



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년11월19일

(11) 등록번호 10-2328323

(24) 등록일자 2021년11월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 33/44* (2006.01) *A61K 31/717* (2006.01)  
*A61K 33/06* (2006.01) *A61K 9/14* (2006.01)  
*A61P 25/22* (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
*A61K 33/44* (2013.01)  
*A61K 31/717* (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2019-7032302  
(22) 출원일자(국제) 2018년03월31일  
심사청구일자 2020년12월22일  
(85) 번역문제출일자 2019년10월31일  
(65) 공개번호 10-2020-0024133  
(43) 공개일자 2020년03월06일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/025607  
(87) 국제공개번호 WO 2018/183986  
국제공개일자 2018년10월04일  
(30) 우선권주장  
62/480,039 2017년03월31일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
JP2008523100 A  
JP2012519704 A

(73) 특허권자  
**엑시얼 테라퓨틱스, 인크.**  
미국 매사추세츠(우편번호 01801) 워번 트레이드  
센터 드라이브 400 스위트 6990  
(72) 발명자  
**캠벨, 안토니, 스튜어트**  
미국 01701 매사추세츠주 프레이밍햄 쉬한 서클 4  
**도나베디언, 데이빗, 에이치.**  
미국 02906 로드아일랜드주 프로비덴스 프리맨 파  
크웨이 270  
(74) 대리인  
**양영준, 이상남**

전체 청구항 수 : 총 22 항

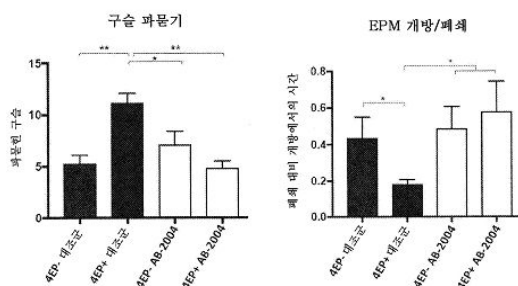
심사관 : 양웅철

(54) 발명의 명칭 **자폐증 및 관련 장애의 치료 및 예방을 위한 장-선택적 봉쇄제**

## (57) 요약

본 개시내용은, 미생물 대사물의 생체내 봉쇄 및 배설에 의한 신경 장애 및 관련 증상의 치료를 위한 방법 및 조성물을 기재한다. 이들 대사물은 신경 장애, 예컨대 자폐증 및 파킨슨병, 뿐만 아니라 이러한 장애와 연관된 장 과투과성(장 누수) 및 위장 동반이환과 관련된다.

## 대표도



(52) CPC특허분류

*A61K 33/06* (2013.01)

*A61K 9/14* (2013.01)

*A61P 25/22* (2018.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

대상체의 소화관 내에 존재하는 적어도 하나의 장 대사물의 적어도 일부에 결합하여 봉쇄제-대사물 복합체를 형성하고, 그에 따라 봉쇄제-대사물 복합체가 소화관으로부터 제거되도록 하는 치료 유효량의 활성탄 봉쇄제 조성물을 포함하는, 자폐 스펙트럼 장애와 연관된 신경 장애의 행동 증상을 갖는 대상체를 치료하기 위한 제약 조성물이며,

상기 적어도 하나의 장 대사물은 4-에틸페놀이로,

상기 행동 증상은 반복 행동, 상동 행동(stereotyped behavior), 강박 행동, 사회적 의사소통의 결핍, 및 임상 과민성으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

상기 봉쇄제 조성물은 상기 대상체의 소화관에 의해 비-흡수성인 다수의 생체적합성 입자를 포함하고,

상기 치료 유효량은 1일 당 35 mg 내지 35 g이고,

상기 치료 유효량은 행동 증상을 완화시키는 것인,

제약 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

신경 장애가 자폐 스펙트럼 장애이고,

행동 증상이 반복 행동, 상동 행동, 사회적 의사소통의 결핍, 및 임상 과민성으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 대상체가 만성 신장 질환을 갖지 않는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 대상체가 임상 불안 또는 불안 장애를 갖지 않는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서,

봉쇄제 조성물이 대상체의 소화관 내에 존재하는 추가의 장 대사물의 적어도 일부에 결합하여 봉쇄제-대사물 복합체를 형성하고, 그에 따라 상기 봉쇄제-대사물 복합체가 소화관으로부터 제거되며,

상기 추가의 장 대사물이 4-에틸페닐술포이트 (4-EPS), p-크레졸 (PC), p-크레실 술포이트 (PCS), 3-히드록시인돌, 및 3-인독실 술포이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서,

봉쇄제 조성물이,

적어도  $500 \text{ m}^2/\text{g}$ 의, 브루나우어-에멧-텔러(Brunauer-Emmett-Teller) (BET) 방법에 의해 측정된 최소 평균 비표면적 및

$4000 \text{ m}^2/\text{g}$  미만의, 브루나우어-에멧-텔러 (BET) 방법에 의해 측정된 최대 평균 비표면적

을 갖는 구형 활성탄 입자를 포함하는 AB-2004 조제물을 포함하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 7

제6항에 있어서,

붕쇄제 조성물이,

적어도 0.005 mm의 최소 평균 입자 직경 및

1.5 mm 미만의 최대 평균 입자 직경

을 갖는 구형 활성탄 입자를 포함하는 AB-2004 조제물을 포함하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 치료 과정 동안 대상체의 장 대사물 수준이 모니터링되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 대상체의 행동 증상의 변화가 모니터링되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 붕쇄제 조성물이 신경 장애의 행동 증상의 출현 후에 투여되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 붕쇄제 조성물의 최초 투여 전에 식별된 수준에 비해 장 대사물이 감소된 수준으로 유지되도록 하는데 필요한 경우 반복 투여되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 12

제1항에 있어서, 치료 유효량이 1일 당 체중에 대하여 5 mg/kg 내지 500 mg/kg인 제약 조성물.

#### 청구항 13

제2항에 있어서, 치료 유효량이 1일 당 체중에 대하여 5 mg/kg 내지 500 mg/kg인 제약 조성물.

#### 청구항 14

제3항에 있어서, 치료 유효량이 1일 당 체중에 대하여 5 mg/kg 내지 500 mg/kg인 제약 조성물.

#### 청구항 15

제4항에 있어서, 치료 유효량이 1일 당 체중에 대하여 5 mg/kg 내지 500 mg/kg인 제약 조성물.

#### 청구항 16

제5항에 있어서, 치료 유효량이 1일 당 체중에 대하여 5 mg/kg 내지 500 mg/kg인 제약 조성물.

#### 청구항 17

제6항에 있어서, 치료 유효량이 1일 당 체중에 대하여 5 mg/kg 내지 500 mg/kg인 제약 조성물.

#### 청구항 18

제7항에 있어서, 치료 유효량이 1일 당 체중에 대하여 5 mg/kg 내지 500 mg/kg인 제약 조성물.

#### 청구항 19

제8항에 있어서, 치료 유효량이 1일 당 체중에 대하여 5 mg/kg 내지 500 mg/kg인 제약 조성물.

#### 청구항 20

제9항에 있어서, 치료 유효량이 1일 당 체중에 대하여 5 mg/kg 내지 500 mg/kg인 제약 조성물.

#### 청구항 21

제10항에 있어서, 치료 유효량이 1일 당 체중에 대하여 5 mg/kg 내지 500 mg/kg인 제약 조성물.

#### 청구항 22

제11항에 있어서, 치료 유효량이 1일 당 체중에 대하여 5 mg/kg 내지 500 mg/kg인 제약 조성물.

#### 청구항 23

삭제

#### 청구항 24

삭제

### 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 3월 31일 출원된 미국 가출원 일련 번호 62/480,039의 이익을 주장하며, 이 가출원은 명백히 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 분야

[0004] 본 개시내용은, 자폐증과 같은 신경 장애, 및 장 과투과성(intestinal hyperpermeability) 또는 장 누수(leaky gut)를 포함한 관련 병상의 행동 증상의 치료, 억제, 또는 개선 방법에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0005] 비-흡수성, 비-소화성, 생체적합성 중합체가, 장(gut)에서의 콜레스테롤 및 유리 포스페이트의 흡착을 표적화함으로써 콜레스테롤 및 전신 포스페이트 수준을 감소시키기 위해 사용되고 있다. 이들 생성물은 임의의 유의한 정도로 흡수되지 않고 이들의 표적 분자에 결합한 후 위장 (GI) 관으로부터 배설되는 생체적합성 이온 교환 수지이다. 예를 들어, 이온 교환 수지, 콜레스티라민이 담즙산의 봉쇄(sequestering)에 사용되고 있으며, 이는 콜레스테롤 유도체이고, 이에 따라 콜레스테롤이 감소된다. 추가로, 약물 과다투여 및 피독에서의 독소 (예를 들어, Dillon *et al.* (1989), *Ann. Emerg. Med.* 18(5):547-52; Kieslichova *et al.* (2018), *Transplantation Proc.* 50:192-197), 및 만성 신장 질환의 치료에서의 요독증 독소 (예를 들어, Schulman *et al.* (2016), *BMC Nephrology* 17:141)의 효과에 대응하기 위해 비-흡수성, 비-소화성, 생체적합성 활성탄 조제물이 조사되었다. 예를 들어, 활성탄 입자 조제물이 개발되었고, 만성 신장 질환을 앓고 있는 대상체에서 투석을 지연시키기 위해 활용되고 있지만, 이 접근의 임상적 유용성은 완전히 허용되지 않았고, 다수의 메타-분석은 명백한 임상적 이점을 나타내지 않았으며, 미국에서의 후기 임상 시험은 효능을 입증하지 못했다.

### 발명의 내용

[0006] 요약

[0007] 하나의 측면에서, 본 발명은 장 과투과성 (또는 장 누수) 또는 장내 미생물불균형(intestinal dysbiosis)과 연관된 신경 장애의 행동 증상을 갖는 대상체의 치료에 사용하기 위한 봉쇄제 조성물을 제공한다. 이들 조성물은 대상체의 소화관에 의해 비-소화성이고 비-흡수성인 다수의 생체적합성 입자 및/또는 중합체를 포함한다. 봉쇄제 조성물은 대상체의 소화관 내에 존재하는 적어도 하나의 장 대사물의 적어도 일부에 결합하여 봉쇄제-대사물 복합체를 형성하고, 이는 공유 또는 비-공유 결합을 포함할 수 있다. 봉쇄제-대사물 복합체의 형성 결과로, 장 대사물이, 소화관의 조직과 상호작용하거나 그에 의해 흡수되기보다는, 봉쇄제 조성물과 함께 소화관으로부터 제거된다. 봉쇄제 조성물에 의해 결합된 장 대사물은 행동 증상의 발생 또는 존재와 연관되고, 따라서, 장 대사물의 제거는 행동 증상 및 신경 장애의 치료를 돕는다.

[0008] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 장 과투과성 또는 장내 미생물불균형과 연관된 신경 장애의 행동 증상을 갖는 대

상체의 치료 방법을 제공한다. 이들 방법은, 대상체에게 대상체의 소화관 내에 존재하는 적어도 하나의 장 대사물의 적어도 일부에 결합하는 본 발명의 봉쇄제 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 상기에 기재된 바와 같이, 봉쇄제 및 대사물은 봉쇄제-대사물 복합체를 형성하고, 그에 따라 장 대사물이, 소화관의 조직과 상호작용하거나 그에 의해 흡수되기보다는, 봉쇄제 조성물과 함께 소화관으로부터 제거된다. 장 대사물이 행동 증상의 발생 또는 존재와 연관되기 때문에, 봉쇄제 조성물의 결합은 장 대사물의 제거를 촉진시키고 행동 증상 및 신경 장애의 치료를 돕는다.

[0009] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 장 과투과성 또는 장내 미생물불균형과 연관된 신경 장애의 행동 증상을 갖는 대상체로부터 하나 이상의 장 대사물의 양을 감소시키는 방법을 제공한다. 방법은, 대상체에게 대상체의 소화관 내에 존재하는 적어도 하나의 장 대사물의 적어도 일부에 결합하는 봉쇄제 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 상기에 기재된 바와 같이, 봉쇄제 및 장 대사물은 봉쇄제-대사물 복합체를 형성하고, 그에 따라 장 대사물이, 소화관의 조직과 상호작용하거나 그에 의해 흡수되기보다는, 봉쇄제 조성물과 함께 소화관으로부터 제거된다. 따라서, 행동 증상의 발생 또는 존재와 연관된 장 대사물에 대한 봉쇄제 조성물의 결합은 장 대사물의 제거를 촉진시키고 행동 증상 및 신경 장애의 치료를 돕는다.

[0010] 상기 측면 각각에서, 일부 실시양태에서, 봉쇄제 조성물은 대상체의 소화관과 생체적합성이고/거나, 그에 의해 비-소화성이고/거나, 비-흡수성인 다수의 입자를 포함한다.

[0011] 상기 측면 각각에서, 일부 실시양태에서, 봉쇄제 조성물은 활성탄 입자, 점토, 아파타이트 또는 히드록시아파타이트, 벤토나이트, 카올린, 펙틴, 셀룰로스 중합체, 셀룰로스 아세테이트 중합체, 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트, 이온 교환 수지, 콜레스티라민 중합체, 테트라에틸렌펜타민 중합체, 페놀 수지, 보론산-제시 중합체, 카테킨-제시 중합체, 또는 제올라이트를 포함한다.

[0012] 상기 측면 각각에서, 일부 실시양태에서, 봉쇄제 조성물은 AB-2004 조제물을 포함한다. 본 발명의 AB-2004 조성물은 구형 활성탄 입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 구형 활성탄 입자는 적어도  $500 \text{ m}^2/\text{g}$ 의 브루нау어-에멧-텔러(Brunauer-Emmett-Teller; BET) 방법에 의해 측정된 최소 평균 비표면적 및  $4000 \text{ m}^2/\text{g}$  미만의 브루нау어-에멧-텔러 (BET) 방법에 의해 측정된 최대 평균 비표면적을 갖는다. 일부 실시양태에서, 구형 활성탄 입자는 적어도 0.005의 최소 평균 입자 직경 및 1.5 mm 미만의 최대 평균 입자 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 구형 활성탄 입자는 (a) 적어도  $500 \text{ m}^2/\text{g}$ 의 브루нау어-에멧-텔러 (BET) 방법에 의해 측정된 최소 평균 비표면적 및  $4000 \text{ m}^2/\text{g}$  미만의 브루нау어-에멧-텔러 (BET) 방법에 의해 측정된 최대 평균 비표면적, 및 (b) 적어도 0.005의 최소 평균 입자 직경 및 1.5 mm 미만의 최대 평균 입자 직경 둘 다를 갖는다.

[0013] 상기 측면 각각에서, 일부 실시양태에서, 본 발명의 봉쇄제 조성물은 하부 소화관에서의 조절 방출을 위해 제제화된다. 이러한 조성물은 경구로 또는 좌제로서 투여될 수 있다.

[0014] 상기 측면 각각에서, 상기 실시양태 각각에서, 신경 장애는, 자폐 스펙트럼 장애, 불안 장애, 파킨슨병, 레트 증후군, 취약 X 증후군, 결절성 경화증, 다발성 경화증, 알츠하이머병, 안젤만 증후군, 윌리엄스 증후군, 근위축성 측색 경화증, 백색질장애, 예컨대 알렉산더 증후군, 알파-시누클레인병증, 예컨대 루이소체 치매, 우연성 루이소체 질환, 알츠하이머병의 루이소체 변이형, 다계통 위축증, 순수 자율신경 부전, 또는 이들의 임의의 조합 중 임의의 것으로부터 선택될 수 있다.

[0015] 상기 측면 각각에서, 일부 실시양태에서, 행동 증상은, 떨림, 마비, 운동이상, 반복 행동, 의사소통 증상, 인지 장애, 상동 행동, 물리적 대상에 대한 애착, 실어증, 강박 행동, 비정상적 또는 부적절한 신체 언어, 제스처, 및/또는 얼굴 표정 및/또는 감각운동 문제, 다른 사람들에 대한 관심 부족, 공감 부족, 비언어적 신호 파악의 어려움, 접촉 혐오, 사회화의 어려움, 언어력 지연, 비정상적 발성 톤 또는 피치, 발성 반복, 고집증, 대화 어려움, 요구 또는 욕구 의사소통의 어려움, 간단한 진술 또는 질문 이해 불능, 언외 의미 처리 어려움, 특이한 대상에 대한 강박적 애착, 몰두, 일상 또는 환경 변화의 불내증, 둔함, 비정상적 자세, 이상한 이동 방식, 특정 대상에 대한 심취, 감각 입력에 대한 과잉- 또는 저-반응, 및 임상 과민성으로부터 선택된다.

[0016] 상기 측면 각각에서, 일부 실시양태에서, 신경 장애는 자폐 스펙트럼 장애이고, 행동 증상은 반복 행동, 의사소통 증상, 상동 행동, 및 임상 과민성으로부터 선택된다.

[0017] 상기 측면 각각에서, 일부 실시양태에서, 대상체는 임상 불안 또는 불안 장애를 갖지 않는다.

[0018] 상기 측면 각각에서, 일부 실시양태에서, 대상체는 만성 신장 질환을 갖지 않는다.

- [0019] 상기 측면 각각에서, 일부 실시양태에서, 장 대사물은, 4-에틸페놀 (4-EP), 4-에틸페닐술페이트 (4-EPS), p-크레졸 (PC), p-크레실 술페이트 (PCS), 3-인독실 술페이트, 3-히드록시 인돌, 쿠마르산, 3-(3-히드록시페닐)-3-히드록시프로피온산 (HPHPA), 3-(3-히드록시페닐)프로판산, 3-(4-히드록시-페닐)프로판산, 3-히드록시 히푸르산 (3HHA), 3-카르복시-4-메틸-5-프로필-2-푸라노산 (CMPF), 3-히드록시페닐 아세트산 (3HPA), 4-히드록시페닐 아세트산, 및 2-히드록시-2-(4-히드록시페닐)아세트산으로부터 선택된다.
- [0020] 상기 측면 각각에서, 일부 실시양태에서, 장 대사물은 4-에틸페놀 (4-EP), 4-에틸페닐술페이트 (4-EPS), p-크레졸 (PC), p-크레실 술페이트 (PCS), 3-히드록시 인돌, 및 3-인독실 술페이트로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0021] 상기 측면 각각에서, 일부 실시양태에서, 치료 방법은 치료 과정 동안 대상체의 장 대사물 수준을 모니터링하는 것을 포함한다.
- [0022] 상기 측면 각각에서, 일부 실시양태에서, 치료 방법은 대상체의 행동 변화를 모니터링하는 것을 포함한다.
- [0023] 상기 측면 각각에서, 일부 실시양태에서, 치료 방법은 신경 장애의 행동 증상의 출현 후에 봉쇄제 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0024] 상기 측면 각각에서, 일부 실시양태에서, 치료 방법은 신경 장애의 행동 증상의 출현 전에 봉쇄제 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0025] 상기 측면 각각에서, 일부 실시양태에서, 치료 방법은 조성물의 최초 투여 전에 식별된 수준에 비해 장 대사물의 감소된 수준을 유지하기 위해 필요에 따라 반복된다. 일부 실시양태에서, 주어진 투여에서, 조성물은 이전에 투여된 조성물과 상이하다.
- [0026] 상기 측면 각각에서, 일부 실시양태에서, 치료 방법은 대상체의 행동 변화를 모니터링하는 것을 포함한다.
- [0027] 따라서, 장내 마이크로바이옴(microbiome)의 변경과 관련된, 하나 이상의 또는 복수의 신경 장애, 신경 장애와 장 누수 동반이환, 또는 신경 장애와 별도의 장 누수의 치료, 억제, 또는 개선 방법이 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 방법은, 대상체에게, 장내 마이크로바이옴의 변경과 관련된 장 대사물을 봉쇄시키고, 장 대사물 봉쇄 후에는, 대사되지 않으면서 소화관으로부터 제거되는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은, 장내 마이크로바이옴의 변경과 관련된 하나 이상의 장 대사물의 상승된 수준을 갖는, 장내 마이크로바이옴의 변경과 관련된 장애의 증상을 갖는, 장내 마이크로바이옴의 변경과 관련된 장애가 진단된, 또는 장내 마이크로바이옴의 변경과 관련된 장애의 발생의 위험이 증가된 대상체를 식별 및/또는 선택하는 단계를 추가로 포함한다. 본 개시내용의 방법에 따라 투여되는 조성물은, 활성탄, 아파타이트 또는 히드록시아파타이트, 벤토나이트, 카올린, 펙틴, 셀룰로스 중합체, 셀룰로스 아세테이트 중합체, 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트, 이온 교환 수지, 콜레스티라민 중합체, 테트라에틸렌펜타민 중합체, 페놀 수지, 보론산-제시 중합체, 카테킨-제시 중합체, 제올라이트, 및/또는 나노입자, 또는 이들의 임의의 조합 중 하나 이상을 포함하거나, 본질적으로 이들로 이루어지거나, 또는 이들로 이루어질 수 있는 혼합제, 중합체, 점토, 또는 수지를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 방법에 따라 투여되는 조성물은, 본원에서 AB-2004로서 언급되는 고표면적 활성탄 입자의 조제물을 포함하거나, 본질적으로 이들로 이루어지거나, 또는 이들로 이루어질 수 있다. 본 개시내용의 방법에 따라 투여되는 조성물은 하부 위장관에서의 조절 방출을 위해 추가로 제제화될 수 있다.
- [0028] 본 개시내용의 방법은 하나 이상의 또는 복수의 신경 장애, 예를 들어, 자폐 스펙트럼 장애, 조현병, 불안 장애, 우울증, 파킨슨병, 레트 증후군, 취약 X 증후군, 결절성 경화증, 다발성 경화증, 알츠하이머병, 안젤만 증후군, 윌리엄스 증후군, 근위축성 측색 경화증, 백색질장애, 예컨대 알렉산더 증후군, 알파-시누클레인병증, 예컨대 루이소체 치매, 우연성 루이소체 질환, 알츠하이머병의 루이소체 변이형, 다계통 위축증, 순수 자율신경 부전, 또는 이들의 임의의 조합 중 하나 이상을 다루기 위해 적용될 수 있다. 본 개시내용의 방법은 추가로, 상기 대상체에서 장 누수 (장 과투과성)을 나타내는 신경 장애, 뿐만 아니라 이러한 신경 장애와 연관된 장 누수 증상, 및/또는 신경 장애와 연관되지 않은 장 누수 증상을 다루기 위해 적용될 수 있다.
- [0029] 본 개시내용에 따른 방법은, 미생물 대사물 및 미생물 대사물의 숙주 대사의 생성물 둘 다를 포함한, 장 과투과성 (장 누수) 또는 장내 미생물불균형 (즉, 장내 마이크로바이옴의 해로운 변화)과 관련된 장 대사물의 봉쇄를 촉진시킨다. 이러한 장 대사물은, 비제한적으로, 트립토판의 대사로부터 생성된 것들 (예를 들어, 세로토닌, 5-히드록시인돌아세테이트, 카이누레닌, 카이누레네이트, 안트라닐레이트, 크산투레네이트, 퀴놀리네이트, 니코티네이트, 니코틴아미드, 인돌, 3-히드록시 인돌, 3-인독실 술페이트, 인돌 피루베이트, 인돌 프로피오네이트, 인돌 아세테이트, 트립타민), 티로신의 대사로부터 생성된 것들 (예를 들어, 4-에틸페놀 (4-EP), 4-에틸페닐술폴



페이트 (4-EPS), p-크레졸 (PC), p-크레실 술페이트 (PCS), 4-히드록시페닐아세테이트, 2-히드록시-2(4-히드록시페닐)아세테이트, 호모시트룰린), 및 벤조에이트의 대사로부터 생성된 것들 (예를 들어, 벤조에이트, 히푸레이트, 카테콜, 카테콜 술페이트), 뿐만 아니라 N-아세틸세린, 베타-알라닌, 글루타민, 트랜스우로카네이트, 이미다졸 프로피오네이트, 페닐아세틸글리신, 페놀, 페닐 술페이트, 쿠마르산, 3-(3-히드록시페닐)-3-히드록시프로피온산 (HPPHA), 3-(3-히드록시페닐)프로판산, 3-(4-히드록시페닐)프로판산, 3-히드록시 히푸르산 (3HHA), 3-카르복시-4-메틸-5-프로필-2-푸라노산 (CMPF), 3-히드록시페닐 아세트산 (3HPA), 3-메틸-2-옥소발레레이트, 4-메틸-2-옥소펜타오에이트, 시스테인, 아르기닌, 오르니틴, 5-메틸티오아데노신, 글리실발린, 피브리노겐 절단 펩티드, 3-포스포글리세레이트, 포스포에놀피루베이트, 리보스, 크실로스, 도코사펜타에노에이트 (n3 DPA; 22:5n3), 도코사펜타에노에이트 (n6 DPA; 22:5n6), 도코사헥사에노에이트 (DHA; 22:6n3), 스테아레이트, 에이코세노에이트, 디호모-리놀레에이트 (20:2n6), 아드레네이트, 13-HODE+9-HODE, 옥타데칸디오에이트, 12-HETE, 미오-이노시톨, 1-팔미토일글리세로포스포에탄올아민, N-알파-아세틸-1-아르기닌, 메틸 구아니딘, 페닐아세틸글루타민, 인돌-3-아세트산, 인돌 락테이트, 1-올레오일글리세로포스포에탄올아민, 1-펜타데카노일글리세로-포스포콜린, 1-팔미톨레오일글리세로포스포콜린, 1-스테아로일글리세로포스포이노시톨, 1-팔미토일플라스메닐에탄올아민, 빌리루빈 (E,E), 판토테네이트, 글리콜레이트 (히드록시아세테이트), 에르고티오네인, 에쿠올, 및/또는 에쿠올 술페이트, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

- [0030] 임의의 이론에 의해 국한되지 않지만, 일부 실시양태에서, 미생물 대사물은 티로신이 관련되는 대사 경로로부터 유래된다. 일부 실시양태에서, 상기 미생물 대사물은 p-크레졸이다. 일부 실시양태에서, 상기 미생물 대사물은 4-에틸 페놀이다. 일부 실시양태에서, 상기 대사물은 p-크레졸 술페이트이다. 일부 실시양태에서, 상기 미생물 대사물은 4-에틸 페닐 술페이트이다.
- [0031] 임의의 이론에 의해 국한되지 않지만, 일부 실시양태에서, 미생물 대사물은 방향족 또는 헤테로방향족 알콜, 또는 상기 방향족 또는 헤테로방향족 알콜의 황산화 또는 술폰화로부터 유래된 그의 술페이트이다. 일부 실시양태에서, 방향족 알콜은 p-크레졸이다. 일부 실시양태에서, 방향족 알콜은 4-에틸 페놀이다. 일부 실시양태에서, 방향족 술페이트는 4-에틸 페닐 술페이트이다.
- [0032] 일부 실시양태에서, 상기 방향족 또는 헤테로방향족 알콜 또는 그의 술페이트는 모노시클릭이다. 일부 실시양태에서, 상기 방향족 또는 헤테로방향족 알콜은 바이시클릭, 트리시클릭, 또는 폴리시클릭이다. 일부 실시양태에서, 헤테로방향족 바이시클릭 알콜은 3-히드록시 인돌이다. 일부 실시양태에서, 헤테로방향족 바이시클릭 술페이트는 3-인독실 술페이트이다.
- [0033] 용어 "방향족", "헤테로방향족", "알콜", "술페이트", "황산화", "술폰화", "모노시클릭", "바이시클릭", 및 "폴리시클릭"은 유기 화학, 의약 화학, 또는 제약 화학의 업계-인식 용어이고, 유기 화학, 의약 화학, 또는 제약 화학 업계의 통상의 기술자에 의해 그 자체로 쉽게 인식될 것이다.
- [0034] 본원에서 사용되는 바와 같이, "방향족" 기 (또는 "아릴" 또는 "아릴렌" 기)는 방향족 카르보시클릭 고리 시스템 (예를 들어, 페닐) 및 융합 폴리시클릭 방향족 고리 시스템 (예를 들어, 나프틸, 비페닐, 및 1,2,3,4-테트라히드로나프틸)을 포함한다.
- [0035] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로아릴", "헤테로방향족" 또는 "헤테로아릴렌"은 모노시클릭, 바이시클릭 및 트리시클릭 고리를 포함하나 이에 제한되지 않는 방향족 고리 시스템을 포함하고, 적어도 하나의 헤테로원자, 예컨대 질소, 산소, 또는 황을 포함한 5 내지 12개의 원자를 갖는다. 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어선 안되는 예시 목적으로, 하기와 같다: 아자인돌릴, 벤조(b)티에닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조사디아졸릴, 푸라닐, 이미다졸릴, 이미다조피리디닐, 인돌릴, 인다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤릴, 피롤로[2,3-d]피리미디닐, 피라졸로[3,4-d]피리미디닐, 퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 트리아졸릴, 티아졸릴, 티오펜릴, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티에닐, 6H-피롤로[2,3-e][1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라지닐, 6H-이미다조[1,5-a]피롤로[2,3-e]피라지닐, 1,6-디히드로피라졸로[3,4-d]피롤로[2,3-b]피리딘, 3H-3,4,6,8a-테트라아자-아스인다세닐, 3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라지닐, 피라졸로[3,4-d]피롤로[2,3-b]피리디닐, 1,6-디히드로-1,2,5,6-테트라자-아스-인다세닐, 3H-3,4,8a-트리아자-아스-인다세닐, 6H-3-옥사-2,5,6-트리아자-아스-인다세닐, 3,6-디히드로-2,3,6-테트라아자-아스-인다세닐, 1,6-디히드로-디피롤로[2,3-b; 2'3'-d]피리디닐, 6H-3-티아-2,5,6-트리아자-아스-인다세닐, 4,5-디히드로-1H-벤조[b]아제핀-2(3H)-온, 3,4-디히드로퀴놀린-2(1H)-온, 2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온, 또는 6,7-디히드로-4H-피라졸로[5,1-c][1,4]옥사지닐 또는 1,6-디히드로이미다조[4,5-d]피롤로[2,3-b]피리딘.



- [0036] 본 개시내용에 따른 방법은, 본원에 개시된 봉쇄제 조성물 중 적어도 하나를 1일 당 다수회, 매일, 또는 매일보다 적은 빈도수로 투여하는 것인 투여 스케줄을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 방법에 따라, 개시된 조성물의 투여는 2일마다, 3일마다, 4일마다, 5일마다, 6일마다, 또는 7일마다 일어날 수 있다. 본원에 기재된 방법에 따라, 투여는, 대상체에서의 신경 장애, 예컨대 자폐증 및/또는 장 과투과성(장 누수)을 포함한 관련 병상의 하나 이상의 또는 복수의 증상의 출현 전에, 그와 동시에, 또는 그 후에 개시될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 방법은 또한, 치료 과정 전에, 그 동안, 또는 그 후에 대상체에서 하나 이상의 미생물 대사물 수준, 행동 변화, 및/또는 위장 증상 변화를 모니터링하거나 측정하는 것을 포함할 수 있다.
- [0037] 본원에 기재된 방법은, 하나 이상의 또는 복수의 신경 장애의 증상, 뿐만 아니라 이러한 신경 장애와 연관된 장 누수 증상, 및/또는 신경 장애와 연관되지 않은 장 누수 증상을 치료하거나 예방하기 위해, 및/또는 조성물의 최초 투여 전에 식별된 수준에 비해 장 대사물의 감소된 수준을 유지하기 위해 필요에 따라 반복될 수 있다. 본원에 기재된 방법에 따른 각각의 투여에서, 조성물은 이전에 투여된 조성물과 동일할 수 있거나, 이전에 투여된 조성물과 상이할 수 있다.
- [0038] 일부 실시양태에서, 본원에서 고려되는 바와 같은 신경 장애는, 떨림, 마비, 운동이상, 반복 행동, 의사소통 증상, 인지 장애, 상동 행동, 물리적 대상에 대한 애착, 실어증, 강박 행동, 비정상적 또는 부적절한 신체 언어, 제스처, 및/또는 얼굴 표정 및/또는 감각운동 문제, 다른 사람들에 대한 관심 부족, 공감 부족, 비언어적 신호 파악의 어려움, 접촉 혐오, 사회화의 어려움, 언어력 지연, 비정상적 발성 톤 또는 피치, 발성 반복, 고집증, 대화 어려움, 요구 또는 욕구 의사소통의 어려움, 간단한 진술 또는 질문 이해 불능, 언외 의미 처리 어려움, 특이한 대상에 대한 강박적 애착, 몰두, 일상 또는 환경 변화의 불내증, 둔함, 비정상적 자세, 이상한 이동 방식, 특정 대상에 대한 심취, 및 감각 입력에 대한 과잉- 또는 저-반응, 임상 과민성 또는 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 증상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 신경 장애는 자폐 스펙트럼 장애, 조현병, 불안 장애, 우울증, 파킨슨병, 레트 증후군, 취약 X 증후군, 결절성 경화증, 다발성 경화증, 알츠하이머병, 안젤만 증후군, 윌리엄스 증후군, 근위축성 측색 경화증, 백색질장애, 예컨대 알렉산더 증후군, 알파-시누클레인병증, 예컨대 루이소체 치매, 우연성 루이소체 질환, 알츠하이머병의 루이소체 변이형, 다계통 위축증, 순수 자율신경 부전, 또는 이들의 임의의 조합 중 하나 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 신경 장애는 임상 불안 이외의 증상을 포함하는 자폐 스펙트럼 장애를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 신경 장애는 불안 장애를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 신경 장애는 임상 과민성 증상을 포함하는 자폐 스펙트럼 장애를 포함할 수 있다.
- [0039] 일부 실시양태에서, 제공되는 방법은, 상기 투여 후, 떨림, 마비, 운동이상, 반복 행동, 의사소통 증상, 인지 장애, 상동 행동, 물리적 대상에 대한 애착, 실어증, 강박 행동, 비정상적 또는 부적절한 신체 언어, 제스처, 및/또는 얼굴 표정 및/또는 감각운동 문제, 다른 사람들에 대한 관심 부족, 공감 부족, 비언어적 신호 파악의 어려움, 접촉 혐오, 사회화의 어려움, 언어력 지연, 비정상적 발성 톤 또는 피치, 발성 반복, 고집증, 대화 어려움, 요구 또는 욕구 의사소통의 어려움, 간단한 진술 또는 질문 이해 불능, 언외 의미 처리 어려움, 특이한 대상에 대한 강박적 애착, 몰두, 일상 또는 환경 변화의 불내증, 둔함, 비정상적 자세, 이상한 이동 방식, 특정 대상에 대한 심취, 및 감각 입력에 대한 과잉- 또는 저-반응, 임상 과민성 또는 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 증상 변화를 모니터링하는 것을 추가로 포함할 수 있다.
- [0040] 일부 실시양태에서, 신경 장애는 자폐 스펙트럼 장애를 포함하고, 본원에 기재된 바와 같은 방법은 본원에 기재된 바와 같은 조성물의 투여 후 임상 불안 이외의 자폐 스펙트럼 장애의 증상의 개선을 모니터링하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 자폐 스펙트럼 장애의 증상은 반복 행동, 의사소통 증상, 인지 장애, 사회화의 어려움, 및 과민성 중 하나 이상을 포함한다. 일부 실시양태에서, 투여되는 봉쇄제 조성물은 AB-2004 조제물을 포함한다.

### 도면의 간단한 설명

- [0041] 도 1은 4EP+ 및 4EP- 2-콜로니화된 마우스에서의 소변 4-EPS 수준을 나타낸다. 무균(germ-free) 야생형 C57BL/6 마우스를, 4-EP를 생성하는 균주의 비. 오바투스(*B. ovatus*) 및 엘. 플란타룸(*L. plantarum*) 쌍 또는 4-EP를 생성하지 않는 쌍으로 단일 경구 위관영양에 의해 4주령에 2-콜로니화하였다. 4-EP 생성 쌍에 의한 콜로니화를 갖는 생체내 고 4-EPS 생성 (4EP+) 및 4-EP 비-생성 쌍에 의한 콜로니화를 갖는 저 4-EPS 생성 (4EP-)을, AST-120을 포함하는 AB-2004 조제물을 제공하기 전에, 5주령에 소변 내의 4EPS 수준의 측정을 통해 입증하였다.

도 2는, 마이크로바이오타(microbiota) 콜로니화 수준이 그룹간에 유사함을 나타낸다. 엘. 플란타룸 (좌측) 및 비. 오바투스 (우측)는, 4-EP를 생성하였는지의 여부에 관계 없이, 또한 마우스에게 AB-2004 조제물이 제공되었는지의 여부에 관계 없이, 마우스에서 콜로니화의 유사한 수준을 달성하였다.

도 3은, AB-2004 조제물의 투여가 반복 및 불안-유사 행동을 정상화함을 나타낸다. (a) 반복 행동의 구슬 파묻기(Marble burying) 시험. (b) 탐색 행동의 상승 십자 미로(Elevated plus maze) 시험 (\*는  $p < 0.05$ 를 나타내고, \*\*는  $p < 0.01$ 을 나타낸다. 평균  $\pm$  표준 편차).

도 4는 개방 필드 시험(Open Field Test)의 결과를 나타낸다. (a) 벽 영역 및 중심 영역 내로의 총 합쳐진 입장의 백분율로서의, 마우스가 개방 필드의 벽 영역으로 들어간 빈도수. (b) 벽 영역에서의 총 지속기간 (초). (c) 시험 동안 이동한 총 거리 (cm).

도 5는 직접적인 사회적 상호작용의 3개 챔버 시험의 결과를 나타낸다. (a) 4EP를 생성하지 않는 (좌측 바), 또한 4-EP를 생성하는 (우측 바) 마이크로바이오타를 갖는 대조군 식이를 적용한 수컷 마우스; 및 (b) 대조군 식이 (좌측 바) 및 AB-2004 조제물을 함유하는 식이 (우측 바)를 적용한 4-EP 생성 마이크로바이오타를 갖는 수컷 마우스에 의한, 또 다른 마우스와 챔버에서 보낸 시간. (\*\* $p < 0.01$ ; 평균  $\pm$  평균의 표준 오차를 나타냄.)

도 6은 봉쇄제 제올라이트, 벤토나이트, 셀룰로스 (75K), 셀룰로스 (15K), 및 AB-2004 조제물에 의한 4-EP의 흡착에 대한 시간 과정을 나타낸다. 1-시간 시점에, AB-2004 조제물 및 셀룰로스 중합체 둘 다 4-EP의 >90% 봉쇄를 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

#### [0042] 상세한 설명

[0043] 건강한 개체에 비해 특정 미생물 대사물의 비정상적으로 높은 장 또는 전신 수준은, 다양한 중추 신경계 (CNS) 질환 및 장애, 예컨대 자폐 스펙트럼 장애, 조현병, 불안 장애, 우울증, 파킨슨병, 레트 증후군, 취약 X 증후군, 결절성 경화증, 다발성 경화증, 알츠하이머병, 안젤만 증후군, 윌리엄스 증후군, 근위축성 측색 경화증, 백색질장애, 예컨대 알렉산더 증후군, 알파-시누클레인병증, 예컨대 루이소체 치매, 우연성 루이소체 질환, 알츠하이머병의 루이소체 변이형, 다계통 위축증, 및/또는 순수 자율신경 부전에서 나타날 수 있다. 이들 미생물 대사물 (및 이들 대사물의 숙주-생성된 변형)의 수준 감소는 신경 질환 뿐만 아니라 행동 및/또는 다른 신경 증상 또는 병태의 완화 및/또는 역전을 제공할 것이다. 임의의 이론으로 국한되지 않지만, 미생물 대사물 (및 이들 대사물의 숙주-생성된 변형)의 상승된 전신 수준과 관련된 이러한 중추 신경계 (CNS) 질환 또는 장애를 갖는 대상체 (예를 들어, 인간, 포유류 또는 가축)에게, 장 내에서 미생물 대사물 (및 이들 대사물의 숙주-생성된 변형)에 선택적으로 결합함으로써 미생물 대사물 (및 이들 대사물의 숙주-생성된 변형)의 말초 조직 내로의 흡수 및/또는 수송을 완화, 억제, 또는 경감시킬 수 있는 또는 이렇게 되도록 구성된 비-흡수성 조성물, 예컨대 중합체, 점토, 수지, 탄소계 또는 다른 화학 모이어티를 투여하거나 제공함으로써, 이러한 미생물 대사물 (및 이들 대사물의 숙주-생성된 변형)의 전신 수준을 건강한 개체와 맞는 (예를 들어, 그와 동일한 또는 그보다 낮은) 수준으로 감소시키도록 구성되거나 디자인된 방법 및 조성물이 본 개시내용에서 고려된다. 이어서, 대사물-적재된 조성물은 대상체로부터 배설물(feces) 내에서 배설될 것이고, 이로써 미생물 대사물 (및 이들 대사물의 숙주-생성된 변형)을 영구적으로 제거하고 상기 대상체에서 상기 CNS 증상, 질환 및/또는 장애를 개선시킨다. 특정 미생물 대사물 (예를 들어, 4-에틸페놀 (4-EP) 및 p-크레졸 (PC))은, 신경발달 및 행동 장애, 예컨대 ASD와 상관되는 것으로 식별되었고, 그의 원인인 것으로 믿어진다. 이들 대사물은 이러한 장애와 종종 관련되는 "장 누수" 동반이환을 통해 전신 순환 내로의 유연적 도입을 얻을 수 있다. 전신 순환 내에 있으면, 이들 대사물은 관련 대사 및 신호전달 경로에 대해 직접적으로 작용하여 질환 진행, 시스템 및/또는 병상에 기여할 수 있다. 추가로, 대사물은, 또한 불리한 신경 효과를 가질 수 있는 새로운 대사물 (예를 들어, 4-EPS 및 PCS)을 생성하는 통상적 숙주 프로세스에 의해 추가로 대사될 수 있다.

[0044] 따라서, 하기 실험예에 개시된 바와 같이, 엔지니어링된 박테로이데스 오바투스(*Bacteroides ovatus*) 및 락토바실러스 플란타룸(*Lactobacillus plantarum*)으로의 3-5주령의 무균 마우스의 2-콜로니화에 의해 4-EP 과잉-생성 마우스를 실험적으로 생성시켰다. 표준 마우스 행동 시험에서, 이들 4EP 과잉-생성 마우스는 ASD-관련 행동 및 증상을 보이는 것으로 나타났고; 또한, 추가로, 이들 마우스에서 4-EP 및 다른 대사물에 결합할 수 있는 봉쇄제 (예를 들어, AB-2004)의 투여는 이러한 ASD-관련 행동 및 증상을 개선시킬 수 있는 것으로 나타났다. 이들 결과는 놀라운 것이었다 (이전 연구는, 4-EPS (4-EP의 숙주-황산화 버전)가, 단일 볼루스 주사로서 복강내로 제공되는 경우, 나이브, 야생형 마우스에서 불안 증상을 야기하였지만, 자폐 스펙트럼 장애의 임의의 핵심 증상은

야기하지 않았음을 보여주었음).

- [0045] 이들 대사물을, 예를 들어, 대상체의 장 내에서, 이들의 생성 공급원에서 봉쇄시킴으로써, 미생물 대사물 (및 이들 대사물의 숙주-생성된 변형)의 말초 조직 내로의 전위가 최소화되거나 제거될 것이다. 순수 효과는 대상체에 대한 이들 대사물 및 이들의 추가의 대사물의 영향의 최소화이다. 비-흡수성 물질, 예컨대 생체적합성 중합체 또는 활성탄 조제물, 예컨대 AB-2004 조제물을 사용하여, 표적 대사물이 통상적 통과 및 장으로부터의 배설을 통해 영구적으로 제거된다.
- [0046] 본원에 기재된 방법의 일부 대안은, 대상체, 예컨대 인간, 포유류, 또는 가축에게, 상기 미생물 대사물 (및 이들 대사물의 숙주-생성된 변형)을 봉쇄시키는 조성물을 투여하거나 제공하는 것을 포함하고, 상기 봉쇄된 장 대사물을 갖는 조성물은 대사되지 않으면서 소화관으로부터 제거되는 것인, 상기 대상체의 장내 마이크로바이옴의 변경과 연관된 신경 장애의 치료, 억제, 또는 개선 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은, 하나 이상의 미생물 대사물 (및 이들 대사물의 숙주-생성된 변형)의 상승된 수준을 갖는 대상체를 식별 및/또는 선택하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에 따라, 본원에 기재된 방법은, 상기 하나 이상의 신경 장애와 연관된 장 누수 또는 장 누수 증상의 치료, 억제, 또는 개선 방법을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에 따라, 본원에 기재된 방법은, 상기 하나 이상의 신경 장애와 연관되지 않은 장 누수 또는 장 누수 증상의 치료, 억제, 또는 개선 방법을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에 따라, 본원에 기재된 방법은 장 누수 또는 장 누수 증상에 대한 임의의 효과와 별도의 하나 이상의 신경 장애의 치료, 억제, 또는 개선 방법을 포함할 수 있다.
- [0047] 본 개시내용의 목적상, 하기 정의가 제공된다.
- [0048] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "장내 미생물불균형"을 언급하는 경우, 이는 장, 또한 특히 소장 내의 플로라(flora) 또는 마이크로바이옴의 불균형 또는 부적응을 의미한다. 이러한 미생물불균형은, 숙주 유기체에 대하여 해로운 효과를 주는, 존재하는 종/균주 및/또는 존재하는 종/균주의 상대적 풍부성 또는 비율에 있어서의, 장 마이크로바이옴의 조성 변화를 특징으로 한다. 숙주 유기체에 대한 해로운 효과는 전해질 균형, 바이오필름 형성, 장 상피 내벽에 의해 형성된 장벽의 완전성, 또는 대사물의 마이크로바이옴으로부터의 방출에 있어서의 마이크로바이옴-매개 변화에 기인할 수 있으며, 이는 숙주의 건강에 대하여 직접적으로 (예를 들어, 독성 또는 이펙터로서) 또는 간접적으로 (예를 들어, 독소 또는 이펙터에 대한 전구체로서) 해로운 것이다.
- [0049] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "장 과투과성"은, 장 내강과 주변물 사이의 장 상피 내벽에 의해 형성된 장벽의 비정상적 증가된 투과성을 의미한다. 이러한 과투과성은 장 내벽의 염증 및/또는 장 상피의 세포 사이의 단단한 연결 실패에 기인할 수 있고, 이는 내강으로부터, 일부가 복강 및/또는 전신 순환으로 도입될 수 있는 주변 조직 내로의 물질의 통과를 가능하게 한다. 장 내강으로부터의 이러한 물질의 누수로 인해, 장 과투과성은 "장 누수" 또는 "장 누수 증후군"으로서 언급될 수 있다.
- [0050] 봉쇄제 조성물과 관련하여 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "생체적합성"은, 봉쇄제 조성물이, 국소적으로 또는 전신적으로, 임상적으로 유의한 독성 또는 해로운 효과를 주지 않음을 의미한다. 용어 "생체적합성"은, 봉쇄제 조성물이 부분적으로 소화된 음식 (예를 들어, 미즙(chyme), 암죽(chyle), 배설물)의 장으로의 통과에 영향을 주거나 어느 정도의 설사 또는 변비를 유도할 수 있다는 가능성을 배제하지는 않는다.
- [0051] 봉쇄제 조성물과 관련하여 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "비-소화성"은, 봉쇄제 조성물이, 직장으로부터 제거시 봉쇄제 조성물의 적어도 50%, 또한 바람직하게는 60%, 70%, 80% 90% 또는 95% 초과 (중량 기준)가 벌크 (예를 들어, 미립자, 과립, 섬유)로, 또한 용해되지 않은 형태로 존재하도록 위장관의 환경에서 분해에 대하여 상당히 저항성임을 의미한다.
- [0052] 봉쇄제 조성물과 관련하여 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "비-흡수성"은, 봉쇄제 조성물이, 봉쇄제 조성물의 25% 미만, 또한 바람직하게는 20%, 15%, 10%, 5% 또는 1% 미만 (중량 기준)이 위장 상피에 의해 흡수되도록 위장 상피의 내벽에 의해 실질적으로 흡수될 수 없음을 의미한다.
- [0053] 대사물 및 증상 또는 장애와 관련하여 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "관련"은, 대사물의 존재 또는 수준이 증상 또는 장애의 존재 또는 정도와 통계적으로 유의하게 상관됨 (적어도  $p < 0.05$ , 바람직하게는  $p < 0.01$  또는  $p < 0.001$ ), 및/또는 대사물 또는 대사물의 반응 생성물이 증상 또는 장애의 발생, 유지 또는 정도와 인과적으로 또는 기계론적으로 관련됨을 의미한다.
- [0054] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "자폐 스펙트럼 장애" 또는 "ASD"는 아동기에 조기에 시작하고, 손상된 사회적 상호작용; 언어 이해 장애; 손상된 및 지연된 구두 및 서면 의사소통; 행동, 흥미 및 활동의 제한된 반복 및 상동 패턴; 과잉행동; 짧은 관심 범위; 충동성; 공격성; 자해 행동; 및, 특히 어린 아동기의, 분노 발작을

포함한 다양한 증상을 갖는 신경 및 발달 장애를 의미한다. ASD는 이제, 이전에 뚜렷한 것으로 식별된 하기 장애를 포함하는 것으로 이해된다: 자폐 장애, 아스퍼거 장애 및 전반적 발달 장애 (달리 특정되지 않음). 예를 들어, 문헌 [*The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fourth Edition, Washington, D.C., American Psychiatric Association, 1994 ("DSM-IV")] 참조. ASD와 연관된 장애는 레트 증후군 및 아동기 붕괴성 장애를 포함한다.

[0055] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "불안 장애"는 걱정 또는 두려움의 비정상적 상태를 특징으로 하는 장애를 의미하며, 급성 스트레스 장애, 일반화된 불안 장애, 공황 장애, 사회적 불안 장애, 광장공포증, 집착-강박 장애, 외상후 스트레스 장애, 선택적 함구증, 또는 분리 불안 등의 하위유형을 포함한다. 불안의 증상은 경험한 불안의 유형에 따라 달라진다. 용어 "임상 불안"은, 스트레스가 많은 상황과 관련된 정상적인 불안 수준을 뚜렷하게 넘어서는, 비정상적으로 강력하고 파괴적인 불안 수준을 의미한다. 임상 불안은 상기에 열거된 장애 중 임의의 것과 관련될 수 있거나, 또 다른 신경 장애, 예컨대 자폐 스펙트럼 장애 (ASD) 또는 조현병에 대해 부차적이거나 증상적일 수 있다. 일반적으로, DSM-IV, 페이지 393-444 참조.

[0056] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "과민성"은, 불쾌한 또는 스트레스가 많은 상황과 관련된 정상적인 과민성 수준을 뚜렷하게 넘어서는, 쉽게 짜증나거나 화나거나 분노를 일으키는 경향을 포함한, 비정상적으로 강력하고 파괴적인 과민성 수준을 의미한다. 임상 과민성은, 비제한적으로, 일반화된 불안 장애, 자폐 스펙트럼 장애 (ASD), 외상후 스트레스 장애, 주의력-결핍 장애 (ADD), 주의력-결핍 과잉행동 장애 (ADHD), 조증 장애, 알츠하이머병, 경계성 인격 장애, 반사회적 인격 장애, 및 분열정동 장애를 포함한 장애와 연관될 수 있거나, 또 다른 신경 장애에 대해 부차적이거나 증상적일 수 있다. 과민성은 문헌 [Marcus *et al.* (2009), *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 48(11):1110-1119] 및 [Aman and Singh, *Aberrant Behavior Checklist: Manual*, East Aurora, NY: Slosson Educational Publications; 1986]에 기재된 바와 같은 문제 행동 체크리스트 (Aberrant Behavior Checklist)를 사용하여 인간에서 임상적으로 측정할 수 있다.

[0057] 본원에서 사용되는 바와 같이, "대상체"는, 하나 이상의 미생물 대사물 (및 이들 대사물의 숙주-생성된 변형)의 제거에 대해 선택된 또는 식별된, 또는 비제한적으로, 자폐 스펙트럼 장애 (ASD), 조현병, 불안 장애, 우울증, 파킨슨병, 취약 X, 레트 증후군, 결절성 경화증, 백색질장애, 예컨대 알렉산더 증후군, 알파-시누클레인병증, 예컨대 루이소체 치매, 및/또는 알츠하이머병을 포함한, 장내 마이크로바이옴의 변경과 관련된, 신경 질환 또는 신경 장애, 또는 이들의 임의의 증상의 치료, 억제, 개선에 대해 선택되거나 식별된 인간, 또는 개, 고양이, 말, 당나귀, 노새, 암소, 물소(domestic buffalo), 낙타, 라마, 알파카, 들소, 야크, 염소, 양, 돼지, 엘크, 사슴, 영양(domestic antelope), 또는 비-인간 영장류를 포함하나 이에 제한되지 않는 비-인간 포유류를 지칭한다.

[0058] "~를 갖는 것으로 의심되는 대상체"는, 질환 또는 병태의 하나 이상의 임상적 지표를 나타내는 대상체를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 병태는 자폐 스펙트럼 장애, 불안 장애, 취약 X, 레트 증후군, 결절성 경화증, 집착 강박 장애, 주의력 결핍 장애, 및/또는 조현병 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0059] "~를 필요로 하는 대상체"는, 하나 이상의 미생물 대사물 (및 이들 대사물의 숙주-생성된 변형)을 제거하거나 봉쇄시키는 조성물을 필요로 하는 대상체 또는 자폐 스펙트럼 장애, 불안 장애, 파킨슨병, 레트 증후군, 취약 X 증후군, 결절성 경화증, 다발성 경화증, 알츠하이머병, 안젤만 증후군, 윌리엄스 증후군, 근위축성 측색 경화증, 백색질장애, 예컨대 알렉산더 증후군, 알파-시누클레인병증, 예컨대 루이소체 치매, 우연성 루이소체 질환, 알츠하이머병의 루이소체 변이형, 다계통 위축증, 순수 자율신경 부전, 또는 이들의 임의의 조합과 같은 장내 마이크로바이옴의 변경과 연관된 신경 질환 또는 신경 장애의 치료, 억제, 개선을 필요로 하는 대상체로서 선택되거나 식별된 대상체를 지칭한다.

[0060] "치료적 효과"는 질환 또는 장애의 증상 중 하나 이상을 적어도 어느 정도로 줄이거나 완화시키고, 질환 또는 장애의 치유를 포함한다. "치유"는 활동 질환의 증상이 제거됨을 의미한다. 그러나, 질환의 특정 장기간 또는 영구적 효과는 (조직 손상과 같이) 치유가 얻어진 후에도 존재할 수 있다.

[0061] "개선"은 병태 또는 질환의 적어도 하나의 지표의 중증도를 감소시킴을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 개선은 병태 또는 질환의 하나 이상의 지표의 진행을 지연 또는 둔화시키는 것을 포함한다. 지표의 중증도는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 주관적 또는 객관적 측정에 의해 결정될 수 있다.

[0062] "조절"은 기능 또는 활성의 변동(perturbation)을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 조절은 유전자 발현의 증가를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 조절은 유전자 발현의 감소를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 조절은 특정 단백질



질의 총 혈청 수준의 증가 또는 감소를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 조절은 특정 단백질의 유리 혈청 수준의 증가 또는 감소를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 조절은 특정 비-단백질 인자, 예를 들어, 대사물의 총 혈청 수준의 증가 또는 감소를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 조절은 특정 비-단백질 인자의 유리 혈청 수준의 증가 또는 감소를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 조절은 특정 단백질의 총 생체이용률의 증가 또는 감소를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 조절은 특정 비-단백질 인자의 총 생체이용률의 증가 또는 감소를 지칭한다.

[0063] "지질 수"는 지방 산 및 지질의 구조적 특징을 정의하기 위해 사용되는 업계-인식 용어이다. 예를 들어, "도코사펜타에노에이트 (n3 DPA; 22:5n3)"에서, "22"는 탄소의 총 수를 나타내고; "5"는 불포화 (이중) 결합의 총 수를 나타내고, "n3"은, 카르복실레이트 기의 반대쪽 말단으로부터 넘버링시, 최초 불포화가 일어나는 탄소 원자의 위치를 나타낸다.

#### [0064] 봉쇄제 조제물

[0065] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 투여되는 조성물은 흡착제, 중합체, 점토 또는 수지 중 하나 이상을 포함하거나, 본질적으로 이들로 이루어지거나, 또는 이들로 이루어질 수 있고, 여기서 상기 흡착제, 중합체, 점토 또는 수지는 활성탄, 아파타이트 또는 히드록시아파타이트, 카올린, 벤토나이트, 펙틴, 셀룰로스 중합체, 이온 교환 수지, 콜레스티라민 중합체, 테트라에틸렌펜타민 중합체, 페놀 수지, 보론산-제시 중합체, 카테킨-제시 중합체, 제올라이트, 및/또는 나노입자, 또는 이들의 임의의 조합을 추가로 포함할 수 있다.

[0066] 본 개시내용의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 투여되는 봉쇄제 조성물은 탄소 물질 또는 활성탄 물질을 포함하거나, 본질적으로 이들로 이루어지거나, 또는 이들로 이루어진다. 상기 탄소 물질 또는 활성탄 물질은 5-40 nm, 25-100 nm, 50-300 nm, 150-500 nm, 300 nm-1  $\mu$ m, 0.5  $\mu$ m-2  $\mu$ m, 1  $\mu$ m-5  $\mu$ m, 2.5-10  $\mu$ m, 6-20  $\mu$ m, 15-50  $\mu$ m, 30-100  $\mu$ m, 75-150  $\mu$ m, 100-300  $\mu$ m, 250-500  $\mu$ m, 300-750  $\mu$ m, 600  $\mu$ m-1 mm, 또는 1 mm 초과 의 평균 입자 크기 또는 상기 언급된 크기 중 임의의 둘에 의해 정의된 범위 내에 있는 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 상기 탄소 물질 또는 활성탄 물질은 300  $\mu$ m-1 mm, 1-3 mm, 2-5 mm, 또는 5 mm 초과 의 입자 크기 또는 상기 언급된 크기 중 임의의 둘에 의해 정의된 범위 내에 있는 크기를 갖는다. 상기 탄소 물질 또는 활성탄 물질은 또한 복수의 기공, 및 예를 들어, 20, 50, 100, 250, 500, 750, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500 또는 5000 m<sup>2</sup>/g 등의 20 m<sup>2</sup>/g 내지 5000 m<sup>2</sup>/g 범위의 비표면적 또는 상기 언급된 표면적 중 임의의 둘에 의해 정의된 범위 내의 비표면적을 포함한다. 비표면적은, 예를 들어, 브루нау어, 에멧 및 텔러의 방법 (*J. Am. Chem. Soc.* (1938), 60:309-311) 및/또는 수은 다공성측정법 등의 공지된 방법을 사용하여 측정할 수 있다. 예를 들어, ASTM 시험 방법 D3663, D6556, 및 D4567을 참조하며, 이들 각각은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0067] 상기 탄소 물질 또는 활성탄 물질은 추가로, 0.1 cm<sup>3</sup>/g 내지 1.5 cm<sup>3</sup>/g, 0.1 cm<sup>3</sup>/g 내지 0.8 cm<sup>3</sup>/g, 0.1 cm<sup>3</sup>/g 내지 0.7 cm<sup>3</sup>/g, 0.1 cm<sup>3</sup>/g 내지 0.6 cm<sup>3</sup>/g, 0.1 cm<sup>3</sup>/g 내지 0.5 cm<sup>3</sup>/g, 0.2 cm<sup>3</sup>/g 내지 0.8 cm<sup>3</sup>/g, 0.2 cm<sup>3</sup>/g 내지 0.7 cm<sup>3</sup>/g, 0.2 cm<sup>3</sup>/g 내지 0.6 cm<sup>3</sup>/g, 0.2 cm<sup>3</sup>/g 내지 0.5 cm<sup>3</sup>/g, 0.3 cm<sup>3</sup>/g 내지 1 cm<sup>3</sup>/g, 0.3 cm<sup>3</sup>/g 내지 0.9 cm<sup>3</sup>/g, 0.3 cm<sup>3</sup>/g 내지 0.8 cm<sup>3</sup>/g, 0.3 cm<sup>3</sup>/g 내지 0.7 cm<sup>3</sup>/g, 0.3 cm<sup>3</sup>/g 내지 0.6 cm<sup>3</sup>/g, 또는 0.3 cm<sup>3</sup>/g 내지 0.5 cm<sup>3</sup>/g인 또는 상기 언급된 값 중 임의의 둘에 의해 정의된 범위 내에 있는 비기공부피(specific pore volume) (1.7 nm 내지 100 nm의 직경을 갖는 기공에 기초하여 측정됨)를 가질 수 있고, 이는, 문헌 [Barrett, Joyner and Halenda (1951), *J. Am. Chem. Soc.* 73:373-380] 및 ASTM D4222-03 (2008) (본원에서 "BJH 방법"으로서 언급되는 방법) (이들 둘 다 명백히 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 것과 같은 기공 직경 및 비기공부피의 측정 방법에 의해, 또한 수은 다공성측정법 방법 (예를 들어, 수은 다공성측정계, 예컨대 마이크로메리틱스 오토포어(Micromeritics Autopore) V 9605 수은 다공성측정계 (마이크로메리틱스 인스트루먼트 코포레이션(Micromeritics Instrument Corp., 미국 조지아주 노르크로스))를 제조업체의 지시에 따라 사용)에 의해 측정된다. 예를 들어, ASTM 3663, ASTM D-4284-12 및 D6761-07 (2012)을 참조하며, 이들 모두 본원에 참조로 포함된다. 상기 탄소 물질 또는 활성탄 물질은 추가로, BJH 방법 및/또는 수은 다공성측정법에 의해 측정시, 2 nm 내지 100 nm 범위의 평균 기공 직경을 가질 수 있다. 보다 전형적으로, 탄소 물질 또는 활성탄 물질은, BJH 방법 및/또는 수은 다공성측정법에 의해 측정시, 2-5 nm, 3-9 nm, 6-15 nm, 10 nm 내지 90 nm 범위의 평균 기공 직경 또는 상기 언급된 크기 중 임의의 둘에 의해 정의된 범위 내에 있는 크기를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 평균 기공 직경은, BJH 방법 및/또는 수은 다공성측정법에 의해 측정시, 10 nm 내지 80 nm, 또는 10 nm 내지 70 nm, 또는 10 nm 내지 60 nm, 또한 종종 10 nm 내지 50 nm의 범위 또는 상기 언급된 크기 중 임의의 둘에 의해 정의된 범위 내에 있는 크기이다. 일부 실시양태에서, 평균 기공 직경은, BJH 방법

및/또는 수는 다공성측정법에 의해 측정시, 20 nm 내지 100 nm의 범위 또는 상기 언급된 크기 중 임의의 둘에 의해 정의된 범위 내에 있는 크기이다. 특정 이들 실시양태에서, 평균 기공 직경은, BJH 방법 및/또는 수는 다공성측정법에 의해 측정시, 20 nm 내지 90 nm, 또는 20 nm 내지 80 nm, 또는 20 nm 내지 70 nm, 또는 20 nm 내지 60 nm, 또는 10 nm 내지 50 nm의 범위 또는 상기 언급된 크기 중 임의의 둘에 의해 정의된 범위 내에 있는 크기이다.

[0068] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 AB-2004 조제물을 포함하는 흡착제의 투여를 고려한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "AB-2004" 또는 "AB-2004 조제물"은 (a) 적어도  $500 \text{ m}^2/\text{g}$ , 적어도  $600 \text{ m}^2/\text{g}$ , 적어도  $700 \text{ m}^2/\text{g}$ , 또는 적어도  $800 \text{ m}^2/\text{g}$ 의 브루нау어-에멧-텔러 (BET) 방법에 의해 측정된 최소 평균 비표면적 및  $2000 \text{ m}^2/\text{g}$  미만,  $3000 \text{ m}^2/\text{g}$  미만, 또는  $4000 \text{ m}^2/\text{g}$  미만의 브루нау어-에멧-텔러 (BET) 방법에 의해 측정된 최대 평균 비표면적, 및/또는 적어도  $500 \text{ m}^2/\text{g}$ , 적어도  $1000 \text{ m}^2/\text{g}$  또는 적어도  $2000 \text{ m}^2/\text{g}$ 의 랭뮤어(Langmuir)의 흡착 방정식에 의해 측정된 최소 평균 비표면적을 갖는; 또한 (b) 적어도 0.005, 적어도 0.01 mm, 적어도 0.05 mm의 최소 평균 입자 직경, 및 1.5 mm 미만, 1 mm 미만, 또는 0.2 mm 미만의 최대 평균 입자 직경을 갖는 구형 활성탄 입자의 조제물을 지칭한다. 일부 실시양태에서, AB-2004 조제물은 0.5 wt% 이상의 질소 원자를 포함하는 활성 목탄 입자를 포함한다. 상기 구형 활성탄은, 탄소 공급원으로서 질소 원자를 함유하는 열가소성 수지, 열경화성 수지, 또는 이온 교환 수지를 사용하여 제조될 수 있고; 여기서 상기 열가소성 수지 또는 이온 교환 수지는 아크릴로니트릴, 에틸아크릴로니트릴, 메틸아크릴로니트릴, 디페닐아크릴로니트릴, 및 클로로아크릴로니트릴로 이루어진 군으로부터 선택된 단량체를 함유할 수 있고; 상기 열경화성 수지는 멜라민 및 우레아로 이루어진 군으로부터 선택된 단량체를 함유할 수 있다. 상기 구형 활성탄은 추가로 표면-비개질될 수 있고, 0.40 내지 1.00 meq/g, 0.40 meq/g 미만 (그러나 0은 아님), 0.30 meq/g 미만 (그러나 0은 아님)의 총 산성 기 함량, 및/또는 0.40 내지 1.10 meq/g의 염기성 기의 총량을 가질 수 있다. 대안적으로, 상기 구형 활성탄은, 예를 들어 산화에 의해, 표면 개질될 수 있고, 이는 0.1 vol % 내지 50 vol % 산소, 1 vol % 내지 30 vol %, 또는 3 vol % 내지 20 vol %를 함유하는 분위기에서;  $300^\circ\text{C}$  내지  $800^\circ\text{C}$  또는  $320^\circ\text{C}$  내지  $600^\circ\text{C}$ 의 온도에서 수행될 수 있다. 상기 구형 활성탄은 추가로 개질될 수 있거나, 대안적으로 다른 절차에 의해, 예를 들어 환원에 의해 표면 개질될 수 있고, 이는  $800^\circ\text{C}$  내지  $1200^\circ\text{C}$  또는  $800^\circ\text{C}$  내지  $1000^\circ\text{C}$ 의 온도에서 수행될 수 있다.

[0069] AB-2004 조제물을 포함한 비-흡수성 구형 입자 조제물의 제조에서 유용한 예시적 탄소/활성탄 물질 (또한 "활성 목탄"으로서 언급됨)은, 쿠레하 코포레이션(Kureha Corporation, 일본), 아디타 비를라 그룹(Aditya Birla Group, 인도), 오리온 엔지니어드 카본즈 에스.에이.(Orion Engineered Carbons S.A., 룩셈부르크), 아스버리 그라파이트 밀스, 인코포레이티드(Asbury Graphite Mills, Inc., 미국 뉴저지주 아스버리), 캐봇 코포레이션(Cabot Corporation, 미국 매사추세츠주 보스턴), 콘티넨탈 카본 컴파니(Continental Carbon Company, 미국 텍사스주 휴스턴), 시드 리처드슨 카본 앤 에너지 컴파니(Sid Richardson Carbon & Energy Co., 미국 텍사스주 포트 워쓰) 및 이메리스 그라파이트 앤 카본(Imerys Graphite and Carbon, 스위스)을 포함한 수많은 제조업체로부터 입수가능하다. 이들 및 다른 제조업체로부터의 다양한 활성탄/활성탄 생성물이 AB-2004 조제물에 사용될 수 있거나, AB-2004 조제물에서의 사용을 위해 적합화되거나 개질될 수 있다.

[0070] 본 발명의 특정 구형 활성탄 AB-2004 조제물을 포함한 구형 활성탄의 제조 방법은, 미국 특허 번호 9,877,987, 미국 특허 번호 8,309,130, 미국 특허 번호 7,651,974, 미국 특허 번호 4,761,284 및 미국 특허 번호 4,681,764에서 찾아볼 수 있으며, 이들 각각은, 그 전문이, 또한 특히 구형 활성탄 조성물의 제조 방법 및 그에 의해 제조된 구형 활성탄 조성물의 개시내용과 관련하여, 명백히 본원에 참조로 포함된다.

[0071] 본 개시내용의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 봉쇄제 조성물은 아파타이트 또는 히드록시아파타이트 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 상기 아파타이트 또는 히드록시아파타이트는 5-40 nm, 25-100 nm, 50-300 nm, 150-500 nm, 300 nm-1  $\mu\text{m}$ , 0.5  $\mu\text{m}$ -2  $\mu\text{m}$ , 1  $\mu\text{m}$ -5  $\mu\text{m}$ , 2.5-10  $\mu\text{m}$ , 6-20  $\mu\text{m}$ , 15-50  $\mu\text{m}$ , 30-100  $\mu\text{m}$ , 75-150  $\mu\text{m}$ , 100-300  $\mu\text{m}$ , 250-500  $\mu\text{m}$ , 300-750  $\mu\text{m}$ , 600  $\mu\text{m}$ -1 mm, 또는 1 mm 초과와 평균 입자 크기 또는 상기 언급된 크기 중 임의의 둘에 의해 정의된 범위 내에 있는 크기를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 아파타이트 또는 히드록시아파타이트는 300  $\mu\text{m}$ -1 mm, 1-3 mm, 2-5 mm, 또는 5 mm 초과와 입자 크기 또는 상기 언급된 크기 중 임의의 둘에 의해 정의된 범위 내에 있는 크기를 가질 수 있다. 상기 아파타이트 또는 히드록시아파타이트는 또한 복수의 기공, 및 예를 들어, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 또는  $500 \text{ m}^2/\text{g}$  등의  $20 \text{ m}^2/\text{g}$  내지  $500 \text{ m}^2/\text{g}$  범위의 비표면적 또는 상기 언급된 표면적 중 임의의 둘에 의해 정의된 범위의 비표면적을 포함할 수 있다. 비표면



적은, 예를 들어, 상기와 같은, 브루나우어, 에멧 및 텔러의 방법 및/또는 수는 다공성측정법 등의 공지된 방법을 사용하여 측정할 수 있다.

[0072] 아파타이트 또는 히드록시아파타이트 봉쇄제는 추가로,  $0.1 \text{ cm}^3/\text{g}$  내지  $1.5 \text{ cm}^3/\text{g}$ ,  $0.1 \text{ cm}^3/\text{g}$  내지  $0.8 \text{ cm}^3/\text{g}$ ,  $0.1 \text{ cm}^3/\text{g}$  내지  $0.7 \text{ cm}^3/\text{g}$ ,  $0.1 \text{ cm}^3/\text{g}$  내지  $0.6 \text{ cm}^3/\text{g}$ ,  $0.1 \text{ cm}^3/\text{g}$  내지  $0.5 \text{ cm}^3/\text{g}$ ,  $0.2 \text{ cm}^3/\text{g}$  내지  $0.8 \text{ cm}^3/\text{g}$ ,  $0.2 \text{ cm}^3/\text{g}$  내지  $0.7 \text{ cm}^3/\text{g}$ ,  $0.2 \text{ cm}^3/\text{g}$  내지  $0.6 \text{ cm}^3/\text{g}$ ,  $0.2 \text{ cm}^3/\text{g}$  내지  $0.5 \text{ cm}^3/\text{g}$ ,  $0.3 \text{ cm}^3/\text{g}$  내지  $1 \text{ cm}^3/\text{g}$ ,  $0.3 \text{ cm}^3/\text{g}$  내지  $0.9 \text{ cm}^3/\text{g}$ ,  $0.3 \text{ cm}^3/\text{g}$  내지  $0.8 \text{ cm}^3/\text{g}$ ,  $0.3 \text{ cm}^3/\text{g}$  내지  $0.7 \text{ cm}^3/\text{g}$ ,  $0.3 \text{ cm}^3/\text{g}$  내지  $0.6 \text{ cm}^3/\text{g}$ , 또는  $0.3 \text{ cm}^3/\text{g}$  내지  $0.5 \text{ cm}^3/\text{g}$ 인 또는 상기 언급된 값 중 임의의 둘에 의해 정의된 범위 내에 있는 비기공부피 ( $1.7 \text{ nm}$  내지  $100 \text{ nm}$ 의 직경을 갖는 기공에 기초하여 측정됨)를 가질 수 있고, 이는, 상기와 같은, BJH 방법 등의 기공 직경 및 비기공부피의 측정 방법에 의해, 또한 수는 다공성측정법에 의해 측정된다. 상기 아파타이트 또는 히드록시아파타이트 봉쇄제는 추가로, BJH 방법 및/또는 수는 다공성측정법에 의해 측정시,  $10 \text{ nm}$  내지  $100 \text{ nm}$  범위의 평균 기공 직경을 가질 수 있다. 보다 전형적으로, 아파타이트 또는 히드록시아파타이트 봉쇄제는, BJH 방법 및/또는 수는 다공성측정법에 의해 측정시,  $2 \text{ nm}$  내지  $90 \text{ nm}$  범위의 평균 기공 직경을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 평균 기공 직경은, BJH 방법 및/또는 수는 다공성측정법에 의해 측정시,  $2\text{-}5 \text{ nm}$ ,  $3\text{-}9 \text{ nm}$ ,  $6\text{-}15 \text{ nm}$ ,  $10 \text{ nm}$  내지  $80 \text{ nm}$ , 또는  $10 \text{ nm}$  내지  $70 \text{ nm}$ , 또는  $10 \text{ nm}$  내지  $60 \text{ nm}$ , 또한 종종  $10 \text{ nm}$  내지  $50 \text{ nm}$ 의 범위 또는 상기 언급된 크기 중 임의의 둘에 의해 정의된 범위 내에 있는 크기이다. 일부 실시양태에서, 평균 기공 직경은, BJH 방법 및/또는 수는 다공성측정법에 의해 측정시,  $20 \text{ nm}$  내지  $100 \text{ nm}$ 의 범위이다. 특정 이들 실시양태에서, 평균 기공 직경은, BJH 방법 및/또는 수는 다공성측정법에 의해 측정시,  $20 \text{ nm}$  내지  $90 \text{ nm}$ , 또는  $20 \text{ nm}$  내지  $80 \text{ nm}$ , 또는  $20 \text{ nm}$  내지  $70 \text{ nm}$ , 또는  $20 \text{ nm}$  내지  $60 \text{ nm}$ , 또는  $10 \text{ nm}$  내지  $50 \text{ nm}$ 의 범위 또는 상기 언급된 크기 중 임의의 둘에 의해 정의된 범위 내에 있는 크기이다. 아파타이트 또는 히드록시아파타이트 봉쇄제의 예시적 형태는 밀링된 입자, 분무 건조된 입자, 구형 나노입자, 및 구형 마이크로입자를 포함한다.

[0073] 본 개시내용의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 봉쇄제 조성물은, 섭취가능 다공성 실리카 화합물 (예를 들어, 칼슘 실리카 수화물), 예컨대 마이크로-셀(Micro-Cel) E<sup>TM</sup> 생성물 (이메리스 그라파이트 앤 카본, 스위스 비로니코) 중 하나 이상을 포함하거나, 본질적으로 이들로 이루어지거나, 또는 이들로 이루어질 수 있다. 본 개시내용의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 봉쇄제 조성물은 섭취가능 다공성 실리카 화합물을 포함한다. 상기 섭취가능 다공성 실리카 화합물은  $5\text{-}40 \text{ nm}$ ,  $25\text{-}100 \text{ nm}$ ,  $50\text{-}300 \text{ nm}$ ,  $150\text{-}500 \text{ nm}$ ,  $300 \text{ nm}\text{-}1 \text{ }\mu\text{m}$ ,  $0.5 \text{ }\mu\text{m}\text{-}2 \text{ }\mu\text{m}$ ,  $1 \text{ }\mu\text{m}\text{-}5 \text{ }\mu\text{m}$ ,  $2.5\text{-}10 \text{ }\mu\text{m}$ ,  $6\text{-}20 \text{ }\mu\text{m}$ ,  $15\text{-}50 \text{ }\mu\text{m}$ ,  $30\text{-}100 \text{ }\mu\text{m}$ ,  $75\text{-}150 \text{ }\mu\text{m}$ ,  $100\text{-}300 \text{ }\mu\text{m}$ ,  $250\text{-}500 \text{ }\mu\text{m}$ ,  $300\text{-}750 \text{ }\mu\text{m}$ ,  $600 \text{ }\mu\text{m}\text{-}1 \text{ mm}$ , 또는  $1 \text{ mm}$  초과인 평균 입자 크기 또는 상기 언급된 크기 중 임의의 둘에 의해 정의된 범위 내에 있는 크기를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 섭취가능 다공성 실리카 화합물은  $300 \text{ }\mu\text{m}\text{-}1 \text{ mm}$ ,  $1\text{-}3 \text{ mm}$ ,  $2\text{-}5 \text{ mm}$ , 또는  $5 \text{ mm}$  초과인 입자 크기 또는 상기 언급된 크기 중 임의의 둘에 의해 정의된 범위 내에 있는 크기를 가질 수 있다. 상기 섭취가능 다공성 실리카 화합물은 또한 복수의 기공, 및 예를 들어,  $20$ ,  $30$ ,  $40$ ,  $50$ ,  $60$ ,  $70$ ,  $80$ ,  $90$ ,  $100$ ,  $120$ ,  $140$ ,  $160$ ,  $180$ ,  $200$ ,  $225$ ,  $250$ ,  $275$ ,  $300$ ,  $325$ ,  $350$ ,  $375$ ,  $400$ ,  $425$ ,  $450$ ,  $475$ , 또는  $500 \text{ m}^2/\text{g}$  등의  $20 \text{ m}^2/\text{g}$  내지  $500 \text{ m}^2/\text{g}$  범위의 비표면적 또는 상기 언급된 표면적 중 임의의 둘에 의해 정의된 범위 내의 비표면적을 포함할 수 있다. 비표면적은, 예를 들어, 상기와 같은, 브루나우어, 에멧 및 텔러의 방법 및/또는 수는 다공성측정법 등의 공지된 방법을 사용하여 측정할 수 있다.

[0074] 상기 섭취가능 다공성 실리카 화합물은 추가로,  $0.1 \text{ cm}^3/\text{g}$  내지  $1.5 \text{ cm}^3/\text{g}$ ,  $0.1 \text{ cm}^3/\text{g}$  내지  $0.8 \text{ cm}^3/\text{g}$ ,  $0.1 \text{ cm}^3/\text{g}$  내지  $0.7 \text{ cm}^3/\text{g}$ ,  $0.1 \text{ cm}^3/\text{g}$  내지  $0.6 \text{ cm}^3/\text{g}$ ,  $0.1 \text{ cm}^3/\text{g}$  내지  $0.5 \text{ cm}^3/\text{g}$ ,  $0.2 \text{ cm}^3/\text{g}$  내지  $0.8 \text{ cm}^3/\text{g}$ ,  $0.2 \text{ cm}^3/\text{g}$  내지  $0.7 \text{ cm}^3/\text{g}$ ,  $0.2 \text{ cm}^3/\text{g}$  내지  $0.6 \text{ cm}^3/\text{g}$ ,  $0.2 \text{ cm}^3/\text{g}$  내지  $0.5 \text{ cm}^3/\text{g}$ ,  $0.3 \text{ cm}^3/\text{g}$  내지  $1 \text{ cm}^3/\text{g}$ ,  $0.3 \text{ cm}^3/\text{g}$  내지  $0.9 \text{ cm}^3/\text{g}$ ,  $0.3 \text{ cm}^3/\text{g}$  내지  $0.8 \text{ cm}^3/\text{g}$ ,  $0.3 \text{ cm}^3/\text{g}$  내지  $0.7 \text{ cm}^3/\text{g}$ ,  $0.3 \text{ cm}^3/\text{g}$  내지  $0.6 \text{ cm}^3/\text{g}$ , 또는  $0.3 \text{ cm}^3/\text{g}$  내지  $0.5 \text{ cm}^3/\text{g}$ 인 또는 상기 언급된 값 중 임의의 둘에 의해 정의된 범위 내의 비기공부피 ( $1.7 \text{ nm}$  내지  $100 \text{ nm}$ 의 직경을 갖는 기공에 기초하여 측정됨)를 가질 수 있고, 이는, 상기와 같은, BJH 방법 등의 기공 직경 및 비기공부피의 측정 방법에 의해, 또한 수는 다공성측정법에 의해 측정된다. 상기 섭취가능 다공성 실리카 화합물은 추가로, BJH 방법 및/또는 수는 다공성측정법에 의해 측정시,  $2 \text{ nm}$  내지  $100 \text{ nm}$  범위의 평균 기공 직경을 가질 수 있다. 보다 전형적으로, 섭취가능 다공성 실리카 화합물은, BJH 방법 및/또는 수는 다공성측정법에 의해 측정시,  $2 \text{ nm}$  내지  $90 \text{ nm}$  범위의 평균 기공 직경을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 평균 기공 직경은, BJH 방법 및/또는 수는 다공성측정법에 의해 측정시,  $2\text{-}5 \text{ nm}$ ,  $3\text{-}9 \text{ nm}$ ,  $6\text{-}15 \text{ nm}$ ,  $10 \text{ nm}$  내지  $80 \text{ nm}$ ,

또는 10 nm 내지 70 nm, 또는 10 nm 내지 60 nm, 또는 10 nm 내지 50 nm의 범위 또는 상기 언급된 크기 중 임의의 둘에 의해 정의된 범위 내에 있는 크기이다. 일부 실시양태에서, 평균 기공 직경은, BJH 방법 및/또는 수은 다공성측정법에 의해 측정시, 20 nm 내지 100 nm의 범위이다. 특정 이들 실시양태에서, 평균 기공 직경은, BJH 방법 및/또는 수은 다공성측정법에 의해 측정시, 20 nm 내지 90 nm, 또는 20 nm 내지 80 nm, 또는 20 nm 내지 70 nm, 또는 20 nm 내지 60 nm, 또는 10 nm 내지 50 nm의 범위 또는 상기 언급된 크기 중 임의의 둘에 의해 정의된 범위 내에 있는 크기이다. 예시적 섭취가능 다공성 실리카 화합물은, 예를 들어, 미국 특허 번호 6,666,214에 기재되어 있다.

[0075] 본 개시내용의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 봉쇄제 조성물은 하나 이상의 섭취가능 탄화수소 또는 단백질 중합체를 포함할 수 있다. 예시적 섭취가능 중합체는 구아, 검, 콘드로이틴계 중합체, 폴리에틸렌-옥시드 중합체 &, 폴리에스테르, 폴리락트산, 폴리락트산-코-글리콜산, 셀룰로스, 니트로셀룰로스, 키틴, 키토산, 폴리에틸렌 옥시드, 폴리( $\beta$ -벤질-L-아스파르트레이트), 폴리( $\epsilon$ -카프로락톤), 폴리글리콜리드, 폴리(DL-락티드-코-글리콜리드), 폴리부틸시아노아크릴레이트, 알기네이트, 폴리(아디프산 무수물), 1,5-디옥세판-2-온, D,L-디락티드, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 메타크릴산-메타크릴산 에스테르 공중합체, 트리멜리테이트, 폴리(메타크릴산), 폴리우레탄, 폴리실록산, 폴리메틸 메타크릴레이트, 폴리비닐 알콜, 폴리에틸렌, 폴리비닐 피롤리돈, 에폭시 수지, 폴리-2-히드록시에틸메타크릴레이트, 폴리-N-비닐 피롤리돈, 폴리비닐 알콜, 폴리아크릴산, 폴리아크릴아미드; 폴리에틸렌-코-비닐 아세테이트, 폴리락티드, 폴리글리콜리드, 폴리락티드-코-글리콜리드, 폴리무수물, 및 폴리오르토에스테르 및/또는 폴리플루오로아크릴산, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같은 다른 것들, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 이들 및 많은 다른 제약상 허용되는 중합체는 다우듀폰(DowDuPont, 미국 미시간주 미들랜드)으로부터 입수가능하다.

[0076] 본 개시내용의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 봉쇄제 조성물은 셀룰로스 중합체 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 예시적 셀룰로스 중합체는, 셀룰로스 에테르, 에틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시메틸프로필셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 카르복시메틸 에틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 셀룰로스 에스테르, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 및/또는 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같은 다른 것들, 및 이들의 임의의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예시적 셀룰로스 중합체는, 겔 투과 크로마토그래피에 의해 측정시, 10K, 25K, 50K, 100K, 150K, 200K, 250K, 500K, 750K, 1000K 또는 그 초과, 또는 본원에 개시된 값 중 임의의 둘에 의해 정의된 범위 내의 평균 분자량을 갖는 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트를 포함할 수 있다.

[0077] 본 개시내용의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 조성물은 약염기 아민-함유 수지 및/또는 세피올라이트 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 예시적 아민 함유 수지는 폴리아크릴아미드, 키토산, 아민-유도체화된 폴리(메틸 아크릴레이트), 에폭시아민 수지, 및/또는 달리 본원에 개시된 임의의 중합체 또는 수지의 임의의 아민 유도체, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0078] 본 개시내용의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 봉쇄제 조성물은 이온 교환 수지 중 하나 이상을 포함하거나, 본질적으로 이들로 이루어지거나, 또는 이들로 이루어질 수 있다. 예시적 이온 교환 수지는 셀룰로스, 폴리스티렌, 아크릴산 에스테르, 술폰산 중합체, 술폰산 에스테르, 폴리에틸렌아민, 폴리아미드, 폴리-스티렌-디비닐벤젠, 또는 폴리-페놀-포르알데히드, 또는 다른 화합물을 포함할 수 있다. 상업적으로 입수가능한 이온 교환 수지는 세파로스(Sephacrose)®, 세파덱스(Sephadex)®, 앰블라이트(Amberlite)®, 앰벌리스트(Amberlyst)®, 또는 도웁스(Dowex)®를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0079] 일부 실시양태에서, 봉쇄제 조성물은 점토 화합물을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 조성물은 벤토나이트, 알루미나, 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 다른 점토 화합물을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 조성물은 제올라이트를 포함할 수 있다. 일부 추가의 실시양태에서, 상기 조성물은 클리노프틸로라이트를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 클리노프틸로라이트는  $(\text{Na}, \text{K}, \text{Ca})_{2-3}\text{Al}_3(\text{Al}, \text{Si})_2\text{Si}_{13}\text{O}_{36} \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 의 일반적 화학량론을 가질 수 있다.

[0080] 본원에 개시된 또는 관련 기술분야에 달리 공지된 수지, 점토, 중합체, 셀룰로스 유도체 등은 종래의 수단에 의해, 예컨대 가교 또는 아미노화에 의해 본 개시내용의 방법에 따른 투여에 적합하게 되도록 개질될 수 있음이 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해된다.

[0081] 일부 실시양태에서, 봉쇄제 조성물은 다수회 투여될 수 있다. 일부 추가의 실시양태에서는, 동일한 봉쇄제 조

성분이 매회 투여된다. 일부 추가의 실시양태에서, 후속 투여에서 투여되는 봉쇄제 조성물은 초기 투여에서 또는 임의의 이전 투여에서 투여된 것과 상이할 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가의 투여는, 봉쇄제 조성물의 최초 투여 전에 식별된 수준에 비해 감소된 수준의 장 대사물을 유지하기 위해 필요한 지속기간 동안, 본원에 기재된 바와 같은 간격으로 사용될 수 있다.

[0082] 본 개시내용의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 봉쇄제 조성물 및 방법은, 예를 들어, 하나 이상의 봉쇄제를 포함하거나, 본질적으로 이들로 이루어지거나, 또는 이들로 이루어진 조성물의 투여 전, 동안, 또는 후에, 프로바이오틱 조성물 또는 프로바이오틱 조성물의 투여를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 봉쇄제 조성물 및/또는 방법은, 하나 이상의 봉쇄제를 포함하는 조성물의 투여 전, 동안, 또는 후에 투여될 수 있는, 프레보텔라(*Prevotella*) 종, 비피도 박테리아(*Bifido bacteria*) 종, 파라박테리오테스(*Parabacteriodes*) 종, (예를 들어, 피. 메르다에(*P. merdae*), 피. 디스타소니스(*P. distasonis*)), 파에칼리박테리움(*Faecalibacterium*) 종, (예를 들어, 에프. 프라우스니치이(*F. prausnitzii*)), 유박테리움(*Eubacterium*) 종, 코프로코쿠스(*Coprococcus*) 종, 락토바실루스 레우테리(*Lactobacillus reuteri*), 락토바실루스 람노시스(*Lactobacillus rhamnosus*), 박테로이데스 카카에(*Bacteroides caccae*), 박테로이데스 오바투스, 박테로이데스 프라길리스(*Bacteroides fragilis*), 박테로이데스 불가투스(*Bacteroides vulgatus*), 및/또는 박테로이데스 테타이오타오미크론(*Bacteroides thetaiotaomicron*), 또는 이들의 임의의 조합 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 봉쇄 조성물의 성분으로서 프로바이오틱 조성물의 투여를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 봉쇄 조성물에 추가로 프로바이오틱 조성물의 투여를 추가로 포함한다.

#### [0083] 제제 및 투여 방법

[0084] "투여"는, 제약 작용제,식이 보충제, 또는 조성물을 대상체에게 제공하는 것을 지칭하며, 이는 전문 의료진에 의한 투여 및 자가-투여를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본원에 개시된 화합물 또는 제약상 허용되는 그의 염의 투여는, 경구, 복강내, 또는 직장 투여를 포함하나 이에 제한되지는 않는 유사한 활용성을 제공하는 작용제에 대한 허용된 투여 방식 중 임의의 것에 의한 투여일 수 있다. 경구 투여는 조성물 투여에 있어 통상적이며, 이는 바람직한 실시양태의 대상이다. 그러나, 일부 실시양태에서, 조성물은, 직장으로, 예컨대 관장제 또는 좌제에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물의 투여는 신체 외부에서, 예를 들어, 성분채집(apheresis) 또는 투석에 의해 일어날 수 있다.

[0085] 용어 "작용제"는 임의의 물질, 분자, 요소, 화합물, 실체, 또는 이들의 조합을 포함한다. 이는, 예를 들어, 단백질, 폴리펩티드, 펩티드 또는 모방체, 작은 유기 분자, 폴리사카라이드, 폴리뉴클레오티드, 중합체, 수지, 유기 또는 무기 마이크로입자, 유기 또는 무기 나노입자 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 이는 천연 생성물, 합성 화합물, 또는 화학 화합물, 또는 둘 이상의 물질의 조합일 수 있다.

[0086] 상기에 기재된 바와 같은 유용한 화합물은, 장내 마이크로바이옴의 변경과 연관된 신경 질환 또는 신경 장애, 예컨대 자폐 스펙트럼 장애 (ASD), 조현병, 불안 장애, 우울증, 파킨슨병, 취약 X, 레트 증후군, 결절성 경화증, 백색질장애, 예컨대 알렉산더 증후군, 알파-시누클레인병증, 예컨대 루이소체 치매, 및/또는 알츠하이머병의 치료, 억제, 또는 개선에서의 사용을 위한 제약 조성물 및/또는 식이 보충제로 제제화될 수 있다. 문헌 [Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005)] (이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 개시된 것들과 같은 표준 제약 및/또는 식이 보충제 제제화 기술이 사용된다. 따라서, 일부 실시양태는 (a) 안전한 치료 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 화합물, 또는 제약상 허용되는 그의 염; 및 (b) 제약상 허용되는 담체, 희석제, 부형제 또는 이들의 조합을 포함하거나, 본질적으로 이들로 이루어지거나, 또는 이들로 이루어진 제약 및/또는 식이 보충제 조성물을 포함한다.

[0087] 용어 "제약상 허용되는 담체" 또는 "제약상 허용되는 부형제"는 임의의 모든 용매, 희석제, 유화제, 결합제, 완충제, 분산 매질, 코팅, 항박테리아제 및 항진균제, 등장제 및 흡수 지연제 등, 또는 제약 제제의 제조에 유용한 것으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 공지된 바와 같은 임의의 다른 화합물을 포함한다. 제약 활성 물질에 대한 이러한 매질 및 작용제의 사용은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 임의의 종래의 매질 또는 작용제가 활성 성분과 비상용성인 경우를 제외하고는, 치료용 조성물에서의 그의 사용이 고려된다. 보충 활성 성분이 또한 조성물 중으로 혼입될 수 있다. 추가로, 관련 기술분야에서 통상적으로 사용되는 것과 같은 다양한 아주반트가 포함될 수 있다. 이들 및 다른 이러한 화합물은 문헌에, 예를 들어 문헌 [Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJ]에 기재되어 있다. 제약 조성물 중의 다양한 성분의 포함에 대한 고려사항은, 예를 들어, 문헌 [Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of

Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press]에 기재되어 있다.

- [0088] 제약상-허용되는 담체 또는 그의 성분으로서 제공될 수 있는 물질의 일부 예는, 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 그의 유도체, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 및 메틸 셀룰로스; 분말화된 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 활석; 고체 윤활제, 예컨대 스테아르산 및 스테아르산마그네슘; 황산칼슘; 식물성 오일, 예컨대 땅콩유, 면실유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 테오브로마의 오일; 폴리올, 예컨대 프로필렌 글리콜, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 및 폴리에틸렌 글리콜; 알긴산; 유화제, 예컨대 트윈스(TWEENS); 습윤 작용제, 예컨대 나트륨 라우릴 술페이트; 착색제; 착향제; 정제화제, 안정화제; 산화방지제; 보존제; 무-발열원 물; 등장 식염수; 및/또는 인산염 완충액, 또는 이들의 임의의 조합이다.
- [0089] 본원에 기재된 조성물은 바람직하게는 단위 투여 형태로 제공된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "단위 투여 형태"는, 모범 의료 행위(good medical practice)에 따라, 단일 용량으로, 대상체에게 투여하기에 적합한 화합물의 양을 함유하는 조성물이다. 그러나, 단일 또는 단위 투여 형태의 조제물은, 투여 형태가 1일 1회 또는 치료 과정 당 1회 투여됨을 암시하지는 않는다. 단위 투여 형태는, 1일 용량을 완성하기 위해 하루의 과정에 걸쳐 여러 단위 투여 형태가 투여되어야 하는 부분적 하위-용량 또는 단일 1일 용량을 포함하거나, 본질적으로 이들로 이루어지거나, 또는 이들로 이루어질 수 있다. 본 개시내용에 따라, 단위 투여 형태는 1일 1회보다 더 또는 덜 자주 제공될 수 있고, 치료 과정 동안 1회 초과로 투여될 수 있다. 이러한 투여 형태는, 경구, 직장, 비내, 및/또는 비경구를 포함한, 이들의 제제와 맞는 임의의 방식으로 투여될 수 있다. 단일 투여가 구체적으로 고려되지만, 본원에 기재된 방법에 따라 투여되는 조성물은 또한 연속 주입으로서 또는 이식가능 주입 펌프를 통해 투여될 수 있다.
- [0090] 본원에 기재된 바와 같은 방법은 다양한 투여 경로, 예를 들어 경구, 비내, 또는 직장 투여 경로에 대한 다양한 적합한 형태 중 임의의 것을 활용할 수 있다. 요망되는 특정 투여 경로에 따라, 관련 기술분야에 널리 공지된 다양한 제약상-허용되는 담체가 사용될 수 있다. 제약상-허용되는 담체는, 예를 들어, 고체 또는 액체 충전제, 희석제, 히드로트로프(hydrotrope), 표면-활성 작용제, 및 캡슐화 물질을 포함한다. 제제 중의 하나 이상의 화합물의 활성을 실질적으로 방해하지 않는 임의적 제약-활성 물질이 포함될 수 있다. 화합물과 함께 사용되는 담체의 양은 화합물의 단위 용량 당 투여를 위한 실제 양을 제공하기에 충분한 양이다. 본원에 기재된 방법에서 유용한 투여 형태의 제조를 위한 기술 및 조성물은 하기 참조문헌에 기재되어 있으며, 이들 모두 본원에 참조로 포함된다: Modern Pharmaceutics, 4th Ed., Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, editors, 2002); Lieberman *et al.*, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989); and Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 8th Edition (2004).
- [0091] 정제, 캡슐, 과립 및/또는 벌크 분말 등의 고체 형태를 포함한 다양한 경구 투여 형태가 사용될 수 있다. 정제는, 적합한 결합제, 윤활제, 희석제, 붕해제, 착색제, 착향제, 유동-유도제, 및/또는 용융제를 함유하는, 압축된 정제, 습제 정제(tablet triturates), 장용-코팅된 정제, 당-코팅된 정제, 필름-코팅된 정제, 또는 다중-압축된 정제일 수 있다. 액체 경구 투여 형태는, 적합한 용매, 보존제, 유화제, 현탁제, 희석제, 감미제, 용융제, 착색제 및/또는 착향제, 또는 이들의 임의의 조합을 함유하는, 수용액, 에멀전, 현탁액, 용액 및/또는 비-발포 과립으로부터 재구성된 현탁액, 및 발포 과립으로부터 재구성된 발포 조제물을 포함한다.
- [0092] 경구 투여를 위한 단위 투여 형태의 제조에 적합한 제약상-허용되는 담체는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 정제는 전형적으로 불활성 희석제로서의 종래의 제약상-상용성인 아주반트, 예컨대 탄산칼슘, 탄산나트륨, 만니톨, 락토스 및/또는 셀룰로스; 결합제, 예컨대 전분, 젤라틴 및/또는 수크로스; 붕해제, 예컨대 전분, 알긴산 및/또는 크로스카르멜로스; 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 미세결정 셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스, 및/또는 활석을 포함한다. 정제는 또한 가용화제 또는 유화제, 예컨대 폴록사머, 크레모포르/콜리포르(Kolliphor)®, 루트롤(Lutrol)®, 또는 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 또는 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 다른 것들, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 분말 혼합물의 유동 특성을 개선시키기 위해 글리단트, 예컨대 이산화규소가 사용될 수 있다. 출현을 위해 착색제, 예컨대 FD&C 염료가 첨가될 수 있다. 감미제 및 착향제, 예컨대 아스파르탐, 사카린, 멘톨, 페퍼민트, 및/또는 과일 향미제, 또는 이들의 임의의 조합이 chewable 정제에 대한 유용한 아주반트이다. 캡슐은 전형적으로 상기에 개시된 하나 이상의 고체 희석제를 포함한다. 담체 성분의 선택은 맛, 가격, 및 저장 안정성과 같은 부차적 고려사항에 따라 달라지며, 이는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 쉽게 이루어질 수 있다.
- [0093] 경구 (PO) 조성물은 또한 액체 용액, 에멀전, 또는 현탁액을 포함한다. 이러한 조성물의 제조에 적합한 제약상



-허용되는 담체는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 시럽, 엘릭시르, 에멀전 및/또는 현탁액에 대한 담체의 전형적인 성분은 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 액체 수크로스, 소르비톨 및/또는 물을 포함한다. 현탁액에 대하여, 전형적인 현탁제는 메틸 셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 아비셀 (AVICEL) RC-591, 트라가칸트 및/또는 나트륨 알기네이트를 포함하고; 전형적인 습윤제는 레시틴 및/또는 폴리소르베이트 80을 포함하고; 전형적인 보존제는 메틸 파라벤 및/또는 나트륨 벤조에이트, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 경구 액체 조성물은 또한, 상기에 개시된 바와 같은, 감미제, 착향제 및/또는 착색제 등의 하나 이상의 성분을 함유할 수 있다. 경구 조성물은 식품, 예컨대 캔디, 사과소스, 요거트, 소프트 푸딩, 젤라틴 식품, 주스, 우유, 쿡 또는 견과 음료, 농축 음료, 또는 치즈, 또는 이들의 임의의 조합의 형태일 수 있다.

[0094] 이러한 조성물은 또한, 하나 이상의 대상 화합물이 요망되는 적용 부근의 위장관에서, 또는 요망되는 작용을 얻장시키기 위해 다양한 시점에 방출되도록, 종래의 방법에 의해, 전형적으로 pH 또는 시간-의존적 코팅으로 코팅될 수 있다. 위장관에서의 방출을 위한 예시적 투여 형태는 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트, 에틸 셀룰로스, 유드라지트(Eudragit) 코팅, 왁스 및/또는 셀락, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 부형제, 또는 이들의 임의의 조합 중 하나 이상을 혼입할 수 있다. 일부 실시양태에 따라, 본원에 기재된 방법에 따라 투여되는 조성물은 위장관에서의 방출을 위해 제제화된다. 일부 실시양태에 따라, 본원에 기재된 방법에 따라 투여되는 조성물은 하부 위장관에서의 방출을 위해 제제화된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 장용 코팅된 캡슐, 정제, 연질 겔로서 제공되거나; 본질상 장용 캡슐이다.

[0095] 본원에 기재된 조성물의 실제 단위 용량은 제제 중의 하나 이상의 화합물에 따라 달라진다. 일부 실시양태에서, 제제 중의 각각의 화합물의 양은 1일 당 체중에 대하여 5 mg/kg 내지 500 mg/kg 또는 그 초과, 10 mg/kg 또는 그 미만 내지 70 mg/kg, 1일 당 체중에 대하여 50 mg/kg 내지 80 mg/kg, 1일 당 체중에 대하여 70 mg/kg 내지 120 mg/kg, 1일 당 체중에 대하여 100 mg/kg 내지 300 mg/kg, 또는 1일 당 체중에 대하여 250 mg/kg 내지 500 mg/kg일 수 있다. 일부 실시양태에서, 용량은 1일 당 체중에 대하여 100 mg/kg, 500 mg/kg, 300 mg/kg, 200 mg/kg, 150 mg/kg, 100 mg/kg, 50 mg/kg, 40 mg/kg, 30 mg/kg, 25 mg/kg, 20 mg/kg, 10 mg/kg, 7.5 mg/kg, 6 mg/kg, 5 mg/kg, 4 mg/kg, 3 mg/kg, 2.5 mg/kg, 또는 1 mg/kg 미만 또는 상기 언급된 양 중 임의의 둘에 의해 정의된 범위 내에 있는 양일 수 있다. 일부 실시양태에서, 실제 단위 용량은 1일 당 체중에 대하여 5, 10, 25, 50, 75, 100, 150, 또는 200 mg/kg 또는 상기 언급된 양 중 임의의 둘에 의해 정의된 범위 내에 있는 양이다. 따라서, 70 kg 사람에게 투여하기 위해, 예를 들어, 투여량 범위는 350 mg 내지 750 mg, 500 mg 내지 1 g, 750 mg 내지 2 g, 1 g to 5 g, 2.5 g 내지 6 g, 4 g 내지 10 g, 8 g 내지 20 g, 15 g 내지 35 g, 또는 1 g 또는 그 미만 내지 35 g 또는 그 초과, 또는 상기 언급된 양 중 임의의 둘에 의해 정의된 범위 내에 있는 양이다. 일부 실시양태에서, 실제 단위 용량은 6 g이다. 일부 실시양태에서 실제 단위 용량은 10 g이다. 일부 실시양태에서, 실제 단위 용량은 35 g이다. 일부 실시양태에서, 실제 단위 용량은 1 g 또는 그 미만이지만, 0은 아니다. 일부 실시양태에서, 실제 단위 용량은 10 g 또는 그 미만이지만, 0은 아니다. 일부 실시양태에서, 실제 단위 용량은 35 mg 또는 그 미만이지만, 0은 아니다.

[0096] 본원에서 사용되는 바와 같이, "로딩 용량"은 후속 용량보다 높은 화합물의 초기 용량을 지칭한다.

[0097] 본원에서 사용되는 바와 같이, "유지 용량"은 로딩 용량을 뒤따르는 후속 용량을 지칭하고, 로딩 용량보다 시간상 이후에 일어난다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는, 유지 용량의 투여 형태 또는 투여 방식은 로딩 용량에서 사용된 것과 상이할 수 있음을 인지할 것이다. 본원에 개시된 실시양태 중 임의의 것에서, 유지 용량은, 매일 또는 1개월 당 다수회, 격주로 또는 2주에 다수회, 매주 또는 1주 당 다수회, 매일 또는 1일 당 다수회를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 본원에서 고려되는 임의의 투여 스케줄로의 단위 투여 형태의 투여를 포함할 수 있다. 유지 용량의 투여 기간 내로 투여 휴일을 도입할 수 있음이 본 개시내용에서 고려된다. 이러한 투여 휴일은 로딩 용량의 투여 직후에 또는 유지 용량의 투여 기간 동안 임의의 시점에 일어날 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 유지 용량의 투여 기간은 치료 기간의 "유지기"로서 언급될 수 있다.

[0098] 본원에서 사용되는 바와 같이 "투여 방식"은 하나 이상의 화합물을 대상체에게 투여하는 방안을 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "투여 방식"은 투여 형태 (예를 들어, 정제, 분말, 용해된 액체, 현탁액, 에멀전 등) 및 투여 형태가 대상체에게 적용되는 메커니즘 (예를 들어, 경구로, 예컨대 환제, 용해된 액체, 경구 현탁액에 의해)을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "투여 방식"은 또한 화합물이 대상체에게 투여되는 용량, 투여량, 및 투여 스케줄을 포함한다.

[0099] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법에 따라 투여되는 조성물은 식품, 음료, 또는 다른 섭취가능 품목과 제

공되거나, 이들과 혼합된다. 일부 실시양태에서, 상기 음료, 식품, 또는 다른 섭취가능 품목은 캔디, 사과소스, 요거트, 소프트 푸딩, 젤라틴 식품, 주스, 우유, 콩 또는 견과 음료, 농축 음료, 또는 치즈, 또는 이들의 임의의 조합 중 하나 이상을 포함하거나, 본질적으로 이들로 이루어지거나, 또는 이들로 이루어질 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는, 본 개시내용의 방법에 따라 투여되는 조성물의 조합을 임의의 적합한 음식 또는 음료와 조합하여 조성물의 섭취를 용이하게 할 수 있음을 인식할 것이다.

[0100] 일부 대상물의 수준은 외부 자극에 반응하여 변동될 것으로 예상되기 때문에, 본 개시내용에 따른 방법은, 대상체의 신체 및 미생물 건강 둘 다를 유지하도록 하는 방식으로, 예를 들어, 유해 대상물의 제거를 최적화하거나 유익 대상물의 제거를 제한함으로써, 치료 효과를 향상시키기 위해, 본원에 기재된 조성물의 투여 시점을 변화시키거나 제어하는 것을 고려한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법에 따라 투여되는 조성물은 음식과 함께, 예컨대 식사 또는 다른 식품 섭취와 동시에 투여될 수 있다. 일부 추가의 실시양태에서, 본 개시내용의 방법에 따라 투여되는 조성물은 식사 또는 다른 식품 섭취 직전 또는 직후에 투여될 수 있다. 일부 추가의 실시양태에서, 본 개시내용의 방법에 따라 투여되는 조성물은 식사 또는 다른 식품 섭취 전 또는 후 1-5분 내에, 3-10분 내에, 6-15분 내에, 10-20분 내에, 15-30분 내에, 20-45분 내에, 또는 1시간 내에 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법에 따라 투여되는 조성물은 음식 없이, 예컨대 식사 또는 다른 식품 섭취 전 또는 후 1-3시간 사이에, 2-5시간 사이에, 4-8시간 사이에, 6-12시간 사이에, 9-18시간 사이에, 12-24시간 사이에, 또는 24시간 초과에 투여될 수 있다.

[0101] 본원에서 사용되는 바와 같이, "치료의 지속기간"은 최초 용량의 투여로 시작하여 최종 용량의 투여로 종결되는 시간을 지칭하고, 이러한 시간 길이는 신경 장애 또는 장 과투과성 (장 누수)과 관련된 장애의 치료에 대한 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해, 그에 대해 치료되는 대상체의 증상 및 건강과 관련하여 결정된다. 이러한 지속기간은, 본원에 개시된 바와 같은 또는 신경 장애 및 장 과투과성 (장 누수)과 관련된 장애의 치료에 대한 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같은 대상물의 수준의 주기적, 산발적, 또는 지속적 모니터링과 관련하여 결정될 수 있다.

[0102] 본원에서 사용되는 바와 같이, "투여 휴일"은 대상체에게 용량이 투여되지 않는 또는 대상체에게 감소된 용량이 투여되는 24시간 이상의 기간을 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "감소된 용량"은 대상체에게 투여되는 총 1일 용량 미만인 용량을 지칭한다.

[0103] 본원에 개시된 방법에 따라, 혈청 대상물의 감소는, 대상체가 고정된 양의 시간 동안 주기적인 부분적 또는 완전한 투여 감소를 경험한 후, 투여가 재개되도록 투여 스케줄을 조절함으로써 달성된다. 일부 실시양태에서, 투여량은 1일 내지 30일 동안 매일 투여된 후, 투여 휴일이 1일 내지 30일 동안 지속된다. 일부 실시양태에서는, 투여 휴일 동안, 용량이 투여되지 않는다. 일부 추가의 실시양태에서는, 본 개시내용의 조성물이 다음 용량의 투여 전에 대상체의 신체로부터 완전히 클리어링(clearing)될 수 있게 된다. 일부 다른 실시양태에서는, 투여 휴일 동안, 통상적 1일 용량 미만의 용량이 투여된다. 일부 추가의 실시양태에서는, 치료 유효량 미만의 투여된 조성물의 양이 투여 휴일 동안 대상체 내에서 유지될 수 있게 된다. 일부 추가의 실시양태에서는, 침범된 조직에서 치료 수준을 유지하기에 충분한 투여된 조성물의 양이 대상체 내에서 유지될 수 있게 된다.

[0104] 본 개시내용에 따라, 투여 스케줄은 요망되는 치료적 효과를 달성하기 위해 변화될 수 있다. 본원에 개시된 바와 같은 실시양태 각각에서, 투여 스케줄의 변화는 치료 프로토콜이 투여되는 지속기간 전반에 걸쳐 반복될 수 있다. 본원에 개시된 바와 같은 실시양태 각각에서, 제1 투여량은 제1 투여량을 뒤따르는 투여량보다 높거나, 낮거나, 그와 동일할 수 있다. 본원에 개시된 실시양태 각각에서, 로딩 용량이 개시된 투여 요법에 선행될 수 있고, 투여 휴일이 로딩 용량의 투여를 뒤따르거나 뒤따르지 않을 수 있다.

[0105] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 본원에서 제공되는 하나 이상의 조성물을 매일 또는 매일 미만의 빈도수로, 예컨대 2일마다, 3일마다, 4일마다, 5일마다, 6일마다, 7일마다 또는 상기 언급된 시간 중 임의의 둘에 의해 정의된 범위 내에 있는 기간 동안 투여하는 것을 포함한다.

[0106] 본 개시내용의 방법은, 자폐 스펙트럼 장애, 조현병, 불안 장애, 우울증, 파킨슨병, 레트 증후군, 취약 X 증후군, 결절성 경화증, 다발성 경화증, 알츠하이머병, 안젤만 증후군, 윌리엄스 증후군, 근위축성 측색 경화증, 백색질장애, 예컨대 알렉산더 증후군, 알파-시누클레인병증, 예컨대 루이소체 치매, 우연성 루이소체 질환, 알츠하이머병의 루이소체 변이형, 다계통 위축증, 순수 자율신경 부전, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한 하나 이상의 신경 장애의 치료, 예방, 및/또는 개선에 사용될 수 있다. 상기 장애는, 의사소통 증상, 인지 장애, 상동 행동, 감각운동 문제, 임상 과민성, 및/또는 불안-유사 행동과 같은 신경 장애의 임상적 진단 및 치료에 대한 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 행동 증상에 추가로, 떨림, 마비, 운동이상과 같은 신경 장애의 진단 및 치



료에 대한 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 신체 증상, 및/또는 장 과투과성 (장 누수)과 같은 위장 증상을 포함할 수 있다. 따라서, 이러한 임상적 및/또는 진단적 평가 및 결정을 사용하여, 본 개시내용에서 제공되는 하나 이상의 방법에 따라 본원에 기재된 하나 이상의 화합물을 수용하기 위한 하나 이상의 대상체를 식별 및/또는 선택할 수 있다. 본 개시내용의 방법은, 일부 실시양태에서, 신경 장애의 진단 및 치료에 대한 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 행동, 신체, 및/또는 위장 증상의 모니터링을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용에 따른 방법은 대상체의 행동 변화를 모니터링하는 것을 포함한다. 일부 추가의 실시양태에서, 본 개시내용에 따른 방법은, 자폐 스펙트럼 장애, 조현병, 불안 장애, 우울증, 파킨슨병, 레트 증후군, 취약 X 증후군, 결정성 경화증, 다발성 경화증, 알츠하이머병, 안젤만 증후군, 윌리엄스 증후군, 근위축성 측색 경화증, 백색질장애, 에킨대 알렉산더 증후군, 알파-시누클레인병증, 에킨대 루이소체 치매, 우연성 루이소체 질환, 알츠하이머병의 루이소체 변이형, 다계통 위축증, 순수 자율신경 부전, 또는 이들의 임의의 조합에 관련되는 것으로 공지된 바와 같은 행동 증상에 대하여 대상체를 모니터링하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 모니터링된 행동 증상은 임상 불안을 포함하지 않는다. 일부 추가의 실시양태에서, 본 개시내용에 따른 방법은, 반복 행동, 의사소통 증상, 인지 장애, 상동 행동, 물리적 대상에 대한 애착, 실어증, 강박 행동, 비정상적 또는 부적절한 신체 언어, 제스처, 및/또는 얼굴 표정 및/또는 감각운동 문제, 다른 사람들에 대한 관심 부족, 공감 부족, 비언어적 신호 파악의 어려움, 접촉 혐오, 사회화의 어려움, 언어력 지연, 비정상적 발성 톤 또는 피치, 발성 반복, 고집증, 대화 어려움, 요구 또는 욕구 의사소통의 어려움, 간단한 진술 또는 질문 이해 불능, 언어의 미 처리 어려움, 특이한 대상에 대한 강박적 애착, 몰두, 일상 또는 환경 변화의 불내증, 둔함, 비정상적 자세, 이상한 이동 방식, 특정 대상에 대한 심취, 감각 입력에 대한 과잉- 또는 저-반응, 임상 과민성 또는 이들의 임의의 조합에 대하여 대상체를 모니터링하는 것을 포함한다. 또한, 이러한 임상적 및/또는 진단적 평가 및 결정을 사용하여 본 개시내용에서 제공되는 하나 이상의 방법에 따라 본원에 기재된 하나 이상의 화합물을 수용하기 위한 하나 이상의 대상체를 식별 및/또는 선택할 수 있다. 추가의 실시양태에서, 방법은, 떨림, 마비, 및/또는 운동이상, 또는 신경 장애의 진단 및 치료에 대한 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 증상, 또는 이들의 임의의 조합에 대하여 대상체를 모니터링하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 본원에 개시된 바와 같은 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같은 미생물 및/또는 장 대사물을 모니터링하는 것을 포함할 수 있다. 본 개시내용의 방법에 따라, 상기 대사물은 대상체의 장, 배설물, 소변, 혈액, 타액, 뇌척수액, 및/또는 활액에서 모니터링될 수 있다. 본 개시내용의 방법은 치료 과정 동안 대상체로부터 얻을 수 있는 임의의 조직 또는 유체에서 상기 대사물을 모니터링하는 것을 고려한다. 또한, 이러한 임상적 및/또는 진단적 평가 및 결정을 사용하여 본 개시내용에서 제공되는 하나 이상의 방법에 따라 본원에 기재된 하나 이상의 화합물을 수용하기 위한 하나 이상의 대상체를 식별 및/또는 선택할 수 있다.

[0107] 일부 실시양태에서, 조성물은 장 과투과성 (장 누수) 및/또는 장내 미생물불균형과 연관된 신경 장애의 상기 언급된 증상 중 하나 이상의 발병 후 임의의 시점에 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따른 조성물은 상기 장애 또는 장애들의 증상의 발병 전에 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따른 조성물은 상기 장애 또는 장애들의 증상의 발병과 동시에 또는 그 후에 투여된다.

[0108] 본원에 기재된 방법을 하기 실시예에 의해 추가로 설명한다.

[0109] 실시예 1

[0110] 4EP-생성 마이크로바이오타의 확립 및 AB-2004의 투여

[0111] 위장 마이크로바이오타에 의한 4EP 생성의 효과를, 숙주에 의해 4EPS로 전환되는 4EP를 생성하는 능력에 있어서만 상이하도록 엔지니어링된 균주로 2-콜로니화된 노토바이오틱(gnotobiotic) 마우스를 사용하여 조사하였다. 4-EP, 그의 유도체 4-EPS 및 다른 독성 미생물 대사물을 봉쇄시키는 AB-2004 조제물의 효과를, AB-2004를 마우스 먹이 내로 제제화하고, 이를 AB-2004를 함유하지 않지만 다른 것은 동일한 대조군 식이와 병행하여 투여함으로써 조사하였다. 마이크로바이오타에 의한 4EP 생성 및 AB-2004 투여의 영향을, 자폐 스펙트럼 장애 (ASD)의 핵심 및 비-핵심 증상을 대표하는 반복, 사회적 및 불안-유사 행동의 평가를 통해 결정하였다.

[0112] 엔지니어링된 균주를 생성하기 위해, p-쿠마르산 생성을 위한 박테로이데스 오바투스 유전자를 페놀성 산 데카르복실라제에 대한 바실루스 서브틸리스(*Bacillus subtilis*) 유전자와 비. 오바투스 염색체로 탠덤(tandem) 클로닝하여 4-비닐페놀을 생성하였다. 락토바실루스 플란타룸은 엔지니어링된 비. 오바투스 균주에 의해 생성된 4-비닐페놀을 4-EP로 전환시킨다. 4EP 생성이 불가능한 다른 것은 동일한 균주의 쌍을 생성하기 위해, 기능소실 돌연변이를 비. 오바투스 균주 내로 도입하여, 4-비닐페놀 생성, 또한 그 결과로 4-EP 생성 (엘. 플란타룸에 의한 것)을 제거하였다.

[0113] 5주령의 마우스에, 8% w/w의 AB-2004 조제물 (AST-120, 쿠레하 코포레이션, 일본)을 함유하는 식이, 또는 AB-2004를 함유하지 않는 다른 것은 동일한 식이를 제공하였다. 마우스의 콜로니화를, 고체 매질 상에 배설물 균질액의 희석액을 플레이팅함으로써 정량화하였고, 검정에서 배설물 균질액 mL 당 유사한 수준의 콜로니 형성 단위가 생성됨에 따라, 두 쌍의 군주가 유사한 수준으로 마우스를 콜로니화하는 것으로 확인되었다 (도 2). 표 1은 이 섹션에서의 도 라벨의 마우스 그룹에 대해 사용된 식별자를 나타낸다.

[0114] 표 1. 도에서의 마우스 그룹 라벨의 설명

마우스 그룹 ID	마이크로바이오타	식이
4EP- 대조군	4EP를 생성하지 않음	대조군 식이
4EP+ 대조군	4EP를 생성함	대조군 식이
4EP- AB-2004	4EP를 생성하지 않음	8% AB-2004를 함유함
4EP+ AB-2004	4EP를 생성함	8% AB-2004를 함유함

[0115]

[0116] 구슬 파묻기

[0117] 구슬 파묻기 시험을 사용하여 ASD의 핵심 증상인 반복 행동을 평가하였다. 문헌 [Malkova *et al.*, *Behav Immun.* 26(4):607-16 (2012)]에 기재된 바와 같은 검정에서는, 구슬을 케이지의 베딩 상단에 배치하고, 시험 마우스를 케이지 내에 배치하고, 시험 기간 동안 마우스에 의해 파묻힌 구슬의 수를 측정한다. 도 3(a)에 나타난 바와 같이, 검정에서, 4-EP 생성 미생물로 2-콜로니화된 대조군 식이를 적용한 마우스는, 4-EP를 생성하지 않은 미생물로 2-콜로니화된 대조군 식이를 적용한 마우스보다 현저히 많은 구슬을 파묻었고, 이로써 장 마이크로바이오타에 의한 4EP 생성으로 인한 반복 행동이 입증되었다. AB-2004의 투여는 검정에서 이 반복 행동을 정상화하였다: AB-2004 식이를 적용한 4-EP 생성 마이크로바이오타를 갖는 마우스는 대조군 식이를 적용한 4-EP 생성 마이크로바이오타를 갖는 마우스에 비해 현저히 적은 구슬을 파묻었다. 데이터는, 4-EP, 4-EPS 및/또는 다른 독성 미생물 대사물을 봉쇄시키는 물질의 투여가 ASD의 핵심 증상 중 하나인 반복 행동을 감소시키는 데 있어 유리할 수 있음을 나타낸다.

[0118] 상승 십자 미로

[0119] 탐색 행동의 상승 십자 미로 (EPM) 시험을 사용하여, 일반적 운동 및 불안-유사 행동을 평가하였다. 마우스를, 공통의 중심 플랫폼으로부터 연장된 2개의 개방 아암(arm) 및 2개의 폐쇄 아암으로 구성된 상승 십자 미로를 5분 탐색하게 하였다. 개방 아암의 연부 주위의 작은 상승된 립(lip)은 마우스가 미끄러지지 않도록 도왔다. 오버헤드 비디오 카메라를 사용하여 세션을 기록하고, 에토비전(Ethovision) 소프트웨어 (놀두스 인포메이션 테크놀로지(Noldus Information Technology, 미국 캘리포니아주 사크라멘토))를 사용하여 마우스 이동을 분석하였다. 미로의 개방된, 비교적 노출된 부분에서 탐색에 보낸 시간 대비 미로의 폐쇄된, 비교적 보호된 부분에서 보낸 시간은 불안의 척도로서 해석된다. 도 3(b)에 나타난 바와 같이, 검정에서, 대조군 식이를 적용한 4-EP 생성 마이크로바이오타를 갖는 마우스는 4-EP를 생성하지 않는 마이크로바이오타를 갖는 대조군 식이를 적용한 마우스에 비해 EPM의 폐쇄 부분 대비 EPM의 개방 부분에서 보다 적은 시간을 보냈고, 이로써 장 마이크로바이오타에 의한 4EP 생성으로 인한 불안-유사 행동을 입증하였다. AB-2004 식이를 적용한 4-EP 생성 마이크로바이오타를 갖는 마우스는 AB-2004가 없는 대조군 식이를 적용한 4-EP 생성 마이크로바이오타를 갖는 마우스에 비해 EPM의 폐쇄 부분 대비 개방 부분에서 현저히 많은 시간을 보냄에 따라, AB-2004 조제물의 투여는 검정에서 이들 불안-유사 행동을 정상화하였다. 불안은 ASD의 공통적 비-핵심 증상이고, 이들은 4-EP, 4-EPS 및/또는 다른 독성 미생물 대사물의 봉쇄제의 투여가 일부 ASD 환자에서 불안 증상을 감소시키는 데 있어 유리할 수 있음을 나타낸다.

[0120] 개방 필드

[0121] 탐색 행동의 개방 필드 시험을 사용하여 일반적 운동 및 불안-유사 행동을 평가하였다. 개방 필드 시험을

위해, 마우스가 10 min 동안 50 x 50-cm 백색 플렉시글라스(Plexiglas) 박스를 탐색하게 하였다. 오버헤드 비디오 카메라를 사용하여 세션을 기록하고, 에토비전 소프트웨어 (놀두스 인포메이션 테크놀로지 (미국 캘리포니아주 사크라멘토))를 사용하여 이동한 거리, 입장의 수 및 박스의 벽 영역 대비 중심 영역 (중심 정사각형, 17 x 17 cm)에서 보낸 시간의 지속기간을 분석하였다. 4-EP 생성 마이크로바이오타로 콜로니화된 대조군 식이를 적용한 마우스는, 4-EP를 생성하지 않은 마이크로바이오타로 콜로니화된 대조군 식이를 적용한 마우스에 비해 보다 많은 빈도수로 벽 영역으로 들어가고 벽 영역에서 보다 많은 시간을 보내어, 검정에서 불안-유사 표현형을 나타내었다. 검정에서, AB-2004 식이를 적용한 4-EP 생성 마이크로바이오타로 콜로니화된 마우스가 벽 영역에서 보낸 시간의 양 (도 4(b)) 및 이들이 벽 영역으로 들어간 빈도수 (도 4(a))는 4-EP를 생성하지 않은 마이크로바이오타로 콜로니화된 마우스와 유사하였고, 이는 AB-2004에 의한 이 행동의 정상화를 시사한다. 개방 필드 시험에서 이동한 총 거리 (도 4(c))는 모든 그룹에서 유사하였고, 이는 필드의 폐쇄 부분 대비 개방 부분의 탐색 차이가, 마우스가 시험 동안 이동한 거리 차이에 기인하지 않음을 시사한다. EPM 데이터와 일치하게, 이들 데이터는, 4-EP, 그의 유도체 4-EPS 및/또는 다른 독성 미생물 대사물을 봉쇄시키는 물질의 투여가 ASD를 앓고 있는 ASD 환자에서 불안의 증상을 완화시키는 데 있어 유리할 수 있다는 추가의 증거를 제공한다.

[0122] 직접적인 사회적 상호작용

[0123] 3-챔버 사회적 접근 시험을 사용하여 직접적인 사회적 상호작용을 측정하였다. 시험 마우스를 3개의 인접 챔버의 중심 챔버에 배치하고, 새로운 물체를 인접한 말단 챔버에, 또한 낯선 마우스를 다른 인접 말단 챔버에 배치하였다. 시험 마우스를 스코어링 개시 전 10분 동안 장치 내에서 길들였다. 시험 마우스는 중심 챔버로부터 개구부를 통해 각각의 인접 챔버 내로 통과할 수 있었다. 시험을 비디오로 기록하고, 시험 마우스가 낯선 마우스와 챔버 내에서 보낸 시간을 수동으로 스코어링하였다. 낯선 마우스와 보낸 시간의 보다 많은 양은 증가된 사회성의 지표이지만, 낯선 마우스와 보낸 시간의 보다 적은 양은 감소된 사회성의 지표이며, 이는 자폐 스펙트럼 장애의 핵심 증상인 사회성 결핍과 일치한다.

[0124] 도 5에 나타난 바와 같이, 사회적 상호작용의 3-챔버 시험에서, 4EP-생성 마이크로바이오타로 2-콜로니화된 수컷 마우스는, 4EP를 생성하지 않는 미생물로 2-콜로니화된 수컷 마우스에 비해 또 다른 마우스와 챔버 내에서 현저히 적은 시간을 보냈다. 검정에서는, AB-2004 조제물로의 치료에 의한 이 사회성 결핍의 개선 추세가 있었다 ( $p=0.1071$ ). 이들 데이터는, ASD를 갖는 환자에 대한 4EP, 그의 유도체, 4EPS, 및 다른 독성 미생물-유래 대사물을 봉쇄시키는 AB-2004와 같은 물질의 투여가 사회성 결핍과 같은 ASD의 핵심 증상을 개선시키기에 유리할 수 있음을 나타낸다.

[0125] 실시예 2

[0126] 봉쇄제 물질에 의한 미생물 대사물의 제거

[0127] 단일 미생물 대사물의 50 mg/mL 모액을 디메틸설폭시드 (DMSO) 중에서 제조하고, DMSO 중에서 연속 희석하여 (2:1) 50, 25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.56 및 0.78 mg/mL의 표준 용액을 생성하였다. 각각의 DMSO 표준 용액 (10  $\mu$ L)을 탈이온수 (990  $\mu$ L) 중으로 희석하여 0.5, 0.25, 0.125, 0.06, 0.03, 0.015, 0.078 mg/mL 수용액 (1% DMSO)의 표준 보정 샘플을 생성하였다. 10  $\mu$ L DMSO를 990  $\mu$ L 증류수에 첨가하여 블랭크 샘플을 제조하고, 씨모 사이언티픽 나노드롭(Thermo Scientific NanoDrop)<sup>TM</sup> 분광광도계를 사용하여 단일 파장에서 각각의 수성 표준 용액의 UV-흡광도를 측정하여 흡광도의 선형 범위를 식별하고 보정 곡선을 생성하였다.

[0128] 100  $\mu$ L의 50 mg/mL DMSO 모액을 9.9 mL 탈이온수에 첨가함으로써 단일 미생물 대사물의 0.5 mg/mL 용액을 탈이온수 중에서 제조하였다. 다음으로, 시험되는 일련의 봉쇄제 물질 중 하나를 50 mg/mL 첨가하고, 용액을 실온에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 0 내지  $\leq 4$ 시간의 시간 과정에 걸쳐 샘플링하였다. 각 시점에, 대략 1 mL의 봉쇄제 혼합물을 시린지에 의해 수거하고, 나일론 시린지 필터 (0.2  $\mu$ m)로 통과시켰다. 각각의 샘플을 탈이온수로 적절히 희석하고, 씨모 사이언티픽<sup>TM</sup> 나노드롭 (피셔 사이언티픽(Fisher Scientific, 미국 매사추세츠주 윌섬))을 사용한 분석을 위해 큐벳으로 옮기거나 스펙트라맥스(Spectramax) i3x (몰레큘라 디바이시스(Molecular Devices, 미국 캘리포니아주 샌 조스))를 사용한 분석을 위해 96-웰 투명 바닥 플레이트로 옮겼다.

[0129] 다양한 대표 봉쇄제 물질에 의한 4-EP의 흡광도를 일반적 프로토콜에 따라 수행하였다. 각각의 샘플의 UV-흡광도를 분광광도법에 의해 270 nm에서 측정하였다. 2시간 동안 50 mg/mL의 대표 흡착제 물질로의 처리 후 4-EP의 % 잔류를 표 2에 기록하였다.

[0130] 하기 의미가 적용된다: "++++"는 < 10% 잔류를 나타내고; "+++"는 10-30% 잔류를 나타내고; "++"는 31-70% 잔류를 나타내고; "+"는 71-90% 잔류를 나타내고; NA는 >90% 잔류 또는 흡수가 나타나지 않음을 나타낸다. 사용

된 제올라이트는  $(\text{Na}, \text{K}, \text{Ca})_{2-3}\text{Al}_3(\text{Al}, \text{Si})_2\text{Si}_{13}\text{O}_{36} \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 의 일반적 화학량론을 갖는 클리노프틸로라이트였고; 벤토 나이트 조제물은 벤토나이트 B.P. (할레우드 케미칼즈(Halewood Chemicals, 영국))로부터 제조되었고; 활성 목 탄 조제물은 260 mg 활성 목탄 식이 보충제 캡슐 (네이처스 웨이(Nature's Way, 미국 위스콘신주 그린 베이))로 부터 제조되었고, AB-2004 조제물은 AST-120 (쿠레하 코포레이션, 일본)으로부터 제조되었다.

표 2: 4-EP의 흡수

물질	% 잔류	% 잔류
제올라이트	+	84%
벤토나이트	+++	28%
셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트 $M_n \sim 15,000$	+++	17%
셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트 $M_n \sim 75,000$	+++	20%
AB-2004	++++	<1%
활성 목탄	++++	<1%

실시예 3

다양한 대표 봉쇄제 물질에 의한 시험 용액으로부터의 4-EPs의 제거를, 분광광도법을 사용하여 265 nm에서 측정 된 각각의 샘플의 UV-흡광도로, 실시예 2에 주어진 일반적 프로토콜에 따라 수행하였다. 2시간 동안 50 mg/mL의 대표 흡착제 물질의 제공 후 4-EPs의 % 잔류를 표 3에 기록하였다.

표 3: 4-에틸페닐 술페이트의 흡수

물질	% 잔류 @ 2 시간	% 잔류
제올라이트	NA	100%
벤토나이트	NA	100%
셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트 $M_n \sim 75,000$	+	85%
AB-2004	++++	1%
활성 목탄	++++	<1%

실시예 4

다양한 대표 봉쇄제 물질에 의한 시험 용액으로부터의 p-크레졸의 제거를, 분광광도법을 사용하여 260 nm에서 측정된 각각의 샘플의 UV-흡광도로, 실시예 2에 주어진 일반적 프로토콜에 따라 수행하였다. 2시간 동안 50 mg/mL의 대표 흡착제 물질의 제공 후 p-크레졸의 % 잔류를 표 4에 기록하였다.

표 4: p-크레졸의 흡수

물질	% 잔류 @ 2 시간	% 잔류
제올라이트	+	78%
벤토나이트	++	56%
셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트 $M_n \sim 75,000$	+++	28%
AB-2004	++++	<1%

실시예 5

다양한 대표 봉쇄제 물질에 의한 시험 용액으로부터의 p-크레실 술페이트의 제거를, 분광광도법을 사용하여 260 nm에서 측정된 각각의 샘플의 UV-흡광도로, 실시예 2에 주어진 일반적 프로토콜에 따라 수행하였다. 2시간 동 안 50 mg/mL의 대표 흡착제 물질의 제공 후 p-크레실 술페이트의 % 잔류를 표 5에 기록하였다.

[0143] 표 5: p-크레실 술페이트의 흡수

물질	% 잔류 @ 2 시간	% 잔류
제올라이트	NA	91%
셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트 $M_n \sim 75,000$	NA	88%
AB-2004	++++	2%

[0144]

[0145] 실시예 6

[0146] 다양한 대표 봉쇄제 물질에 의한 시험 용액으로부터의 인들의 제거를, 분광광도법을 사용하여 278 nm에서 측정된 각각의 샘플의 UV-흡광도로, 실시예 2에 주어진 일반적 프로토콜에 따라 수행하였다. 2시간 동안 50 mg/mL의 대표 흡착제 물질의 제공 후 인들의 % 잔류를 표 6에 기록하였다.

[0147] 표 6: 인들의 흡수

물질	% 잔류 @ 2 시간	% 잔류
제올라이트	++	44%
벤토나이트	+++	14%
셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트 $M_n \sim 75,000$	+++	13%
AB-2004	++++	<1%

[0148]

[0149] 실시예 7

[0150] 다양한 대표 봉쇄제 물질에 의한 시험 용액으로부터의 3-인독실 술페이트의 제거를, 분광광도법을 사용하여 260 nm에서 측정된 각각의 샘플의 UV-흡광도로, 실시예 2에 주어진 일반적 프로토콜에 따라 수행하였다. 2시간 동안 50 mg/mL의 대표 흡착제 물질로의 처리 후 3-인독실 술페이트의 % 잔류를 표 7에 기록하였다.

[0151] 표 7: 3-인독실 술페이트의 흡수

물질	% 잔류 @ 2 시간	% 잔류
제올라이트	NA	100%
벤토나이트	NA	100%
셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트 $M_n \sim 75,000$	+	73%
AB-2004	++++	3%

[0152]

[0153] 실시예 8

[0154] 다양한 대표 봉쇄제 물질에 의한 시험 용액으로부터의 4-히드록시페닐아세트산의 제거를, 분광광도법을 사용하여 278 nm에서 측정된 각각의 샘플의 UV-흡광도로, 실시예 2에 주어진 일반적 프로토콜에 따라 수행하였다. 2시간 동안 50 mg/mL의 대표 흡착제 물질로의 처리 후 4-히드록시페닐아세트산의 % 잔류를 표 8에 기록하였다.

[0155] 표 8: 4-히드록시페닐아세트산의 흡수

물질	% 잔류 @ 2 시간	% 잔류
제올라이트	NA	100%
벤토나이트	NA	100%
셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트 $M_n \sim 75,000$	+	86%
AB-2004	++++	<1%

[0156]

[0157] 실시예 9

[0158] 다양한 대표 봉쇄제 물질에 의한 시험 용액으로부터의 2-히드록시-2(4-히드록시페닐)아세트산의 제거를, 분광광도법을 사용하여 278 nm에서 측정된 각각의 샘플의 UV-흡광도로, 실시예 2에 주어진 일반적 프로토콜에 따라 수행하였다. 2시간 동안 50 mg/mL의 대표 흡착제 물질로의 처리 후 2-히드록시-2(4-히드록시페닐)아세트산의 % 잔류를 표 9에 기록하였다.

[0159] 표 9: 2-히드록시-2(4-히드록시페닐)아세트산의 흡수

물질	% 잔류 @ 2 시간	% 잔류
제올라이트	NA	100%
벤토나이트	NA	100%
셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트 $M_n \sim 75,000$	+	86%
AB-2004	++++	<1%

[0160]

[0161] 실시예 10

[0162] 다양한 대표 봉쇄제 물질에 의한 시험 용액으로부터의 L-호모시트룰린의 제거를, 분광광도법을 사용하여 274 nm에서 측정된 각각의 샘플의 UV-흡광도로, 실시예 2에 주어진 일반적 프로토콜에 따라 수행하였다. 2시간 동안 50 mg/mL의 대표 흡착제 물질로의 처리 후 L-호모시트룰린의 % 잔류를 표 10에 기록하였다.

[0163] 표 10: L-호모시트룰린의 흡수

물질	% 잔류 @ 2 시간	% 잔류
제올라이트	NA	90%
벤토나이트	NA	91%
셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트 $M_n \sim 75,000$	NA	94%
AB-2004	++++	<1%

[0164]

[0165] 실시예 11

[0166] 인독실 술페이트, p-크레실 술페이트, 및 4-에틸페닐 술페이트를 각각 pH 6.8에서 인산염 완충제 중에 별도로 용해시키고, 다양한 시간 길이 동안 교반하며 AB-2004에 노출시켰다. 다양한 시점에, 샘플을 취출하고, 각각의 화합물 (하기 라벨링된 "독소")의 존재에 대하여 검정하고, 용액으로부터 제거된 각각의 화합물의 양을 계산하였다. 결과를 하기 표 11에 나타내었고, 여기서 "활성 목탄"은 AB-2004 조제물을 나타낸다.



[0167] 표 11

교반 시간	명칭	첨가된 독소의 양, mg	나타난 독소의 양, mg	활성 목탄, g	흡수된 독소의 양, mg/g
4시간	인독실 술페이트	10.40	0.01	0.05091	204.1
	p-크레졸 술페이트	9.90	1.70	0.06168	132.8
	4-에틸페닐 술페이트	10.00	0.44	0.05210	183.5
18시간	인독실 술페이트	10.44	0.53	0.05313	186.5
	p-크레졸 술페이트	9.97	0.15	0.05871	167.3
	4-에틸페닐 술페이트	9.98	0.68	0.05111	175.1

[0168]

[0169] 이들 결과는, AB-2004 조제물에 노출시 각각의 화합물에 대하여 노출 4시간 미만 내에 최대 흡수가 일어남을 나타낸다.

[0170] 실시예 12

[0171] 인독실 술페이트, p-크레실 술페이트, 및 4-EP를 pH 6.8의 인산염 완충제 중에 동시에 용해시켜 모사 대사물 혼합물을 생성하고, 다양한 시간 길이 동안 교반하며 AB-2004에 노출시켰다. 다양한 시점에, 샘플을 취출하고, 각각의 화합물 (하기 라벨링된 "독소")의 존재에 대하여 검정하고, 용액으로부터 제거된 각각의 화합물의 양을 계산하였다. 결과를 하기 표 12에 나타내었고, 여기서 "활성 목탄"은 AB-2004 조제물을 나타낸다.

[0172] 표 12

교반 시간	명칭	첨가된 독소의 양, mg	나타난 독소의 양, mg	활성 목탄, g	흡수된 독소의 양, mg/g
1시간	인독실 술페이트	10.72	2.70	0.05000	160.4
	p-크레졸 술페이트	10.40	7.05	0.05000	67.0
	4-에틸페닐 술페이트	9.98	4.39	0.05000	111.8
2시간	인독실 술페이트	10.72	2.17	0.05500	135.5
	p-크레졸 술페이트	10.40	6.90	0.05500	63.8
	4-에틸페닐 술페이트	9.98	3.98	0.05500	109.1
4시간	인독실 술페이트	10.72	2.30	0.05360	157.1
	p-크레졸 술페이트	10.40	7.27	0.05360	58.4
	4-에틸페닐 술페이트	9.98	4.36	0.05360	104.9

[0173]

[0174] 이들 결과는, AB-2004 조제물에 노출시 혼합 용액 중의 화합물에 대해서도 노출 4시간 미만 내에 최대 흡수가 일어남을 나타낸다.

[0175] 실시예 13

[0176] 4-에틸페닐 술페이트를 pH 6.8의 인산염 완충제 중에 용해시키고, 다양한 시간 길이 동안 교반하며 AB-2004, 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트 (MW 15K 및 75K), 벤토나이트, 및 클리노프틸로라이트 제올라이트에 노출시켰다. 다양한 시점에, 샘플을 취출하고, 각각의 화합물의 존재에 대하여 검정하고, 용액으로부터 제거된 각각의 화합물의 백분율을 계산하였다. 결과를 도 6에 나타내었다.

[0177] 이들 결과는, 셀룰로스 기재의 중합체 물질이 대사물 4-EP의 효과적인 봉쇄제라는 증거를 제공한다.

[0178] 실시예 14

[0179] 봉쇄제에 의한 배설물 슬러리 상청액 중의 미생물 대사물의 제거

[0180] AB-2004, 벤토나이트, 제올라이트, 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트 (Mn ~15,000) 및 활성 목탄이, 인간 결장의 내강에서 나타나는 것들과 유사한 대사물의 복합체 혼합물로부터, 독소 4-에틸페놀, p-크레졸 및 3-인독실 술페이트를 흡착하는 능력을 측정하기 위해, 생체의 검정을 인간 스톨을 사용하여 수행하였다. 신선하게 수집된 스톨을 4℃ 이하에서 유지하였다. 5% 이산화탄소, 5% 수소 및 밸런스 질소의 분위기를 갖는 혐기성 챔버 (AS-580, 안에어로베 시스템즈(Anaerobe Systems, 미국 캘리포니아주 모르간 힐)) 내에서, 스톨을 피펫팅에 의해 빙냉 인산염 완충 식염수 중에 현탁시켜 20% w/v 배설물 슬러리를 달성하고, 고체를 침강시키고, 상청액을 아이스 상의 원뿔형 튜브로 옮긴 후 호기성 분위기 및 -80℃로 옮겼다. 모든 후속 단계를 호기성으로 수행하였다. 동결된 분취량을 아이스 상에서 해동시키고, 21,000 x g으로 3분 동안 원심분리하고, 상청액을 신선한 튜브로 옮기고, 등부피의 빙냉 인산염 완충 식염수로 희석하였다. 4-에틸페놀, p-크레졸 및 3-인독실 술페이트를

디메틸 술폭시드 중에서 25 mg/mL로 제조하고, 배설물 슬러리 상청액의 별도의 분취량에 2 mg/mL의 최종 농도로 첨가하였다. 스파이킹된(spiked) 배설물 슬러리 상청액을 AB-2004 조제물, 벤토나이트, 제올라이트, 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트 (Mn~15,000) 및 활성 목탄으로 이루어진 봉쇄제 물질에 최종 35-59 mg/mL의 봉쇄제 물질이 되도록 첨가하되, 활성 목탄은 p-크레졸에 대하여 98 mg/mL로 시험하였다. 혼합물을 원뿔형 튜브 내에서 750 rpm으로 10℃에서 4시간 동안 격렬한 혼합 하에 인큐베이션시키고, 21,000 x g으로 3분 동안 원심분리하였다. 상청액을 96-웰 플레이트로 옮기고, 인산염 완충 식염수 중에서 10배 희석한 후, 분광광도계 (스펙트라 맥스 i3x, 분자칼라 디바이시스, 미국 캘리포니아주 샌 조스)로 278 nm에서 흡수를 측정함으로써 대사물의 농도를 측정하였다.

[0181]

최종 4, 2, 1, 0.5 및 0.25 mg/mL로 배설물 슬러리 상청액에 첨가하고, 이를 인산염 완충 식염수 중에서 10배 희석하고, 278 nm에서의 흡수를 측정함으로써 각각의 독소에 대하여 표준 곡선을 생성하였다. 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 7 (그래프패드(GraphPad, 미국 캘리포니아주 라 줄라))을 사용하여 표준 곡선으로부터 내삽에 의해 샘플 중의 샘플 중의 스파이킹된 4-에틸페놀, p-크레졸 및 3-인독실 술페이트의 농도를 측정하였다. 내삽 값을 봉쇄제 물질로 처리되지 않은 스파이킹된 대조군 샘플의 내삽 값으로 나누고 100을 곱함으로써 봉쇄제에 의해 제거된 스파이킹된 독소의 백분율을 계산하였다. 각각의 봉쇄제의 의해 제거된 스파이킹된 독소의 백분율을 표 13에 나타내었다.

스파이킹된 독소 잔류 백분율

	물질	AB-2004	벤토나이트	제올라이트	셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트 Mn~15,000	활성 목탄
4-에틸페놀	% 잔류 범위	++++	++	+	+++	++++
	% 잔류	<1%	52%	88%	27%	<1%
	물질 시험 Conc. (mg/mL)	43.2	51.85	44.55	55.1	50.5
인독실 술페이트	% 잔류 범위	++++	-	-	-	++++
	% 잔류	<1%	95%	>99%	>99%	<1%
	물질 시험 Conc. (mg/mL)	48.2	41.1	58.9	36.95	94.9
p-크레졸	% 잔류 범위	++++	+	-	++	++++
	% 잔류	<1%	85%	94%	58%	<1%
	물질 시험 Conc. (mg/mL)	37.7	42.4	43.3	34.5	41.7

[0182]

[0183]

표 13. 지시된 농도의 흡착제 물질과 4시간 인큐베이션 후 배설물 슬러리 상청액 중의 스파이킹된 독소 잔류 백분율.

표 13 및 14에 대한 요점	
기호	% 잔류
-	>93%
+	65-93%
++	35-65%
+++	10-35%
++++	<10%

[0184]

[0185]

표 13에서 보이는 바와 같이, 흡착된 독소의 수 및 각각의 독소의 흡착 정도는 검정에서 시험된 물질에 따라 달라졌다. AB-2004 및 활성 목탄은 검정에서 각각 스파이킹된 4-에틸페닐 술페이트 및 p-크레실 술페이트의 >90%를 흡착하였지만, 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트는 스파이킹된 4-에틸페닐의 65-90% 및 p-크레실의 35-65%까지, 그러나 스파이킹된 3-인독실 술페이트의 10% 미만을 흡착하였다. 벤토나이트는 검정에서 스파이킹된 4-에틸페닐의 35-65% 및 스파이킹된 p-크레실의 10-35%, 및 스파이킹된 3-인독실 술페이트의 <10%를 흡착하였다. 제올라이트는 검정에서 스파이킹된 4-에틸페닐의 10-35%, 및 스파이킹된 p-크레실 및 3-인독실 술페이트의 10% 미만을 흡착하였다. 따라서, 상이한 물질은 생체의 검정에서 다양한 독소에 대해 상이한 친화력을 갖고, 이는 인간 장에서 나타나는 대사물의 다양성 및 조성의 일부를 개괄한다.

[0186]

AB-2004, 벤토나이트, 제올라이트 및 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트 (Mn ~15,000)가, 인간 결장의 내강에서 나타나는 것들과 유사한 대사물의 복합체 혼합물로부터 독소 4-에틸페닐 술페이트 및 p-크레실 술페이트를 흡착하는 능력을 측정하기 위해, 생체의 검정을 인간 스톨을 사용하여 수행하였다. 신선하게 수집된 스톨을, 5% 이산화탄소, 5% 수소 및 밸런스 질소의 분위기를 갖는 혐기성 챔버 (AS-580, 안에어로베 시스템즈 (미국 캘리포니아주 모르간 힐)) 내에서 4°C 이하에서 유지하고, 스톨을 피펫팅에 의해 빙냉 인산염 완충 식염수 중에 현탁시켜 20% w/v 배설물 슬러리를 달성하고, 고체를 침강시키고, 상청액을 아이스 상의 원뿔형 튜브로 옮긴 후 호기성 분위기 및 -80°C로 옮겼다. 모든 후속 단계를 호기성으로 수행하였다. 동결된 분취량을 아이스 상에서 해동시키고, 21,000 x g으로 3분 동안 원심분리하고, 상청액을 신선한 튜브로 옮겼다. 4-에틸페닐 술페이트 및 p-크레실 술페이트를 디메틸 술폰에서 25 mg/mL로 제조하고, 배설물 슬러리 상청액의 별도의 분취량에 0.75 mg/mL의 최종 농도로 3중으로 첨가하였다. 스파이킹된 배설물 슬러리 상청액을 AB-2004 조제물, 벤토나이트, 제올라이트, 및 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트 (Mn~75,000)로 이루어진 봉쇄제 물질에 첨가하여 최종 12 mg/mL의 봉쇄제 물질을 달성하였다. 혼합물을 원뿔형 튜브 내에서 1700 rpm으로 실온에서 1시간 동안 격렬한 혼합 하에 인큐베이션시키고, 12,000 x g으로 1분 동안 원심분리하였다. 상청액을 신선한 원뿔형 튜브로 옮기고, -80°C에서 동결시킨 후, 대리(surrogate) 매트릭스 곡선에 대한 LC-MS/MS 분석 (찰스 리버(Charles River, 미국 매사추세츠주 우스터))에 의해 4-에틸페닐 술페이트 및 p-크레실 술페이트를 정량화하였다. 결과를 표 14에 나타내었다.

물질	독소 잔류 퍼센트	
	4-에틸페닐 술페이트	p-크레실 술페이트
AB-2004	++	+++
벤토나이트	-	-
제올라이트	-	-
셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트 Mn ~75,000	-	+

[0187]

[0188]

표 14. 다양한 물질과의 1시간 인큐베이션 후 4-에틸페닐 술페이트 및 p-크레실 술페이트 잔류 퍼센트

[0189]

표 14에서 보이는 바와 같이, AB-2004는 시험 물질의 임의의 것 중 4-에틸페닐 술페이트 및 p-크레실 술페이트에 대한 가장 큰 친화력을 나타내었다. 셀룰로스 아세테이트 프로피오네이트는 검정에서 p-크레실 술페이트의 7-35%, 그러나 4-에틸 페닐 술페이트의 7% 미만을 흡착하였다. 벤토나이트 및 제올라이트는 검정에서 4-에틸페닐 술페이트 및 p-크레실 술페이트의 7% 미만을 흡착하였다. 따라서, 시험 물질은 생체의 검정에서 4-에틸페닐

술페이트 및 p-크레실 술페이트에 대한 다양한 친화력을 나타내었고, 이는 인간 장에서 나타나는 대사물의 다양성 및 조성의 일부를 개괄한다.

[0190] 실시예 15

[0191] 임신 댐(dam)에 바이러스 이중-가닥 RNA 모방 폴리(I:C)를 주사하는 것에 의한 마우스에서의 MIA 모델링은 ASD와 연관된 핵심 의사소통, 사회적, 및 상동 손상을 나타내는 자손을 생산한다. 문헌 [Smith *et al.* (2007), *J. Neurosci.*, 27:10695-10702] (이는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 방법에 따라 임신 C57BL/6N 마우스에 식염수 또는 20 mg/kg 폴리(I:C)를 E12.5일에 복강내 주사한다. MIA 자손 및 대조군 자손을 유효량의 AB-2004 조제물로 10일 동안 매일 치료하거나, 10일 동안 치료하지 않고 둔다. 자손을 혈액, 소변 및 배설물 내의 4-EP, 4-EPS, PC, PCS, 4-히드록시페닐아세테이트, 2-히드록시-2(4-히드록시페닐)아세테이트, 호모시트룰린, 히드록시 인돌 및/또는 3-인독실 술페이트의 수준에 대하여 모니터링한다. 4-EP, 4-EPS, PC, PCS, 4-히드록시페닐아세테이트, 2-히드록시-2(4-히드록시페닐)아세테이트, 호모시트룰린, 히드록시 인돌 및/또는 3-인독실 술페이트의 수준은 치료되지 않은 MIA 자손에 비해 AB-2004 치료된 MIA 자손에서 감소되는 것으로 나타난다. 치료된 자손은, 치료되지 않은 자손 및/또는 건강한 대상체와 유사한, 동등한, 또는 그에 비해 감소된 4-EP, 4-EPS, PC, PCS, 3-4-히드록시페닐아세테이트, 2-히드록시-2(4-히드록시페닐)아세테이트, 호모시트룰린, 히드록시 인돌 및/또는 3-인독실 술페이트의 수준을 갖는 것으로 나타난다.

[0192] MIA 자손 및 대조군 자손을 또한 하기와 같이 ASD의 행동 증상에 대해 관찰한다. 개방 필드 탐색은 개방 아래나에서의 동물의 이동을 맵핑하여 운동 및 불안을 측정하는 것을 포함한다. 치료되지 않은 MIA 자손은 감소된 입장 및 아래나의 중심에서 보낸 시간을 나타내고, 이는 불안-유사 행동의 지표이다. 치료된 MIA 자손 및 치료되지 않은 대조군 자손은 상응하는 또는 동등한 양의 입장 및 아래나의 중심에서 보낸 시간을 나타낸다.

[0193] 프리펠스 억제 (PPI)는 동물이 보다 낮은 강도의 자극이 선행될 때 음향 톤에 반응하는 그의 놀람을 억제하는 능력을 측정한다. PPI에서의 결핍은 손상된 감각운동 게이팅의 척도이고, 자폐증을 포함한 여러 신경발달 장애에서 나타난다. 치료되지 않은 MIA 자손은 감소된 PPI를 나타낸다. 치료된 MIA 자손 및 치료되지 않은 대조군 자손은 정상적인 PPI를 나타낸다.

[0194] 구슬 파묻기 시험은, 마우스가 불안에 의해 혼동되지 않는 자연적 파기(digging) 행동에 반복적으로 관여하는 경향성을 측정한다. 치료되지 않은 MIA 자손은 대조군에 비해 증가된 상동 구슬 파묻기를 나타낸다. 치료된 MIA 자손 및 치료되지 않은 대조군 자손은 정상적인 파기 행동을 나타낸다.

[0195] 초음파 발성을 사용하여 마우스에 의한 의사소통을 측정하고, 여기서는 다양한 유형 및 모티프의 소리가 상이한 사회적 패러다임으로 생성된다. 치료되지 않은 MIA 자손은, 사회적 접촉에 반응하여 생성된 초음파 발성의 감소된 수 및 지속기간에 의해 나타나는 바와 같이, 의사소통의 결핍을 나타낸다. 치료된 MIA 자손 및 치료되지 않은 대조군 자손은 사회적 접촉에 반응하여 생성된 초음파 발성의 정상적인 수 및 지속기간을 나타낸다.

[0196] 3-챔버 사회적 시험을 사용하여 사회적 상호작용에서의 ASD-관련 손상을 측정한다. 치료되지 않은 MIA 자손은 사회성, 또는 새로운 물체 상에서 새로운 마우스와의 상호작용에 대한 선호, 및 사회적 선호, 또는 친숙한 마우스 대비 낯선 마우스와의 상호작용에 대한 선호 둘 다에서 결핍을 나타낸다. 치료된 MIA 자손 및 치료되지 않은 대조군 자손은 정상적인 사회적 상호작용을 나타낸다.

[0197] 일부 실험에서, 프레보텔라 종, 비피도 박테리아 종, 파라박테리오테스 종 (예를 들어, 피. 메르다에, 피. 디스타소니스), 파에칼리박테리움 종, (예를 들어, 에프. 프라우스니치이), 유박테리움 종, 코프로코쿠스 종, 락토바실루스 레우테리, 락토바실루스 람노시스, 박테로이데스 카카에, 박테로이데스 오바투스, 박테로이데스 프라길리스, 박테로이데스 불가투스, 및/또는 박테로이데스 테타이오타오미크론, 또는 이들의 임의의 조합 중 하나 이상을 포함하는 박테리아의 접종원을, 봉쇄제 조성물의 투여 전, 동안, 또는 후에 투여하고, 첨가된 박테리아의 영향을 측정한다.

[0198] 실시예 16

[0199] AB-2004 조제물 또는 콜레스티라민으로의 치료를 받는 인간 환자로부터 배설물 샘플을 얻는다. 각각의 샘플에 대하여, AB-2004 조제물 또는 콜레스티라민을 회수하고, AB-2004 또는 콜레스티라민으로부터 용리된 화합물을, 본원에 열거된 미생물 대사물 (및 이들 대사물의 숙주-생성된 변형) 중 임의의 것의 존재에 대하여 GC-MS 또는 MALDI-TOF 질량 분광법에 의해 검정한다. 이어서, 본원에 기재된 미생물 대사물 (및/또는 이들 대사물의 숙주-생성된 변형) 중 하나 이상을 AB-2004 또는 콜레스티라민으로부터 회수하고, 이는 상기 미생물 대사물 (및/또는 이들 대사물의 숙주-생성된 변형)이 생체내에서 인간에서 AB-2004 또는 콜레스티라민에 의해 결합 또는

봉쇄됨을 입증한다. 이들 결과는 또한 본원에 기재된 방법의 치료 효능을 입증할 것이다.

[0200] 실시예 17

[0201] MIA 자손을 실시예 15에서 상기에 기재된 바와 같이 생성한다. MIA 자손 및 대조군 자손을 10일 동안 매일 AB-2004로 치료하거나 10일 동안 치료하지 않고 둔다. 자손을 혈액, 소변 및 배설물 내의 4-EP, 4-EPS, PC, PCS, 4-히드록시페닐아세테이트, 2-히드록시-2(4-히드록시페닐)아세테이트, 호모시트룰린, 히드록시 인돌 및/또는 3-인독실 술페이트의 수준에 대하여 모니터링한다. 4-EP, 4-EPS, PC, PCS, 4-히드록시페닐아세테이트, 2-히드록시-2(4-히드록시페닐)아세테이트, 호모시트룰린, 히드록시 인돌 및/또는 3-인독실 술페이트의 수준은 치료되지 않은 MIA 자손에 비해 AB-2004 치료된 MIA 자손에서 감소되는 것으로 나타난다. 치료된 자손은, 치료되지 않은 자손 및/또는 건강한 대상체와 유사한, 동등한, 또는 그에 비해 감소된 4-EP, 4-EPS, PC, PCS, 4-히드록시페닐아세테이트, 2-히드록시-2(4-히드록시페닐)아세테이트, 호모시트룰린, 히드록시 인돌 및/또는 3-인독실 술페이트의 수준을 갖는 것으로 나타난다.

[0202] MIA 자손 및 대조군 자손을 또한, 큰 크기의 올리고사카라이드, 예컨대 락툴로스 또는 고 MW-PEG (1500 또는 4000 kD), 및/또는 작은 당, 예컨대 만니톨, L-람노스, 또는 저 MW-PEG (400 kD), 및/또는 다른 비-소화성 프로브, 예컨대 <sup>51</sup>Cr-EDTA를 경구 투여함으로써 장 누수 증상에 대해 시험한다. 상기 화합물의 투여는 AB-2004 또는 다른 봉쇄제의 투여와 별도로 일어난다. 소변을 수집하고, 이러한 분자의 존재에 대하여 모니터링하고, 여기서 소변 내의 시험 분자의 존재는 장 누수의 증상이다. 치료되지 않은 MIA 자손은 경구 투여 후 이들의 소변 내의 상당량의 락툴로스, 고 MW-PEG (1500 또는 4000 kD), 작은 당, 만니톨, L-람노스, 저 MW-PEG (400 kD), <sup>51</sup>Cr-EDTA 및/또는 다른 비-소화성 프로브를 나타낸다. 치료된 MIA 자손 및 치료되지 않은 대조군 자손은 경구 투여 후 이들의 소변 내의 락툴로스, 고 MW-PEG (1500 또는 4000 kD), 작은 당, 만니톨, L-람노스, 저 MW-PEG (400 kD), <sup>51</sup>Cr-EDTA 및/또는 다른 비-소화성 프로브를 거의 나타내지 않거나 나타내지 않는다.

[0203] 일부 실험에서, 프레보텔라 종, 비피도 박테리아 종, 파라박테리오테스 종, (예를 들어, 피. 메르다에, 피. 디스타소니스), 파에칼리박테리움 종, (예를 들어, 에프. 프라우스니치이), 유박테리움 종, 코프로코쿠스 종, 락토바실루스 레우테리, 락토바실루스 람노시스, 박테로이데스 카카에, 박테로이데스 오바투스, 박테로이데스 프라길리스, 박테로이데스 불가투스, 및/또는 박테로이데스 테타이오타오미크론, 또는 이들의 임의의 조합 중 하나 이상을 포함하는 박테리아의 접종원을, 봉쇄제 조성물의 투여 전, 동안, 또는 후에 투여하고, 첨가된 박테리아의 영향을 측정한다.

[0204] 실시예 18

[0205] CNTNAP2<sup>-/-</sup> 또는 Shank3<sup>-/-</sup> 마우스는 자폐증-유사 행동의 유전자 모델을 제공한다. 예를 들어, 문헌 [Welberg et al. (2011), *Nature Rev. Neurosci.*, 12:615] 및 [Silverman et al. (2010), *Nature Rev. Neurosci.* 11:490-502]을 참조하며, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. CNTNAP2<sup>-/-</sup>, Shank3<sup>-/-</sup> 또는 유전적으로 변경되지 않은 (대조군) 마우스를 AB-2004 또는 다른 봉쇄제로 10일 동안 매일 치료하거나, 10일 동안 치료하지 않고 둔다. 마우스를 혈액 및 배설물 내의 4-EP, 4-EPS, PC, PCS, 4-히드록시페닐아세테이트, 2-히드록시-2(4-히드록시페닐)아세테이트, 호모시트룰린, 히드록시 인돌 및/또는 3-인독실 술페이트의 수준에 대하여 모니터링한다. 4-EP, 4-EPS, PC, PCS, 4-히드록시페닐아세테이트, 2-히드록시-2(4-히드록시페닐)아세테이트, 호모시트룰린, 히드록시 인돌 및/또는 3-인독실 술페이트의 수준은 치료되지 않은 CNTNAP2<sup>-/-</sup> 또는 Shank3<sup>-/-</sup> 마우스에 비해 AB-2004 치료된 CNTNAP2<sup>-/-</sup> 또는 Shank3<sup>-/-</sup> 마우스에서 감소되는 것으로 나타난다. 치료된 마우스는 치료되지 않은 마우스 및/또는 건강한 대상체와 유사한, 동등한, 또는 그에 비해 감소된 4-EP, 4-EPS, PC, PCS, 4-히드록시페닐아세테이트, 2-히드록시-2(4-히드록시페닐)아세테이트, 호모시트룰린, 히드록시 인돌 및/또는 3-인독실 술페이트의 수준을 갖는 것으로 나타난다. CNTNAP2<sup>-/-</sup> 또는 Shank3<sup>-/-</sup> 마우스 및 대조군 마우스를 또한 실시예 15에서와 같이 ASD의 행동 증상에 대해 관찰한다.

[0206] 개방 필드 탐색 검정에서, 치료되지 않은 CNTNAP2<sup>-/-</sup> 또는 Shank3<sup>-/-</sup> 마우스는 감소된 입장 및 아래나의 중심에서 보낸 시간을 나타내고, 이는 불안-유사 행동의 지표이다. 치료된 CNTNAP2<sup>-/-</sup> 또는 Shank3<sup>-/-</sup> 마우스 및 치료되지 않은 대조군 마우스는 상응하는 또는 동등한 양의 입장 및 아래나의 중심에서 보낸 시간을 나타낸다.



- [0207] 프리펄스 억제 (PPI) 검정에서, 치료되지 않은 CNTNAP2<sup>-/-</sup> 또는 Shank3<sup>-/-</sup> 마우스는 감소된 PPI를 나타낸다. 치료된 CNTNAP2<sup>-/-</sup> 또는 Shank3<sup>-/-</sup> 마우스 및 치료되지 않은 대조군 마우스는 정상적인 PPI를 나타낸다.
- [0208] 구슬 파묻기 검정에서, 치료되지 않은 CNTNAP2<sup>-/-</sup> 또는 Shank3<sup>-/-</sup> 마우스는 대조군에 비해 증가된 상동 구슬 파묻기를 나타낸다. 치료된 CNTNAP2<sup>-/-</sup> 또는 Shank3<sup>-/-</sup> 마우스 및 치료되지 않은 대조군 자손은 정상적인 파기 행동을 나타낸다.
- [0209] 초음파 발생 검정에서, 치료된 CNTNAP2<sup>-/-</sup> 또는 Shank3<sup>-/-</sup> 마우스 및 치료되지 않은 대조군 마우스는 사회적 접촉에 반응하여 생성된 초음파 발생의 정상적인 수 및 지속기간을 나타낸다.
- [0210] 3-챔버 사회적 시험에서, 치료되지 않은 CNTNAP2<sup>-/-</sup> 또는 Shank3<sup>-/-</sup> 마우스는 사회성 및 사회적 선호 둘 다에서 결핍을 나타낸다. 치료된 CNTNAP2<sup>-/-</sup> 또는 Shank3<sup>-/-</sup> 마우스 및 치료되지 않은 대조군 마우스는 정상적인 사회적 상호작용을 나타낸다.
- [0211] 일부 실험에서, 프레보텔라 종, 비피도 박테리아 종, 파라박테리오테스 종, (예를 들어, 피. 메르다에, 피. 디스타소니스), 파에칼리박테리움 종, (예를 들어, 에프. 프라우스니치이), 유박테리움 종, 코프로코쿠스 종, 락토바실루스 레우테리, 락토바실루스 람노시스, 박테로이데스 카카에, 박테로이데스 오바투스, 박테로이데스 프라길리스, 박테로이데스 불가투스, 및/또는 박테로이데스 테타이오타오미크론, 또는 이들의 임의의 조합 중 하나 이상을 포함하는 박테리아의 접종원을, 봉쇄제 조성물의 투여 전, 동안, 또는 후에 투여하고, 첨가된 박테리아의 영향을 측정한다.
- [0212] 실시예 19
- [0213] 레트 증후군의 Mecp2<sup>-/-</sup> 또는 동등한 마우스 모델을, AB-2004 조제물 또는 다른 봉쇄제로의 치료 후 행동 및/또는 위장 증상에서의 개선에 대하여 평가한다. 예를 들어, 문헌 [Shahbazian *et al.* (2002), *Neuron* 35:243-254]를 참조하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. Mecp2<sup>-/-</sup> 또는 동등한 마우스, 및 유전적으로 변경되지 않은 (대조군) 마우스를 AB-2004 또는 다른 봉쇄제로 10일 동안 매일 치료하거나, 10일 동안 치료하지 않고 둔다. 마우스를 혈액, 소변 및 배설물 내의 4-EP, 4-EPS, PC, PCS, 4-히드록시페닐아세테이트, 2-히드록시-2(4-히드록시페닐)아세테이트, 호모시트룰린, 히드록시 인돌 및/또는 3-인독실 술페이트의 수준에 대하여 모니터링한다. 4-EP, 4-EPS, PC, PCS, 4-히드록시페닐아세테이트, 2-히드록시-2(4-히드록시페닐)아세테이트, 호모시트룰린, 히드록시 인돌 및/또는 3-인독실 술페이트의 수준은 치료되지 않은 Mecp2<sup>-/-</sup> 또는 동등한 마우스에 비해 AB-2004 치료된 Mecp2<sup>-/-</sup> 또는 동등한 마우스에서 감소되는 것으로 나타난다. 치료된 마우스는 치료되지 않은 마우스 및/또는 건강한 대상체와 유사한, 동등한, 또는 그에 비해 감소된 4-EP, 4-EPS, PC, PCS, 4-히드록시페닐아세테이트, 2-히드록시-2(4-히드록시페닐)아세테이트, 호모시트룰린, 히드록시 인돌 및/또는 3-인독실 술페이트의 수준을 갖는 것으로 나타난다. Mecp2<sup>-/-</sup> 또는 동등한 마우스 및 대조군 마우스를 또한 실시예 15에서와 같이 ASD의 행동 증상에 대해 관찰한다.
- [0214] 개방 필드 탐색 검정에서, 치료되지 않은 Mecp2<sup>-/-</sup> 또는 동등한 마우스는 감소된 입장 및 아레나의 중심에서 보낸 시간을 나타내지만, 배설물 볼루스 카운트, 그루밍 시간, 및 필드의 상이한 영역에서 보낸 시간은 영향받지 않을 수 있다. 치료된 Mecp2<sup>-/-</sup> 또는 동등한 마우스 및 치료되지 않은 대조군 마우스는 상응하는 또는 동등한 양의 입장 및 아레나의 중심에서 보낸 시간을 나타낸다. 치료되지 않은 Mecp2<sup>-/-</sup> 또는 동등한 마우스는 또한, 치료된 Mecp2<sup>-/-</sup> 또는 동등한 마우스 또는 대조군 마우스에 존재하지 않는 무력, 호흡 불규칙, 및 뒷다리 움켜잡 (clasp) 표현형을 나타낸다.
- [0215] Mecp2<sup>-/-</sup> 또는 동등한 마우스 및 대조군 마우스를 또한, 큰 크기의 올리고사카라이드, 예컨대 락툴로스 또는 고 MW-PEG (1500 또는 4000 kD), 및/또는 작은 당, 예컨대 만니톨, L-람노스, 또는 저 MW-PEG (400 kD), 및/또는 다른 비-소화성 프로브, 예컨대 <sup>51</sup>Cr-EDTA를 경구 투여함으로써 장 누수 증상에 대해 시험한다. 상기 화합물의 투여는 AB-2004 또는 다른 봉쇄제의 투여와 별도로 일어난다. 소변을 수집하고, 이러한 분자의 존재에 대하여 모니터링하고, 여기서 소변 내의 시험 분자의 존재는 장 누수의 증상이다. 치료되지 않은 Mecp2<sup>-/-</sup> 또는 동등



한 마우스는 경구 투여 후 이들의 소변 내의 상당량의 락툴로스, 고 MW-PEG (1500 또는 4000 kD), 작은 당, 만니톨, L-람노스, 저 MW-PEG (400 kD), <sup>51</sup>Cr-EDTA 및/또는 다른 비-소화성 프로브를 나타낸다. 치료된 Mecp2-/- 또는 동등한 마우스 및 치료되지 않은 대조군 마우스는 경구 투여 후 이들의 소변 내의 락툴로스, 고 MW-PEG (1500 또는 4000 kD), 작은 당, 만니톨, L-람노스, 저 MW-PEG (400 kD), <sup>51</sup>Cr-EDTA 및/또는 다른 비-소화성 프로브를 거의 나타내지 않거나 나타내지 않는다.

[0216] 일부 실험에서, 프레보텔라 종, 비피도 박테리아 종, 파라박테리오테스 종, (예를 들어, 피. 메르다에, 피. 디스타소니스), 파에칼리박테리움 종, (예를 들어, 예프. 프라우스니치이), 유박테리움 종, 코프로코쿠스 종, 락토바실루스 레우테리, 락토바실루스 람노시스, 박테로이데스 카카에, 박테로이데스 오바투스, 박테로이데스 프라길리스, 박테로이데스 불가투스, 및/또는 박테로이데스 테타이오타오미크론, 또는 이들의 임의의 조합 중 하나 이상을 포함하는 박테리아의 접종원을, 봉쇄제 조성물의 투여 전, 동안, 또는 후에 투여하고, 첨가된 박테리아의 영향을 측정한다.

[0217] 실시예 20

[0218] 본 발명자들은 이전에, 4-에틸페놀 (4-EP) (4-EPS에 대한 전구체)을 생성하는 박테리아 균주 및 이들 균주로 콜로니화된 마우스를 생성하였고, 특정 미생물 대사물의 장 생성이 마우스에서 불안 및 관련 행동을 촉진시키기에 충분한 것으로 나타났다. 불안은 또한 4-EPS의 주사에 의해 유도될 수 있다.

[0219] 동물 및 투여

[0220] 본 연구에서는, 3주령 미생물 멸균 (무균) 및 정상적으로 콜로니화된 특정 병원균 부재 (SPF), C57Bl/6 마우스를 얻는다 (잭슨 랩스(Jackson Labs, 미국 메인주 바 하버)). 마우스를 초기에 4 그룹으로 분할한다: 1) 특정 병원균 부재; 2) 무균; 3) 4-EP를 생성하는 엔지니어링된 박테리아 균주로 콜로니화된 무균, 또는 대안적으로, 4-EPS로 정맥내 주사된 무균; 4) 4-EP를 생성하지 않는 엔지니어링된 박테리아 균주로 콜로니화된 무균. 각각의 그룹을 AB-2004 조제물 투여된, 식염수 (네가티브 대조군) 투여된, 비. 프라길리스 (포지티브 대조군) 투여된, 및 치료되지 않은 군으로 추가로 분할한다. 각각의 시험 물품을, 1일 1회 또는 각각의 급식시 경구 투여한다. 시험 물품을 5주 동안 투여한 후, 행동 시험을 수행한다. 일부 그룹에서는 행동 시험 전에 투여를 중단하고, 일부 그룹에서는 시험 기간 전반에 걸쳐 투여를 계속한다.

[0221] AB-2004 조제물 (AST-120, 쿠레하 코포레이션 (일본))을 음식 내에서 또는 위관영양에 의해 제공하고, 1.5% 중탄산나트륨 용액 중의  $10^{10}$  cfu로 비. 프라길리스를 사과 소스 플러그 내에서 또는 위관영양에 의해 투여하고, 식염수를 음식 내에서 또는 위관영양에 의해 투여한다. AB-2004 조제물을 8 - 100 mg/마우스/용량의 수준으로 초기에 투여하고, 필요에 따라 투여를 조정한다.

[0222] 행동 시험

[0223] 상승 "십자" 미로 시험에서는, 동물을 플러스-기호 형상의 2개의 교차 요소 (1개의 요소는 포위되고 1개의 요소는 노출됨)를 갖는 장치 상에 배치한다. 불안 증상을 갖는 동물은 불안을 갖지 않는 동물에 비해 미로의 포위된 영역에서 더 많은 시간을 보낸다. 본 연구에서, 4-EP 생성 박테리아로 콜로니화되고 AB-2004로 치료된 마우스, 4-EP 생성 박테리아로 콜로니화되고 비. 프라길리스로 치료된 마우스, 및 4-EP 생성 박테리아에 의해 콜로니화되지 않은 마우스 (특정 병원균 부재, 무균, 및 4-EP를 생성하지 않는 엔지니어링된 박테리아 균주로 콜로니화된 무균)는, 치료되지 않은 마우스 또는 식염수로 가상-치료된 4-EP 생성 박테리아로 콜로니화된 마우스에 비해 미로의 포위된 영역에서 보다 적은 시간을 보내고, 이는 AB-2004 또는 비. 프라길리스 치료로 인한 불안 증상의 감소를 나타낸다.

[0224] 명/암 박스 시험에서는, 동물을, 마우스에게 접근가능한 보다 작은 별도의 어두운 구획을 가지며, 대부분은 밝은 박스 내에 배치한다. 불안 증상을 나타내는 마우스는 불안을 갖지 않는 동물에 비해 박스의 밝은 영역에서 보다 적은 시간을 보낸다. 본 연구에서, 4-EP 생성 박테리아로 콜로니화되고 AB-2004로 치료된 마우스, 4-EP 생성 박테리아로 콜로니화되고 비. 프라길리스로 치료된 마우스, 및 4-EP 생성 박테리아에 의해 콜로니화되지 않은 마우스 (특정 병원균 부재, 무균, 및 4-EP를 생성하지 않는 엔지니어링된 박테리아 균주로 콜로니화된 무균)는, 치료되지 않은 마우스 또는 식염수로 가상-치료된 4-EP 생성 박테리아로 콜로니화된 마우스에 비해 미로의 영역에서 보다 적은 시간을 보내고, 이는 AB-2004 또는 비. 프라길리스 치료로 인한 불안 증상의 감소를 나타낸다.

[0225] 개방 필드 탐색 검정은 실시예 15에 기재되어 있다. 본 연구에서, 4-EP 생성 박테리아로 콜로니화되고 AB-2004

로 치료된 마우스, 4-EP 생성 박테리아로 콜로니화되고 비. 프라길리스로 치료된 마우스, 및 4-EP 생성 박테리아에 의해 콜로니화되지 않은 마우스 (특정 병원균 부재, 무균, 및 4-EP를 생성하지 않는 엔지니어링된 박테리아 균주로 콜로니화된 무균)는, 치료되지 않은 마우스 또는 식염수로 가상-치료된 4-EP 생성 박테리아로 콜로니화된 마우스에 비해 아레나의 중심으로의 보다 많은 입장을 나타내고 아레나의 중심에서 보다 많은 시간을 보내고, 이는 AB-2004 또는 비. 프라길리스 치료로 인한 불안 증상의 감소를 나타낸다.

[0226] 비-행동 시험

[0227] IL-6, TNF- $\alpha$  등을 포함한 전-염증성 마커의 수준을 희생 후 조직에서 평가한다. 치료되지 않은 마우스 또는 식염수로 가상-치료된 4-EP 생성 박테리아로 콜로니화된 마우스에 비해, 4-EP 생성 박테리아로 콜로니화되고 AB-2004 조제물로 치료된 마우스, 4-EP 생성 박테리아로 콜로니화되고 비. 프라길리스로 치료된 마우스, 및 4-EP 생성 박테리아에 의해 콜로니화되지 않은 마우스 (특정 병원균 부재, 무균, 및 4-EP를 생성하지 않는 엔지니어링된 박테리아 균주로 콜로니화된 무균)에서 전-염증성 마커의 상승된 수준이 나타나고, 이는 AB-2004 또는 비. 프라길리스 치료로 인한 염증 반응의 감소를 나타낸다.

[0228] 4-EP, 4-EPS, PC, PCS, 4-히드록시페닐아세테이트, 2-히드록시-2(4-히드록시페닐)아세테이트, 호모시트룰린, 인돌 피루베이트, 세로토닌, 3-히드록시 인돌 및 인독실술페이트를 포함한 핵심 미생물 대사물의 혈청 및 소변 수준을 봉쇄의 초기 지표로서 투여 동안, 또한 행동 시험 전에 모니터링할 것이다. 대사물 수준의 추가적 감소를 제공하기 위해 투여를 조정할 수 있다. 치료되지 않은 마우스 또는 식염수로 가상-치료된 4-EP 생성 박테리아로 콜로니화된 마우스에 비해 4-EP 생성 박테리아로 콜로니화되고 AB-2004 조제물로 치료된 마우스, 4-EP 생성 박테리아로 콜로니화되고 비. 프라길리스로 치료된 마우스, 및 4-EP 생성 박테리아에 의해 콜로니화되지 않은 마우스 (특정 병원균 부재, 무균, 4-EP를 생성하지 않는 엔지니어링된 박테리아 균주로 콜로니화된 무균)에서 감소된 수준의 불안-관련 대사물이 나타나고, 이는 AB-2004 또는 비. 프라길리스 치료로 인한 대사물 수준의 감소를 나타낸다.

[0229] 일부 실험에서, 비. 프라길리스 대신에, 프레보텔라 종, 비피도 박테리아 종, 파라박테리오테스 종, (예를 들어, 피. 메르다에, 피. 디스타소니스), 파에칼리박테리움 종, (예를 들어, 에프. 프라우스니치이), 유박테리움 종, 코프로코쿠스 종, 락토바실루스 레우테리, 락토바실루스 람노시스, 박테로이데스 카카에, 박테로이데스 오바투스, 박테로이데스 불가투스, 및/또는 박테로이데스 테타이오타오미크론, 또는 이들의 임의의 조합 중 하나 이상을 포함하는 박테리아의 집중원을 투여한다.

[0230] 실시예 21

[0231] 4-에틸페놀 (4-EP), p-크레졸 (PC), 3-히드록시 인돌, 4-에틸페닐 술페이트 (4-EPS), p-크레실 술페이트 (PCS), 및 3-인독실 술페이트를 포함한, 본원에 기재된 미생물 생성된 대사물 (또는 그의 숙주-변형)과 관련된 하나 이상의 장 대사물을 생성하는 것으로 이전에 특성화된, 하나 이상의 특정 박테리아 균주로, 또는 인간 배설물 물질로 콜로니화된 노토바이오틱 마우스에서 AB-2004의 효과를 연구하였다. 4-에틸페놀 (4-EP), p-크레졸 (PC), 3-히드록시 인돌, 4-에틸페닐 술페이트 (4-EPS), p-크레실 술페이트 (PCS), 및 3-인독실 술페이트를 포함한, 본원에 기재된 미생물 생성된 대사물 (또는 그의 숙주-변형)과 관련된 하나 이상의 장 대사물을 봉쇄시키는 물질, AB-2004의 효과를, AB-2004를 마우스 먹이로 제제화하고 이를 AB-2004를 함유하지 않고 다른 것은 동일한 대조군 식이와 병행하여 투여함으로써 조사하였다. 마이크로바이오타에 의한 독성 미생물 대사물 생성 및 AB-2004 투여의 영향을, 숙주로부터 얻어진 혈청, 배설물 및/또는 소변의 샘플 내의 독성 박테리아 대사물의 수준, 자폐 스펙트럼 장애 (ASD)의 핵심 및 비-핵심 증상을 대표하는 반복, 사회적, 감각 및 불안-유사 행동에 대한 영향, 및 장 누수의 척도로서의 위장 장벽의 완전성에 대한 영향의 평가에 의해 결정하였다.

[0232] 4주령에, 또한 이유기(weaning) 후에, 노토바이오틱 마우스를 특정 박테리아 균주로 또는 인간 배설물 물질로 콜로니화하였다. 5주령에, 마우스를, 8% w/w AB-2004를 함유하는 식이 또는 AB-2004를 함유하지 않은 다른 것은 동일한 식이에 적용하였다. 배설물 균질액의 희석액의 고체 배지 상의 플레이팅 및 박테리아 균주 특정 마커의 평가에 의해 마우스의 콜로니화를 확인하였다.

[0233] 구슬 파묻기

[0234] 구슬 파묻기 시험을 사용하여 ASD의 핵심 증상인 반복 행동을 평가하였다. 문헌 [Malkova *et al.*, *Behav Immun.* 26(4):607-16 (2012)]에 기재된 바와 같은 검정에서는, 구슬을 케이지의 베딩 상단에 배치하고, 시험 마우스를 케이지 내에 배치하고, 시험 기간 동안 마우스에 의해 파묻힌 구슬의 수를 측정한다. 독성 대사물을 생성하는 특정 박테리아 균주로, 또는 인간 배설물 물질로 콜로니화된 대조군 식이가 제공된 마우스는 무균 노토

바이오텍 마우스에 비해 현저히 많은 구슬을 파묻었고, 이로써 장 마이크로바이오타에 의한 독성 박테리아 대사물 생성으로 인한 반복 행동이 입증되었다. 독성 대사물을 생성하는 특정 박테리아 균주로, 또는 인간 배설물 물질로 콜로니화된 마우스에 대한 AB-2004의 투여는 검정에서 이 반복 행동을 정상화하였다. 데이터는, 4-EP, PC, 3-히드록시 인돌, 4-EPS, PCS, 및 3-인독실 술페이트를 봉쇄시키는 물질의 투여가 일부 ASD 환자에서 ASD의 핵심 증상 중 하나인 반복 행동을 감소시키는 데 있어 유리할 수 있음을 나타낸다.

[0235] 상승 십자 미로 시험

[0236] 탐색 행동의 상승 십자 미로 (EPM) 시험을 사용하여, 일반적 운동 및 불안-유사 행동을 평가하였다. 마우스를, 공통의 중심 플랫폼으로부터 연장된 2개의 개방 아암 및 2개의 폐쇄 아암으로 구성된 상승 십자 미로를 5분 탐색하게 하였다. 개방 아암의 연부 주위의 작은 상승된 릿은 마우스가 미끄러지지 않도록 도왔다. 오버헤드 비디오 카메라를 사용하여 세션을 기록하고, 에토비전 소프트웨어 (놀두스 인포메이션 테크놀로지 (미국 캘리포니아주 사크라멘토))를 사용하여 마우스 이동을 분석하였다. 미로의 개방된, 비교적 노출된 부분에서 탐색에 보낸 시간 대비 미로의 폐쇄된, 비교적 보호된 부분에서 보낸 시간은 불안의 척도로서 해석된다. 독성 대사물을 생성하는 특정 박테리아 균주로, 또는 인간 배설물 물질로 콜로니화된 대조군 식이가 제공된 마우스는 무균 노토바이오텍 마우스에 비해 EPM의 폐쇄 부분 대비 EPM의 개방 부분에서 현저히 적은 시간을 보냈다. 이로써 장 마이크로바이오타에 의한 독성 대사물 생성으로 인한 불안-유사 행동이 입증되었다. AB-2004의 투여는 검정에서 이들 불안-유사 행동을 정상화하였다. 불안은 ASD의 공통적 비-핵심 증상이고, 이들 데이터는 4-EP, PC, 3-히드록시 인돌, 4-EPS, PCS, 및 3-인독실 술페이트의 봉쇄제의 투여가 일부 ASD 환자에서 불안을 감소시키는 데 있어 유리할 수 있음을 나타낸다.

[0237] 개방 필드

[0238] 탐색 행동의 개방 필드 시험을 사용하여 일반적 운동 및 불안-유사 행동을 평가하였다. 개방 필드 시험을 위해, 마우스가 10 min 동안 50 x 50-cm 백색 플렉시글라스 박스를 탐색하게 하였다. 오버헤드 비디오 카메라를 사용하여 세션을 기록하고, 에토비전 소프트웨어 (놀두스 인포메이션 테크놀로지 (미국 캘리포니아주 사크라멘토))를 사용하여 이동한 거리, 입장의 수 및 박스의 벽 영역 대비 중심 영역 (중심 정사각형, 17 x 17 cm)에서 보낸 시간의 지속시간을 분석하였다. 독성 대사물을 생성하는 특정 박테리아 균주로, 또는 인간 배설물 물질로 콜로니화된 대조군 식이가 제공된 마우스는 이 검정에서, 무균 노토바이오텍 마우스에 비해, 시험 아래의 중심 내에서, 또한 이를 교차하는 보다 적은 시간을 보내고, 보다 많은 빈도수로 벽 영역으로 들어가고, 벽 영역에서 보다 많은 시간을 보내는, 불안-유사 표현형을 나타내었다. AB-2004의 투여는 검정에서 이들 불안-유사 행동을 정상화하였다. 중요하게, 개방 필드 시험에서 이동한 총 거리는 모든 그룹에서 유사하였고, 이는 필드의 폐쇄 부분 대비 개방 부분의 탐색 차이가, 마우스가 시험 동안 이동한 거리 차이에 기인하지 않음을 시사한다. EPM 데이터와 일치하게, 이들 데이터는, 4-EP, PC, 3-히드록시 인돌, 4-EPS, PCS, 및 3-인독실 술페이트를 봉쇄시키는 물질의 투여가 ASD를 앓고 있는 ASD 환자에서 불안의 증상을 완화시키는 데 있어 유리할 수 있다는 추가의 증거를 제공한다.

[0239] 직접적인 사회적 상호작용

[0240] 3-챔버 사회적 접근 시험을 사용하여 직접적인 사회적 상호작용을 측정하였다. 시험 마우스를 3개의 인접 챔버의 중심 챔버에 배치하고, 새로운 물체를 인접한 말단 챔버에, 또한 낯선 마우스를 다른 인접 말단 챔버에 배치하였다. 시험 마우스를 스코어링 개시 전 10분 동안 장치 내에서 길들였다. 시험 마우스는 중심 챔버로부터 개구부를 통해 각각의 인접 챔버 내로 통과할 수 있었다. 시험을 비디오로 기록하고, 시험 마우스가 낯선 마우스와 챔버 내에서 보낸 시간을 수동으로 스코어링하였다. 낯선 마우스와 보낸 시간의 보다 많은 양은 증가된 사회성의 지표이지만, 낯선 마우스와 보낸 시간의 보다 적은 양은 감소된 사회성의 지표이며, 이는 자폐 스펙트럼 장애의 핵심 증상인 사회성 결핍과 일치한다.

[0241] 사회적 상호작용의 이 시험에서, 독성 대사물을 생성하는 특정 박테리아 균주로, 또는 인간 배설물 물질로 콜로니화된 수컷 마우스는, 수컷 무균 노토바이오텍 마우스에 비해 또 다른 마우스와 챔버 내에서 현저히 적은 시간을 보냈다. AB-2004의 투여는 검정에서 사회적 행동의 결핍을 정상화하였다. 이들 데이터는, 4-EP, PC, 3-히드록시 인돌, 4-EPS, PCS, 및 3-인독실 술페이트를 봉쇄시키는 AB-2004와 같은 물질의 투여가 사회성 결핍과 같은 ASD의 핵심 증상을 개선시키기에 유리할 수 있음을 나타낸다.

[0242] 감각 게이팅

[0243] 프리펩스 억제 (PPI)는 동물이 보다 낮은 강도의 자극이 선행될 때 음향 톤에 반응하는 그의 놀람을 억제하는

능력을 측정한다. PPI에서의 결핍은 손상된 감각운동 게이팅의 척도이고, 자폐증을 포함한 여러 신경발달 장애에서 나타난다. 독성 대사물을 생성하는 특정 박테리아 균주로, 또는 인간 배설물 물질로 콜로니화된 마우스는 무균 노토바이오틱 마우스에서 나타난 것에 비해 감소된 PPI 반응을 나타낸다. AB-2004의 투여는 검정에서 나타난 감각 게이팅의 결핍을 정상화하였다.

[0244] 사회적 의사소통 행동

[0245] 초음파 발성을 사용하여 마우스에 의한 의사소통을 측정하고, 여기서는 다양한 유형 및 모티프의 소리가 상이한 사회적 패러다임으로 생성된다. 독성 대사물을 생성하는 특정 박테리아 균주로, 또는 인간 배설물 물질로 콜로니화된 마우스는, 사회적 접촉에 반응하여 생성된 초음파 발성의 감소된 수 및 지속시간에 의해 나타나는 바와 같이, 의사소통의 결핍을 나타낸다. AB-2004의 투여는 검정에서 나타난 사회적 의사소통 행동의 결핍을 정상화하였다.

[0246] 사회적 상호작용 행동

[0247] 3-챔버 사회적 시험을 사용하여 사회적 상호작용에서의 ASD-관련 손상을 측정한다. 독성 대사물을 생성하는 특정 박테리아 균주로, 또는 인간 배설물 물질로 콜로니화된 마우스는 사회성, 또는 새로운 물체 상에서 새로운 마우스와의 상호작용에 대한 선호, 및 사회적 선호, 또는 친숙한 마우스 대비 낯선 마우스와의 상호작용에 대한 선호 둘 다에서 결핍을 나타낸다. AB-2004의 투여는 검정에서 나타난 사회적 상호작용 행동의 결핍을 정상화하였다.

[0248] 위장 장벽 완전성

[0249] 독성 대사물을 생성하는 특정 박테리아 균주로, 또는 인간 배설물 물질로 콜로니화된 마우스를 또한, 큰 크기의 올리고사카라이드, 예컨대 락툴로스 또는 고 MW-PEG (1500 또는 4000 kD), 및/또는 작은 당, 예컨대 만니톨, L-람노스, 또는 저 MW-PEG (400 kD), 및/또는 다른 비-소화성 프로브, 예컨대 51Cr-EDTA를 경구 투여함으로써 장 누수 증상에 대해 시험하였다. 소변, 혈액 및/또는 배설물 샘플을 수집하고, 이러한 분자의 존재에 대하여 모니터링하고, 여기서 소변 내의 시험 분자의 존재는 장 누수의 증상이다. 독성 대사물을 생성하는 특정 박테리아 균주로, 또는 인간 배설물 물질로 콜로니화된 마우스는 경구 투여 후 이들의 소변 내의 상당량의 락툴로스, 고 MW-PEG (1500 또는 4000 kD), 작은 당, 만니톨, L-람노스, 저 MW-PEG (400 kD), 51Cr-EDTA 및/또는 다른 비-소화성 프로브를 나타낸다. AB-2004의 투여는 상승된 소변 수준 락툴로스, 고 MW-PEG (1500 또는 4000 kD), 작은 당, 만니톨, L-람노스, 저 MW-PEG (400 kD), 51Cr-EDTA 및/또는 다른 비-소화성 프로브 중 하나 이상을 정상화하였고, 이는 장 누수의 보정을 나타낸다.

[0250] 혈청, 소변 및 배설물

[0251] 4-에틸페놀 (4-EP), p-크레졸 (PC), 3-히드록시 인돌, 4-에틸페닐 술페이트 (4-EPS), p-크레실 술페이트 (PCS), 3-인독실 술페이트, 인돌 피루베이트 및/또는 세로토닌을 포함한 핵심 미생물 대사물의 수준을 봉쇄의 지표로서 모니터링하였다. 대사물 수준의 추가적 감소를 제공하기 위해 투여를 조절할 수 있다. 독성 대사물을 생성하는 특정 박테리아 균주로, 또는 인간 배설물 물질로 콜로니화된 마우스에서, AB-2004로의 치료는 이들 표적 대사물 중 하나 이상의 수준을 감소시켰다.

[0252] 본원에서 실질적으로 임의의 복수형 및/또는 단수형 용어의 사용에 대하여, 관련 기술분야의 통상의 기술자는, 문맥 및/또는 적용에 따라 적절하게 복수형을 단수형으로 및/또는 단수형을 복수형으로 번역할 수 있다. 다양한 단수/복수 순열이 명확성을 위해 본원에서 명백히 나타낼 수 있다.

[0253] 일반적으로, 본원에서, 또한 특히 첨부된 청구범위 (예를 들어, 첨부된 청구범위의 주요부)에서 사용되는 용어는 일반적으로 "개방" 용어로서 의도됨 (예를 들어, 용어 "포함하는"은 "포함하나 이에 제한되지는 않는"으로 해석되어야 하며, 용어 "갖는"은 "적어도 갖는"으로 해석되어야 하고, 용어 "포함하다"는 "포함하나 이에 제한되지는 않는다"로 해석되어야 하고, 기타 등등임)이 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다. 또한, 특정 수의 도입 청구항 언급이 의도되는 경우, 이러한 의도는 명백히 청구항에서 언급될 것이며, 이러한 언급의 부재 하에서는 이러한 의도가 없음이 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다. 예를 들어, 이해를 돕기 위해, 하기 첨부된 청구범위는 청구항 언급을 도입하기 위해 도입 어구 "적어도 하나의" 및 "하나 이상의"의 사용을 함유할 수 있다. 그러나, 이러한 어구의 사용은, 해당 청구항이 도입 어구 "하나 이상의" 또는 "적어도 하나의" 및 단수를 포함하는 경우에도, 단수에 의한 청구항 언급의 도입이 이러한 도입 청구항 언급을 함유하는 임의의 특정 청구항을 단지 하나의 이러한 언급을 함유하는 실시양태로 제한함을 의미한다고 해석되어선 안되며 (예를 들어, 단수는 "적어도 하나의" 또는 "하나 이상의"를 의미하는 것으로 해석되어야 함); 청



구항 언급을 도입하는 데 사용된 정관사의 사용에 대해서도 동일하다. 추가로, 특정 수의 도입 청구항 언급이 명백히 언급되는 경우에도, 관련 기술분야의 통상의 기술자는, 이러한 언급이 적어도 언급된 수를 의미하는 것으로 해석되어야 함을 인식할 것이다 (예를 들어, 다른 수식어가 없는 단지 "두 언급"의 언급은, 적어도 두 언급 또는 둘 이상의 언급을 의미함). 또한, "A, B, 및 C 등 중 적어도 하나"와 관례적 유사어가 사용되는 경우, 일반적으로 이러한 구성은 관련 기술분야의 통상의 기술자가 관례를 이해하는 의미로 의도된다 (예를 들어, "A, B, 및 C 등 중 적어도 하나를 갖는 시스템"은 A 단독, B 단독, C 단독, A 및 B를 함께, A 및 C를 함께, B 및 C를 함께, 및/또는 A, B, 및 C를 함께 갖는 시스템 등을 포함하나 이에 제한되지는 않음). "A, B, 및 C 등 중 적어도 하나"와 관례적 유사어가 사용되는 경우, 일반적으로 이러한 구성은 관련 기술분야의 통상의 기술자가 관례를 이해하는 의미로 의도된다 (예를 들어, "A, B, 및 C 등 중 적어도 하나를 갖는 시스템"은 A 단독, B 단독, C 단독, A 및 B를 함께, A 및 C를 함께, B 및 C를 함께, 및/또는 A, B, 및 C를 함께 갖는 시스템 등을 포함하나 이에 제한되지는 않음). 또한, 실질적으로 둘 이상의 선택적 용어를 제시하는 임의의 분리성 용어 및/또는 어구는, 설명에서든, 청구범위에서든, 또는 도면에서든, 용어 중 하나, 용어 중 한쪽, 또는 두 용어 모두를 포함할 가능성을 고려하는 것으로 이해되어야 함이 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다. 예를 들어, 어구 "A 또는 B"는 "A" 또는 "B" 또는 "A 및 B"의 가능성을 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0254] 추가로, 본 개시내용의 특징 또는 측면이 마쿠쉬(Markush) 그룹으로 기재되는 경우, 관련 기술분야의 통상의 기술자는, 이로써 개시내용이 또한 마쿠쉬 그룹의 임의의 개별적 구성원 또는 구성원의 하위그룹으로 기재됨을 인식할 것이다.

[0255] 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 임의의 모든 목적상, 예컨대 서술된 설명의 제공과 관련하여, 본원에 기재된 모든 범위는 또한, 이들의 임의의 모든 가능한 하위범위 및 하위범위의 조합을 포함한다. 임의의 열거된 범위는, 그 범위가 적어도 동등한 절반, 1/3, 1/4, 1/5, 1/10 등으로 세분화되도록 충분히 기재하고 이를 가능하게 하는 것으로 용이하게 인식될 수 있다. 비제한적 예로서, 본원에서 논의된 각각의 범위는 하위 1/3, 중앙 1/3 및 상위 1/3 등으로 쉽게 세분화될 수 있다. 또한 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, "이하", "적어도", "초과", "미만" 등과 같은 모든 언어는 언급된 수를 포함하며, 이후에 상기에 논의된 바와 같은 하위범위로 세분화될 수 있는 범위를 나타낸다. 마지막으로, 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 범위는 각각의 개별 구성원을 포함한다. 따라서, 예를 들어, 1-3개 물품을 갖는 그룹은 1, 2, 또는 3개 물품을 갖는 그룹을 나타낸다. 유사하게, 1-5개 물품을 갖는 그룹은 1, 2, 3, 4, 또는 5개 물품을 갖는 그룹을 나타내는 것 등등이다.

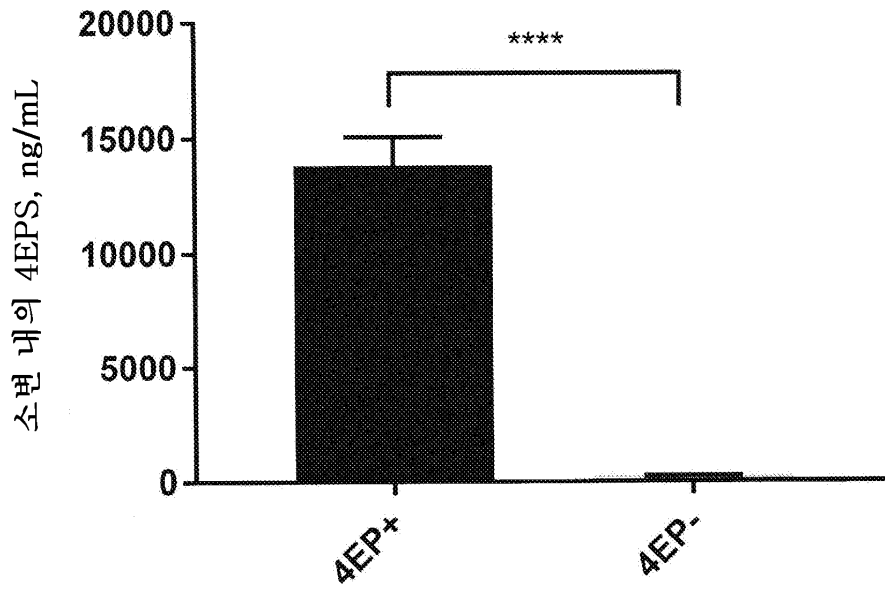
[0256] 다양한 측면 및 실시양태가 본원에 개시되었지만, 다른 측면 및 실시양태가 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 본원에 개시된 다양한 측면 및 실시양태는 예시를 위한 것이며, 제한적인 것으로 의도되지 않고, 진정한 범위 및 취지는 하기 청구범위에 의해 나타난다.



도면

도면1

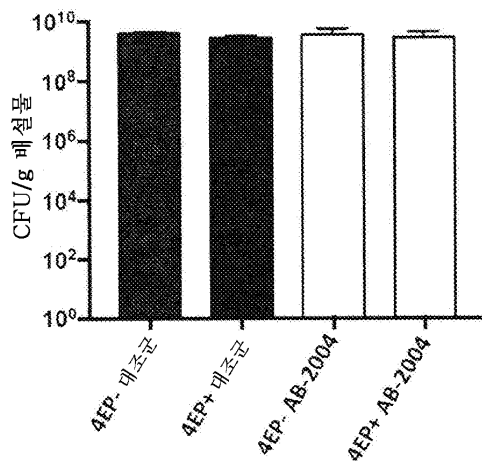
## 2-콜로니화된 마우스에서 4EPS



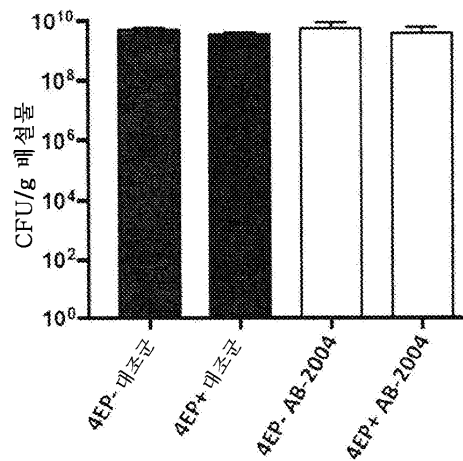
마이크로바이오타의 대사 가능성

도면2

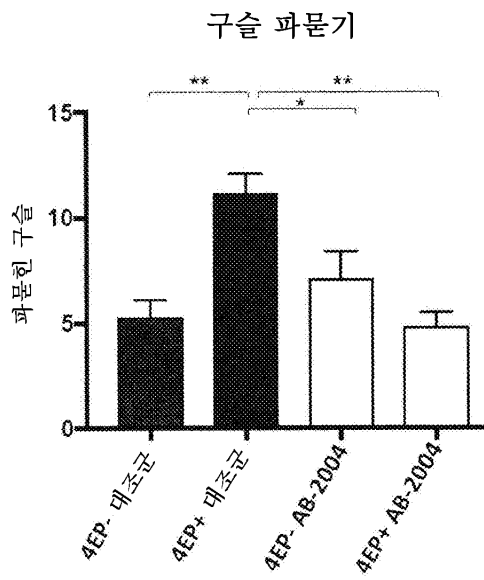
엘. 플란타룸



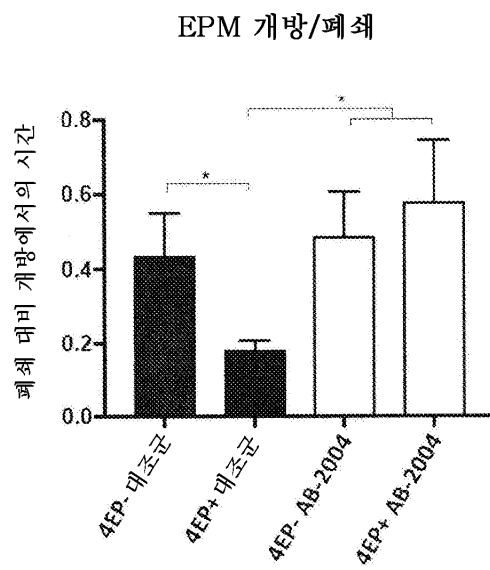
비. 오바투스



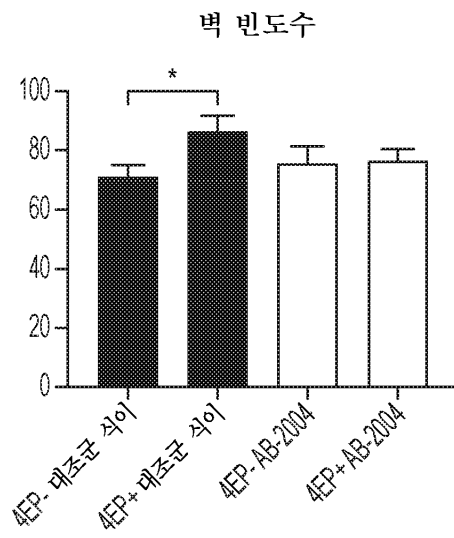
도면3a



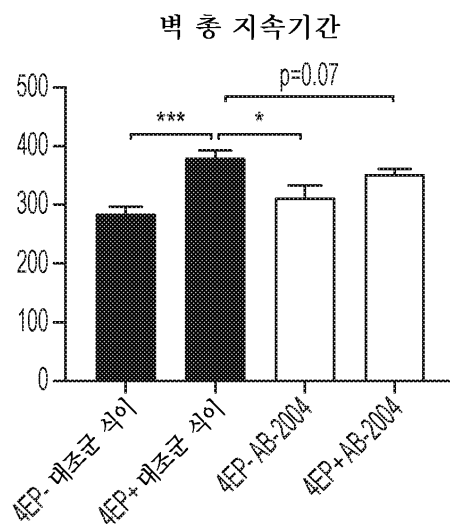
도면3b



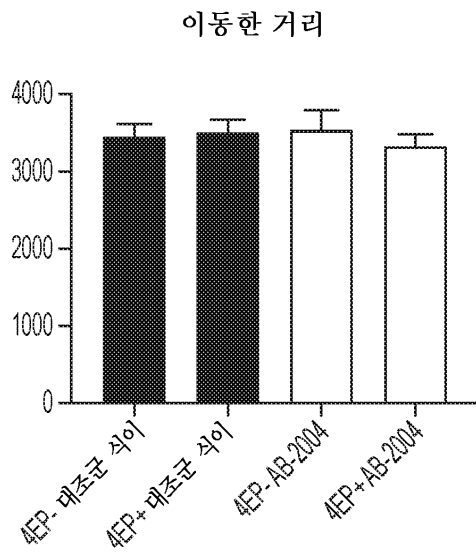
도면4a



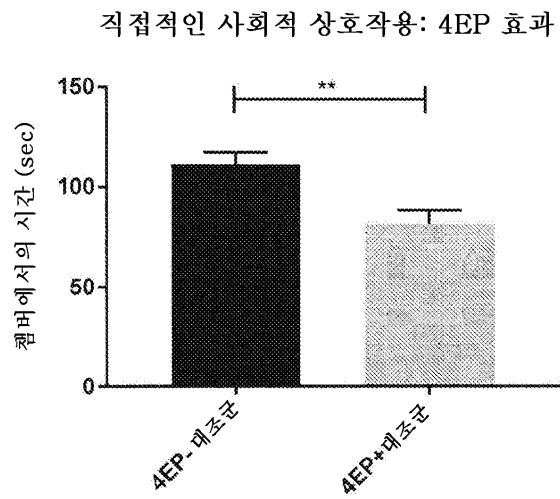
도면4b



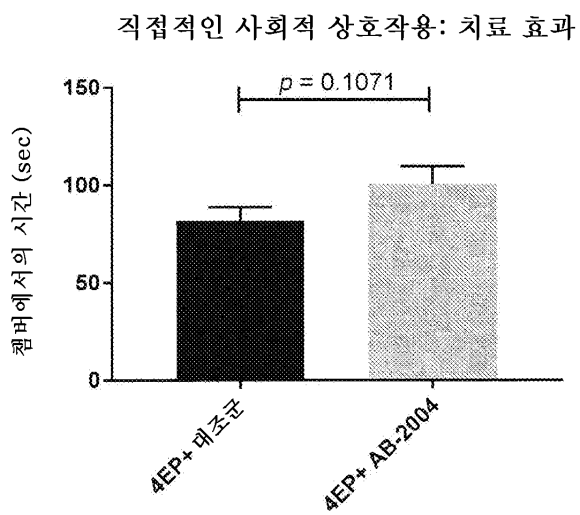
도면4c



도면5a



도면5b



도면6

4 EP (0.5 mg/mL) 플러스 50 mg/mL 봉쇄제

