ると考えられる。水性懸濁液の上に泡の層があると、例えば、口当たり、味、外観、調製時間（例えば、構成時間）、懸濁均一性、又は用量送達のうちの１つ以上に有害な効果が及ぶことにより、水性懸濁液の有用性が低下し得る。より薄い泡の層及び／又はサイズの減少がより速い泡の層は、本明細書に記載される方法及び／又は組成物を用いる結果として、例えば、水性懸濁液中に適切な湿潤剤を含める結果として生じ得る。一部の実施形態において、乾燥ブレンド調製物と、湿潤剤と、水とを組み合わせると、泡の層を形成しないか、又は湿潤剤なしに乾燥ブレンド調製物と水とを組み合わせたときに形成されるよりも薄い又は速く減少する泡の層を形成する。

【０２８９】

一部の実施形態において、乾燥ブレンド調製物と、湿潤剤と、水とを振盪する若しくは反転させること又は乾燥ブレンド調製物と、湿潤剤と、水とをブレンド条件に供することは、構成、例えば、前記成分を水性懸濁液に構成することと称される。一部の実施形態において、組み合わせることは、構成後に水性懸濁液を静置することを含む。これに関連して静置することとは、水性懸濁液を反転させたり、振盪したり、又はブレンド条件に供したりすることなく、それを継続時間の間にわたって置いておくことを指す。一部の実施形態において、静置することは、水性懸濁液を継続時間の間にわたって表面上にある容器内に置いたままにしておくことを含む。一部の実施形態において、水性懸濁液を静置すると、例えば目視観察及び／又は定規を用いて測定したとき、泡の層の厚さが少なくとも１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、又は１００％減少する（例えば、泡の層が消える）。一部の実施形態において、水性懸濁液を静置することは、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、６、５、４、又は３分未満、例えば、１０又は５分未満（及び任意選択により、少なくとも１０、２０、３０、４０、５０、又は６０秒、又は少なくとも１、２、３、４、又は５分）の継続時間を伴う。一部の実施形態において、水性懸濁液を静置することは、水性懸濁液によって懸濁均一性の基準が達成されるまで続けられる。

【０２９０】

一部の実施形態において、組み合わせることは、乾燥ブレンド調製物と、湿潤剤と、水とを振盪する若しくは反転させること又は乾燥ブレンド調製物と、湿潤剤と、水とをブレンド条件に供すること；水性懸濁液を継続時間の間にわたって静置すること；及び乾燥ブレンド調製物と、湿潤剤と、水とを振盪する若しくは反転させる又は乾燥ブレンド調製物と、湿潤剤と、水とをブレンド条件に供する追加の工程を含む。一部の実施形態において、静置する工程の後の乾燥ブレンド調製物と、湿潤剤と、水とを振盪する若しくは反転させること又は乾燥ブレンド調製物と、湿潤剤と、水とをブレンド条件に供することは、再構成、例えば、前記成分を水性懸濁液に再構成することと称される。一部の実施形態において、組み合わせることは、例えば、構成及び静置後の水性懸濁液の１つ以上の成分（例えば、乾燥ブレンド調製物（例えば、１つ以上の疎水性アミノ酸実体）又は湿潤剤）の非効率又は不均等な分散／可溶化に対処するための再構成工程を含む。一部の実施形態において、再構成の乾燥ブレンド調製物と、湿潤剤と、水とを振盪する若しくは反転させること又は乾燥ブレンド調製物と、湿潤剤と、水とをブレンド条件に供することは、構成の類似工程と同じ又は異なる特徴（例えば、継続時間、モダリティ、利用される機器）を有し得る。一部の実施形態において、組み合わせることは、再構成後に水性懸濁液を静置することを含む。一部の実施形態において、再構成後に水性懸濁液を静置することは、前回の静置する工程と同じ又は異なる特徴（例えば、継続時間）を有し得る。

【０２９１】

一部の実施形態において、組み合わせることは、乾燥ブレンド調製物、湿潤剤、及び水を構成して水性懸濁液にすること；及び水性懸濁液を継続時間の間にわたって静置することを含む。一部の実施形態において、組み合わせることは、乾燥ブレンド調製物、湿潤剤、及び水を構成して水性懸濁液にすること；水性懸濁液を継続時間の間にわたって静置すること；及び乾燥ブレンド調製物、湿潤剤、及び水を再構成して水性懸濁液にすることを含む。一部の実施形態において、組み合わせることは、乾燥ブレンド調製物、湿潤剤、及び水を構成して水性懸濁液にすること；水性懸濁液を継続時間の間にわたって静置すること；乾燥ブレンド調製物、湿潤剤、及び水を再構成して水性懸濁液にすること；及び水性懸濁液を継続時間の間にわたって静置することを含む。一部の実施形態において、組み合わせることは、乾燥ブレンド調製物、湿潤剤、及び水を構成して水性懸濁液にすること及び水性懸濁液を継続時間の間にわたって静置することと、続いて複数のサイクルの再構成及び静置、例えば、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０サイクルの（及び任意選択により、１０、９、８、７、６、５、４、３、又は２サイクルを超えない）再構成及び静置を含む。各再構成及び静置サイクルは、前のサイクルと（例えば、継続時間、モダリティ、利用される機器の点で）異なってもよく、又は前のサイクルと同様であってもよい。

【０２９２】

本開示は、更に、水性懸濁液の提供を指導する方法であって、少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体を含む乾燥ブレンド調製物、及び湿潤剤を提供すること、及び懸濁均一性の基準を達成する水性懸濁液が形成されるように乾燥ブレンド調製物と、湿潤剤と、水とを組み合わせるための説明書を提供することを含む方法に関する。一部の実施形態において、前記成分を組み合わせるために提供される説明書は、本明細書に記載される組み合わせる工程を用いるように前記説明書の読者を指導し得る。

【０２９３】

本開示は、更に、少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体を含む、複数のアミノ酸実体；湿潤剤；及び懸濁均一性の基準を達成する水性懸濁液となるように複数のアミノ酸実体と湿潤剤とを組み合わせるための説明書を含むキットに関する。一部の実施形態において、前記成分を組み合わせるために提供される説明書は、本明細書に記載される組み合わせる工程を用いるように前記説明書の読者を指導し得る。一部の実施形態において、複数のアミノ酸実体は、乾燥ブレンド調製物、例えばＰＧＤＢＰである。一部の実施形態において、湿潤剤は、複数のアミノ酸実体及び／又は乾燥ブレンド調製物、例えばＰＧＤＢＰと別個に提供される。一部の実施形態において、提供される複数のアミノ酸実体及び／又は乾燥ブレンド調製物、例えばＰＧＤＢＰは、湿潤剤を含む。

【０２９４】

本開示は、更に、少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体を含む乾燥ブレンド調製物の分散を評価する方法であって、少なくとも１つの疎水性アミノ酸実体を含む乾燥ブレンド調製物、及び湿潤剤を提供すること；乾燥ブレンド調製物と、湿潤剤と、水とを組み合わせて水性懸濁液を形成すること；及び水性懸濁液が懸濁均一性の基準を達成するかどうかを評価することを含む方法に関する。一部の実施形態において、水性懸濁液が懸濁均一性の基準を達成するかどうかを評価することは、サンプリング点におけるアミノ酸実体（例えば、疎水性アミノ酸実体）の量に関する値（例えば、全アミノ酸実体に対する重量％又は全混合物に対する重量％単位）を取得すること、及び任意選択により、前記値を参照値と比較することを含む。

【０２９５】

一部の実施形態において、水性懸濁液中のアミノ酸、例えば疎水性アミノ酸の分散を改善する方法、又は水性懸濁液を製造、作製、又は製剤化する方法；疎水性アミノ酸を含む水性懸濁液の泡立ちを低減する方法；又は水性懸濁液中のアミノ酸（例えば、疎水性アミノ酸）の可溶化速度を増加させる方法は、水性懸濁液が懸濁均一性の基準（例えば、本明細書に記載されるとおり）を達成するかどうかを評価することを更に含み得る。

【０２９６】

湿潤剤

本開示は、一部には、水性懸濁液中のアミノ酸、例えば疎水性アミノ酸の分散を、湿潤剤を含めることによって改善する方法に関する。湿潤剤とは、水中にある第２の化合物（例えば、疎水性アミノ酸実体）の分散及び／又は可溶化を改善する任意の化合物であって、第２の化合物が主に非極性の部分を含む化合物を指す。一部の実施形態において、湿潤剤は、水中の疎水性アミノ酸実体の分散及び／又は可溶化を改善する。一部の実施形態において、湿潤剤は、水中のアミノ酸実体の分散及び／又は可溶化を改善する。

【０２９７】

湿潤剤の例は当業者に公知である。一部の実施形態において、好適な湿潤剤は、本明細書に記載される１つ以上の構造的又は機能的特性によって認識できるであろう。例としては、限定はされないが、レシチン、及びポロキサマー（例えば、及びそのバリアント）が挙げられる。

【０２９８】

一部の実施形態において、湿潤剤は、閾値範囲内のＨＬＢ値を有する。本明細書で使用されるとき、「ＨＬＢ値」は、親水性－親油性バランスの数値を指し、化合物、例えば湿潤剤の親水性の性質と親油性の性質との比の尺度として用いられている。一部の実施形態において、湿潤剤は、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、又は９～１０のＨＬＢ値を有する。一部の実施形態において、湿潤剤は、２～３のＨＬＢ値を有する。一部の実施形態において、湿潤剤は、７～９のＨＬＢ値を有する。一部の実施形態において、湿潤剤は、８～９のＨＬＢ値を有する。一部の実施形態において、湿潤剤は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０のＨＬＢ値を有する。一部の実施形態において、湿潤剤は、７～９又は８～９のＨＬＢ値のレシチンである。一部の実施形態において、湿潤剤は、１～３又は２～３のＨＬＢ値のポロキサマーである。

【０２９９】

一部の実施形態において、湿潤剤は、水性懸濁液の表面張力を調節する（例えば、減少又は増加させる）。理論によって拘束されることを望むものではないが、表面張力が閾値範囲内に入る水性懸濁液は、表面張力が閾値範囲から外れる水性懸濁液と比較して、アミノ酸実体（例えば、疎水性アミノ酸実体）の分散及び／又は可溶化の改善を示し得ると考えられる。水性懸濁液中の成分のアイデンティティ及びレベルによって水性懸濁液の表面張力が変化してもよく、適切な湿潤剤は、表面張力が閾値範囲内となるように調節し得る。一部の実施形態において、閾値範囲内の表面張力を有する水性懸濁液は、１つ以上のアミノ酸実体（例えば、１つ以上の疎水性アミノ酸実体）の効率的な湿潤、分散、及び／又は可溶化を呈する。一部の実施形態において、湿潤剤、例えば界面活性剤は、水性懸濁液の表面張力を低下させる。一部の実施形態において、湿潤剤は、水性懸濁液の表面張力を増加させる。一部の実施形態において、表面張力値の閾値範囲は、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、又は９０～１００ミリニュートン毎メートルである。一部の実施形態において、水性懸濁液の表面張力は、力測定式張力計、光学式張力計、又は接触角によって測定される。

【０３００】

一部の実施形態において、湿潤剤は、レシチン、例えば、両親媒性グリセロリン脂質のうちの１つ若しくはその混合物であるか、又はそれを含む。レシチンは、例えば重量％単

位での、そのリン脂質組成によって特徴付けることができる。一部の実施形態において、レシチンは、ホスファチジルコリンを含む。一部の実施形態において、レシチンは、ホスファチジルイノシトールを含む。一部の実施形態において、レシチンは、ホスファチジルエタノールアミンを含む。一部の実施形態において、レシチンは、ホスファチジルコリンとホスファチジルイノシトールとの組み合わせを含む。一部の実施形態において、レシチンは、ホスファチジルコリンとホスファチジルエタノールアミンとの組み合わせを含む。一部の実施形態において、レシチンは、ホスファチジルイノシトールとホスファチジルエタノールアミンとの組み合わせを含む。一部の実施形態において、レシチンは、ホスファチジルコリンと、ホスファチジルイノシトールと、ホスファチジルエタノールアミンとの組み合わせを含む。

【０３０１】

一部の実施形態において、レシチンは、少なくとも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、又は４５％のホスファチジルコリン（及び任意選択により、５０、４５、又は４０％未満のホスファチジルコリン）を含む。一部の実施形態において、レシチンは、１０～５０、１０～４０、１０～３０、１０～２０、２０～５０、２０～４０、２０～３０、３０～５０、３０～４０、又は４０～５０％のホスファチジルコリンを含む。一部の実施形態において、レシチンは、２０～４０％のホスファチジルコリンを含む。一部の実施形態において、レシチンは、約２０％のホスファチジルコリンを含む。

【０３０２】

一部の実施形態において、レシチンは、少なくとも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、又は４５％のホスファチジルイノシトール（及び任意選択により、５０、４０、３０、２０、１９、１８、１７、１６、又は１５％未満のホスファチジルイノシトール）を含む。一部の実施形態において、レシチンは、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、又は１０～１１％のホスファチジルイノシトールを含む。一部の実施形態において、レシチンは、１１～１５％のホスファチジルイノシトールを含む。

【０３０３】

一部の実施形態において、レシチンは、少なくとも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、又は４５％のホスファチジルエタノールアミン（及び任意選択により、５０、４０、３０、２５、２４、２３、２２、２１、２０、１９、１８、１７、１６、又は１５％未満のホスファチジルエタノールアミン）を含む。一部の実施形態において、レシチンは、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、又は１０～１１％のホスファチジルエタノールアミンを含む。一部の実施形態において、レシチンは、１６～２２％のホスファチジルエタノールアミンを含む。

【０３０４】

一部の実施形態において、湿潤剤は、Ａｌｃｏｌｅｃレシチン４０Ｐ、又は実質的に同等のレシチンを含むか、又はそれである。一部の実施形態において、湿潤剤は、Ｌｉｐｏｉｄ　２０Ｓレシチン、又は実質的に同等のレシチンを含むか、又はそれである。

【０３０５】

一部の実施形態において、湿潤剤は、ポロキサマーを含むか、又はそれである。ポロキサマーは、中心の疎水性ポリオキシプロピレンセグメントに親水性ポリオキシエチレンセグメントが隣接した、各セグメントが複数の単量体を含んでいるものを含む非イオン性トリブロック共重合体である。ポロキサマーはＰＸＹＺと呼ばれることもあり、ここではＸＹ×１００がポリオキシプロピレンコアの分子質量であり、及びＺ×１０が％ポリオキシエチレンである。例えば、Ｐ３３１は、分子質量が３３００のポリオキシプロピレン（ｐｏｌｏｘｙｐｒｏｐｙｌｅｎｅ）コア及び１０％ポリオキシエチレンを有するポロキサマーを指す。

【０３０６】

一部の実施形態において、湿潤剤は、少なくとも２５００、２６００、２７００、２８００、２９００、３０００、３１００、３２００、又は３３００ｇ／ｍｏｌの（及び任意選択により、４０００、３９００、３８００、３７００、３６００、３５００、３４００、又は３３００ｇ／ｍｏｌを超えない）ポリオキシプロピレンコア分子質量のポロキサマーであるか、又はそれを含む。一部の実施形態において、ポロキサマーは、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、３０００～３

７００、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、又は３９００～４０００ｇ／ｍｏｌのポリオキシプロピレンコア分子質量を有する。一部の実施形態において、湿潤剤は、約３３００ｇ／ｍｏｌのポリオキシプロピレンコア分子質量のポロキサマーであるか、又はそれを含む。

【０３０７】

一部の実施形態において、湿潤剤は、少なくとも１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、又は９０％ポリオキシエチレン（及び任意選択により、１００、９０、８０、７０、６０、５０、４０、３０、又は２０％未満）であるポロキサマーであるか、又はそれを含む。一部の実施形態において、湿潤剤は、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、又は９０～１００％ポリオキシエチレンであるポロキサマーであるか、又はそれを含む。一部の実施形態において、湿潤剤は、約１０％ポリオキシエチレンのポロキサマーであるか、又はそれを含む。

【０３０８】

一部の実施形態において、湿潤剤は、ポロキサマーＰ３３１又は実質的に同等のポロキサマーであるか、又はそれを含む。

【０３０９】

湿潤剤を含む混合物

本開示は、一部には、少なくとも１つの疎水性アミノ酸と湿潤剤とを含む乾燥ブレンド調製物、前記乾燥ブレンド調製物を含む水性懸濁液、並びにそれを作製及び使用する方法に関する。理論によって拘束されることを望むものではないが、例えば、対象、例えばヒト対象、例えばヒト患者による投与及び使用を容易にするため、低容積の水性懸濁液中に、乾燥ブレンド調製物（例えば、ＰＧＤＢＰ）の複数のアミノ酸実体（例えば、活性部分）を提供することが望ましい。従って、本開示は、一部には、より低容積の水性懸濁液で高濃度のアミノ酸をより有効に提供することのできる乾燥ブレンド調製物及び水性懸濁液に関する。

【０３１０】

一部の実施形態において、水性懸濁液は、閾値容積未満又はある容積範囲内の容積を含む。一部の実施形態において、容積は、オンス（液量オンス（米国慣用液量オンス））単位で表される。一部の実施形態において、水性懸濁液の容積は、８、７、６、５、４、３、２、又は１オンス以下である。一部の実施形態において、水性懸濁液の容積は、少なくとも約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、又は６オンスである。一部の実施形態において、水

性懸濁液の容積は、６、５．５、５、４．５、４、３．５、３、２．５、２、１．５、１、０．７５、０．６６、０．５、０．３３、又は０．２５オンスを超えない。一部の実施形態において、水性懸濁液の容積は、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、又は０．１～０．２５オンスである。一部の実施形態において、水性懸濁液の容積は、約２、１、０．５、０．３３、又は０．２５オンスである。

【０３１１】

一部の実施形態において、水性懸濁液は、少なくとも閾値濃度又はある濃度範囲内の総アミノ酸濃度、及び／又は少なくとも閾値濃度又はある濃度範囲内の疎水性アミノ酸濃度を含む。一部の実施形態において、濃度は、グラム毎オンス単位で表される。本明細書で使用されるとき、グラム毎オンス（ｇ／オンス又はｇ／ｏｚ）は、質量グラム毎液量オンス（米国慣用液量オンス）のメートル法に対応する濃度の単位を指す。本明細書で使用されるとき、「総アミノ酸濃度」は、組成物又は混合物、例えば水性懸濁液中に存在する全てのアミノ酸、例えばアミノ酸実体のレベルについての総濃度値を指す。本明細書で使用されるとき、「疎水性アミノ酸濃度」は、組成物又は混合物、例えば水性懸濁液中に存在する全ての疎水性アミノ酸、例えば疎水性アミノ酸実体のレベルについての濃度値を指す。

【０３１２】

一部の実施形態において、水性懸濁液は、少なくとも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、又は１５ｇ／オンスの総アミノ酸濃度を有する。一部の実施形態において、水性懸濁液は、１５、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、又は１ｇ／オンス以下（及び任意選択により、少なくとも０．７ｇ／オンス）の総アミノ酸濃度を有する。一部の実施形態において、水性懸濁液は、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、又は１４～１５ｇ／オンスの総アミノ酸濃度を有する。

【０３１３】

一部の実施形態において、水性懸濁液は、少なくとも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、又は５ｇ／オンスの疎水性アミノ酸濃度を有する。一部の実施形態において、水性懸濁液は、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、１、又は０．５ｇ／オンス以下（及び任意選択により、少なくとも０．０５ｇ／オンス）の疎水性アミノ酸濃度を有する。一部の実施形態において、水性懸濁液は、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、又は４．５～５ｇ／オンスの疎水性アミノ酸濃度を有する。

【０３１４】

一部の実施形態において、水性懸濁液は、少なくとも閾値濃度の、閾値濃度を超えない、又はある濃度範囲内の湿潤剤濃度を含む。一部の実施形態において、乾燥ブレンド調製物（例えば、ＰＧＤＢＰ）は、少なくとも閾値濃度の、閾値濃度を超えない、又はある濃度範囲内の湿潤剤濃度を含む。

【０３１５】

一部の実施形態において、水性懸濁液は、少なくとも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、又は３％（ｗ／ｗ）（及び任意選択により、３、２、１、又は０．５％（ｗ／ｗ）以下）の濃度の湿潤剤、例えばレシチン又はポロキサマーを含む。一部の実施形態において、水性懸濁液は、３、２、１、又は０．５％（ｗ／ｗ）以下（及び任意選択により、少なくとも０．０５、０．１、０．５、又は１％（ｗ／ｗ））の濃度の湿潤剤、例えばレシチン又はポロキサマーを含む。一部の実施形態において、水性懸濁液は、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、又は２．５～３％（ｗ／ｗ）の濃度の湿潤剤、例えばレシチン又はポロキサマーを含む。

【０３１６】

一部の実施形態において、乾燥ブレンド調製物（例えば、ＰＧＤＢＰ）は、少なくとも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、又は２．５％（ｗ／ｗ）（及び任意選択により、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、又は０．５％（ｗ／ｗ）以下）の濃度の湿潤剤、例えばレシチン又はポロキサマーを含む。一部の実施形態において、乾燥ブレンド調製物（例えば、ＰＧＤＢＰ）は、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、又は０．５％（ｗ／ｗ）以下（及び任意選択により、少なくとも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、又は２．５％）の濃度の湿潤剤、例えばレシチン又はポロキサマーを含む。一部の実施形態において、乾燥ブレンド調製物（例えば、ＰＧＤＢＰ）は、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、又は４．５～５％（ｗ／ｗ）の湿潤剤、例えばレシチン又はポロキサマーを含む。

【０３１７】

一部の実施形態において、アミノ酸実体、例えば疎水性アミノ酸実体の可溶化速度は、乾燥ブレンド調製物を含んで湿潤剤を含まない同様の水性懸濁液と比べて、乾燥ブレンド調製物及び湿潤剤を含む水性懸濁液中で増加する。一部の実施形態において、アミノ酸実体、例えば疎水性アミノ酸実体の可溶化速度は、湿潤剤を含まない同様の懸濁液と比べて少なくとも１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１５０、２００、３００、４００、５００、又は１０００％増加する。一部の実施形態において、アミノ酸実体、例えば疎水性アミノ酸実体の可溶化速度は、粉末（例えば、乾燥ブレンド調製物及び／又は湿潤剤）を加え得る緩衝液と共にＩＩ型溶解装置を使用して測定される。一部の実施形態において、かかる装置での混合は５０～１２５ｒｐｍで実施され、ここでは様々なタイミングで試料が採取され、アミノ酸含有量に関して適切な方法（ＨＰＬＣ、ＵＰＬＣ、ＬＣ－ＭＳ）によって分析される。一部の実施形態において、かかるアッセイは、同じ条件（例えば、緩衝液の種類、容積、混合速度、及び／又は温度）で湿潤剤がある場合又はない場合のアミノ酸実体の溶解を比較する。

【０３１８】

吸着剤の使用方法及びそれを含有する組成物

一部の実施形態において、本明細書に記載されるとおりの水性懸濁液又は乾燥ブレンド調製物は、例えば乾燥ブレンド調製物中に吸着剤を含めることにより、アセチルアクセプター（例えば、カルニチン（ＣＡＲ））の存在下にあるＮ－アセチルシステイン（ＮＡＣ

）を安定化させるように調製され得る。本開示は、一部には、アセチルアクセプター、例えばＣＡＲの存在下にあるＮＡＣを安定化させる方法であって、ＮＡＣ及びアセチルアクセプター、例えばＣＡＲを含む乾燥ブレンド調製物を、参照混合物の脱アセチル化と比較して乾燥ブレンド調製物中のＮＡＣの脱アセチル化が減少するような条件下で形成することを含む方法に関する。一部の実施形態において、乾燥ブレンド調製物は、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、又は０．１％（ｗ／ｗ）未満の水を含む。一部の実施形態において、ＮＡＣを安定化させることは、アセチルアクセプター、例えばＣＡＲの存在下におけるＮＡＣの脱アセチル化を減少させることを含む。本開示は、更に、一部には、ＮＡＣとアセチルアクセプター、例えばＣＡＲとを含むアミノ酸調製物を作製する方法に関し、ここではＮＡＣとアセチルアクセプター、例えばＣＡＲとの乾燥ブレンド調製物が、乾燥ブレンド調製物中のＮＡＣの脱アセチル化が参照混合物（例えば、脱アセチル化を低減する条件下で形成されない同様の乾燥ブレンド調製物）の脱アセチル化と比較して減少するような条件下で形成される。

【０３１９】

一部の実施形態において、アセチルアクセプターはカルニチン（ＣＡＲ）である。本明細書で使用されるとき、ＣＡＲとは、遊離塩基としてのＬ－カルニチン又はその任意の塩、及びその任意の結晶多形バリアントを指す。一部の実施形態において、ＣＡＲは、遊離塩基としてのＬ－カルニチンを含むか、又はそれからなる。一部の実施形態において、ＣＡＲは、Ｌ－カルニチンの塩を含むか、又はそれからなる。一部の実施形態において、ＣＡＲは、カルニチンＨＣｌ又はカルニチン酒石酸塩を含むか、又はそれからなる。

【０３２０】

好適なアセチルアクセプター、例えばＣＡＲ、及び水の存在下では、ＮＡＣは脱アセチル化を受け得る。脱アセチル化は、本明細書に記載されるとおりの乾燥ブレンド調製物中に存在する比較的低量の水の存在下であっても起こり得る。一部の実施形態において、ＮＡＣの脱アセチル化は、それによってアミノ酸調製物中に存在するＮＡＣのレベルが変化するため、望ましくない。アミノ酸実体（例えば、活性部分）のレベルが精密、正確で、（例えば、時間が経っても）安定していることは、対象、例えばヒト対象に投与されるアミノ酸調製物にとって重要である。医薬品規格では、医薬組成物の成分レベルが組成物の予想有効寿命の間にわたって閾値範囲内に留まることが要求され、ＮＡＣが徐々に脱アセチル化すれば、アミノ酸調製物の予想有効寿命が短くなる可能性がある。ＮＡＣの脱アセチル化はまた、望ましくない副産物、例えば、アセチル化されたＣＡＲ及び他の汚染分解産物も発生し、これはアミノ酸調製物の有用性に有害な効果を及ぼし得る。

【０３２１】

一部の実施形態において、アセチルアクセプター、例えばＣＡＲの存在下にあるＮＡＣを安定化させる（例えば、ＮＡＣの脱アセチル化を減少させる）条件は、乾燥ブレンド調製物中に吸着剤を含めることを含む。理論によって拘束されることを望むものではないが、吸着剤は、乾燥ブレンド調製物中に存在する低レベルの水を吸着して、例えば、ＮＡＣの例えばＣＡＲによる脱アセチル化が水によって促進されることを防止し得る。一部の実施形態において、条件は、水、例えば、未吸着の自由水（例えば、ＮＡＣと反応すること又はその反応を促進することが可能である）のレベルを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、又は０．１％（ｗ／ｗ）未満のレベルにまで低減するか、又は水、例えば、未吸着の自由水（例えば、ＮＡＣと反応すること又はその反応を促進することが可能である）のレベルをそのレベルに維持する吸着剤を含めることを含む。加えて、又は代わりに、理論によって拘束されることを望むものではないが、吸着剤は、ＮＡＣ又はアセチルアクセプター粒子の表面に吸着し、例えば、ＮＡＣ又はアセチルアクセプターと水の相互作用に対する障壁（例えば、それを防止する又は減少させる部分的又は完全なコーティング）として働き得る。一部の実施形態において、ＮＡＣ又はアセチルアクセプター、例えばＣＡＲは、吸着剤でコーティングされるか、又はそ

れに封入される。一部の実施形態において、条件は、ＮＡＣ、アセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）、又は両方の粒子を、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２０、３０、４０、又は５０μｍ厚さ（及び任意選択により、８０、７０、６０、５０、４０、３０、２０、又は１０μｍを超えない厚さ）、例えば、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、又は１～５μｍ厚さの吸着剤の吸着層で取り囲むことを含む。

【０３２２】

一部の実施形態において、アセチルアクセプター、例えばＣＡＲの存在下にあるＮＡＣを安定化させる（例えば、ＮＡＣの脱アセチル化を減少させる）条件は、水、例えば、未吸着の自由水（例えば、ＮＡＣと反応すること又はその反応を促進することが可能である）のレベルを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、又は０．１％（ｗ／ｗ）未満のレベルに維持することを含む。理論によって拘束されることを望むものではないが、水はＮＡＣの脱アセチル化を促進し得るため、水のレベルが低下すると、ＮＡＣの脱アセチル化が減少し、又は防止されることになると考えられる。

【０３２３】

一部の実施形態において、アセチルアクセプター、例えばＣＡＲの存在下にあるＮＡＣを安定化させる（例えば、ＮＡＣの脱アセチル化を減少させる）条件は、遊離塩基形態のＣＡＲと比べて吸湿性が低下した形態（例えば、結晶多形又は代替の塩形態）のアセチルアクセプター、例えばＣＡＲを提供することを含む。理論によって拘束されることを望むものではないが、吸湿性が低いアセチルアクセプターほど、アセチルアクセプターに近接している水のレベルが低くなるため、ＮＡＣと反応する傾向が低下し得る。

【０３２４】

一部の実施形態において、アセチルアクセプター、例えばＣＡＲの存在下にあるＮＡＣを安定化させる（例えば、ＮＡＣの脱アセチル化を減少させる）条件は、遊離塩基形態の混合物成分と比べて吸湿性が低下した形態（例えば、結晶多形又は代替の塩形態）の別の混合物成分、例えば、ＮＡＣ又はＣＡＲを含まないアミノ酸実体を提供することを含む。理論によって拘束されることを望むものではないが、水はＮＡＣの脱アセチル化を促進し得るため、水のレベルが低下すると、ＮＡＣの脱アセチル化が減少し、又は防止されることになり、吸湿性の低い、しかし類似した活性がある（例えば、生物活性がある）形態の他の混合物成分を使用すると、乾燥ブレンド調製物中の水のレベルが減少し得ると考えられる。

【０３２５】

一部の実施形態において、本明細書に記載される方法（アセチルアクセプター、例えばＣＡＲの存在下にあるＮＡＣを安定化させる条件、例えば脱アセチル化を減少させる条件を利用する）は、吸着剤を含まない同様の参照乾燥ブレンド調製物と比べてＮＡＣを安定化させ、例えば、脱アセチル化を減少させ、ここで水（例えば、未吸着の自由水（例えば、ＮＡＣと反応すること又はその反応を促進することが可能である））のレベルが高いほど、より高吸湿性のアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）を使用し、及び／又はより高吸湿性の他の混合物成分を使用する。

【０３２６】

一部の実施形態において、本明細書に記載される方法は、例えば、第１の時点において、例えば、及び第２の時点において、乾燥ブレンド調製物中のＮＡＣのレベルを決定することを含む。一部の実施形態において、本方法は、ＮＡＣのレベル（例えば、第１の時点における、例えば、及び第２の時点における）を参照値と比較することを含む。参照値は、許容される閾値範囲（例えば、乾燥ブレンド調製物中の元のＮＡＣレベルの９０～１１０％又は第１の時点におけるＮＡＣレベルの９０～１１０％）、又は国若しくは地域の薬局方若しくは処方集によって指定される値若しくは値の範囲であり得る。

【０３２７】
吸着剤
本開示は、一部には、吸着剤、例えばSiO_2を含む組成物に関する。一部の実施形態において、本組成物は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０種の異なる吸着剤を含む。一部の実施形態において、本組成物は、単一の吸着剤を含む。
【０３２８】
一部の実施形態において、吸着剤は、SiO_2、三ケイ酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、タルク、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、カルシウムポリカルボフィル、硫酸カルシウム、塩化カルシウム、ケイ酸アルミニウム、酸化アルミニウム、ケイ酸アルミウニムマグネシウム、アルミノケイ酸ナトリウム、セルロース、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、又は任意の他の適切な吸着剤から選択される。
【０３２９】
一部の実施形態において、吸着剤はSiO_2である。一部の実施形態において、SiO_2はコロイド状SiO_2である。一部の実施形態において、SiO_2はメソポーラスである。一部の実施形態において、SiO_2は、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、又は４０～５０ｎｍ（直径）の平均一次粒径を有する。一次粒径は、粒子の混合物中の凝集していない粒子の優勢なサイズ範囲に対応する（例えば、粒子の混合物中の凝集していない粒子の少なくとも５０、６０、７０、８０、９０、９５、９９、又は１００％が所与の範囲内の粒径を有する場合、その範囲が一次粒径である）。一部の実施形態において、SiO_2は、５００、４５０、４００、３５０、３００、２５０、２００、１５０、１００、５０、又は１０μｍを超えない（及び任意選択により、少なくとも２、５、１０、２０、３０、４０、又は５０ｎｍの）最大粒径を有する。
【０３３０】
一部の実施形態において、SiO_2は、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、又は９００～１０００m^2／ｇの平均表面積を有する。一部の実施形態において、SiO_2は、１００～４００、１００～３００、１００～２００、２００～４００、２００～３００、又は３００～４００m^2／ｇ、例えば、約１００、２００、３００、又は４００m^2／ｇの平均表面積を有する。理論によって拘束されることを望むものではないが、吸着剤の表面積が大きいほど、高い吸湿性と相関する。一部の実施形態において、表面積が大きい吸着剤は、表面積が小さい吸着剤と比べて、例えば、それがアセチルアクセプター、例えばＣＡＲの存在下でＮＡＣを安定化させる能力；アセチルアクセプター、例えばＣＡＲの存在下でＮＡＣのアセチル化を減少させる能力；又はＮＡＣ又はアセチルアクセプター、例えばＣＡＲを前処理する能力が優れているため、本明細書に記載される方法における使用に有利であり得る。
【０３３１】
一部の実施形態において、SiO_2は、１、０．９、０．８、０．７、０．６、０．５、０．４、０．３、０．２、０．１、０．０７５、０．０５、又は０．０２５ｇ／ｍｌ未

満、例えば、０．１ｇ／ｍｌ未満（及び任意選択により、少なくとも０．０１ｇ／ｍｌ）のかさ密度を有する。

【０３３２】

吸着剤を含む混合物

一部の実施形態において、本明細書に記載される方法は、ＮＡＣとアセチルアクセプター、例えばＣＡＲとを含む乾燥ブレンド調製物を形成すること又は提供することを含む。一部の実施形態において、形成すること又は提供することは、ＮＡＣを吸着剤と接触させることであって、それによって第１の混合物、例えば乾燥ブレンド調製物を形成すること；及び第１の混合物をアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）と接触させることであって、それによって第２の混合物（乾燥ブレンド調製物）を形成することを含む。一部の実施形態において、形成すること又は提供することは、アセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）を吸着剤と接触させることであって、それによって第１の混合物を形成すること；及び第１の混合物をＮＡＣと接触させることであって、それによって第２の混合物（乾燥ブレンド調製物）を形成することを含む。一部の実施形態において、形成すること又は提供することは、ＮＡＣ及びＣＡＲを吸着剤と（例えば、同時に）接触させることであって、それによって混合物を形成することを含む。一部の実施形態において、例えばＮＡＣと吸着剤とを含む第１の混合物は、アセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）を欠いている。一部の実施形態において、例えばアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）と吸着剤とを含む第１の混合物は、ＮＡＣを欠いている。一部の実施形態において、第１の混合物及び／又は第２の混合物は、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、又は０．１％（ｗ／ｗ）未満の水を含む。

【０３３３】

本開示は、更に、一部には、ＮＡＣを前処理する方法であって、ＮＡＣと吸着剤との混合物、例えば乾燥ブレンド調製物を提供することを含む方法に関する。本開示は、更に、一部には、アセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）を前処理する方法であって、アセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）と吸着剤との混合物、例えば乾燥ブレンド調製物を提供することを含む方法に関する。一部の実施形態において、混合物を提供することは、ＮＡＣ又はアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）を吸着剤と接触させることを含む。一部の実施形態において、混合物を提供することは、前処理されたＮＡＣ又はアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）を入手すること、例えば購入することを含む。理論によって拘束されることを望むものではないが、本明細書で考察される理由から、ＮＡＣを吸着剤で処理すると、アセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）の存在下にあるＮＡＣが安定化し得る（例えば、ＮＡＣの脱アセチル化が減少し得る）と考えられる。同様に、アセチルアクセプター、例えばＣＡＲ）を吸着剤で処理すると、ＮＡＣが安定化し得る（例えば、ＮＡＣの脱アセチル化が減少し得る）と考えられる；相互作用に関与するＮＡＣとアセチルアクセプターとのいずれが吸着剤で処理されるかに関わらず、水のレベルの減少又は吸着剤による吸着は、これらの相互作用を防止し又は減少させるように機能し得る。一部の実施形態において、ＮＡＣ及びアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）の両方が前処理され、かかる方法は、ＮＡＣと吸着剤との混合物、例えば乾燥ブレンド調製物を提供すること、アセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）と吸着剤との混合物、例えば乾燥ブレンド調製物を提供すること）、並びにＮＡＣと吸着剤との混合物及びアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）と吸着剤との混合物を組み合わせて、例えば、乾燥ブレンド調製物を形成することを含む。

【０３３４】

本開示は、更に、一部には、ＮＡＣとアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）とを含むアミノ酸調製物を作製する方法であって、

ｉ）本明細書に記載される前処理されたＮＡＣ及びアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）、

ｉｉ）本明細書に記載される前処理されたアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）及

びＮＡＣ、又は
　ｉｉｉ）本明細書に記載される前処理されたＮＡＣ及び本明細書に記載される前処理されたアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）
を組み合わせることを含む方法に関する。
【０３３５】
　一部の実施形態において、ＮＡＣと吸着剤とを含む混合物（例えば、乾燥ブレンド調製物）、又はアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）と吸着剤との混合物（例えば、乾燥ブレンド調製物）（例えば、本明細書に記載されるとおりの第１の混合物、前処理されたＮＡＣ、又は前処理されたアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ））中に、少なくとも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、又は１０、１２、１４、１６、１８、２０、２２、２４、２６、２８、３０、３２、３４、３６、３８、又は４０％の重量百分率（ｗ／ｗ）で（及び任意選択により、４０、３５、３０、２５、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、又は６．５％未満で）吸着剤が存在する。一部の実施形態において、ＮＡＣと吸着剤との混合物（例えば、乾燥ブレンド調製物）又はアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）と吸着剤との混合物（例えば、乾燥ブレンド調製物）（例えば、本明細書に記載されるとおりの第１の混合物、前処理されたＮＡＣ、又は前処理されたアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ））中に、４０、３５、３０、２５、２０、１９、１８、１７、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、８、７、又は６．５％以下（及び任意選択により、少なくとも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、又は１０％）の重量百分率（ｗ／ｗ）で吸着剤が存在する。一部の実施形態において、ＮＡＣと吸着剤との混合物（例えば、乾燥ブレンド調製物）又はアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）と吸着剤との混合物（例えば、乾燥ブレンド調製物）（例えば、本明細書に記載されるとおりの第１の混合物、前処理されたＮＡＣ、又は前処理されたアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ））中に、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、又は３５～４０％（ｗ／ｗ）の重量百分率（ｗ／ｗ）で吸着剤が存在する。一部のかかる実施形態において、ＮＡＣを含むかかる混合物、第１の混合物、又は前処理されたＮＡＣは、アセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）を含まない。一部のかかる実施形態において、アセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）を含むかかる混合物、第１の混合物、又は前処理されたアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）は、ＮＡＣを含まない。

【０３３６】

一部の実施形態において、ＮＡＣと吸着剤との混合物（例えば、乾燥ブレンド調製物）、アセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）と吸着剤との混合物、又はＮＡＣと、アセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）と、吸着剤との混合物（例えば、本明細書に記載されるとおりの第１の混合物、前処理されたＮＡＣ、又は前処理されたアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ））中の吸着剤とＮＡＣとの重量比、吸着剤とアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）との重量比、又は吸着剤とＮＡＣ及びアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）との重量比は、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、又は１：４以下（及び任意選択により、少なくとも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、又は１：１．１）である。一部の実施形態において、ＮＡＣと吸着剤との混合物（例えば、乾燥ブレンド調製物）、アセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）と吸着剤との混合物、又はＮＡＣと、アセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）と、吸着剤との混合物（例えば、本明細書に記載されるとおりの第１の混合物、前処理されたＮＡＣ、又は前処理されたアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ））中の吸着剤とＮＡＣとの重量比、吸着剤とアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）との重量比、又は吸着剤とＮＡＣ及びアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）との重量比は、少なくとも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、又は１：１．１（及び任意選択により、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、又は１：４以下）である。一部の実施形態において、吸着剤とＮＡＣとの重量比は、約１：１．５、１：１．６、１：１．７、１：１．８、１：１．９、又は１：２、例えば、約１：１．７である。一部の実施形態において、吸着剤とアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）との重量比は、約１：１、１：１．１、１：１．２、１：１．３、１：１．４、又は１：１．５、例えば、約１：１．３である。一部の実施形態において、吸着剤とＮＡＣ及びアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）との重量比は、約１：２．７、１：２．８、１：２．９、１：３、１：３．１、１：３．２、又は１：３．３、例えば、約１：３である。一部の実施形態において、吸着剤とＮＡＣとアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）との重量比は、約１：１．７：１．３である。

【０３３７】

一部の実施形態において、ＮＡＣと、アセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）と、吸着剤とを含む乾燥ブレンド調製物（例えば、乾燥ブレンド調製物）中には、少なくとも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、又は１０％の重量百分率（ｗ／ｗ）で（及び任意選択により、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、又は０．３２５％未満で）吸着剤が存在する。一部の実施形態において、ＮＡＣと、アセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）と、吸着剤とを含む乾燥ブレンド調製物（例えば、乾燥ブレンド調製物）中には、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、又は０．３２５％以下（及び任意選択により、少なくとも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、又は１０％）の重量百分率（ｗ／ｗ）で吸着剤が存在する。一部の実施形態において、ＮＡＣと、アセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）と、吸着剤とを含む乾燥ブ

レンド調製物（例えば、乾燥ブレンド調製物）中には、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、０．０７５～０．７、０．０７５～０．６、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、又は９．５～１０％（ｗ／ｗ）の重量百分率（ｗ／ｗ）で吸着剤が存在する。

【０３３８】

安定性

一部の実施形態において、本明細書に記載される方法及び組成物は、例えば、ＮＡＣを安定化させる条件下、例えば、ＮＡＣの脱アセチル化を減少させる条件下でＮＡＣとアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）との乾燥ブレンド調製物を形成することにより、アセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）の存在下にあるＮＡＣの安定性を増加させる。一部の実施形態において、条件は、ＮＡＣ又はアセチルアクセプター又は両方を本明細書に記載されるとおりの吸着剤と接触させることを含む。一部の実施形態において、吸着剤を含む乾燥ブレンド調製物又はアミノ酸調製物のＮＡＣは、吸着剤を含まない同様の乾燥ブレンド調製物又はアミノ酸調製物中のＮＡＣと比べて、（例えば、ＬＣ／ＭＳによって測定したとき）アセチルアクセプター、例えばＣＡＲの存在下における脱アセチル化が少ない。一部の実施形態において、吸着剤を含む乾燥ブレンド調製物又はアミノ酸調製物のアセチルアクセプター、例えばＣＡＲは、吸着剤を含まない同様の乾燥ブレンド調製物又はアミノ酸調製物中のアセチルアクセプター、例えばＣＡＲと比べて、（例えば、ＬＣ／ＭＳによって測定したとき）ＮＡＣの存在下におけるアセチル化が少ない。

【０３３９】

一部の実施形態において、ＮＡＣ又はアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）の安定性を評価することは、ＮＡＣ及び／又はアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）を含む乾燥ブレンド調製物又はアミノ酸調製物を提供すること；選択された条件下で、ある長さの時間にわたって乾燥ブレンド調製物又はアミノ酸調製物をインキュベートすること；及びインキュベーション後のＮＡＣ及び／又はアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）のレベルをインキュベーション前のＮＡＣ及び／又はアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）のレベルと比較することを含む。一部の実施形態において、提供された乾燥ブレンド調製物又はアミノ酸調製物は、充填・仕上げ及び／又は包装などの下流処理工程に供されている。一部の実施形態において、乾燥ブレンド調製物又はアミノ酸調製物は、包装、例えば一次包装の中又は最終製品（例えば最終使用者に向けた販売に例えば好適な）に含まれる。一部の実施形態において、ＮＡＣを安定化させる条件下で乾燥ブレンド調製物、第２の混合物、又はアミノ酸調製物が形成されたとき、２５℃及び６０％相対湿度で１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、又は２４ヵ月後に（例えば、実施例６に記載されるとおり測定して）、乾燥ブレンド調製物、第２の混合物、又はアミノ酸調製物のＮＡＣの少なくとも９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９８．５、９９、９９．５、又は１００％がアセチル化されたまま残る。一部の実施形態において、ＮＡＣを安定化させる条件下で乾燥ブレンド調製物、第２の混合物、又はアミノ酸調製物が形成されたとき、４０℃及び７５％相対湿度で１、２、３、４、５、又は６ヵ月後に（例えば、実施例６に記載されるとおり測定して）、乾燥ブレンド調製物、第２の混合物、又はア

ミノ酸調製物のＮＡＣの少なくとも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、又は１００％がアセチル化されたまま残る。一部の実施形態において、ＮＡＣを安定化させる条件下で乾燥ブレンド調製物、第２の混合物、又はアミノ酸調製物が形成されたとき、６０℃及び７５％相対湿度で１、２、又は３ヵ月後に（例えば、実施例６に記載されるとおり測定して）、乾燥ブレンド調製物、第２の混合物、又はアミノ酸調製物のＮＡＣの少なくとも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、又は１００％がアセチル化されたまま残る。

【０３４０】

一部の実施形態において、ＮＡＣを安定化させる条件下で乾燥ブレンド調製物、第２の混合物、又はアミノ酸調製物が形成されたとき、２５℃及び６０％相対湿度で１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、又は２４ヵ月後の乾燥ブレンド調製物、第２の混合物、又はアミノ酸調製物中のＮＡＣレベル（例えば、ｗ／ｗ）は（例えば、実施例６に記載されるとおり測定して）、乾燥ブレンド調製物、第２の混合物又はアミノ酸調製物中の元のＮＡＣレベルの少なくとも９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９８．５、９９、９９．５、又は１００％である（及び任意選択により、１１０、１０９、１０８、１０７、１０６、１０５、１０４、１０３、１０２、１０１、又は１００％を超えない）。一部の実施形態において、ＮＡＣを安定化させる条件下で乾燥ブレンド調製物、第２の混合物、又はアミノ酸調製物が形成されたとき、４０℃及び７５％相対湿度で１、２、３、４、５、又は６ヵ月後の乾燥ブレンド調製物、第２の混合物、又はアミノ酸調製物中のＮＡＣレベル（例えば、ｗ／ｗ）は（例えば、実施例６に記載されるとおり測定して）、乾燥ブレンド調製物、第２の混合物又はアミノ酸調製物中の元のＮＡＣレベルの少なくとも９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９８．５、９９、９９．５、又は１００％である（及び任意選択により、１１０、１０９、１０８、１０７、１０６、１０５、１０４、１０３、１０２、１０１、又は１００％を超えない）。一部の実施形態において、ＮＡＣを安定化させる条件下で乾燥ブレンド調製物、第２の混合物、又はアミノ酸調製物が形成されたとき、６０℃及び７５％相対湿度で１、２、又は３ヵ月後の乾燥ブレンド調製物、第２の混合物、又はアミノ酸調製物中のＮＡＣレベル（例えば、ｗ／ｗ）は（例えば、実施例６に記載されるとおり測定して）、乾燥ブレンド調製物、第２の混合物又はアミノ酸調製物中の元のＮＡＣレベルの少なくとも９０、９１、９２、９３、９４、９５、９６、９７、９８、９８．５、９９、９９．５、又は１００％である（及び任意選択により、１１０、１０９、１０８、１０７、１０６、１０５、１０４、１０３、１０２、１０１、又は１００％を超えない）。

【０３４１】

一部の実施形態において、ＮＡＣ又はアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）の安定性を評価することは、ＮＡＣとアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）とを含む乾燥ブレンド調製物を提供すること；選択された条件下で、ある長さの時間にわたって乾燥ブレンド調製物をインキュベートすること；及びインキュベーション後のＮＡＣ及びアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）のレベルの比をインキュベーション前のＮＡＣ及びアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）のレベルの比と比較することを含む。一部の実施形態において、ＮＡＣを安定化させる条件下で乾燥ブレンド調製物、第２の混合物、又はアミノ酸調製物が形成されたとき、乾燥ブレンド調製物、第２の混合物、又はアミノ酸調製物中のアセチルアクセプター、例えばＣＡＲに対するＮＡＣの比は、２５℃及び６０％相対湿度で１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、又は２４ヵ月後に（例えば、実施例６に記載されるとおり測定して）、少なくとも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、又は４である。一部の実施形態において、ＮＡＣを安定化させる条件下で乾燥ブレンド調製物、第２の混合物、又はアミノ酸調製物が形成されたとき、乾燥ブレンド調製物、第２の混合物、又はアミノ酸調製物中のアセチルアクセプター、例えばＣＡＲに対するＮＡＣの比は、４０℃及び７５％相対湿度で１、２、３、４、５、又は６ヵ月後に（例えば、実施例６に記載されるとおり測定して）、少なくとも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、又は４である。一部の実施形態において、ＮＡＣを安定化させる条件下で乾燥ブレンド調製物、第２の混合物、又はアミノ酸調製物が形成されたとき、乾燥ブレンド調製物、第２の混合物、又はアミノ酸調製物中のアセチルアクセプター、例えばＣＡＲに対するＮＡＣの比は、６０℃及び７５％相対湿度で１、２、又は３ヵ月後に（例えば、実施例６に記載されるとおり測定して）、少なくとも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、又は４である。一部の実施形態において、乾燥ブレンド調製物、第２の混合物、又はアミノ酸調製物中のアセチルアクセプター、例えばＣＡＲに対するＮＡＣの比は、インキュベーション後に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、又は１を超えない。

【０３４２】

一部の実施形態において、ＮＡＣ又はアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）の安定性を評価することは、ＮＡＣとアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）とを含む乾燥ブレンド調製物を提供すること；選択された条件下で、ある長さの時間にわたって乾燥ブレンド調製物又はアミノ酸調製物をインキュベートすること；及びインキュベーション後のＮＡＣ及び／又はアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）分解産物レベルを評価すること（及び任意選択により、インキュベーション前のＮＡＣ及び／又はアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）分解産物レベルと比較すること）を含む。一部の実施形態において、ＮＡＣ分解産物（例えば、システイン、シスチン、及び／又はＡＬＣＡＲ）レベルは、２５℃及び６０％相対湿度で１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、又は２４ヵ月後に、及び／又は４０℃及び７５％相対湿度で１、２、３、４、５、又は６ヵ月後に（例えば、実施例６に記載されるとおり測定して）、乾燥ブレンド調製物、第２の混合物、又はアミノ酸調製物の１％ｗ／ｗ未満である。一部の実施形態において、ＮＡＣ及び／又はアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）分解産物には、限定はされないが、システイン（非アセチル化型）、シスチン、又はＡＬＣＡＲが含まれる。

【０３４３】

一部の実施形態において、本明細書に記載される方法及び組成物は、例えば、アセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）を安定化させる条件下、例えば、ＣＡＲのアセチル化を減少させる条件下でＮＡＣとアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）との乾燥ブレンド調製物を形成することにより、ＮＡＣの存在下にあるアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）の安定性を増加させる。一部の実施形態において、アセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）を安定化させる条件は、本明細書に記載されるＮＡＣを安定化させる条件に対応する。一部の実施形態において、アセチルアクセプター、例えばＣＡＲのアセチル化は、ＮＡＣ及びアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）を含むが、アセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）を安定化させる条件下で形成されていない、例えば、吸着剤の非存在下の参照混合物中のアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）のアセチル化と比較して減少する。一部の実施形態において、吸着剤（例えば、SiO_2）の存在下では、アセチルアクセプター、例えばＣＡＲのアセチル化が防止される。

【０３４４】

アミノ酸実体を含む組成物（例えば活性部分）

本明細書に記載のような本発明の組成物（活性部分）は、複数のアミノ酸実体、例えば表１に示されるアミノ酸実体を含む。

【０３４５】

いくつかの実施形態では、組成物は、ａ）ロイシンアミノ酸実体、ｂ）アルギニンアミノ酸実体、ｃ）グルタミンアミノ酸実体；及びｄ）Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）実体を含む。一部の実施形態において、組成物は、ａ）ロイシンアミノ酸実体；ｂ）アルギニンアミノ酸実体；ｃ）グルタミンアミノ酸実体；ｄ）Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）実体；ｅ）イソロイシンアミノ酸実体；及びｆ）バリンアミノ酸実体を含む。

【０３４６】

一部の実施形態において、組成物は、ａ）ロイシンアミノ酸実体；ｂ）アルギニンアミノ酸実体；ｃ）グルタミンアミノ酸実体；ｄ）Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）実体；ｅ）任意選択により、イソロイシンアミノ酸実体；及びｆ）カルニチン実体又はｇ）セリンアミノ酸実体のいずれか一方又は両方を含む。

【０３４７】

一部の実施形態において、組成物は、ａ）ロイシンアミノ酸実体；ｂ）アルギニンアミノ酸実体；ｃ）グルタミンアミノ酸実体；ｄ）Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）実体；ｅ）イソロイシンアミノ酸実体；ｆ）バリンアミノ酸実体；及びｇ）リジンアミノ酸実体、ｈ）ヒスチジンアミノ酸実体、ｉ）フェニルアラニンアミノ酸実体、又はｊ）トレオニンアミノ酸実体のうちの１、２、３、又は４つを含む。

【０３４８】

いくつかの実施形態では、組成物は、ａ）ロイシンアミノ酸実体、ｂ）アルギニンアミノ酸実体、ｃ）グルタミンアミノ酸実体；ｄ）ＮＡＣ実体；及びｅ）カルニチン実体を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、（ｆ）バリンアミノ酸実体、（ｇ）ヒスチジンアミノ酸実体、又は（ｈ）リジンアミノ酸実体のうちの１つ、２つ、又はそれ以上（例えば全て）を更に含む。いくつかの実施形態では、組成物は、（ａ）シトルリンアミノ酸実体又はアルギニンアミノ酸実体の一方又は双方、及び（ｂ）ＮＡＣ実体を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、カルニチン実体又はグルタミンアミノ酸実体の一方又は双方を更に含む。いくつかの実施形態では、組成物は、ロイシンアミノ酸実体、ヒスチジンアミノ酸実体、リジンアミノ酸実体、バリンアミノ酸実体、又はセリンアミノ酸実体のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、又はそれ以上（例えば全て）を更に含む。

【０３４９】

一部の実施形態において、組成物は、ａ）ロイシンアミノ酸実体、ｂ）アルギニンアミノ酸実体、ｃ）グルタミンアミノ酸実体、ｄ）Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）実体、及びｅ）セリンアミノ酸実体又はｆ）カルニチン実体の一方又は両方を含む。一部の実施形態において、組成物は、ａ）ロイシンアミノ酸実体、ｂ）アルギニンアミノ酸実体、ｃ）グルタミンアミノ酸実体、ｄ）Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）実体、ｅ）セリンアミノ酸実体、及びｆ）カルニチン実体を含む。一部の実施形態において、組成物は、イソロイシンアミノ酸実体を更に含む。

【０３５０】

一部の実施形態において、組成物は、ａ）ロイシンアミノ酸実体；ｂ）イソロイシンアミノ酸実体；又はｃ）バリンアミノ酸実体のうちの１つ、２つ、又は全て；ｄ）ヒスチジンアミノ酸実体；ｅ）リジンアミノ酸実体；又はｆ）トレオニンアミノ酸実体のうちの１つ、２つ、又は全て；及びｇ）オルニチンアミノ酸実体；ｈ）アスパラギン酸アミノ酸実体；又はｉ）オルニチンアミノ酸実体とアスパラギン酸アミノ酸実体との組み合わせ塩のうちの１つ、２つ、又は全てを含む。

【０３５１】

特定の実施形態では、ロイシンアミノ酸実体は、Ｌ－ロイシン、β－ヒドロキシ－β－酪酸メチル（ＨＭＢ）、オキソ－ロイシン（α－ケトイソカプロン酸（ＫＩＣ））、イソバレリル－ＣｏＡ、ｎ－アセチル－ロイシン、又はこれらの組み合わせから選択される。

【０３５２】

特定の実施形態では、アルギニンアミノ酸実体は、Ｌ－アルギニン、クレアチン、アルギニノコハク酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、アグマチン、Ｎ－アセチル－アルギニン、又はこれらの組み合わせから選択される。

【０３５３】

特定の実施形態では、グルタミンアミノ酸実体は、Ｌ－グルタミン、グルタミン酸、カルバモイル－Ｐ、Ｎ－アセチルグルタミン、又はこれらの組み合わせから選択される。

【０３５４】

特定の実施形態では、ＮＡＣ－アミノ酸実体は、ＮＡＣ、セリン、アセチルセリン、シスタチオニン、ホモシステイン、グルタチオン、又はこれらの組み合わせから選択される。

【０３５５】

特定の実施形態では、シトルリンアミノ酸実体は、Ｌ－シトルリン、オルニチン、カルバモイル－Ｐ、カルバモイル－Ｐ及びオルニチン、Ｎ－ヒドロキシル－アルギニン、アルギニノコハク酸、一酸化窒素、又はこれらの組み合わせから選択される。

【０３５６】

特定の実施形態では、カルニチン実体は、Ｌ－カルニチン、６－Ｎ－トリメチルリジン、Ｎ６－トリメチル－３－ＯＨ－リジン、アセチル－Ｌ－カルニチン、プロピオニル－Ｌ－カルニチン、Ｌ－カルニチンＬ－酒石酸、又はこれらの組み合わせから選択される。

【０３５７】

特定の実施形態では、セリンアミノ酸実体は、Ｌ－セリン、ホスホセリン、ｐ－ヒドロキシピルビン酸、Ｌ－グリシン、アセチルセリン、シスタチオニン、ホスファチジルセリン、又はこれらの組み合わせから選択される。

【０３５８】

特定の実施形態において、バリンアミノ酸実体は、Ｌ－バリン、２－オキソ吉草酸、イソブチリル（ｉｓｏｂｕｔｒｙｌ）ＣｏＡ、Ｎ－アセチルバリン、又はこれらの組み合わせから選択される。

【０３５９】

特定の実施形態において、ヒスチジンアミノ酸実体は、Ｌ－ヒスチジン、ヒスチジノール、ヒスチジナール、リボース－５－リン酸、カルノシン、ヒスタミン、ウロカニン酸、Ｎ－アセチルヒスチジン、又はこれらの組み合わせから選択される。

【０３６０】

特定の実施形態において、リジンアミノ酸実体は、Ｌ－リジン、ジアミノピメリン酸、アスパラギン酸、トリメチルリジン、サッカロピン、Ｎ－アセチルリジン、又はこれらの組み合わせから選択される。

【０３６１】

一部の実施形態において、これらのアミノ酸実体のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、又はそれ以上（例えば、全て）が、ジペプチド又はトリペプチドの一部として、例えば、組成物のアミノ酸実体成分又は全成分の少なくとも０．０１ｗｔ．％、０．１ｗｔ．％、０．５ｗｔ．％、１ｗｔ．％、５ｗｔ．％、又は１０ｗｔ．％、又はそれ以上の量で提供される。

【０３６２】

一部の実施形態において、これらのアミノ酸実体のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、又はそれ以上（例えば、全て）が、組成物中で遊離アミノ酸形態であり、例えば、組成物（例えば、乾燥形態）の総重量の少なくとも４２ｗｔ．％、４５ｗｔ．％、５０ｗｔ．％、５５ｗｔ．％、６０ｗｔ．％、６５ｗｔ．％、７０ｗｔ．％、７５ｗｔ．％、８０ｗｔ．％、８５ｗｔ．％、９０ｗｔ．％、９５ｗｔ．％、９７ｗｔ．％、９８ｗｔ．％、又はそれ以上が、組成物中で遊離アミノ酸形態にあるアミノ酸実体の１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、又はそれ以上（例えば、全て）である。

【０３６３】

一部の実施形態において、これらのアミノ酸実体のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、又はそれ以上（例えば、全て）が、組成物中で塩形態であり、例えば、組成物（例えば、乾燥形態）の総重量の少なくとも０．０１ｗｔ．％、０．１ｗｔ．％、０．５ｗｔ．％、１ｗｔ．％、２ｗｔ．％、３ｗｔ．％、４ｗｔ．％、５ｗｔ．％、６ｗｔ．％、７ｗｔ．％、８ｗｔ．％、９ｗｔ．％、又は１０ｗｔ．％、又はそれ以上が、組成物中で塩形態にあるアミノ酸実体の１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、又はそれ以上（例えば、全て）である。

【０３６４】

一部の実施形態において、これらのアミノ酸実体のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、又はそれ以上（例えば、全て）が、ジペプチド又はトリペプチドの一部として、例えば、組成物のアミノ酸実体成分又は全成分の少なくとも、０．０１ｗｔ．％、０．１ｗｔ．％、０．５ｗｔ．％、１ｗｔ．％、２ｗｔ．％、３ｗｔ．％、４ｗｔ．％、５ｗｔ．％、６ｗｔ．％、７ｗｔ．％、８ｗｔ．％、９ｗｔ．％、又は１０ｗｔ．％、又はそれ以上の量で提供される。

【０３６５】

例示的組成物

例示的組成物、例えば乾燥ブレンド調製物（例えば、活性部分を含む）、例えばＰＧＤＢＰは、例えば本明細書に開示されるレベル又は比率の、本明細書に開示されるアミノ酸実体の組み合わせと、湿潤剤（例えば、本明細書に記載されるとおりの湿潤剤）とを含み得る。例示的組成物、例えば乾燥ブレンド調製物（例えば、活性部分を含む）、例えばＰＧＤＢＰは、本明細書に開示される１つ以上の賦形剤を含み得る。一部の実施形態において、例示的組成物、例えば乾燥ブレンド調製物（例えば、活性部分を含む）、例えばＰＧＤＢＰは、表Ｘ１～表Ｘ６に記載されるとおりのアミノ酸実体及び／又は賦形剤を含む。

【０３６６】

一部の実施形態において、組成物（例えば、活性部分）は、表２のアミノ酸（例えば、表２に示されるレベル）と湿潤剤（例えば、本明細書に記載されるとおりの湿潤剤）とを含む。

【０３６７】

【表４】

表 2. 例示的な組成物中のアミノ酸実体

成分	スティックパック 乾燥重量 (g)	乾燥重量 (% w/w)	1 回用量 乾燥重量 (g)	1 日用量 乾燥重量 (g)
L-ロイシン	1.0000	11.86	4.0000	12.0000
L-イソロイシン	0.5000	5.93	2.0000	6.0000
L-バリン	0.5000	5.93	2.0000	6.0000
L-アルギニン (-HCl)	1.8140	21.52	7.2559	21.7676
L-グルタミン	2.0000	23.73	8.0000	24.0000
アセチルシステイン (NAC)	0.1500	1.78	0.6000	1.8000
アミノ酸 (-塩)	5.6500	67.03	22.6000	67.8000

【０３６８】

一部の実施形態において、組成物（例えば、活性部分）は、表３のアミノ酸（例えば、表３に示されるレベル）と湿潤剤（例えば、本明細書に記載されるとおりの湿潤剤）とを含む。一部の実施形態において、組成物は、表３のアミノ酸及び表３の賦形剤（例えば、表３に示されるレベル）と、湿潤剤（例えば、本明細書に記載されるとおりの湿潤剤）とを含む。

【０３６９】

【表５】

表 3. 例示的な組成物中のアミノ酸実体

成分	スティックパック 乾燥重量 (g)	乾燥重量 (% w/w)	低 1 日用量 乾燥重量 (g)	高 1 日用量 乾燥重量 (g)
L-ロイシン	1.0000	13.45	4.0000	6.0000
L-イソロイシン	0.5000	6.72	2.0000	3.0000
L-アルギニン HCL^	1.6124	21.68	6.4496	9.6744
L-グルタミン	0.6667	8.97	2.6666	4.0000
L-セリン	2.5000	33.62	10.0000	15.0000
L-カルニチン	0.3333	4.48	1.3333	2.0000
アセチルシステイン (NAC)	0.4333	5.83	1.7333	2.6000
クエン酸	0.1972	2.65	0.7886	1.1829
スクラロース	0.0158	0.21	0.0631	0.0946
キサンタンガム	0.0789	1.06	0.3155	0.4732
バニラカスタード フレーバー	0.0118	0.16	0.0473	0.0710
オレンジフレーバー	0.0789	1.06	0.3155	0.4732
FD&C 黄色 6 号	0.0079	0.11	0.0315	0.0473
アミノ酸 (- HCL)	6.7667	91.00	27.0668	40.6002
合計	7.4361	100.00	29.7444	44.6166

【０３７０】

一部の実施形態において、組成物（例えば、活性部分）は、表４のアミノ酸（例えば、表４に示されるレベル）と湿潤剤（例えば、本明細書に記載されるとおりの湿潤剤）とを含む。

【０３７１】

【表６】

表 4. 例示的な組成物中のアミノ酸実体

成分	スティックパック 乾燥重量 (g)	乾燥重量 (% w/w)	1 回用量 乾燥重量 (g)	1 日用量 乾燥重量 (g)
L-ロイシン	1.0000	11.84	4.0000	12.0000
L-イソロイシン	0.5000	5.92	2.0000	6.0000
L-バリン	0.5000	5.92	2.0000	6.0000
L-アルギニン (-HCl)	1.8140	21.47	7.2559	21.7676
L-グルタミン	1.3333	15.78	5.3333	16.0000
L-リジン (- 酢酸塩)	0.3527	4.17	1.4108	4.2323
L-ヒスチジン	0.0833	0.99	0.3333	1.0000
L-フェニルアラニン	0.0833	0.99	0.3333	1.0000
L-トレオニン	0.1667	1.97	0.6667	2.0000
アセチルシステイン (NAC)	0.1500	1.78	0.6000	1.8000
アミノ酸 (- 塩)	5.5667	65.89	22.2667	66.8000

【０３７２】

一部の実施形態において、組成物（例えば、活性部分）は、表５のアミノ酸（例えば、表５に示されるレベル）と湿潤剤（例えば、本明細書に記載されるとおりの湿潤剤）とを含む。一部の実施形態において、組成物は、表５のアミノ酸及び表５の賦形剤（例えば、表５に示されるレベル）と、湿潤剤（例えば、本明細書に記載されるとおりの湿潤剤）とを含む。

【０３７３】

【表７】

表 5. アミノ酸実体及び賦形剤（賦形剤は斜体とする）

成分	スティックパック乾燥重量 (g)	乾燥重量 (% w/w)	低 1 日用量乾燥重量 (g)	高 1 日用量乾燥重量 (g)
L-ロイシン	0.8889	15.06	2.6667	8.0000
L-イソロイシン	0.4444	7.53	1.3333	4.0000
L-バリン	0.8889	15.06	2.6667	8.0000
L-リジン酢酸塩	0.4703	7.97	1.4108	4.2323
L-ヒスチジン	0.3333	5.65	1.0000	3.0000
L-トレオニン	0.3333	5.65	1.0000	3.0000
L-オルニチン-L-アスパラギン酸	1.6667	28.23	5.0000	15.0000
クエン酸	*0.6000*	*10.16*	*1.8000*	*5.4000*
スクラロース	*0.0160*	*0.27*	*0.0480*	*0.1440*
キサンタンガム	*0.0800*	*1.36*	*0.2400*	*0.7200*
バニラカスタード	*0.0200*	*0.34*	*0.0600*	*0.1800*
オレンジフレーバー	*0.1600*	*2.71*	*0.4800*	*1.4400*
FD&C 黄色 6 号	*0.0016*	*0.03*	*0.0048*	*0.0144*
アミノ酸 (- 酢酸塩)	4.8889	82.81	14.6667	44.0000
合計	5.9034	100.00	17.7102	53.1307

【０３７４】

一部の実施形態において、組成物（例えば、活性部分）は、表６のアミノ酸（例えば、表６に示されるレベル）と湿潤剤（例えば、本明細書に記載されるとおりの湿潤剤）とを含む。一部の実施形態において、組成物は、表６のアミノ酸及び表６の賦形剤（例えば、表６に示されるレベル）と、湿潤剤（例えば、本明細書に記載されるとおりの湿潤剤）とを含む。

【０３７５】

【表８】

表 6. アミノ酸実体及び賦形剤（賦形剤は斜体とする）

成分	スティックパック乾燥重量 (g)	乾燥重量 (% w/w)	1 回用量乾燥重量 (g)	1 日用量乾燥重量 (g)	最低 1 回用量濃度 (g/L)
L-ロイシン	1.000	10.29	3.00	6.00	16.91
L-バリン	0.333	3.43	1.00	2.00	5.63
L-アルギニン HCL^	2.418	24.88	7.25	14.51	40.88
L-グルタミン	1.667	17.15	5.00	10.00	28.18
L-セリン	0.833	8.57	2.50	5.00	14.08
L-カルニチン	0.333	3.43	1.00	2.00	5.63
L-シトルリン	1.333	13.72	4.00	8.00	22.54
L-リジン HCL^	0.623	6.41	1.87	3.74	7.47
L-ヒスチジン	0.333	3.43	1.00	2.00	5.60
アセチルシステイン (NAC)	0.433	4.46	1.30	2.60	7.32
クエン酸	*0.100*	*1.03*	*0.30*	*0.60*	*1.69*
二酸化ケイ素	*0.030*	*0.31*	*0.09*	*0.18*	*0.51*
スクラロース	*0.016*	*0.16*	*0.048*	*0.096*	*0.27*
レシチン (Alcolec 40P)	*0.060*	*0.62*	*0.18*	*0.36*	*1.01*
キサンタンガム	*0.080*	*0.82*	*0.24*	*0.48*	*1.35*
天然カスタードフレーバー	*0.025*	*0.26*	*0.075*	*0.15*	*0.42*
天然オレンジフレーバー	*0.100*	*1.03*	*0.30*	*0.60*	*1.69*
FD&C 黄色 6 号	*0.0015*	*0.02*	*0.0045*	*0.009*	*0.03*
アミノ酸 (- HCL)	8.765	90.19	26.30	52.60	148.22
合計	9.719	100.00	29.16	58.31	164.34

【０３７６】

一部の実施形態において、組成物（例えば、活性部分）は、表７のアミノ酸（例えば、表７に示されるレベル）と湿潤剤（例えば、本明細書に記載されるとおりの湿潤剤）とを含む。一部の実施形態において、組成物は、表７のアミノ酸及び表７の賦形剤（例えば、表７に示されるレベル）と、湿潤剤（例えば、本明細書に記載されるとおりの湿潤剤）とを含む。

【０３７７】

【表９】

表 7. アミノ酸実体及び賦形剤（賦形剤は斜体とする）

成分	スティックパック乾燥重量 (g)	乾燥重量 (% w/w)	1 回用量乾燥重量 (g)	1 日用量乾燥重量 (g)
L-ロイシン	1.6667	24.17	5.0000	10.0000
L-イソロイシン	1.6667	24.17	5.0000	10.0000
L-バリン	1.6667	24.17	5.0000	10.0000
アセチルシステイン (NAC)	0.5000	7.25	1.5000	3.0000
アセチル-L-カルニチン (ALCAR) HCL	0.2359	3.42	0.7077	1.4153
クエン酸	*0.6000*	*8.70*	*1.8000*	*3.6000*
スクラロース	*0.0480*	*0.70*	*0.1440*	*0.2880*
キサンタンガム	*0.2400*	*3.48*	*0.7200*	*1.4400*
バニラカスタード (人工)	*0.0300*	*0.44*	*0.0900*	*0.1800*
オレンジ (天然 + WONF)	*0.2400*	*3.48*	*0.7200*	*1.4400*
FD&C 黄色 6 号	*0.0018*	*0.03*	*0.0054*	*0.0108*
アミノ酸 (- HCL)	5.7000	82.66	17.1000	34.2000
合計	6.8957	100.00	20.6871	41.3741

【０３７８】

一部の実施形態において、組成物（活性部分）は、複数のアミノ酸実体、例えば、表８に示されるアミノ酸実体を含む。一部の実施形態において、組成物は、ａ）ロイシンアミノ酸実体、ｂ）アルギニンアミノ酸実体、ｃ）グルタミンアミノ酸実体；及びｄ）Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）実体を含む。一部の実施形態において、組成物は、ａ）ロイシンアミノ酸実体、ｂ）アルギニンアミノ酸実体、ｃ）グルタミンアミノ酸実体；ｄ）ＮＡＣ；及びｅ）ＣＡＲを含む。一部の実施形態において、組成物は、ａ）ロイシンアミノ酸実体、ｂ）アルギニンアミノ酸実体、ｃ）グルタミンアミノ酸実体；ｄ）ＮＡＣ；及びｅ）セリンアミノ酸実体及びＣＡＲを含む。一部の実施形態において、組成物は、（ｆ）バリンアミノ酸実体、（ｇ）ヒスチジンアミノ酸実体、（ｈ）リジンアミノ酸実体、又は（ｉ）シトルリンアミノ酸実体のうちの１つ、２つ、３つ又はそれ以上（例えば、全て）を更に含む。一部の実施形態において、組成物は、表８のアミノ酸／成分を、例えば、表８のｇ／用量又はｇ／スティックパックで含むか、それから本質的になるか、又はそれからなる。一部の実施形態において、組成物は、表８に掲載される成分に加えて、１つ以上の賦形剤、例えば吸着剤を含む。

【０３７９】

【表１０】

表8. アミノ酸を含む例示的な組成物(例えば活性部分)。

アミノ酸	スティックパック (g) (3 スティックパック BID)	用量 (g)	1 日 総用量	重量比	Wt. %
L-ロイシン	1.0	3	6	3	11.41
L-アルギニン	2.0	6	12	6	22.81
L-グルタミン	1.67	5	10	5	19.01
N-アセチルシステイン	0.43	1.3	2.6	1.3	4.94
L-カルニチン	0.333	1	2	1	3.80
L-セリン	0.83	2.5	5	2.5	9.51
L-バリン	0.333	1	2	1	3.80
L-ヒスチジン	0.333	1	2	1	3.80
L-リジン	0.5	1.5	3	1.5	5.70
L-シトルリン	1.33	4	8	4	15.21
アミノ酸合計	8.76	26.3	52.6		100%

【０３８０】

一部の実施形態において、組成物は、ａ）ロイシンアミノ酸実体、ｂ）アルギニンアミノ酸実体、ｃ）グルタミンアミノ酸実体、ｄ）ＮＡＣ、及びｅ）セリンアミノ酸実体又はｆ）ＣＡＲの一方又は両方を含む。一部の実施形態において、組成物は、ａ）ロイシンアミノ酸実体、ｂ）アルギニンアミノ酸実体、ｃ）グルタミンアミノ酸実体、ｄ）ＮＡＣ、ｅ）セリンアミノ酸実体、及びｆ）ＣＡＲを含む。一部の実施形態において、組成物は、イソロイシンアミノ酸実体を更に含む。一部の実施形態において、組成物は、表９のアミノ酸／成分を、例えば、表９のｇ／用量又はｇ／パケットで含むか、それから本質的になるか、又はそれからなる。一部の実施形態において、組成物は、表９に掲載される成分に加えて、１つ以上の賦形剤、例えば吸着剤を含む。

【０３８１】

【表１１】

表9. アミノ酸を含む例示的な組成物(例えば活性部分)。

アミノ酸	パケット (g)	用量 (g)	1 日総用量	重量比	Wt. %
L-ロイシン	1.00	3.00	6.00	3.00	14.85
L-イソロイシン	0.50	1.50	3.00	1.50	7.43
L-アルギニン	1.33	4.00	8.00	4.00	19.80
L-グルタミン	0.67	2.00	4.00	2.00	9.90
NAC	0.43	1.30	2.60	1.30	6.44
L-カルニチン	0.30	0.90	1.80	0.90	4.46
L-セリン	2.50	7.50	15.00	7.50	37.13
アミノ酸合計	6.73	20.20	40.40	20.20	100.00

【０３８２】

一部の実施形態において、組成物は、（ａ）ロイシンアミノ酸実体；（ｂ）イソロイシ

ンアミノ酸実体；（ｃ）バリンアミノ酸実体；（ｄ）リジンアミノ酸実体；（ｅ）ヒスチジンアミノ酸実体；（ｆ）トレオニンアミノ酸実体；（ｇ）オルニチン実体；（ｈ）アスパラギン酸アミノ酸実体；（ｉ）ＮＡＣ；及び（ｊ）ＣＡＲを含む。一部の実施形態において、組成物は、表１０のアミノ酸／成分を、例えば、表１０のｇ／日で含むか、それから本質的になるか、又はそれからなる。一部の実施形態において、組成物は、表１０に掲載される成分に加えて、１つ以上の賦形剤、例えば吸着剤を含む。

【０３８３】

【表１２】

表10. アミノ酸を含む例示的な組成物(例えば活性部分)。

アミノ酸	グラム/日又は重量比
L-ロイシン	8
L-イソロイシン	4
L-バリン	8
L-リジン	3
L-ヒスチジン	3
L-トレオニン	3
L-オルニチン	7.5
L-アスパラギン酸	7.5
N-アセチルシステイン	1.5～2.5 (例えば, 1.5, 2.0, 2.5)
カルニチン	1.0～2.0 (例えば, 1.0, 1.5, 2.0)
アミノ酸合計	46.5～48.5

【０３８４】

一部の実施形態において、組成物は、（ａ）シトルリンアミノ酸実体又はアルギニンアミノ酸実体の一方又は両方、及び（ｂ）ＮＡＣを含む。一部の実施形態において、組成物は、ＣＡＲ又はグルタミンアミノ酸実体の一方又は両方を更に含む。一部の実施形態において、組成物は、ロイシンアミノ酸実体、ヒスチジンアミノ酸実体、リジンアミノ酸実体、バリンアミノ酸実体、又はセリンアミノ酸実体のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、又はそれ以上（例えば、全て）を更に含む。

【０３８５】

特定の実施形態において、ロイシンアミノ酸実体は、Ｌ－ロイシン、β－ヒドロキシ－β－メチルブチレート（ＨＭＢ）、オキソロイシン（α－ケトイソカプロン酸（ＫＩＣ））、イソバレリルＣｏＡ、ｎ－アセチルロイシン、又はこれらの組み合わせから選択される。

【０３８６】

特定の実施形態において、アルギニンアミノ酸実体は、Ｌ－アルギニン、クレアチン、アルギニノコハク酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、アグマチン、Ｎ－アセチルアルギニン、又はこれらの組み合わせから選択される。

【０３８７】

特定の実施形態において、グルタミンアミノ酸実体は、Ｌ－グルタミン、グルタミン酸、カルバモイル－Ｐ、Ｎ－アセチルグルタミン、又はこれらの組み合わせから選択される。

【０３８８】

特定の実施形態において、シトルリンアミノ酸実体は、Ｌ－シトルリン、オルニチン、カルバモイル－Ｐ、カルバモイル－Ｐ及びオルニチン、Ｎ－ヒドロキシルアルギニン、ア

ルギニノコハク酸、一酸化窒素、又はこれらの組み合わせから選択される。
【０３８９】
特定の実施形態において、セリンアミノ酸実体は、Ｌ－セリン、ホスホセリン、ｐ－ヒドロキシピルビン酸、Ｌ－グリシン、アセチルセリン、シスタチオニン、ホスファチジルセリン、又はこれらの組み合わせから選択される。
【０３９０】
特定の実施形態では、グリシンアミノ酸実体は、Ｌ－グリシン、Ｌ－セリン、サルコシン、ベタイン、ジメチルグリシン、グルタチオン、クレアチン、又はこれらの組み合わせから選択される。
【０３９１】
特定の実施形態では、バリンアミノ酸実体は、Ｌ－バリン、２－オキソ－吉草酸、イソブトリル－ＣｏＡ、Ｎ－アセチル－バリン、又はこれらの組み合わせから選択される。
【０３９２】
特定の実施形態では、ヒスチジンアミノ酸実体は、Ｌ－ヒスチジン、ヒスチジノール、ヒスチジナール、リボース－５－リン酸塩、カルノシン、ヒスタミン、ウロカニン酸、Ｎ－アセチル－ヒスチジン、又はこれらの組み合わせから選択される。
【０３９３】
特定の実施形態では、リジンアミノ酸実体は、Ｌ－リジン、ジアミノピメリン酸、アスパラギン酸、トリメチルリジン、サッカロピン、Ｎ－アセチル－リジン、又はこれらの組み合わせから選択される。
【０３９４】
一部の実施形態において、これらのアミノ酸実体のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、又はそれ以上（例えば、全て）が、ジペプチド又はトリペプチドの一部として、例えば、組成物のアミノ酸実体成分又は全成分の少なくとも、０．０１ｗｔ．％、０．１ｗｔ．％、０．５ｗｔ．％、１ｗｔ．％、５ｗｔ．％、又は１０ｗｔ．％、又はそれ以上の量で提供される。
【０３９５】
いくつかの実施形態では、アミノ酸実体のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、又はそれ以上（例えば全て）は、組成物中の遊離アミノ酸形態であり、例えば、（例えば乾燥形態の）組成物の総重量の少なくとも４２ｗｔ．％、少なくとも４５ｗｔ．％、少なくとも５０ｗｔ．％、少なくとも５５ｗｔ．％、少なくとも６０ｗｔ．％、少なくとも６５ｗｔ．％、少なくとも７０ｗｔ．％、少なくとも７５ｗｔ．％、少なくとも８０ｗｔ．％、少なくとも８５ｗｔ．％、少なくとも９０ｗｔ．％、少なくとも９５ｗｔ．％、少なくとも９７ｗｔ．％、少なくとも９８ｗｔ．％、又はそれ以上は、組成物中の遊離アミノ酸形態でのアミノ酸実体のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、又はそれ以上（例えば全て）である。
【０３９６】
いくつかの実施形態では、アミノ酸実体のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、又はそれ以上（例えば全て）は、組成物中の塩型であり、例えば、（例えば乾燥形態の）組成物の総重量の少なくとも０．０１ｗｔ．％、少なくとも０．１ｗｔ．％、少なくとも０．５ｗｔ．％、少なくとも１ｗｔ．％、少なくとも２ｗｔ．％、少なくとも３ｗｔ．％、少なくとも４ｗｔ．％、少なくとも５ｗｔ．％、少なくとも６ｗｔ．％、少なくとも７ｗｔ．％、少なくとも８ｗｔ．％、少なくとも９ｗｔ．％、若しくは少なくとも１０ｗｔ．％、又はそれ以上は、組成物中の塩型でのアミノ酸実体のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、又はそれ以上（例えば全て）である。
【０３９７】
いくつかの実施形態では、アミノ酸実体のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、又はそれ以上（例えば全て）は、例えば、組成物のアミノ酸実体成分又は全成分の少なくとも０．０１ｗｔ．％、少なくとも０．１ｗｔ．％、少なくとも０

．５ｗｔ．％、少なくとも１ｗｔ．％、少なくとも２ｗｔ．％、少なくとも３ｗｔ．％、少なくとも４ｗｔ．％、少なくとも５ｗｔ．％、少なくとも６ｗｔ．％、少なくとも７ｗｔ．％、少なくとも８ｗｔ．％、少なくとも９ｗｔ．％、若しくは少なくとも１０ｗｔ．％、又はそれ以上の量で、ジペプチド又はトリペプチドの一部として提供される。

【０３９８】

例示的乾燥ブレンド調製物（例えば、活性部分を含む）は、１．０ｇのロイシンアミノ酸実体；２．０ｇのアルギニンアミノ酸実体；１．６７ｇのグルタミンアミノ酸実体；０．４３ｇのＮＡＣ；０．３３３ｇのＣＡＲ（例えば、遊離塩基としてのＬ－カルニチン）；０．８３ｇのセリンアミノ酸実体；０．３３３ｇのバリンアミノ酸実体；０．３３３ｇのヒスチジンアミノ酸実体；０．５ｇのリジンアミノ酸実体；及び１．３３ｇのシトルリンアミノ酸実体を含み得る（例えば、表８のｇ／用量を参照のこと）。

【０３９９】

例示的乾燥ブレンド調製物（例えば、活性部分を含む）は、１ｇのロイシンアミノ酸実体、０．５ｇのイソロイシンアミノ酸実体、１．３３ｇのアルギニンアミノ酸実体、０．６７ｇのグルタミンアミノ酸実体、０．４３ｇのＮＡＣ、０．３０ｇのＣＡＲ（例えば、遊離塩基としてのＬ－カルニチン）、及び２．５のセリンアミノ酸実体で、合計６．７３ｇ±２０％（例えば、表９に示されるとおりのｇ／パケット）を含み得る。

【０４００】

一部の実施形態において、乾燥ブレンド調製物（例えば、活性部分を含む）は、１ｇ±２０％のロイシンアミノ酸実体、０．５ｇ±２０％のイソロイシンアミノ酸実体、１．３３ｇ±２０％のアルギニンアミノ酸実体、０．６７ｇ±２０％のグルタミンアミノ酸実体、０．４３ｇ±２０％のＮＡＣ、０．３０ｇ±２０％のＣＡＲ（例えば、遊離塩基としてのＬ－カルニチン）、及び２．５ｇ±２０％のセリンアミノ酸実体を含む。一部の実施形態において、組成物（例えば、活性部分）は、１ｇ±１５％のロイシンアミノ酸実体、０．５ｇ±１５％のイソロイシンアミノ酸実体、１．３３ｇ±１５％のアルギニンアミノ酸実体、０．６７ｇ±１５％のグルタミンアミノ酸実体、０．４３ｇ±１５％のＮＡＣ、０．３０ｇ±１５％のＣＡＲ（例えば、遊離塩基としてのＬ－カルニチン）、及び２．５ｇ±１５％のセリンアミノ酸実体を含む。一部の実施形態において、組成物（例えば、活性部分）は、１ｇ±１０％のロイシンアミノ酸実体、０．５ｇ±１０％のイソロイシンアミノ酸実体、１．３３ｇ±１０％のアルギニンアミノ酸実体、０．６７ｇ±１０％のグルタミンアミノ酸実体、０．４３ｇ±１０％のＮＡＣ、０．３０ｇ±１０％のＣＡＲ（例えば、遊離塩基としてのＬ－カルニチン）、及び２．５ｇ±１０％のセリンアミノ酸実体を含む。一部の実施形態において、組成物（例えば、活性部分）は、１ｇ±５％のロイシンアミノ酸実体、０．５ｇ±５％のイソロイシンアミノ酸実体、１．３３ｇ±５％のアルギニンアミノ酸実体、０．６７ｇ±５％のグルタミンアミノ酸実体、０．４３ｇ±５％のＮＡＣ、０．３０ｇ±５％のＣＡＲ（例えば、遊離塩基としてのＬ－カルニチン）、及び２．５ｇ±５％のセリンアミノ酸実体を含む。

【０４０１】

一部の実施形態において、組成物は、８ｇ±２０％のロイシン又は同等量のロイシンアミノ酸実体、４ｇ±２０％のイソロイシン又は同等量のイソロイシンアミノ酸実体、８ｇ±２０％のバリン又は同等量のバリンアミノ酸実体、３ｇ±２０％のリジン又は同等量のリジンアミノ酸実体、３ｇ±２０％のヒスチジン又は同等量のヒスチジンアミノ酸実体、３ｇ±２０％のトレオニン又は同等量のトレオニンアミノ酸実体、７．５ｇ±２０％のオルニチン又は同等量のオルニチンアミノ酸実体、７．５ｇ±２０％のアスパラギン酸又は同等量のアスパラギン酸アミノ酸実体、１．５ｇ±２０％、２．０ｇ±２０％、又は２．５ｇ±２０％ＮＡＣ又は同等量のＮＡＣ実体、及び１．０ｇ±２０％、１．５ｇ±２０％、又は２．０ｇ±２０％カルニチン又は同等量のカルニチン実体を含む（例えば、表１０にあるＮＡＣ及びＬ－カルニチンを含む組成物についてのグラム／日を参照のこと）。

【０４０２】

一部の実施形態において、組成物、例えば乾燥ブレンド調製物は、表１１に掲載される

成分を、例えば、表１１に掲載される量で含むか、それから本質的になるか、又はそれからなる。一部の実施形態において、組成物は、表１１に掲載される成分に加えて、又はその量を超えて、１つ以上の賦形剤、例えば吸着剤を含む。

【０４０３】

【表１３】

表 11. アミノ酸を含む例示的な組成物(例えば活性部分)。

成分	スティックパック乾燥重量 (g)	スティックパック乾燥重量 (%w/w)	1 日用量乾燥重量 (g)
L-アルギニン HCl	2.418	24.88	14.51
L-シトルリン	1.333	13.72	8.00
NAC	0.433	4.46	2.60
L-ロイシン	1.000	10.29	6.00
L-ヒスチジン	0.333	3.43	2.00
L-リジン HCl	0.623	6.41	3.74
L-バリン	0.333	3.43	2.00
L-セリン	0.833	8.57	5.00
L-グルタミン	1.667	17.15	10.00
L-カルニチン	0.333	3.43	2.00
アミノ酸 (-HCl):	8.765	90.19	52.6
クエン酸, 無水物	0.100	1.03	0.60
二酸化ケイ素 (Aerosil 300)	0.030	0.31	0.18
レシチン (Alcolec 40P)	0.060	0.62	0.36
キサンタンガム	0.080	0.82	0.48
スクラロース	0.016	0.16	0.096
天然オレンジフレーバー	0.100	1.03	0.60
天然カスタードフレーバー	0.025	0.26	0.15
FD&C 黄色 6 号	0.0015	0.02	0.009
合計:	9.7185	100.0	58.33

【０４０４】

一部の実施形態において、組成物、例えば乾燥ブレンド調製物は、表１２に掲載される成分を、例えば、表１２に掲載される量で含むか、それから本質的になるか、又はそれからなる。一部の実施形態において、組成物は、表１２に掲載される成分に加えて、又はその量を超えて、１つ以上の賦形剤、例えば吸着剤を含む。

【０４０５】
【表１４】

表 12. アミノ酸及び吸着剤を含む例示的な組成物

成分	サシェ乾燥重量 (g)	乾燥重量 (% w/w)	1回用量乾燥重量 (g)	最大1日用量乾燥重量 (g)	1回用量濃度 (g/L), 6オンス*
L-ロイシン	2.0000	13.01	2.0000	12.0000	11.27
L-イソロイシン	1.0000	6.51	1.0000	6.0000	5.64
L-バリン	1.0000	6.51	1.0000	6.0000	5.64
L-アルギニン HCl	3.6280	23.61	3.6280	21.7680	20.45
L-グルタミン	4.0000	26.03	4.0000	24.0000	22.54
N-アセチル-L-システイン (NAC)	0.3000	1.95	0.3000	1.8000	1.69
クエン酸	0.6667	4.34	0.6667	4.0002	3.76
レシチン	1.6666	10.85	1.6666	9.9996	9.36
キサンタンガム	0.2000	1.30	0.2000	1.2000	1.13
スクラロース	0.0667	0.43	0.0667	0.4002	0.38
オレンジ (天然 + WONF)	0.3500	2.28	0.3500	2.1000	1.97
バニラカスタード (人工)	0.0600	0.39	0.0600	0.3600	0.34
FD&C 黄色 6 号	0.0090	0.06	0.0090	0.0540	0.05
L-HPC (低置換度ヒドロキシプロピルセルロース)	0.1000	0.65	0.1000	0.6000	0.56
コロイド状 SiO_2	0.3000	1.95	0.3000	1.8000	1.69
ステアリン酸マグネシウム	0.0200	0.13	0.0200	0.1200	0.11
アミノ酸 (-HCL)	11.3000	73.53	11.3000	67.8000	63.68
合計	15.3670	100.00	15.3670	92.2020	86.60

*6 オンスの水中の懸濁液を作るのに 1 サシェを使用する

【０４０６】
一部の実施形態において、組成物、例えば乾燥ブレンド調製物は、表１３に掲載される成分を、例えば、表１３に掲載される量で含むか、それから本質的になるか、又はそれからなる。一部の実施形態において、組成物は、表１３に掲載される成分に加えて、又はその量を超えて、１つ以上の賦形剤、例えば吸着剤を含む。
【０４０７】

【表１５】

表 13. アミノ酸及び吸着剤を含む例示的な組成物

成分	サシェ乾燥重量 (g)	乾燥重量 (% w/w)	1回用量乾燥重量 (g)	最大1日用量乾燥重量 (g)	1回用量濃度 (g/L), 6オンス*
L-ロイシン	2.0000	15.15	2.0000	12.0000	16.91
L-イソロイシン	1.0000	7.58	1.0000	6.0000	8.45
L-バリン	1.0000	7.58	1.0000	6.0000	8.45
L-アルギニン HCl	3.6280	27.49	3.6280	21.7680	30.67
L-グルタミン	4.0000	30.31	4.0000	24.0000	33.81
N-アセチル-L-システイン (NAC)	0.3000	2.27	0.3000	1.8000	2.54
クエン酸	0.2000	1.52	0.2000	1.2000	1.69
レシチン	0.1600	1.21	0.1600	0.9600	1.35
キサンタンガム	0.2000	1.52	0.2000	1.2000	1.69
スクラロース	0.0300	0.23	0.0300	0.1800	0.25
オレンジ (天然 + WONF)	0.2000	1.52	0.2000	1.2000	1.69
バニラカスタード (Art)	0.0500	0.38	0.0500	0.3000	0.42
FD&C 黄色 6 号	0.0020	0.02	0.0020	0.0120	0.02
L-HPC (低置換度ヒドロキシプロピルセルロース)	0.2640	2.00	0.2640	1.5840	2.23
コロイド状 SiO_2	0.1320	1.00	0.1320	0.7920	1.12
ステアリン酸マグネシウム	0.0330	0.25	0.0330	0.1980	0.28
アミノ酸 (-HCL)	11.3000	85.61	11.3000	67.8000	95.52
合計	13.1990	100.00	13.1990	79.1940	111.58

*6 オンスの水中の懸濁液を作るのに 1 サシェを使用する

【０４０８】

一部の実施形態において、組成物、例えば乾燥ブレンド調製物は、表１４に掲載される成分を、例えば、表１４に掲載される量で含むか、それから本質的になるか、又はそれからなる。一部の実施形態において、組成物は、表１４に掲載される成分に加えて、又はその量を超えて、１つ以上の賦形剤、例えば吸着剤を含む。

【０４０９】

【表１６】

表 14. アミノ酸及び吸着剤を含む例示的な組成物

成分	サシェ乾燥重量 (g)	乾燥重量 (% w/w)	1回用量乾燥重量 (g)	最大1日用量乾燥重量 (g)	1回用量濃度 (g/L), 6オンス*
L-ロイシン	1.6296	15.87	3.2592	9.7776	27.55
L-イソロイシン	0.8147	7.94	1.6294	4.8882	13.77
L-バリン	1.6296	15.87	3.2592	9.7776	27.55
L-リジン HCl	0.7631	7.43	1.5262	4.5786	12.90
L-ヒスチジン	0.6111	5.95	1.2222	3.6666	10.33
L-トレオニン	0.6111	5.95	1.2222	3.6666	10.33
L-オルニチン L-アスパラギン酸	3.0556	29.76	6.1112	18.3336	51.66
クエン酸	0.3667	3.57	0.7334	2.2002	6.20
スクラロース	0.0147	0.14	0.0294	0.0882	0.25
キサンタンガム	0.1467	1.43	0.2934	0.8802	2.48
レシチン	0.1100	1.07	0.2200	0.6666	1.86
オレンジ (天然 + WONF)	0.1100	1.07	0.2200	0.6666	1.86
FD&C 黄色 6 号	0.0030	0.03	0.0060	0.0180	0.05
コロイド状 SiO_2	0.1694	1.65	0.3388	1.0164	2.86
L-HPC (低置換度ヒドロキシプロピルセルロース)	0.2061	2.01	0.4122	1.2366	3.48
ステアリン酸マグネシウム	0.0257	0.25	0.0514	0.1542	0.43
アミノ酸 (-HCl)	8.9628	87.30	17.9256	53.7768	151.53
合計	10.2671	100.00	20.5342	61.6026	173.59

*6 オンスの水中の懸濁液を作るのに 2 サシェを使用する

【０４１０】

表１５及び表１６は、組成物を分散させる水の総容積の関数としての、表２～表１４に掲載される具体的な組成物について存在する全アミノ酸（表１５）及び全疎水性アミノ酸（ロイシン、イソロイシン、バリン、フェニルアラニン、及び／又はトリプトファン）（表１６）の１回用量濃度を要約する。濃度は、再構成用の水のｇ／Ｌ及びｇ／ｏｚの両方として提示する。

【０４１１】

【表１７】

表15. 構成容積毎の全アミノ酸の1回用量濃度

組成 (表の番号)	全アミノ酸 (g)	全アミノ酸の濃度 (g/L)			全アミノ酸の濃度 (g/oz)		
		6オンス	*4オンス*	*2オンス*	*6オンス*	*4オンス*	*2オンス*
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

【０４１２】

【表１８】

表16. 構成容積毎の疎水性アミノ酸の1回用量濃度

組成 (表の番号)	全疎水性アミノ酸 (g)	全アミノ酸の濃度 (g/L)			全アミノ酸の濃度 (g/oz)		
		6オンス	*4オンス*	*2オンス*	*6オンス*	*4オンス*	*2オンス*
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

【０４１３】

ｉｖ．組成物から排除又は制限するためのアミノ酸分子

いくつかの実施形態では、組成物は、卵白タンパク質、大豆タンパク質、カゼイン、麻タンパク質、エンドウマメタンパク質、又は褐色米タンパク質のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ若しくはそれ以上（例えば全て）から選択又は誘導される、２０を超えるアミノ酸残基長のペプチド（例えばタンパク質添加物）を含まないか、又はペプチドが存在する場合、ペプチドは、（例えば乾燥形態の）組成物中の非アミノ酸実体タンパク質成分又は全成分の総重量の１０重量（ｗｔ．）％未満、５ｗｔ．％未満、１ｗｔ．％未満、０．１ｗｔ．％未満、０．０５ｗｔ．％未満、０．０１ｗｔ．％未満で存在する。

【０４１４】

いくつかの実施形態では、組成物は、３～１８、３～１６、又は３～１４の異なるアミノ酸実体の組み合わせを含み、例えば、この組み合わせは、（例えば乾燥形態の）組成物中のアミノ酸実体成分又は全成分の総重量％の少なくとも４２ｗｔ．％、少なくとも７５ｗｔ．％、又は少なくとも９０ｗｔ．％を含む。

【０４１５】

一部の実施形態において、ジペプチド若しくはその塩又はトリペプチド若しくはその塩は、組成物（例えば、乾燥形態）中のアミノ酸実体成分又は全成分の総重量の１０ｗｔ．％、０．５ｗｔ．％、０．１ｗｔ．％、０．０５ｗｔ．％、０．０１ｗｔ．％、０．００

１ｗｔ．％未満、又はそれ以下で存在する。
【０４１６】
いくつかの実施形態では、（例えば、SiO_2を含む特定の組成物において）トリプトファンは、組成物に不在であるか、又は存在する場合、例えば、（例えば乾燥形態の）組成物の総重量の１０ｗｔ．％未満、９ｗｔ．％未満、８ｗｔ．％未満、７ｗｔ．％未満、６ｗｔ．％未満、５ｗｔ．％未満、４ｗｔ．％未満、３ｗｔ．％未満、２ｗｔ．％未満、１ｗｔ．％未満、０．５ｗｔ．％未満、０．１ｗｔ．％未満、０．０５ｗｔ．％未満、０．０１ｗｔ．％未満、０．００１ｗｔ．％未満、又はそれ以下で存在する。いくつかの実施形態では、トリプトファンは、存在する場合、遊離型で存在する。いくつかの実施形態では、トリプトファンは、存在する場合、塩型で存在する。いくつかの実施形態では、トリプトファンは、存在する場合、タンパク質が、インタクトなタンパク質又はタンパク質加水分解物として存在するかとは無関係に、乳清、カゼイン、ラクトアルブミン、又は栄養補助剤、医療食、若しくは類似製品として使用される任意の他のタンパク質でないという条件で、オリゴペプチド、ポリペプチド、又はタンパク質で存在してもよい。いくつかの実施形態では、メチオニンは、組成物に不在であるか、又は存在する場合、例えば、（乾燥形態の）組成物の総重量の１０ｗｔ．％未満、５ｗｔ．％未満、１ｗｔ．％未満、０．５ｗｔ．％未満、０．１ｗｔ．％未満、０．０５ｗｔ．％未満、０．０１ｗｔ．％未満、０．００１ｗｔ．％未満、又はそれ以下で存在する。いくつかの実施形態では、プロリンは、組成物に不在であるか、又は存在する場合、例えば、（乾燥形態の）組成物の総重量の１０ｗｔ．％未満、５ｗｔ．％未満、１ｗｔ．％未満、０．５ｗｔ．％未満、０．１ｗｔ．％未満、０．０５ｗｔ．％未満、０．０１ｗｔ．％未満、０．００１ｗｔ．％未満、又はそれ以下で存在する。いくつかの実施形態では、メチオニン、プロリン、又はトリプトファンのうちの１つ、２つ、又は３つは、組成物に不在であるか、又は存在する場合、例えば、（乾燥形態の）組成物の総重量の１０ｗｔ．％未満、５ｗｔ．％未満、１ｗｔ．％未満、０．５ｗｔ．％未満、０．１ｗｔ．％未満、０．０５ｗｔ．％未満、０．０１ｗｔ．％未満、０．００１ｗｔ．％未満、又はそれ以下で存在する。
【０４１７】
一部の実施形態において、（例えば、湿潤剤を含む特定の組成物において）メチオニンは組成物に存在しないか、又は存在する場合には、例えば、組成物（乾燥形態）の総重量の１０ｗｔ．％、５ｗｔ．％、１ｗｔ．％、０．５ｗｔ．％、０．１ｗｔ．％、０．０５ｗｔ．％、０．０１ｗｔ．％、０．００１ｗｔ．％未満、又はそれ以下で存在する。一部の実施形態において、プロリンは組成物に存在しないか、又は存在する場合には、例えば、組成物（乾燥形態）の総重量の１０ｗｔ．％、５ｗｔ．％、１ｗｔ．％、０．５ｗｔ．％、０．１ｗｔ．％、０．０５ｗｔ．％、０．０１ｗｔ．％、０．００１ｗｔ．％未満、又はそれ以下で存在する。一部の実施形態において、メチオニン又はプロリンのうちの１つ又は２つは組成物に存在しないか、又は存在する場合には、例えば、組成物（乾燥形態）の総重量の１０ｗｔ．％、５ｗｔ．％、１ｗｔ．％、０．５ｗｔ．％、０．１ｗｔ．％、０．０５ｗｔ．％、０．０１ｗｔ．％、０．００１ｗｔ．％未満、又はそれ以下で存在する。
【０４１８】
いくつかの実施形態では、炭水化物（例えば、デキストロース、マルトデキストロース、スクロース、デキストリン、フルクトース、ガラクトース、グルコース、グリコゲン、高フルクトースコーンシロップ、ハチミツ、イノシトール、転化糖、ラクトース、レブロース、マルトース、糖蜜、サトウキビ、又はキシロースの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、又は１８）は、組成物に不在であるか、又は存在する場合、例えば、（乾燥形態の）組成物の総重量の１０ｗｔ．％未満、５ｗｔ．％未満、１ｗｔ．％未満、０．５ｗｔ．％未満、０．１ｗｔ．％未満、０．０５ｗｔ．％未満、０．０１ｗｔ．％未満、０．００１ｗｔ．％未満、又はそれ以下で存在する。
【０４１９】

いくつかの実施形態では、ビタミン（例えば、ビタミンＢ１、ビタミンＢ２、ビタミンＢ３、ビタミンＢ６、ビタミンＢ１２、ビタミンＣ、又はビタミンＤのうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、又は７つ）は、組成物に不在であるか、又は存在する場合、例えば、（乾燥形態の）組成物の総重量の１０ｗｔ．％未満、５ｗｔ．％未満、１ｗｔ．％未満、０．５ｗｔ．％未満、０．１ｗｔ．％未満、０．０５ｗｔ．％未満、０．０１ｗｔ．％未満、０．００１ｗｔ．％未満、又はそれ以下で存在する。

【０４２０】

いくつかの実施形態では、硝酸又は亜硝酸の一方又は双方は、組成物に不在であるか、又は存在する場合、例えば、（乾燥形態の）組成物の総重量の１０ｗｔ．％未満、５ｗｔ．％未満、１ｗｔ．％未満、０．５ｗｔ．％未満、０．１ｗｔ．％未満、０．０５ｗｔ．％未満、０．０１ｗｔ．％未満、０．００１ｗｔ．％未満、又はそれ以下で存在する。

【０４２１】

いくつかの実施形態では、４－ヒドロキシイソロイシンは、組成物に不在であるか、又は存在する場合、例えば、（乾燥形態の）組成物の総重量の１０ｗｔ．％未満、５ｗｔ．％未満、１ｗｔ．％未満、０．５ｗｔ．％未満、０．１ｗｔ．％未満、０．０５ｗｔ．％未満、０．０１ｗｔ．％未満、０．００１ｗｔ．％未満、又はそれ以下で存在する。

【０４２２】

いくつかの実施形態では、生菌（例えば、バチルス・プロバイオティック（Ｂａｃｉｌｌｕｓ　ｐｒｏｂｉｏｔｉｃ））は、組成物に不在であるか、又は存在する場合、例えば、（乾燥形態の）組成物の総重量の１０ｗｔ．％未満、５ｗｔ．％未満、１ｗｔ．％未満、０．５ｗｔ．％未満、０．１ｗｔ．％未満、０．０５ｗｔ．％未満、０．０１ｗｔ．％未満、０．００１ｗｔ．％未満、又はそれ以下で存在する。

【０４２３】

いくつかの実施形態では、フェニル酢酸は、組成物に不在であるか、又は存在する場合、例えば、（乾燥形態の）組成物の総重量の１０ｗｔ．％未満、５ｗｔ．％未満、１ｗｔ．％未満、０．５ｗｔ．％未満、０．１ｗｔ．％未満、０．０５ｗｔ．％未満、０．０１ｗｔ．％未満、０．００１ｗｔ．％未満、又はそれ以下で存在する。

【０４２４】

いくつかの実施形態では、ゼラチン（例えば、ゼラチンカプセル）は、組成物に不在であるか、又は存在する場合、例えば、（乾燥形態の）組成物の総重量の１０ｗｔ．％未満、５ｗｔ．％未満、１ｗｔ．％未満、０．５ｗｔ．％未満、０．１ｗｔ．％未満、０．０５ｗｔ．％未満、０．０１ｗｔ．％未満、０．００１ｗｔ．％未満、又はそれ以下で存在する。

【０４２５】

いくつかの実施形態では、Ｓ－アリルシステイン、Ｓ－アリルメルカプトシステイン、又はフルクトシル－アルギニンのうちの１つ、２つ、又は３つは、組成物に不在であるか、又は存在する場合、例えば、（乾燥形態の）組成物の総重量の１０ｗｔ．％未満、５ｗｔ．％未満、１ｗｔ．％未満、０．５ｗｔ．％未満、０．１ｗｔ．％未満、０．０５ｗｔ．％未満、０．０１ｗｔ．％未満、０．００１ｗｔ．％未満、又はそれ以下で存在する。

【０４２６】

活性部分及び医薬組成物の作製

本開示は、前記発明の組成物（例えば活性部分）を製造又は作製する方法を特徴する。組成物を作製するために使用されるアミノ酸実体は、凝集させ、且つ／又はインスタント化し、分散及び／又は可溶化を助けてもよい。

【０４２７】

組成物は、以下の供給源からのアミノ酸実体を用いて作製されてもよい、又は他の供給源が使用されてもよく、例えば、ＦＵＳＩ－ＢＣＡＡ（商標）Ｉｎｓｔａｎｔｉｚｅｄ　Ｂｌｅｎｄ（重量比２：１：１のＬ－ロイシン、Ｌ－イソロイシン及びＬ－バリン）、インスタント化されたＬ－ロイシン、及びその他の酸は、味の素株式会社から入手されてもよい。アミノ酸実体製品の製造において、医薬品グレードのアミノ酸実体原料が使用され

てもよい。アミノ酸実体食品の製造において、食品（又はサプリメント）グレードのアミノ酸実体原料が使用されてもよい。

【０４２８】

本開示の組成物を作製するため、以下の一般的ステップが使用されてもよい：出発物質（個別のアミノ酸実体及び賦形剤）は、混合単位でのブレンド、続いてブレンド均一性及びアミノ酸実体内容物の検証、及びブレンド粉末のスティックパック又は他の単位剤形への充填がなされてもよい。スティックパック又は他の単位剤形の内容物は、経口投与における使用時に水に分散されてもよい。

【０４２９】

本発明の栄養補助食品及び医学的栄養組成物は、経口投与に適した形態となる。

【０４３０】

原料、例えば医薬品グレードのアミノ酸実体及び／又は賦形剤を組成物に結合させるとき、組成物中に汚染物質が存在することがある。組成物が汚染物質を実質的に含まない（例えば、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、１、０．１５、０．１、０．０５、０．０１、又は０．０００１％（ｗ／ｗ）未満を含む）とき、組成物は、汚染のレベルについての基準を満たす。いくつかの実施形態では、本明細書の方法に記載される組成物は、汚染物質を含まない。汚染物質は、組成物中に計画的に存在しない任意の物質を含む（例えば、医薬品グレードのアミノ酸実体及び賦形剤、例えば経口投与成分は、計画的に存在してもよい）、又は組成物の製品品質パラメータに対して負の効果（例えば、対象における副作用、効力低下、安定性／有効期間の減少、変色、匂い、悪味、悪いテクスチャー／食感、又は組成物の成分の分離増加）を有する任意の物質を含む。一部の実施形態において、汚染物質としては、微生物、金属、例えば重金属、残留溶媒又はこれらの組み合わせのうちの１つ以上が挙げられる。一部の実施形態において、組成物の各分量の、例えば、金属、例えば重金属、コリン、微生物、残留溶媒又は他の汚染物質（例えば、原料由来の汚染物質）のうちの１つ以上による汚染のレベルは、食品に許容されるレベルを下回る。

【０４３１】

一部の実施形態において、本発明のＰＧＤＢＰは水で構成され、水性懸濁液を作り出し得る。一部の実施形態において、水性懸濁液の容積は、対象、例えば哺乳類対象、例えばヒト患者に投与される容積であり、１回用量のＰＧＤＢＰを含有する。一部の実施形態において、水性懸濁液の容積は、対象、例えば哺乳類対象、例えばヒト患者に対し、単回投与期間にわたって投与される容積である（例えば、ここで投与期間は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１８、２４、又は３６時間、又は１、２、３、４、５、６、又は７日、又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０週間である）。一部の実施形態において、水性懸濁液の容積は、本明細書に記載される容積である。

【０４３２】

賦形剤

本開示のアミノ酸組成物は、１つ以上の賦形剤と共に化合物化又は製剤化され得る。好適な賦形剤の非限定的な例としては、味物質、風味物質、緩衝剤、保存剤、安定剤、結合剤、コンパクション剤、滑沢剤、流動化剤、分散促進剤、崩壊剤、香味剤、甘味料、及び着色剤が挙げられる。

【０４３３】

一部の実施形態において、賦形剤は緩衝剤を含む。好適な緩衝剤の非限定的な例としては、クエン酸、クエン酸ナトリウム、炭酸マグネシウム、重炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、及び重炭酸カルシウムが挙げられる。

【０４３４】

一部の実施形態において、賦形剤は保存剤を含む。好適な保存剤の非限定的な例としては、α－トコフェロール、アスコルビン酸塩、アスコルビン酸、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）及びブチル化ヒドロキシアニソールなどの抗酸化剤、並びにパラベン、ソルベート、安息香酸塩及び亜硫酸塩、クロロブタノール、及びフェノールなどの抗微生物薬が挙げられる。

【０４３５】
いくつかの実施形態では、組成物は、賦形剤として結合剤を含む。適切な結合剤の非限定的な例には、デンプン、アルファ化デンプン、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、ポリアクリルアミド、ポリビニルオキソアゾリドン、ポリビニルアルコール、Ｃ１２～Ｃ１８脂肪酸アルコール、ポリエチレングリコール、ポリオール、糖類、オリゴ糖、及びこれらの組み合わせが含まれる。
【０４３６】
いくつかの実施形態では、組成物は、賦形剤として潤滑剤を含む。適切な潤滑剤の非限定的な例には、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、水素化植物油、ステロテックス、ポリオキシエチレンモノステアレート、タルク、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、及び軽質鉱油が含まれる。
【０４３７】
いくつかの実施形態では、組成物は、賦形剤として分散促進剤を含む。適切な分散剤の非限定的な例には、デンプン、アルギン酸、ポリビニルピロリドン、グアーゴム、カオリン、キサンタンガム、ベントナイト、精製木材セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、イソアモルファスシリケート、及び高ＨＬＢ乳化剤の界面活性剤としての微結晶性セルロースが含まれる。
【０４３８】
いくつかの実施形態では、組成物は、賦形剤として崩壊剤を含む。いくつかの実施形態では、崩壊剤は、非発泡性崩壊剤である。適切な非発泡性崩壊剤の非限定的な例には、デンプン、例えば、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、それらのアルファ化及び修飾デンプン、甘味料、ベントナイトなどの粘土、微結晶性セルロース、アルギン酸塩、デンプングリコール酸ナトリウム、寒天、グアー、ローカストビーン、カラヤ、ペクチン、及びトラガントなどのガムが含まれる。いくつかの実施形態では、崩壊剤は、発泡性崩壊剤である。適切な発泡性崩壊剤の非限定的な例には、クエン酸と組み合わせた重炭酸ナトリウム、及び酒石酸と組み合わせた重炭酸ナトリウムが含まれる。
【０４３９】
いくつかの実施形態では、賦形剤は、香料を含む。香料は、合成香味油及び香味芳香剤；天然油；植物、葉、花、及び果実からの抽出物；並びにそれらの組み合わせから選択され得る。いくつかの実施形態では、香料は、シナモン油；ウィンターグリーン油；ペパーミント油；クローバー油；干し草油（ｈａｙ　ｏｉｌ）；アニス油；ユーカリ；バニラ；レモン油、オレンジ油、ブドウ、及びグレープフルーツ油などの柑橘油；並びにリンゴ、モモ、西洋ナシ、イチゴ、ラズベリー、サクランボ、プラム、パイナップル、及びアプリコットを含むフルーツエッセンスから選択される。
【０４４０】
いくつかの実施形態では、賦形剤は、甘味料を含む。適切な甘味料の非限定的な例には、グルコース（コーンシロップ）、デキストロース、転化糖、フルクトース、及びそれらの混合物（担体として使用されない場合）；サッカリン及びナトリウム塩などのその様々な塩；アスパルテームなどのジペプチド甘味料；ジヒドロカルコン化合物、グリチルリチン；ステビア（Ｓｔｅｖｉａ　Ｒｅｂａｕｄｉａｎａ）（ステビオシド）；スクラロースなどのスクロースのクロロ誘導体；並びにソルビトール、マンニトール、キシリトールなどの糖アルコールが含まれる。水素化デンプン加水分解物及び合成甘味料３，６－ジヒドロ－６－メチル－１，２，３－オキサチアジン－４－オン－２，２－ジオキシド、特にそのカリウム塩（アセスルファム－Ｋ）、及びナトリウム塩やカルシウム塩も企図される。
【０４４１】
いくつかの実施形態では、組成物は、着色剤を含む。適切な着色剤の非限定的な例には、食品、薬物及び化粧品の色（ＦＤ＆Ｃ）、薬物及び化粧品の色（Ｄ＆Ｃ）、並びに自然の色が含まれる。着色剤は、染料又はそれに対応するレーキとして使用することができる

。

【０４４２】

詳細な賦形剤としては、クエン酸、甘味料（例えば、スクラロース、スクラロース微粉末化ＮＦ、アセスルファムカリウム（例えば、Ａｃｅ－Ｋ））、分散促進剤（例えば、キサンタンガム（例えば、Ｔｉｃａｘａｎ　Ｒａｐｉｄ－３））、香味料（例えば、バニラカスタード、例えば、バニラカスタード＃４３０６、オレンジ、例えば、天然オレンジＷＯＮＦ　＃１３２６、ライム、例えば、ライム（ｌｉｎｅ）８６５．００３２Ｕ、及びレモン、例えば、レモン８６２．２１６９Ｕ）、苦味マスキング剤（例えば、苦味マスキング剤９３６．２１６０Ｕ）、及び天然又は人工着色料（例えば、ＦＤ＆Ｃ黄色６号）のうちの１つ以上が挙げられる。各スティックパックの例示的成分内容を表１７に示す。

【０４４３】

【表１９】

表17. スティックパックに含まれ得る例示的な成分内容

成分	グレード	機能	供給源; コメント
アミノ酸	USP	医薬品有効成分 (API)	様々な供給源; 非インスタント形態 (MFGスケール)
クエン酸	USP	pH, フレーバー	
スクラロース	NF	甘味 (遅効性)	
キサンタンガム	FCC又はNF	安定化剤/増粘剤	
バニラカスタード フレーバー	GRAS	味/芳香	硫黄をマスキング
オレンジ フレーバー	GRAS	1°のフレーバー	柑橘系プロファイルが 低pHに適合
味覚修飾物質	GRAS	苦味のマスキング	低容積で有用
FD&C黄色6号	FD&C	色	フレーバープロファイルに 適合

【０４４４】

乾燥ブレンド調製物の生成

本開示は、一部には、水性懸濁液中の疎水性アミノ酸の分散を改善する方法であって、疎水性アミノ酸実体（及び任意選択により、湿潤剤）を含む乾燥ブレンド調製物を提供することを含む方法に関する。本開示の乾燥ブレンド調製物を提供する、例えば、生成するためには、以下の一般的工程が用いられ得る：個別の医薬品グレードのアミノ酸実体（及び、任意選択により、１つ以上の賦形剤及び／又は経口投与成分）を組み合わせて組み合わせにし、それを１つ以上のブレンド条件（例えば、ブレンドし、混合する）に供し得る。一部の実施形態において、ブレンド条件は、組み合わせが１つ以上の参照基準を満たすまで継続される。一部の実施形態において、得られたＰＧＤＢＰは複数の分量に分割される。一部の実施形態において、複数の分量のうちの少なくともある割合の分量もまた、１つ以上の参照基準、例えば、ＰＧＤＢＰが満たす参照基準を満たす。一部の実施形態において、複数の分量のうちの少なくともある割合の分量が、１つ以上の参照基準を満たす。

【０４４５】

本開示は、更に、一部には、ＮＡＣとアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）とを含む乾燥ブレンド調製物を形成することを含む方法に関する。本開示の乾燥ブレンド調製物を製造するために、以下の一般的な工程を使用することができる：個々の医薬品グレードのアミノ酸実体（及び、任意選択により１つ又は複数の賦形剤及び／又は経口投与成分）を組み合わせることにより組み合わせ、１つ又は複数のブレンド条件（例えば、ブレンド及び混合）に供することができる。いくつかの実施形態では、ブレンド条件は、組み合わせが１つ又は複数の参照基準を満たすまで続けられる。いくつかの実施形態では、得られるＰＧＤＢＰは、複数の部分に分割される。いくつかの実施形態では、複数の部分のうちの一部の少なくともあるパーセンテージは、１つ又は複数の参照基準、例えばＰＧＤＢＰが満たす参照基準も満たす。いくつかの実施形態では、複数の部分のうちの一部の少なくともあるパーセンテージは１つ又は複数の参照基準を満たす。

【０４４６】

いくつかの実施形態では、乾燥ブレンド調製物、例えばＰＧＤＢＰもまた、大型調製物である。本明細書で使用される大型は、参照値よりも（例えば、重量、質量、又は体積が）大きい調製物を表す。いくつかの実施形態では、参照値は、典型的な実験的（例えば、非製造用）調製物のサイズである。いくつかの実施形態では、参照値は、１０ｋｇ、１１ｋｇ、１２ｋｇ、１３ｋｇ、１４ｋｇ、又は１５ｋｇである。いくつかの実施形態では、大型調製物は、少なくとも２５ｋｇ、３０ｋｇ、４０ｋｇ、５０ｋｇ、６０ｋｇ、７０ｋｇ、８０ｋｇ、９０ｋｇ、１００ｋｇ、１２０ｋｇ、１４０ｋｇ、１６０ｋｇ、１８０ｋｇ、２００ｋｇ、３００ｋｇ、４００ｋｇ、５００ｋｇ、６００ｋｇ、７００ｋｇ、８００ｋｇ、９００ｋｇ、１０００ｋｇ、２０００ｋｇ、３０００ｋｇ、４０００ｋｇ、５０００ｋｇ、６０００ｋｇ、７０００ｋｇ、８０００ｋｇ、９０００ｋｇ、又は１００００ｋｇを含む。いくつかの実施形態では、大型調製物は、１００００ｋｇ以下、５０００ｋｇ以下、１０００ｋｇ以下、９００ｋｇ以下、８００ｋｇ以下、７００ｋｇ以下、６００ｋｇ以下、５００ｋｇ以下、４００ｋｇ以下、又は３００ｋｇ以下を含む。いくつかの実施形態では、大型調製物は、１００～５００ｋｇ、１００～４００ｋｇ、１００～３００、１００～２００ｋｇ、２００～３００ｋｇ、２００～４００ｋｇ、２００～５００ｋｇ、３００～４００ｋｇ、３００～５００ｋｇ、４００～５００、又は５００～１０００ｋｇを含む。

【０４４７】

ブレンド技術

本明細書に開示される方法は、医薬品グレードのアミノ酸実体の組み合わせをブレンド及び混合して、参照基準を満たすＰＧＤＢＰを製造するブレンド工程を含む。本明細書に記載の方法によって使用されるブレンド条件は、任意の既知のブレンドメカニズム又はブレンドメカニズムの組み合わせを利用することができる。ブレンドメカニズムには、対流、拡散、及び剪断が含まれる。対流ブレンドは、例えばブレンダー／ミキサー内での穏やかな回転による、粒子の全体的な動きを利用する。拡散は、粒子のゆっくりとした受動的なブレンドである。剪断ブレンドは、粒子の組み合わせの一部を一方向に押し、粒子の組み合わせの別の部分を同じ平行面に沿って別の方向に押す。本明細書に記載の方法によって使用されるブレンド条件は、組み合わせ成分（例えば、医薬品グレードのアミノ酸実体）の粒子のサイズ及び／又は形状を変更するための造粒機又は他の装置の使用を更に含み得る。一部の実施形態において、ブレンド条件は、乾燥ブレンド調製物又はその成分の一部を含む容器を反転させること及び／又は振盪することを含む。

【０４４８】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法によって採用されるブレンド又はブレンド条件は対流ブレンドを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法によって採用されるブレンド又はブレンド条件は拡散ブレンドを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法によって採用されるブレンド又はブレンド条件は、剪断ブレンドを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法によって採用されるブレンド又はブレンド条件は、対流及び拡散ブレンドを含む。いくつかの実施形態

では、本明細書に開示される方法によって採用されるブレンド又はブレンド条件は、対流及び剪断ブレンドを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法によって採用されるブレンド又はブレンド条件は、拡散及び剪断ブレンドを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法によって採用されるブレンド又はブレンド条件は、対流、拡散、及び剪断ブレンドを含む。

【０４４９】

本明細書に開示される方法によって使用されるブレンド条件は、あらゆる既知のブレンド又は混合装置を利用することができ；ブレンド又は混合装置は、１つ又は複数のブレンドメカニズムに基づいて作動し得る。ブレンド又は混合装置には、主に４タイプ：対流、ホッパー（即ち、重量測定）、タンブラー、及び流動化が存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法のブレンド条件又はブレンド工程は、１つ又は複数（例えば、１つ、２つ、３つ、又は４つ）のタイプのブレンド又は混合装置を利用することができる。いくつかの実施形態では、乾燥ブレンド調製物（例えば、ＰＧＤＢＰ）はバッチで調製される。いくつかの実施形態では、乾燥ブレンド調製物（例えば、ＰＧＤＢＰ）は、連続的に調製され、例えばブレンド又は混合を中断することなく、ブレンド／混合調製物が収集される。

【０４５０】

本明細書に開示される方法のブレンド又は混合工程は、参照基準を満たす乾燥ブレンド調製物、例えばＰＧＤＢＰを製造するのに十分な継続時間のブレンド又は混合工程である。いくつかの実施形態では、ブレンド条件の継続時間は、少なくとも１０分、１５分、２０分、２５分、３０分、３５分、４０分、４５分、５０分、５５分、６０分、７５分、９０分、１０５分、又は１２０分である。いくつかの実施形態では、ブレンド条件の継続時間は、１８０分以下、１６５分以下、１５０分以下、１３５分以下、１２０分以下、１０５分以下、９０分以下、７５分以下、６０分以下、５５分以下、５０分以下、４５分以下、４０分以下、３５分以下、３０分以下、２５分以下、又は２０分以下である。いくつかの実施形態では、ブレンド条件の継続時間は、２０～９０分、２０～６０分、２０～５０分、２０～４０分、２０～３０分、３０～９０分、３０～６０分、３０～５０分、３０～４０分、４０～９０分、４０～６０分、４０～５０分、５０～９０分、５０～６０分、又は６０～９０分である。いくつかの実施形態では、ブレンド条件の継続時間は、２０～４０分、例えば、２０分、３０分、又は４０分である。いくつかの実施形態では、ブレンド条件の継続時間は、ブレンド及び混合により、組み合わせ又は乾燥ブレンド調製物に、例えば過剰混合によって不均一性が導入されない十分な継続時間である。いくつかの実施形態では、ブレンド条件の継続時間は、参照基準が満たされているかどうかの評価によって決定される。例えば、ブレンド条件は、参照基準が満たされたことを評価が示すまで継続し得る。参照基準が組成物均一性、例えばブレンド均一性であるいくつかの実施形態では、参照基準が満たされているかどうかを評価することは、近赤外分光法（ＮＩＲ）を使用することを含む。一実施形態では、ブレンド条件は、観察されたＮＩＲスペクトルが、組成物均一性、例えばブレンド均一性の基準が満たされたことを示すまで維持される。

【０４５１】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、医薬品グレードのアミノ酸実体の組み合わせをブレンド及び混合してＰＧＤＢＰを製造するブレンド工程を含み、このブレンド工程は、室温、例えば、１５～３５℃、例えば２０～３０℃、例えば約２５℃で行われる。いくつかの実施形態では、ブレンド工程は、２０℃未満、２１℃未満、２２℃未満、２３℃未満、２４℃未満、２５℃未満、２６℃未満、２７℃未満、２８℃未満、２９℃未満、３０℃未満、３１℃未満、３２℃未満、３３℃未満、３４℃未満、３５℃未満、３６℃未満、３７℃未満、３８℃未満、３９℃未満、又は４０℃未満（及び任意選択により少なくとも５℃、６℃、７℃、８℃、９℃、１０℃、１１℃、１２℃、１３℃、１４℃、１５℃、１６℃、１７℃、１８℃、１９℃、２０℃、２１℃、２２℃、２３℃、２４℃、又は２５℃の温度で）で行われる。いくつかの実施形態では、ブレンド工程は、約２０℃、２１℃、２２℃、２３℃、２４℃、２５℃、２６℃、２７℃、２８℃、２９℃、又

は３０℃の温度で行われる。

【０４５２】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、医薬品グレードのアミノ酸実体の組み合わせをブレンド及び混合してＰＧＤＢＰを製造するブレンド工程を含み、このブレンド工程は、１０，０００ｒｐｍ未満、９，０００ｒｐｍ未満、８，０００ｒｐｍ未満、７，０００ｒｐｍ未満、６，０００ｒｐｍ未満、５，０００ｒｐｍ未満、４，０００ｒｐｍ未満、３，０００ｒｐｍ未満、２，０００ｒｐｍ未満、１，０００ｒｐｍ未満、５００ｒｐｍ未満、２５０ｒｐｍ未満、１００ｒｐｍ未満、９０ｒｐｍ未満、８０ｒｐｍ未満、７０ｒｐｍ未満、６０ｒｐｍ未満、５０ｒｐｍ未満、４０ｒｐｍ未満、３０ｒｐｍ未満、２０ｒｐｍ未満、又は１０ｒｐｍ（回転／分）未満（及び任意選択により少なくとも５ｒｐｍ、１０ｒｐｍ、１５ｒｐｍ、２０ｒｐｍ、２５ｒｐｍ、３０ｒｐｍ、３５ｒｐｍ、４０ｒｐｍ、４５ｒｐｍ、５０ｒｐｍ、６０ｒｐｍ、７０ｒｐｍ、８０ｒｐｍ、９０ｒｐｍ、又は１００ｒｐｍ）のブレンダー又はミキサー回転速度（例えば、ブレンダー又はミキサーローター回転速度）の使用を含む。いくつかの実施形態では、ブレンド工程は、約２０ｒｐｍ、３０ｒｐｍ、４０ｒｐｍ、５０ｒｐｍ、６０ｒｐｍ、７０ｒｐｍ、８０ｒｐｍ、９０ｒｐｍ、又は１００ｒｐｍのブレンダー又はミキサー回転速度（例えば、ブレンダー又はミキサーローター回転速度）の使用を含む。いくつかの実施形態では、ブレンド工程は、５～５０ｒｐｍ、５～４５ｒｐｍ、５～４０ｒｐｍ、５～３５ｒｐｍ、５～３０ｒｐｍ、５～２５ｒｐｍ、５～２０ｒｐｍ、５～１５ｒｐｍ、５～１０ｒｐｍ、１０～５０ｒｐｍ、１０～４５ｒｐｍ、１０～４０ｒｐｍ、１０～３５ｒｐｍ、１０～３０ｒｐｍ、１０～２５ｒｐｍ、１０～２０ｒｐｍ、１０～１５ｒｐｍ、１５～５０ｒｐｍ、１５～４５ｒｐｍ、１５～４０ｒｐｍ、１５～３５ｒｐｍ、１５～３０ｒｐｍ、１５～２５ｒｐｍ、１５～２０ｒｐｍ、２０～５０ｒｐｍ、２０～４５ｒｐｍ、２０～４０ｒｐｍ、２０～３５ｒｐｍ、２０～３０ｒｐｍ、２０～２５ｒｐｍ、２５～５０ｒｐｍ、２５～４５ｒｐｍ、２５～４０ｒｐｍ、２５～３５ｒｐｍ、２５～３０ｒｐｍ、３０～５０ｒｐｍ、３０～４５ｒｐｍ、３０～４０ｒｐｍ、３０～３５ｒｐｍ、３５～５０ｒｐｍ、３５～４５ｒｐｍ、３５～４０ｒｐｍ、４０～５０ｒｐｍ、４０～４５ｒｐｍ、又は４５～５０ｒｐｍのブレンダー又はミキサー回転速度（例えば、ブレンダー又はミキサーローター回転速度）の使用を含む。

【０４５３】

いくつかの実施形態では、この方法は、ローラー圧縮及び／又は湿式造粒を更に含む。いくつかの実施形態では、この方法は、例えば、直接ブレンド、ローラー圧縮、又は湿式造粒を包含する自動充填を更に含む。

【０４５４】

ブレンド若しくは混合、部分の分割、又は下流処理中の組み合わせ（例えば、乾燥ブレンド調製物、例えばＰＧＤＢＰ）における異なる種の粒子の分離は、参照基準、例えば組成物均一性の基準を満たすこと及び維持することへの障壁である。２種類以上の粒子の混合物は、分離に対して脆弱であり得る。分離は、ふるい分け、流動化、及びダスティングを含むいくつかのメカニズムの１つ又は複数によって行うことができる（例えば、Ｐｕｒｕｔｙａｎ，Ｈ，ａｎｄ Ｃａｒｓｏｎ，Ｊ．Ｗ．Ｐｒｅｄｉｃｔｉｎｇ，ｄｉａｇｎｏｓｉｎｇ，ａｎｄ ｓｏｌｖｉｎｇ ｍｉｘｔｕｒｅ ｓｅｇｒｅｇａｔｉｏｎ ｐｒｏｂｌｅｍｓ．Ｊｅｎｉｋｅ＆Ｊｏｈｎｓｏｎ，ＣＳＣ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ，Ｐｏｗｄｅｒ ａｎｄ Ｂｕｌｋ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，２０１３を参照）。

【０４５５】

サンプリング及び測定

参照基準を満たす乾燥ブレンド調製物、例えばＰＧＤＢＰを製造するための本明細書に記載の方法は、参照基準が満たされているかどうかを評価することを更に含み得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、乾燥ブレンド調製物、例えばＰＧＤＢＰ中の１つ又は複数のサンプリング点から値、例えば医薬品グレードのアミノ酸実体の量を得ることを含む。サンプリング点は、乾燥ブレンド調製物、例えばＰＧＤＢＰ中の、例え

ば空間的及び時間的に定義された位置である。いくつかの実施形態では、値を得るために、サンプリング点にアクセスすることができる。サンプリング点にアクセスすることは、サンプリング点の乾燥ブレンド調製物に対して診断技術を使用することを含み得る。いくつかの実施形態では、例えば診断技術を使用してアクセスすることは、サンプリング点にアクセスするためにブレンド又は混合又はブレンド条件を中断又は一時中断することを含む。いくつかの実施形態では、例えば診断技術を使用してアクセスすることは、サンプリング点にアクセスするためにブレンド又は混合又はブレンド条件を中断又は一時中断することを含まない。サンプリング点は、当技術分野で公知の方法によって指定及び／又はアクセスすることができる。

【０４５６】

いくつかの実施形態では、組み合わせ又は乾燥ブレンド調製物（例えば、ＰＧＤＢＰ）又は乾燥ブレンド調製物の一部（例えば、ＰＧＤＢＰ）のサンプリング点から得られた試料を、（例えば、組成物均一性、例えば、ブレンド均一性の）値を得るために近赤外（ＮＩＲ）分光法を使用して分析することができる。ＮＩＲ分光法は、ＮＩＲ波長領域（７８０～２５００ｎｍ）の化合物の吸収スペクトルを分析する。化合物、例えば医薬品グレードのアミノ酸実体の吸収ピークは、倍音と組み合わせの２種類に分類される分子振動によって生成される。ＣＨ、ＯＨ、又はＮＨ結合を含む化合物は、ＮＩＲを使用して分析することができる。ＮＩＲスペクトルを解釈する方法は当技術分野で公知である。いくつかの実施形態では、ＮＩＲ分光法を使用して、複数のサンプリング点でのアミノ酸実体の量が類似しているかどうか、例えば均一性の基準（例えば、組成物均一性、例えばブレンド均一性）が満たされているかどうかを決定する。いくつかの実施形態では、この方法は、決定に応じて、工程を選択及び／又は実施すること、例えば、ブレンド若しくは混合技術又はブレンド条件を選択して使用すること、又はブレンド、混合、若しくはブレンド条件を終了することを更に含む。

【０４５７】

いくつかの実施形態では、組み合わせ又は乾燥ブレンド調製物（例えば、ＰＧＤＢＰ）又は乾燥ブレンド調製物（例えば、ＰＧＤＢＰ）の一部のサンプリング点から得られた試料を、値（例えば、医薬品グレードのアミノ酸実体の量）を得るために、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ、高圧力液体クロマトグラフィーとも呼ばれる）を使用して分析することができる。

【０４５８】

いくつかの実施形態では、組み合わせ又は乾燥ブレンド調製物（例えば、ＰＧＤＢＰ）又は乾燥ブレンド調製物（例えば、ＰＧＤＢＰ）の一部のサンプリング点から得られた試料は、液体クロマトグラフィー質量分析（ＬＣ－ＭＳ）を使用して分析されてもよい。いくつかの実施形態では、ＬＣ－ＭＳを使用して、サンプリング点で又は一部に存在する医薬品グレードのアミノ酸実体の同一性及び／又は量を決定する。いくつかの実施形態では、ＬＣ－ＭＳを使用して、乾燥ブレンド調製物が組成物均一性、例えば部分又はブレンド均一性の基準を満たすかどうかを決定する。いくつかの実施形態では、方法は、存在する医薬品グレードのアミノ酸実体の量に応じて、工程、例えばブレンド若しくは混合技術又はブレンド条件を選択及び使用すること、又はブレンド、混合、若しくはブレンド条件を終了することを選択及び／又は実施することを更に含む。

【０４５９】

参照基準

本明細書に記載の方法により、１つ又は複数の参照基準を満たす乾燥ブレンド調製物、例えばＰＧＤＢＰが製造される。参照基準は、本明細書で用いられるとき、１つ又は複数の製品の品質パラメータが医薬品、医薬組成物、処置、又はその他の治療薬の許容範囲内であるように、

（１）組み合わせ（例えば乾燥ブレンド調製物、例えばＰＧＤＢＰ）の製造業者、例えば、政府機関からＰＧＤＢＰを市場で販売することを承認された製造業者、又は

（２）製薬業界又は製薬業界を規制する機関若しくは団体（例えば政府若しくは貿易機

関若しくは団体）
によって使用又は設定される基準を意味する。製品品質パラメータは、限定されるものではないが、組成物；組成物均一性；投与量；投与量均一性；汚染物質又は不純物の存在、非存在、及び／又はレベル；並びに無菌のレベル（例えば、微生物の存在、非存在、及び／又はレベル）を含む、製造業者によって、又は製薬業界によって、又は機関若しくは団体、例えば政府若しくは貿易機関若しくは団体によって規制されている任意のパラメータであり得る。例示的な政府規制機関には：連邦医薬品局（ＦＤＡ）、欧州医薬品庁（ＥＭＡ）、ＳｗｉｓｓＭｅｄｉｃ、中国国家食品薬品監督管理局（ＣＦＤＡ）、日本の独立行政法人医薬品医療機器総合機構（ＰＭＤＡ）、カナダ保健省、及び英国医薬品庁（ＭＨＲＡ）が含まれる。製品の品質パラメータは、パラメータでもあり得る。製品品質パラメータはまた、米国薬局方（ＵＳＰ）、英国薬局方（ＢＰ）、国民医薬品集（ＮＦ）、欧州薬局方（ＥＰ）、日本薬局方（ＪＰ）、又は医薬品規制調和国際会議（ＩＣＨ）を含む、国又は地域の薬局方又は医薬品集によって指定されるパラメータであり得る。

【０４６０】

１つ又は複数の参照基準は、製薬業界によって、或いは１つ又は複数の製品品質パラメータが医薬品、医薬組成物、処置、又は他の治療薬で許容範囲であるように製薬業界を規制する機関若しくは団体、例えば政府若しくは貿易機関若しくは団体によって使用又は公布される基準であり得る。１つ又は複数の参照基準は、１つ又は複数の製品の品質パラメータがサプリメント、栄養補助食品、医薬品、医薬組成物、処置、又はその他の治療薬の許容範囲内であるように、組み合わせ（例えば、乾燥ブレンド調製物、例えばＰＧＤＢＰ）の製造業者、例えば、政府機関からＰＧＤＢＰを市場で販売することを承認された製造業者によって使用又は設定される基準であり得る。製品の品質パラメータは、限定されるものではないが、組成物；組成物均一性；投与量；投与量均一性；汚染物質又は不純物の存在、非存在、及び／又はレベル；並びに無菌のレベル（例えば、微生物の存在、非存在、及び／又はレベル）、色、又は粒子形態（例えば、サイズ又は形状）を含む、製造業者によって、又は製薬業界によって、又は機関若しくは団体、例えば政府若しくは貿易機関若しくは団体によって規制されている任意のパラメータであり得る。

【０４６１】

一部の実施形態において、参照基準は、安定性の基準を含む。一部の実施形態において、安定性の基準は、ある時間にわたる、及び選択された条件下でのアミノ酸実体、例えば、ＮＡＣ又はアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）（又は複数のアミノ酸実体、例えば活性部分）のレベルの変化が閾値量未満であることを含む。一部の実施形態において、安定性の基準は、ある時間にわたって、及び選択された条件下で、アミノ酸実体、例えば、ＮＡＣ又はアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）（又は複数のアミノ酸実体、例えば活性部分）のレベルがその元の（例えば、時間０の）値の９０～１１０％に留まることを含む。一部の実施形態において、安定性の基準は、ＮＡＣとアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）とを含む乾燥ブレンド調製物を提供すること；選択された条件下で、ある長さの時間にわたって乾燥ブレンド調製物をインキュベートすること；及びインキュベーション後のＮＡＣ及びアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）のレベルの比をインキュベーション前のＮＡＣ及びアセチルアクセプター（例えば、ＣＡＲ）のレベルの比と比較することによって評価される。一部の実施形態において、時間は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、又は２４ヵ月である。一部の実施形態において、選択される条件は、２５℃及び６０％相対湿度、４０℃及び７５％相対湿度、又は６０℃及び７５％相対湿度を含む。一部の実施形態において、選択される条件は、２５℃及び６０％相対湿度又は４０℃及び７５％相対湿度を含む。アミノ酸実体のレベルを決定することは、本明細書に記載される任意の技法、例えば、ＮＩＲ、ＬＣ／ＭＳ、及び／又はＨＰＬＣを含み得る。

【０４６２】

組成物均一性

いくつかの実施形態では、参照基準は組成物均一性である。組成物均一性は、一般に、

均一性の基準である。組成物均一性は、異なるが関連する２種類の均一性：ブレンド均一性及び部分均一性（部分均一性は、本明細書では含量均一性及び投与量均一性と互換的に使用される）に分類することができる。組成物均一性は、使用法と状況に応じて、１種類又は２種類を含み得る。組成物均一性は、１つ又は複数の成分に関する組み合わせ（例えば、乾燥ブレンド調製物、例えばＰＧＤＢＰ）の均一性の基準を含み得る。いくつかの実施形態では、組成物均一性の基準を満たす組み合わせは、１つ、２つ、３つ、４つ、又はそれ以上（例えば、すべて）の成分（例えば、医薬品グレードのアミノ酸実体）に関しても基準を満たす。

【０４６３】

ブレンド均一性

ブレンド均一性は、組み合わせ、例えば、乾燥ブレンド調製物、例えばＰＧＤＢＰ中の成分の分布の均一性のレベルを指す。いくつかの実施形態では、組成物均一性、例えばブレンド均一性の基準は、組み合わせ（例えば、乾燥ブレンド調製物、例えばＰＧＤＢＰ）における第１のサンプリング点の成分（例えば、医薬品グレードのアミノ酸実体）の量が基準値と所定量以下しか異ならない場合に満たされる。量は、絶対値、例えばグラム、又は相対値、例えば重量／重量（例えば、サンプリング点のＹｇにおけるＸｇの成分）であり得る。吸光度値を吸光度値と比較する場合又は曲線、例えばスペクトルの統計的比較の場合のように、量は任意の値にすることができる。いくつかの実施形態では、ブレンド均一性の値を得ることは、組み合わせの最初のサンプリング点での成分の量の値を得て、この値を参照値と比較することによって、組成物均一性、例えばブレンド均一性の基準を評価することを含む。

【０４６４】

いくつかの実施形態では、ＮＩＲを使用して、組み合わせ（例えば、乾燥ブレンド調製物、例えばＰＧＤＢＰ）の最初のサンプリング点での成分（例えば、医薬品グレードのアミノ酸実体）の量が、第２又はさらなるサンプリングと所定量以下しか異ならないかどうかを決定する。ＮＩＲを使用して、サンプリング点の近赤外スペクトルを得て、これを、第２又はさらなるサンプリング点（例えば、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、及び／又は第１０のサンプリング点）の近赤外スペクトル、又は参照基準、例えば組成物均一性、例えばブレンド均一性の基準を満たすことが知られている試料の近赤外スペクトルと比較することができる。この比較が、スペクトルが互いに十分に類似していることを示す場合、ブレンド均一性の基準が満たされている。ＮＩＲスペクトルの類似性は、サンプリング点の一致指数を比較することによって評価することができる。一致指数は、得られたＮＩＲスペクトルによって生成される値であり、記載される一致指数の例は、考えられるすべての一致指数の完全なリストではない。一致指数は、特定の波長又は近赤外範囲の波長での吸光度であり得る。一致指数は、複数のサンプリング点での特定の波長又は近赤外範囲の波長での平均吸光度の標準偏差であり得る。一致指数の重要な特徴は、どの値が選択されても、アクセスされたサンプリング点の一致指数が、ブレンド／混合時間が長くなると収束（特定の波長での吸光度の場合）又は減少（標準偏差の場合）することである。例えば、一致指数は、近赤外範囲のＸｎｍの波長であるように選択することができる。Ｘｎｍでの吸光度は、ブレンド中の時点における複数のサンプリング点で測定される。ブレンドが続くと、各サンプリング点におけるＸｎｍでの吸光度が互いにより類似することになる。

【０４６５】

いくつかの実施形態では、参照値は、組み合わせ（例えば、乾燥ブレンド調製物、例えばＰＧＤＢＰ）における第２又はさらなるサンプリング点（例えば、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、及び／又は第１０のサンプリング点）での成分の量である。第２のサンプリング点又はさらなるサンプリング点（例えば、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、及び／又は第１０のサンプリング点）は、組み合わせにおける異なる空間位置であり得、例えば、試料を、例えばブレンダー又はミキサー内の様々な位置を表す試料を得るために、所定の分散した一連の空間位置から、例えばサンプリングされるべき

所定の位置での層化サンプリング計画により収集することができる。

【０４６６】

いくつかの実施形態では、第２のサンプリング点は、最初のサンプリング点から１分後、２分後、３分後、４分後、５分後、６分後、７分後、８分後、９分後、１０分後、又はそれ以降である。いくつかの実施形態では、時間的に分離された多数のサンプリング点が、乾燥ブレンド調製物（例えば、ＰＧＤＢＰ）を製造するプロセス全体を通して取られる。いくつかの実施形態では、時間的に分離されたサンプリング点は、乾燥ブレンド調製物（例えば、ＰＧＤＢＰ）を製造するプロセス全体を通して、例えば、１分ごと、２分ごと、３分ごと、４分ごと、５分ごと、６分ごと、７分ごと、８分ごと、９分ごと、又は１０分ごとの間隔である。いくつかの実施形態では、多数のサンプリング点が互いに比較される（例えば、最新のサンプリング点が互いに比較される）。

【０４６７】

いくつかの実施形態では、組成物均一性、例えば、ブレンド均一性の基準は、最初のサンプリング点での成分の量が、参照値、例えば、第２又はさらなるサンプリング点で（例えば、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、及び／又は第１０のサンプリング点）の成分の量と１％以下、２％以下、３％以下、４％以下、５％以下、６％以下、７％以下、８％以下、９％以下、又は１０％以下、例えば１０％しか異ならない場合に満たされる。いくつかの実施形態では、組成物均一性の基準は、最初のサンプリングでの成分の量が、第２又はさらなるサンプリング点（例えば、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、及び／又は第１０のサンプリング点）での成分の量と１０％以下しか異ならない場合に満たされる。いくつかの実施形態では、組成物均一性の基準は、最初のサンプリングでの成分の量が、組み合わせ（例えば、乾燥ブレンド調製物、例えばＰＧＤＢＰ）中に存在する成分の量と１０％以下しか異ならない場合に満たされる。いくつかの実施形態では、組成物均一性の基準は、最新のサンプリング点での成分の量が、次の最新のサンプリング点で存在する成分の量と１０％以下しか異ならない場合に満たされる。サンプリング点に存在する成分の量の値は、ＮＩＲスペクトルを含み得る。第１、第２、又はさらなるサンプリング点に存在する成分の量の値の比較は、ＮＩＲスペクトルの比較、例えば、ＮＩＲスペクトルのオーバーレイ、又は第１、第２、若しくはさらなるサンプリング点の一致指数の比較を含み得る。ブレンド均一性は、ＮＩＲスペクトル、例えば一致指数が類似又は重複した閾値に達した場合に満たされ得る。

【０４６８】

部分均一性

部分均一性は、成分（例えば、医薬品グレードのアミノ酸実体）の量に関する乾燥ブレンド調製物、例えばＰＧＤＢＰの部分均一性を指す。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、乾燥ブレンド調製物（例えば、ＰＧＤＢＰ）の複数の部分への分割を含む。いくつかの実施形態では、組成物均一性、例えば部分均一性の基準は、第１の部分の成分（例えば、医薬品グレードのアミノ酸実体）の量が、参照値と所定量以下しか異ならない場合に満たされる。量は、絶対値、例えばグラム、又は相対値、例えば重量／重量（例えば、サンプリング点のＹｇにおけるＸｇの成分）であり得る。いくつかの実施形態では、第１、第２、又はさらなる部分（例えば、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、又は第１０の部分）中の成分（例えば、医薬品グレードのアミノ酸実体）の量はＨＰＬＣを使用して決定される。

【０４６９】

いくつかの実施形態では、参照値は、第２の部分の成分の量である。いくつかの実施形態では、参照値は、複数の部分、例えば複数の試験部分における成分の量である（例えば、第１の部分は、複数の試験部分と比較される）。一実施形態では、参照値は、複数の試験部分における成分の平均値又は中央値である。

【０４７０】

いくつかの実施形態では、組成物均一性、例えば部分均一性の基準は、複数の試験部分における成分（例えば、医薬品グレードのアミノ酸実体）の量が、参照値と所定量以下し

か異ならない場合に満たされる。量は、絶対値、例えばグラム、又は相対値、例えば重量／重量（例えば、サンプリング点のＹｇにおけるＸｇの成分）であり得る。いくつかの実施形態では、参照値は、複数の試験部分における成分の平均値又は中央値である。

【０４７１】

いくつかの実施形態では、参照値は、組み合わせ（例えば、乾燥ブレンド調製物、例えばＰＧＤＢＰ）における成分の量である。例えば、参照値は、組み合わせ全体に存在する成分の全重量／重量にすることができる。いくつかの実施形態では、組成物均一性の基準が満たされているかどうかを評価することは、最初のサンプリング点での成分の相対量（例えば、サンプリング点のＹｇにおけるＸｇの成分）を組み合わせ中の成分の相対量（例えば、組み合わせ全体のＺｇにおけるＷｇの成分）と比較することを含む；言い換えれば、組成物均一性の基準を評価することは、Ｘ／ＹをＷ／Ｚと比較することを含み得る。

【０４７２】

一実施形態では、乾燥ブレンド調製物（例えば、ＰＧＤＢＰ）の複数の部分のうちの一部の少なくともＸ％は、試験部分であり、Ｘは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、又は５０である。いくつかの実施形態では、乾燥ブレンド調製物（例えば、ＰＧＤＢＰ）の複数の部分のうちの一部のＸ％以下が試験部分であり、Ｘは、５０、４５、４０、３５、３０、２５、２０、１５、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、又は１である。一実施形態では、試験部分は、参照基準（例えば、組成物均一性、例えば部分均一性）が満たされているかどうかを決定するために、参照値、例えば、互いに、又は乾燥ブレンド調製物（例えば、ＰＧＤＢＰ）中に存在する成分の量と比較される部分である。いくつかの実施形態では、組成物均一性、例えば、部分均一性の基準は、試験部分の少なくともＸ％に存在する成分の量が、参照値と１％以下、２％以下、３％以下、４％以下、５％以下、６％以下、７％以下、８％以下、９％以下、又は１０％以下しか異ならない場合に満たされ、Ｘは５０、６０、７０、８０、８５、９０、９５、９９、又は１００％であり、参照値は、試験部分に存在する成分の平均値、試験部分に存在する成分の中央値、又は乾燥ブレンド調製物（例えば、ＰＧＤＢＰ）に存在する成分の量から選択される。

【０４７３】

いくつかの実施形態では、乾燥ブレンド調製物（例えば、ＰＧＤＢＰ）の一部は、スティックパック又は他の単位剤形であり得る。

【０４７４】

懸濁均一性

一部の実施形態において、乾燥ブレンド調製物（例えば、ＰＧＤＢＰ）又は乾燥ブレンド調製物を含む水性懸濁液は、参照基準を満たす。一部の実施形態において、参照基準は懸濁均一性である。懸濁均一性は、一般には、水性懸濁液中の均質性の基準（例えば、水性懸濁液中の乾燥ブレンド調製物の均質性の基準）である。懸濁均一性は、水性懸濁液、例えば乾燥ブレンド調製物と水とを含む水性懸濁液の、１つ又は複数の成分に関する均質性の基準を含み得る。一部の実施形態において、懸濁均一性の基準を満たす水性懸濁液は、例えば乾燥ブレンド調製物の１つ、２つ、３つ、４つ、又はそれ以上（例えば、全て）の成分（例えば、医薬品グレードのアミノ酸実体）に関してそれを満たす。

【０４７５】

理論によって拘束されることを望むものではないが、乾燥ブレンド調製物のある種の成分は、水と組み合わせたときに完全には可溶化又は分散しないこともあり、水性懸濁液に構成される乾燥ブレンド調製物の成分のより効率的な及び／又は完全な分散が、水性懸濁液の特性（例えば、味、口当たり、及び／又は用量送達）を改善するため、望ましいこともある。懸濁均一性の基準を満たす乾燥ブレンド調製物（例えば、ＰＧＤＢＰ）又はそれを含む水性懸濁液は、乾燥ブレンド調製物の成分の分散の改善を呈し得るため、従って、味、口当たり、及び／又は用量送達の改善を示し得る。

【０４７６】

懸濁均一性とは、一部には、水性懸濁液中、例えば、乾燥ブレンド調製物、例えばＰＧ

ＤＢＰと、水とを含む水性懸濁液中の１つ以上の成分の分布の均質性レベルを指す。一部の実施形態において、懸濁均一性の基準は、水性懸濁液中の最初のサンプリング点における成分（例えば、医薬品グレードのアミノ酸実体）の量を参照値と比べた差が所定量を超えないときに満たされる。量は、絶対量、例えばグラムであってもよく、又は相対量、例えば、重量／重量（例えば、サンプリング点のＹｇ中Ｘｇの成分）であってもよい。量は、吸光度値を吸光度値と比較する場合又は曲線、例えばスペクトルの統計比較にあるとおりの、任意値であってもよい。一部の実施形態において、懸濁均一性の値を取得することは、その組み合わせにおける最初のサンプリング点での成分の量についての値を取得し、それを参照値と比較することによって懸濁均一性の基準を評価することを含む。

【０４７７】

一部の実施形態において、水性懸濁液中の最初のサンプリング点における成分（例えば、医薬品グレードのアミノ酸実体）の量を第２又はそれ以降のサンプリングと比べた差が所定量を超えないかどうかの決定には、ＨＰＬＣ－ＵＶ、ＵＰＬＣ－ＵＶ、ＯＰＡタグ付加ＨＰＬＣ－ＵＶ、Ａｃｃｑｔａｇ　ＨＰＬＣ－ＵＶ、及び／又はＬＣ／ＭＳが用いられてもよい。前記技法のうちの１つを用いて、サンプリング点で存在する１つ以上の成分のアイデンティティ及び／又はレベルを取得し、第２又はそれ以降のサンプリング点（例えば、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、及び／又は第１０のサンプリング点）における１つ以上の成分のアイデンティティ及び／又はレベル、又は参照基準、例えば懸濁均一性の基準を満たすことが公知の試料中の１つ以上の成分のアイデンティティ及び／又はレベルと比較することができる。１つ以上の成分のアイデンティティ及び／又はレベルが互いに十分に類似していることが比較によって示された場合、懸濁均一性の基準が満たされる。或いは、１つ以上の成分のアイデンティティ及び／又はレベルが参照値（例えば、懸濁均一性の基準を満たす水性懸濁液中に予想される成分の（例えば、当該の液体容積及び当該の成分の総量の）レベル）と十分に類似していることが比較によって示された場合。一部の実施形態において、成分のレベルが、第２又はそれ以降のサンプリング点における又は参照値（例えば、水性懸濁液中に存在すると予想される当該成分の量の平均）からの成分のレベルの９０～１１０％の範囲内である場合、そのとき水性懸濁液は、懸濁均一性の基準を（例えば、当該成分に関して）満たす。

【０４７８】

一部の実施形態において、参照値は、水性懸濁液中の第２又はそれ以降のサンプリング点（例えば、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、及び／又は第１０のサンプリング点）サンプリング点における成分の量である。第２のサンプリング又はそれ以降のサンプリング点（例えば、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、及び／又は第１０のサンプリング点）点は、水性懸濁液中で異なる空間的位置にあってもよく、例えば、容器、ブレンダー、又はミキサー内の種々の位置に相当する試料を入手するため、例えばサンプリングする部位が予め決まった層別抽出計画で、一組の所定の空間的に広く散らばった位置から試料を採取することができる。

【０４７９】

一部の実施形態において、第２のサンプリング点は、最初のサンプリング点の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０分後、又はそれより後である。一部の実施形態において、乾燥ブレンド調製物（例えば、ＰＧＤＢＰ）を水性懸濁液に構成する過程全体を通じて時間的に離れた複数のサンプリング点が取られる。一部の実施形態において、時間的に離れたサンプリング点は、乾燥ブレンド調製物（例えば、ＰＧＤＢＰ）を水性懸濁液に構成する過程全体を通じて間隔が置かれ、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、又は６０分毎である。一部の実施形態において、複数のサンプリング点は互いに比較される（例えば、最も直近のサンプリング点が互いに比較される）。

【０４８０】

一部の実施形態において、懸濁均一性の基準は、最初のサンプリング点における成分の量を参照値、例えば、第２又はそれ以降のサンプリング点（例えば、第３、第４、第５、

第６、第７、第８、第９、及び／又は第１０のサンプリング点）における成分の量と比べた差が１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０％以下、例えば１０％のとき、満たされる。一部の実施形態において、懸濁均一性の基準は、第１のサンプリングにおける成分の量を第２又はそれ以降のサンプリング点（例えば、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、及び／又は第１０のサンプリング点）における成分の量と比べた差が１０％を超えないとき、満たされる。一部の実施形態において、懸濁均一性の基準は、第１のサンプリングにおける成分の量を水性懸濁液中に存在する（例えば、水性懸濁液に含まれる乾燥ブレンド調製物、例えばＰＧＤＢＰ中に存在する）成分の量と比べた差が１０％を超えないとき、満たされる。一部の実施形態において、懸濁均一性の基準は、最も直近のサンプリング点における成分の量を次に近いサンプリング点で存在する成分の量と比べた差が１０％を超えないとき、満たされる。サンプリング点で存在する成分の量の値は、ＬＣ／ＭＳ及び／又はＨＰＬＣデータ又はそれから得られるレベル又はアイデンティティを含み得る。第１、第２、又はそれ以降のサンプリング点で存在する成分の量の値の比較は、ＬＣ／ＭＳ及び／又はＨＰＬＣデータの比較を含み得る。懸濁均一性は、ＬＣ／ＭＳ及び／又はＨＰＬＣデータが濃度値の点で類似性（例えば、投薬量単位の均一性）を示すとき、満たされ得る。それに加えて又は代えて、懸濁均一性は、光散乱強度に基づく技法を用いて、特定の波長（例えば６００ｎｍ）における散乱強度が経時的に変化しないとき、満たされ得る。

【０４８１】

懸濁均一性とはまた、一部には、時間の経過に伴う水性懸濁液中の１つ以上の成分の分布の均質性レベル、例えば、浮上又は沈降も指し得る。理論によって拘束されることを望むものではないが、乾燥ブレンド調製物を水性懸濁液に構成又は再構成した後、水性懸濁液の成分（例えば、疎水性アミノ酸実体）は、激しく振盪した後であっても、時間が経つと表面に浮上し得るか、又は表面に留まり得る。水性懸濁液又は水性懸濁液に用いられる乾燥ブレンド調製物中に湿潤剤を含めると、水性懸濁液中の成分が安定化し、例えば、成分が懸濁液の表面に浮上する速度が減少し得る。一部の実施形態において、懸濁均一性の基準は、水性懸濁液中の第１のサンプリング時点における成分（例えば、医薬品グレードのアミノ酸実体）の量を第２の後のサンプリング時点における成分の量と比べた差が所定量を超えないときに満たされ、例えば、ここで所定量は、最初のサンプリング時点で存在する成分のレベルの１、２、３、４、５、６、７、８、９、又は１０％である。一部の実施形態において、第１のサンプリング時点及び第２のサンプリング時点は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、４５、又は６０秒、又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、３０、４０、５０、又は６０分離れている。一部の実施形態において、本明細書に記載される方法に用いられる、それによって生成される、又はそれによって改良される水性懸濁液又は乾燥ブレンド調製物は、第１のサンプリング時点及び第２のサンプリング時点が少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、４５、又は６０秒、又は１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、３０、４０、５０、又は６０分離れているとき、沈降に関して懸濁均一性の基準を満たす。

【０４８２】

汚染レベル

いくつかの実施形態では、参照基準は汚染レベルである。原料、例えば医薬品グレードのアミノ酸実体及び／又は賦形剤を組み合わせ、例えば乾燥ブレンド調製物、例えばＰＧＤＢＰに混合すると、汚染物質が組み合わせ中に存在し得る。組み合わせ、例えば、乾燥ブレンド調製物、例えばＰＧＤＢＰは、この組み合わせが汚染物質を実質的に含まない（例えば、１０％（ｗ／ｗ）未満、９％（ｗ／ｗ）未満、８％（ｗ／ｗ）未満、７％（ｗ／ｗ）未満、６％（ｗ／ｗ）未満、５％（ｗ／ｗ）未満、４％（ｗ／ｗ）未満、３％（ｗ／ｗ）未満、２％（ｗ／ｗ）未満、１％（ｗ／ｗ）未満、０．１５％（ｗ／ｗ）未満、０．１％（ｗ／ｗ）未満、０．０５％（ｗ／ｗ）未満、０．０１％（ｗ／ｗ）未満、又は０．００１％（ｗ／ｗ）未満を含む）場合、汚染レベルの基準を満たす。いくつかの実施形態

では、組み合わせ、例えば、乾燥ブレンド調製物、例えばＰＧＤＢＰは、０．１５％（ｗ／ｗ）未満の汚染物質を含む。いくつかの実施形態では、組み合わせ、例えば、乾燥ブレンド調製物、例えばＰＧＤＢＰは、食品で許容されるレベル（例えば、当技術分野で公知の適切な規制機関によって定義されている）よりも低いレベルの汚染物質を含む。いくつかの実施形態では、組み合わせ、例えば、本明細書の方法に記載される乾燥ブレンド調製物、例えばＰＧＤＢＰは汚染物質を含まない。汚染物質には、組み合わせ、例えば、乾燥ブレンド調製物、例えばＰＧＤＢＰ（例えば、医薬品グレードのアミノ酸実体及び賦形剤、例えば経口投与成分が意図的に存在する）に意図的に存在しないあらゆる物質、又はＰＧＤＢＰ又はＰＧＤＢＰの複数の部分の製品の品質パラメータに対して意図しない悪影響（例えば、対象の副作用、効力の低下、安定性の低下／保存可能期間の短縮、変色、臭気、味の悪さ、食感／口当たりの悪さ、又はＰＧＤＢＰの成分の分離の増加）を有するあらゆる物質が含まれる。いくつかの実施形態では、汚染物質には、微生物、エンドトキシン、金属（例えば、重金属）、残留溶媒、原料不純物、抽出物、及び／又は浸出物が含まれる。いくつかの実施形態では、組み合わせ、例えば、乾燥ブレンド調製物、例えばＰＧＤＢＰは、参照基準、例えば、当業者に公知又は本明細書に記載の機関によって公布された基準に適合する汚染物質のレベルを含む（例えば、汚染物質を実質的に含まない）。いくつかの実施形態では、組み合わせ、例えば、乾燥ブレンド調製物、例えばＰＧＤＢＰは、ＩＣＨの基準、例えば、ＩＣＨ　Ｑ３Ａ　Ｉｍｐｕｒｉｔｉｅｓ　ｉｎ　Ｎｅｗ　Ｄｒｕｇ　Ｓｕｂｓｔａｎｃｅｓの基準に適合するレベルの汚染物質を含む（例えば、汚染物質を実質的に含まない）。

【０４８３】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、組み合わせ又はＰＧＤＢＰの一方又は両方におけるサンプリング点での汚染物質のレベルの値を得ることを更に含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、組み合わせ又はＰＧＤＢＰの一方又は両方、又は（例えば、組み合わせ又はＰＧＤＢＰの）試験部分における複数の点それぞれでの汚染物質のレベルの値を得ることを更に含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、複数の部分のうちの一部、例えば試験部分における汚染物質のレベルの値を得ることを更に含む。いくつかの実施形態では、例えば、汚染物質のレベルの値に応じて、汚染レベルの基準が満たされていると判断し、本明細書に記載の方法は、下流処理工程、例えばＰＧＤＢＰを部分に分割すること（例えば、分けること）、並びに充填－仕上げ（例えば、製剤（例えば、賦形剤を含む）、包装、及びラベル付け）及び分配を選択して実施することを更に含む。いくつかの実施形態では、例えば、汚染物質のレベルの値に応じて、汚染レベルの基準が満たされていないと判断し、本明細書に記載の方法は、異なる下流処理工程、例えば、汚染物質の精製及び／若しくは除去、又は一部、複数の部分、若しくはＰＧＤＢＰの廃棄を選択して実施することを更に含む。

【０４８４】

食事組成物

アミノ酸実体を含む組成物（例えば活性部分）は、例えば、医療食、機能性食品、又はサプリメントから選択される食事組成物として製剤化及び使用され得る。かかる実施形態では、原料及び最終生成物は、食品の基準を満たす必要がある。一部の実施形態において、食事組成物は、この組成物を対象に投与することを含む方法に用いられる。

【０４８５】

いくつかの実施形態では、食事組成物は、医療食、機能性食品、又はサプリメントから選択される。いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載の組成物を含む、栄養補助剤、食事製剤、機能性食品、医療食、食料、又は飲料の形態である。

【０４８６】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の活性部分を含む組成物は、例えば、健常対象における栄養を提供するか、健康を維持するか、又は美容的外観を改善するため、非治療的様式で使用される。例として、限定はされないが、栄養補助食品として、又は食品としての本明細書に記載の組成物の使用が挙げられる。

【実施例】
【０４８７】
以下の実施例は、本発明の理解を助けるため示されるが、いかなる形であれ、その範囲を限定する意図はなく、及びそのように解釈されてはならない。
【０４８８】
実施例１．例示的乾燥ブレンド調製物１の水性懸濁液中における湿潤剤の試験
本実施例は、湿潤剤が疎水性アミノ酸の分散、例えば、懸濁均一性及び／又は泡立ちを改善するかどうかを決定する、様々な湿潤剤を使用した例示的乾燥ブレンド調製物１（活性部分を含む）を含む水性懸濁液中のアミノ酸実体の分散の評価について記載する。第一に、表１８（列１～３）に掲載されるアミノ酸実体及び追加の成分を混合して、１回用量の例示的乾燥ブレンド調製物１にした。対照用量は、３０ｍＬ（１オンス）の水に構成して、湿潤剤を含まない水性懸濁液を作成し、一方、試験用量の乾燥ブレンド調製物は、水性懸濁液を構成するために使用される乾燥ブレンド調製物中に含まれるレシチン（Ａｌｃｏｌｅｃ　４０Ｐ）、又は水中に含まれるポロキサマー３３１のいずれかを有した。水性懸濁液は、少なくとも３０秒間にわたって絶え間なく振盪した。図１Ａ～図１Ｃを見ると分かるとおり、３０秒間の振盪直後、振盪後５分間静置した後、振盪後５分間静置してから実施した再懸濁後、再懸濁後５分間静置した後、振盪後１時間静置した後、及び／又は振盪後１時間静置してから実施した再懸濁後に比較のため写真を撮り、水性懸濁液が懸濁均一性の基準を達成したか、及び／又は泡立ち（泡の層）が解消された程度を目視で視覚的に決定した。
【０４８９】
図１Ａに示されるとおり、追加の湿潤剤を含有しない対照水性懸濁液は、均一混合を示さなかったとともに、泡の形成にもつながり、それが疎水性アミノ酸を閉じ込めて、それが液体中に均一に分散するのを妨げた。湿潤剤、レシチン（Ａｌｃｏｌｅｃ　４０Ｐ）（図１Ｂ）又はポロキサマー３３１（図１Ｃ）を含めると、例えば、より薄い泡層及び泡層のより速い減少並びに泡層に浮上した疎水性アミノ酸がほぼ乃至全くないことによって分かるとおり、対照（湿潤剤なし）と比較してアミノ酸実体の分散が大幅に亢進した。
【０４９０】
表１８（列４）に要約されるとおり、０から１０ｍｇ、２０ｍｇ、４０ｍｇ、及び６０ｍｇの範囲の漸増量の湿潤剤レシチン（Ｌｉｐｏｉｄ　２０Ｓ）を含有する単一用量の例示的乾燥ブレンド調製物１を調製し、１オンスの水に加えた。初期の３０秒間の振盪後、初期振盪後５分間静置した後、再懸濁直後、及び再懸濁に続いて５分間静置した後の写真（図１Ｄ）。図１Ｄに示されるとおり、レシチン（Ｌｉｐｏｉｄ　２０Ｓ）は、調べた様々な濃度でアミノ酸実体分散を増加させることが可能であり、振盪に続いて５分間静置した後、比較的均一な懸濁液がもたらされた。湿潤剤の濃度を増加させると、分散が改善し、泡層のサイズ及び泡層のサイズを低下させるのにかかる時間が減少し、泡層の表面に閉じ込められた疎水性アミノ酸が大幅に減少した。
【０４９１】
レシチン（Ａｌｃｏｌｅｃ　４０Ｐ）が種々の容積の水性懸濁液中における１回用量の例示的乾燥ブレンド調製物１のアミノ酸実体の分散を亢進させる能力を調べた（図１Ｅ）。１回用量の例示的乾燥ブレンド調製物１を６０ｍｇのレシチン（Ａｌｃｏｌｅｃ　４０Ｐ）と混合し、次に２、１、０．５又は０．３３オンスの水に加えた。３０秒間振盪した直後、振盪から６分間静置した後、再懸濁から５分間静置した後に、分散を目視で評価した。図１Ｅに示されるとおり、例示的乾燥ブレンド調製物１を湿潤剤と共に１オンスよりも低容積で構成すると、湿潤剤を含有しない懸濁液と比べて分散の改善にもつながった（例えば、泡立ちが減少し、泡に閉じ込められた疎水性アミノ酸の量が減少した）。投与を再現するため、例示的乾燥ブレンド調製物１と６０ｍｇのレシチン（Ａｌｃｏｌｅｃ　４０Ｐ）とを含む１オンスの水性懸濁液又は湿潤剤を含まない例示的乾燥ブレンド調製物１の１及び２オンスの水性懸濁液をデカントし、チューブの内側に残った分散していない材料の量をアミノ酸実体（例えば、活性部分）の分散効率及び送達の尺度として用いた。チ

ューブの内側に残る分散していない材料が少ないほど、分散が良好であり、ひいては仮想上の対象に送達される乾燥ブレンド調製物の用量が多くなる。図１Ｆに示されるとおり、レシチン（Ａｌｃｏｌｅｃ　４０Ｐ）を湿潤剤として含む水性懸濁液は、湿潤剤がない対照と比較して、分散が大幅に改善された。これは、デカント後にチューブの側面に付いた分散していない材料がほとんどないことから明らかである。

【０４９２】

これらのデータは、湿潤剤、例えばレシチン（Ａｌｃｏｌｅｃ　４０Ｐ）、ポロキサマー３３１、及びレシチン（Ｌｉｐｏｉｄ　２０Ｓ）が例示的乾燥ブレンド調製物１の水性懸濁液中のアミノ酸実体の分散を改善し、及びこれが、かかる水性懸濁液に含めたとき、疎水性アミノ酸実体の分散の改善、ひいては対象への用量送達の改善を可能にし得ることを示している。

【０４９３】

【表２０】

表 18. 分散の改善に関して調べた、異なる湿潤剤(レシチン(Alcolec 40P)、ポロキサマー331、及びレシチン(Lipoid 20S))を含む例示的な乾燥ブレンド調製物 1 の成分

対照 (湿潤剤なし)		レシチン (Alcolec 40P)		ポロキサマー331		レシチン (Lipoid 20S)	
材料	g/用量	材料	g/用量	材料	g/用量	材料	g/用量
L-ロイシン	0.889	L-ロイシン	0.889	L-ロイシン	0.889	L-ロイシン	0.889
L-イソロイシン	0.444	L-イソロイシン	0.444	L-イソロイシン	0.444	L-イソロイシン	0.444
L-バリン	0.889	L-バリン	0.889	L-バリン	0.889	L-バリン	0.889
L-リジン 酢酸塩	0.470	L-リジン 酢酸塩	0.470	L-リジン 酢酸塩	0.470	L-リジン HCl	0.416
L-ヒスチジン	0.333	L-ヒスチジン	0.333	L-ヒスチジン	0.333	L-ヒスチジン	0.333
L-トレオニン	0.333	L-トレオニン	0.333	L-トレオニン	0.333	L-トレオニン	0.333
L-オルニチン L アスパラギン酸	1.667	L-オルニチン L アスパラギン酸	1.667	L-オルニチン L アスパラギン酸	1.667	L-オルニチン L アスパラギン酸	1.667
クエン酸	0.600	クエン酸	0.600	クエン酸	0.600	クエン酸	0.200
スクラロース 粉末	0.016	スクラロース 粉末	0.016	スクラロース 粉末	0.016	スクラロース 粉末	0.008
キサンタンガム (Tic Gum)	0.080	キサンタンガム (Tic Gum)	0.080	キサンタンガム (Tic Gum)	0.080	キサンタンガム (Xanatural 180)	0.080
オレンジ フレーバー	0.160	**レシチン (Alcolec 40P)**	**0.060**	**ポロキサマー 331**	**0.100**	**レシチン (Lipoid 20S)**	**0, 0.010, 0.020, 0.040, 又は 0.060**
カスタード フレーバー	0.020	オレンジ フレーバー	0.160	オレンジ フレーバー	0.160		
FD&C 黄色 6 号	0.0016	カスタード フレーバー	0.020	カスタード フレーバー	0.020	オレンジ フレーバー	0.060
		FD&C 黄色 6 号	0.0016	FD&C 黄色 6 号	0.0016	FD&C 黄色 6 号	0.0016
合計用量質量	5.9026	**合計用量質量**	5.9626	**合計用量質量**	6.0026	**合計用量質量**	5.3206 5.3306 5.3406 5.3606 5.3806

【０４９４】

実施例２．例示的乾燥ブレンド調製物２の水性懸濁液中における湿潤剤の試験

本実施例は、湿潤剤が疎水性アミノ酸の分散、例えば、懸濁均一性及び／又は泡立ちを改善するかどうかを決定する、様々な湿潤剤を使用した例示的乾燥ブレンド調製物２（活性部分を含む）を含む水性懸濁液中のアミノ酸実体の分散の評価について記載する。第一に、湿潤剤レシチン（Ａｌｃｏｌｅｃ　４０Ｐ）有り又は無し（対照）で、表１９（列１及び２）に掲載されるアミノ酸実体及び追加の成分を混合して１回用量の例示的乾燥ブレンド調製物２にした。次に１回用量を漸増容積の水に加えて、水性懸濁液を形成した。調

査した容積は、０．５オンス、１オンス、２オンス、及び４オンスであった。水性懸濁液を少なくとも３０秒間にわたって絶え間なく振盪した。図２Ａ及び図２Ｂを見ると分かるとおり、３０秒間の振盪直後及び振盪後６分間静置した後（対照、湿潤剤なし）又は再懸濁後５分間静置した後（湿潤剤有りの実験条件）に比較のため懸濁液の写真を撮り、種々の容積の水性懸濁液が懸濁均一性の基準を達成したかどうか及び／又は泡立ち（泡の層）が解消された程度を目視で視覚的に決定した。調査した全ての容積で、図２Ａに示されるとおりの追加の湿潤剤を含有しない対照水性懸濁液は均一混合を示さなかったとともに、泡の形成にもつながり、１用量１及び０．５オンスの水性懸濁液について、多量の疎水性アミノ酸が泡層に閉じ込められた。しかしながら、６０ｍｇの湿潤剤レシチン（Ａｌｃｏｌｅｃ　４０Ｐ）を加えると、例えば、より薄い泡層及びより速い泡層の減少に見られるとおり、試験した全ての容積で、０．５オンス／用量という低容積であっても、アミノ酸実体分散が大幅に亢進した（図２Ｂ）。

【０４９５】

漸増濃度の湿潤剤レシチン（Ａｌｃｏｌｅｃ　４０Ｐ）が、例示的乾燥ブレンド調製物２を含む懸濁液中のアミノ酸実体の分散を増加させる能力もまた調べた。試験した濃度は、２０ｍｇから１００ｍｇまでの範囲で２０ｍｇ間隔であった（以下の表１９、第３列に掲載する）。水性懸濁液を少なくとも３０秒間振盪して混合した。図２Ｃに示されるとおり、初期３０秒間の振盪直後（左上）、初期振盪から５分後（左下）、再懸濁直後（右上）、及び再懸濁に続いて５分間静置した後（右下）に各水性懸濁液の写真を撮った。２０ｍｇより多い湿潤剤、レシチン（Ａｌｃｏｌｅｃ　４０Ｐ）を加えると、例えば、より薄い泡層及びより速い泡層の減少に見られるとおり、アミノ酸実体分散に顕著な改善があった（図２Ｃ）。

【０４９６】

これらのデータは、２０ｍｇを上回る様々な濃度の湿潤剤、例えばレシチン（Ａｌｃｏｌｅｃ　４０Ｐ）が、０．５オンス／用量という低容積中で例示的乾燥ブレンド調製物２の水性懸濁液中のアミノ酸実体の分散を改善し、及びかかる水性懸濁液中に含めたとき、疎水性アミノ酸実体の分散の改善を可能にし得ることを示している。

【０４９７】

【表２１】

表 19. 分散の改善に関して調べた、湿潤剤レシチン(Alcolec 40P)を含む又は含まない例示的な乾燥ブレンド調製物 2 の成分

対照 (湿潤剤なし)		レシチン(Alcolec 40P), 0.06g		レシチン(Alcolec 40P)滴定	
材料	**g/用量**	**材料**	**g/用量**	**材料**	**g/用量**
L-ロイシン	1.000	L-ロイシン	1.000	L-ロイシン	1.000
L-イソロイシン	0.500	L-イソロイシン	0.500	L-イソロイシン	0.500
L-アルギニン HCL	1.612	L-アルギニン HCL	1.612	L-アルギニン HCL	1.612
L-グルタミン	0.667	L-グルタミン	0.667	L-グルタミン	0.667
L-セリン	2.500	L-セリン	2.500	L-セリン	2.500
L-カルニチン	0.333	L-カルニチン	0.333	L-カルニチン	0.333
N-アセチルシステイン	0.433	N-アセチルシステイン	0.433	N-アセチルシステイン	0.433
クエン酸	0.197	クエン酸	0.200	クエン酸	0.197
スクラロース粉末	0.016	スクラロース粉末	0.016	スクラロース粉末	0.016
キサンタンガム (Tic Gum)	0.079	キサンタンガム (Tic Gum)	0.079	キサンタンガム (Tic Gum)	0.079
オレンジフレーバー	0.079	**レシチン (Alcolec 40P)**	**0.060**	**レシチン (Alcolec 40P)**	**0.020, 0.040, 0.060, 0.080, 又は 0.100**
カスタードフレーバー	0.012	オレンジフレーバー	0.079	オレンジフレーバー	0.079
FD&C 黄色 6 号	0.0079	カスタードフレーバー	0.012	カスタードフレーバー	0.012
		FD&C 黄色 6 号	0.0079	FD&C 黄色 6 号	0.0079
合計用量質量	7.436	**合計用量質量**	7.495	**合計用量質量**	7.456 7.476 7.496 7.516 7.536

【０４９８】

実施例３．例示的乾燥ブレンド調製物３の水性懸濁液中における湿潤剤の試験

本実施例は、湿潤剤が疎水性アミノ酸の分散、例えば、懸濁均一性及び／又は泡立ちを改善するかどうかを決定する、様々な湿潤剤を使用した例示的乾燥ブレンド調製物３（活性部分を含む）を含む水性懸濁液中のアミノ酸実体の分散の評価について記載する。第一に、１回用量の乾燥ブレンド調製物３について、表２０（列１及び２）に掲載されるアミノ酸実体及び追加の成分を混合した。対照用量は、湿潤剤なしに水に構成して水性懸濁液を作成し、一方、試験用量の乾燥ブレンド調製物は、乾燥ブレンド調製物に含まれるレシチン（Ａｌｃｏｌｅｃ　４０Ｐ）か、又は水性懸濁液の構成に使用される水に含まれるポロキサマー３３１かのいずれかを有した。水性懸濁液を絶え間なく３０秒間振盪した。図３Ａに示されるとおり、構成直後、構成から５分間静置した後、再懸濁に続いて５分間静置した後、及び構成後１時間静置した後に懸濁液の写真を撮ることにより、水性懸濁液が懸濁均一性の基準を達成したかどうか及び／又は泡立ち（泡の層）が解消された程度を目視で視覚的に決定した。例えば、前出の実験（図３Ａ）と比較してより薄い泡層及びより速い泡層の減少に見られるとおり、湿潤剤ポロキサマー３３１又はレシチン（Ａｌｃｏｌｅｃ　４０Ｐ）によってアミノ酸実体分散が大幅に亢進した。

【０４９９】

例示的乾燥ブレンド調製物３と組み合わせて６０ｍｇのレシチン４０（Ａｌｃｏｌｅｃ４０Ｐ）を湿潤剤として使用することについて、乾燥ブレンド調製物の１用量当たり０．５、２／３、１、及び２オンスの水の範囲の様々な懸濁液容積で調べた。懸濁液の容積が増加するにつれ、より薄い泡層及びより速い泡層の減少に見られるとおり、湿潤剤レシチンを含む水性懸濁液のアミノ酸実体の分散が増加し、これは、構成直後及びまた再懸濁に

続いて５分間静置した後にも観察された（図３Ｂ）。

【０５００】

以下の表２０（列３及び４）に要約するとおり、滴定実験もまた実施して、レシチン（Ａｌｃｏｌｅｃ　４０Ｐ）（ＬＥＣ）又はポロキサマー３３１（Ｐ３３１）から選択される湿潤剤について、例示的乾燥ブレンド調製物３を含む水性懸濁液中のアミノ酸分散（例えば、懸濁均一性及び／又は泡立ち）を改善するのに最適な量を決定した。懸濁液の均一性及び溶解度を、３０秒間の振盪直後、５分間静置した後、再懸濁後及び再懸濁から５分間静置した後に調べた。レシチン（Ａｌｃｏｌｅｃ　４０Ｐ）（図３Ｃ）又はポロキサマー３３１（Ｐ３３１）（図３Ｄ）の両方が、より薄い泡層及びより速い泡層の減少からも明らかなとおり、試験した全ての濃度で水性懸濁液中のアミノ酸実体の分散に劇的な効果を及ぼしたことから、低用量の各化合物が十分であり得ることが指摘される。

【０５０１】

【表２２】

表 20. 分散の改善に関して様々な濃度で調べた、異なる湿潤剤レシチン(Alcolec 40P) (LEC) 又はポロキサマー331 (P331)を含む例示的な乾燥ブレンド調製物 3 の成分

ポロキサマー331		レシチン(Alcolec 40P)		滴定用ポロキサマー331		滴定用レシチン(Alcolec 40P)	
材料	**g/用量**	**材料**	**g/用量**	**材料**	**g/用量**	**材料**	**g/用量**
L-アルギニン HCl	2.116	L-アルギニン HCl	2.116	L-アルギニン HCl	2.116	L-アルギニン HCl	2.116
L-シトルリン	1.125	L-シトルリン	1.125	L-シトルリン	1.125	L-シトルリン	1.125
N-アセチルシステイン	0.325	N-アセチルシステイン	0.325	N-アセチルシステイン	0.325	N-アセチルシステイン	0.325
L-ロイシン	0.750	L-ロイシン	0.750	L-ロイシン	0.750	L-ロイシン	0.750
L-ヒスチジン	0.375	L-ヒスチジン	0.375	L-ヒスチジン	0.375	L-ヒスチジン	0.375
L-リジン HCl	0.467	L-リジン HCl	0.467	L-リジン HCl	0.467	L-リジン HCl	0.467
L-バリン	0.375	L-バリン	0.375	L-バリン	0.375	L-バリン	0.375
L-セリン	0.937	L-セリン	0.937	L-セリン	0.937	L-セリン	0.937
L-グルタミン	1.875	L-グルタミン	1.875	L-グルタミン	1.875	L-グルタミン	1.875
レボカルニチン	0.250	レボカルニチン	0.250	レボカルニチン	0.250	レボカルニチン	0.250
クエン酸	0.100	クエン酸	0.100	クエン酸	0.100	クエン酸	0.100
キサンタンガム (Tic Gum)	0.080	キサンタンガム (Tic Gum)	0.080	キサンタンガム (Tic Gum)	0.080	キサンタンガム (Tic Gum)	0.080
スクラロース	0.015	スクラロース	0.016	スクラロース	0.015	スクラロース	0.015
ポロキサマー331	**0.100**	**レシチン (Alcolec 40P)**	**0.060**	**ポロキサマー331**	**0.050, 0.100, 0.200**	**レシチン (Alcolec 40P)**	**0.040, 0.060, 0.070, 0.080, 0.100**
オレンジフレーバー	0.100	オレンジフレーバー	0.075	オレンジフレーバー	0.100	オレンジフレーバー	0.100
カスタードフレーバー	0.025	カスタードフレーバー	0.025	カスタードフレーバー	0.025	カスタードフレーバー	0.025
FD&C 黄色 6 号	0.0015	FD&C 黄色 6 号	0.0015	FD&C 黄色 6 号	0.0015	FD&C 黄色 6 号	0.0015
合計用量質量	9.017	**合計用量質量**	8.953	**合計用量質量**	8.967 9.017 10.017	**合計用量質量**	8.957 8.977 8.987 8.997 9.017

【０５０２】

この例では、漸増濃度の湿潤剤、レシチン（Ｌｉｐｏｉｄ　２０Ｓ）、別名Ｌｉｐｏｉｄ　Ｓ２０がある場合の例示的乾燥ブレンド調製物３を調べた。アミノ酸実体及び湿潤剤

を表２１に掲載されるとおり組み合わせて１回用量の組成物を形成し、次にそれを１オンスの水に加えて水性懸濁液を作成した。水性懸濁液は、少なくとも３０秒間にわたって絶え間なく振盪した。水性懸濁液が懸濁均一性の基準を達成したかどうか及び／又は泡立ち（泡の層）が解消した程度を目視で視覚的に決定するため、３０秒間振盪した後（左上）、初期振盪から５分間静置した後（左下）、再懸濁直後（右上）及び再懸濁から５分間静置した後（右下）に水性懸濁液の写真を撮った。図３Ｅに示されるとおり、例示的乾燥ブレンド調製物３のアミノ酸の分散の改善には、例えばより薄い泡層及びより速い泡層の減少に見られるとおり、６０ｍｇのレシチン（Ｌｉｐｏｉｄ　２０Ｓ）が十分であった。

【０５０３】

これらのデータは、様々な濃度の湿潤剤、例えばレシチン（Ａｌｃｏｌｅｃ　４０Ｐ）、ポロキサマー３３１（Ｐ３３１）、又はレシチン（Ｌｉｐｏｉｄ　２０Ｓ）が例示的乾燥ブレンド調製物３の水性懸濁液中のアミノ酸実体の分散を改善し、及びこれが、かかる水性懸濁液に含めたとき、疎水性アミノ酸実体の分散の改善を可能にし得ることを示している。

【０５０４】

【表２３】

表 21. 分散の改善に関して調べた、漸増量の湿潤剤レシチン(Lipoid 20S)を含む例示的な乾燥ブレンド調製物 3 の成分

滴定用レシチン(Lipoid 20S)	
材料	**g/用量**
L-アルギニン HCl	2.116
L-シトルリン	1.125
N-アセチルシステイン	0.325
L-ロイシン	0.750
L-ヒスチジン	0.375
L-リジン HCl	0.467
L-バリン	0.375
L-セリン	0.937
L-グルタミン	1.875
レボカルニチン	0.250
クエン酸	0.100
キサンタンガム(Tic Gum)	0.080
スクラロース	0.015
レシチン(Lipoid 20S)	**0.060, 0.100, 0.125, 0.150**
オレンジフレーバー	0.100
カスタードフレーバー	0.025
FD&C 黄色 6 号	0.0015
合計用量質量	8.917

【０５０５】

実施例４．活性部分と湿潤剤とを含む例示的乾燥ブレンド調製物を含む水性懸濁液中のアミノ酸の分散を測定する

本実施例は、湿潤剤を含まない対照懸濁液と比較して、湿潤剤を加えると疎水性アミノ酸実体の分散の亢進につながるかどうかを決定するための、湿潤剤がある又はない場合の水性懸濁液中の様々な例示的乾燥ブレンド調製物のアミノ酸の分散を測定する方法につい

て記載する。これは、アミノ酸実体と任意の他の追加成分（対照用量には湿潤剤なし）とを含む乾燥ブレンド調製物を提供し、及び試験乾燥ブレンド調製物にレシチン（例えば、Ａｌｃｏｌｅｃ　４０Ｐ又はＬｉｐｏｉｄ　２０Ｓ）を含めるか、又は例えば乾燥ブレンド調製物の構成に使用される水中に、ポロキサマー（例えば、ポロキサマー３３１）を含めるかのいずれかとし、及び乾燥ブレンド調製物を水中に構成して水性懸濁液を形成することによって実施される。混合前、懸濁液から少量の試料を隔離する。懸濁液を混合するために実施される溶液の３０秒間の振盪後に、１つ以上（例えば、少なくとも６つ又はそれ以上）の試料（例えば、懸濁液中の１つ以上の異なる範囲から取ったもの）を時間間隔を置いて取る。これらの時間間隔は、初期振盪後、振盪から５分間静置した後、再懸濁から５分間静置した後、及び振盪及び再懸濁に続いて１時間静置した後のうちの１つ以上を含み得る。試料は、ＬＣＭＳ又はＯＰＡ有り又は無しのＨＰＬＣによって試験して、これらの時点及び／又は懸濁液の範囲における懸濁液中のアミノ酸の濃度を決定する。ｉ）懸濁液の混合前に取った試料からの値、又はｉｉ）懸濁液の異なる範囲から取った試料からの値の一方又は両方と値を比較することにより、例示的な調製物のアミノ酸実体が水性懸濁液中に上手く均一に分散したかどうか、及びそれが、湿潤剤を含まない対照懸濁液と比較して、湿潤剤を含む懸濁液中で亢進するかどうかを決定する。

【０５０６】

実施例５．Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）と二酸化ケイ素（SiO_2）とのブレンド

本実施例は、Ｎ－アセチルシステイン（ＮＡＣ）粒子を二酸化ケイ素（SiO_2）と接触させて、ＮＡＣとSiO_2とを含む混合物（例えば、前処理されたＮＡＣ）を形成することについて記載する。全質量の９３．５％のＮＡＣ（Ｓｐｅｃｔｒｕｍ、ＡＣ１２６）及び全質量の６．５％のSiO_2（Ａｅｒｏｓｉｌ　３００　Ｐｈａｒｍａ、Ｅｖｏｎｉｋ）をガラスジャー内に組み合わせた。図４Ａに示されるとおり、混合前にこの混合物の写真を撮った。次に、内容物をブレンド条件、例えば振盪に供することによってジャーを混合し、３０秒間、５分間、及び１０分間の振盪後に写真を撮った（図４Ａ）。１０分間振盪した後の混合物の光学顕微鏡法により、SiO_2がＮＡＣ粒子をコーティングしているように見えることが確認された（図４Ｂ）。

【０５０７】

実施例６．SiO_2がある又はない場合のアミノ酸（例えば、活性部分）を含む例示的な組成物の安定性

本実施例は、SiO_2によるＮＡＣの前処理（実施例５にあるとおり）がある又はない場合のＮＡＣとアセチルアクセプターとを含むアミノ酸実体（例えば、活性部分）を含む例示的組成物の時間の経過に伴う物理的及び化学的安定性について記載する。例示的アミノ酸調製物は、アルギニンアミノ酸実体（Ｌ－アルギニンＨＣＬ（ＡＲＧ－ＨＣｌ））、シトルリンアミノ酸実体（Ｌ－シトルリン（ＣＩＴ））、グルタミンアミノ酸実体（Ｌ－グルタミン（ＧＬＮ））、ヒスチジンアミノ酸実体（Ｌ－ヒスチジン（ＨＩＳ））、ロイシンアミノ酸実体（Ｌ－ロイシン（Ｌｅｕ））、リジンアミノ酸実体（Ｌ－リジンＨＣｌ（ＬＹＳ－ＨＣｌ））、セリンアミノ酸実体（Ｌ－セリン（ＳＥＲ））、バリンアミノ酸実体（Ｌ－バリン（Ｖａｌ））、ＮＡＣアミノ酸実体（ＮＡＣ）、及びカルニチンアミノ酸実体（レボカルニチン（ＣＡＲ））を含んだ。全ての成分をＶ型ブレンダーで一緒にブレンドし、次に手作業でフォイルパックに包装し、密封した。組成物にSiO_2が含まれる場合、初めに粉末のＮＡＣ成分をSiO_2と混合してから、例示的組成物の追加のアミノ酸を加えた。次に、以下の表２２及び表２３に要約するとおりの種々の温度及び相対湿度でパッケージを１ヵ月間貯蔵した。ＬＣＭＳ、及びｏ－フタルアルデヒド（ｏ－ｐｈｔｈａｌａｄｅｈｙｄｅ）有り及び無しのＨＰＬＣ（ＨＰＬＣ－ＯＰＡ）を用いて、時間０及び１ヵ月間の貯蔵後の例示的アミノ酸調製物のアミノ酸レベルを決定した。時間及び温度に伴う安定性の尺度として、各アミノ酸実体の初期量に対するパーセントを計算した。９０～１１０％の貯蔵後のパーセンテージを適合判定基準と見なした。ＬＣＭＳもまた用いて、時間の経過に伴うアセチル－Ｌ－カルニチン（ＡＬＣＡＲ）及びシステイン産生を測定した。これらのアッセイの結果は、アセチル－Ｌ－カルニチンの場合にはＬ－Ｃａｒ

の％重量（ｗ）／重量（ｗ）及びシステインの場合にはＮＡＣの％ｗ／ｗとして報告する。SiO_2を含む例示的アミノ酸調製物について、これらの値を表２３及び表２４に要約し、SiO_2を含まないものについて表２３及び表２５に要約する。SiO_2処理したＮＡＣを含む調製物中のＮＡＣのレベルは、１ヵ月間の貯蔵後に、未処理ＮＡＣを含む調製物中のレベルよりも高くなる。これらの結果から、SiO_2がＮＡＣを安定化させたことにより、例えばＮＡＣの脱アセチル化が減少したため、分解が減少したことが示唆された。加えて、調製物に含まれる他のアミノ酸成分の安定性に対し、SiO_2を加えたことによって負の影響が及ぶことは認められなかった。

【０５０８】

【表２４】

表22. SiO_2がある場合のアミノ酸(例えば活性部分)を含む例示的な調製物の安定性

時点/ 含有量 アッセイ	HPLC-OPA 開始時の量(mg/用量)に対する%								HPLC	LCMS
	ARG-HCL	CIT	GLN	HIS	LEU	LYS-HCL	SER	VAL	NAC	カルニチン
時点 0 (開始時)	108.6	111	118	95.7	106.8	99	122.6	97.4	94.1	103.3
25°C/60% RH- 1 ヵ月	107.0	100.4	115.1	93.3	97	102.7	118.8	96.5	100.5	120.2
40°C/75% RH- 1 ヵ月	102.4	105.9	125.1	95.4	98.9	91.5	109.9	93.2	95.6	117.9
60°C/75% RH- 1 ヵ月	100.1	106.6	124.3	96.9	102.5	95.7	112.8	98.5	83.7	98.2

【０５０９】

【表２５】

表23. SiO_2がない場合のアミノ酸(例えば活性部分)を含む例示的な調製物の安定性

時点/ 含有量 アッセイ	HPLC-OPA								HPLC	LCMS
	ARG-HCL	CIT	GLN	HIS	LEU	LYS-HCL	SER	VAL	NAC	カルニチン
時点 0 (開始時)	107.2	97.6	113.3	94.4	104.5	93.6	108.1	107.3	88.8	111.7
25°C/60% RH- 1 ヵ月	106.2	104.0	106.3	96.8	103.5	98.0	100.6	99.3	95.3	118.8
40°C/75% RH- 1 ヵ月	107.9	106.9	108.7	97.0	102.9	92.6	105.7	86.9	92.7	105.5
60°C/75% RH- 1 ヵ月	109.3	106.7	108.4	99.5	104.4	94.7	105.7	92.0	79.2	108.0

【０５１０】

【表２６】

表 24. SiO_2がある場合のアミノ酸(例えば活性部分)を含む例示的な調製物に関する様々な貯蔵条件で１ヵ月間貯蔵した後の NAC 及び CAR HPLC 及び LCMS 値によって測定したときの安定性

条件	試料	NAC HPLC	CAR LCMS	ALCAR LCMS	NAC LCMS	システイン LCMS
25°C/60% RH	例示的な調製物 + SiO_2, t1 6	98.9%	**101.58%**	**0.0015%**	95.61%	N/F
	例示的な調製物 + SiO_2, t1 7	102%	**138.77%**	**0.0014%**	98.82%	N/F
40°C/75% RH	例示的な調製物 + SiO_2, t1 30	95.2%	**119.37%**	**0.0025%**	91.54%	N/F
	例示的な調製物 + SiO_2, t1 31	96.0%	**116.45%**	**0.0029%**	107.56%	N/F
60°C/75% RH	例示的な調製物 + SiO_2, t1 32	83.5%	**90.15%**	**0.0648%**	88.92%	0.4021%
	例示的な調製物 + SiO_2, t1 34	83.9%	**106.17%**	**0.0684%**	91.56%	0.3088%

【０５１１】

【表２７】

表 25. SiO_2がない場合のアミノ酸(例えば活性部分)を含む例示的な調製物に関する様々な貯蔵条件で１ヵ月間貯蔵した後の NAC 及び CAR HPLC 及び LCMS 値によって測定したときの安定性

条件	試料	NAC HPLC	CAR LCMS	ALCAR LCMS	NAC LCMS	システイン LCMS
25°C/60% RH	例示的な調製物, t1 6	97.56%	**116.69%**	**0.0002%**	**91.53%**	N/F
	例示的な調製物, t1 7	93.14%	**120.98%**	**0.0002%**	**84.70%**	N/F
40°C/75% RH	例示的な調製物, t1 20	89.34%	**104.02%**	**0.0033%**	**84.15%**	N/F
	例示的な調製物, t1 21	95.97%	**106.91%**	**0.0027%**	**92.28%**	N/F
60°C/75% RH	例示的な調製物, t1 32	76.60%	**106.80%**	**0.0659%**	**76.41%**	N/F
	例示的な調製物, t1 34	78.75%	109.21%	0.0625%	73.18%	N/F

【０５１２】

本発明は、特に、好ましい実施形態及び様々な代替の実施形態を参照して示し、説明してきたが、当業者であれば、その精神及び範囲から逸脱することなく、形態及び詳細の様々な変更を行うことができることを理解されよう。

【０５１３】

本明細書の本文中に引用されているすべての参考文献、発行された特許、及び特許出願は、あらゆる目的のために参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【図面】

【図１Ａ】

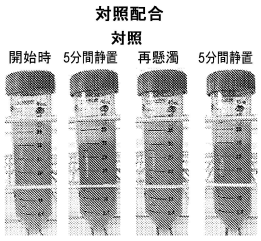


図 1A

【図１Ｂ】

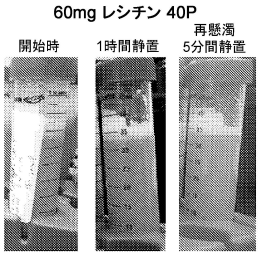


図 1B

【図１Ｃ】

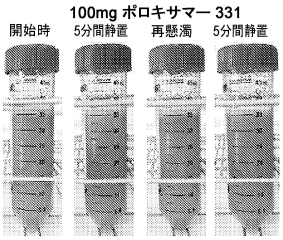


図 1C

【図１Ｄ】

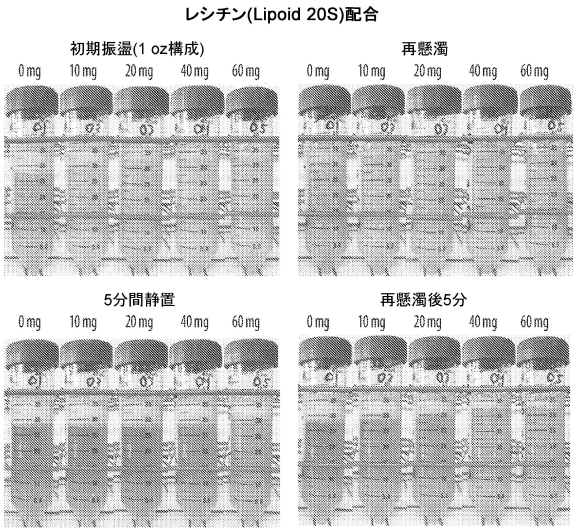


図 1D

【図１Ｅ】

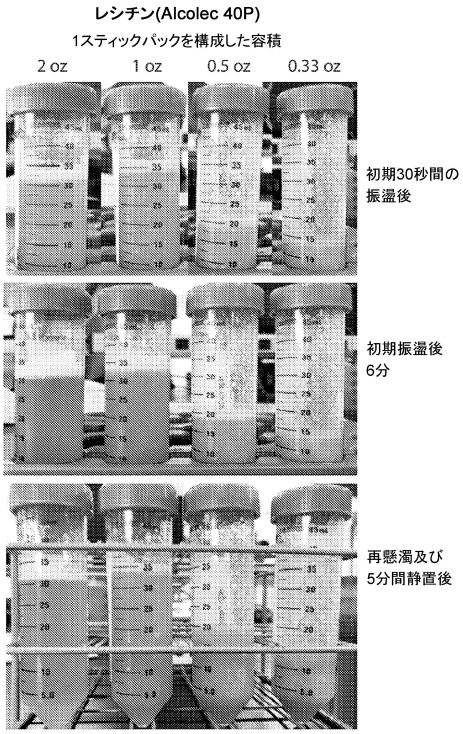


図 1E

【図１Ｆ】

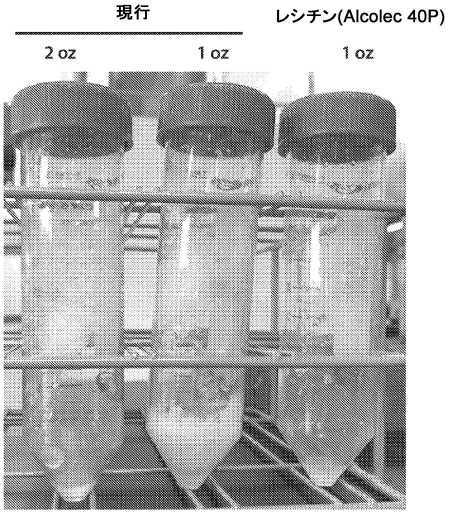


図 1F

【図２Ａ】

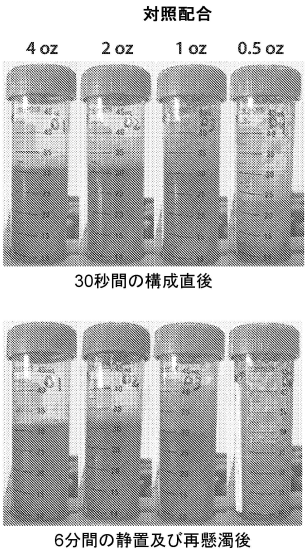


図 2A

【図２Ｂ】

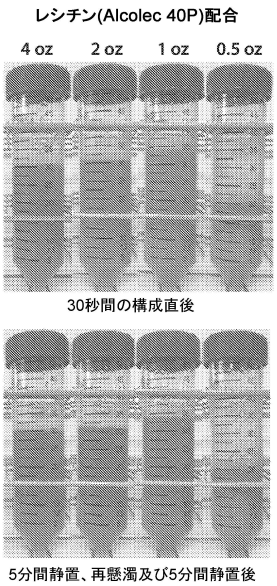


図 2B

【図２Ｃ】

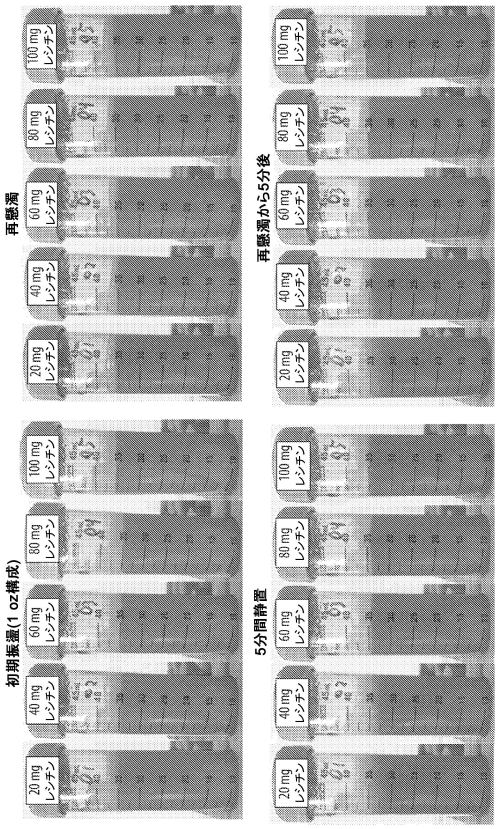


図 2C

【図３Ａ】

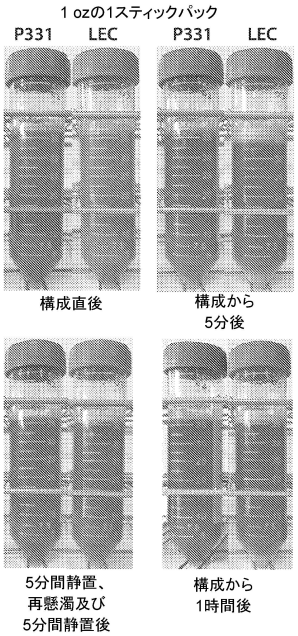


図 3A

【図３Ｂ】

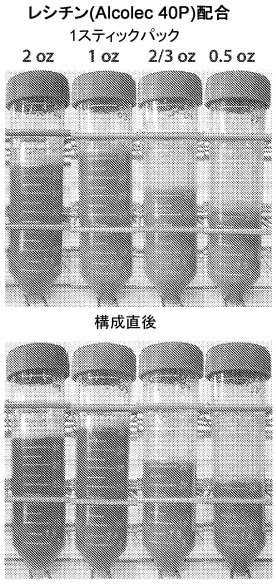


図 3B

【図３Ｃ】

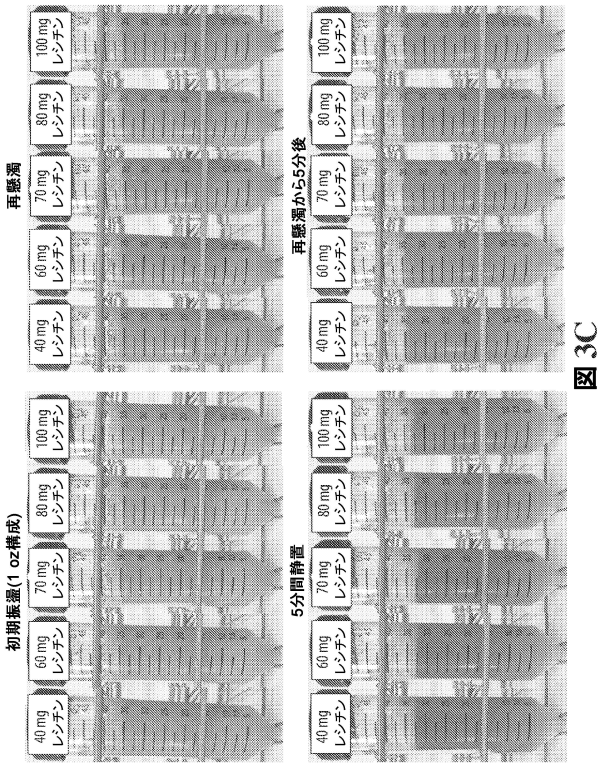


図 3C

【図３Ｄ】

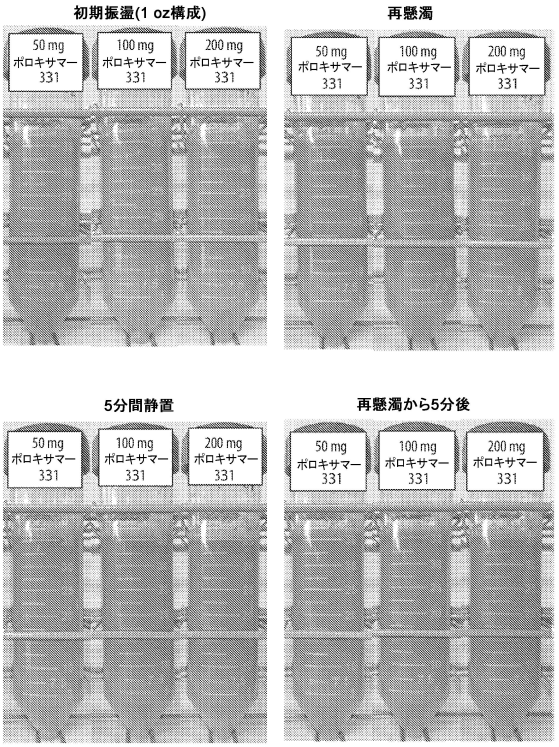


図 3D

【図３Ｅ】

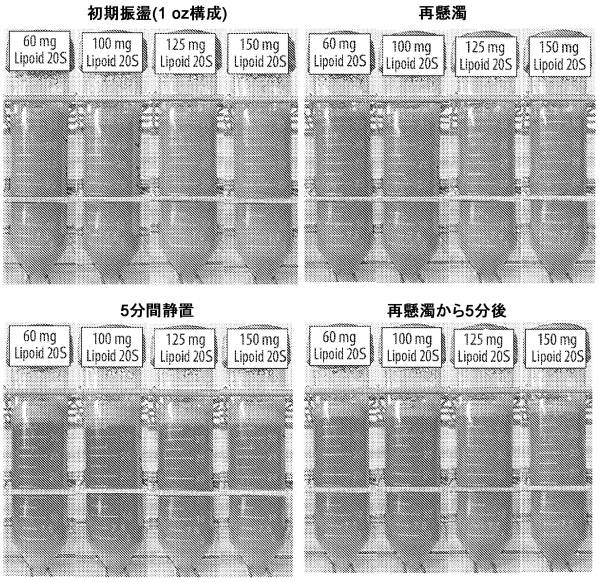


図 3E

【図４Ａ】

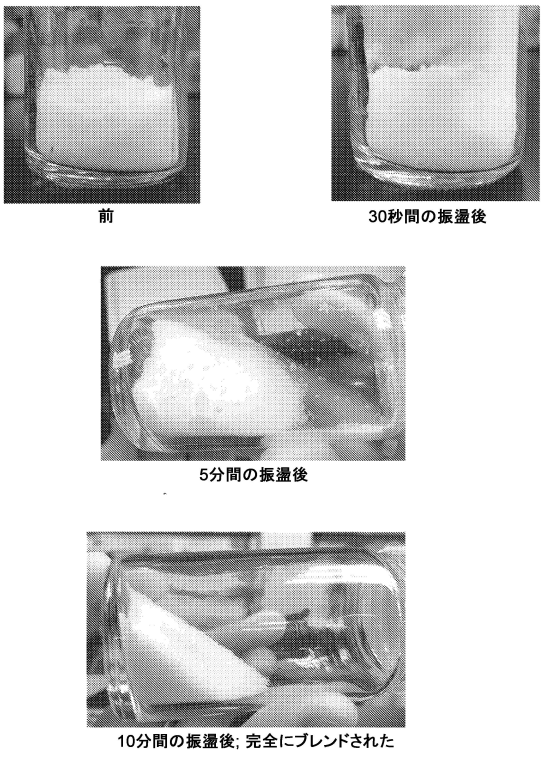


図 4A

【図４Ｂ】



図 4B

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/055068

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A23L33/175 A23J3/00 A23J7/00 A23P10/35
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A23L A23P A23J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2008/130220 A1 (NUTRICIA NV [NL]; HOTRUM NATALIE ELIZABETH [NL] ET AL.) 30 October 2008 (2008-10-30) examples 1-3 claims 1-11 page 1	1-6, 13-24, 40-42 7-9

X	DATABASE GNPD [Online] MINTEL; 9 October 2019 (2019-10-09), anonymous: "Orange Flavoured BCAA Mega Strong Powder", XP055758999, Database accession no. 6934889 abstract list of ingredients	1-4,6, 13,14, 16-18, 40-42

	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 December 2020	04/03/2021

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	de La Tour, Camille

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2020/055068

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-9, 13-47(all partially)

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/055068

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE GNPD [Online] MINTEL; 27 January 2016 (2016-01-27), anonymous: "5% Hypertonic Saline Solution Spray", XP055758992, Database accession no. 3761069 abstract list of ingredients -----	1-9, 13-47
Y	Anonymous: "Alcolec 40P", , 17 June 2019 (2019-06-17), XP055758991, Retrieved from the Internet: URL:https://web.archive.org/web/20190617023236if_/http://www.americanlecithin.com/TDS/TDS_ALCOLEC_40P.PDF [retrieved on 2020-12-10] the whole document -----	7-9
X	DATABASE GNPD [Online] MINTEL; 8 July 2019 (2019-07-08), anonymous: "Orange Flavoured Post-Workout Beverage", XP055758994, Database accession no. 6692355 abstract list of ingredients -----	2,6, 16-18, 40-42
X	"All-In-One Nutrient Formula Dietary Supplement", GNPD, MINTEL, 1 September 2011 (2011-09-01), XP002788737, abstract list of ingredients -----	2,6,13, 14, 16-18, 40-47
X	US 5 719 134 A (SCHMIDL MARY K [US] ET AL) 17 February 1998 (1998-02-17) abstract examples Sample A, Sample B -----	1-4,6, 13,14, 16-20, 23,24, 34-37, 40-42
X	DATABASE GNPD [Online] MINTEL; 2 October 2019 (2019-10-02), anonymous: "Sage 2 Follow-On Formula", XP055759224, Database accession no. 6902949 abstract list of ingredients -----	1-4,6, 13,14, 16-18, 25,27, 28,40-42
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/055068

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HONG CHI RAC ET AL: "Influence of lysolecithin and Tween 80 on the colloidal stability of branched chain amino acids in a nanosuspension system", FOOD CHEMISTRY, ELSEVIER LTD, NL, vol. 221, 24 November 2016 (2016-11-24), pages 606-612, XP029844850, ISSN: 0308-8146, DOI: 10.1016/J.FOODCHEM.2016.11.131 the whole document -----	1-9, 13-47
A	HONG CHI RAC ET AL: "Nanosuspended branched chain amino acids: the influence of stabilizers on their solubility and colloidal stability", FOOD SCIENCE AND BIOTECHNOLOGY, THE KOREA SOC. OF FOOD SCIENCE AND TECHNOLOGY, HEIDELBERG, vol. 26, no. 3, 29 May 2017 (2017-05-29), pages 573-579, XP036272489, ISSN: 1226-7708, DOI: 10.1007/S10068-017-0100-8 [retrieved on 2017-05-29] the whole document -----	1-9, 13-47

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2020/055068

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008130220 A1	30-10-2008	BR PI0810239 A2	04-08-2015
		CN 101662947 A	03-03-2010
		DK 2136649 T3	15-11-2010
		EP 2136649 A2	30-12-2009
		ES 2351780 T3	10-02-2011
		JP 5367695 B2	11-12-2013
		JP 2010524463 A	22-07-2010
		US 2010129461 A1	27-05-2010
		US 2014099344 A1	10-04-2014
		WO 2008130220 A1	30-10-2008
		WO 2008130236 A2	30-10-2008
US 5719134 A	17-02-1998	AT 161397 T	15-01-1998
		CA 2158635 A1	22-03-1996
		DE 69501306 T2	18-06-1998
		EP 0705542 A1	10-04-1996
		ES 2111384 T3	01-03-1998
		GR 3026072 T3	29-05-1998
		HK 1005768 A1	22-01-1999
		SI 0705542 T1	30-04-1998
		TW 410160 B	01-11-2000
		US 5719133 A	17-02-1998
		US 5719134 A	17-02-1998

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

International Application No. PCT/ US2020/ 055068

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-9, 13-47(all partially)

- A method of manufacturing, making, or formulating an aqueous suspension, the method comprising:
providing a dry blended preparation comprising at least one hydrophobic amino acid entity, and a wetting agent; and
combining the dry blended preparation, the wetting agent, and water to form an aqueous suspension that achieves a standard for suspension uniformity, with a certain volume and a certain amino acid concentration;
- the aqueous suspension obtained thereby;
- a method of making a dry blended preparation with improved hydrophobic amino acid dispersion, the method comprising:
providing a dry blended preparation comprising at least one hydrophobic amino acid entity and a wetting agent;
- the dry blended preparation obtained thereby;
wherein the hydrophobic acid is leucine and the wetting agent is lecithin 40P (Alcolec).

2-12. claims: 10-12(completely); 1-9, 13-47(partially)

As invention 1, yet all possible permutations of:
wetting agents being lecithine Alcolec 40 P, poloxamer 331, lecithin Lipoid 20S combined with at least one of leucine, valine, isoleucine , tryptophan, wherein each pairwise permutation corresponds to a separate invention, viz.:
(invention number in brackets): leucine+poloxamer (2), leucine+ lecitihin lipoid (3), valine + lecithine Alcolec (4) , valine + poloxamer (5), valine + lecithin lipoid (6), isoleucine + lecithine Alcolec (7), isoleucine + poloxamer (8), isoleucine + lecithin lipoid (9), tryptophan + lecithin Alcolec (10), tryptophan + poloxamer (11), tryptophan + lecithin lipoid (12)

---

13. claims: 48-52(completely); 54-60(partially)

- A method of stabilizing N-acetylcysteine (NAC), the method comprising:
forming a dry blended preparation comprising NAC and CAR (carnitine), under conditions such that deacetylation of NAC in the dry blended preparation is decreased compared to the deacetylation in a reference mixture,
wherein the dry blended preparation comprises less than 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, or 0.1% (w/w) water,
thereby stabilizing NAC.
- A method of making a dry blended preparation comprising N-acetylcysteine (NAC) and carnitine (CAR), the method comprising:
forming a dry blended preparation comprising NAC and CAR,

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

under conditions such that deacetylation of NAC in the dry blended preparation is decreased compared to the deacetylation in a reference mixture,
wherein the dry blended preparation comprises less than 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, or 0.1% (w/w) water, thereby making an dry blended preparation comprising NAC and an CAR.
- A dry blended preparation comprising:
N-acetylcysteine (NAC), carnitine (CAR) and an adsorbent,
wherein the dry blended preparation comprises less than 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, or 0.1% (w/w) water, and
wherein the adsorbent is present at a weight percentage (w/w) of at least 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, or 5%, e.g., at least 0.3%.

---

14. claims: 53(completely); 54-60(partially)

A dry blended preparation comprising:N-acetylcysteine (NAC) and an adsorbent,wherein the dry blended preparation comprises less than 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, or 0.1% (w/w) water, andwherein the adsorbent is present at a weight percentage (w/w) of at least 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, or 40%.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
A61K	*31/197(2006.01)*	A61K	31/197		
A23L	*33/175(2016.01)*	A23L	33/175		
A23L	*5/00 (2016.01)*	A23L	5/00	K	

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者　レガシー，ジェイソン
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州　０２１３９，ケンブリッジ，メモリアル　ドライブ　８４０，サード　フロア
(72)発明者　ハンロン，トーマス
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州　０２１３９，ケンブリッジ，メモリアル　ドライブ　８４０，サード　フロア
(72)発明者　ヤマモト，ラルフ
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州　０２１３９，ケンブリッジ，メモリアル　ドライブ　８４０，サード　フロア
(72)発明者　ローゼンバーグ，ダニエル
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州　０２１３９，ケンブリッジ，メモリアル　ドライブ　８４０，サード　フロア
(72)発明者　ニウ，ウェイジャ
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州　０２１３９，ケンブリッジ，メモリアル　ドライブ　８４０，サード　フロア
(72)発明者　ファリーナ，ベンジャミン
アメリカ合衆国，マサチューセッツ州　０２１３９，ケンブリッジ，メモリアル　ドライブ　８４０，サード　フロア

Ｆターム（参考）　4B018　MD19 ME14
4B035　LC06 LG04 LG13 LG14 LK08 LP21
4C076　AA22 BB01 CC21 DD43 DD63 DD67 EE23 EE30 FF16 FF36
4C206　AA01 AA10 FA47 FA53 GA37 MA02 MA05 MA43 MA72 NA03
NA11 ZC21