



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108578684 A

(43)申请公布日 2018.09.28

(21)申请号 201810356485.6

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2013.01.03

A61K 38/46(2006.01)

(30)优先权数据

A61K 38/47(2006.01)

61/582,813 2012.01.03 US

A61K 38/48(2006.01)

61/600,110 2012.02.17 US

A61K 38/54(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

(62)分案原申请数据

201380012401.2 2013.01.03

(71)申请人 柯尔马克有限责任公司

地址 美国纽约州

(72)发明人 J·M·法伦 M·F·海尔

J·斯兹格西 K·纳纽斯

J·J·法伦

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 陈文平 徐志明

权利要求书1页 说明书86页 附图53页

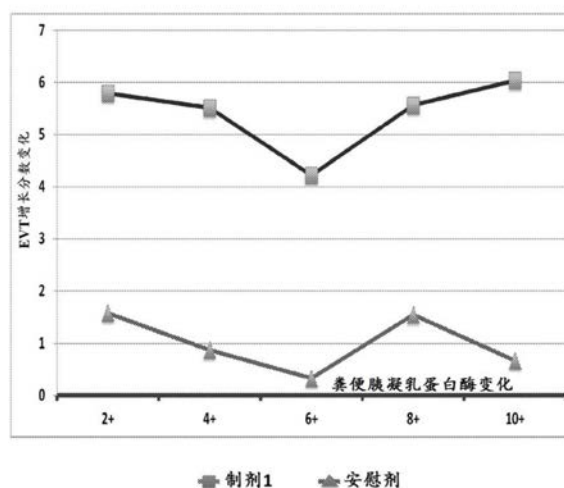
(54)发明名称

治疗神经和精神障碍的行为症状的方法

(57)摘要

本申请公开了采用经包衣的消化酶制剂和酶递送系统和包含该制剂的药物组合物来治疗具有行为障碍、神经障碍或精神健康障碍的受试者的方法。本申请公开了治疗行为障碍、神经障碍或精神健康障碍的核心和非核心症状的方法。本申请还公开了用于在治疗方法中使用的产品及其制备方法。更具体地,本申请公开了治疗具有孤独性谱群疾病(ASD)的症状的受试者的方法,该方法包括包含胰消化酶如胰液素、脂肪酶、淀粉酶和蛋白酶的组合物。

作为粪便胰凝乳蛋白酶变化的函数的EVT平均增长分数变化



1. 一种治疗具有ASD的一种或多种症状的受试者的方法,该方法包括:

向所述受试者施用包含一种或多种赋形剂和治疗性组合物的药物组合物,其中所述治疗性组合物包含蛋白酶、淀粉酶和/或脂肪酶,

其中,所述受试者表现出在ASD的一种或多种症状上的改善,包括:

(a) 蛋白质摄入量、脂肪摄入量、碳水化合物摄入量、维生素摄入量、腹泻、便秘、发作和/或骨脆弱;和/或

(b) 多动、易怒、激动、强迫性行为、目光接触、言语、嗜睡、超敏反应、刻板、如厕训练、不顺从、注意力不集中、攻击性、冲动、行为障碍或对立违抗和/或社交退缩,并且其中与具有ASD的一种或多种症状的施用安慰剂的受试者相比,所述受试者在施用所述药物组合物后具有在ASD的所述一种或多种症状上的更大的改善。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中在ASD的一种或多种症状上的改善比具有ASD的一种或多种症状的施用安慰剂的受试者的改善至少高1倍。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中在ASD的一种或多种症状上的改善比具有ASD的一种或多种症状的施用安慰剂的受试者的改善至少高2、3、4或5倍。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中与所述受试者施用所述药物组合物之前相比,所述受试者在施用所述药物组合物之后表现出在ASD的一种或多种症状上的10%或更大的改善。

5. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述受试者在施用所述药物组合物之后表现出在ASD的一种或多种症状上的超过20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%的改善。

6. 根据权利要求1-5所述的方法,其中与所述受试者在施用所述药物组合物之前的蛋白质、脂肪、碳水化合物和/或维生素摄入量相比,所述受试者在施用所述药物组合物之后的每日总蛋白质、脂肪、碳水化合物和/或维生素摄入量(按重量计)提高。

7. 根据权利要求1-5所述的方法,其中与所述受试者在施用所述药物组合物之前的碳水化合物摄入量相比,所述受试者在施用所述药物组合物之后的每日总碳水化合物摄入量(按重量计)减少。

8. 根据权利要求1-5所述的方法,其中与具有ASD的一种或多种症状且施用安慰剂之后的受试者相比,所述受试者在施用所述药物组合物之后具有在每日蛋白质、脂肪、碳水化合物和/或维生素摄入量(按重量计)上的更大的提高。

9. 根据权利要求1-5所述的方法,其中所述受试者在施用所述药物组合物之后消耗的每日蛋白质、脂肪、碳水化合物和/或维生素摄入量(按重量计)的量越大,所述受试者在ASD的一种或多种症状上的改善越大。

10. 根据权利要求8或9所述的方法,其中在所述受试者施用所述药物组合物之前以及在开始施用所述药物组合物之后约2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、24、36、48或52周,测量所述受试者消耗的每日蛋白质、脂肪、碳水化合物和/或维生素摄入量(按重量计)。

治疗神经和精神障碍的行为症状的方法

[0001] 本申请是申请日为2013年01月03日和发明名称为“治疗神经和精神障碍的行为症状的方法”的201380012401.2号发明专利申请的分案申请。

[0002] 交叉引用

[0003] 本申请要求2012年1月3日提交的美国临时申请号61/582,813以及2012年2月17日提交的美国临时申请号61/600,110的权益,该临时申请通过引用以其整体并入本文。

背景技术

[0004] 孤独症是未知起源的终身障碍。该障碍的特征是行为、发育、神经病理学和感觉上的异常(美国精神病学协会,1994年),且通常在3岁到10岁之间的年龄诊断出,并在5-8岁的儿童中观察到峰值患病率。

[0005] 尽管关于是否孤独症具有产前或产后的起源存在争论,但普遍认为症状和病理伴随受试者的整个生命周期。

[0006] 背景技术部分提出的内容不应理解为对现有技术的承认。

发明内容

[0007] 在一个方面,提供用于采用含有包含蛋白酶、淀粉酶和/或脂肪酶的治疗性组合物和赋形剂的药物组合物治疗患有孤独性谱群疾病(autistic spectrum disorder) (ASD),包括广泛性发育障碍(PDD),如孤独症或孤独性障碍的有此需要的受试者的方法,该方法包括:向所述受试者施用包含一种或多种胰消化酶的所述药物组合物,其中所述受试者具有异常的粪便胰凝乳蛋白酶水平或粪pH,且其中所述受试者在施用所述药物组合物后表现出在与孤独性谱群疾病相关的一种或多种症状的严重度或频率上的降低。

[0008] 在另一个方面,提供用于采用含有包含蛋白酶、淀粉酶和/或脂肪酶的治疗性组合物和赋形剂的药物组合物治疗患有注意力缺陷障碍(ADD)和/或注意力缺陷多动障碍(ADHD)的有此需要的受试者的方法:向所述受试者施用包含一种或多种胰消化酶的所述药物组合物,其中所述受试者具有异常的粪便胰凝乳蛋白酶水平或粪pH,且其中所述受试者在施用所述药物组合物后表现出在与孤独性谱群疾病相关的一种或多种症状的严重度或频率上的降低。

[0009] 在另一个实施方案中,与孤独性谱群疾病和/或ADD或ADHD相关的一种或多种症状包括易怒、激动、社交退缩、嗜睡、注意力不集中、多动、不顺从、刻板或不恰当的言语。在另一个实施方案中,所述一种或多种症状包括嗜睡和多动,和/或与每一个相关联的症状的交互性(reciprocity)。在另一个实施方案中,在异常行为清单(ABC)量表上测量症状。在另一个实施方案中,使用其他测量方法来评估孤独性症状学中的变化,正如利用行为和认知测量方法,如康纳斯测试(Conners test);表达性词汇测试,第二版(EVT-2);皮博迪图片词汇测试(Peabody Picture Vocabulary Test),第四版(PPVT-4);社交沟通问卷(SCQ);孤独症诊断访谈-修订版(ADI-R测试);美国精神病学协会诊断和统计手册-IV(DSM-IV)测试;本文描述的或本领域常规认可的任何其他测试所观察到的。在另一个实施方案中,本文所述的

药物组合物不产生镇静作用,不导致神经症状的增加,该神经症状例如是眩晕、张力失调、静坐不能、多寐、疲劳、锥体外束障碍、震颤、流涎或在治疗行为障碍的药物治疗中所见的其他症状,例如体重增加等。在另一个实施方案中,本文所述的药物组合物不产生镇静作用以及符合FDA报告标准(例如,以大于约5%的比率)的任何副作用。

[0010] 在另一个实施方案中,受试者施用本文所述的药物组合物至少12周。在一个非限制性实例中,一天三次向受试者施用本文所述的药物组合物持续至少12周。在另一个实施方案中,受试者在施用本文所述的药物组合物至少12周后表现出所述在一种或多种症状的严重程度或频率上的降低。

[0011] 将要采用本文所述的方法治疗的受试者可在1-18岁的年龄之间。在另一个实施方案中,受试者在2-16岁的年龄之间。在另一个实施方案中,受试者在1-10岁的年龄之间。在另一个实施方案中,受试者在3-8岁的年龄之间。在另一个实施方案中,受试者来自行星地球上任何的地理位置。

[0012] 在另一个实施方案中,受试者在给药前具有轻微和/或中等水平的嗜睡、多动、社交退缩或易怒。在另一个实施方案中,受试者在给药前具有高水平的嗜睡、多动、社交退缩或易怒。

[0013] 在另一个实施方案中,受试者在施用本文所述的药物组合物后表现出在接受性和/或表达性语言上的改善。在另一个实施方案中,该改善通过表达性词汇测试(EVT)和/或皮博迪图片词汇测试来测量。在另一个实施方案中,受试者患有孤独症和失语症或另外的表达性和/或接受性语言缺乏。

[0014] 在另一个实施方案中,受试者在施用本文所述的药物组合物后表现出一个或多个言语改善、适合年龄的语法结构和/或词汇。在另一个实施方案中,受试者展示出所述表现而没有学习曲线。在另一个实施方案中,受试者表现出在总增长量表上的改善、提高的问题上限水平或错误率的降低。在另一个实施方案中,受试者在施用本文所述的药物组合物后表现出改善的工作记忆和/或流体推理。在另一个实施方案中,受试者在施用本文所述的药物组合物后具有减少的多动。在另一个实施方案中,在康纳斯-3TR(Conners-3TR)测试中观察到多动的改变。在另一个实施方案中,所述一种或多种症状包括注意力不集中、学习问题、执行功能、攻击性、多动冲动、行为障碍或对立违抗。在另一个实施方案中,受试者具有改善的同伴关系。在另一个实施方案中,在康纳斯(Conners)DSM-IV量表上测量症状。

[0015] 在另一个实施方案中,与相同年龄而没有ASD或ADHD的受试者相比或与采用安慰剂治疗的受试者相比,受试者在施用本文所述的药物组合物或采用其治疗后,具有在均衡的食物消耗量、蛋白质摄入量、蔬菜摄入量、肉类摄入量、胆固醇、维生素K、钙上的提高或在血糖负荷上的改善。在另一个实施方案中,与相同年龄而没有ASD或ADHD的受试者相比或与采用安慰剂治疗的受试者相比,受试者具有较低的总卡路里摄入量。在另一个实施方案中,与采用安慰剂治疗的受试者相比,受试者在采用本文所述的药物组合物治疗后,具有相同的总卡路里摄入量,但具有增加的蛋白质和脂肪摄入量。在另一个实施方案中,相同年龄而没有ASD、ADD或ADHD,或采用安慰剂治疗的受试者具有静坐生活方式或积极的生活方式。在另一个实施方案中,与相同年龄而没有ASD或ADHD的受试者相比或与采用安慰剂治疗的受试者相比,受试者在施用本文所述的药物组合物后具有较少的骨折。

[0016] 在另一个实施方案中,与相同年龄而没有ASD或ADHD的受试者相比或与采用安慰

剂治疗的受试者相比,受试者在施用本文所述的药物组合物后,表现出改善的整体健康。在另一个实施方案中,与相同年龄而没有ASD或ADHD的受试者相比或与采用安慰剂治疗的受试者相比,受试者在施用本文所述的药物组合物后,表现出改善的肠胃健康(例如,便秘和/或腹泻的改善)。在另一个实施方案中,与相同年龄而没有ASD或ADHD的受试者相比或与采用安慰剂治疗的受试者相比,受试者在施用本文所述的药物组合物后,表现出在发作(例如“癫痫大发作”、失神、肌阵挛发作、强直发作、阵挛发作或失张力发作)的数量和/或严重程度上的降低。

[0017] 在另一个实施方案中,异常的粪便胰凝乳蛋白酶水平表明所述受试者患有生理营养不良。在另一个实施方案中,具有行为、神经或精神障碍的受试者比具有正常的粪便胰凝乳蛋白酶水平的受试者消耗更少卡路里、脂肪、蛋白质或碳水化合物。在另一个实施方案中,本文所述的药物组合物的施用逆转蛋白质和脂肪的卡路里摄入的损失;在一些情况下,这样的摄入在总卡路里摄入与采用安慰剂治疗的受试者没有不同的情况下发生。在另一个实施方案中,受试者为男性。在另一个实施方案中,受试者为女性。在另一个实施方案中,采用所述的药物组合物治疗的受试者的粪pH变得碱性更强。

[0018] 受试者在施用本文所述的药物组合物后可具有在全谷类摄入量上的减少。受试者在施用本文所述的药物组合物后还可具有在总碳水化合物摄入量上的减少。在另一个实施方案中,减少至少5%。在另一个实施方案中,减少至少10%。在另一个实施方案中,减少至少15%。在另一个实施方案中,减少至少20%。在另一个实施方案中,减少至少25%。在另一个实施方案中,减少至少30%。在另一个实施方案中,减少至少35%。在另一个实施方案中,减少至少40%。在另一个实施方案中,减少至少50%。在另一个实施方案中,减少至少60%。在另一个实施方案中,减少至少70%。在另一个实施方案中,减少至少80%。在另一个实施方案中,减少至少90%。在另一个实施方案中,减少至少95%。

[0019] 在另一个实施方案中,本文所述的药物组合物的施用在4周的时间段期间进行。在另一个实施方案中,本文所述的药物组合物的施用在8周的时间段期间进行。在另一个实施方案中,本文所述的药物组合物的施用在12周的时间段期间进行。在另一个实施方案中,本文所述的药物组合物的施用在16周的时间段期间进行。在另一个实施方案中,本文所述的药物组合物的施用在20周的时间段期间进行。在另一个实施方案中,本文所述的药物组合物的施用在6个月的时间段期间进行。在另一个实施方案中,本文所述的药物组合物的所述施用在1年的时间段期间进行。在另一个实施方案中,本文所述的药物组合物的所述施用定期地、重复发生地进行。本文所述的药物组合物可在治疗期间一天一次、两次或三次施用。本文所述的药物组合物可伴餐施用。

[0020] 在另一个实施方案中,受试者在施用本文所述的药物组合物后提高了总蛋白质摄入量。在另一个实施方案中,提高至少5%。在另一个实施方案中,提高至少10%。在另一个实施方案中,提高至少15%。在另一个实施方案中,提高至少20%。在另一个实施方案中,提高至少25%。在另一个实施方案中,提高至少30%。在另一个实施方案中,提高至少35%。在另一个实施方案中,提高至少40%。在另一个实施方案中,提高至少50%。在另一个实施方案中,提高至少60%。在另一个实施方案中,提高至少70%。在另一个实施方案中,提高至少80%。在另一个实施方案中,提高至少90%。在另一个实施方案中,提高至少100%。在另一个实施方案中,提高至少150%。在另一个实施方案中,提高至少200%。

[0021] 在另一个实施方案中,受试者在施用本文所述的药物组合物后提高了总脂肪摄入量。在另一个实施方案中,提高至少5%。在另一个实施方案中,提高至少10%。在另一个实施方案中,提高至少15%。在另一个实施方案中,提高至少20%。在另一个实施方案中,提高至少25%。在另一个实施方案中,提高至少30%。在另一个实施方案中,提高至少35%。在另一个实施方案中,提高至少40%。在另一个实施方案中,提高至少50%。在另一个实施方案中,提高至少60%。在另一个实施方案中,提高至少70%。在另一个实施方案中,提高至少80%。在另一个实施方案中,提高至少90%。在另一个实施方案中,提高至少100%。在另一个实施方案中,提高至少150%。在另一个实施方案中,提高至少200%。在另一个实施方案中,受试者具有一种或多种变态反应的病史。

[0022] 在另一个实施方案中,具有所述一种或多种变态反应的病史的受试者在施用本文所述的药物组合物后,与未患变态反应的受试者相比具有纤维、卡路里、脂肪、蛋白质和碳水化合物的更大摄入量。在另一个实施方案中,在施用本文所述的药物组合物后,受试者具有在B6、B12、A、C、E、K、铜、铁、胆固醇、烟酸、核黄素、硫胺素或锌消耗量上的增加。在另一个实施方案中,在施用本文所述的药物组合物后,受试者具有在B6、B12、A、C、E、K、铜、铁、胆固醇、烟酸、核黄素、硫胺素或锌的血液水平上的提高。在另一个实施方案中,受试者进一步具有维生素K缺乏。在另一个实施方案中,通过检测血液中的 γ 羧基化蛋白质的水平来测量维生素K缺乏。在另一个实施方案中,所述方法进一步包括向所述受试者施用谷氨酸增强治疗剂。在另一个实施方案中,所述方法进一步包括施用维生素K。

[0023] 在另一个方面,本文公开用于采用本文所述的药物组合物治疗患有ASD、ADD或ADHD的有此需要的受试者的方法,该方法包括:向所述受试者施用所述包含一种或多种胰消化酶的所述药物组合物,其中,所述受试者具有维生素K缺乏,并且其中所述受试者在施用所述药物组合物后表现出在与ASD、ADD或ADHD相关的一种或多种症状的严重度或频率上的降低。在一个实施方案中,所述ASD为孤独症。在另一个实施方案中,通过检测血液中的 γ 羧基化蛋白质的水平来测量维生素K缺乏。

[0024] 在另一个方面,方法为采用本文所述的药物组合物治疗患有ASD、ADD或ADHD的有此需要的受试者的方法,该方法包括:向所述受试者施用包含以下成分的所述药物组合物:1) 一种或多种胰消化酶;2) 谷氨酸增强治疗剂;和/或3) 维生素K,其中所述受试者具有维生素K缺乏或具有异常的粪便胰凝乳蛋白酶水平,并且其中所述受试者在施用所述药物组合物后表现出在与ASD、ADD或ADHD相关的一种或多种症状的严重度或频率上的降低。在一个实施方案中,所述ASD为孤独症。在另一个实施方案中,通过检测血液中的 γ 羧基化蛋白质的水平来测量维生素K缺乏。在另一个实施方案中,本文所述的药物组合物降低了所述受试者的腹泻、气、胃气胀、痉挛、肠胃气胀、恶心或腹痛的频率或严重度。在另一个实施方案中,受试者具有生长迟缓、蛋白质能量营养不良、消瘦、维生素或矿物质缺乏、异常的白蛋白水平、异常的前白蛋白水平、异常的胆固醇水平、异常的弹性蛋白酶水平或异常的胰蛋白酶水平。

[0025] 本文提供采用本文所述的药物组合物治疗患有ASD、ADD或ADHD的有此需要的受试者的方法,该方法包括:向所述受试者施用包含一种或多种消化酶的所述药物组合物,其中所述受试者具有异常的粪便酶水平,并且其中所述受试者在施用所述药物组合物后表现出与ASD、ADD或ADHD相关的一种或多种症状的严重度或频率上的降低。在一个方面,所述ASD

是孤独症。

[0026] 可改善的一种或多种症状包括但不限于：易怒、激动、社交退缩、嗜睡、多动、刻板和/或不恰当的言语。在一个实施方案中，所述一种或多种症状包括嗜睡和多动。

[0027] 例如，可使用异常行为清单(ABC)量表、本文所描述的任何其他测试和/或本领域已知的任何其他本领域认可的测试来测量症状。

[0028] 在这样的方法中，本文所述的药物组合物不产生镇静作用，不导致诸如眩晕、帕金森症、张力失调、静坐不能、多寐、疲劳、锥体外束障碍、震颤、流涎、体重增加或其组合等神经症状的增加。在一个实施方案中，本文所述的药物组合物不产生镇静作用以及符合FDA报告标准(例如，以大于约5%的比率)的任何副作用。

[0029] 在另一个实施方案中，向受试者施用本文所述的药物组合物至少4周。在一个非限制性实例中，受试者在施用所述药物组合物至少4周后表现出在一种或多种症状的严重程度或频率上的降低。

[0030] 将要采用这类方法治疗的受试者包括儿童。在一个实施方案中，所述儿童为男性。在另一个实施方案中，所述儿童为女性。

[0031] 将要采用这类方法治疗的受试者可来自行星地球上的任何地理位置。在一个实施方案中，将要治疗的受试者具有亚洲血统、北美血统、南美血统、欧亚血统、澳洲血统、欧洲血统、非洲血统或其组合。

[0032] 在一个实施方案中，将要治疗的受试者在施用本文所述的药物组合物之前表现出轻微和/或中等水平的嗜睡、多动、超敏反应、社交退缩和/或易怒。

[0033] 在另一个实施方案中，将要治疗的受试者在施用本文所述的药物组合物之前表现出高水平的嗜睡、多动、超敏反应、社交退缩或易怒。

[0034] 在一个实施方案中，受试者在施用本文所述的药物组合物后表现出在接受性和/或表达性语言上的改善。这样的改善可通过例如表达性词汇测试(EVT)和/或皮博迪图片词汇测试来测量。可在治疗之前、期间和之后采用本文所述的任何测试来评定受试者。

[0035] 在一个实施方案中，将要采用这类方法治疗的受试者患有孤独症和失语症或另外的表达性语言缺乏。

[0036] 采用本文所述的药物组合物治疗的受试者可在施用所述药物组合物后表现出一个或多个言语改善、适合年龄的语法结构和/或词汇。在一个实施方案中，受试者可展示出所述表现而没有学习曲线。在另一个实施方案中，受试者表现出在总增长量表上的改善、提高的问题上限水平或错误率的降低。在另一个实施方案中，受试者在施用本文所述的药物组合物后表现出改善的工作记忆和/或流体推理。这样的改善可使用斯坦福比奈测试(Stanford Binet Test)来测量。在另一个实施方案中，受试者在施用本文所述的药物组合物后具有减少的多动。多动的这些改变可在康纳斯-3TR(Conners-3TR)测试中观察到。

[0037] 在另一个方面，将通过这类方法治疗的症​​状包括但不限于，注意力不集中、学习问题、执行功能、攻击性、多动冲动、行为障碍、对立违抗或其组合。在一个实施方案中，受试者可具有改善的同伴关系。这样的症状可在例如康纳斯DSM-IV量表上测量。

[0038] 在另一个方面，受试者在施用本文所述的药物组合物后表现出在均衡的食物消耗量、蛋白质摄入量、蔬菜摄入量、肉类摄入量、胆固醇、维生素K、钙上的提高和/或血糖负荷上的改善。在一个实施方案中，与相同年龄而没有ASD或ADHD的受试者相比，受试者具有较

低的总卡路里摄入量；其中，在一些情况下，相同年龄而没有ASD、ADD或ADHD的受试者具有静坐生活方式或积极的生活方式。在另一个实施方案中，受试者在施用本文所述的药物组合物后具有较少的骨折。

[0039] 异常的粪便酶水平可指示受试者具有生理营养不良。在一些情况下，异常的粪便酶水平为异常的粪便胰凝乳蛋白酶水平(FCT)。可随时间监控粪便酶水平。

[0040] 施用于受试者的消化酶的量可基于一个或多个标准，包括但不限于：所述受试者的体重、所述受试者的基线粪便胰凝乳蛋白酶水平、所述受试者的即时粪便胰凝乳蛋白酶水平、所述受试者的时间平均粪便胰凝乳蛋白酶水平、所述受试者的胰凝乳蛋白酶水平的变化、每单位时间胰凝乳蛋白酶水平的变化、每单位时间粪便胰凝乳蛋白酶水平的变化速率(二阶导数)、目前所述受试者的消化酶的累积剂量、在给定的时间段内的时间平均剂量、相对于粪便胰凝乳蛋白酶水平变化速率的剂量变化速率，或剂量变化速率对粪便胰凝乳蛋白酶水平变化速率的导数。

[0041] 在一个实施方案中，粪便胰凝乳蛋白酶水平用于滴定施用于受试者的消化酶的量。

[0042] 施用本文所述的包含一种或多种消化酶的药物组合物后的粪便胰凝乳蛋白酶水平的变化，可用于确定何时可减少、增加或终止包含一种或多种消化酶的药物组合物的施用。在一个实施方案中，将要治疗的受试者具有低的治疗前粪便胰凝乳蛋白酶水平。在一个实施方案中，低的粪便胰凝乳蛋白酶水平与孤独症的至少一种症状的严重度增加相关联。在另一个实施方案中，逐渐降低的粪便胰凝乳蛋白酶水平与孤独症的至少一种症状的逐渐增加的严重度直接相关联。在其他实施方案中，胰凝乳蛋白酶水平相对于基线的改善与受试者的至少一种症状的改善直接相关。

[0043] 将要采用这类方法治疗的受试者可被诊断为患有本文所述的孤独症神经或精神障碍。在一个实施方案中，与具有较高的治疗前粪便胰凝乳蛋白酶水平的相似受试者相比，受试者具有在至少一种症状上的更大的改善。在另一个实施方案中，与具有较高的治疗前粪便胰凝乳蛋白酶水平的相似受试者相比，受试者具有在治疗后粪便胰凝乳蛋白酶水平上的更大的改善。粪便胰凝乳蛋白酶的水平可被测量并用于滴定施用于受试者的消化酶的量。

[0044] 在一个方面，在采用本文所述的药物组合物治疗后，受试者的粪pH返回到正常值或更接近于正常值。在另一个方面，在采用本文所述的组合物治疗后，受试者的粪pH和受试者的粪便胰凝乳蛋白酶水平返回到正常值或更接近于正常值。

[0045] 在另一个方面，受试者在采用本文所述的药物组合物治疗后表现出在整体健康上的改善。在一个实施方案中，所述改善为在感染的比率或严重度上的降低。在另一个实施方案中，所述改善为在变应性事件(其可包括呼吸系统、皮肤和/或胃肠道变态反应)的数量或严重度上的降低。

[0046] 在一个方面，本文所公开的治疗性组合物包含淀粉酶、蛋白酶或脂肪酶。在另一个方面，本文所公开的治疗性组合物包含淀粉酶、蛋白酶和脂肪酶中的两种。在另一个方面，本文所公开的治疗性组合物包含淀粉酶、蛋白酶和脂肪酶。

[0047] 在一个方面，受试者通过使用包括DSM-IV、SCQ或ADI-R测试的筛查被确定或诊断为具有ASD的至少一种症状。在另一个实施方案中，受试者通过使用包括DSM-IV、SCQ或ADI-

R测试的筛查被确定为患有ASD。在一个实施方案中,采用本文所述的药物组合物对受试者进行治疗。在一个实施方案中,所述ASD为孤独症。在一个实施方案中,所述受试者为儿童。在一个实施方案中,所述儿童为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18岁。

[0048] 在另一个实施方案中,采用ADI-R对受试者进行筛查,并采用以下测试中的至少一个或多个确定其能够进行随机分组以用于临床试验:ADI-R、DSM-IV和SCQ。

[0049] 在另一个实施方案中,具有ASD的至少一种症状和冷冻粪样品中的胰凝乳蛋白酶水平<12.6U/g的受试者适于采用本文所公开的药物组合物进行治疗。

[0050] 在另一个实施方案中,具有ASD的至少一种症状和新鲜粪样品中的胰凝乳蛋白酶水平<9U/g的受试者适于采用本文所公开的药物组合物进行治疗。

[0051] 在另一个实施方案中,针对孤独症患者的临床试验具有针对胰凝乳蛋白酶水平异常者的子集。

[0052] 在另一个实施方案中,施用本文所公开的药物组合物的受试者在12周的给药过程中表现出较高的粪便胰凝乳蛋白酶水平。

[0053] 在其他的实施方案中,药物组合物将胰凝乳蛋白酶递送至施用该药物组合物的受试者。

[0054] 在另一个实施方案中,施用(制剂1)的药物组合物的受试者与施用安慰剂的受试者之间存在统计上的显著差异。

[0055] 在一个实施方案中,药物组合物包含治疗性组合物和/或赋形剂,该治疗性组合物包含蛋白酶、淀粉酶和/或脂肪酶。在一个实施方案中,该治疗性组合物包含蛋白酶、淀粉酶和脂肪酶。在一个实施方案中,该治疗性组合物为胰液素(pancreatin)。在一个实施方案中,该治疗性组合物涂覆有赋形剂。在一个实施方案中,该包衣为脂质或聚合物包衣。在一个实施方案中,该包衣为大豆脂质包衣,诸如大豆油包衣。该包衣可任选地包含乳化剂。在一个实施方案中,所述药物组合物作为片剂、胶囊或颗粒剂提供。在一个实施方案中,所述药物组合物具有不小于156USP单位/mg的蛋白酶活性。在一个实施方案中,所述药物组合物作为颗粒剂提供。在一个实施方案中,每剂量提供约1.1至0.8mg的药物组合物。在另一个实施方案中,该剂量以小袋/囊提供。在一个实施方案中,所述药物组合物为制剂1。

[0056] 在另一个实施方案中,在采用本文所公开的药物组合物对具有ASD如孤独症的症状的受试者进行治疗后,进行粪pH测量。在一个实施方案中,受试者在施用本文所公开的药物组合物之前被诊断为患有孤独症。在一个实施方案中,在采用本文所公开的药物组合物对受试者进行治疗后,粪pH变得碱性更强。

[0057] 在另一个实施方案中,测量粪pH以确定具有ASD如孤独症的症状的受试者的胃肠道健康。在另一个实施方案中,测量粪pH以确定具有ASD如孤独症的症状的受试者消化蛋白质的能力。

[0058] 在另一个实施方案中,与施用安慰剂的受试者相比,施用本文所述的药物组合物的受试者表现出粪pH的显著更大的改变。在另一个实施方案中,施用本文所述的药物组合物的受试者表现出粪pH的正向改变,表明他们的粪具有更大的碱性化,而对于施用安慰剂的受试者,他们的粪具有酸性变化。在另一个实施方案中,施用本文所述的药物组合物的受试者在开始施用该药物组合物后约第4周开始表现出他们的粪的碱性化。

[0059] 在一个实施方案中,ABC测试用于测量施用本文所述的药物组合物的受试者与施

用安慰剂的受试者相比,ASD的一种或多种症状的改变。在另一个实施方案中,总ABC测试用于测量对受试者采用本文所述的药物组合物进行治疗的结果。在一个实施方案中,受试者为儿童。在一个实施方案中,总ABC测试生成总ABC量表。在另一个实施方案中,当化合物无镇静作用时可使用总ABC测试。在另一个实施方案中,当多动不顺从量表和嗜睡社交退缩量表彼此不交互时,可使用总ABC量表。在另一个实施方案中,总ABC量表或个别ABC分量表可用于确定患有孤独症的儿童的实验观察的结果。在另一个实施方案中,ABC量表可在与ADI-R结合时使用以确定孤独症的水平并基于孤独症的水平来确定改变的能力。在一个实施方案中,所述一种或多种症状包括易怒、激动、社交退缩、嗜睡、多动、不顺从、刻板或不恰当的言语。在另一个实施方案中,所述一种或多种症状包括嗜睡和多动以及与每一个相关联的症状的交互性。

[0060] 在另一个实施方案中,总ABC量表用于测量孤独性症状学的变化。在另一个实施方案中,在异常行为清单(ABC)量表上测量症状。在另一个实施方案中,使用其他测量方法来评估孤独性症状学的变化,正如利用行为和认知测量方法,如康纳斯测试、EVT-2测试、PPVT-4测试、社交沟通问卷、ADI-R测试、DSM-IV测试、本文描述的或本领域常规认可的任何其他测试所观察到的。

[0061] 在另一个实施方案中,本文所述的药物组合物不产生镇静作用,不导致神经症状如眩晕、帕金森症、张力失调、静坐不能、多寐、疲劳、锥体外束障碍、震颤、流涎或治疗行为障碍的药物治疗中所见的其他症状的增加。

[0062] 在另一个实施方案中,本文所述的药物组合物不产生任何镇静作用以及符合FDA报告标准的任何副作用。

[0063] 在另一个实施方案中,受试者施用本文所述的药物组合物至少12周。在另一个实施方案中,受试者在施用所述药物组合物至少12周后表现出所述在一种或多种症状的严重度或频率上的降低。在另一个实施方案中,受试者施用所述药物组合物24周、48周或另外的数周。

[0064] 在另一个实施方案中,安慰剂调节的12周分数显示在施用本文所述的药物组合物的受试者与施用安慰剂的受试者之间存在显著差异,正如相对于基线(即,施用本文所述的药物组合物之前)的更大的百分比(%)变化所显示的。在一个实施方案中,受试者为儿童。

[0065] 在另一个实施方案中,如由在24周和48周相对于基线的%变化的持续增加所表明,变化显示出施用本文所述的药物组合物的受试者随时间的持续改善。在一个实施方案中,受试者为儿童。

[0066] 在又一个实施方案中,如通过ABC所测量的,在施用本文所述的药物组合物的受试者中所观察到的变化为如通过ABC所测量的孤独症的阳性和阴性两个症状:阳性症状(附加的症状)多动、易怒、激动、刻板和/或不恰当的言语。和阴性症状(剥夺行为的症状):社交退缩和嗜睡。

[0067] 在一个实施方案中,采用本文所述的药物组合物治疗的受试者在1岁和18岁的年龄之间。在另一个实施方案中,受试者在2岁和16岁的年龄之间。在另一个实施方案中,受试者在3岁和8岁之间,在又一个实施方案中,受试者在9岁和12岁的年龄之间。在另一个实施方案中,受试者在1岁和10岁的年龄之间。在一个实施方案中,受试者为儿童。在另一个实施方案中,受试者来自行星地球上的任何地理位置。

[0068] 在另一个实施方案中,受试者在给药前具有轻微和/或中等水平的嗜睡、多动、社交退缩和/或易怒。在另一个实施方案中,受试者在给药前具有高水平的嗜睡、多动、社交退缩和/或易怒。

[0069] 在另一个实施方案中,受试者在给药前具有轻微和/或中等水平的多动和/或不顺从。在另一个实施方案中,受试者在给药前具有高水平的多动和/或不顺从。

[0070] 在另一个实施方案中,受试者在给药前具有轻微和/或中等水平的不恰当的言语。在另一个实施方案中,受试者在给药前具有高水平的不恰当的言语。

[0071] 在另一个实施方案中,受试者在给药前具有轻微和/或中等水平的刻板症。在另一个实施方案中,受试者在给药前具有高水平的刻板症。

[0072] 在一个实施方案中,在以本文所述的药物组合物治疗受试者(例如,儿童)的方法中PPVT和EVT(A版和B版)用于测量词汇。在一个实施方案中,所述受试者患有孤独症。在另一个实施方案中,使用PPVT和EVT两者减少该试验的测试前测试后偏差。

[0073] 在另一个实施方案中,与EVT结合的PPVT的应用用于测量受试者在表达性和接受性语言上的变化。在另一个实施方案中,在受试者施用本文所述的药物组合物之前测量所述变化。在另一个实施方案中,在受试者施用本文所述的药物组合物之后测量所述变化。

[0074] 在另一个实施方案中,在施用本文所述的药物组合物的受试者的PPVT测试中观察到的错误数量少于施用安慰剂的受试者。

[0075] 在另一个实施方案中,在施用本文所述的药物组合物的受试者的PPVT测试中观察到的增长分数大于施用安慰剂的受试者。

[0076] 在另一个实施方案中,对于施用本文所述的药物组合物的受试者,在PPVT测试中观察到的错误分数的上限(上限减(-)误差)更大。

[0077] 在另一个实施方案中,施用本文所述的药物组合物的受试者在EVT增长分数上与PPVT分数相比具有更大的变化,显示出在表达性语言上的更大的增益。

[0078] 在另一个实施方案中,在施用本文所述的药物组合物的受试者的EVT测试中观察到的错误的数量少于施用安慰剂的受试者。

[0079] 在另一个实施方案中,在施用本文所述的药物组合物的受试者的EVT测试中观察到的增长分数大于施用安慰剂的受试者。

[0080] 在另一个实施方案中,在施用制剂I的受试者的EVT测试中观察到的错误分数的上限(上限减(-)误差)较大,表明改善的表现。

[0081] 在一个实施方案中,区组食物筛查工具(Block Food Screener)用于按照营养物来检查施用本文所述的药物组合物的受试者或施用安慰剂的受试者的食物摄入。在另一个实施方案中,区组食物筛查工具测量每日食物摄入的定性和定量测量结果。在另一个实施方案中,可将定性和定量的食物摄入的区组食物筛查工具测量结果与患有诸如孤独症的ASD或其他神经障碍的受试者的行为、认知或其他生理测量结果的变化进行比较。在一个实施方案中,在区组食物筛查工具上测得的变化可用于确定受试者在施用本文所述的药物组合物之前、之后或期间的营养状态。在又一个实施方案中,如在区组食物筛查工具上所测量的,随着在第12周每日所消耗的卡路里的最终量的增加,总ABC的分数有更大的改善。在又一个实施方案中,如在区组食物筛查工具上所测量的,随着受试者每日消耗的卡路里的总量达到800+卡路里,施用安慰剂的受试者的总ABC分数变差,而施用本文所述的药物组合物

的受试者的总ABC分数得到显著改善。

[0082] 在另一个实施方案中,与施用安慰剂的受试者相比,施用本文所述的药物组合物的受试者在蛋白质摄入的所有水平上均观察到总ABC分数的改善。

[0083] 在另一个实施方案中,如在区组食物筛查工具上所测量的,每日的蛋白质摄入量存在约2+克的增加时,施用本文所述的药物组合物的受试者具有在ASD的至少一种症状上的更大的改善,而施用安慰剂的受试者具有在ASD的至少一种症状上的下降。

[0084] 在另一个实施方案中,施用安慰剂的受试者在总ABC上的症状的恶化表明缺乏用于蛋白质消化的酶。

[0085] 在又一个实施方案中,与施用安慰剂的受试者相比,施用本文所述的药物组合物的受试者在蛋白质摄入的所有水平上均观察到其总ABC分数的改善,如在第一次施用所述药物组合物或安慰剂后12周所测量的。

[0086] 在又一个实施方案中,如在第12周在区组食物筛查工具上所测量的,每日的总蛋白摄入量约为35+克时,施用本文所述的药物组合物的受试者开始具有增加的改善,而施用安慰剂的受试者在ASD的至少一种症状上开始恶化。

[0087] 在又一个实施方案中,施用安慰剂者在总ABC上的症状的恶化表明缺乏用于蛋白质消化的酶。

[0088] 在一个实施方案中,如通过区组食物筛查工具所测量的,与施用安慰剂的受试者相比,施用本文所述的药物组合物的受试者在碳水化合物摄入的所有水平上均存在总ABC分数的改善。

[0089] 在又一个实施方案中,如通过区组食物筛查工具所测量的,在碳水化合物摄入量的5+克变化水平下,施用安慰剂的受试者开始恶化,而施用药物组合物的受试者以较大的速率开始改善。在另一个实施方案中,如在总ABC上所测量的,施用安慰剂的受试者的症状的恶化是由于缺乏酶来消化碳水化合物的蛋白质部分(如麦醇溶蛋白)。

[0090] 本文提供治疗具有ASD的一种或多种症状的受试者的方法,该方法包括:向所述受试者施用包含一种或多种赋形剂和治疗性组合物的药物组合物,其中所述治疗性组合物包含蛋白酶、淀粉酶和/或脂肪酶,其中所述受试者表现出在ASD的一种或多种症状上的改善,包括:(a) 蛋白质摄入量、脂肪摄入量、碳水化合物摄入量、维生素摄入量、腹泻、便秘、发作和/或骨脆弱;和/或(b) 多动、易怒、激动、强迫性行为、目光接触、言语、嗜睡、超敏反应、刻板、如厕训练、不顺从、注意力不集中和/或社交退缩,并且其中与具有ASD的一种或多种症状的施用安慰剂的受试者相比,所述受试者在施用所述药物组合物后具有在ASD的所述一种或多种症状上的更大的改善。

[0091] 在ASD的一种或多种症状上的改善可比具有ASD的一种或多种症状的施用安慰剂的受试者的改善至少高1倍。

[0092] 在ASD的一种或多种症状上的改善也可比具有ASD的一种或多种症状的施用安慰剂的受试者的改善至少高2、3、4或5倍。

[0093] 与受试者施用药物组合物之前相比,受试者在施用药物组合物之后可表现出在ASD的一种或多种症状上的约10%或更大的改善。

[0094] 受试者在施用药物组合物之后,可表现出在ASD的一种或多种症状上的大于约20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%的改善。

[0095] 与受试者在施用药物组合物之前的蛋白质、脂肪、碳水化合物和/或维生素摄入量相比,受试者在施用药物组合物之后的每日总蛋白质、脂肪、碳水化合物和/或维生素摄入量(按重量计)可提高。

[0096] 与受试者在施用药物组合物之前的碳水化合物摄入量相比,受试者在施用药物组合物之后的每日总碳水化合物摄入量(按重量计)可减少。

[0097] 与具有ASD的一种或多种症状且施用安慰剂之后的受试者相比,受试者在施用药物组合物之后可表现出在每日蛋白质、脂肪、碳水化合物和/或维生素摄入量(按重量计)上的更大的提高。

[0098] 受试者在施用药物组合物之后消耗的每日蛋白质、脂肪、碳水化合物和/或维生素摄入量(按重量计)的量越大,受试者在ASD的一种或多种症状上的改善越大。在一个实施方案中,可在受试者施用药物组合物之前以及在开始施用药物组合物之后约2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、24、36、48或52周,测量受试者消耗的每日蛋白质、脂肪、碳水化合物和/或维生素摄入量(按重量计)。

[0099] 与具有ASD的一种或多种症状且施用安慰剂之后的受试者相比,受试者在施用药物组合物之后可表现出在每日维生素摄入量(按重量计)上的更大的提高。

[0100] 与具有ASD的一种或多种症状且施用安慰剂之后的受试者相比,受试者在施用药物组合物之后可表现出在每日碳水化合物摄入量(按重量计)上的更大的提高。

[0101] 与受试者在施用药物组合物之前消耗的每日总卡路里相比,受试者在施用药物组合物之后消耗的每日总卡路里可增加。受试者在施用药物组合物之后消耗的每日卡路里越多,受试者在ASD的一种或多种症状上的改善越大。

[0102] 可在受试者施用药物组合物之前以及在开始施用药物组合物之后约2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、24、36、48或52周测量受试者消耗的每日卡路里的总量。

[0103] 在一个实施方案中,受试者在施用药物组合物约12周后,每日可消耗至少800千卡路里。

[0104] 受试者可进一步表现出包括腹泻、便秘、发作、骨脆弱、多动、易怒、激动、强迫性行为、目光接触、言语、嗜睡、超敏反应、刻板、如厕训练、不顺从、攻击性、冲动、行为障碍或对立违抗和/或社交退缩的症状的改善。

[0105] 可在异常行为清单(ABC)量表上测量受试者在ASD的一种或多种症状上的改善。

[0106] 受试者在ASD的一种或多种症状上的改善可按照总异常行为清单(ABC)分数来衡量。

[0107] 与受试者在施用药物组合物之前的蛋白质摄入量相比,受试者在开始施用药物组合物之后的每日蛋白质摄入量可更高。

[0108] 与施用安慰剂的受试者的蛋白质摄入量相比,受试者在开始施用药物组合物之后的每日蛋白质摄入量可更高。

[0109] 与受试者在施用药物组合物之前的蛋白质摄入量相比,该受试者在开始施用药物组合物之后12周前的每日蛋白质摄入量可更高。

[0110] 与受试者在施用药物组合物之前的蛋白质摄入量相比,受试者在开始施用药物组合物之后12周前的每日蛋白质摄入量可更高。

[0111] 与受试者在施用药物组合物之前的每日蛋白质摄入量相比,受试者在开始施用药

物组合物之后12周前的每日蛋白质摄入量可高出约2克。

[0112] 与受试者在施用药物组合物之前的每日蛋白质摄入量相比,受试者在开始施用药物组合物之后12周前的每日蛋白质摄入量可高出约2克。

[0113] 受试者在开始施用药物组合物之后12周前每日可消耗约30克至约50克的蛋白质。

[0114] 受试者在开始施用药物组合物之后12周前每日可消耗约35克或更多的蛋白质。

[0115] 受试者可进一步表现出包括腹泻、便秘、发作、骨脆弱、多动、易怒、激动、强迫性行为、目光接触、言语、嗜睡、超敏反应、刻板、如厕训练、不顺从、攻击性、冲动、行为障碍或对立违抗和/或社交退缩的症状的改善。

[0116] 可在异常行为清单(ABC)量表上测量受试者在ASD的一种或多种症状上的改善。

[0117] 受试者在ASD的一种或多种症状上的改善可按照总异常行为清单(ABC)分数来衡量。

[0118] 施用药物组合物的受试者消耗的每日总卡路里与受试者在施用药物组合物之前消耗的大致相同。

[0119] 施用药物组合物的受试者消耗的每日总卡路里与施用安慰剂的受试者在相同的时间长度内消耗的大致相同。

[0120] 受试者可表现出在每日碳水化合物摄入量上至少3-10克的改善。

[0121] 受试者可表现出在每日碳水化合物摄入量上至少5克的改善。

[0122] 区组食物筛查工具可用于测量食物摄入和/或测量营养物摄入。

[0123] 区组食物筛查工具可用于测量食物摄入的数量和/或测量食物摄入的质量。

[0124] 与施用安慰剂的受试者相比,受试者在施用药物组合物之后12周前可表现出多动上的改善。

[0125] 可通过康纳斯测试来测量多动。

[0126] 施用药物组合物的受试者,与施用药物组合物之前相比,在第12周可表现出提高的碳水化合物摄入量。

[0127] 与施用安慰剂的受试者相比,受试者在施用药物组合物之后12周前可表现出注意力上的改善。

[0128] 可通过康纳斯测试来测量注意力。

[0129] 施用药物组合物的受试者,与施用药物组合物之前相比,可在第12周表现出提高的碳水化合物摄入量。

[0130] 受试者在施用药物组合物之后,可具有与施用药物组合物之前相比碱性更强的粪pH。

[0131] 与施用药物组合物之前相比,受试者在施用药物组合物至少四周后,可具有与施用药物组合物之前相比碱性更强的粪pH。

[0132] 受试者在施用药物组合物之后可具有与施用安慰剂的受试者相比碱性更强的粪pH。

[0133] 受试者在施用药物组合物至少四周后,可具有与施用药物组合物之前相比碱性更强的粪pH。

[0134] 受试者在施用药物组合物之前可具有异常的粪便胰凝乳蛋白酶水平。

[0135] 受试者在施用药物组合物之前可具有如在冷冻粪样品中测量的小于13U/g的粪便

胰凝乳蛋白酶水平。

[0136] 受试者在施用药物组合物之前可具有如在冷冻粪样品中测量的小于12.6U/g的粪便胰凝乳蛋白酶水平。

[0137] 受试者在施用药物组合物之前可具有如在新鲜粪样品中测量的小于10U/g的粪便胰凝乳蛋白酶水平。

[0138] 受试者在施用药物组合物之前可具有如在新鲜粪样品中测量的小于9U/g的粪便胰凝乳蛋白酶水平。

[0139] 受试者在施用药物组合物之后可具有提高的粪便胰凝乳蛋白酶水平。

[0140] 受试者在施用药物组合物至少12周后可具有提高的粪便胰凝乳蛋白酶水平。

[0141] 在ASD的一种或多种症状上的改善可包括在受试者的蛋白质摄入量、脂肪摄入量、碳水化合物摄入量和/或维生素摄入量上的提高。

[0142] 在ASD的一种或多种症状上的改善可包括在碳水化合物摄入量上的减少。

[0143] 在ASD的一种或多种症状上的改善可包括在受试者的腹泻、便秘、发作和/或骨脆弱的事件数量或严重度上的降低。

[0144] 在ASD的一种或多种症状上的改善可包括在受试者的多动、易怒、激动、强迫性行为、嗜睡、超敏反应、刻板、不顺从、攻击性、冲动、行为障碍或对立违抗和/或社交退缩的事件数量或严重度上的降低。

[0145] 在ASD的一种或多种症状上的改善可包括在目光接触的事件数量或持续时间上的增加。

[0146] ASD的一种或多种症状上的改善可包括在受试者的言语的事件数量、发音或词汇上的提高。

[0147] 在ASD的一种或多种症状上的改善可包括如厕训练上的改善。

[0148] 施用药物组合物的受试者可表现出改善,且该改善可大于施用安慰剂的受试者的改善。

[0149] 施用药物组合物的受试者可进一步具有在整体健康上的改善。

[0150] 与受试者施用药物组合物之前相比,受试者在施用药物组合物之后可具有在感染的数量或严重度上的降低或在变应性事件的数量或严重度上的降低。

[0151] 与施用安慰剂的受试者相比,受试者在施用药物组合物之后可具有在感染的数量或严重度的上降低或在变应性事件的数量或严重度上的降低。

[0152] 受试者在施用药物组合物之前可被诊断为患有ASD。

[0153] 受试者可通过DSM-IV、SCQ或ADI-R筛查被诊断为患有ASD。

[0154] 受试者在施用药物组合物之前,可通过DSM-IV、SCQ或ADI-R筛查被诊断为患有ASD。

[0155] 受试者可被诊断为患有PDD、ADD或ADHD。

[0156] 受试者可被诊断为患有孤独症。

[0157] 可使用异常行为清单(ABC)量表、康纳斯测试、表达性词汇测试(EVT)测试、皮博迪图片词汇测试(PPVT)、社会交往问卷(SCQ)、ADI-R测试或DSM-IV测试为受试者测量ASD的一种或多种症状。在一个实施方案中,所述EVT可为EVT-2测试。在另一个实施方案中,所述PPVT可为PPVT-4测试。

- [0158] 可通过康纳斯测试来测量多动。
- [0159] 在一个实施方案中,所述康纳斯测试可为康纳斯-3测试。
- [0160] 可通过比较康纳斯3测试结果与在ABC量表上测量的多动结果来测量多动。
- [0161] 可在施用药物组合物之前测量ASD的一种或多种症状。
- [0162] 可在施用药物组合物之后或期间测量ASD的一种或多种症状。
- [0163] 可在施用药物组合物约1、2、3、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、70、74、78、82、86或90周后一次或多次测量ASD的一种或多种症状。
- [0164] 在受试者施用药物组合物至少约1、2、3、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、70、74、78、82、86或90周后可观察到改善。
- [0165] 在受试者施用药物组合物至少1周后可观察到改善。
- [0166] 受试者可伴餐施用药物组合物。
- [0167] 受试者可每日施用药物组合物。受试者可一天1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12次施用药物组合物。
- [0168] 受试者可一天一次、一天两次或一天三次施用药物组合物。
- [0169] 受试者可施用药物组合物至少12周。
- [0170] 受试者可施用药物组合物至少3-6个月、6-12个月、12-18个月或18-24个月。
- [0171] 受试者可施用药物组合物至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10年。
- [0172] 所述治疗性组合物可包含蛋白酶、淀粉酶和脂肪酶。
- [0173] 在一个实施方案中,所述蛋白酶包括胰蛋白酶和/或胰凝乳蛋白酶。
- [0174] 在另一个实施方案中,所述治疗性组合物可为胰液素。
- [0175] 在另一个实施方案中,所述治疗性组合物可为固体形式的胰液素。
- [0176] 在另一个实施方案中,所述治疗性组合物可为晶体形式的胰液素。
- [0177] 在一个实施方案中,所述药物组合物不产生镇静作用,不导致眩晕、帕金森症状、张力失调、静坐不能、多寐、疲劳、锥体外束障碍、震颤或流涎的增加。
- [0178] 在另一个实施方案中,所述治疗性组合物包含包衣。
- [0179] 所述包衣可为肠溶包衣。
- [0180] 所述包衣可包含脂质、脂质混合物、脂质和乳化剂的混合物,或聚合物。
- [0181] 在一个实施方案中,所述包衣包含大豆脂质。
- [0182] 所述包衣可掩盖治疗性组合物的味道(task)和/或气味。
- [0183] 在另一个实施方案中,所述肠溶包衣包含邻苯二甲酸羟丙甲纤维素酯、聚二甲基硅氧烷1000、邻苯二甲酸二丁酯或其组合。
- [0184] 所述包衣可进一步包含乳化剂。
- [0185] 所述一种或多种赋形剂可包含纤维素。
- [0186] 所述治疗性组合物可在施用于受试者后释放至小肠近端。
- [0187] 所述治疗性组合物可在施用于受试者后释放至小肠的十二指肠或空肠部分。
- [0188] 所述治疗性组合物可在施用于受试者后释放至小肠的回肠部分。
- [0189] 所述药物组合物可通过口服给药施用。
- [0190] 所述药物组合物可直接施用至胃肠系统。
- [0191] 所述药物组合物可通过鼻-胃肠管(NG管)或胃肠管(G管)施用。

[0192] 施用所述药物组合物的受试者可表现出在ASD的两种、三种、四种、五种、六种或更多种症状上的改善。

[0193] 受试者可在1-18岁的年龄之间。受试者可在2-16岁的年龄之间。受试者可在1-10岁的年龄之间。受试者可在3-8岁的年龄之间。受试者可在9-12岁的年龄之间。

[0194] 受试者在施用药物组合物之后可表现出在B6、B12、A、C、E、K、铜、铁、胆固醇、烟酸、核黄素、硫胺素或锌的维生素摄入量(按重量计)上的提高。

[0195] 受试者可表现出在基于植物的维生素A、类胡萝卜素(α 和 β 胡萝卜素)、维生素K、维生素E、维生素C、硒、铜、叶酸、叶黄素、番茄红素、镁、钾、磷、钠、多不饱和脂肪酸、单不饱和脂肪酸、饱和脂肪、胆固醇、维生素E、维生素K和/或可可碱中一种或多种的维生素摄入量上的提高。

[0196] 受试者在维生素摄入量上的提高可以是与受试者开始施用药物组合物之前相比较。

[0197] 受试者在维生素摄入量上的增加可以是与施用安慰剂的受试者相比较。

[0198] 受试者在施用药物组合物之后可表现出在B6、B12、A、C、E、K、铜、铁、胆固醇、烟酸、核黄素、硫胺素或锌的血液水平上的提高。

[0199] 受试者可表现出在基于植物的维生素A、类胡萝卜素(α 和 β 胡萝卜素)、维生素K、维生素E、维生素C、硒、铜、叶酸、叶黄素、番茄红素、镁、钾、磷、钠、多不饱和脂肪酸、单不饱和脂肪酸、饱和脂肪、胆固醇、维生素E、维生素K和/或可可碱的粪便水平上的提高。

[0200] 受试者的血液或粪便水平上的提高可以是与受试者开始施用药物组合物之前相比较。

[0201] 施用药物组合物的受试者的血液或粪便水平上的提高可以是与施用安慰剂的受试者相比较。

[0202] 在另一个实施方案中,受试者进一步具有维生素K缺乏。

[0203] 可通过检测血液中 γ 羧基化蛋白质的水平来测量维生素K缺乏。

[0204] 在一个实施方案中,所述方法进一步包括向受试者施用谷氨酸增强治疗剂。

[0205] 在另一个实施方案中,所述方法进一步包括实施维生素K的给药。

[0206] 本文提供改善具有ASD的症状的受试者的表达性和/或接受性语言能力的方法,该方法包括施用包含一种或多种赋形剂和治疗性组合物的药物组合物,其中所述治疗性组合物包含蛋白酶、淀粉酶和/或脂肪酶。

[0207] 与受试者施用药物组合物之前相比,受试者在施用药物组合物之后,可表现出在表达性和/或接受性语言能力上的改善。

[0208] 与具有ASD的症状的施用安慰剂的受试者相比,受试者在施用药物组合物之后可表现出在表达性和/或接受性语言能力上的更大的改善。

[0209] 可采用表达性词汇测试(EVT)和/或皮博迪图片词汇测试(PPVT)来测量表达性和/或接受性语言能力。

[0210] 在一个实施方案中,所述EVT测试可为EVT-A或EVT-B测试。

[0211] 在一个实施方案中,所述PPVT测试可为PPVT-A或PPVT-B测试。

[0212] 施用药物组合物的受试者可在表达性语言能力上表现出比在接受性语言能力上更大的改善。

[0213] 本文提供治疗具有ASD的一种或多种症状的受试者的方法,该方法包括:向所述受试者施用包含一种或多种赋形剂和治疗性组合物的药物组合物,其中所述治疗性组合物包含蛋白酶、淀粉酶和/或脂肪酶,其中所述受试者表现出在ASD的一种或多种症状上的改善,包括:(a) 蛋白质摄入量、脂肪摄入量、碳水化合物摄入量、维生素摄入量、发作和/或骨质疏松;和/或(b) 易怒、激动、嗜睡、超敏反应、不顺从、攻击性、冲动、行为障碍或对立违抗和/或社交退缩,并且其中所述受试者在施用所述药物组合物后,具有在ASD的一种或多种症状上至少10%或更大的改善。

[0214] 受试者在施用所述药物组合物后可表现出提高了至少约10%的总脂肪摄入量(按重量计)。

[0215] 受试者在施用所述药物组合物后可表现出提高了至少约10%的总蛋白质摄入量(按重量计)。

[0216] 受试者在施用所述药物组合物后可表现出提高了至少约10%的总碳水化合物摄入量(按重量计)。

[0217] 本文提供增加具有ASD的症状的受试者的体重或身体发育的方法,该方法包括施用包含一种或多种赋形剂和治疗性组合物的药物组合物,其中所述治疗性组合物包含蛋白酶、淀粉酶和/或脂肪酶。

[0218] 受试者在施用药物组合物之前可被诊断为患有ASD。

[0219] 受试者可通过DSM-IV、SCQ或ADI-R筛查被诊断为患有ASD。

[0220] 受试者在施用药物组合物之前,可通过DSM-IV、SCQ或ADI-R筛查被诊断为患有ASD。

[0221] 受试者可被诊断为患有PDD、ADD或ADHD。

[0222] 受试者可被诊断为患有孤独症。

[0223] 可使用异常行为清单(ABC)量表、康纳斯测试、表达性词汇测试(EVT)测试、皮博迪图片词汇测试(PPVT)、社会交往问卷(SCQ)、ADI-R测试或DSM-IV测试为受试者测量ASD的一种或多种症状。在一个实施方案中,所述EVT可为EVT-2测试。在另一个实施方案中,所述PPVT可为PPVT-4测试。可通过康纳斯测试来测量多动。

[0224] 在另一个实施方案中,所述康纳斯测试可为康纳斯-3测试。

[0225] 可通过比较康纳斯3测试结果与在ABC量表上测量的多动结果来测量多动。

[0226] 可在施用药物组合物之前测量ASD的所述一种或多种症状。

[0227] 可在施用药物组合物之后或期间测量ASD的所述一种或多种症状。

[0228] 在受试者开始施用药物组合物后12周或更长时间,可在施用药物组合物的受试者中观察到改善。

[0229] 施用药物组合物的受试者可表现出在EVT分数上比在PPVT分数上更大的改善。

[0230] 施用药物组合物的受试者可表现出在EVT或PPVT分数上更大的改善,并且在受试者开始施用药物组合物之后受试者可表现出提高的蛋白质摄入量。

[0231] 在受试者开始施用药物组合物之后12周或更多周可观察到改善。

[0232] 受试者在施用药物组合物之后可在ASD的一种或多种另外的症状上表现出大于10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%的改善。

[0233] 与受试者在施用药物组合物之前的蛋白质、脂肪、碳水化合物和/或维生素摄入量

相比,受试者在施用药物组合物之后的每日总蛋白质、脂肪、碳水化合物和/或维生素摄入量(按重量计)可提高。

[0234] 与受试者施用药物组合物之前的碳水化合物摄入量相比,受试者施用药物组合物之后的每日总碳水化合物摄入量(按重量计)可减少。

[0235] 与具有ASD的一种或多种症状且施用安慰剂之后的受试者相比,所述受试者在施用药物组合物之后可表现出在每日蛋白质、脂肪、碳水化合物和/或维生素摄入量(按重量计)上更大的提高。

[0236] 受试者在施用药物组合物之后消耗的每日蛋白质、脂肪、碳水化合物和/或维生素摄入量(按重量计)的量越大,受试者在ASD的一种或多种症状上的改善越大。

[0237] 可在受试者施用药物组合物之前以及在开始施用药物组合物之后约2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、24、36、48或52周,测量受试者消耗的每日蛋白质、脂肪、碳水化合物和/或维生素摄入量(按重量计)。

[0238] 与具有ASD的一种或多种症状且施用安慰剂之后的受试者相比,受试者在施用药物组合物之后可具有在每日维生素摄入量(按重量计)上的更大的提高。

[0239] 与具有ASD的一种或多种症状且施用安慰剂之后的受试者相比,受试者在施用药物组合物之后可具有在每日碳水化合物摄入量(按重量计)上的更大的提高。

[0240] 与受试者在施用药物组合物之前消耗的每日总卡路里相比,受试者在施用药物组合物之后消耗的每日总卡路里可提高。

[0241] 受试者在施用药物组合物之后消耗的每日卡路里越多,受试者在ASD的一种或多种症状上的改善越大。

[0242] 可在受试者施用药物组合物之前以及在开始施用药物组合物之后约2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、24、36、48或52周测量受试者消耗的每日卡路里的总量。

[0243] 受试者在施用药物组合物约12周后,每日可消耗至少800千卡路里。

[0244] 受试者可进一步表现出包括腹泻、便秘、发作、骨脆弱和/或多动的症状的改善。

[0245] 受试者在施用药物组合物之后,可具有与施用药物组合物之前相比碱性更强的粪pH。

[0246] 受试者在施用药物组合物至少四周后,可具有与施用药物组合物之前相比碱性更强的粪pH。

[0247] 与施用安慰剂的受试者相比,受试者在施用药物组合物之后可具有碱性更强的粪pH。

[0248] 受试者在施用药物组合物至少四周后,可具有与施用药物组合物之前相比碱性更强的粪pH。

[0249] 受试者在施用药物组合物之前可具有异常的粪便胰凝乳蛋白酶水平。

[0250] 受试者在施用药物组合物之前可具有如在冷冻粪样品中测量的小于13U/g的粪便胰凝乳蛋白酶水平。

[0251] 受试者在施用药物组合物之前可具有如在冷冻粪样品中测量的小于12.6U/g的粪便胰凝乳蛋白酶水平。

[0252] 受试者在施用药物组合物之前可具有如在新鲜粪样品中测量的小于10U/g的粪便胰凝乳蛋白酶水平。

- [0253] 受试者在施用药物组合物之前可具有如在新鲜粪样品中测量的小于9U/g的粪便胰凝乳蛋白酶水平。
- [0254] 受试者在施用药物组合物之后可具有提高的粪便胰凝乳蛋白酶水平。
- [0255] 受试者在施用药物组合物至少12周后可具有提高的粪便胰凝乳蛋白酶水平。
- [0256] 受试者可进一步具有在ASD的一个或多个另外的症状上的改善。
- [0257] 可在施用药物组合物之前测量ASD的所述一种或多种症状。
- [0258] 可在施用药物组合物之后或期间测量ASD的所述一种或多种症状。
- [0259] 可在施用药物组合物1、2、3、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、70、74、78、82、86或90周后一次或多次测量ASD的所述一种或多种症状。
- [0260] 在受试者施用药物组合物至少1、2、3、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、70、74、78、82、86或90周后可观察到改善。
- [0261] 在受试者施用药物组合物至少一周后可观察到改善。
- [0262] 受试者可伴餐施用药物组合物。
- [0263] 受试者可每日施用药物组合物。
- [0264] 受试者可一天1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12次施用药物组合物。
- [0265] 受试者可一天一次施用药物组合物。
- [0266] 受试者可施用药物组合物至少12周。
- [0267] 受试者可施用药物组合物至少3-6个月、6-12个月、12-18个月或18-24个月。
- [0268] 受试者可施用药物组合物至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10年。
- [0269] 在一个实施方案中,所述治疗性组合物包含蛋白酶、淀粉酶和脂肪酶。
- [0270] 在另一个实施方案中,所述蛋白酶包括胰蛋白酶和/或胰凝乳蛋白酶。
- [0271] 在另一个实施方案中,所述治疗性组合物可为胰液素。
- [0272] 在另一个实施方案中,所述治疗性组合物可为固体形式的胰液素。
- [0273] 在另一个实施方案中,所述治疗性组合物可为晶体形式的胰液素。
- [0274] 在另一个实施方案中,所述药物组合物不产生镇静作用,不导致眩晕、帕金森症状、张力失调、静坐不能、多寐、疲劳、锥体外束障碍、震颤或流涎的增加。
- [0275] 所述治疗性组合物可包含包衣。
- [0276] 所述包衣可为肠溶包衣。
- [0277] 所述包衣可包含脂质、脂质混合物、脂质和乳化剂的混合物、或聚合物。
- [0278] 在一个实施方案中,包衣包含大豆脂质。
- [0279] 所述包衣可掩盖治疗性组合物的味道和/或气味。
- [0280] 在一个实施方案中,所述肠溶包衣包含邻苯二甲酸羟丙甲纤维素酯、聚二甲基硅氧烷1000、邻苯二甲酸二丁酯或其组合。
- [0281] 所述包衣可进一步包含乳化剂。
- [0282] 在本文所述的任何此类实施方案中,所述一种或多种赋形剂包含纤维素。
- [0283] 所述治疗性组合物可在施用于受试者后释放至小肠近端。
- [0284] 所述治疗性组合物可在施用于受试者后释放至小肠的十二指肠或空肠部分。
- [0285] 所述治疗性组合物可在施用于受试者后释放至小肠的回肠部分。
- [0286] 所述药物组合物可通过口服给药施用。

[0287] 所述药物组合物可直接施用至胃肠系统。

[0288] 所述药物组合物可通过鼻-胃管(NG管)或胃管(G管)施用。

[0289] 施用所述药物组合物的受试者可表现出在ASD的两种、三种、四种、五种、六种或更多种症状上的改善。

[0290] 受试者可在1-18岁的年龄之间。受试者可在2-16岁的年龄之间。受试者可在1-10岁的年龄之间。受试者可在3-8岁的年龄之间。受试者可在9-12岁的年龄之间。

[0291] 受试者在施用药物组合物之后可表现出在B6、B12、A、C、E、K、铜、铁、胆固醇、烟酸、核黄素、硫胺素或锌的维生素摄入量(按重量计)上的提高。

[0292] 受试者可表现出在基于植物的维生素A、类胡萝卜素(α 和 β 胡萝卜素)、维生素K、维生素E、维生素C、硒、铜、叶酸、叶黄素、番茄红素、镁、钾、磷、钠、多不饱和脂肪酸、单不饱和脂肪酸、饱和脂肪、胆固醇、维生素E、维生素K和/或可可碱中一种或多种的维生素摄入量上的提高。

[0293] 受试者在维生素摄入量上的提高可以是与受试者开始施用药物组合物之前相比较。

[0294] 受试者在维生素摄入量上的提高可以是与施用安慰剂的受试者相比较。

[0295] 受试者在施用药物组合物之后可表现出在B6、B12、A、C、E、K、铜、铁、胆固醇、烟酸、核黄素、硫胺素或锌的血液水平上的提高。

[0296] 受试者可表现出在基于植物的维生素A、类胡萝卜素(α 和 β 胡萝卜素)、维生素K、维生素E、维生素C、硒、铜、叶酸、叶黄素、番茄红素、镁、钾、磷、钠、多不饱和脂肪酸、单不饱和脂肪酸、饱和脂肪、胆固醇、维生素E、维生素K和/或可可碱的粪便水平上的提高。

[0297] 受试者在血液或粪便水平上的提高可以是与受试者开始施用药物组合物之前相比较。

[0298] 施用药物组合物的受试者在血液或粪便水平上的提高可以是与施用安慰剂的受试者相比较。

[0299] 本文提供采用药物组合物治疗患有PDD、ADD或ADHD的有此需要的受试者的方法,该方法包括:向所述受试者施用包含一种或多种胰消化酶的药物组合物,其中所述受试者在施用所述药物组合物后表现出在与PDD、ADD或ADHD相关的一种或多种症状的严重度或频率上的降低。

[0300] 本文提供采用药物组合物治疗患有PDD、ADD或ADHD的有此需要的受试者的方法,该方法包括:向所述受试者施用包含一种或多种胰消化酶的药物组合物,其中所述受试者具有维生素K缺乏,并且其中所述受试者在施用所述药物组合物后表现出在与ASD、ADD或ADHD相关的一种或多种症状的严重度或频率上的降低。

[0301] 所述ASD可为孤独症。

[0302] 可通过检测血液中的 γ 羧基化蛋白质的水平来测量维生素K缺乏。

[0303] 本文提供采用药物组合物治疗患有ASD、ADD或ADHD的有此需要的受试者的方法,该方法包括:向所述受试者施用包含以下成分的药物组合物:1)一种或多种胰消化酶;2)谷氨酸增强治疗剂;和/或3)维生素K,其中所述受试者具有维生素K缺乏或异常的粪便胰凝乳蛋白酶水平,并且其中所述受试者在施用所述药物组合物后表现出在与ASD、ADD或ADHD相关的一种或多种症状的严重度或频率上的降低。

[0304] 所述ASD可为孤独症。

[0305] 可通过检测血液中的 γ 羧基化蛋白质的水平来测量维生素K缺乏。

[0306] 本文提供采用药物组合物治疗患有ASD、ADD或ADHD的有此需要的受试者的方法，该方法包括：向所述受试者施用包含一种或多种胰消化酶的药物组合物，其中所述受试者具有维生素K缺乏，并且其中所述受试者在施用所述药物组合物后表现出在与ASD、ADD或ADHD相关的一种或多种症状的严重度或频率上的降低。

[0307] 本文提供治疗具有ASD的一种或多种症状的受试者的方法，该方法包括：向所述受试者施用包含一种或多种赋形剂和治疗性组合物的药物组合物，其中所述治疗性组合物包含蛋白酶、淀粉酶和/或脂肪酶，其中所述受试者表现出在ASD的一种或多种症状上的改善，其中所述受试者具有一种或多种变态反应，并且在施用所述药物组合物后与未患变态反应的受试者相比具有纤维、卡路里、脂肪、蛋白质和碳水化合物的更大摄入量。

[0308] 特别地，本发明涉及以下各项：

[0309] 1. 一种治疗具有ASD的一种或多种症状的受试者的方法，该方法包括：

[0310] 向所述受试者施用包含一种或多种赋形剂和治疗性组合物的药物组合物，其中所述治疗性组合物包含蛋白酶、淀粉酶和/或脂肪酶，

[0311] 其中，所述受试者表现出在ASD的一种或多种症状上的改善，包括：

[0312] (a) 蛋白质摄入量、脂肪摄入量、碳水化合物摄入量、维生素摄入量、腹泻、便秘、发作和/或骨脆弱；和/或

[0313] (b) 多动、易怒、激动、强迫性行为、目光接触、言语、嗜睡、超敏反应、刻板、如厕训练、不顺从、注意力不集中、攻击性、冲动、行为障碍或对立违抗和/或社交退缩，并且其中与具有ASD的一种或多种症状的施用安慰剂的受试者相比，所述受试者在施用所述药物组合物后具有在ASD的所述一种或多种症状上的更大的改善。

[0314] 2. 根据第1项所述的方法，其中在ASD的一种或多种症状上的改善比具有ASD的一种或多种症状的施用安慰剂的受试者的改善至少高1倍。

[0315] 3. 根据第1项所述的方法，其中在ASD的一种或多种症状上的改善比具有ASD的一种或多种症状的施用安慰剂的受试者的改善至少高2、3、4或5倍。

[0316] 4. 根据第1项所述的方法，其中与所述受试者施用所述药物组合物之前相比，所述受试者在施用所述药物组合物之后表现出在ASD的一种或多种症状上的10%或更大的改善。

[0317] 5. 根据第1或2项所述的方法，其中所述受试者在施用所述药物组合物之后表现出在ASD的一种或多种症状上的超过20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%的改善。

[0318] 6. 根据第1-5项所述的方法，其中与所述受试者在施用所述药物组合物之前的蛋白质、脂肪、碳水化合物和/或维生素摄入量相比，所述受试者在施用所述药物组合物之后的每日总蛋白质、脂肪、碳水化合物和/或维生素摄入量(按重量计)提高。

[0319] 7. 根据第1-5项所述的方法，其中与所述受试者在施用所述药物组合物之前的碳水化合物摄入量相比，所述受试者在施用所述药物组合物之后的每日总碳水化合物摄入量(按重量计)减少。

[0320] 8. 根据第1-5项所述的方法，其中与具有ASD的一种或多种症状且施用安慰剂之后

的受试者相比,所述受试者在施用所述药物组合物之后具有在每日蛋白质、脂肪、碳水化合物和/或维生素摄入量(按重量计)上的更大的提高。

[0321] 9. 根据第1-5项所述的方法,其中所述受试者在施用所述药物组合物之后消耗的每日蛋白质、脂肪、碳水化合物和/或维生素摄入量(按重量计)的量越大,所述受试者在ASD的一种或多种症状上的改善越大。

[0322] 10. 根据第8或9项所述的方法,其中在所述受试者施用所述药物组合物之前以及在开始施用所述药物组合物之后约2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、24、36、48或52周,测量所述受试者消耗的每日蛋白质、脂肪、碳水化合物和/或维生素摄入量(按重量计)。

[0323] 11. 根据第1-5项所述的方法,其中与具有ASD的一种或多种症状且施用安慰剂之后的受试者相比,所述受试者在施用所述药物组合物之后具有在每日维生素摄入量(按重量计)上的更大的提高。

[0324] 12. 根据第1-5项所述的方法,其中与具有ASD的一种或多种症状且施用安慰剂之后的受试者相比,所述受试者在施用所述药物组合物之后具有在每日碳水化合物摄入量(按重量计)上的更大的提高。

[0325] 13. 根据第1-5项所述的方法,其中与所述受试者在施用所述药物组合物之前消耗的每日总卡路里相比,所述受试者在施用所述药物组合物之后消耗的每日总卡路里增加。

[0326] 14. 根据第1-5项所述的方法,其中所述受试者在施用所述药物组合物之后消耗的每日卡路里越多,所述受试者在ASD的一种或多种症状上的改善越大。

[0327] 15. 根据第14项所述的方法,其中在所述受试者施用所述药物组合物之前以及在开始施用所述药物组合物之后约2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、24、36、48或52周,测量所述受试者消耗的每日卡路里的总量。

[0328] 16. 根据第14项所述的方法,其中所述受试者在施用所述药物组合物约12周后每日消耗至少800千卡路里。

[0329] 17. 根据第1-14项所述的方法,其中所述受试者进一步表现出包括腹泻、便秘、发作、骨脆弱、多动、易怒、激动、强迫性行为、目光接触、言语、嗜睡、超敏反应、刻板、如厕训练、不顺从、攻击性、冲动、行为障碍或对立违抗和/或社交退缩的症状的改善。

[0330] 18. 根据第1-14项所述的方法,其中在异常行为清单(ABC)量表上测量所述受试者在ASD的一种或多种症状上的改善。

[0331] 19. 根据第18项所述的方法,其中所述受试者在ASD的一种或多种症状上的改善按照总异常行为清单(ABC)分数来衡量。

[0332] 20. 根据第1-5项所述的方法,其中与所述受试者在施用所述药物组合物之前的蛋白质摄入量相比,所述受试者在开始施用所述药物组合物之后的每日蛋白质摄入量更高。

[0333] 21. 根据第1-5项所述的方法,其中与施用安慰剂的受试者的蛋白质摄入量相比,所述受试者在开始施用所述药物组合物之后的每日蛋白质摄入量更高。

[0334] 22. 根据第1-5项所述的方法,其中与所述受试者在施用所述药物组合物之前的蛋白质摄入量相比,所述受试者在开始施用所述药物组合物之后12周前的每日蛋白质摄入量更高。

[0335] 23. 根据第1-5项所述的方法,其中与受试者在施用所述药物组合物之前的蛋白质摄入量相比,所述受试者在开始施用所述药物组合物之后12周前的每日蛋白质摄入量更

高。

[0336] 24. 根据第1-5项所述的方法,其中与所述受试者在施用所述药物组合物之前的每日蛋白质摄入量相比,所述受试者在开始施用所述药物组合物之后12周前的每日蛋白质摄入量高出约2克。

[0337] 25. 根据第1-5项所述的方法,其中与所述受试者在施用所述药物组合物之前的每日蛋白质摄入量相比,所述受试者在开始施用所述药物组合物之后12周前的每日蛋白质摄入量高出约2克。

[0338] 26. 根据第1-5项所述的方法,其中所述受试者在开始施用所述药物组合物之后12周前每日消耗30-50克的蛋白质。

[0339] 27. 根据第1-5项所述的方法,其中所述受试者在开始施用所述药物组合物之后12周前每日消耗35克或更多的蛋白质。

[0340] 28. 根据第20-27项所述的方法,其中所述受试者进一步表现出包括腹泻、便秘、发作、骨脆弱、多动、易怒、激动、强迫性行为、目光接触、言语、嗜睡、超敏反应、刻板、如厕训练、不顺从、攻击性、冲动、行为障碍或对立违抗和/或社交退缩的症状的改善。

[0341] 29. 根据第28项所述的方法,其中在异常行为清单 (ABC) 量表上测量所述受试者在ASD的一种或多种症状上的改善。

[0342] 30. 根据第29项所述的方法,其中所述受试者在ASD的一种或多种症状上的改善按照总异常行为清单 (ABC) 分数来衡量。

[0343] 31. 根据第1-6项所述的方法,其中施用所述药物组合物的受试者消耗的每日总卡路里与所述受试者在施用所述药物组合物之前消耗的大致相同。

[0344] 32. 根据第1-6项所述的方法,其中施用所述药物组合物的受试者消耗的每日总卡路里与施用安慰剂的受试者在相同的时间长度内消耗的大致相同。

[0345] 33. 根据第1-5项所述的方法,其中,所述受试者表现出在碳水化合物摄入量上每日至少3-10克的改善。

[0346] 34. 根据第1-25项所述的方法,其中,所述受试者表现出在碳水化合物摄入量上每日至少5克的改善。

[0347] 35. 根据第1-34项所述的方法,其中使用区组食物筛查工具测量食物摄入。

[0348] 36. 根据第35项所述的方法,其中所述区组食物筛查工具用于测量营养物摄入。

[0349] 37. 根据第35项所述的方法,其中所述区组食物筛查工具用于测量食物摄入的数量。

[0350] 38. 根据第35项所述的方法,其中所述区组食物筛查工具用于测量食物摄入的质量。

[0351] 39. 根据第1项所述的方法,其中与施用安慰剂的受试者相比,所述受试者在施用所述药物组合物之后12周前具有多动上的改善。

[0352] 40. 根据第39项所述的方法,其中通过康纳斯测试来测量多动。

[0353] 41. 根据第39或40项所述的方法,其中施用所述药物组合物的受试者,与施用所述药物组合物之前相比,在第12周表现出提高的碳水化合物摄入量。

[0354] 42. 根据第1-41项所述的方法,其中与施用安慰剂的受试者相比,所述受试者在施用所述药物组合物之后12周前具有注意力上的改善。

- [0355] 43. 根据第42项所述的方法, 其中通过康纳斯测试来测量注意力。
- [0356] 44. 根据第42或43项所述的方法, 其中施用所述药物组合物的受试者, 与施用所述药物组合物之前相比, 在第12周表现出提高的碳水化合物摄入量。
- [0357] 45. 根据第1-44项所述的方法, 其中所述受试者在施用所述药物组合物之后, 具有与施用所述药物组合物之前相比碱性更强的粪pH。
- [0358] 46. 根据第45项所述的方法, 其中所述受试者在施用所述药物组合物至少四周后, 具有与施用所述药物组合物之前相比碱性更强的粪pH。
- [0359] 47. 根据第1-44项所述的方法, 其中所述受试者在施用所述药物组合物之后具有与施用安慰剂的受试者相比碱性更强的粪pH。
- [0360] 48. 根据第47项所述的方法, 其中所述受试者在施用所述药物组合物至少四周后, 具有与施用所述药物组合物之前相比碱性更强的粪pH。
- [0361] 49. 根据第1-48项所述的方法, 其中所述受试者在施用所述药物组合物之前具有异常的粪便胰凝乳蛋白酶水平。
- [0362] 50. 根据第1-49项所述的方法, 其中所述受试者在施用所述药物组合物之前具有如在冷冻粪样品中测量的小于13U/g的粪便胰凝乳蛋白酶水平。
- [0363] 51. 根据第1-49项所述的方法, 其中所述受试者在施用所述药物组合物之前具有如在冷冻粪样品中测量的小于12.6U/g的粪便胰凝乳蛋白酶水平。
- [0364] 52. 根据第1-49项所述的方法, 其中所述受试者在施用所述药物组合物之前具有如在新鲜粪样品中测量的小于10U/g的粪便胰凝乳蛋白酶水平。
- [0365] 53. 根据第1-49项所述的方法, 其中所述受试者在施用所述药物组合物之前具有如在新鲜粪样品中测量的小于9U/g的粪便胰凝乳蛋白酶水平。
- [0366] 54. 根据第1-53项所述的方法, 其中所述受试者在施用所述药物组合物之后具有提高的粪便胰凝乳蛋白酶水平。
- [0367] 55. 根据第1-54项所述的方法, 其中所述受试者在施用所述药物组合物至少12周后具有提高的粪便胰凝乳蛋白酶水平。
- [0368] 56. 根据第1-55项所述的方法, 其中所述在ASD的一种或多种症状上的改善包括在所述受试者的蛋白质摄入量、脂肪摄入量、碳水化合物摄入量和/或维生素摄入量上的提高。
- [0369] 57. 根据第1-55项所述的方法, 其中所述在ASD的一种或多种症状上的改善包括在碳水化合物摄入量上的减少。
- [0370] 58. 根据第1-55项所述的方法, 其中所述在ASD的一种或多种症状上的改善包括在所述受试者的腹泻、便秘、发作和/或骨脆弱的事件数量或严重度上的降低。
- [0371] 59. 根据第1-55项所述的方法, 其中, 所述在ASD的一种或多种症状上的改善包括在所述受试者的多动、易怒、激动、强迫性行为、嗜睡、超敏反应、刻板、不顺从、攻击性、冲动、行为障碍或对立违抗和/或社交退缩的事件数量或严重度上的降低。
- [0372] 60. 根据第1-55项所述的方法, 其中, 所述在ASD的一种或多种症状上的改善包括在目光接触的事件数量或持续时间上的增加。
- [0373] 61. 根据第1-55项所述的方法, 其中, 所述在ASD的一种或多种症状上的改善包括在所述受试者的言语的事件数量、发音或词汇上的提高。

[0374] 62. 根据第1-55项所述的方法, 其中, 所述在ASD的一种或多种症状上的改善包括在如厕训练上的改善。

[0375] 63. 根据第56-62项所述的方法, 其中施用所述药物组合物的受试者表现出改善, 且所述改善大于施用安慰剂的受试者。

[0376] 64. 根据第1-63项所述的方法, 其中施用所述药物组合物的受试者进一步具有在整体健康上的改善。

[0377] 65. 根据第1-63项所述的方法, 其中与所述受试者施用所述药物组合物之前相比, 所述受试者在施用所述药物组合物之后具有在感染的数量或严重度上的降低或在变应性事件的数量或严重度上的降低。

[0378] 66. 根据第1-63项所述的方法, 其中与施用安慰剂的受试者相比, 所述受试者在施用所述药物组合物之后具有在感染的数量或严重度上的降低或在变应性事件的数量或严重度上的降低。

[0379] 67. 根据第1-66项所述的方法, 其中所述受试者在施用所述药物组合物之前被诊断为患有ASD。

[0380] 68. 根据第1-67项所述的方法, 其中所述受试者通过DSM-IV、SCQ或ADI-R筛查被诊断为患有ASD。

[0381] 69. 根据第1-67项所述的方法, 其中所述受试者在施用所述药物组合物之前, 通过DSM-IV、SCQ或ADI-R筛查被诊断为患有ASD。

[0382] 70. 根据第1-69项所述的方法, 其中所述受试者被诊断为患有PDD、ADD或ADHD。

[0383] 71. 根据第70项所述的方法, 其中所述受试者被诊断为患有孤独症。

[0384] 72. 根据第1-71项所述的方法, 其中使用异常行为清单 (ABC) 量表、康纳斯测试、表达性词汇测试 (EVT) 测试、皮博迪图片词汇测试 (PPVT)、社会交往问卷 (SCQ)、ADI-R测试或DSM-IV测试为所述受试者测量ASD的所述一种或多种症状。

[0385] 73. 根据第72项所述的方法, 其中所述EVT为EVT-2测试。

[0386] 74. 根据第72项所述的方法, 其中所述PPVT为PPVT-4测试。

[0387] 75. 根据第1-72项所述的方法, 其中通过康纳斯测试来测量多动。

[0388] 76. 根据第75项所述的方法, 其中所述康纳斯测试为康纳斯-3测试。

[0389] 77. 根据第1-72项所述的方法, 其中通过比较康纳斯3测试结果与在ABC量表上测量的多动结果来测量多动。

[0390] 78. 根据第1-77项所述的方法, 其中在施用所述药物组合物之前测量ASD的所述一种或多种症状。

[0391] 79. 根据第1-77项所述的方法, 其中在施用所述药物组合物之后或期间测量ASD的所述一种或多种症状。

[0392] 80. 根据第1-79项所述的方法, 其中在施用所述药物组合物1、2、3、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、70、74、78、82、86或90周后一次或多次测量ASD的所述一种或多种症状。

[0393] 81. 根据第1-80项所述的方法, 其中在所述受试者施用所述药物组合物至少1、2、3、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、70、74、78、82、86或90周后观察到所述改善。

- [0394] 82. 根据第1-81项所述的方法, 其中在所述受试者施用所述药物组合物至少1周后观察到所述改善。
- [0395] 83. 根据第1-82项所述的方法, 其中所述受试者伴餐施用所述药物组合物。
- [0396] 84. 根据第1-83项所述的方法, 其中所述受试者每日施用所述药物组合物。
- [0397] 85. 根据第1-84项所述的方法, 其中所述受试者一天1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12次施用所述药物组合物。
- [0398] 86. 根据第1-85项所述的方法, 其中所述受试者一天一次施用所述药物组合物。
- [0399] 87. 根据第1-86项所述的方法, 其中所述受试者施用所述药物组合物至少12周。
- [0400] 88. 根据第1-86项所述的方法, 其中所述受试者施用所述药物组合物至少3-6个月、6-12个月、12-18个月或18-24个月。
- [0401] 89. 根据第1-86项所述的方法, 其中所述受试者施用所述药物组合物至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10年。
- [0402] 90. 根据第1-89项所述的方法, 其中所述治疗性组合物包含蛋白酶、淀粉酶和脂肪酶。
- [0403] 91. 根据第1-90项所述的方法, 其中所述蛋白酶包括胰蛋白酶和/或胰凝乳蛋白酶。
- [0404] 92. 根据第1-91项所述的方法, 其中所述治疗性组合物为胰液素。
- [0405] 93. 根据第1-92项所述的方法, 其中所述治疗性组合物为固体形式的胰液素。
- [0406] 94. 根据第1-93项所述的方法, 其中所述治疗性组合物为晶体形式的胰液素。
- [0407] 95. 根据第1-93项所述的方法, 其中所述药物组合物不产生镇静作用, 不导致眩晕、帕金森症症状、张力失调、静坐不能、多寐、疲劳、锥体外束障碍、震颤或流涎的增加。
- [0408] 96. 根据第1-95项所述的方法, 其中所述治疗性组合物包含包衣。
- [0409] 97. 根据第1-96项所述的方法, 其中所述包衣为肠溶包衣。
- [0410] 98. 根据第1-96项所述的方法, 其中所述包衣包含脂质、脂质混合物、脂质与乳化剂的混合物, 或聚合物。
- [0411] 99. 根据第98项所述的方法, 其中所述包衣包含大豆脂质。
- [0412] 100. 根据第98项所述的方法, 其中所述包衣掩盖所述治疗性组合物的味道和/或气味。
- [0413] 101. 根据第1-100项所述的方法, 其中所述肠溶包衣包含邻苯二甲酸羟丙甲纤维素酯、聚二甲基硅氧烷1000、邻苯二甲酸二丁酯或其组合。
- [0414] 102. 根据第1-101项所述的方法, 其中所述包衣进一步包含乳化剂。
- [0415] 103. 根据第1-102项所述的方法, 其中所述一种或多种赋形剂包含纤维素。
- [0416] 104. 根据第1-103项所述的方法, 其中所述治疗性组合物在施用于所述受试者后释放至小肠近端。
- [0417] 105. 根据第1-103项所述的方法, 其中所述治疗性组合物在施用于所述受试者后释放至小肠的十二指肠或空肠部分。
- [0418] 106. 根据第1-103项所述的方法, 其中所述治疗性组合物在施用于所述受试者后释放至小肠的回肠部分。
- [0419] 107. 根据第1-106项所述的方法, 其中所述药物组合物通过口服给药施用。

- [0420] 108. 根据第1-106项所述的方法, 其中, 所述药物组合物直接施用至胃肠系统。
- [0421] 109. 根据第1-106项所述的方法, 其中所述药物组合物通过鼻-胃肠管 (NG管) 或胃肠管 (G管) 施用。
- [0422] 110. 根据第1-109项所述的方法, 其中施用所述药物组合物的受试者表现出在ASD的两种、三种、四种、五种、六种或更多种症状上的改善。
- [0423] 111. 根据第1-110项中任一项所述的方法, 其中所述受试者在1-18岁的年龄之间。
- [0424] 112. 根据第1-111项中任一项所述的方法, 其中所述受试者在2-16岁的年龄之间。
- [0425] 113. 根据第1-111项中任一项所述的方法, 其中所述受试者在1-10岁的年龄之间。
- [0426] 114. 根据第1-111项中任一项所述的方法, 其中所述受试者在3-8岁的年龄之间。
- [0427] 115. 根据第1-112项所述的方法, 其中所述受试者在9-12岁的年龄之间。
- [0428] 116. 根据第1-115项中任一项所述的方法, 其中所述受试者在施用所述药物组合物之后具有在B6、B12、A、C、E、K、铜、铁、胆固醇、烟酸、核黄素、硫胺素或锌的维生素摄入量 (按重量计) 上的提高。
- [0429] 117. 根据第1-115项所述的方法, 所述受试者具有在基于植物的维生素A、类胡萝卜素 (α 和 β 胡萝卜素)、维生素K、维生素E、维生素C、硒、铜、叶酸、叶黄素、番茄红素、镁、钾、磷、钠、多不饱和脂肪酸、单不饱和脂肪酸、饱和脂肪、胆固醇、维生素E、维生素K和/或可可碱中一种或多种的维生素摄入量上的提高。
- [0430] 118. 根据第116或117项所述的方法, 其中, 所述受试者在维生素摄入量上的提高是与所述受试者开始施用所述药物组合物之前相比较。
- [0431] 119. 根据第116或117项所述的方法, 其中, 所述受试者在维生素摄入量上的提高是与施用安慰剂的受试者相比较。
- [0432] 120. 根据第1-118项中任一项所述的方法, 其中所述受试者在施用所述药物组合物之后具有在B6、B12、A、C、E、K、铜、铁、胆固醇、烟酸、核黄素、硫胺素或锌的血液水平上的提高。
- [0433] 121. 根据第1-120项所述的方法, 其中所述受试者具有在基于植物的维生素A、类胡萝卜素 (α 和 β 胡萝卜素)、维生素K、维生素E、维生素C、硒、铜、叶酸、叶黄素、番茄红素、镁、钾、磷、钠、多不饱和脂肪酸、单不饱和脂肪酸、饱和脂肪、胆固醇、维生素E、维生素K和/或可可碱的粪便水平上的提高。
- [0434] 122. 根据第120或121项所述的方法, 其中所述受试者的血液或粪便水平上的提高是与所述受试者开始施用所述药物组合物之前相比较。
- [0435] 123. 根据第116或117项所述的方法, 其中施用所述药物组合物的受试者的血液或粪便水平上的提高是与施用安慰剂的受试者相比较。
- [0436] 124. 根据第1-119项中任一项所述的方法, 其中所述受试者进一步具有维生素K缺乏。
- [0437] 125. 根据第120项所述的方法, 其中通过检测血液中 γ 羧基化蛋白质的水平来测量维生素K缺乏。
- [0438] 126. 根据第1-121项中任一项所述的方法, 进一步包括向所述受试者施用谷氨酸增强治疗剂。
- [0439] 127. 根据第1-122项中任一项所述的方法, 进一步包括实施维生素K的给药。

[0440] 128. 一种改善具有ASD的症状的受试者的表达性和/或接受性语言能力的方法,该方法包括施用包含一种或多种赋形剂和治疗性组合物的药物组合物,其中所述治疗性组合物包含蛋白酶、淀粉酶和/或脂肪酶。

[0441] 129. 根据第128项所述的方法,其中与所述受试者施用所述药物组合物之前相比,所述受试者在施用所述药物组合物之后具有在表达性和/或接受性语言能力上的改善。

[0442] 130. 根据第129项所述的方法,其中与具有ASD的症状的施用安慰剂的受试者相比,所述受试者在施用所述药物组合物之后具有在表达性和/或接受性语言能力上的更大的改善。

[0443] 131. 根据第128-130项所述的方法,其中采用表达性词汇测试 (EVT) 和/或皮博迪图片词汇测试 (PPVT) 来测量所述表达性和/或接受性语言能力。

[0444] 132. 根据第131项所述的方法,其中所述EVT测试为EVT-A或EVT-B测试。

[0445] 133. 根据第131项所述的方法,其中所述PPVT测试为PPVT-A或PPVT-B测试。

[0446] 134. 根据第128-131项所述的方法,其中施用所述药物组合物的受试者在表达性语言能力上比在接受性语言能力上具有更大的改善。

[0447] 135. 一种治疗具有ASD的一种或多种症状的受试者的方法,该方法包括:

[0448] 向所述受试者施用包含一种或多种赋形剂和治疗性组合物的药物组合物,其中所述治疗性组合物包含蛋白酶、淀粉酶和/或脂肪酶,

[0449] 其中所述受试者表现出在ASD的一种或多种症状上的改善,包括:

[0450] (a) 蛋白质摄入量、脂肪摄入量、碳水化合物摄入量、维生素摄入量、发作和/或骨脆弱;和/或

[0451] (b) 易怒、激动、嗜睡、超敏反应、不顺从、攻击性、冲动、行为障碍或对立违抗和/或社交退缩,并且其中所述受试者在施用所述药物组合物后,具有在ASD的一种或多种症状上至少10%或更大的改善。

[0452] 136. 根据第135项所述的方法,其中在施用所述药物组合物后,所述受试者提高了至少约10%的总脂肪摄入量(按重量计)。

[0453] 137. 根据第135-136项中任一项所述的方法,其中在施用所述药物组合物后,所述受试者提高了至少约10%的总蛋白质摄入量(按重量计)。

[0454] 138. 根据第135-137项中任一项所述的方法,其中在施用所述药物组合物后,所述受试者提高了至少约10%的总碳水化合物摄入量(按重量计)。

[0455] 139. 一种增加具有ASD的症状的受试者的体重或身体发育的方法,该方法包括施用包含一种或多种赋形剂和治疗性组合物的药物组合物,其中所述治疗性组合物包含蛋白酶、淀粉酶和/或脂肪酶。

[0456] 140. 根据第1-66项所述的方法,其中所述受试者在施用所述药物组合物之前被诊断为患有ASD。

[0457] 141. 根据第135-140项所述的方法,其中所述受试者通过DSM-IV、SCQ或ADI-R筛查被诊断为患有ASD。

[0458] 142. 根据第135-140项所述的方法,其中受试者在施用所述药物组合物之前,通过DSM-IV、SCQ或ADI-R筛查被诊断为患有ASD。

[0459] 143. 根据第135-140项所述的方法,其中所述受试者被诊断为患有PDD、ADD或

ADHD。

[0460] 144. 根据第173项所述的方法,其中所述受试者被诊断为患有孤独症。

[0461] 145. 根据第135-144项所述的方法,其中使用异常行为清单(ABC)量表、康纳斯测试、表达性词汇测试(EVT)测试、皮博迪图片词汇测试(PPVT)、社会交往问卷(SCQ)、ADI-R测试或DSM-IV测试为所述受试者测量ASD的所述一种或多种症状。

[0462] 146. 根据第145项所述的方法,其中所述EVT为EVT-2测试。

[0463] 147. 根据第145项所述的方法,其中所述PPVT为PPVT-4测试。

[0464] 148. 根据第135-147项所述的方法,其中通过康纳斯测试来测量多动。

[0465] 149. 根据第148项所述的方法,其中所述康纳斯测试为康纳斯-3测试。

[0466] 150. 根据第135-149项所述的方法,其中通过比较康纳斯3测试结果与在ABC量表上测量的多动结果来测量多动。

[0467] 151. 根据第135-150项所述的方法,其中在施用所述药物组合物之前测量ASD的所述一种或多种症状。

[0468] 根据第1-77项所述的方法,其中在施用所述药物组合物之后或期间测量ASD的所述一种或多种症状。

[0469] 152. 根据第128-150项所述的方法,其中在所述受试者开始施用所述药物组合物后12周或更长时间,在施用所述药物组合物的受试者中观察到改善。

[0470] 153. 根据第128-150项所述的方法,其中施用所述药物组合物的受试者在EVT分数上比在PPVT分数上具有更大的改善。

[0471] 154. 根据第128-150项所述的方法,其中施用所述药物组合物的受试者具有在EVT或PPVT分数上更大的改善,并且在所述受试者开始施用所述药物组合物之后所述受试者具有提高的蛋白质摄入量。

[0472] 155. 根据第128-150项所述的方法,其中在所述受试者开始施用所述药物组合物之后12周或更多周观察到改善。

[0473] 156. 根据第128-150项所述的方法,其中所述受试者在施用所述药物组合物之后在ASD的一种或多种另外的症状上表现出大于10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%的改善。

[0474] 157. 根据第128-156项所述的方法,其中与所述受试者在施用所述药物组合物之前的蛋白质、脂肪、碳水化合物和/或维生素摄入量相比,所述受试者在施用所述药物组合物之后的每日总蛋白质、脂肪、碳水化合物和/或维生素摄入量(按重量计)提高。

[0475] 158. 根据第128-157项所述的方法,其中与所述受试者在施用所述药物组合物之前的碳水化合物摄入量相比,所述受试者在施用所述药物组合物之后的每日总碳水化合物摄入量(按重量计)减少。

[0476] 159. 根据第128-158项所述的方法,其中与具有ASD的一种或多种症状且施用安慰剂之后的受试者相比,所述受试者在施用所述药物组合物之后具有在每日蛋白质、脂肪、碳水化合物和/或维生素摄入量(按重量计)上的更大的提高。

[0477] 160. 根据第128-159项所述的方法,其中所述受试者在施用所述药物组合物之后消耗的每日蛋白质、脂肪、碳水化合物和/或维生素摄入量(按重量计)的量越大,所述受试者在ASD的一种或多种症状上的改善越大。

[0478] 161. 根据第157-160项所述的方法,其中在所述受试者施用所述药物组合物之前以及在开始施用所述药物组合物之后约2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、24、36、48或52周,测量所述受试者消耗的每日蛋白质、脂肪、碳水化合物和/或维生素摄入量(按重量计)。

[0479] 162. 根据第128-161项所述的方法,其中与具有ASD的一种或多种症状且施用安慰剂之后的受试者相比,所述受试者在施用所述药物组合物之后具有在每日维生素摄入量(按重量计)上的更大的提高。

[0480] 163. 根据第128-161项所述的方法,其中与具有ASD的一种或多种症状且施用安慰剂之后的受试者相比,所述受试者在施用所述药物组合物之后具有在每日碳水化合物摄入量(按重量计)上的更大的提高。

[0481] 164. 根据第128-161项所述的方法,其中与所述受试者在施用所述药物组合物之前消耗的每日总卡路里相比,所述受试者在施用所述药物组合物之后消耗的每日总卡路里提高。

[0482] 165. 根据第128-161项所述的方法,其中所述受试者在施用所述药物组合物之后消耗的每日卡路里越多,所述受试者在ASD的一种或多种症状上的改善越大。

[0483] 166. 根据第165项所述的方法,其中在所述受试者施用所述药物组合物之前以及在开始施用所述药物组合物之后约2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、24、36、48或52周测量所述受试者消耗的每日卡路里的总量。

[0484] 167. 根据第166项所述的方法,其中所述受试者在施用所述药物组合物约12周后,每日消耗至少800千卡路里。

[0485] 168. 根据第128-167项所述的方法,其中所述受试者进一步表现出包括腹泻、便秘、发作、骨脆弱、多动的症状的改善。

[0486] 169. 根据第128-168项所述的方法,其中所述受试者在施用所述药物组合物之后,具有与施用所述药物组合物之前相比碱性更强的粪pH。

[0487] 170. 根据第169项所述的方法,其中所述受试者在施用所述药物组合物至少四周后,具有与施用所述药物组合物之前相比碱性更强的粪pH。

[0488] 171. 根据第128-170项所述的方法,其中与施用安慰剂的受试者相比,所述受试者在施用所述药物组合物之后具有碱性更强的粪pH。

[0489] 172. 根据第171项所述的方法,其中所述受试者在施用所述药物组合物至少四周后,具有与施用所述药物组合物之前相比碱性更强的粪pH。

[0490] 173. 根据第128-172项所述的方法,其中所述受试者在施用所述药物组合物之前具有异常的粪便胰凝乳蛋白酶水平。

[0491] 174. 根据第128-173项所述的方法,其中所述受试者在施用所述药物组合物之前具有如在冷冻粪样品中测量的小于13U/g的粪便胰凝乳蛋白酶水平。

[0492] 175. 根据第128-174项所述的方法,其中所述受试者在施用所述药物组合物之前具有如在冷冻粪样品中测量的小于12.6U/g的粪便胰凝乳蛋白酶水平。

[0493] 176. 根据第128-175项所述的方法,其中所述受试者在施用所述药物组合物之前具有如在新鲜粪样品中测量的小于10U/g的粪便胰凝乳蛋白酶水平。

[0494] 177. 根据第128-176项所述的方法,其中所述受试者在施用所述药物组合物之前具有如在新鲜粪样品中测量的小于9U/g的粪便胰凝乳蛋白酶水平。

- [0495] 178. 根据第128-177项所述的方法, 其中所述受试者在施用所述药物组合物之后具有提高的粪便胰凝乳蛋白酶水平。
- [0496] 179. 根据第128-178项所述的方法, 其中所述受试者在施用所述药物组合物至少12周后具有提高的粪便胰凝乳蛋白酶水平。
- [0497] 180. 根据第128-179项所述的方法, 其中所述受试者进一步具有在ASD的一个或多个另外的症状上的改善。
- [0498] 181. 根据第128-179项所述的方法, 其中在施用所述药物组合物之前测量ASD的所述一种或多种症状。
- [0499] 182. 根据第128-179项所述的方法, 其中在施用所述药物组合物之后或期间测量ASD的所述一种或多种症状。
- [0500] 183. 根据第128-182项所述的方法, 其中在施用所述药物组合物1、2、3、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、70、74、78、82、86或90周后一次或多次测量ASD的所述一种或多种症状。
- [0501] 184. 根据第128-183项所述的方法, 其中在所述受试者施用所述药物组合物至少1、2、3、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52、56、60、64、70、74、78、82、86或90周后观察到改善。
- [0502] 185. 根据第128-184项所述的方法, 其中在所述受试者施用所述药物组合物至少一周后观察到改善。
- [0503] 186. 根据第128-185项所述的方法, 其中所述受试者伴餐施用所述药物组合物。
- [0504] 187. 根据第128-186项所述的方法, 其中所述受试者每日施用所述药物组合物。
- [0505] 188. 根据第128-187项所述的方法, 其中所述受试者一天1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12次施用所述药物组合物。
- [0506] 189. 根据第128-188项所述的方法, 其中所述受试者一天一次施用所述药物组合物。
- [0507] 190. 根据第128-189项所述的方法, 其中所述受试者施用所述药物组合物至少12周。
- [0508] 191. 根据第128-190项所述的方法, 其中所述受试者施用所述药物组合物至少3-6个月、6-12个月、12-18个月或18-24个月。
- [0509] 192. 根据第128-191项所述的方法, 其中所述受试者施用所述药物组合物至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10年。
- [0510] 193. 根据第128-192项所述的方法, 其中所述治疗性组合物包含蛋白酶、淀粉酶和脂肪酶。
- [0511] 194. 根据第128-193项所述的方法, 其中所述蛋白酶包括胰蛋白酶和/或胰凝乳蛋白酶。
- [0512] 195. 根据第128-194项所述的方法, 其中所述治疗性组合物为胰液素。
- [0513] 196. 根据第128-195项所述的方法, 其中所述治疗性组合物为固体形式的胰液素。
- [0514] 197. 根据第128-196项所述的方法, 其中所述治疗性组合物为晶体形式的胰液素。
- [0515] 198. 根据第128-197项所述的方法, 其中所述药物组合物不产生镇静作用, 不导致眩晕、帕金森症症状、张力失调、静坐不能、多寐、疲劳、锥体外束障碍、震颤或流涎的增加。

- [0516] 199. 根据第128-198项所述的方法, 其中所述治疗性组合物包含包衣。
- [0517] 200. 根据第128-199项所述的方法, 其中所述包衣为肠溶包衣。
- [0518] 201. 根据第128-200项所述的方法, 其中所述包衣包含脂质、脂质混合物、脂质与乳化剂的混合物, 或聚合物。
- [0519] 202. 根据第201项所述的方法, 其中, 所述包衣包含大豆脂质。
- [0520] 203. 根据第202项所述的方法, 其中所述包衣掩盖所述治疗性组合物的味道和/或气味。
- [0521] 204. 根据第128-203项所述的方法, 其中所述肠溶包衣包含邻苯二甲酸羟丙甲纤维素酯、聚二甲基硅氧烷1000、邻苯二甲酸二丁酯或其组合。
- [0522] 205. 根据第128-204项所述的方法, 其中所述包衣进一步包含乳化剂。
- [0523] 206. 根据第128-205项所述的方法, 其中所述一种或多种赋形剂包含纤维素。
- [0524] 207. 根据第128-206项所述的方法, 其中所述治疗性组合物在施用于所述受试者后释放至小肠近端。
- [0525] 208. 根据第128-207项所述的方法, 其中所述治疗性组合物在施用于所述受试者后释放至小肠的十二指肠或空肠部分。
- [0526] 209. 根据第128-208项所述的方法, 其中所述治疗性组合物在施用于所述受试者后释放至小肠的回肠部分。
- [0527] 210. 根据第128-209项所述的方法, 其中所述药物组合物通过口服给药施用。
- [0528] 211. 根据第128-210项所述的方法, 其中所述药物组合物直接施用至胃肠系统。
- [0529] 212. 根据第128-211项所述的方法, 其中所述药物组合物通过鼻-胃肠管(NG管)或胃肠管(G管)施用。
- [0530] 213. 根据第128-212项所述的方法, 其中施用所述药物组合物的受试者表现出在ASD的两种、三种、四种、五种、六种或更多种症状上的改善。
- [0531] 214. 根据第128-213项中任一项所述的方法, 其中所述受试者在1-18岁的年龄之间。
- [0532] 215. 根据第1-214项中任一项所述的方法, 其中所述受试者在2-16岁的年龄之间。
- [0533] 216. 根据第1-215项中任一项所述的方法, 其中所述受试者在1-10岁的年龄之间。
- [0534] 217. 根据第1-216项中任一项所述的方法, 其中所述受试者在3-8岁的年龄之间。
- [0535] 218. 根据第1-217项所述的方法, 其中所述受试者在9-12岁的年龄之间。
- [0536] 219. 根据第128-218项中任一项所述的方法, 其中所述受试者在施用所述药物组合物之后具有在B6、B12、A、C、E、K、铜、铁、胆固醇、烟酸、核黄素、硫胺素或锌的维生素摄入量(按重量计)上的提高。
- [0537] 220. 根据第128-219项所述的方法, 所述受试者具有在基于植物的维生素A、类胡萝卜素(α 和 β 胡萝卜素)、维生素K、维生素E、维生素C、硒、铜、叶酸、叶黄素、番茄红素、镁、钾、磷、钠、多不饱和脂肪酸、单不饱和脂肪酸、饱和脂肪、胆固醇、维生素E、维生素K和/或可可碱中一种或多种的维生素摄入量上的提高。
- [0538] 221. 根据第219-220项所述的方法, 其中所述受试者在维生素摄入量上的提高是与所述受试者开始施用所述药物组合物之前相比较。
- [0539] 222. 根据第219-220项所述的方法, 其中所述受试者在维生素摄入量上的提高是

与施用安慰剂的受试者相比较。

[0540] 223. 根据第128-222项中任一项所述的方法, 其中所述受试者在施用所述药物组合物之后具有在B6、B12、A、C、E、K、铜、铁、胆固醇、烟酸、核黄素、硫胺素或锌的血液水平上的提高。

[0541] 224. 根据第128-223项所述的方法, 其中所述受试者具有在基于植物的维生素A、类胡萝卜素(α 和 β 胡萝卜素)、维生素K、维生素E、维生素C、硒、铜、叶酸、叶黄素、番茄红素、镁、钾、磷、钠、多不饱和脂肪酸、单不饱和脂肪酸、饱和脂肪、胆固醇、维生素E、维生素K和/或可可碱的粪便水平上的提高。

[0542] 225. 根据第128-224项所述的方法, 其中, 所述受试者在血液或粪便水平上的提高是与所述受试者开始施用所述药物组合物之前相比较。

[0543] 226. 根据第128-225项所述的方法, 其中, 施用所述药物组合物的受试者在血液或粪便水平上的提高是与施用安慰剂的受试者相比较。

[0544] 227. 一种采用药物组合物治疗患有PDD、ADD或ADHD的有此需要的受试者的方法, 该方法包括: 向所述受试者施用包含一种或多种胰消化酶的药物组合物, 其中所述受试者在施用所述药物组合物后表现出在与PDD、ADD或ADHD相关的一种或多种症状的严重度或频率上的降低。

[0545] 228. 一种采用药物组合物治疗患有PDD、ADD或ADHD的有此需要的受试者的方法, 该方法包括: 向所述受试者施用包含一种或多种胰消化酶的药物组合物, 其中所述受试者具有维生素K缺乏, 并且其中所述受试者在施用所述药物组合物后表现出在与ASD、ADD或ADHD相关的一种或多种症状的严重度或频率上的降低。

[0546] 229. 根据第227-228项所述的方法, 其中所述ASD为孤独症。

[0547] 230. 根据第227-228项所述的方法, 其中通过检测血液中的 γ 羧基化蛋白质的水平来测量维生素K缺乏。

[0548] 231. 一种采用药物组合物治疗患有ASD、ADD或ADHD的有此需要的受试者的方法, 该方法包括: 向所述受试者施用包含以下成分的药物组合物: 1) 一种或多种胰消化酶; 2) 谷氨酸增强治疗剂; 和/或3) 维生素K, 其中所述受试者具有维生素K缺乏或异常的粪便胰凝乳蛋白酶水平, 并且其中所述受试者在施用所述药物组合物后表现出在与ASD、ADD或ADHD相关的一种或多种症状的严重度或频率上的降低。

[0549] 232. 根据第231项所述的方法, 其中所述ASD为孤独症。

[0550] 233. 根据第231项所述的方法, 其中通过检测血液中的 γ 羧基化蛋白质的水平来测量维生素K缺乏。

[0551] 234. 一种采用药物组合物治疗患有ASD、ADD或ADHD的有此需要的受试者的方法, 该方法包括: 向所述受试者施用包含一种或多种胰消化酶的药物组合物, 其中所述受试者具有维生素K缺乏, 并且其中所述受试者在施用所述药物组合物后表现出在与ASD、ADD或ADHD相关的一种或多种症状的严重度或频率上的降低。

[0552] 235. 一种治疗具有ASD的一种或多种症状的受试者的方法, 该方法包括:

[0553] 向所述受试者施用包含一种或多种赋形剂和治疗性组合物的药物组合物, 其中所述治疗性组合物包含蛋白酶、淀粉酶和/或脂肪酶, 其中所述受试者表现出在ASD的一种或多种症状上的改善, 其中所述受试者具有一种或多种变态反应, 并且在施用所述药物组合

物后与未患变态反应的受试者相比具有纤维、卡路里、脂肪、蛋白质和碳水化合物的更大摄入量。

[0554] 援引并入

[0555] 本说明书中提到的所有出版物、专利和专利申请均通过引用而以相同程度并入本文,犹如特别地且单独地指出每个单独的出版物、专利或专利申请通过引用而并入。Fallon和Heil的美国公开号2010-0260857A1 (USSN 12/386051) 通过引用以其整体并入本文。

附图说明

[0556] 实施方案的新颖特征在所附的权利要求书中具体地阐述。通过参考以下阐述了说明性实施方案(其中利用了实施方案的原理)的详细描述以及附图将获得对本实施方案的特征和优点的更好的理解,附图中:

[0557] 图1示出了原料消化酶颗粒以及经包封后含有70%、80%和90%(按重量计)的消化酶的经包衣的酶制剂的%脂肪酶活性的条形图。

[0558] 图2示出了在y轴上所表示的在一些时间点,含有70%、80%和90%(按重量计)的消化酶的酶制剂的%酶释放的条形图。

[0559] 图3示出了原料消化酶颗粒的粒度分布与含有70%或80%(按重量计)的消化酶的经包衣的酶制剂的粒度分布相比较的条形图。

[0560] 图4示出了可用于包封消化酶颗粒的工艺的流程圖。

[0561] 图5示出了对于工作标准品(顶线)、稀释剂(当时间是4分钟时从顶部第三位开始的线)、HPLC中所使用的流动相(4分钟时的底线)和安慰剂(当时间是4分钟时顶线下方的第二条线)的峰面积(mAU)相对于时间的色谱图,其表明对标准胰蛋白酶峰没有干扰。

[0562] 图6示出了在具有孤独症的症状的26名受试者中测量的FCT水平。

[0563] 图7示出了在46名受试者中测量的FCT水平。其中25名受试者具有孤独症的症状,而21名受试者没有孤独症的症状。

[0564] 图8示出了在320名年龄匹配的受试者中测量的粪便胰凝乳蛋白酶水平。深蓝色线(以灰度示出,上方,黑色线)示出了患有已知病症(遗传性的及其他病症)的受试者的FCT水平。紫色线(以灰度示出,上方,深灰色线)示出了未患任何已知病症的正常受试者的FCT水平。浅绿色线(以灰度示出,下方,中灰色线)示出了患有孤独症的受试者的FCT水平。粉色线(以灰度示出,下方,深灰色线)示出了患有ADHD的受试者的FCT测量值。黄色线(以灰度示出,下方,浅灰色线)示出了患有ADD的受试者的FCT测量值。

[0565] 图9图示了各个受试者群体的异常的胰凝乳蛋白酶水平。

[0566] 图10提供了在患有孤独症的受试者中观察到的自我强加的饮食限制的示例性饮食的结果。

[0567] 图11提供了粪便胰凝乳蛋白酶水平。

[0568] 图12提供了粪便胰凝乳蛋白酶水平。

[0569] 图13提供了示例性的主要蛋白酶。

[0570] 图14图示了摄入后蛋白质在整个身体的代表性运动。

[0571] 图15示出了施用制剂1的受试者相对于施用安慰剂的受试者的粪便胰凝乳蛋白酶水平相对于基线的变化。

[0572] 图16示出了在12周的临床试验期间采用制剂1治疗的受试者相对于采用安慰剂治疗的受试者的pH变化。

[0573] 图17示出了采用制剂1的受试者的增长分数超过采用安慰剂的受试者的增长分数的PPVT结果。在整个研究中根据年龄和分数的标准化调整增长分数。

[0574] 图18示出了表明施用制剂1的受试者与施用安慰剂的受试者之间存在很大差异的EVT分数。

[0575] 图19示出了作为在第12周的蛋白质摄入量(g)的函数的EVT平均标准分数变化。

[0576] 图20示出了在基线处的总ABC中值分析以及在12周的试验过程中的总ABC变化。

[0577] 图21图示了作为在第12周的粪便胰凝乳蛋白酶的函数的ABC易怒变化。在第12周,施用安慰剂和制剂1的受试者在ABC的易怒评分之间存在统计上的显著差异,而不论它们各自在第12周的粪便胰凝乳蛋白酶的水平如何。

[0578] 图22示出了在基线处的ABC中值易怒之上的受试者的ABC易怒分数变化。在针对易怒的基线中值ABC分量表在基线处的中值之上的受试者中,制剂1相对于安慰剂具有显著的改善。

[0579] 图23示出了作为在第12周的蛋白质摄入量变化的函数的ABC易怒变化。在试验期间,施用制剂1的受试者与施用安慰剂的受试者关于ABC易怒变化存在差异。与施用安慰剂的受试者相比,施用制剂1的受试者具有更大的变化,而不论在试验过程中蛋白质摄入量的变化如何。需要注意的是,在每日蛋白质摄入量增加约4g+时,ABC易怒变化在施用制剂1的受试者中继续得到改善,而在施用安慰剂的受试者中变差。

[0580] 图24示出了作为在第12周的蛋白质摄入量(g)的函数的ABC易怒变化。在试验期间,施用制剂1的受试者与施用安慰剂的受试者关于ABC易怒变化存在差异。与施用安慰剂的受试者相比,施用制剂1的受试者在ABC易怒分数上具有更大的改善,而不论在第12周的蛋白质摄入量如何。需要注意的是,在总蛋白质摄入量约40g+时,ABC易怒变化在施用制剂1的受试者中保持相对不变,而在施用安慰剂的受试者中变差。在施用制剂1的受试者中,在第12周的蛋白质摄入量越大,ABC易怒分数越恒定,而在施用安慰剂的受试者中,在第12周的蛋白质摄入量越大,受试者在ABC易怒量表上的评分越差,且施用安慰剂的受试者的分数的变化下降。

[0581] 图25示出了作为碳水化合物摄入量变化的函数的ABC易怒变化。在试验期间,不论碳水化合物摄入量变化如何,施用制剂1的受试者相对于施用安慰剂的受试者具有显著的改善(较低的数值)。当碳水化合物(CH0)水平增加25+克以上时,施用安慰剂的受试者也变得较差。

[0582] 图26示出了作为在第12周的千卡路里(kCalorie)摄入量的函数的ABC易怒变化。如在第12周所测量的,不论卡路里摄入量的水平如何,ABC易怒变化改善在施用制剂1的受试者中更大。如在第12周期间所测量的,不论卡路里摄入量的水平如何,制剂1组的易怒改善变化保持稳定。随着测量的卡路里的水平变高,安慰剂组的易怒变化变差。在800+总卡路里摄入量时尤为明显。注意到这些低于1200卡路里的水平均为卡路里摄入量的异常水平是很重要的。

[0583] 图27示出了作为在第12周的千卡路里摄入量的函数的ABC嗜睡变化。与施用安慰剂的受试者相比,施用制剂1的受试者在社交退缩/嗜睡上具有更大的改善,不论卡路里摄

入的量如何。当施用安慰剂的受试者每日在摄入量上达到约800+卡路里时,他们开始恶化。

[0584] 图28示出了作为蛋白质摄入量变化的函数的ABC嗜睡变化。与施用安慰剂的受试者相比,施用制剂1的受试者在嗜睡/社交退缩上具有更大的改善,不论蛋白质摄入量如何。随着在蛋白质消耗上相对于基线的变化的量增加,具有2+克变化的施用安慰剂的受试者继续恶化。

[0585] 图29图示了作为在第12周的粪便胰凝乳蛋白酶的函数的ABC嗜睡变化。与施用安慰剂的受试者相比,施用制剂1的受试者在嗜睡/社交退缩上具有更大的改善,不论他们在第12周的粪便胰凝乳蛋白酶水平如何。在第12周具有8+单位/g或更高的粪便胰凝乳蛋白酶水平的接受制剂1的受试者比施用安慰剂、具有8+U/g的粪便胰凝乳蛋白酶水平的受试者改善得更多,改善得甚至更多。随着在试验结束时FCT水平的增加,施用安慰剂的受试者继续恶化。

[0586] 图30图示了作为在第12周的千卡路里摄入量的函数的ABC多动变化。

[0587] 图31图示了作为在第12周的蛋白质摄入量(g)的函数的ABC多动变化。

[0588] 图32图示了作为在第12周的粪便胰凝乳蛋白酶的函数的ABC多动变化。

[0589] 图33图示了作为在第12周的千卡路里摄入量的函数的ABC刻板变化。

[0590] 图34图示了作为在第12周的蛋白质摄入量(g)的函数的ABC刻板变化。

[0591] 图35图示了作为在第12周的千卡路里摄入量的函数的ABC言语变化。

[0592] 图36图示了作为在第12周的蛋白质摄入量变化的函数的ABC不恰当言语的变化。

[0593] 图37A至B图示了在基线处的总ABC中值分析:在12周的试验期间的总ABC变化。ABC变化的总测量值证明对于在基线处中值以上的受试者,采用制剂1治疗的受试者比采用安慰剂治疗的受试者反应更强烈。中值以下的结果示于图37A中;中值以上的结果示于图37B中。

[0594] 图38图示了作为在第12周的千卡路里摄入量的函数的总ABC变化。

[0595] 图39图示了作为在第12周的蛋白质摄入量变化的函数的总ABC变化。

[0596] 图40图示了作为在第12周的蛋白质摄入量(g)的函数的总ABC变化。

[0597] 图41图示了作为在第12周的粪便胰凝乳蛋白酶的函数的总ABC变化。施用制剂1的受试者与施用安慰剂的受试者在他们的总ABC变化上存在显著差异,不论他们在第12周的粪便胰凝乳蛋白酶水平如何。这提示这样一个事实,即驱动酶组合物的变化过程的不仅仅是胰凝乳蛋白酶水平。

[0598] 图42图示了作为在第12周的碳水化合物摄入量变化的函数的总ABC变化。

[0599] 图43图示了作为碳水化合物摄入量变化的函数的千卡路里变化。与采用安慰剂治疗的受试者相比,采用制剂1治疗的受试者在他们的kcal消耗量上具有更大的变化,不论在碳水化合物(CH0)消耗量的变化上增加的水平如何。采用制剂1治疗的受试者与采用安慰剂治疗的受试者在治疗期间仍旧存在距离。

[0600] 图44图示了作为碳水化合物摄入量变化的函数的蛋白质摄入量变化。不论在试验或CH0摄入的过程中蛋白质摄入量的变化如何,在这两组之间仍旧存在距离。此外,不论蛋白质摄入量变化如何,相对于采用安慰剂治疗的受试者,采用制剂1治疗的受试者组的总蛋白质摄入量更大,不论CH0消耗量的变化如何。

[0601] 图45图示了作为碳水化合物摄入量变化的函数的在第12周的蛋白质摄入量。与接

受安慰剂的受试者相比,试验中受试者在第12周摄取的蛋白质的绝对量在制剂1的受试者中更大。在试验过程中的CHO摄入量变化并不会驱动受试者在第12周所进食的蛋白质的量。再一次观察到与接受安慰剂的受试者相比,在接受药物的受试者中所发生的变化。需要注意的是,一旦在试验期间,CHO摄取量发生20g+的变化,则在接受制剂1的受试者与接受安慰剂的受试者组之间存在更大的距离。

[0602] 图46图示了作为碳水化合物摄入量变化的函数的蛋白质变化。与施用安慰剂的受试者相比,施用制剂1的受试者在试验过程中的蛋白质摄入量变化更大,不论在试验过程中CHO摄入量变化的水平如何。施用所述药物的受试者中蛋白质摄入量的增加并不受CHO摄入量的驱动。

[0603] 图47图示了作为碳水化合物摄入量变化的函数的千卡路里变化。该图表明,在试验期间采用制剂1治疗的受试者在CHO摄取量的所有增长中具有更大的kcal变化。与采用安慰剂治疗的受试者相比,采用制剂1治疗且在试验期间表现出CHO摄取量增加的受试者也具有更大的kcal变化。这表明,试验期间的碳水化合物摄取量甚至发生高达30g+/天的大变化也不会驱动在12周的试验期间kcal消耗量的增加。

[0604] 图48图示了作为碳水化合物(g)摄入量变化的函数的在第12周的平均粪便胰凝乳蛋白酶:采用制剂1治疗的受试者与采用安慰剂治疗的受试者均表现出在基线处的相似的平均值。在第12周的绝对粪便胰凝乳蛋白酶水平的平均值接近胰凝乳蛋白酶的“正常阈值”(在冷冻粪中为12.6),不论在试验过程中CHO摄入量的增加如何。采用安慰剂治疗的受试者关于他们在第12周的胰凝乳蛋白酶的水平仍旧保持异常,不论在试验过程中CHO变化量的增加如何。

[0605] 图49图示了作为碳水化合物摄入量变化的函数的粪便胰凝乳蛋白酶变化:试验中采用胰凝乳蛋白酶代替的受试者(即施用制剂1的受试者)与施用安慰剂的受试者之间存在显著差异。这种变化发生,不论在12周的试验过程中碳水化合物摄入量增加的量如何。重要的是,食物摄取量,在这种情况下为CHO,并不诱导天然的胰凝乳蛋白酶进入安慰剂的受试者中。可能是,由于施用制剂1的受试者与施用安慰剂的受试者对卡路里的需求不同而具有碳水化合物摄入量的增加,从而导致碳水化合物在试验期间发生变化。

[0606] 图50图示了作为在第12周的粪便胰凝乳蛋白酶的函数的维生素K摄入量变化。在第12周,施用安慰剂的受试者的维生素K摄入量水平在-3和1.5g之间波动。对于施用安慰剂且在第12周粪便胰凝乳蛋白酶处于正常范围的受试者,他们的维生素K摄入量在0至-3g之间变化。对于制剂1的受试者,维生素K摄入量在-0.1至4g之间变化。对于在第12周FCT处于正常范围内的受试者,他们的维生素K摄入量在3.5至4克之间变化。从8.0U/g的胰凝乳蛋白酶活性开始,该范围为0.8至4。

[0607] 图51图示了作为在第12周的粪便胰凝乳蛋白酶的函数的α胡萝卜素变化。

[0608] 图52图示了作为碳水化合物摄入量变化的函数的康纳斯父母内容多动变化。与施用安慰剂的受试者相比,施用制剂1的受试者在父母内容多动分数上具有更大的改善变化(负“-”为改善)。另外,在CHO摄入量发生20g+的变化后,施用制剂1的受试者的变化保持恒定,而施用安慰剂的受试者中的变化表明症状的恶化(标度上的正“+”变化)。

[0609] 图53图示了作为在第12周的碳水化合物摄入量变化的函数的康纳斯多动变化。

[0610] 图54图示了作为碳水化合物摄入量变化的函数的康纳斯注意力不集中的变化。

- [0611] 图55图示了作为在第12周的粪便胰凝乳蛋白酶的函数的康纳斯行为障碍变化。
- [0612] 图56图示了作为在第12周的粪便胰凝乳蛋白酶的函数的康纳斯对立违抗变化。
- [0613] 图57图示了作为在第12周的粪便胰凝乳蛋白酶的函数的PPVT平均增长分数变化。
- [0614] 图58图示了作为在第12周的粪便胰凝乳蛋白酶变化的函数的EVT平均增长分数变化。

具体实施方式

[0615] 消化酶由唾液腺、胃中的腺体、胰腺和小肠中的腺体产生。例如,由胰腺产生并分泌入胃和小肠中的消化酶有助于消化。由胰腺产生的消化酶分泌入pH需要为约5到6.6的十二指肠或小肠上段,由此该酶可有助于消化食物组分,包括碳水化合物、脂质、蛋白质和核酸以及其他食物组分。当食物被消耗时,它暴露于胃中的强酸性环境(pH1-2)。在胃中的食物发生部分消化后,食物进入小肠的近端部分(十二指肠)。十二指肠(机械感受器)中食物的存在以及强酸性pH(1-2)向胰腺发出信号以分泌酶前体(前酶,也称为酶原)以及碳酸氢根离子。然后食物暴露于胰腺分泌的酶原以及碳酸氢根离子,这使十二指肠环境中的pH从pH 1-2转变为pH 5-6.5。然后酶原(proenzymes)从其非活性酶原状态被激活为活性形式(例如:胰蛋白酶原转化为胰蛋白酶,以及胰凝乳蛋白酶原转化为活性胰凝乳蛋白酶)。

[0616] 已将消化酶施用于哺乳动物以治疗由影响胰腺的病症(例如胰腺炎和胰酶缺陷或不足)而引起的酶缺陷。施用于人类的胰酶通常来源于猪。酶制剂的生产商也已为用于需要施用脂肪酶的受试者的组合物使用肠溶包衣。由预活化的酶组成的口服酶制剂暴露于胃中的强酸性条件下,其中具有约pH 1-2的pH以及使酶变性和降解的胃蛋白酶;特别是酶混合物中的脂肪酶部分,其对水空气和蛋白酶降解高度敏感。

[0617] 用于递送脂肪酶的制剂已使用例如包含邻苯二甲酸羟丙甲纤维素酯、聚二甲基硅氧烷1000和邻苯二甲酸二丁酯的肠溶包衣。

[0618] 用于包覆敏感的生物活性物质的某些方法已经被描述。Narayanaswamy等的美国专利No.6,261,613公开了可包含酵母的颗粒,其被包被在B底涂层(prime)形式的脂肪(即,具有块状对称性(blocky symmetry)的甘油三酯晶体)的壳中。包衣材料还可以包含例如在氢化植物油中发现的乳化剂。然而,所述包衣仅允许在约40℃到约55℃的有限温度范围内释放酵母。Pacifico等的美国专利No.6,251,478公开了包封在脂质材料中的某些敏感性物质,包括某些生物活性化合物。

[0619] 本文描述了针对包衣的消化酶制剂、包含包衣的消化酶制剂的药物组合物和酶递送系统的实施方案,其可用于治疗患有孤独症、ADD、ADHD、其他神经和行为疾病或病症的受试者。

[0620] 孤独症或者孤独性障碍,是被称为孤独性谱群疾病(ASD)的一组发育障碍中最常见的病症。孤独症的特征在于社会相互作用削弱、语言和非语言交流存在问题以及罕有的、重复性的或严重受限的活动和兴趣。其他ASD包括Asperger综合征、Rett综合征、童年瓦解性障碍和未分类的广泛性发育障碍(通常称为PDD-NOS)。据估计在美国每88人中就有1人患有某种形式的孤独症。全世界的统计数值在每32人中的1人至每1000人中的2-3人之间变化。在一个实施方案中,本文所述的组合物能够治疗孤独症的核心和非核心症状两者。

[0621] 孤独症的非核心症状包括以下症状:发作障碍、感觉统合障碍、胃肠道疾病、本体

感受障碍如平衡以及其他问题。

[0622] 注意力缺陷-多动障碍 (ADHD) 是影响到美国全部受试者中的3-5%的神经行为障碍。在世界范围内可发现相似的发病率。ADHD干扰个人保持在某项任务上并运用年龄相当的约束(单独的认知或认知和行为两者)的能力。ADHD的一些诊断性指征包括无法听从指令、不能安排自身和学校作业、手脚不停运动、说话太多、放弃未完成的任务、日常杂事和家庭作业以及在注意细节并作出反应上存在困难。书写困难和失控是在ADHD中发现的另外的症状。存在几种类型的ADHD: 主要注意缺陷亚型、主要多动冲动亚型和混合亚型。ADHD通常在儿童中确诊, 尽管该病症可以持续到成年。目前ADHD由曾经被称为注意力缺陷障碍 (ADD) 和注意力缺陷多动障碍 (ADHD) 的病症组成。

[0623] 神经或精神健康疾病的标准

[0624] 美国精神病学协会的统计手册-IV (Diagnostic and Statistical Manual-IV), 文本修订版 (DSM-IV-TR) 1提供了帮助诊断孤独性谱群疾病 (ASD) 的规范化标准。

[0625] 精神病学诊断根据精神障碍诊断与统计手册 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) 第4版进行分类。该手册更被称为DSM-IV, 由美国精神病学协会出版, 涵盖了针对受试者和成人的所有的精神健康障碍。它也列出了这些疾病的已知原因、关于性别、发病年龄和预后的统计数据以及一些有关最佳治疗方法的研究。

[0626] 精神医疗专业人员在与受试者工作时使用该手册以便更好地了解他们的病情和潜在的治疗, 并帮助第三方付费者 (如保险) 了解受试者的需求。在美国及许多其他国家, 这本书通常被认为是任何进行精神疾病诊断的专业人员的“圣经”。这些页面上的许多诊断信息都是从DSM IV收集得到。

[0627] DSM IV由美国精神病学协会出版。关于精神疾病的页面的许多信息都是从该文本的页面中总结得到的。如果产生任何关于不一致或不准确信息的问题, 应当总是默认将DSM作为针对精神障碍的最终指导。

[0628] DSM使用多轴向或多向度的方法进行诊断, 因为很少有个人生活中的其他因素不影响他们的精神健康的情况。

[0629] 可根据DSM-IV-TR分类将广泛性发育障碍归类为孤独性障碍、Asperger症、PDD-NOS (包括非典型孤独症)、Rett症和童年瓦解性障碍。精神健康界目前正在准备将它们关于所有精神健康诊断标准的分类从DSM-IV转换至DSM-V。两者均在下文中概述。DSM-V标准包括PDD-NOS和Asperger症, 也包括作为诊断标准的一部分的感觉统合失调。

[0630] 针对孤独性谱群疾病的DSM-IV诊断标准

[0631] 受试者必须符合标准A、B、C和D:

[0632] A. 各种情境中的社交沟通和社会交往持续存在缺陷, 不能由一般的发育延迟所解释, 并且在以下3个方面都有表现:

[0633] A1) 在社会-情感交互性上的缺陷; 范围从异常的社交方式和由于分享兴趣、情感以及影响和反应减少而不能进行正常的相互间来回的对话, 到完全不能发起社会交往;

[0634] A2) 在用于社会交往的非语言沟通行为上的缺陷; 范围从不充分结合的语言和非语言沟通、目光接触和身体语言上的异常, 或者理解和使用非语言沟通上的缺陷, 到完全缺乏面部表情或手势; 和

[0635] A3) 在建立和维持与发育水平相当(与照料者的关系除外)的人际关系上的缺陷;范围从难以分享想象性游戏和难以交朋友,到明显缺乏对人的兴趣。

[0636] B. 行为、兴趣或活动的局限性、重复模式,至少在下述的两个方面有表现:

[0637] B1) 刻板或重复的言语、运动动作或者物品使用(例如简单的运动刻板、模仿言语、重复地物品使用或者特殊的措辞)。

[0638] B2) 过度地固守常规、仪式化的语言或非语言行为的模式,或者过度地拒绝改变(例如,肌肉运动的仪式化,固守一种常规或食物,重复地提出问题,或者在小变化发生时极端痛苦)。

[0639] B3) 高度限制、固定的、在关注强度(intensity)或关注点(focus)方面异常的兴趣(例如,对不寻常物品的强烈的依恋或全神贯注,过度受限的或者持续的兴趣)。

[0640] B4) 对感觉输入的过高或过低的反应或对环境中的感觉方面有着不一般的兴趣(例如表面上看起来对疼痛/热/冷的不在乎;对特殊声音或触感的不良反应;过度地闻或触摸物品;对光线或旋转的物品入迷)。

[0641] C. 症状必须出现在儿童早期(但是可以是在社会要求超过个人有限的的能力时才会完全地表现出来)。

[0642] D. 各种症状组合起来限制和妨碍日常的生活运行。

[0643] 针对未分类的广泛性发育障碍(包括非典型孤独症)的DSM-IV诊

[0644] 断标准

[0645] 这个类别应当在具有与语言或非语言沟通技巧上的损害或与存在刻板的行为、兴趣和活动相关的相互社会交往发育上的严重和普遍性损害时使用,但该标准并不符合特定的广泛性发育障碍、精神分裂症、分裂型人格障碍或回避型人格障碍。例如,这一类别包括“非典型孤独症”-由于发病年龄晚、非典型症状或亚阈值症状或所有这些而不符合孤独性障碍的标准的表现。

[0646] 针对Rett症的DSM-IV诊断标准

[0647] A. 以下的症状:

[0648] A1) 表面上看起来正常的产前和围产期发育;

[0649] A2) 出生后的前5个月表面上看起来正常的精神运动发育;和

[0650] A3) 出生时正常的头围。

[0651] B. 正常的发育期后开始以下所有的症状:

[0652] B1) 在5个月和48个月之间头部生长减速;

[0653] B2) 在5个月和30个月之间丧失先前获得的有目的的手部技能,且随后发展为刻板的手部动作(例如,搓手或洗手);

[0654] B3) 早期丧失社会参与(尽管通常在后期发展社会交往);

[0655] B4) 出现协调不良的步态或躯体运动;和

[0656] B5) 严重受损的表达性和接受性语言发展,且具有严重的精神运动性迟滞。

[0657] 针对童年瓦解性障碍的DSM-IV诊断标准

[0658] A. 至少在出生后的前2年,表面上看起来正常的发育,表现为具有与年龄相配的语言和非语言沟通、社会关系、活动和适应性行为。

[0659] B. 先前获得的技能(10岁前)在至少以下两个方面存在临床上的显著损失:

- [0660] B1) 表达性或接受性语言;
- [0661] B2) 社交能力或适应性行为;
- [0662] B3) 肠道或膀胱的控制;
- [0663] B4) 游戏;和
- [0664] B5) 运动技能。
- [0665] C. 在至少以下两个方面存在运行上的异常:
- [0666] C1) 在社会交往上存在质的损伤(例如,在非语言行为上的损伤,不能发展同伴关系,缺乏社交或情感交互性);
- [0667] C2) 在沟通上存在质的损伤(例如,延迟或缺乏口语,不能启动或维持对话,刻板和重复使用语言,缺乏多样的装扮游戏);和
- [0668] C3) 受限的、重复的和刻板的行为、兴趣和活动模式,包括运动刻板 and 举止。
- [0669] D. 错乱不能用另一特定的广泛性发育障碍或精神分裂症很好地解释。
- [0670] 针对Asperger症的诊断标准
- [0671] A. 在社会交往上存在质的损伤,如在以下至少两个方面所表现的:
- [0672] A1) 在使用多个非语言行为,如眼对眼的注视、面部表情、身体姿势和手势来调节社会交往上存在显著的损伤;
- [0673] A2) 不能发展与发育水平相称的同伴关系;
- [0674] A3) 不自发寻求与他人分享快乐、兴趣或成绩(如,不向他人展示、带来或指出感兴趣的对象);和
- [0675] A4) 缺乏社交或情感交互性。
- [0676] B. 受限的、重复的和刻板的行为、兴趣和活动模式,如在以下至少一个方面所表现的:
- [0677] B1) 包括专注于一个或多个在关注强度或关注点方面异常的刻板的和受限的兴趣模式;
- [0678] B2) 表面上顽固地固守特定的、非功能性的常规或仪式;
- [0679] B3) 刻板 and 重复的运动举止(如手或手指拍打或扭曲,或复杂的全身动作);和
- [0680] B4) 持续专注于物品的部分。
- [0681] C. 该错乱引起在社交、职业或其他重要方面运行的临床上显著的损伤。
- [0682] D. 在语言(例如,2岁前使用的单个词语、3岁前使用的交际短语)上没有临床上显著的一般延迟。
- [0683] E. 在认知发育或与年龄相当的自助技能、适应性行为(除了在社会交往上的)的发育上及在童年期对环境的好奇心方面没有临床上显著的延迟。
- [0684] F. 该标准不符合另一特定的广泛性发育障碍或精神分裂症。
- [0685] 可用于评估受试者的另外的测试包括但不限于:EVT、PPVT、ADI-R、DSM-IV、SCQ、区组食物筛查工具、ABC量表以及康纳斯测试。
- [0686] 针对孤独性障碍的DSM-V诊断标准
- [0687] A. 具有(1)、(2)和(3)中的六项或更多项,具有(1)中的至少两项、以及(2)和(3)中的各一项:
- [0688] A1) 在社会交往上存在质的损伤,如在以下至少两个方面所表现的:

[0689] A1a) 在使用多个非语言行为,如眼对眼的注视、面部表情、身体姿势和手势来调节社会交往上存在显著的损伤;

[0690] A1b) 不能发展与发育水平相称的同伴关系;

[0691] A1c) 不自发寻求与他人分享快乐、兴趣或成绩(如,不展示、带来或指出感兴趣的对象);和

[0692] A1d) 缺乏社交或情感交互性。

[0693] A2) 在沟通上存在质的损伤,如在以下至少一个方面所表现的:

[0694] A2a) 口语发育的延误或完全缺乏(不伴随试图通过替代性的沟通方式,如手势或哑剧来补偿);

[0695] A2b) 在具有足够的言语的受试者中,在启动或维持与他人的对话能力方面存在明显损伤;

[0696] A2c) 刻板 and 重复地使用语言或特殊的语言;和

[0697] A2d) 缺乏与发育水平相当的多样的、自发的装扮游戏或社会模仿性游戏。

[0698] A3) 受限的、重复的和刻板的行为、兴趣和活动模式,如在以下至少一个方面所表现的:

[0699] A3a) 包括专注于一个或多个在关注强度或关注点方面异常的刻板的受限的兴趣模式;

[0700] A3b) 表面上顽固地固守特定的、非功能性的常规或仪式;

[0701] A3c) 刻板 and 重复的运动举止(如手或手指拍打或扭曲,或复杂的全身动作);和

[0702] A3d) 持续专注于物品的部分。

[0703] B. 在以下至少一个方面存在运行上的延迟或异常,且在3岁前发作:(1) 社会交往,(2) 在社交沟通中使用的语言,或(3) 象征性或想象性游戏。

[0704] C. 该错乱不能用Rett症或童年瓦解性障碍很好地解释。

[0705] 关于ASD的严重度水平的进一步考虑可参见下表:

[0706]

ASD 的严重度水平	社交沟通	受限的兴趣和重复的行为
3 级 需要非常大	在语言和非语言沟通技能上的严重缺陷导致运行上	专注、固定化的仪式和/或重复的行为显著干扰各个方面

[0707]

量的支持	的严重损伤; 对社会交往的非常有限的发起, 以及对于他人的社交提议的最小回应。	的运行。当仪式或常规被中断时, 表现出明显的痛苦; 很难从依恋的兴趣重新定向或快速地转向它。
2 级 需要大量的支持	在语言和非语言社交沟通技能上存在明显的缺陷; 社交障碍明显, 甚至在适当的支持下; 社会交往的受限发起, 和对于他人的社会提议的减少的或异常的回应。	RRB 和/或其他专注或依恋的兴趣在频率上似乎足以对漫不经心的观察者是显而易见的, 且干扰各种情境下的运行。当 RRB 被中断时, 痛苦或失意明显; 难以从依恋的兴趣重新定向。
1 级 需要支持	在没有适当的支持的情况下, 在社交沟通上的缺陷引起明显的损伤。在发起社会交往上存在困难并表现出明确的对于他人的社交提议的非典型或不成功的回应的例子。可能会出现社会交往兴趣上的下降。	仪式和重复的行为(RRB)引起对一个或多个情境中的运行的显著干扰。抗拒尝试被他人中断 RRB 或从依恋的兴趣重新定向。

[0708] 诊断测试和对孤独症严重度的评估

[0709] 可利用诊断测试评估工具来诊断孤独症的存在以及孤独症的严重度。两个最全面的测试方法为ADOS和孤独症诊断访谈-修订版(ADI-R)。两者都是全面的, 并被认为是用于确定孤独症严重度的特定的诊断工具。ADI-R具有对于执行测试者需要训练的增加的好处。该训练是标准化的, 它允许例如在临床试验中多个临床地点之间的标准化。

[0710] 孤独症诊断访谈-修订版(ADI-R)

[0711] ADI-R测试可用于本文所述的方法中以评估受试者和成人的孤独症, 并已被Anne Le Couteur、Catherine Lord和Michael Rutter, (Western Psychological Services, 2003年) 描述。

[0712] 孤独症诊断访谈-修订版(ADI-R) 是用于评估受试者和成人的孤独症的临床诊断工具。ADI-R提供了如在ICD-10和DSM-IV两者中描述的针对孤独症的诊断算法。该工具集中

在三个主要方面的行为上:相互社会交往的质量;沟通和语言;以及受限的和重复的、刻板的兴趣和行为。ADI-R适于具有约18个月或更大的心理年龄的受试者和成人。

[0713] ADI-R (Lord等,1994;Rutter,LeCouteur等,2003) 为探索孤独症的的症状的全面的父母访谈。它是由受过训练的医师使用半结构式访谈形式来实施的。ADI-R的研究版或长版需要大约3小时 (hr) 来实施及评分。

[0714] ADI-R从父母得出关于当前的行为和发育史的信息。它与在DSM-IV-TR和国际疾病分类-10中提出的诊断标准密切相关。ADI-R是一个非常有用的工具,但它确实有一些局限性。它对心理年龄在20个月以下或IQ在20以下的受试者之间的差异不敏感(Cox等,1999; Lord,1995),因此不被建议用于这样的受试者。特别地,它对较轻微的ASD (AS和PDDNOS) 的灵敏性在2岁时较低,但在3.5岁前较好。它并非设计用于评估重复实施中的变化且最适于确认孤独症的初始诊断(Arnold等,2000),最后,也许是最重要的,它是劳动力密集型的,需要比许多从业者可能分配的时间更多的实施时间。

[0715] ADI-R为针对受试者和成人的照料者的标准化的、半结构式临床访谈。访谈中含有93项,且集中在三个内容方面或领域的行为上:社会交往的质量(例如,情感分享、提供和寻求安慰、社会面带微笑以及其他受试者的回应);沟通和语言(例如,刻板的说话方式、代名词反转、语言的社交使用);和重复的、受限的且刻板的兴趣和行为(例如,不同寻常的专注、手和手指的特殊习惯、不同寻常的感官兴趣)。该测量还包括用于治疗计划,如自伤和过度活动的其他相关项。由临床医生基于照料者关于儿童的行为的描述对回应进行评分。围绕内容方面组织问题,并提供了所有行为项的定义。在沟通方面,例如,“延迟或完全缺乏没有被手势补偿的语言”进一步细分为具体的行为项:指向表达兴趣、传统的手势、点头和摇头。相似地,在相互社会交往方面,缺乏社会情感交互性以及对情境的调整包括以下行为:使用他人的身体、提供舒适、不恰当的面部表情、社交提议的质量和社交回应的得体性。

[0716] 访谈从引导性问题开始,随后为关于受试者的早期发育的问题。接下来的41个问题涵盖语言和非语言的沟通。问题50至66询问关于社交发展和游戏。接下来的13个问题涉及兴趣和行为。最后的14个问题询问关于“普遍行为”,包括有关记忆技能、运动技能、过度活跃和昏厥的问题。

[0717] ADI-R访谈分别在三个内容方面(即,沟通和语言,社会交往,以及受限的重复行为)生成分数。提高的分数指示在特殊方面的问题行为。分数基于临床医生根据照料者关于儿童的行为和发育的报告所作出的判断。对于每个项,临床医生给出在0到3范围内的分数,当“不存在编码中规定的类型的行为”时给出0分的分数;当“所规定的类型的行为以异常形式存在,但严重度或频率不足以符合2分的标准”时给出1分的分数;分数2指示符合所规定的标准的“确定的异常行为”;而分数3被保留用于特定行为的“极端严重度”。(该测量的面谈者在计算该算法时将3重新编码为2)。还有在某些情况下给出的7(“具有该编码的一般方面的但并非指定类型的明确异常性”)、8(“不适用”)和9(“不知道或没有问询”)的分数,所有这些都在计算该算法时转换为0。

[0718] 这个基于面谈者的工具需要在实施和评分上进行大量的训练。经高度训练的临床医生可以在约90分钟内对疑似患有孤独症的3或4岁的儿童的父母实施ADI-R。当对年长的受试者或成人的父母进行访谈时,访谈可能需要花费较长的时间。培训班可在美国以及世界各地找到。ADI-R和相关材料可从西方心理服务(Western Psychological Services)获

得。

[0719] 已针对ADI-R证明了评分者间和测试-重测试的信度以及内部效度。描述ADI-R的心理测量特性的详细目录索引(含摘要)可在密歇根大学的孤独症沟通和障碍中心网站上找到。

[0720] 社交沟通问卷

[0721] 社交沟通问卷(SCQ;Rutter,Bailey,&Lord,2003),先前称为孤独症筛查问卷(ASQ),最初设计作为孤独症诊断访谈-修订版(ADI-R;Rutter,Le Couteur&Lord)的伴随测量工具。该SCQ为适于任何实龄大于四岁的受试者的ASD症状的父母/照料者向度的测量工具。它可由被调查者在少于10分钟内完成。

[0722] 社交沟通问卷为基于ADI-R的父母报告问卷。它含有很多包括在ADI-R算法内的,父母可自己完成的以更简洁的“是/不是”形式表示的相同的问题。

[0723] 从已参与先前的ASD研究的200名受试者的样品中获得SCQ的主要标准化数据。该SCQ可以两种形式获得:终身和当前;每种形式具有以“是”或“不是”形式表示的40个问题。针对问卷的分数提供了症状严重度的指数,并指示受试者患有ASD的可能性。问题包括在相互社会交往领域(例如,“她/他是否具有任何特别的朋友或最好的朋友?”)、沟通领域(例如,“你能来来回回地与他/她进行涉及已实施的转变或建立在你所说的基础上的“对话”吗?”)和受限的、重复的且刻板的行为领域的模式(例如,他/她是否曾经似乎对玩具或物品的部分更感兴趣[例如,旋转汽车的车轮],而不是根据目的使用该物品?)的项。

[0724] 与其他的筛查测量工具相比,SCQ已在多个研究中一致地证实了其在预测ASD状态上与在预测非ASD状态上相比的有效性。已发现该量表作为用于处于危险中的学龄受试者群体的有效筛查工具具有良好的区分效度和实用性。推荐采用>15的阈值原始分数来最小化假阴性的风险,并指出需要进行全面的评估。通过比较孤独症与其他诊断病况(不包括精神发育迟滞),该阈值分数在大量的患有孤独症和其他发育性障碍的受试者中产生0.96的灵敏性值和0.80的特异性值。阳性预测值为0.93,且其为截止值。作者建议针对不同的目的和人群使用不同的截止分数(例如,当区分孤独症与其他ASD时,使用22的截止分数,而当区分ASD与非ASD时使用15的截止分数)。若干研究(Allen等,2007;Eaves等,2006)已表明,11的截止分数在临床上可能更加有用(Norris&Lecavalier,2010)。

[0725] SCQ是ASD特定评估工具中进行最多研究的一个,且可推荐用于筛查和作为ASD的综合发展评估的一部分(Norris&Lecavalier,2010;Wilkinson,2010,2011)。该SCQ为用于鉴别受试者可能患有ASD以进行更深入评估的有效的筛查工具。为达到临床上的目的,从业者可考虑从SCQ开始且随后为综合发展评价的多级评估(Wilkinson,2011)。然而,可能需要根据使用它的人群来调整截止分数。该证据还表明,尽管SCQ适用于较宽的年龄范围,但当与较年轻的人群(如,两岁至三岁的受试者)一起使用时效果较差。它被设计用于年龄为四岁以上的受试者,而且似乎对于年龄为7岁以上的受试者表现最佳。

[0726] 其与劳动密集型ADI-R在诊断分类上的一致性高(Bishop&Norbury,2002),因此它是获得诊断信息或用于孤独症症状筛查的有效方式。有两种可用的版本:一个针对当前的行为,一个针对终身的行为。终身版本有助于筛查和诊断的目的,而当前版本更适于评估受试者随时间的变化,15的截止分数用于区分4岁及更大的受试者的ASD和其他诊断病况,而22的截止分数用于区分患有孤独性障碍的受试者与那些患有其他ASD(PDDNOS或AS)的受试

者。通过使用这些截止值,已报道了在患有孤独症和其他发育障碍的受试者和成人的大样本中0.85的灵敏性和0.75的特异性值(Berumentetal,1999)。

[0727] DSM-IV和DSM-V标准ADI-R、SCQ和ADOS例如是针对孤独症的存在,以及在一些情况下,针对孤独症的严重度的测量。着眼于严重度的那些测量,如测量严重度的ADI-R、ADOS和SCQ,并不能被用作用于患有孤独症的受试者在施行干预时的测试和再测试的结果测量工具。它们的使用和验证被严格地归入诊断。不存在测试-再测试验证,并且它们并不设计用于检查在患有孤独症的受试者中所观察到的变化。

[0728] 行为评估

[0729] 可利用行为测试来检查患有孤独症且施行干预的受试者的变化。测试前测试后形式并不能与诊断测量工具一起使用,但可与许多行为评估一起使用。

[0730] 异常行为清单

[0731] 异常行为清单(ABC)量表为用于评估受试者的一组标准化的问题,且可发现于,例如在1994年发表的Slosson Educational Publications,Inc.(Aman等)中,并且该评估作为用于评估受试者的标准。行为属性被如下评定:0=完全不存在问题;1=该行为存在问题,但程度较轻;2=问题为中等严重;或3=问题处于严重的程度。

[0732] ABC量表的因素(分量表)如下:(I)易怒、激动、哭喊;(II)嗜睡、社交退缩;(III)刻板的行为;(IV)多动、不顺从;及(V)不恰当的言语。关于每一个量表询问一系列的问题,且每个被评定为0-3。

[0733] 三个量表具有显著数目的数据点且被验证:易怒/激动(非核心)主要的;嗜睡/社交退缩(核心)次要的;和多动(非核心的,高发病率)。两个次要量表为:刻板的行为和不恰当的言语。每个分量表上的问题的数目如下:1)易怒、激动、哭喊(15项);2)嗜睡、社交退缩(16项);3)刻板的行为(7项);4)多动、不顺从(16项);和5)不恰当的言语(4项)

[0734] ABC测试中的问题如下:

[0735]	在家、学校、单位或其他地方过分活跃	0	1	2	3
	故意地损伤自我	0	1	2	3
	无精打采、呆滞、不活动	0	1	2	3
	攻击其他受试者或成人(言语上或身体上)	0	1	2	3
	寻求与他人隔离	0	1	2	3
	毫无意义的、经常性的身体动作	0	1	2	3
	喧闹的(不适当的嘈杂和粗鲁)	0	1	2	3
	不适当地尖叫	0	1	2	3

	过度谈话	0	1	2	3
	乱发脾气/脾气爆发	0	1	2	3
	刻板的行为; 异常的、重复的动作	0	1	2	3
	专注的; 凝视空间	0	1	2	3
	冲动的(不经思考而行动)	0	1	2	3
	易怒且好发牢骚的	0	1	2	3
	焦躁不安、坐立不安	0	1	2	3
	退缩; 更喜欢单独活动	0	1	2	3
	行为上奇怪的、怪异的	0	1	2	3
	不服从; 难以控制	0	1	2	3
	在不恰当的时间叫喊	0	1	2	3
	固定的面部表情/缺乏情感反应	0	1	2	3
	扰乱他人	0	1	2	3
	重复的言语	0	1	2	3
[0736]	什么也不做, 只是坐着看他人	0	1	2	3
	不配合的	0	1	2	3
	情感低落	0	1	2	3
	抗拒任何形式的身体接触	0	1	2	3
	27.来回反复地移动或转动头	0	1	2	3
	不注意说明	0	1	2	3
	要求必须立即满足	0	1	2	3
	将他/她自己与其他受试者或成人隔离	0	1	2	3
	扰乱集体活动	0	1	2	3
	在一个位置坐或站很长时间	0	1	2	3
	大声地自言自语	0	1	2	3
	因为小烦恼和伤害而哭喊	0	1	2	3
	重复的手、身体或头部运动	0	1	2	3
	情绪变化快	0	1	2	3
	对结构化的活动反应迟钝(不反应)	0	1	2	3

[0737]	不坐在座位上(例如在课程或训练期间、用餐期间等)	0	1	2	3
	绝不安静地坐着持续任何的时间长度	0	1	2	3
	难以触及、接触或理解	0	1	2	3
	不恰当地哭喊和尖叫	0	1	2	3
	更喜欢独处	0	1	2	3
	不尝试通过语言或手势进行沟通	0	1	2	3
	容易分心	0	1	2	3
	反复摇动或抖动四肢	0	1	2	3
	不断地重复一个词或短语	0	1	2	3
	跺脚或重击物品或摔门	0	1	2	3
	不断地围绕房间跑或跳	0	1	2	3
	来回反复地摇晃身体	0	1	2	3
	故意地伤害他/她	0	1	2	3
	当对其说话时不注意	0	1	2	3
	对自身进行身体暴力	0	1	2	3
	不活动的，从不自发地移动	0	1	2	3
	趋向于过度活跃	0	1	2	3
	对爱反应消极	0	1	2	3
	故意忽略方向	0	1	2	3
	当他/她不能为所欲为时， 乱发脾气或脾气爆发	0	1	2	3
	对他人表现出一些社交反应	0	1	2	3

[0738] 由于ABC具有有效性、可靠性和药物敏感性的特点，它已用于孤独症药物的临床试验中。所有这三个特点对于使ABC可用作孤独症药物的临床试验的结果测量工具都是必要的。它是适应不良行为的预测指标。ABC的广泛心理评估已表明它的分量表具有高的内部一致性、充分的可靠性以及已确立的效度。

[0739]

可信度	内部一致性: Aman 等报道了在原始开发研究中 0.86-0.94 的内部一致性。一般情况下, 其他研究已确认了该范围的内部一致性。然而, 一些研究已发现低至 0.19 的内部一致性(Freund, 教师形式)。 测试-重测试: 原始开发研究报道了 0.96-0.99 的测试-重测试可信度。然而, 随后的研究未能证实这些发现。一般情况下, 0.50-0.67 (Freund, 教师形式)至 0.80-0.95 (Freund, 父母形式)已经相当不错。 评分者间: 原始开发研究报道了 0.17-0.90 的评分者间可信度, 平均值为 0.60。随后的研究已发现范围从 0.12 到 0.95 的评分者间可信度的广泛可变性(两者均在 Schroeder 中)。
效度	已经有 5 因素结构的广泛验证。原始开发研究发现, ABC 采用多个工具证实了中等的区别效度, 以及采用行为观察报告证实了聚合效度。它也显示出足够的预测效度。随后的研究已提供了预测、聚合和区别效度的进一步的证据。

[0740] EVT-2测试

[0741] EVT-2测试建立在EVT简洁且易于实施的优势上;EVT-2评估已被设计与PPVT™-4 (皮博迪图片词汇测试,第四版)测试配合。结合起来,这些工具提供了用于比较接受性和表达性词汇的全面的系统。

[0742] 与词汇的一些其他测量工具不同,EVT-2提供了含有不同词汇项的两个等同形式的测试——有助于确保受试者还没有“了解”该测试。一种形式可在干预前使用,以评估受试者的词汇知识,而替代形式可用于重新测试以评估和记录进展。EVT-2还包括对随时间的微小变化敏感的独特的增长量表值(GSV)。使用者与应用(Users&Applications)

[0743] EVT-2测试单独实施,并采用常模参照。它满足了各种专业人员的需求,以帮助:

- (1) 采用无需读或写的测试快速评估表达性词汇;
- (2) 评估英语学习者(ELL)的词汇习得作为其英文单词知识的灵活的衡量指标;
- (3) 与接受性词汇进行比较以找准学生的优势/劣势,并识别潜在的单词检索问题;
- (4) 使用直接嵌入且连接到ASSIST软件(SAS; www.sas.com/products/assist/index.html)的那些立即转移到基于证据的干预;
- (5) 评估作为书写技能基础的口头表达;和
- (5) 使用一种或两种平行的形式测量进展。

[0744] EVT-2测试的特色和好处包括,例如,更易于监测进展的两个平行的形式;相同的EVT实施和评分程序;更广泛和混合使用标签和代名词项类型;五个级别的诊断分析;和用于测量随时间的进度的新的增长量表值(GSV)。

[0745] 在5年的发展期间,EVT-2测试与PPVT-4测试一起共同作为规范,并具有年龄为2:6-90+的受试者的全国样本。对超过5500名受试者进行了测试;来自大约3500名受试者的数据用于常模分数。其余的数据有助于验证研究。该样本经严格控制,并符合美国对于性别、种族/民族、地域、社会经济地位 (SES) 和临床诊断或特殊教育安置的人口普查。该EVT-2测试提供了极其可靠的分数,针对几乎每个年龄或级别的信度系数均为0.90级别。此外,PPVT-4测试提供了针对50年备受推崇的词汇评估的许多增强版本。这个最新版本已与表达性词汇测试第二版 (EVT™-2) 共同作为规范,以允许接受性和表达性词汇表现之间的直接比较。

[0746] PPVT-2测试

[0747] 不同于一些其他的词汇测量工具,PPVT-2提供含有不同词汇项的两种等同形式的测试,从而有助于确保受试者还没有“了解”该测试。一种形式可在干预前使用,以评估受试者的词汇知识,而替代形式可用于重新测试以评估和记录进展。PPVT-2还包括对随时间的微小变化敏感的独特的增长量表值 (GSV)。

[0748] PPVT-4测试单独实施,并采用常模参照。它可用于采用无需读或写的测试快速评价接受性词汇;使用两种平行的形式来监测进展;当你也实施EVT-2时直接比较接受性和表达性词汇;使用直接嵌入且连接到ASSIST软件的那些立即转移到基于证据的干预;并符合用于普遍筛查、确定优势和劣势以及RTI环境中的诊断测试的指导方针。

[0749] 在正常发育的受试者中,EVT和PPVT应表现出相似的增长。在12个月期间看到的增长幅度应保持彼此同步。对于在神经学上或在其他方面受损的受试者的情形中,该幅度通常不会保持彼此同步。

[0750] 康纳斯测试

[0751] 可在康纳斯3—用于诊断以及调整针对注意力缺陷和注意力缺陷多动障碍的既定药物治疗的黄金标准中测量多动的变化。康纳斯3可根据常规方法进行实施并根据T-评分准则进行评分。评估的特征包括:焦躁不安或过度活跃的行为;兴奋和冲动;未能完成任务;注意力不集中和容易分心;脾气爆发;烦躁;干扰其他受试者;需要被立即满足和易于挫败;易于和频繁哭喊;和快速而剧烈的情绪变化。在0-3的范围内对每个特征进行评分,其中0=从不,很少;1=偶尔;2=经常,相当多;以及3=非常普遍,非常频繁。

[0752] 用于年龄2-17的区组食物筛查工具

[0753] 这些筛查工具被设计用于按照食物组评估受试者的摄入,具有以份数所测量的结果。一个版本询问关于“昨天”吃掉的食物,而第二个版本询问关于“上周”吃掉的食物。这些工具的关注重点在水果和水果汁、蔬菜、马铃薯(包括炸土豆片)、全谷类、肉类/家禽/鱼类、奶制品、豆类、饱和脂肪、“添加糖”(在甜谷类食品、软饮料和糖果中)的摄入量、血糖负荷和血糖指数上。二次分析产生糖饮料的摄入的估计值(以千卡和频率计)。询问各个部分的尺寸。这个问卷设计用于受试者根据需要在父母或照料者的协助下进行自我实施。

[0754] 该区组食物筛查工具和上周的区组食物筛查工具已用在临床试验中,且被USDA使用以检查包括受试者的各种人群中的食物摄入量。

[0755] 该测试已被验证,且具有良好的内部和外部效度。该问卷采用机器评分,并且通过一系列问题来确定摄入量,这些问题被设计用于查看食物的类型以及部分以确定营养物的摄入量。

[0756] 酶制剂及其使用

[0757] 用于本文所述的组合物和方法的消化酶包括例如胰酶。有两种类型的具有U.S.P.指定名称的胰酶：胰液素和胰酯酶。胰液素为含有从野猪属猪(hog *Sus scrofa*) Linne变种 *domesticus* Gray (猪科) 或牛(ox *Bos Taurus* Linne) (牛科) 的胰腺获得的酶(主要是淀粉酶、脂肪酶和蛋白酶)的物质。胰液素每mg包含不少于25USP单位的淀粉酶活性、不少于2USP单位的脂肪酶活性和不少于25USP的蛋白酶活性。更多关于胰液素的信息在以下实施例1中提供。与此相反,胰酯酶USP指一种奶油色的无定形粉末,具有微弱的、特有的(肉的),但不难闻的气味,它含有不少于24USP单位/mg的量的脂肪酶;不少于100USP单位/mg的量的蛋白酶;和不少于100USP单位/mg的量的淀粉酶;并具有不超过5%的脂肪且干燥失重不超过5%。

[0758] 具有非脂质肠溶包衣的酶制剂已用于在需要施用脂肪酶的受试者中递送脂肪酶至需要进行酶治疗的受试者。此外,Fallon描述了用于治疗患有孤独症、ADD、ADHD及其他神经疾病或病症的受试者及其他受试者的某些方法和酶组合物,例如,美国专利No.7,138,123、6,660,831、6,632,429、6,534,063,其以引用方式并入本文如同其全文在本文中给出一样。

[0759] 人类消化道的特性对将消化酶递送至患有对消化酶治疗敏感的神经和行为病症的受试者造成了挑战。该消化道的整个路线中多种温度和pH的变化使得特异性递送成为必要和挑战。例如,胃中的pH低至1,但通过由胰腺分泌的碳酸氢根离子的加入而在小肠近端迅速增加到5-6的碱性更强的pH。例如,通常胃中的pH为约1.2,十二指肠中的pH为约5.0到6.5;空肠中的pH为约6.8,回肠近端中的pH为约7.2,回肠远端中的pH为约7.5。胃中的低pH在小肠近端迅速变化至5-6的碱性更强的pH,这要求一种基于酶需要递送的位置的特异性递送方法。

[0760] 例如,据观察,需要用蛋白酶治疗的患有孤独症的受试者受益于这些酶向小肠近端的递送。

[0761] 消化酶的递送也由于酶在环境室温下快速降解和变性,以及可在高的温度、压力、湿度和/或光线暴露下发生的增强的降解和变性而具有挑战性。水分和热一起可以迅速使酶失稳,降低其效力并缩短贮存期,从而导致不准确的给药剂量。酶的变性或失稳可由于降低活性酶剂量至低于有效治疗所需的量而降低其效力。或者,试图通过增加剂量来补偿变性或失稳以确保活性酶的有效水平可能具有用药过量或过量装填胶囊或其他剂型的风险。为保护胰腺/消化酶免受不利条件(例如渗透、分解)的影响并使其稳定,胰酶/消化酶(核心)可以包覆或包封在包含可乳化脂质的连续包衣中。在另一方面,本发明提供具有改善的贮存期的新型包衣酶制剂。

[0762] 在一个实施方案中,本文提供的组合物包含图15中所示的主要蛋白酶。本文所提供的组合物可安全施用于人类受试者,包括受试者。

[0763] 组合物可为用于施用于受试者的任何可接受的形式,包括但不限于颗粒、撒布剂、粉末、片剂、小片剂、胶囊等。

[0764] 酶制剂的制造商已使用肠溶包衣来将脂肪酶递送至需要施用脂肪酶的受试者。因为猪来源的酶以蛋白酶、脂肪酶和淀粉酶的混合物递送,且因为用于人类服用的这些组合物制备用于递送脂肪酶,这些肠溶包衣(其包括如邻苯二甲酸羟丙甲纤维素酯、聚二甲基硅

氧烷1000和邻苯二甲酸二丁酯的物质)的使用阻碍了将蛋白酶递送至消化道的适当位置。目前销售的所有其他酶制剂包含这些肠溶包衣物质中的至少一种和/或制剂中的其他添加剂。使得生产成为可能的一些添加剂(例如改善流动性能的添加剂)还可使受试者具有对酶制剂产生反应性或敏感性的风险。

[0765] 邻苯二甲酸酯(phalate)已在本领域使用一段时间,且针对酶的递送已用于为胰腺炎递送脂肪酶。邻苯二甲酸酯牵涉许多疾病,包括癌症和孤独症。由于这些潜在的副作用,邻苯二甲酸酯衍生的肠溶包衣并未在该制剂中使用。

[0766] FDA已发布了关于使用邻苯二甲酸酯的草案指南,并且已要求所有使用邻苯二甲酸酯的药物重新配制以在所有的药物制剂中排除邻苯二甲酸酯的使用。

[0767] 一个实施方案中,一种描述的组合物包括包衣的消化酶制剂和/或复合物,在一些实施方案中其为包封的胰酶/消化酶制剂。在其他方面中,本发明包括含有包衣的胰酶/消化酶制剂的酶递送系统和药物组合物。这些包衣或包封的酶制剂包括含有胰酶或消化酶颗粒的核心和含有可乳化脂质的包衣。

[0768] 消化酶/胰酶制剂中的包衣形成对于降解和变性的屏障,并使得到达被治疗的受试者的活性酶水平更加准确。本发明的脂质包衣通过形成物理屏障以及阻止和/或减少水解的屏障提供对于水分、热、湿度和光线暴露的显著屏障。由于脂质包衣的保护使其不受环境中水分的影响,所述包衣的酶制剂发生较少的水解。本发明的结果是提供可以长时间耐受贮存条件(例如,水分、热、氧气等)从而能够使得贮存期延长的胰酶/消化酶。经包封的酶制剂的包衣保护酶免受环境影响,并提供在溶剂中的乳化而不损害包衣的耐磨性。因此本发明还涉及更稳定的酶制剂。

[0769] 因此包衣的酶制剂降低了酶剂量的过量装填,并增强了将更准确的酶剂量递送给患有孤独症、ADD、ADHD及对胰酶或消化酶治疗敏感的其他神经或行为病症或疾病的受试者。

[0770] 此外,因为患有孤独症及其他病症的受试者及其他受试者通常对食物、添加剂、着色剂及用于药物制剂中的其他载体、赋形剂或物质有着多种敏感性,因此制备避免使用过敏原及可能潜在地增加受试者的不良症状或发病的其他载体、赋形剂、增容剂、着色剂等酶递送系统是一项挑战。此外,在年龄很小的受试者中,具有简易性和可耐受性的酶递送系统是极为重要的。迄今为止也没有实现这些酶制剂的囊递送系统。

[0771] 本发明的另一方面是使用无需增容剂、着色剂、染料、流动增强剂及其他添加剂而制备的酶制剂,从而减少受试者及其他被治疗的受试者中过敏原及其他敏感反应的可能性。在一些实施方案中已经发现,消化酶可意外地用单一脂质赋形剂包封以改善酶活性的保持、给药简易性、可耐受性和给药安全性,以及其他性质。先前已发现包含脂肪酶的消化酶颗粒可由基本上仅由氢化大豆油组成的包衣成功地包封。

[0772] 此外,猪胰酶/消化酶有着类似于腌/熏猪肉的明显气味和味道。这种味道对施用酶替代物的一些受试者特别是对于受试者而言是强烈和令人不快的。添加脂质包衣为酶制剂提供有效掩味作用,这使得受试者对味道能够耐受,因为脂质包衣是无嗅且无味的。不涉及使用颜料、染料、香精、接受剂(recipient)或其他物质的这种掩味方法的使用对于施用具有令人不愉快的或不期望的味道和气味的药物而言是优选的。在其他实施方案中,本发明涉及具有改善的味道和气味的包衣消化酶制剂。

[0773] 在一些实施方案中,消化酶颗粒核心上的包衣优选为连续包衣。“连续”是指胰酶/消化酶受到均匀的保护。连续包衣完全围绕或包封胰酶/消化酶。所述包封提供胰酶/消化酶的保护使其免受例如水分、温度条件以及贮存期间遇到的条件的环境影响。

[0774] 此外,所述包封也提供胰酶/消化酶的控制释放。包衣在溶剂中的乳化特性使得酶能够在胃肠系统中控制释放,优选在酶被利用的胃肠道区域中控制释放。经包封的复合物的包衣保护酶免受环境影响,并提供在溶剂中的乳化而不损害包衣的耐磨性。例如,对于需要用蛋白酶治疗的病症,酶的蛋白酶释放部分必须在小肠近端中,从而使得具有在30-90分钟之间的溶解分布的脂质包封成为必要。溶解分布也可约为30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85或90分钟。也可通过该方法增强溶解分布,以涵盖更长或更短的溶解分布。溶解分布可使用本领域技术人员已知的方法和条件获得。例如,溶解分布可在各种pH下,包括pH 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10下测定。

[0775] 生物活性物质的释放速率可通过添加如下所述的添加剂来控制。当所述制剂暴露于溶剂时,溶剂与包衣中的可软化脂质相互作用,导致包衣乳化并释放生物活性物质。

[0776] 本文所使用的“包封”是指包衣完全围绕胰酶/消化酶。在经包封的颗粒群中,包封的酶制剂可以包括混杂的或小部分带有基本上连续的包衣的颗粒,只要经包封的颗粒的释放曲线不明显改变。经包衣或包封的颗粒可以包含一个或多个包封在一层包衣内的消化酶颗粒,以在经包衣或包封的消化酶制剂中形成一个经包衣或包封的消化酶颗粒。

[0777] 本文描述的组合物可以用于治疗具有重叠症状的神经或行为障碍。包括孤独症和孤独性谱群疾病ADD、ADHD和其他对胰酶或消化酶治疗敏感的或具有重叠症状的行为或神经病症或疾病。“对胰酶或消化酶治疗敏感”是指疾病或病症的一种或多种症状可通过施用有效量的胰酶或消化酶来缓和、治疗或减少。

[0778] 通常存在在行为或神经病症中看到的多个共病症状。例如,多动为孤独症中的60%共病。经常在多个神经病症中看到的其他症状包括发作障碍。因此,发作在患有孤独症的受试者中共同发生。

[0779] 本文描述的组合物可用于治疗例如与神经障碍相关的胃肠问题(例如,便秘和/或腹泻)、发作(例如,“癫痫大发作”、失神、肌阵挛发作、强直发作、阵挛发作和/或失张力发作)、感觉问题(如视觉、听觉、刺激、味觉、触觉和/或嗅觉)、言语问题如表达性(如,刻板 and 重复的)和/或接受性的言语、社交问题(例如,嗜睡、社交交互性、非语言沟通和/或同伴关系)、强迫症问题,如痴迷(如思想、冲动和/或想象)和强迫(如精神和/或行为)、易怒、脆性X、超感觉问题、多动问题或其组合。

[0780] 先前已发现可通过采用之前未用于包衣的消化酶制剂中的脂质来包覆消化酶颗粒从而制备选定的包衣酶制剂。可乳化脂质和酶的单一混合物可将胰酶/消化酶的某些组分递送到选定位置和/或在胃肠道转运中的选定时间递送。在一些方面,本发明涉及基于溶解分布将消化酶递送给人的方法。

[0781] 可乳化的脂质可为当暴露于溶剂时发生乳化的任何脂质、脂质混合物或脂质与乳化剂的混合物,并且具有使脂质在典型的储存温度下为固体的熔点。所述可乳化的脂质可为植物或动物来源的脂质。在一些实施方案中,所述可乳化的脂质包含一种或多种甘油单酯、甘油二酯或甘油三酯或其他组分(包括,例如在氢化植物油中发现的乳化剂)或基本上由这些成分组成。在另一个实施方案中,所述脂质为非极性脂质。

[0782] 如本文所使用的,动物和/或植物“来源”的脂质可包括来源于植物或动物来源和/或组织的脂肪和油脂,和/或基于来源于植物或动物来源的脂肪和油脂的结构合成制备的脂肪和油脂。脂质材料可通过已知的化学或机械过程精炼、提取或纯化。存在于脂质中的某些脂肪酸(称为必需脂肪酸)必须存在于哺乳动物饮食中。在一些实施方案中,所述脂质可包含I类USP-国家处方集(National Formulary)植物油。

[0783] 用于本发明方法中的消化酶可以是由胰腺产生的类型的消化酶(包括但不限于胰腺来源或其他来源的消化酶)的任何组合。该酶不限于猪来源的胰酶,也可以是其他动物或植物来源的以及合成得到的那些。所述消化酶可来自哺乳动物来源,例如猪来源的消化酶。该酶可包括一种或多种酶,且也可以是植物来源的、合成得到的、由微生物、酵母或哺乳动物细胞重组产生的,且可包括来自一个或多个来源的酶的混合物。例如,消化酶可包括混合在一起的来自一个或多个来源的一种或多种酶。例如,这包括将单一的消化酶添加到源自胰腺来源的消化酶中,以提供特定酶的适当水平从而为选定疾病或病症提供更有效的治疗。例如,消化酶的一种来源可从Scientific Protein Laboratories获得。例如,消化酶可为胰腺提取复合组合物。在一个实施方案中,消化酶将包含25USP单位/mg蛋白酶、2USP单位/mg脂肪酶和25USP单位/mg淀粉酶或基本上由这些成分组成。术语消化酶可指由胰腺产生的类型的一种或多种酶。

[0784] 本发明中用作核心的消化酶颗粒包括约90%的颗粒的大小为根据USSS的约#40到#140目或为约105到425 μ m的消化酶颗粒,或者至少约75%的颗粒的大小为约#40到#80目或为约180到425 μ m的消化酶颗粒。大小为#40到#140目的颗粒通过#40目筛但不能通过#140目筛。在本发明的一个实施方案中,所述经包衣或包封的消化酶颗粒可包含少于约35、30、25、20、15或10%的可通过#100目筛(150 μ m)的颗粒。在一些实施方案中,术语“不可雾化的”是指其中少于约20%或少于约15%的颗粒可通过#100目筛(150 μ m)的经包衣或包封的酶制剂。所述经包封的消化酶制剂可以是经包封的消化酶复合物,该复合物中的消化酶颗粒包含两种或更多种酶。

[0785] 存在于核心中的胰酶的最小量为所述经包衣的酶制剂的至少约5%重量的活性酶,但在其他实施方案中可为至少约30%重量,或至少约50%重量。存在于复合物中的胰酶/消化酶的最大量为至多约95%重量,且在其他实施方案中至多为经包衣的酶制剂的约90%、85%、80%、75%或70%。在其他实施方案中,存在于复合物中的胰酶的量约为10%、15%、20%、25%、35%、40%、45%、55%、60%、65%、70%、72.5%、75%、77.5%、80%、82.5%、87.5%或92.5%重量,或两者之间的任意值。

[0786] “至少约”或“至多约”某百分数(%)的酶可包括等于或大约为该%的酶。术语“约”包括等于,以及考虑了给定测量的实验误差的范围。当用于粒径时,术语“约”可指加上或减去10、9、8、7、6、5、4、3、2或1%或两者之间的任意值。当用于可筛分的%颗粒时,术语“约”可指加上或减去10、9、8、7、6、5、4、3、2或1%或两者之间的任意值。

[0787] 包含经包封的消化酶制剂或复合物的组合物可作为撒布剂、粉末、胶囊、片剂、小丸剂、锭剂或其他形式递送。将经包封的酶制剂包装在还包含单剂量囊装的撒布制剂的酶递送系统中使得能够通过在各次给药中递送特定量酶而易于递送以及准确地施用酶。允许以特定单元给药的酶制剂(其以比其他撒布制剂增强的方式将酶活性维持在特定稳定性参数内)容纳在允许空气、水分和热毁坏酶制剂并使酶制剂变性的多单元剂型中。在优选的实

施方案中,粉末或囊剂容纳于三层箔袋或类似屏障中,从而抵挡湿气并保护酶制剂免受不良环境因素的影响。本发明还涉及由于脂质包封使得水解减少从而导致的稳定性的改善。

[0788] 此外,所述脂质包封方法减少了如果通过肺或鼻吸入可能对儿童造成腐蚀伤害的酶制剂的雾化。在另一个实施方案中,本发明包括通过减少酶雾化量从而具有改善的给药安全性的消化酶递送。脂质包封减少了雾化以及在受试者和酶制剂服用者中腐蚀性烧伤、吸入和/或吸入性肺炎的可能性,从而减少了在已经受损的受试者中引发疾病的可能性,并实现了更为安全的给药。

[0789] 如本文所使用的,术语“不可雾化的”是指基本上所有的颗粒都足够大以在倾倒经包衣的酶制剂时与未经包衣的酶颗粒相比能消除或减少雾化的经包衣或包封的酶制剂。例如,术语“不可雾化的”可指其中至少约90%的颗粒的大小为约#40到#140目,或为约106到425 μm ,或其中至少约75%的颗粒为约#40到#80目,或约180到425 μm 的经包衣或包封的酶制剂。术语“不可雾化的”也可指少于约35、30、25、20、15或10%的颗粒可通过#100目筛(150 μm)的经包衣或包封的酶制剂。在一些实施方案中,术语“不可雾化的”是指少于约20%或少于约15%的颗粒可通过#100目筛(150 μm)的经包衣或包封的酶制剂。

[0790] 如本文描述和提及的,适当的胰酶/消化酶和适当的包衣可用于本发明的组合物和方法中。适当的酶和适当的脂质包衣的选择,包括酶或包衣的类型或含量的选择,由受试者以及待治疗的选定疾病的特定酶需要来指引。作为本发明一个方面的经包封的酶制剂是之前没有描述过的。

[0791] 一些实施方案涉及选定用于基于在人胃肠道的转运时间递送至患有ADD、ADHD、孤独症及对消化酶/胰酶治疗敏感的其他神经和行为障碍的酶和脂质的特定混合物。它还可基于待治疗的受试者对消化酶的各种组分的需要。此外,本文提供涉及特别地基于所需递送时间和溶解分布改善消化酶到人的递送的实施方案。

[0792] 尽管用于包覆某些敏感的生物活性物质的一般方法已有描述,例如参见美国专利No.6,251,478,其以引用方式并入本文,但本发明的经包封的生物活性物质是包含核心和包衣的酶制剂,所述核心包含含有多种蛋白酶、脂肪酶和淀粉酶或由这些酶组成的消化酶,所述包衣包含可乳化脂质或基本上由其组成。

[0793] 添加剂可与可乳化脂质混合。脂质和添加剂的选择将控制生物活性物质的释放速率。在消化酶和/或胰酶的情况下,必须特别地选择脂质包衣,以在选定用于释放的消化道区域中释放生物活性物质,从而优化治疗。

[0794] 本发明还涉及以囊剂或小袋制剂施用经包衣和/或包封的酶制剂,从而易于递送至受试者和成人。在一些实施方案中,本发明尤其涉及施用容纳于囊或小袋中的经包衣的酶颗粒制剂。这有利于施用,包括但不限于,在食品或饮料中施用、直接施用至口腔中或通过NG管、G管或其他胃肠输入或递送装置直接施用至胃肠系统中。

[0795] 在一些实施方案中,各剂量包含约100到1500mg经包衣或包封的酶制剂,且各剂量可包含约100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200、1250、1300、1350、1400、1450或1500mg经包衣或包封的酶制剂。“约”可以包括80到125%的所述制剂。各剂量也可以加上或减去10%的所述重量。在一个实施方案中,各剂量具有不小于约156USP单位/mg $\pm$ 10%的蛋白酶活性。蛋白酶活性也可不小于约100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、

180、185、190、195或200USP单位/mg。

[0796] 在其他实施方案中,可在本文所述的方法中施用至少两剂包含治疗有效量的经包衣的消化酶制剂的组合物。在某些实施方案中,约80%的酶在pH 6.0下进行的溶出试验中在约30分钟内释放。在其他实施方案中,约80%的酶在经包衣的消化酶制剂到达小肠后约30分钟内释放。

[0797] 通过减少当前用于将消化酶递送给人的制剂中的赋形剂、增容剂和溶剂的使用可改善酶到人的递送。例如,经包封的消化酶制剂可以仅包含一种赋形剂,这通过减少变应性应答的机会而增加了给药安全性。在一个实施方案中,所述赋形剂是氢化大豆油。

[0798] 在一些实施方案中,由于脂质包封方法不需要采用溶剂、增容剂和赋形剂处理酶制剂来促进流动性或改善稳定性,因此本发明的一个方面包括待施用的GRAS物质(通常认为是安全的)的“干净(clean)”制剂。本发明的方法允许减少使用溶剂、增容剂、赋形剂及其他添加剂减少了施用酶替代物的受试者与潜在变应原的接触,从而产生低变应原性酶制剂,这进一步增强了其治疗可能对治疗另外产生变应性应答的受试者中的潜在用途。因此,施用本发明的经包衣的酶制剂可减少与潜在毒性物质的接触,并也将降低变态反应形成的可能性。因此,在一些实施方案中,经包封的消化酶制剂是低变应原性的。

[0799] 消化酶可安全地施用。脂质包衣增加了酶制剂的重量,从而减少了雾化的可能性。之前未经包衣的酶已表明形成雾化,并可因此被吸入并与鼻腔或肺接触,引起施用者和施用酶制剂者的黏膜损伤。

[0800] 囊制剂可针对向受试者的递送进行改善。本文提供了用于施用容纳在允许特定类型的给药的囊中的经包衣的消化酶制剂的手段,包括但不限于,在食品或饮料中给药、直接施用至口腔中或通过NG管、G管或其他胃肠输入装置直接施用至胃肠系统中。代表一天用量的单位剂量或多剂量的囊剂代表单一单位剂量。三层箔的囊剂使得酶/脂质粉末保持稳定,并使得易于施用。

[0801] 在另一个实施方案中,在暴露于溶剂时可控制胰酶/消化酶从经包封的酶制剂中释放的速率。在一些方面,所述方法包括使可乳化脂质与一定量的一种或多种添加剂混合,以获得脂质混合物;并用所述混合物包覆消化酶颗粒,以形成包含颗粒的经包封的消化酶制剂,该颗粒包含含有酶的核心和含有脂质的包衣。在一些实施方案中,可乳化脂质是其中可乳化脂质与添加剂不相同的混合物,且其中随着添加剂的量增加,在暴露于溶剂时酶从经包封的复合物中释放的速率降低。或者,随着添加剂的量减少,在暴露于溶剂时酶从经包封的复合物中释放的速率增加。

[0802] 令人意外地,脂质包衣似乎不被存在于胃中的HCl(盐酸)降解或破坏,从而在给药后保护酶不被降解直到酶制剂到达其胃肠道中的目标区域。此外,脂质包衣减少酶对水侵袭的暴露,从而降低水解,并进一步保护消化酶不被降解。在一个实施方案中,仅包含脂质的赋形剂可用于包覆或包封含脂肪酶的消化酶颗粒。

[0803] 可通过制备具有不同的释放特性的经包封的消化酶复合物来使得利用消化酶治疗特定疾病靶标成为可能。由于多种神经和行为疾病可以多种方式影响人的胃肠系统,因此使用特定的酶制剂和随后的包封可在关于酶制剂递送到哪里以及递送持续多长时间上产生差异。

[0804] 在施用于受试者的情况下(其中脂肪酶的递送是有效治疗所需的),经肠溶包衣的

消化酶的溶解分布需要有利于酶释放的较长的延迟以及高脂肪酶制剂的递送。

[0805] 在一个实施方案中,对于患有孤独症、需要递送蛋白酶以进行有效治疗的受试者的治疗,可将脂质胶囊进行修饰以在小肠近端在较早的转运时间窗期间递送蛋白酶,从而优化蛋白质的消化。在另一个实施例中,对于由于他们的神经病症的自主神经机能障碍特性而显示慢的GI转运时间的受试者,需要另外的释放分布来递送酶以用于有效治疗。进行脂质和/或添加剂的选择以获得在给药后较晚时间的酶释放。

[0806] 消化酶通过消化系统的转运时间可通过使脂质分层或通过采用特定脂质类型包封来控制。在某些方面,本文提供了基于人的胃肠系统中的转运时间,用于在对胰酶/消化酶治疗敏感的受试者中递送的含有酶和脂质的选定混合物的组合物的用途。

[0807] 改善的流动性能可有利于将经包衣的消化酶制剂包装到例如小袋或囊中。

[0808] 在一个方面中,可使用脂质包封来制备用于治疗特定疾病或病症的在人胃肠(GI)道内实现特定递送时间的经包衣的消化酶制剂。该疾病或病症可由可通过将消化酶施用至胃肠道的适当区域来治疗的消化不足引起或以其为特征。神经或行为疾病或病症是传统上与消化系统不相关的疾病或病症,而其中一种或多种症状可通过施用有效量的胰酶和/或消化酶制剂来治疗。

[0809] 因此,本发明提供了目的用于治疗特定疾病的特定酶的脂质包封,所述包封方法包括在用于制备经包封的消化酶复合物的本文所述的方法中使用的脂质的量和种类。本实施方案也涉及通过胰酶和/或消化酶的脂质包覆和/或包封制备酶制剂的方法。该方法包括提供可乳化脂质,和用所述脂质包覆胰酶/消化酶颗粒,其中所述胰酶/消化酶包含经包衣的酶制剂重量的5-90%。在一些方面中,未经包衣的胰酶/消化酶颗粒的大小范围为约105-425 μ m。

[0810] 在一个实施方案中,本文描述了用于制备经包封的消化酶制剂的方法,所述方法包括:a)筛选未经包衣的消化酶颗粒以获得大小适于包封的颗粒;以及b)用可乳化脂质包覆筛选的消化酶颗粒以形成经包衣或包封的消化酶,其含有包含胰酶/消化酶的核心和包含可乳化脂质的包衣。在一些实施方案中,所述经包封的消化酶制剂是控制释放的消化酶制剂,其可具有增强的流动性能。

[0811] 颗粒的筛选可包括质量控制步骤,以改善消化酶的活性、外观或颗粒大小。例如,可分析颗粒以测定酶活性含量,和/或使用层析、显微镜或其他分析法使颗粒可见。也可通过去除太小或太大的颗粒对所述颗粒进行筛选,从而获得具有用于包封的适当大小的颗粒。例如,可使所述颗粒过筛以获得具有用于包封的适当大小或更均匀的大小范围的颗粒。作为另一个例子,所述颗粒可通过USSS#40目筛和通过USSS#140目筛过筛。通过#40目筛但被#140目筛保留的颗粒具有用于包衣或包封的适当大小范围。也可通过USSS#140、#120、#100、#80、#70、#60、#50、#45或#40目筛或其任意组合过筛来筛选颗粒。

[0812] 由API供应商提供的酶制剂可作为带有不平边缘和许多结块,并包含一些晶体盐颗粒的形状不规则的且多种大小的颗粒提供(数据未示出)。不均匀的颗粒大小和形状降低了流动性能,并干扰包装。此外,将未经包衣的酶倒入受试者的嘴中将是困难的,且潜在地可能引起递送太多或太少的酶。在一个实施方案中,根据本文所述的方法加工消化酶颗粒产生非粉末状的、自由流动的微粒制剂,其适于囊包装并适于倒在食品或饮料上。此外,如在全文中讨论的,使用脂质包封来防止雾化并因此增加安全性,从而增加流动性(其改善药

物的制备)是本文公开的一个实施方案。

[0813] 可确定在示例性粗酶制剂中的颗粒的大小分布(数据未示出)。大颗粒(>40目)和极小颗粒(<140目)通常不适于恰当的包封,因此可通过筛选去除。为了提高经包封的胰酶制剂的流动性能,可将消化酶颗粒过筛以去除微小的和过大的颗粒,例如仅包括大小为40-140目,或约105到425微米的颗粒。在一些实施方案中,通过用氢化植物油包覆过筛的胰酶颗粒来制备含有80%重量消化酶的经包衣的消化酶制剂,其中使用20lbs.的酶颗粒和5lbs.的氢化植物油。

[0814] 在一些实施方案中,在施加到不加热的消化酶之前,脂质或脂质混合物的温度保持在100°F到120°F之间。

[0815] 在一些实施方案中,脂质应以经包封的复合物重量的约5%的最小量,优选经包封的复合物重量的约30%,更优选经包封的复合物重量的约50%的量存在于制剂中。存在于经包封的复合物中的胰酶/消化酶的最大量为复合物重量的约95%,优选经包封的复合物的约90%,更优选经包封的复合物的约85%。可乳化脂质可以是乳化或产生乳液的且还具有使可乳化脂质在典型贮存温度例如23°C下为固体的熔点的任何脂质或脂质来源的材料。

[0816] 如本文所使用的“可乳化脂质”是指包含至少一个亲水基团和至少一个疏水基团,并具有能够形成亲水和疏水界面的结构的脂质。可乳化脂质的上述这些化学和/或物理性质允许乳化作用。界面的例子例如包括胶束和双层。亲水基团可以是极性基团且可以是带电或不带电的。

[0817] 可乳化脂质可来自动物或植物来源,例如,棕榈仁油、大豆油、棉籽油、菜籽油和家禽脂肪,包括I型氢化植物油。在一些实施方案中,所述脂质是氢化的。所述脂质也可以是饱和的或部分饱和的。可乳化脂质的例子包括但不限于甘油单酯、甘油二酯、脂肪酸、脂肪酸酯、磷脂、它们的盐及其组合。

[0818] 可乳化脂质优选为食品级可乳化脂质。食品级可乳化脂质的一些例子包括失水山梨糖醇单硬脂酸酯、失水山梨糖醇三硬脂酸酯、硬脂酰乳酸钙和硬脂酰乳酸钙。作为可乳化脂质的食品级脂肪酸酯的例子包括甘油单酯和甘油二酯的乙酸酯、甘油单酯和甘油二酯的柠檬酸酯、甘油单酯和甘油二酯的乳酸酯、脂肪酸聚的甘油酯、脂肪酸的丙二醇酯以及甘油单酯和甘油二酯的二乙酰酒石酸酯。例如,脂质可包括氢化大豆油。

[0819] 任何可乳化脂质可用于本文所述的方法和产品中。在某些实施方案中,所使用的可乳化脂质将产生非团聚、非雾化的酶制剂颗粒。

[0820] 在其他实施方案中,本方法涉及具有增强的流动性能的经包封的控制释放消化酶制剂的制备,所述方法包括:a)将可乳化脂质与一种或多种添加剂混合以获得混合物;和b)用所述混合物包覆筛选的消化酶以形成经包封的消化酶,其含有包含消化酶的核心和包含可乳化脂质的混合物的包衣。

[0821] 由于与包被的酶有关的流动性质将允许制备机械容易用酶装填囊/小袋,并减少囊的过量装填或装填不足,因此用脂质包覆酶使得酶的大小和形状变得更加均匀,而减少了与粗酶有关的锯齿状边缘,并使得易于施用和易于制备。单位剂量包装降低了儿童打开多剂量罐/盒/或其他容器的能力。三层箔的小袋或囊进一步降低了受试者打开囊/小袋并过度使用酶的能力。

[0822] 在另一个实施方案中,本文提供了通过使用脂质混合物来包覆消化酶从而控制消

化酶从经包封的制剂中释放的速率的方法。该方法包括使可乳化脂质与一种或多种添加剂混合以获得混合物,并用所述混合物包覆消化酶以形成经包封的消化酶,其含有包含消化酶的核心和包含可乳化脂质的混合物的包衣。随着添加剂的量增加,在暴露于溶剂时酶从经包封的制剂中释放的速率降低。或者,随着添加剂的量减少,在暴露于溶剂时酶从经包封的复合物中释放的速率增加。因此,包衣的性质允许酶从包封物中控制释放。

[0823] 不可乳化的脂质不具有上述与乳化相关的化学和/或物理性质,且包括任何脂质、脂质衍生材料、蜡、有机酯或其组合。不可乳化脂质本身通常不乳化。只要包衣和组成脂质的性质允许乳化,不可乳化脂质可用作添加剂。例如,不可乳化脂质如甘油三酯可与本文公开的可乳化脂质混合。不可乳化脂质可源自动物、植物、无机或合成来源。不可乳化脂质优选是氢化的,且可以是饱和的或部分饱和的,包括但不限于甘油三酯。在优选的实施方案中,所述包衣包含应用于胰酶/消化酶的甘油单酯和甘油三酯的混合物。

[0824] 一种或多种添加剂和本文所公开的可乳化脂质的包含用于控制包衣的乳化和酶的释放。例如,添加剂甘油三酯可与甘油单酯(例如,可乳化脂质)混合,以控制包衣的乳化并因此控制(例如,降低)酶从复合物中释放的速率。在另一个实施例中,一种或多种添加剂(例如甘油二酯和甘油三酯)可与可乳化脂质混合,以控制酶的释放速率。氢化植物油可包含乳化剂,例如大豆卵磷脂或其他组分。

[0825] 当选择用于消化酶的适当脂质包衣时,可考虑包括机械强度、熔点和疏水性的性质。熔点较低或极性、亲水性较高的脂质通常不适于包封,因为它们形成在加速贮存稳定性条件下结块的产物。例如使用氢化大豆油、氢化蓖麻蜡和棕榈蜡制备的酶制剂全部显示良好的倾倒性且不发生结块。

[0826] 蜡可以是石蜡;石油蜡;矿物蜡例如地蜡、白地蜡或褐煤蜡;植物蜡,例如棕榈蜡、杨梅蜡或亚麻蜡;动物蜡,例如鲸蜡;或虫蜡,例如蜂蜡。

[0827] 另外,蜡材料可以是具有12到31个碳原子的脂肪酸和具有12到31个碳原子的脂肪醇的酯、具有24到62的碳原子含量的酯或其混合物。实例包括棕榈酸蜂花酯、鲸蜡醇棕榈酸酯、蜡酸蜂花酯、鲸蜡醇肉豆蔻酸酯、棕榈酸蜡酯、蜡酸蜡酯、蜂花酸蜂花酯、棕榈酸十八烷基酯、肉豆蔻酸十八烷基酯和月桂酸月桂酯。

[0828] 在另外的实施方案中,本文提供了用于控制暴露于溶剂时胰酶/消化酶从经包封的复合物中释放的速率的方法。所述方法包括用一定量的可乳化脂质包覆酶以形成经包封的胰酶物质复合物,其中随着基于经包封的复合物总重量的可乳化脂质的量增加,所述酶从经包封的复合物中释放的速率降低。或者,随着基于经包封的复合物总重量的可乳化脂质的量降低,所述胰酶从经包封的复合物中释放的速率增加。用于该实施方案的可乳化脂质可基本由一种或多种甘油单酯组成。

[0829] 脂质于其中乳化的溶剂可以是水性溶剂。所述水性溶剂与存在于可乳化脂质中的亲水基团相互作用并破坏包衣的连续性,导致水性溶剂和包衣中的脂质之间形成乳液,从而使生物活性物质从复合物中释放。

[0830] 下文提供了使用经包封的胰酶或消化酶核心用于治疗神经病症或障碍以实现特定目的的方法。本文提供了用于具有时间-释放药物特征且利用脂质包封获得稳定性的供人服用的药物的脂质包封的方法。下文描述了用于制备包含可乳化脂质包衣和消化酶的经包封的酶制剂的方法,该经包封的酶制剂适于沿着胃肠道而时间-特异性和/或位点-特异

性地靶向释放。

[0831] 本发明实施方案的一些方面和实施方案基于令人惊讶和意外的发现,即含有可乳化脂质包衣和消化酶的某些药剂的制剂可具有新颖的增强的活性和沿着胃肠道的各个部分的出人意料的有利释放和溶解分布及吸收动力学参数。这些特征可用于配制特定的生物活性酶,以使其沿着胃肠道而位点特异性地靶向释放。

[0832] 在一些情况下,受试者是否需要用有效量的消化酶治疗的确定可基于受试者具有酶缺陷的确定。在其他情况下,受试者是否需要用有效量的消化酶治疗的确定可基于受试者具有直接或在胃肠道的末端作为粪便胰凝乳蛋白酶的衡量指标的,如在胃肠道中测量的、异常的胰凝乳蛋白酶水平。在其他情况下,受试者是否需要用有效量的消化酶治疗的确定可基于受试者具有异常的粪pH水平的确定。在其他情况下,受试者是否需要用有效量的消化酶治疗的确定可基于受试者具有异常的FCT和粪pH水平的确定。

[0833] 也可测量作为蛋白酶消化的分解产物的氨基酸的水平以确定是否有必要进行酶替代。低水平的蛋白酶和不存在蛋白酶将导致氨基酸缺乏,且在体内的氨基酸库也将被改变,并且可通过血液中氨基酸的测定来确定需要酶来分解蛋白质的后续决定。

[0834] 由于酶如蛋白酶或以不充分的量被分泌,或以正常的量被分泌然后在小肠中通过不适当的环境被降解,因此酶替代可能是必要的,或者如果酶如蛋白酶以有缺陷的或失活的形式被分泌,则将完全有必要进行外源性酶替代。

[0835] 此外,在缺乏蛋白质分解的情况下,粪pH将会低或异常低,且可能意味着需要进行蛋白酶替代。因此,异常的血液或粪pH可指示需要酶替代。

[0836] 此外,在营养物摄取和营养物消化的检查中,也可能需要用于酶替代和/或异常的维生素摄入的信号,如维生素K可潜在地指示孤独症或孤独症症状的形成或其他共病病症。

[0837] 在一个方面,本文公开的方法包括使用本文公开的酶制剂来治疗患有孤独症且也具有酶缺陷的受试者及其他受试者。所述酶缺陷可通过用于确定或诊断酶缺陷的任何方法确定。在一个方面,所述确定或诊断可通过评估包括饮食习性、自我强制的饮食限制和饮食障碍和/或胃肠紊乱在内的症状来进行。在其他方面,所述确定可基于生化试验以检测例如在胃肠道中分泌、排泄或存在的酶的水平或活性来进行,和/或通过测定基因中突变的存在或编码一种或多种消化酶的基因的异常表达来进行。酶缺陷也可通过例如检测编码调节或以其他方式影响一种或多种消化酶的表达或活性的产物的基因的突变或异常表达来确定。

[0838] 在另一个方面,行为症状和症状改善的确定可通过施用酶特别是蛋白酶以改善行为的方面来检查。这些行为包括但不限于:易怒、激动、攻击性、哭喊;嗜睡、社交退缩;社交孤立、包括神经刺激(孤独症实体病变)的刻板的行为和强迫性行为多动、不顺从;不恰当的言语。此外,该行为可涵盖缺乏表达性和接受性的语言、有限的词汇量、缺乏或低水平的执行功能,以及受限的和重复的动作,以及其他在孤独症以及其他神经病症中表现的本体感受问题。

[0839] 在一些方面中,待治疗的受试者可具有孤独症的症状或其他共病的神经或行为表现,或具有基于遗传性的共病。此外,对需要进行酶替代的评估也可确定采用本文所述的酶递送系统进行治疗的需要。在某些方面中,用本文描述的酶递送系统来治疗基于临床症状而不是共病(例如遗传性共病)而确认为患有孤独症的受试者。然而,也可用本文公开的酶递送系统来治疗基于临床症状和共病而确认为患有孤独症的受试者,其也另外测试使用胃

肠病原体的另一指示的异常低的FCT水平或阳性和/或低的消化酶活性或表达。

[0840] 由于某些酶的降解使得测试变得困难,因此基于症状学进行酶替代的需要具有实用性。直接的标志物如粪便胰凝乳蛋白酶的衡量指标,以及次要的或替代的标志物,如采用低循环氨基酸所看到的,可用于例如确定是否需要本文所述的酶制剂。

[0841] 在一个方面,可使用粪便胰凝乳蛋白酶水平检测来进行酶缺陷的确定。例如PCR或其他扩增、SNP检测、测序和/或DNA梳的方法可用于检测突变的存在或干扰编码消化酶的一种或多种基因的表达的短RNA序列的存在。例如,突变可存在于编码消化酶的基因中,其降低或消除酶活性。作为另一个实例,突变可以是MET基因中的突变,所述MET基因是编码多效性MET受体酪氨酸激酶的基因,参见Campbell等,PNAS 103 (46),16834-39 (2006)。这些突变例如可包括MET启动子变异体rs1858830C等位基因,和/或MET信号途径(例如SERPINE 1基因的单体型)或rs344781PLAUR启动子变异体T等位基因中的突变。

[0842] 本文公开的酶制剂适合用于将消化酶递送给患有孤独症、孤独性谱群疾病、ADD、ADHD及需要酶治疗的其他神经疾病或病症的受试者。其他神经或行为病症的共病症状也可适于采用本文描述的所述酶制剂进行治疗。

[0843] Fallon描述了用于治疗受试者和其他受试者的某些方法和酶组合物,例如美国专利No.7,138,123、6,660,831、6,632,429、6,534,063,其以引用方式并入本文,如同以全文公开于此一样。

[0844] 在本文所描述的实验中,发现若干因素提供意外的提高/增强的功效和性能。例如,发现包含大豆油的某些包封酶制剂显示某些令人惊讶的特征,所述特征导致位点-特异性的活性、释放/溶解分布的改善以及易于制备、包装和贮存。不束缚于具体操作原理,本领域技术人员应理解,本文还包括也能产生这些有利参数的样品制备和/或配制的其他方法。

[0845] 如本文所述的酶的包封并没有通过定义预料到本发明所显示的特性。例如,该产品在标准和非标准条件下经36个月的稳定性并没有被包封过程的已知物质所消除。如按照本文所述的比例配制的酶的性质并没有预料到结合的酶-包封材料复合物的保护性特性。

[0846] 所述药物组合物中消化酶的浓度将取决于酶的降解、失活和排泄速率、酶的物理化学特性、给药时间表、剂型和给药量以及本领域技术人员已知的其他因素。

[0847] 所述药物组合物可施用一次,或者可分成多个较小的剂量以一定的时间间隔施用。应当理解,治疗的精确剂量和持续时间是损伤的函数,并且可使用已知的测试协议或通过从体内或体外测试数据的外推来进行实验确定。应当进一步理解的是,对于任何特定的受试者,具体的剂量方案应根据受试者的需要和施用或监督组合物给药者的专业判断随时间而调整,并且本文所提出的浓度范围仅为示例性的,并不旨在限制所要求保护的组合物的范围或实施。在一些实施方案中,所述组合物以适于单次给药或多剂量给药的精确剂量的单位剂量形式提供。

[0848] 应与食物一起进行给药以有助于营养物的吸收并促进分解。本发明预期了酶随时间的释放,并且这可被扩展至时间释放制剂,由此,可从酶的施用获得一天一次或其他长的作用效果。

[0849] 所述组合物可单独施用或更典型地结合常规的药物载体、赋形剂等施用。本文中使用术语“赋形剂”来描述除了如本文所述的和本领域已知的组合物中使用的化合物(酶)之外的任何成分。脂质包封为一个优选的实施方案,但其他的载体和赋形剂也可用于递送

酶制剂。

[0850] 制备这类剂型的方法是已知的,或将对于本领域技术人员是显而易见的;例如,参见Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版(Lippincott Williams&Wilkins.2005)。

[0851] 合适的剂量将取决于受试者(物种、年龄、体重、健康等)、病况的严重度、制剂的类型和本领域普通技术人员已知的其他因素。应当注意的是,浓度和剂量值可随病况的严重度、受试者的体重、所食用的食物的量和种类以及由给药医师确定的其他因素而变化。应当进一步理解的是,对于任何特定的受试者,具体的剂量方案应根据受试者的需要和施用或监督组合物给药者的专业判断随时间进行调整。

[0852] 在一个实施方案中,一天1次或多次,例如一天1、2、3、4、5、6、7、8、9或10次,优选伴随食物施用组合物。特别的剂型或时间释放应用可不伴随食物施用。在另一个实施方案中,可一天3次伴随或不伴随食物或伴随每顿丰盛的饭餐口服施用组合物。该组合物可为片剂、胶囊、颗粒、撒布剂的形式,并具有便于递送到受试者的存在的味道掩蔽剂。该组合物可包装在单位剂量包装中且药物保持稳定超过30个月。

[0853] 实验1检查了与接受安慰剂的受试者相比,在施用本文所述的制剂1的受试者中观察到的变化。制剂1为呈颗粒的胰液素大豆脂质-具有不少于156USP单位/mg的蛋白酶活性的经包封的药物产品。制剂1的单个剂量在约900mg的小袋或囊中提供。年龄为3-8岁的被诊断患有孤独症的受试者施用制剂1的组合物或安慰剂。尽管女性通常已知患有更严重病情的孤独症,但本发明人的一个令人惊奇的发现为发现在采用本文所述的组合物治疗后,女孩比男孩改善得更多。男孩也被鉴定为表现出在孤独症的一种或多种症状上的改善。此外,当采用本文所述的组合物治疗时,患有较严重病情的孤独症的受试者作为整体与患有不太严重病情的孤独症的受试者相比,具有更大的改善。本文提供了治疗孤独症儿童的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用本文所述的组合物。在一个实施方案中,将要采用这类方法治疗的受试者患有孤独症。在另一个实施方案中,待治疗的受试者为女性。在又一个实施方案中,待治疗的受试者为男性。受试者可施用单一剂量或多个剂量的组合物。在另一个实施方案中,采用这类方法治疗的受试者与采用安慰剂治疗的受试者相比,表现出在孤独症上至少约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%的改善。

[0854] 异常行为清单(ABC)量表的因素(分量表)如下:(I)易怒、激动、哭喊;(II)嗜睡、社交退缩;(III)刻板的行为;(IV)多动、不顺从;及(V)不恰当的言语。

[0855] 在粪便的6.0单位/克(新鲜的)或9.0(冷冻的)或更大的终点FCT水平下,采用本文所述的组合物治疗后所观察到的另外的改善包括体重、ABC刻板的行为、ABC多动、ABC易怒、ABC嗜睡/社交退缩。

[0856] 在粪便的6.0单位/克(新鲜的)或9.0(冷冻的)或更大的终点FCT水平且距离基线为FCT 3.5或更大时,本发明人确定在所有4个ABC量表—易怒、多动、嗜睡/社交退缩和刻板的行为—上存在统计上显著的改善。

[0857] 本发明人已发现,采用本文所述的组合物治疗的受试者在ABC易怒量表上表现出与采用阿立哌唑(**Abilify®**)治疗相比整体上更好的改善。在一般情况下,经历FCT增加的

女性具有在四个ABC量表上观察到的改善:ABC刻板的行为、ABC多动、ABC易怒、ABC嗜睡/社交退缩。

[0858] 本文提供了改善受试者的ABC量表的所有四个分量表的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用本文所述的组合物。在一个实施方案中,将要采用这类方法治疗的受试者患有孤独症。在另一个实施方案中,待治疗的受试者为女性。在又一个实施方案中,待治疗的受试者为男性。在另一个实施方案中,与采用安慰剂治疗的受试者相比,采用这类方法治疗的受试者表现出在ABC量表的所有四个分量表上至少约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%的改善。

[0859] 在一个实施方案中,采用本文所述的组合物治疗的受试者表现出根据ABC量表的在易怒和/或激动上的改善。本文提供了治疗受试者的易怒和/或激动的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用本文所述的组合物。受试者可施用单一剂量或多个剂量的组合物。在另一个实施方案中,与采用安慰剂治疗的受试者相比,采用这类方法治疗的受试者表现出在易怒和/或激动上至少约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%的改善。

[0860] 在另一个实施方案中,采用本文所述的组合物治疗的受试者表现出基于ABC量表的在社交退缩和/或嗜睡上的显著改善。本文提供了改善受试者的社交退缩和/或嗜睡的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用本文所述的组合物。受试者可施用单一剂量或多个剂量的组合物。在另一个实施方案中,与采用安慰剂治疗的受试者相比,采用这类方法治疗的受试者表现出在社交退缩和/或嗜睡上至少约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%的改善。

[0861] 在一个实施方案中,采用本文所述的组合物治疗的受试者表现出基于ABC量表的在多动上的显著改善。本文提供了减少受试者的多动的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用本文所述的组合物。受试者可施用单一剂量或多个剂量的组合物。在另一个实施方案中,与采用安慰剂治疗的受试者相比,采用这类方法治疗的受试者表现出在多动上至少约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%的改善(即减少)。

[0862] 本文提供了改善受试者的刻板的行为的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用本文所述的组合物。在一个实施方案中,将要采用这类方法治疗的受试者患有孤独症。受试者可施用单一剂量或多个剂量的组合物。在另一个实施方案中,与采用安慰剂治疗的受试者相比,采用这类方法治疗的受试者表现出在刻板的行为上至少约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%的改善。

[0863] 本发明人确定采用本发明的方法治疗后的所有得到改善的行为测量值确实与改善的FCT水平相关。

[0864] 本文提供了改善受试者的一种或多种行为的方法,该方法包括向有此需要的受试

者施用本文所述的组合物。在一个实施方案中,将要采用这类方法治疗的受试者患有孤独症。受试者可施用单一剂量或多个剂量的组合物。在另一个实施方案中,与采用安慰剂治疗的受试者相比,采用这类方法治疗的受试者表现出在一个或多个行为上至少约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%的改善。

[0865] 本文提供了改善受试者的不恰当的言语的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用本文所述的组合物。受试者可施用单一剂量或多个剂量的组合物。在另一个实施方案中,与采用安慰剂治疗的受试者相比,采用这类方法治疗的受试者表现出在不恰当的言语上至少约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%的改善(即减少)。

[0866] 在又一个实施方案中,采用本文所述的组合物治疗的受试者表现出在全部5个分量表上的改善,这5个分量表包括如上所述的三个分量表以及刻板和不适当的言语。

[0867] 本文提供了改善受试者的ABC量表的一个、两个、三个、四个或五个分量表的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用本文所述的组合物。受试者可施用单一剂量或多个剂量的组合物。在另一个实施方案中,与采用安慰剂治疗的受试者相比,采用这类方法治疗的受试者表现出ABC量表的一个、两个、三个、四个或五个分量表的至少约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%的改善。

[0868] 在一个实施方案中,嗜睡和多动量表均减少,而通常它们为交互量表—即嗜睡的改善也导致多动的增强,反之亦然。

[0869] 本文提供了改善受试者的嗜睡和多动的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用本文所述的组合物。受试者可施用单一剂量或多个剂量的组合物。在另一个实施方案中,与采用安慰剂治疗的受试者相比,采用这类方法治疗的受试者表现出在嗜睡和多动上至少约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%的改善。

[0870] 本发明的方法对于具有轻微和/或中等的嗜睡、多动、社交退缩和易怒水平的受试者是有效的。

[0871] 本发明的方法对于具有增加的嗜睡、多动、社交退缩和易怒水平的受试者甚至更加有效。

[0872] 在某些实施方案中,本文所述的组合物类似于部分多巴胺激动剂起作用。

[0873] 在一个实施方案中,与用于孤独症的其他认可的药物相比,本文所述的组合物实现了该效果而没有镇静作用或神经症状(诸如眩晕、帕金森症、张力失调、静坐不能、多寐、疲劳、锥体外束障碍、震颤和流涎)的增加。在一个实施方案中,采用此类方法对受试者的治疗不产生镇静作用。在另一个实施方案中,用此类方法对受试者的治疗不导致一种或多种神经症状的增加,其中所述神经症状为眩晕、帕金森症、张力失调、静坐不能、多寐、疲劳、锥体外束障碍、震颤和流涎。

[0874] 在一个实施方案中,在采用本文所述的组合物治疗后,在没有体重增加的情况下实现了受试者的一种或多种症状的改善。

[0875] 此外,可在没有符合FDA报告标准(大于5%的比率)的任何副作用的情况下实现/满足分量表的这些正向的变化。

[0876] 本文提供了治疗表现出以下ABC分量表中的一个或多个的受试者的方法:(I) 易怒、激动、哭泣;(II) 嗜睡、社交退缩;(III) 刻板的行为;(IV) 多动、不顺从;以及(V) 不恰当的言语,该方法包括向有此需要的受试者施用本文所述的组合物,其中治疗的副作用是不具有符合FDA报告标准(大于5%的比率)的任何副作用。

[0877] 在一些实施方案中,在分量表中出现的变化在第4周发生,并在此后继续改善。在年龄为3-8岁的受试者中,不存在年龄效应,换言之,该组合物在所有的年龄组中都是同样有效的。在用本文所述的组合物治疗的受试者中未观察到地域相关性。

[0878] 如通过表达性词汇测试(EVT)和皮博迪图片词汇测试所测量的,在接受性和表达性语言上都观察到了改善。

[0879] 表达性词汇测试(EVT)是表达性词汇和词检索的主观施行的常模参照性测试。针对38个标签项,检查者指着图片或身体的一部分并提出问题。在152个同义词项中,检查者呈现图片和在载体短语中的刺激词。受检者针对每个项用一个词的答案作出回应。所有的刺激图片都是全彩色的,且仔细地权衡了性别和种族代表性。基于以年龄和等级为基础的标准分数、百分位数、正态曲线当量(Normal Curve Equivalent,NCE)、9分评分制、年龄和级别当量、增长量表值(GSV)对结果进行评估。

[0880] 皮博迪图片词汇测试测量了受试者对标准美国英语的接受性(听力)词汇,并提供对他们的语言能力或学术性倾向的快速评价。检查者向每个人呈现一系列的图片。一页有4张图片并且每张都进行了编号。检查者陈述描述其中一张图片的词并且让受试者指出或说出该词所描述的图片的编号。还可根据受试者的年龄通过多个选择的挑选作出项回应。总分数可转换成百分等级、心理年龄或标准偏差IQ分数。

[0881] 本文提供了改善受试者的接受性和表达性语言的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用本文所述的组合物。受试者可施用单一剂量或多个剂量的组合物。在一个实施方案中,与采用安慰剂治疗的受试者相比,用此类方法治疗的受试者表现出在接受性和表达性语言上至少约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%的改善。

[0882] 具有失语症和其他潜在未知病因并呈现缺乏表达性语言的患有孤独症的受试者令人惊奇地显现出具有与年龄相适的语法结构和词汇的言语改善而无学习曲线。本文提供了改善语法结构和词汇的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用本文所述的组合物。受试者可施用单一剂量或多个剂量的组合物。在一个实施方案中,与采用安慰剂治疗的受试者相比,用此类方法治疗的受试者表现出在语法结构和词汇上至少约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%的改善。

[0883] 本文提供了改善受试者的总增长量表以及提高问题上限水平和降低错误率的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用本文所述的组合物。受试者可施用单一剂量或多个剂量的组合物。在一个实施方案中,与采用安慰剂治疗的受试者相比,用此类方法治疗的受试者表现出在总增长量表上至少约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约

35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%的改善。在另一个实施方案中,与采用安慰剂治疗的受试者相比,用此类方法治疗的受试者表现出至少约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%的改善的问题上限水平和错误率的下降。

[0884] 在康纳斯3-教师报告(3-TR)中还观察到了多动的变化,所述康纳斯3-教师报告是用于诊断以及调整针对注意力缺陷和注意力缺陷多动障碍的既定药物的黄金标准。康纳斯3-TR可根据常规方法进行实施并根据T-评分准则进行评分。评估的特性包括:焦躁不安或过度活跃的行为;兴奋和冲动;未能完成任务;注意力不集中和容易分心;脾气爆发;烦躁;干扰其他受试者;需要立即被满足和易于挫败;易于和频繁哭喊;以及快速而剧烈的情绪变化。在0-3范围内对每个特性进行评分,其中0=从不,很少;1=偶尔;2=经常,相当多;以及3=非常普遍,非常频繁。

[0885] 本文所述的组合物的施用导致多动的明显减少和康纳斯测试的总体指数的改善。

[0886] 本文提供了治疗受试者的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用本文所述的组合物,其中治疗减少了多动导致在注意力不集中、学习问题、执行功能、攻击性和同伴关系上的改善。受试者可施用单一剂量或多个剂量的组合物。在一个实施方案中,与采用安慰剂治疗的受试者相比,用此类方法治疗的受试者表现出在注意力不集中、学习问题、执行功能、攻击性和同伴关系上至少约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%的改善。

[0887] 可将广泛性发育障碍在DSM-IV-TR分类下分类为孤独性障碍、Asperger症、PDD-NOS(包括非典型孤独症)、Rett症和童年瓦解性障碍。在另一个实施方案中,治疗改善了根据常规评分的康纳斯DSM-IV量表的一个或多个特性。康纳斯ADHD/DSM-IV量表(CADS)由最有效地将患有注意力-缺陷/多动障碍的受试者与非临床受试者区分开来的CRS-R的项组成。DSM-IV™症状量表直接地对应于具有父母(CAD-P)、教师(CADS-T)和自我报告(CADS-A)形式的ADHD诊断的DSM-IV标准。在用本文所述的组合物治疗后,进行了针对ADHD的注意力不集中、多动冲动、品行障碍、对立违抗和总体印象量表的单独测量,观察到显示出改善的相同的结果。在一个实施方案中,与采用安慰剂治疗的受试者相比,用此类方法治疗的受试者表现出在根据常规评分的康纳斯DSM-IV量表的一个或多个特性上的至少约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%的改善。

[0888] 本文提供的组合物至少在孤独症受试者的群体中减少了腹泻的发生,且最有可能在所有受试者中减少了某些类型的肠胃紊乱的发生。本文提供了用于减少受试者的腹泻的发生的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用本文所述的组合物。在一个实施方案中,儿童患有孤独症。在另一个实施方案中,儿童不患有孤独症。在又一个实施方案中,与采用安慰剂治疗的受试者相比,本发明的组合物的施用减少了至少约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%的腹泻的发生。

[0889] 大多数患有孤独症的受试者普遍患有蛋白质吸收不良综合征,并因此营养不良。

本发明人已经确认在整个研究群体中平均15.5 (冷冻的) 的预治疗FCT水平表明受试者普遍患有蛋白质吸收不良综合征并因此营养不良。这包括研究中在12.6单位/克 (冷冻的) 的胰凝乳蛋白酶截止值以上的所有受试者。

[0890] 还观察到本文所述的组合物改善了受试者的饮食和体重。随着受试者接近胰凝乳蛋白酶的合理的正常水平,在均衡的食物消耗量、蛋白质摄入量、蔬菜摄入量、肉类摄入量、胆固醇、维生素K、钙上的提高、在血糖负荷上的改善以及在ABC易怒、社交退缩/嗜睡和多动上的改善越大。

[0891] 本文提供了使受试者的胰凝乳蛋白酶水平正常化的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用本文所述的组合物。在一个实施方案中,该治疗提高了均衡的食物消耗量、蛋白质摄入量、蔬菜摄入量、肉类摄入量、胆固醇、维生素K、钙、在血糖负荷上的改善。在另一个实施方案中,该治疗改善了ABC易怒、社交退缩/嗜睡和多动。

[0892] 在6.0单位/克 (新鲜的) 或9.0 (冷冻的) 或更大的粪便终点FCT水平下,本发明人确认:治疗后,许多矿物质和维生素得到了改善:基于植物的维生素A、类胡萝卜素 (α 和 β 胡萝卜素)、维生素K、维生素E、维生素C、硒、铜、食物叶酸、叶黄素、番茄红素、镁、食物的水分含量、钾、磷、钠、多不饱和脂肪酸、单不饱和脂肪酸、饱和脂肪、胆固醇、维生素E、维生素K,并伴随着可可碱的有益的下降。未观察到钙和铁 (两者都是正二价离子) 以及动物来源的维生素A的改善。

[0893] 大体上,观察到用本文所述的组合物治疗的受试者 (且该受试者具有40毫克或更高水平的每日铜摄入量且同时具有6.0单位/克 (新鲜的) 或9.0 (冷冻的) 或更大的粪便FCT水平) 具有在以下四个ABC量表上的改善:ABC刻板的行为、ABC多动、ABC易怒、ABC嗜睡/社交退缩。

[0894] 大体上,用本文所述的组合物治疗的受试者 (且该受试者具有2000微克或更高水平的每日番茄红素摄入量且同时具有500微克或更高水平的叶黄素每日摄入量) 在以下四个ABC量表上观察到改善:ABC刻板的行为、ABC多动、ABC易怒、ABC嗜睡/社交退缩。

[0895] 大体上,用本文所述的组合物治疗的受试者 (且该受试者具有40微克或更高水平的每日硒摄入量) 具有在以下四个ABC量表中每日摄入量的改善:ABC刻板的行为、ABC多动、ABC易怒、ABC嗜睡/社交退缩。

[0896] 大体上,用本文的组合物治疗后,伴随 α 胡萝卜素和同时 β 胡萝卜素的增加,在以下四个ABC量表上观察到改善:ABC刻板的行为、ABC多动、ABC易怒、ABC嗜睡/社交退缩 (数据未示出)。

[0897] 血糖指数 (GI) 是碳水化合物对血糖水平的影响的测量指标。在消化期间快速分解并迅速释放葡萄糖至血流中的碳水化合物具有高GI;分解较慢且更加逐渐地释放葡萄糖至血流中的碳水化合物具有低GI。较低的血糖指数提示较慢速率的消化和食物中碳水化合物的吸收,并且还可指示碳水化合物消化产物从肝脏和外周的更多的提取。在一些情况下,较低的血糖响应可等同于较低胰胰岛素需求,并可改善长期血液葡萄糖控制和血脂。胰胰岛素指数还可用于提供胰胰岛素对食物的响应的直接度量。

[0898] 食物的血糖指数被定义为在消化固定部分的碳水化合物 (通常50g) 后在两小时血液葡萄糖响应曲线下的面积 (AUC)。测试食物的AUC除以标准品的AUC (或者是葡萄糖或者是白面包,给出了两个不同的定义) 并乘以100。由从10个人类受试者中收集的数据计算平均

GI值。标准品和测试食物两者必须含有等量的可利用的碳水化合物。结果给出了每种测试食物的相对等级。

[0899] 常规方法使用葡萄糖作为参考食物,通过定义对其给出100的血糖指数值。这具有通用的和产生大约100的最大GI值的优势。白面包也可用作参考食物,给出了不同的一组GI值(如果白面包=100,则葡萄糖≈140)。

[0900] GI值可直观地解读为绝对标度的百分比并且通常解释如下:

[0901]

分类	GI 范围	实例
低 GI	55 或更低	大多数水果和蔬菜、豆类/干豆类、全谷类、坚果、果糖
中等 GI	56–69	全麦产品、巴斯马蒂香米、甘薯、蔗糖、烤土豆
高 GI	70 及以上	白面包、大多数白大米、玉米片、挤压的早餐谷类食品、葡萄糖、麦芽糖

[0902] 本发明人已经确认,大体上,在用本文的组合物治疗且具有低于55的血糖指数以及具有6.0单位/克(新鲜的)或9.0(冷冻的)或更高的粪便FCT水平的受试者中,治疗后观察到在以下四个ABC量表上的改善:ABC刻板的行为、ABC多动、ABC易怒、ABC嗜睡/社交退缩(数据未示出)。

[0903] 治疗后,在6.0单位/克(新鲜的)或9.0(冷冻的)或更高的粪便终点FCT水平下,具有卡路里摄入量、蛋白质摄入量、肉类、家禽肉、鱼肉、水果消耗量、蔬菜消耗量、豆类消耗量、碳水化合物消耗量的增加,并伴随着血糖指数的有益的下降。

[0904] 血糖指数的下降与如在ABC量表上测量的嗜睡的改善高度相关。

[0905] 在一个实施方案中,与用安慰剂治疗的受试者相比,用本文所述的组合物治疗的受试者的血糖指数下降至少约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%。此外,在另一个实施方案中,受试者经历了如在ABC量表上测量的嗜睡的减少。与用安慰剂治疗的受试者相比,该减少可为约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%。

[0906] 本文提供了改善孤独症儿童的一种或多种维生素和/或矿物质的摄取量的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用本文所述的组合物。在一个实施方案中,将要采用此类方法治疗的受试者患有孤独症。在另一个实施方案中,待治疗的受试者为女性。在又一个实施方案中,待治疗的受试者为男性。在另一个实施方案中,与用安慰剂治疗的受试者相比,基于植物的维生素A、类胡萝卜素(α 和 β 胡萝卜素)、维生素K、维生素E、维生素C、硒、铜、食物叶酸、叶黄素、番茄红素、镁、食物的水分含量、钾、磷、钠、多不饱和脂肪酸、单不饱和脂肪酸、饱和脂肪、胆固醇、维生素E、维生素K和可可碱中的一种或多种的摄取量改善至少约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%。

[0907] 在另一方面,本文提供了通过向儿童施用本文所述的组合物增加以下13种必需维生素和矿物质来改善孤独症儿童的饮食质量:维生素B6、B12、A(植物来源)、C、E、K,以及铜、铁、胆固醇、烟酸、核黄素、硫胺素和锌。在本发明人进行的研究中,这些维生素和矿物质的增加是统计上显著的(数据未示出)。

[0908] 胰凝乳蛋白酶生物标志物还可以是具有生理营养不良的受试者的良好指标。本文提供了监测受试者的生理营养不良的方法,该方法包括测量一种或多种体液或组织中的胰凝乳蛋白酶浓度,并将该水平与基线浓度或与一个或多个健康受试者的水平相比较。

[0909] 观察到,与年龄匹配的具有静坐生活方式或者积极的生活方式的受试者相比,在基线处的所有孤独症受试者具有较低的总卡路里摄入量。本文提供了提高孤独症受试者的卡路里摄入量的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用本文所述的组合物。在一个实施方案中,与用安慰剂治疗的受试者相比,用此类方法治疗的受试者表现出提高至少约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%的卡路里摄入量。

[0910] 本文所述的组合物可用于预防或减少在其肠道中具有异常菌群的受试者(诸如孤独症受试者)以及其他受试者群体(例如服用抗生素的受试者、患有克罗恩病的受试者以及患有由于损伤性炎症坏死或病变而导致的小肠和大肠病症的受试者)的骨折的数目。与用安慰剂治疗的受试者相比,骨折的数目的预防或减少量可为至少约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%。

[0911] 已经观察到孤独症和其他受试者中由于维生素K的缺乏和从血小板转运血清素的缺乏而导致提高的凝血障碍。本文提供了治疗受试者的凝血障碍的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用本文所述的组合物。在一个实施方案中,与用安慰剂治疗的受试者相比,凝血改善至少约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%。

[0912] 作为维生素K缺乏的衡量指标的血液中 γ 羧基化蛋白质的电位测量水平可为孤独症和其他营养不良缺陷的新型生物标志物。由于患有孤独症的受试者显示增加的维生素K摄入量,因此某些谷氨酸残基的羧基化可能对孤独症是至关重要的。本文提供了降低孤独症受试者的维生素K摄入量的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用本文所述的组合物。在一个实施方案中,与用安慰剂治疗的受试者相比,用此类方法治疗的受试者表现出降低至少约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%的维生素K摄入量。

[0913] 本文还提供了减少谷氨酸残基的羧基化的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用本文所述的组合物。在一个实施方案中,与用安慰剂治疗的受试者相比,用此类方法治疗的受试者表现出减少至少约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%的谷氨酸酯残基的羧基化。

[0914] 似乎患有孤独症的受试者具有总卡路里摄入量以及脂肪、蛋白质和碳水化合物的

卡路里摄入量的持续损耗。酶替代疗法逆转了蛋白质和脂肪卡路里摄入量的损耗。

[0915] 本文提供了逆转受试者的蛋白质损失和脂肪卡路里摄入量的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用本文所述的组合物。在一个实施方案中,与用安慰剂治疗的受试者相比,用此类方法治疗的受试者表现出减少至少约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%的蛋白质损耗。

[0916] 大体上,用本文所述的组合物治疗的经历了蛋白质消耗量增加的女性受试者具有在以下四个ABC量表上的改善:ABC刻板的行为、ABC多动、ABC易怒、ABC嗜睡/社交退缩。在一个实施方案中,本文提供了增加孤独症女性儿童的蛋白质消耗量的方法,该方法包括向有此需要的女性个体施用本文所述的组合物。在一个实施方案中,与用安慰剂治疗的女性个体相比,用此类方法治疗的女性个体表现出在四个ABC量表上至少约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%的改善。

[0917] 本发明人确认,当研究参与者达到在其粪便中大于6.0克(未冷冻的)或9.0单位/克(冷冻的)的FCT研究水平时,多不饱和脂肪酸的总消耗量在用本文所述的组合物治疗的受试者群体中得到改善。在一个实施方案中,本文提供了增加在有此需要的受试者的多不饱和脂肪酸的消耗量的方法,该方法包括向受试者施用本文所述的组合物。在一个实施方案中,与用安慰剂治疗的受试者相比,多不饱和脂肪酸的消耗量增加至少约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%。

[0918] 本发明人还确认,用本文所述的组合物治疗的受试者表现出似乎更有利的与ABC量表的易怒和多动的改善相关的蛋白质和脂肪的增加的消耗量。在一个实施方案中,本文提供了增加有此需要的受试者的多不饱和脂肪酸的消耗量的方法,该方法包括向受试者施用本文所述的组合物。在一个实施方案中,与用安慰剂治疗的受试者相比,蛋白质和脂肪的消耗量增加至少约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%。

[0919] 似乎亚洲人对ABC、卡路里、基本上全部的一切具有更大程度的改善。本文提供了治疗亚洲受试者以便改善ABC量表的一个或多个分量表,提高卡路里摄入量,预防或减少在其肠道中具有异常菌群的受试者(诸如孤独症受试者)和其他受试者群体(诸如服用抗生素的受试者、患有克罗恩病的受试者以及患有由于损伤性炎症坏死或疾病而导致的小肠和大肠病症的受试者)的骨折的数目,改善饮食和体重,改善一个或多个康纳斯DSM-IV特性,或本文所述的任何其他状况/特性的方法,所述方法包括向有此需要的亚洲受试者施用本文所述的组合物。

[0920] 由于女孩倾向于患有更严重病情的孤独症,因而她们对酶替代疗法具有更好的响应。本文提供了治疗女性个体的孤独症的方法,该方法包括向有此需要的女性个体施用本文所述的组合物。在一个实施方案中,与用安慰剂治疗的女性个体相比,用此类方法治疗的女性个体表现出在孤独症的一种或多种症状上至少约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约

80%、约85%、约90%、约95%或约100%的减少。

[0921] 在一个实施方案中,可存在孤独症受试者蛋白质卡路里营养不良的状况。孤独症群体的蛋白质能量营养不良的形式是由于不能消化蛋白质而导致的自我限制进而选择不恰当的均衡饮食所引起的。可作为孤独症的部分标志(这将通过ABC测试或其他标志经另外的确认而得到证实)的孤独症群体的营养不良的指标包括,例如,以下的一项或多项:人体测量(例如:年龄别身高(例如慢性营养不良、生长迟缓等)、年龄别体重(例如蛋白质能量营养不良)、身高别体重(例如急性营养不良、消瘦等)、中上臂围、半臂距或臂距、膝高、坐高、皮褶厚度、头围、水肿和身体质量指数);必需维生素和矿物质(除维生素K)的缺乏;微量营养素;生物化学检测(例如白蛋白、前白蛋白和/或胆固醇);监测口服摄入量;其他酶的缺陷,诸如弹性蛋白酶和胰蛋白酶以及其他酶。

[0922] 接受酶替代疗法的患有孤独症的受试者由于12周的酶替代疗法而具有全谷类的统计上的显著减少以及总碳水化合物摄入量的大约20%的下降。本文提供了减少孤独症儿童的全谷类和/或碳水化合物摄入量的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用本文所述的组合物。在一个实施方案中,与用安慰剂治疗的受试者相比,用此类方法治疗的受试者表现出在孤独症的一种或多种症状上至少约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%的减少。

[0923] 在一个实施方案中,由于已经新确认了许多孤独症受试者避免食用蛋白质,因而本文所述的组合物可用于治疗孤独症受试者。采用酶替代疗法使总蛋白质摄入量加倍并且在12周期间与未采用酶治疗的受试者相比,脂肪消耗量增加约15%。本文提供了增加受试者的蛋白质摄入量的方法,该方法包括向有此需要的受试者施用本文所述的组合物。在一个实施方案中,与用安慰剂治疗的受试者相比,用此类方法治疗的受试者表现出在孤独症的一个或多个症状上至少约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%的减少。

[0924] 在一个实施方案中,具有变态反应史并用酶替代疗法治疗的受试者与未患变态反应并用酶替代疗法治疗的孤独症受试者相比具有纤维、卡路里、脂肪、蛋白质和碳水化合物的更大的摄入量。本文所述的方法可根据需要基于待治疗的受试者是否患有变态反应而进行修改。

[0925] 在给予酶替代疗法的孤独症受试者中,增加的卡路里摄入量由于其饮食质量的总体改善而未导致体重的异常增加。其饮食质量的提高在13种必需维生素和矿物质(为维生素B6、B12、A、C、E和K,以及铜、铁、胆固醇、烟酸、核黄素、硫胺素和锌)中具有统计上显著的变化。因此,在一个实施方案中,用本文所述的任何方法治疗的受试者表现出卡路里摄入量的提高而不引起体重异常增加或肥胖。

[0926] 本文所述的组合物可与一种或多种另外的药剂一起施用。例如,在一个非限制性的实施方案中,本文提供了治疗受试者的孤独症的方法,该方法包括将本文所述的组合物与谷氨酸增强治疗剂一起施用于有此需要的受试者。

[0927] 本文提供了治疗受试者的孤独症的方法,该方法包括:向有此需要的受试者施用含有与可为孤独症的新治疗的谷氨酸增强治疗剂相结合的维生素K的组合物。治疗可进一

步包括本文所述的酶组合物。

[0928] 将要采用本文所述的方法治疗的受试者包括年龄在约1岁至约25岁之间的受试者。在一些实施方案中,受试者为从约5岁至约20岁的年龄,从约2岁至约10岁的年龄,从约3岁至约8岁的年龄,从约10岁至约15岁的年龄,从约10岁至约20岁的年龄或其之间的任何范围。

[0929] 本文提供了用于监控粪便胰凝乳蛋白酶水平以选择本文的组合物的剂量从而用于治疗患有孤独症的受试者的方法。粪便胰凝乳蛋白酶的浓度可使用任何常规试验进行测量。在一个实施方案中,该方法包括测量从孤独症儿童获取的样品中的胰凝乳蛋白酶的浓度,将该浓度与一个或多个对照值相比较,以及确定是否需要另外的治疗。在一个实施方案中,对照浓度可为已知未患孤独症的受试者的浓度。在另一个实施方案中,对照浓度可为已知患有孤独症的受试者的浓度。

[0930] 粪便胰凝乳蛋白酶水平可用于滴定剂量以便通过评估粪便胰凝乳蛋白酶的值和在受试者中确定的浓度相对于一个或多个对照值的 δ (即基线与终止点之间的差值)使给药适于达到最佳的受试者响应。

[0931] 可基于一个或多个下列因素来调整给药:体重、基线胰凝乳蛋白酶水平、即时胰凝乳蛋白酶水平、时间平均胰凝乳蛋白酶水平、胰凝乳蛋白酶水平的变化、每单位时间胰凝乳蛋白酶水平的变化、每单位时间胰凝乳蛋白酶水平的变化速率(二阶导数)、目前的累计剂量、在给定时间段内的时间平均剂量、相对于胰凝乳蛋白酶水平变化速率的剂量变化速率、剂量变化速率对胰凝乳蛋白酶水平的变化速率的导数。

[0932] 粪便胰凝乳蛋白酶水平可每小时、每日、每周、每两周、每月、每两个月或每年进行确定。

[0933] 也可测量粪中分泌的可能为等效的或甚至更低效的标志物的其他酶,以便评估受试者的状态并确定治疗的最佳疗程。

[0934] 本发明人已确认:孤独症诊断越严重,发现基线粪便胰凝乳蛋白酶水平越低。

[0935] 而且,基线粪便胰凝乳蛋白酶水平越低,用本文所述的组合物治疗后观察到的粪便胰凝乳蛋白酶水平的改善越大以及疾病的相应改善越大(数据未示出)。

[0936] 在一个实施方案中,粪便中6.0单位/克(新鲜的)或9.0(冷冻的)或更高的终点FCT水平并伴随相对于基线确定的3.5或更大的FCT,表明正在治疗的受试者的改善。

[0937] 在一个实施方案中,多动和ADHD的其他症状的水平可通过康纳斯-3测试进行确定。

[0938] 在又一个实施方案中,用于多动的康纳斯-3分量表可与在ABC中的那些进行比较。

[0939] 在又一个实施方案中,由于多动是在孤独症中发现的共病症状,因此可利用康纳斯量表来确定是否患有ADHD和孤独症的受试者已经发生了行为的变化。

[0940] 在另一个实施方案中,可利用康纳斯-3测量的患有孤独症的受试者的特性为:焦躁不安或过度活跃的行为;多动;兴奋和冲动;未能完成任务;注意力不集中和容易分心;脾气爆发;烦躁;干扰其他受试者;需要被立即满足和易于挫败;易于和频繁哭喊;以及快速而剧烈的情绪变化。在0-3范围内对每个特性进行评分,其中0=从不,很少;1=偶尔;2=经常,相当多;以及3=非常普遍,非常频繁。

[0941] 在一个实施方案中,如通过使用区组食物筛查工具所测量的碳水化合物摄入量的

变化与康纳斯测试的多动变化的比较表明,在12周的疗程内,相对于施用安慰剂的受试者,施用本文所述的组合物的受试者在碳水化合物摄入量变化的所有水平上,其康纳斯分数均得到改善。

[0942] 在又一个实施方案中,施用酶组合物的受试者多动上的改善的变化可由碳水化合物消化的改善所引起。

[0943] 在又一个实施方案中,施用酶制剂的受试者多动上的改善的变化可由如由碳水化合物的蛋白质成分的改善所证明的蛋白质消化的改善所引起。

[0944] 在又一个实施方案中,所述酶制剂包含蛋白酶、淀粉酶和脂肪酶,因此,施用该酶组合物的受试者相对于未施用该酶组合物的受试者表现出改善。

[0945] 在一个实施方案中,如通过使用区组食物筛查工具所测量的碳水化合物摄入量的变化与康纳斯测试的注意力不集中的变化的比较表明,在12周的疗程内,相对于施用安慰剂的受试者,施用本文所述的组合物的受试者在碳水化合物摄入量变化的所有水平上,其康纳斯分数均得到改善。

[0946] 在又一个实施方案中,施用酶制剂的受试者在注意力不集中上的改善的变化可由碳水化合物消化的改善所引起。

[0947] 在又一个实施方案中,施用酶制剂的受试者在注意力不集中上的改善的变化可由如由碳水化合物的蛋白质成分的改善所证明的蛋白质消化的改善所引起。

[0948] 在又一个实施方案中,所述酶制剂包含蛋白酶、淀粉酶和脂肪酶,因此施用该酶的受试者相对于未施用该酶的受试者表现出改善。

[0949] 在又一个实施方案中,在未施用该酶的受试者中,随着其碳水化合物摄入量的增多而观察到注意力不集中的下降。在施用安慰剂的受试者中,注意力不集中随着碳水化合物摄入量的增加而增强。

[0950] 在又一个实施方案中,未伴随酶替代的碳水化合物摄入量的增多最可能由于不能消化碳水化合物中的蛋白质(麦醇溶蛋白(gliadin))而使注意力不集中恶化。

[0951] 在又一个实施方案中,随着碳水化合物消耗量的增加,在施用制剂1的受试者中观察到注意力不集中的减少,而在未施用药物(例如制剂1的组合物)的受试者中观察到注意力不集中的增加。

[0952] 在又一个实施方案中,未伴随酶替代的碳水化合物摄入量的增加最可能由于不能消化碳水化合物中的蛋白质(麦醇溶蛋白)而使注意力不集中恶化。

[0953] 在又一个实施方案中,施用本文所述的组合物后,PPVT和EVT测试均受到蛋白质摄入的数量的影响。PPVT和EVT增长分数变化是在根据儿童年龄调整的接受性和表达性语言上的总体变化量的衡量指标。

[0954] 在一个实施方案中,EVT和PPVT两者的增长分数增加,表明了施用酶制剂的受试者的改善。

[0955] 在又一个实施方案中,在12周结束时,施用本文所述的组合物的受试者的PPVT和EVT两者的增长分数的测量值仍显著优于施用安慰剂的受试者。

[0956] 在又一个实施方案中,在EVT和PPVT两者中,随着第12周受试者每日消化的蛋白质的量增加,施用安慰剂的受试者表现出其分数的恶化。

[0957] 在又一个实施方案中,随着第12周每日消化的蛋白质的量增加,在施用本文所述

的组合物的受试者中观察到PPVT分数的改善。

[0958] 在又一个实施方案中,EVT分数保持不变表明在第12周在每日蛋白质摄入量的所有水平上的大的改善。

[0959] 在又一个实施方案中,即时的结果代表高蛋白酶制剂的施用,其中可表明在第12周在PPVT和EVT两者的增长分数上的显著改善。

[0960] 根据本文所述的或本领域常规接受的任何测试对任一症状或结果的改善进行测量。例如,与用安慰剂(placebo)治疗的受试者相比,可改善至少约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%。在另一个实施例,与用安慰剂(placebo)治疗的受试者相比,可改善至少约2倍、约3倍、约5倍、约10倍、约15倍、约20倍、约25倍、约30倍、约35倍、约40倍、约45倍、约50倍、约55倍、约60倍、约65倍、约70倍、约75倍、约80倍、约85倍、约90倍、约95倍或约100倍。

[0961] 实施例

[0962] 以下实验描述了根据本发明的示例性程序。应理解,这些实验和相应结果仅以说明性的形式加以阐述,且其中的任何内容不应视为对本发明总体范围的限制。通过举例,这些研究证明通过本发明的示例性的经包封的酶制剂实现的一些出人意料的改善。

[0963] 实施例1:示例性的经包封的消化酶制剂的提高了的流动性和可倾倒性

[0964] 使用本发明的示例性方法和制剂之前,对未加工的粗酶制剂(Scientific Protein Laboratories (SPL) of Wanakee,WI)的检验显示其在颗粒大小和20不规则形态方面包含明显的变异性,如在这些颗粒的电子显微照片上所显示的(数据未示出)。也可见一些晶体盐颗粒。粗酶无法倾倒,因为其结块且由于不平坦的表面和锯齿状边缘而难以测量。不经过进一步加工,粗制剂也不适合于脂质包封,因为粗产品同时包含对于适当包封而言太大和太小的颗粒。筛分的酶(尽管大小更均匀)继续显示不平坦的表面以及倾倒时结块。

[0965] 过筛且用脂质包覆原料后可产生包衣的酶制剂(数据未示出)。该实施例中,颗粒的形态明显改善,具有更圆润的表面。这形成具有良好流动性和感官特性的非粉末状产物。

[0966] 由于表面的圆化,酶的形态在目前得到极大的改善,这形成较少粉末性的、不雾化且具有良好流动性和改善的感官特性的产物。

[0967] 确定粗酶制剂中颗粒的大小分布。通常,大颗粒(>40目)和极小颗粒(<140目)不适于适当包封。为了增加经包封的胰酶制剂的流动性,使粗酶颗粒过筛,以仅包括大小为40-140目,或约106到425微米的颗粒。

[0968] 实施例2:示例性的经包封的消化酶制剂的稳定性:温度储存

[0969] 在另一示例性实施方案中,多种类型和重量百分比的脂质用于包覆过筛的酶核心。当选择用于胰酶的适当脂质包衣时,考虑了包括机械强度、熔点和疏水性的性质。以下检验了脂质包衣的多个实例,且在25℃和40℃下检查其物理外观。因此,评估具有多种物理性质如机械强度、熔点和疏水性的脂质对胰酶的包覆。在该实施例中,发现包衣的熔点降低或亲水性增加不适合于包封,因为它们导致在加速储存稳定性条件下将会结块的产物。使用氢化大豆油、氢化蓖麻蜡和棕榈蜡制备的经过筛和包封的酶制剂全部显示良好的倾倒性且不发生结块。

[0970] 氢化甘油单酯和大豆油/甘油单酯混合物在较高温度下均显示结块。因此很明显,

熔点较低或亲水性较高的包衣不适于包封,因为它们导致在延期储存条件下将会结块的产物,如我们在40摄氏度下的加速储存条件测试所证实的。

[0971] 氢化甘油单酯和甘油单酯混合物在较高温度下均显示结块。因此很明显,降低包衣的熔点或提高其亲水性并不适于包封,因为它们导致在延期储存条件下将会结块的产物,如我们在40摄氏度下的加速储存条件测试所证实的。

[0972] 实施例3:适合胰酶的示例性的经包封的消化酶制剂:作为稳定性的函数测定的酶活性

[0973] 在进一步的实施方案中,按照以下方法测定酶稳定性:对于加速试验,使用标准ICH指南:将经包衣的制剂置于储存在40℃和75%相对湿度的湿度控制箱中的塑料容器中。通过研磨经包衣的酶制剂、分散在适当的缓冲液中并检测脂肪酶活性来测定酶活性。

[0974] 大豆油80%似乎赋予所有脂质最高的稳定性,意外地,储存在加盖容器中的酶制剂的效果高于储存在未加盖容器中的酶制剂。储存在40℃的敞开盘中的酶制剂的75%相对湿度稳定性测试在经包衣和未经包衣的制剂之间未显示显著的稳定性差异。

[0975] 实施例4:适合胰酶的示例性的经包封的消化酶制剂:经多种大豆油包封的胰酶的酶活性和释放速率

[0976] 在进一步的实施方案中,按照如下所述方法制备包封物。使粗酶原料过筛以获得小于40目但大于140目的颗粒,从而去除细粒,并获得更适于肠溶包衣的更加均匀的混合物。

[0977] 制备了以下制剂:(1)按重量计70%的活性酶,具有标准的稳定的大豆油包衣;(2)按重量计80%的活性酶,具有标准的稳定的大豆油包衣;和(3)按重量计90%的活性酶,具有标准的稳定的大豆油包衣。

[0978] 通过研磨包封物、将磨碎的材料分散在适当的缓冲液中并检测脂肪酶活性来测定各个经包封的酶制剂的活性。

[0979] 如图1所示,在包覆后的包衣制剂中的酶活性没有显示任何明显的活性损失(从110降低到100%,相对于粗酶原料规定的酶活性标准化)。

[0980] 通过将各包封物悬浮在pH 6.0的缓冲液的溶解装置中30、60和90分钟(100rpm,按照USP指南)来测定酶释放。如图2所示,所有的包封物在30和60分钟显示80-90%的释放。在90分钟,由这些制剂得到的测量酶活性降低。

[0981] 实施例5:适合胰酶的示例性的经包封的消化酶制剂:经多种大豆油包封的胰酶的颗粒大小

[0982] 在进一步的实施方案中,将用大豆油包封的含有70%或80%重量的活性胰酶的制剂与粗胰酶原料进行颗粒大小比较,如图3所示。所有水平的脂质均显示对颗粒大小的影响。80%PEC显示为最均匀,因为没有出现在200目水平。

[0983] 实施例6:适合胰酶的示例性的经包封的消化酶制剂:气味和味道

[0984] 对含有70%、80%和90%重量酶的示例性的经包封的酶制剂进行检测,以确定其与Sucanat™和红糖相比以及与粗酶相比的味道和气味。结果显示于下表中。Sucanat™是有机全食品甜味剂。

[0985]

物质	气味	味道
----	----	----

红糖	有	甜
Sucanat™	无	甜
粗酶	肉味/烟熏味	N/A
70%	无	无
80%	无	无
90%	轻微	咸

[0986] 实施例7:适合胰酶的示例性的经包封的消化酶制剂:制备

[0987] 概括了可用于制备酶制剂的制备过程的流程图示于图4中。

[0988] 用于制备一批示例性的经包封的胰酶制剂的组分包括20.01bs.的过筛胰酶和5.01b.的氢化植物油,例如大豆油。

[0989] 胰酶浓缩物首先通过40USSS目筛过筛,并保留通过该筛的原料。然后将所保留的原料通过140USSS目筛(或相当的)进行筛选,并保留没有通过该筛的原料作为过筛的胰酶原料或颗粒。

[0990] 在包封过程中,将适当的包衣材料装入熔融锅中,升温并保持在110°F用于喷涂过程。可使用在喷涂过程中提供适当稠度的任何温度。在一些实施方案中,进一步基于用于包衣中的脂质的熔点选择温度,和/或以使在过筛的胰酶原料或颗粒与包衣接触后,酶制剂的活性保持大致相同。

[0991] 将液化的包衣材料进行称重并转移到喷涂锅。将过筛的胰酶添加到包封制备容器中。用包衣材料包封胰酶颗粒达到选定的包覆水平。

[0992] 包封的材料用14USSS目筛(或相当的)进行筛选,并保留通过该筛的材料。过筛后,收集该材料,并取出样品用于质量控制(QC)。

[0993] 如果混合两个子批次产物,则将加载的过筛的材料添加至适当的混合器中并混合7到10分钟。获得样品用于成品测试。经包封的原料是散装的并隔离放置等待测试结果。一旦达到认可标准,成品由质量组释放。然后,可如所指示的运送产品。

[0994] 收集样品用于成品测试,包括分析测试和微生物分析,其可以随时间进行测定。

[0995] 实施例8:适合胰酶的示例性的经包封的消化酶制剂:包装

[0996] 在又一个进一步的实施方案中,酶的稳定性部分地由于包封,部分地由于三层箔包装。以下显示用于单剂量囊/小袋的包装过程。

[0997] 首先,制备之后,将产品分配到双重内衬食品级聚乙烯袋的干净圆筒中,且密封该圆筒。如果满足规格标准,则从隔离释放该批产品,然后将该材料运送到适当的包装机用于装入囊中,以用于单独给予受试者。

[0998] 例如,使用由26#C1S纸/7.5#LDPE/.0007"铝箔/15#组成的具有Surlyn内衬的PD-73272Printed Child Resistant (CR) 小袋进行包装。优选预印的薄膜/箔,外部印刷使用白底上的1种颜色视觉标记(eye-mark),而批号、有效日期和产品代码的在线印刷也使用1种颜色,黑色。总体囊尺寸是:W 2.50" x H 3.50"。囊的尺寸设置为适于容纳900mg的胰液素脂质-包封的药物产品的颗粒到单位剂量小袋/囊中,容差为±10%。成品具有不低于156USP单位/mg的蛋白酶活性。

[0999] 实施例9:适合胰酶的示例性的经包封的消化酶制剂:溶出

[1000] 使用具有不同脂质包衣水平(表示为%脂质包衣/总颗粒重量)的颗粒研究胰腺提

取复合物从大豆油的脂质包封颗粒中释放的效果。包衣水平从10%到30%。在该范围内脂质包衣对60分钟期间在水性环境中胰腺提取复合物从颗粒的释放没有明显作用。开始溶出后所有制剂在前30分钟内释放超过80%的酶。90%、80%和70%颗粒的60分钟最大释放量分别为85%、88%和83%。

[1001] 基于其释放曲线选择70%-90%包封的胰酶制剂(活性酶重量),为适于酶在其中发生蛋白酶成分的蛋白质消化的小肠近端中释放。

[1002] 选择大豆油作为脂质包衣,因为其缺少蛋白质成分,且相应缺少抗原性,从而减少或消除患有孤独症的治疗受试者对脂质包衣发生变态反应的可能性。

[1003] 70-90%制剂的使用提高了可倾倒性和流动性,同时减少了雾化,这使得可使用囊或小袋递送系统。

[1004] 三层箔外壳的添加确保撒布制剂是稳定、可运输的,且将通过单一单位剂量机制进行递送。

[1005] 低脂肪酶制剂也通过降低结肠狭窄的可能性使其更安全,并增强蛋白酶部分的利用。

[1006] 实施例10:生化生物标志物以及行为核心和非核心症状

[1007] 孤独症受试者中消化酶缺陷之间的相关性在基于临床(行为)症状诊断为患有孤独症的受试者中确定。这一相关性也在诊断为患有孤独症和遗传共病的受试者中进行研究。最初发现孤独症受试者显示自我强加的蛋白质饮食限制后,进行了表明粪便胰凝乳蛋白酶(FCT)的异常低水平用作孤独症的生物标志物的研究。

[1008] 可使用常规方法对粪便胰凝乳蛋白酶进行评估,这些常规方法包括但不限于本文所述的这些方法和市售试剂盒(例如Monotest胰凝乳蛋白酶;Boehringer, Mannheim)。

[1009] 将婴儿粪便以保持其免受尿污染的方式进行收集并与水混合以获得重量/重量(w/w)的混合物(例如1:4w/w)。然后通过均化作用或超声处理彻底地混合该混合物以获得均匀的悬浮物。然后将粪使用下文描述的反应缓冲液进行稀释以获得当蛋白酶底物加入时在5至60min内水解底物的粪便浓度。例如,使用该方法可测量粪便胰凝乳蛋白酶。

[1010] 对于粪便胰凝乳蛋白酶测试,从受试者中收集粪样品。使用酶照片光谱分析对每个粪样品进行分析以确定粪中粪便胰凝乳蛋白酶的浓度;在一些情况下,在30℃下进行该试验,参见例如:通过引用并入本文的美国专利No. 6,660,831。或者,其他方法,诸如比色法、使用底物、使用试验和/或任何其他合适的方法可用于测量粪便胰凝乳蛋白酶水平。将怀疑或确诊患有孤独症的受试者的样品的粪便胰凝乳蛋白酶水平与未被怀疑或确诊患有孤独症的受试者的粪便胰凝乳蛋白酶水平相比较进而确定测试的受试者是否显示较低的粪便胰凝乳蛋白酶值并确定受试者是否将受益于本文所述组合物的施用。

[1011] 另外,也基于生物标志物测量和临床症状确定对胰酶替代作出响应的孤独症受试者的数目。检测了胃肠系统的变化以及孤独症核心症状的变化。

[1012] 初步观察是基于观察到几乎所有患有孤独症的受试者的自我强加的饮食限制。然后进行了多个研究以评估孤独症受试者消化蛋白质的能力。蛋白质消化的生理学研究引起对胃肠系统的消化酶级联的检测,特别是参与蛋白质降解的那些,例如胰凝乳蛋白酶。作为机能障碍的量度,确定患有孤独症的受试者中粪便胰凝乳蛋白酶(FCT)水平是异常低的。

[1013] 研究1

[1014] 这一初步研究是探索性研究,以确定患有孤独症的受试者的小群组的确具有异常低水平(<9.0)的粪便胰凝乳蛋白酶(FCT)。

[1015] 患有孤独症的所有9名受试者显示低于7单位/克的异常低的FCT水平(正常≥9.0)。一小组受试者的这种观察导致进一步检测与之前未被发现的孤独症的生理联系的可能性。

[1016] 研究2

[1017] 进行研究2以确定患有孤独症的受试者的较大群组(26名受试者)是否也出现异常低的FCT水平。也测定了粪便弹性蛋白酶-1(胰功能不全中以低含量存在的另一种胰消化酶)的水平。再一次,26名受试者中25名的FCT水平异常低,下降至8U/g或更低。一名儿童的FCT水平为9U/g。另一方面,所有受试者具有正常水平的粪便弹性蛋白酶-1。

[1018] 研究3

[1019] 在研究3中,在年龄为2岁至14岁的46名受试者(25名患有孤独症并且21名未患孤独症)中确定FCT水平。该数据证明:患有孤独症的受试者具有异常低的FCT水平而未患孤独症的受试者具有12U/g或更高的正常的FCT水平。该结果总结于表7中。表7中的顶行示出了未患孤独症的受试者的FCT水平,而底行示出了未患孤独症的受试者的FCT水平。

[1020] 研究4

[1021] 在研究4中,对年龄在2岁至8岁的463名受试者(266名被诊断为患有孤独症而197名被诊断为未患孤独症)在多科室医师进行的研究中确定FCT水平。数据显示:患有孤独症的受试者具有异常低的粪便胰凝乳蛋白酶水平而未患孤独症的受试者具有正常的粪便胰凝乳蛋白酶水平。

[1022] 数据总结于下表中。

[1023] 患有和未患孤独症的受试者的平均粪便胰凝乳蛋白酶水平

[1024]

N=463	患有孤独症的受试者	未患孤独症的受试者
受试者总人数	266	197
平均 FCT (U/g)	4.4	23.2
具有异常的 FCT 水平的受试者总人数	203	3
% (p<0.001)	76.34%	1.50%
具有正常的 FCT 水平(p<0.01)的受试者总人数	63	194
%	23.68%	98.50%

[1025] 胰凝乳蛋白酶是一种胰酶。胰凝乳蛋白酶是丝氨酸蛋白酶,其独特之处在于在消化过程中它仅切割必需氨基酸。特别地,胰凝乳蛋白酶切割芳香族氨基酸的羧基侧链上的肽键。如通过异常FCT水平所证明的蛋白质消化的缺失使得儿童缺乏用于新的蛋白质合成的氨基酸。没有足够水平的必需氨基酸,则不能合成各种机体功能所需的新的蛋白质。例如,参与神经学过程的蛋白质的不足或缺失可引起孤独症症状。

[1026] 胰凝乳蛋白酶切割不被其他酶切割的特定氨基酸。具体而言,胰凝乳蛋白酶切割必需氨基酸:色氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸和亮氨酸,以及半必需氨基酸酪氨酸。其他两种主要的蛋白酶不切割这些必需氨基酸,因此小肠中胰凝乳蛋白酶活性的缺乏(无论其低的原因如何)都将使受试者缺乏这些氨基酸。按体积计的其他非常低的蛋白酶羧肽酶A和B切割微量的一些此类氨基酸,但没有充足的量以弥补差值。

[1027] 研究5

[1028] 在研究5中,测定了年龄为2岁到18岁的320名受试者的FCT水平,其中64名患有孤独症,64名患有ADD,64名患有ADHD,64名患有已知遗传性病症,而64名是正常受试者(没有已知病症)。数据显示患有孤独症、ADD和ADHD的受试者与患有已知遗传性病症的受试者和正常受试者相比具有异常低的FCT水平。在患有多种病症的年龄匹配受试者的多医师部门试验过程中收集FCT数据。图8描绘了患有孤独症、ADHD(注意力缺陷多动障碍)、ADD(注意力缺陷障碍)、已知遗传性障碍(也诊断为患有孤独症)或未患已知病症(正常受试者)的年龄为6岁到18岁的独立的受试者组的FCT水平。

[1029] 图8中的上面两条线对应于没有任何已知病症的受试者和患有已知共病病症(遗传性及其他)的受试者的FCT水平。下面三条线对应于患有孤独症、ADD和ADHD的受试者的FCT水平。

[1030] 孤独症、ADD和ADHD受试者的FCT水平明显低于没有任何已知病症或患有已知遗传性共病或具有伤情的受试者($p < 0.01$)。

[1031] 研究6

[1032] 在研究6中,用粪化验检验42名年龄匹配的受试者(其中25名患有孤独症,17名未患孤独症或其他共病病症)中多种病原体以及胃肠功能失调标志物的存在,包括FCT水平。患有孤独症的受试者具有更多数目的粪病原体以及异常低的FCT水平。

[1033] 进行这一小型前导研究来检验患有孤独症的受试者相对未患孤独症的受试者的肠胃菌群。检验胃肠健康的多种标志物以确定这些受试者中是否有异常的胃肠表现。

[1034] 用粪化验筛选42名年龄匹配的受试者(其中25名患有孤独症,17名未患孤独症或其他共病病症)中多种病原体以及胃肠功能失调标志物的存在。还检测了本领域技术人员已知的其他胃肠病原体或粪标志物作为胃肠功能失调的标志物。下表示出了胃肠病原体或其他粪标志物存在的发生率。

[1035]

病原体及代表胃肠功能失调的其他粪标志物的存在的发生率				
	孤独症	%总计	无孤独症	%总计
低 FCT	25	100%	0	0%
艰难梭菌抗原	15	60%	1	6%
粪便弹性蛋白酶<200	0	0%	0	0%
幽门螺旋杆菌抗原	17	67%	0	0%
溶组织内阿米巴抗原	8	32%	0	0%
贾第虫抗原	9	36%	1	6%
酵母过度生长	4	16%	0	0%
隐孢子虫	9	36%	1	6%
	N = 25		N = 17	

[1036] 患有孤独症的受试者中阳性粪标志物(包括低的粪便胰凝乳蛋白酶水平)的存在表明患有孤独症的受试者中的另外的胃肠问题。

[1037] 实施例11:高蛋白酶制剂在患有孤独症的受试者中的随机双盲安慰剂对照试验

[1038] 待治疗(制剂1或安慰剂)的受试者被诊断患有孤独症。受试者每日三次伴随食物施用呈粉末的制剂1(包含胰液素)或安慰剂。

[1039] 临床试验是随机的并行分配的干预性研究。主要结果测量包括:在基线处、治疗开始后14天、30天、60天和90天,孤独症的行为量表和身体症状的变化迹象。

[1040] 次要结果测量:在基线处、治疗开始后14天、30天、60天和90天评估与孤独症相关的行为和生活质量的其他关键测量指标。

[1041] 182名受试者入选本研究。本研究的两组如下所述:

[1042]

组	分配的干预
活性对照剂: 1 制剂 1	药物: 制剂 1 每日 3 次施用单一单位剂量活性物质(制剂 1)的粉末 90 天
安慰剂对照 剂: 2 安慰剂粉末	药物: 安慰剂 每日 3 次施用单一单位剂量非活性物质的粉末 90 天

[1043] 入选资格

[1044] 对寻求治疗的受试者进行问卷调查和测试,以确定孤独症的性质和严重程度。

[1045]

适合研究的年龄:	3岁至8岁的年龄
适合研究的性别	两者
接受健康志愿者	否

[1046] 受试者参加这项研究的入选标准要求受试者满足现行的精神疾病诊断与统计手册 (DSM-IV-TR) 中针对孤独性障碍 (AD) 的诊断标准。

[1047] 将受试者从本研究排除的排除标准包括下列参数:

[1048] 1. 体重低于 (<) 11kg (24.21bs.) 的受试者;

[1049] 2. 已证实的先前对猪 (猪肉) 产品过敏;

[1050] 3. 严重的头部创伤或中风的既往病史、进入研究一年内的发作或不受控的全身性疾病;

[1051] 4. 诊断患有HIV、大脑性麻痹、内分泌紊乱、胰腺疾病;

[1052] 5. 在开始研究的30天内, 某些补充疗法、螯合疗法或饮食限制 (30天的清除期需要纳入其中);

[1053] 6. 在进入本研究前5天必须停止使用任何刺激性药物; 以及

[1054] 7. 受试者必需服用恒定剂量的SSRI类药物至少30天。

[1055] 地点: 在遍布全美国的19个地点进行了临床试验。

[1056] 实施例12: 制剂1在患有孤独症的受试者中的临床试验

[1057] 目前, 孤独症是小儿群体中残疾的重要原因。制剂1基于以下观察: 许多患有孤独症的受试者不消化蛋白质。制剂1是设计成粉末、每天服用三次的酶组合物。制剂1是如实施例8所述的组合物, 其中该组合物包含至少含有156USP单位/mg的大豆油包覆的胰液素颗粒。该组合物以每900mg的UPS单位的剂量施用。它配制为在小肠中释放以增强蛋白质的消化从而增加必需氨基酸的有效性。本研究的目的是确定制剂1在治疗孤独症的核心症状中的功效。

[1058] 待治疗 (制剂1或安慰剂) 的受试者被诊断为患有孤独症。受试者施用制剂1或安慰剂。

[1059] 临床试验为随机的并行分配的干预性研究。在试验过程中评估的终点分类是确定使用制剂1对受试者的治疗功效。

[1060] 待评估的主要结果测量包括: 在基线处、治疗4周、8周、12周、16周、20周、24周、36周、60周、72周、84周、96周、108周、120周、132周、144周、156周、168周和180周, 与孤独症的核心症状相关的行为量表的变化迹象。

[1061] 待评估的次要结果测量包括: 在基线处、治疗4周、8周、12周、16周、20周、24周、36周、48周、60周、72周、84周、96周、108周、120周、132周、144周、156周、168周和180周, 与孤独症相关的行为和生活质量的其他关键测量指标。

[1062] 170名受试者入选本研究并根据下组进行治疗:

[1063]

组	分配的干预
实验性: 1 制剂 1	药物: 制剂 1 每日 3 次施用单一单位剂量活性物质(制剂 1)的粉末 90 天

[1064] 入选资格

[1065] 寻求治疗的受试者经历问卷调查和测试,以确定孤独症的性质和严重程度。

[1066]

适合研究的年龄:	9岁至12岁的年龄
适合研究的性别:	两者
接受健康志愿者:	否

[1067] 将受试者纳入本研究的入选标准包括下列参数:

[1068] 1. 满足现行的精神疾病诊断与统计手册 (DSM-IV-TR) 中针对孤独性障碍 (AD) 的诊断标准。

[1069] 2. 正在进行的00102协议需要完成00101协议。

[1070] 3. 目前招募的受试者直接进入00102协议。

[1071] 将受试者从从本研究排除的排除标准包括下列参数:

[1072] 1. 正在进行的研究需要受试者为3-8岁, 体重<11kg (24.21bs.), 以及达到9-12岁的年龄, 体重<22kg (48.41bs.)。

[1073] 2. 新招募的受试者必须是年龄为9-12岁, 体重<22kg (48.41bs.)。

[1074] 3. 已证实的先前对猪 (猪肉) 产品过敏。

[1075] 4. 严重的头部创伤或中风的既往病史、进入研究一年内的发作或不受控的全身性疾病。

[1076] 5. 诊断患有HIV、大脑性麻痹、内分泌紊乱、胰腺疾病。

[1077] 6. 在开始研究的30天内, 某些补充疗法、螯合疗法或饮食限制 (30天的清除期需要纳入其中)。

[1078] 7. 在进入本研究前30天必须停止使用任何精神科药物、刺激物或SSRI类药物。

[1079] 地点: 在遍布全美国的19个地点进行了临床试验。

[1080] 研究1A

[1081] 针对孤独症通过DSM-IV标准以及SCQ和ADI-R诊断测试筛选298名受试者。一旦确定他们患有孤独症, 则对他们的粪便胰凝乳蛋白水平进行检测。

[1082] 一旦通过上述检测确定他们患有孤独症, 且发现具有低FCT水平 (<12.6U/g, 冷冻的粪), 则将他们随机化并分配至两个并行治疗组之一: 一组施用如本文所述的高蛋白酶酶组合物 (制剂1), 或安慰剂。

[1083] 正在进行的研究要求受试者为3-8岁, 体重>11kg (24.21bs.)。

[1084] 每日三次伴随食物施用制剂1或安慰剂。制剂1在本文中描述为高蛋白酶酶组合物 (药物)。

[1085] 182名受试者随机分组。临床试验是随机且盲目的并行分配的干预性研究。在试验期间对终点分类进行评估以确定相对于施用安慰剂的受试者,使用本文所述的高蛋白酶酶组合物(药物)的受试者的治疗功效。

[1086]

组	在基线处的FCT	在第12周的FCT	变化
制剂1	7.46	10.94	3.47
安慰剂	7.69	8.69	1.00
P值<			0.0383

[1087] 在本研究中,测量了在第0周(基线)和第12周之间粪便胰凝乳蛋白酶水平相对于基线的变化。施用了所述药物的受试者用活性胰凝乳蛋白酶进行补充,而施用安慰剂的受试者未用胰凝乳蛋白酶进行补充。

[1088] 图15示出了施用药物的受试者相对于施用安慰剂的受试者的粪便胰凝乳蛋白酶水平相对于基线的变化。

[1089] 在该试验中,胰凝乳蛋白酶水平在12周的替代期间改善显著。通过安慰剂证明的1的变化在该试验的标准差内。

[1090] 未接受胰凝乳蛋白酶替代的施用安慰剂的受试者在试验期间未显著改善。在12周期间的p值<0.03显示显著性。

[1091] 这证明胰凝乳蛋白酶在接受药物的受试者中进行了替代,而接受安慰剂的受试者未接受替代。

[1092] 研究2A

[1093] 在研究2A中使用如研究1A中所概述的相同受试者组群。针对孤独症筛选受试者。每日三次伴随食物施用药物或安慰剂。该药物在本文中描述为高蛋白酶(制剂1)。

[1094] 在施用了药物的受试者和施用了安慰剂的受试者中都测定了粪pH的变化。

[1095] 当发生pH增加(更强的碱性)时,能确定蛋白质消化的增加。因为出现了作为蛋白质消化的副产物存在的胺(maines),这使得粪的碱性更强。

[1096]

组	在基线处的FCT	第12周的FCT	变化
制剂1	6.96	6.99	0.030
安慰剂	6.93	6.78	-0.16

[1097] 施用了药物的受试者的pH增加至平均值0.03,而施用了安慰剂的受试者的粪pH实际具有下降了0.16的粪pH。变化的图形描述可参见图16。在试验期间pH的变化在接受酶替代的受试者中增加,而接受安慰剂的受试者失去了pH的变化。

[1098] 下表中提供了第12周的pH水平与钙、铜和维生素C的相关性。在第12周,在施用制剂1的受试者与钙、铜和维生素C摄入量间存在稳健的显著的正相关性。

[1099]

	制剂1相关性
在第12周的钙	0.43
在第12周的铜	0.24
在第12周的维生素C	0.36

[1100] 研究3A

[1101] 在研究3A中使用如研究1A中所概述的相同受试者群组。针对孤独症筛选受试者。每日三次伴随食物施用药物或安慰剂。该药物在本文中描述为高蛋白酶酶组合物(制剂1)。

[1102] 182名受试者随机分组。临床试验是随机且盲目的并行分配的干预性研究。在试验期间对终点分类进行评估以确定相对于施用安慰剂的受试者,使用本文所述的高蛋白酶酶组合物(制剂1)的受试者的治疗功效。

[1103] 评估的主要结果是此前提到的异常行为清单的分量表。还对总ABC进行了评估。在12周、24周和48周的时间点进行评估。第0周至第12周为药物相对于安慰剂,而第24周和第48周为相对于基线的变化,其中所有受试者都施用该药物。

[1104] 本研究的结果为与采用安慰剂治疗的受试者相比,在采用制剂1治疗的受试者中观察到的ABC异常行为清单的5个分量表中相对于基线的改善。

[1105]

	制剂 1: 改善:		
	12 周(安慰剂调整的)	24 周	48 周
易怒	9	27	34
嗜睡	11	36	48
多动	11	25	27
刻板	11	31	38
言语	10	23	29
总 ABC	11	28	35

[1106] 该表证明了在研究期间在12周、24周和48周总ABC分数相对于基线的变化。

[1107] 每个时间点以相对于基线的百分比变化进行表征。在第12周的时间点,证明百分比变化是安慰剂调整的结果,其中安慰剂的变化中减去了对施用药物的受试者的评估的变化。

[1108] 对本领域技术人员而言,相对于基线的安慰剂调整的变化是评估两组之间(药物相对于安慰剂)的变化的标准方法。当存在正向变化(符号为正)时,与安慰剂相比,药物对结果变化具有更大的影响。如果变化为负,则安慰剂的结果更好。

[1109] 12周后,显而易见的是,与施用安慰剂的受试者相比,施用药物的受试者得到改善。

[1110] 改善似乎直到第48周继续存在。在从未想过在其生命历程中改变其症状的受试者中,观察到该量级变化的能力是确实出乎预料的。

[1111] 值得注意的是,社交退缩/嗜睡和多动/不顺从的分量表被称为交互量表。当多动增加时,社交退缩和嗜睡减少。反之亦然。两个分量表下降的事实因该变化证明存在药物的非镇静性作用和对于问题的非镇静性解决方法而变得意义重大。

[1112] 另外值得注意的是这样的事实:所有分量表在12周、24周和48周期间均具有大的改善。这在是全部分量表的事实中和在总ABC显示改善的事实中都是意想不到的改善。

[1113] 研究4A

[1114] 在本研究中向受试者实施PPVT和EVT。使用如研究1A中所概述的相同受试者群组。

针对孤独症筛选受试者。每日三次伴随食物施用药物或安慰剂。该药物在本文中描述为高蛋白酶(制剂1)。

[1115] 182名受试者随机分组。临床试验是随机且盲目的并行分配的干预性研究。在试验期间对终点分类进行评估以确定相对于施用安慰剂的受试者,使用本文所述的高蛋白酶酶组合物(制剂1)的受试者的治疗功效。

[1116] 在正常发育的受试者中,EVT和PPVT应显示相似的增长。在12个月期间所观察到的增长量表应保持彼此同步。对于神经方面或以其他方式受损的受试者,量表通常不会保持彼此同步。

[1117] 此外,在12个月期间显示的增长量(增长分数)根据年龄在EVT和PPVT上均应在8-10分的范围内。在3-8岁的年龄范围内,增长分数应约为8。

[1118]

PPVT 平均变化			
组	上限	错误	增长分数
制剂 1	3.88	-1.69	4.31
安慰剂	5.60	1.83	3.20

[1119] 在这些PPVT结果中,施用药物的受试者的增长分数超过了施用安慰剂的受试者。在整个研究中,根据年龄和根据分数的标准化对增长分数进行调整(参见图17)。

[1120] 此外,施用药物的受试者出现较少的错误;而施用安慰剂的受试者出现明显更多的错误。与施用制剂1的组合物的受试者相比,这种在错误率方面的增加可预示多动的增加或注意力不集中的增加。

[1121] 向与PPVT相同组的受试者实施EVT。EVT分数在施用药物的受试者与施用安慰剂的受试者间显示了较大的差异(参见图18)。

[1122] 与施用安慰剂的受试者相比,在施用药物的受试者中还具有错误数目的减少。

[1123] 增长分数表明相对于施用安慰剂的受试者,施用药物的受试者具有巨大的改善。

[1124] 值得注意的是,施用药物的受试者在12周内所见的增长分数高于正常发育的受试者在52周内预期的分数的一半。表达性语言的提高是在患有孤独症的受试者中的意义深远的变化。

[1125] 还值得注意的是以下事实,相对于在PPVT中的施用药物的受试者,施用药物的受试者在EVT中观察到增长分数的更大增益。这在正常发育的受试者中通常观察不到。

EVT 平均变化			
组	上限	错误	增长分数
制剂 1	6.73	-0.24	5.84
安慰剂	6.59	+0.22	1.73

[1126] 研究6A

[1127] 在本研究中向受试者施加区组食物筛查工具。在本研究中,对与研究1A中所概述的相同受试者群组进行评估。针对孤独症筛选受试者。每日三次伴随食物施用药物或安慰剂。该药物在本文中描述为高蛋白酶酶组合物(制剂1)。

[1129] 182名受试者随机分组。临床试验是随机且盲目的并行分配的干预性研究。在试验期间对终点分类进行评估以确定相对于施用安慰剂的受试者,使用本文所述的高蛋白酶酶组合物(制剂1)的受试者的治疗功效。

[1130] 在基线处、第2周、第4周、第8周和第12周施加食物筛查工具。

[1131] 以下是在食物摄入量与各种量表中所见的变化之间所见的各种相关性。

[1132] 图19说明了作为在第12周的蛋白质摄入量(g)的函数的EVT平均标准分数变化。

[1133] 待评估的次要结果测量包括:在基线处、治疗4周、8周、12周、16周、20周、24周、36周、48周、60周、72周、84周、96周、108周、120周、132周、144周、156周、168周和180周,与孤独症相关的行为和生活质量的其他关键测量指标。

[1134] 下表中提供了按周统计的ABC不恰当的言语的百分比变化:

[1135]

周	制剂1	安慰剂
2	-6%	-8%
4	-11%	-7%
8	-10%	-13%
12	-13%	-3%

[1136] 下表中提供了作为在第12周每日食用50g+蛋白质的受试者的函数的ABC分量表变化:

[1137]

ABC分量表	制剂1	安慰剂	p值
易怒	-3.38	1.61	0.0381
嗜睡	-5.70	-1.44	0.0866
多动	-5.95	-0.90	0.0392
刻板	-2.41	1.17	0.0055
总ABC	-18.11	-0.12	0.0078

[1138] 在第12周,康纳斯分量表碳水化合物变化(g)>0:

[1139]

	制剂1	安慰剂
多动	-3.07	-1.30
行为障碍	-1.77	-0.23
对立违抗	-1.29	-0.12
总体印象	-2.05	-1.24
注意力不集中	-3.55	-1.74
多动	-5.27	-1.99
学习问题	-2.69	-0.32
攻击性	-2.19	-0.47

[1140] 当摄取的碳水化合物的量的增加>0g时,施用药物的受试者比施用安慰剂的受试者具有更大的改善。

[1141] 在试验过程中进行下列观察:

[1142] 与维生素K和叶黄素的变化相关的粪便胰凝乳蛋白酶的变化。

[1143]

	制剂1相关性
维生素K的变化	0.35
叶黄素的变化	0.39

[1144] 皮博迪图片词汇测试 (PPVT) :

[1145]

	PPVT 平均变化		
组	上限	错误	增长分数
制剂 1	3.88	-1.69	4.31
安慰剂	5.60	1.83	3.20

[1146] 表达性词汇测试 (EVT) :

	EVT 平均变化			
组	上限	错误	标准分数	增长分数
制剂 1	6.73	-0.24	4.71	5.84
安慰剂	6.59	+0.22	0.62	1.73

[1148] 虽然优选的实施方案已在本文中示出和描述,但对于本领域技术人员显而易见的是,此类实施方案仅作为实例来提供。本领域技术人员现在可想到大量的变化、改变和替换。应当理解,可采用本文所述的实施方案的各种替代方案。目的在于以下权利要求限定实施方案的范围,从而覆盖在这些权利要求及其等同物范围内的方法和结构。

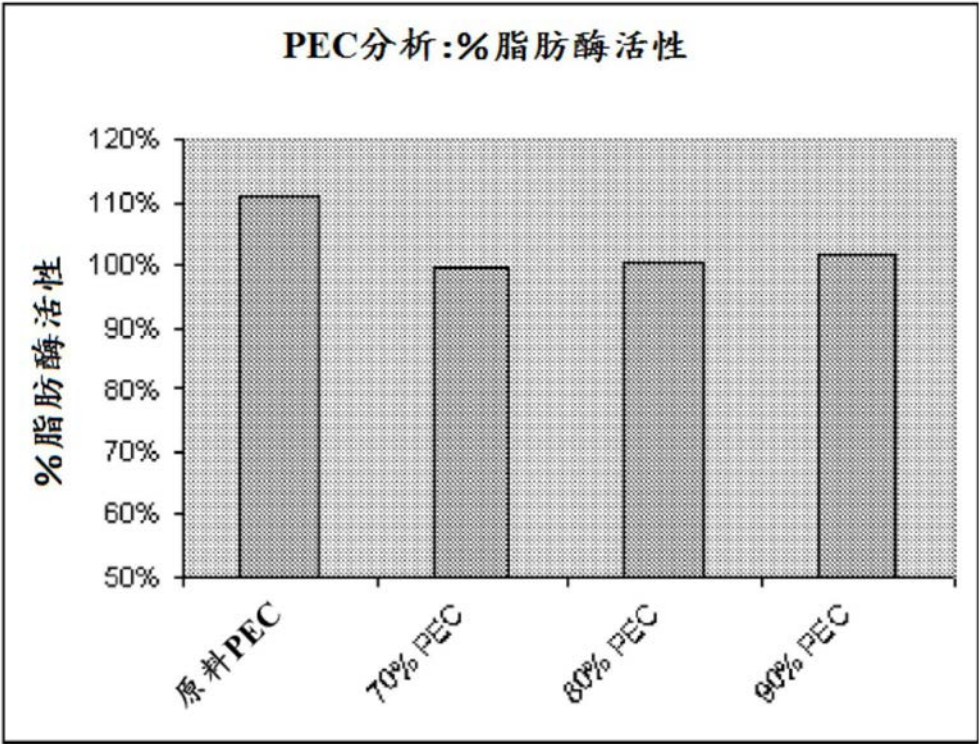


图1

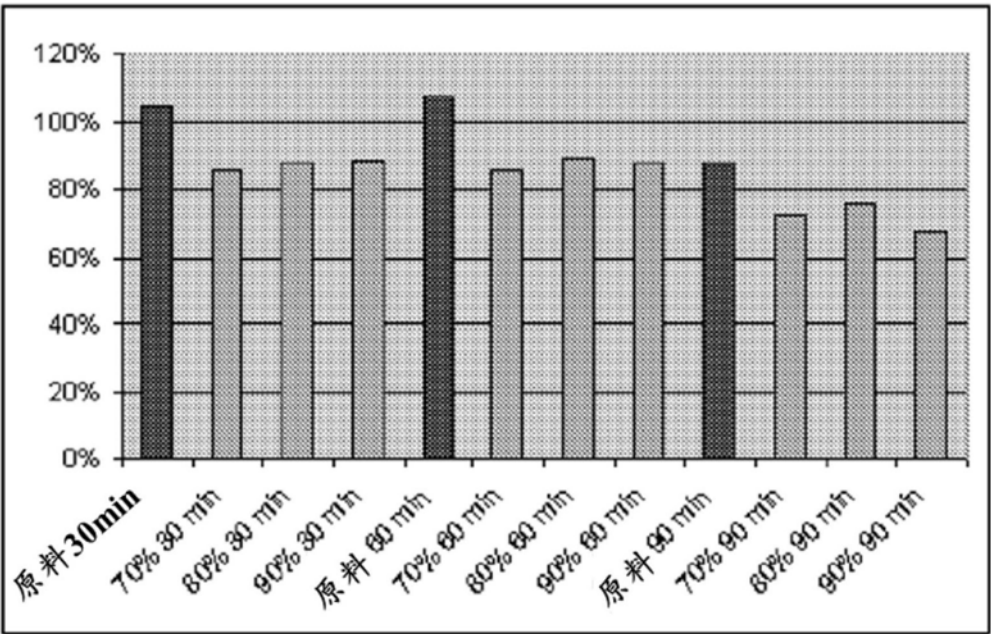


图2

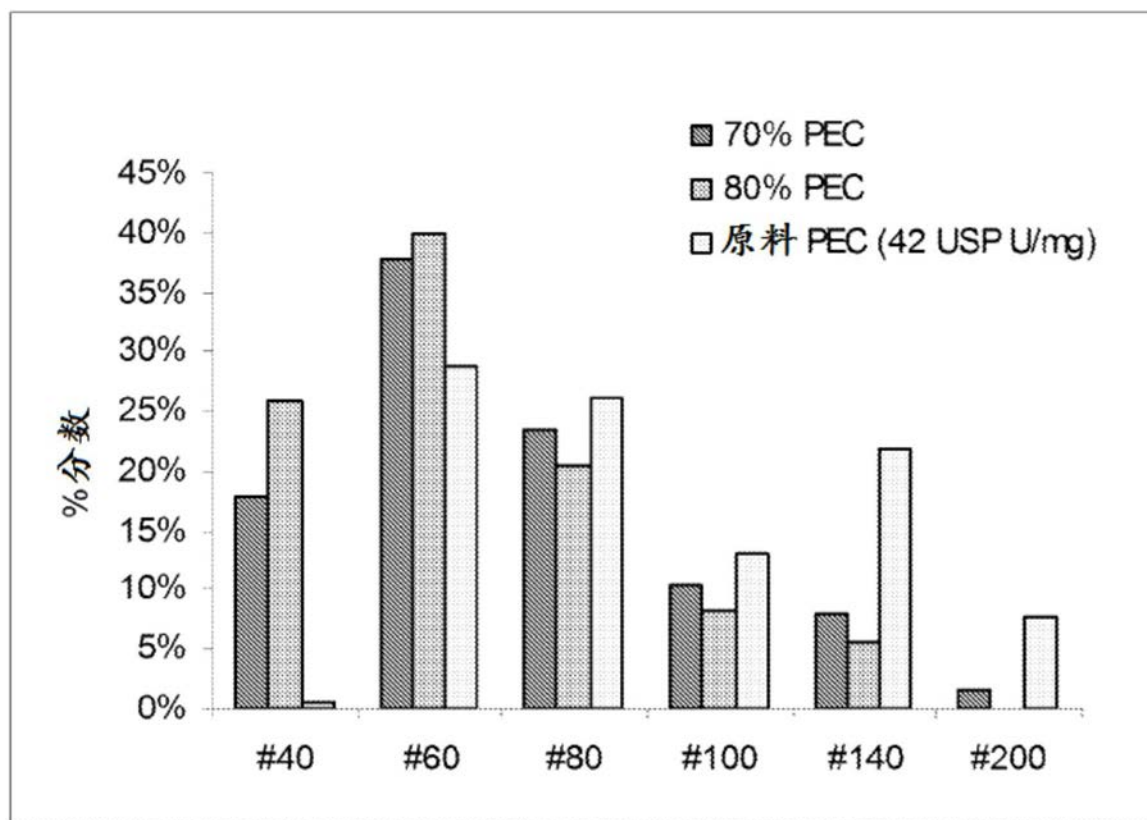


图3

用于包封产品的流程图

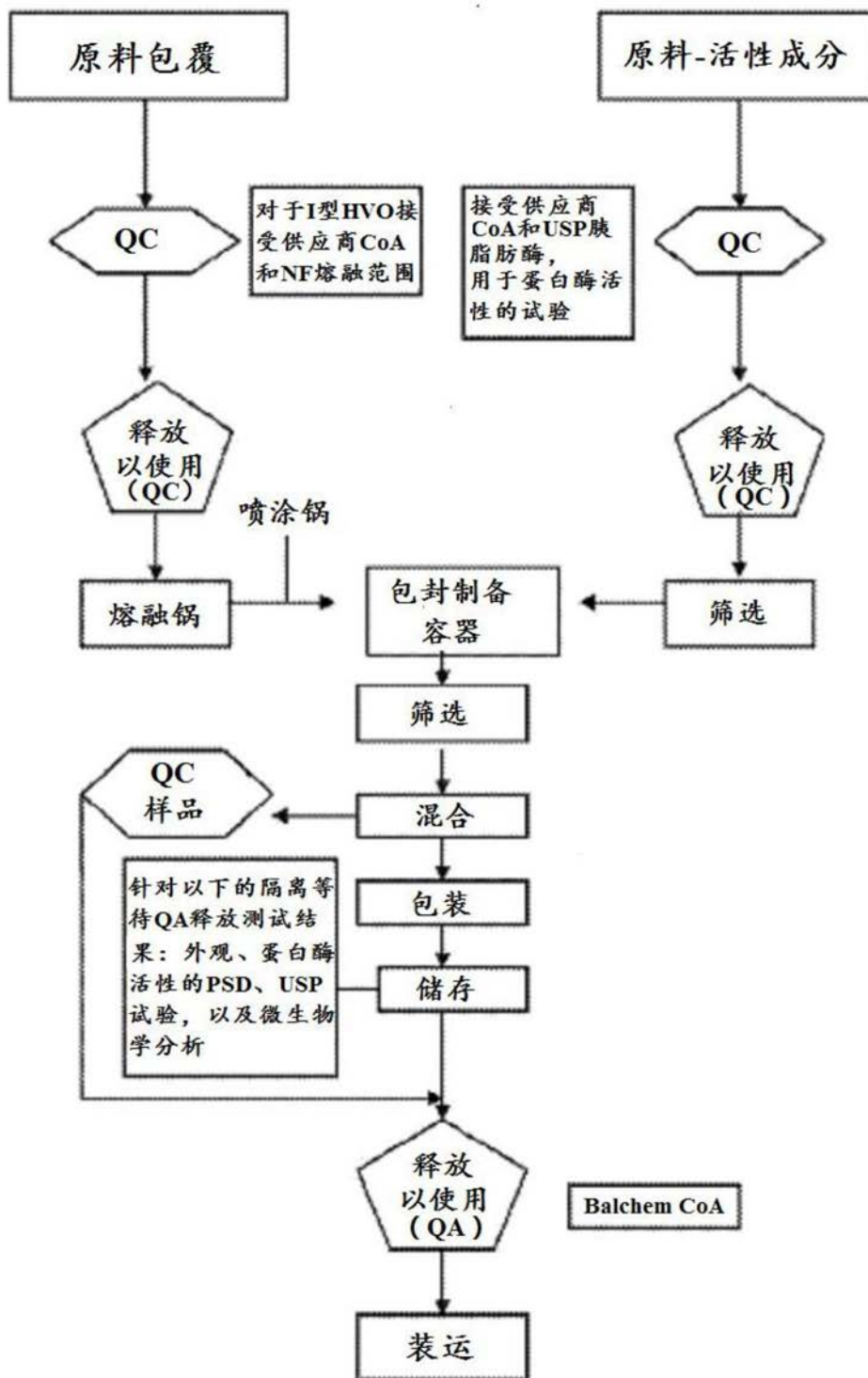


图4

特异性色谱图

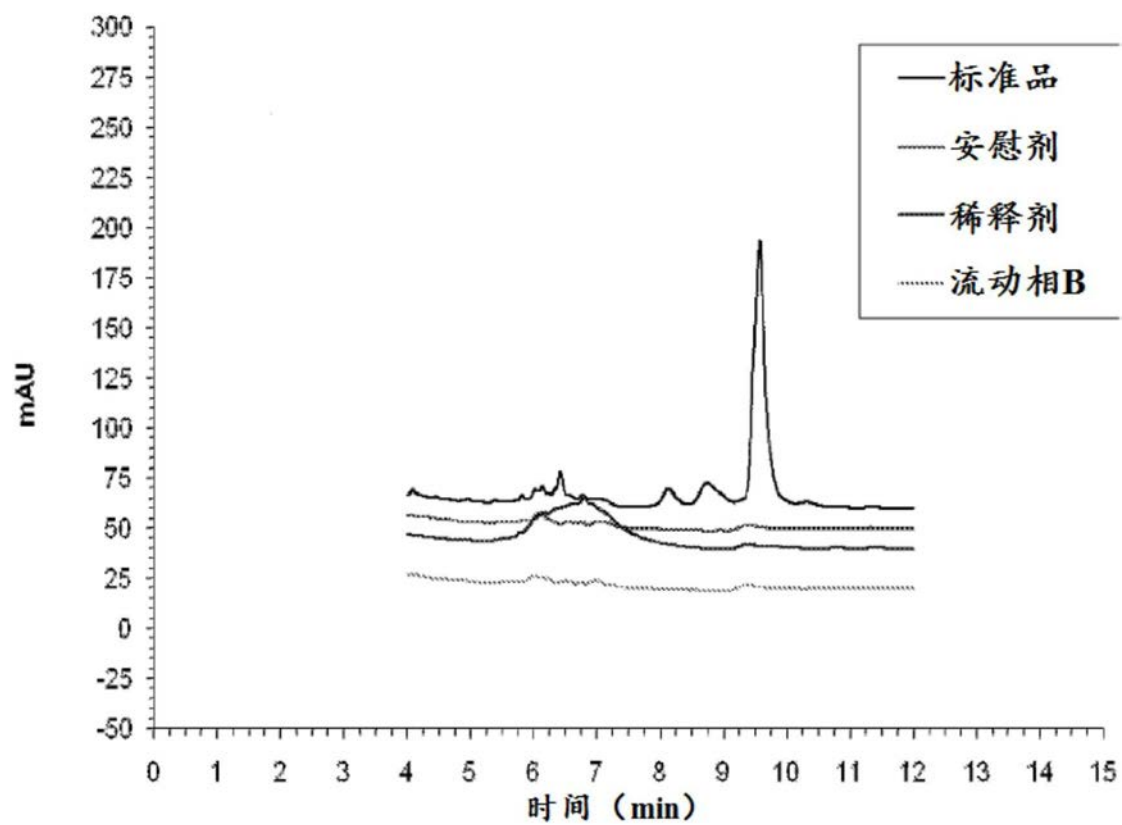


图5

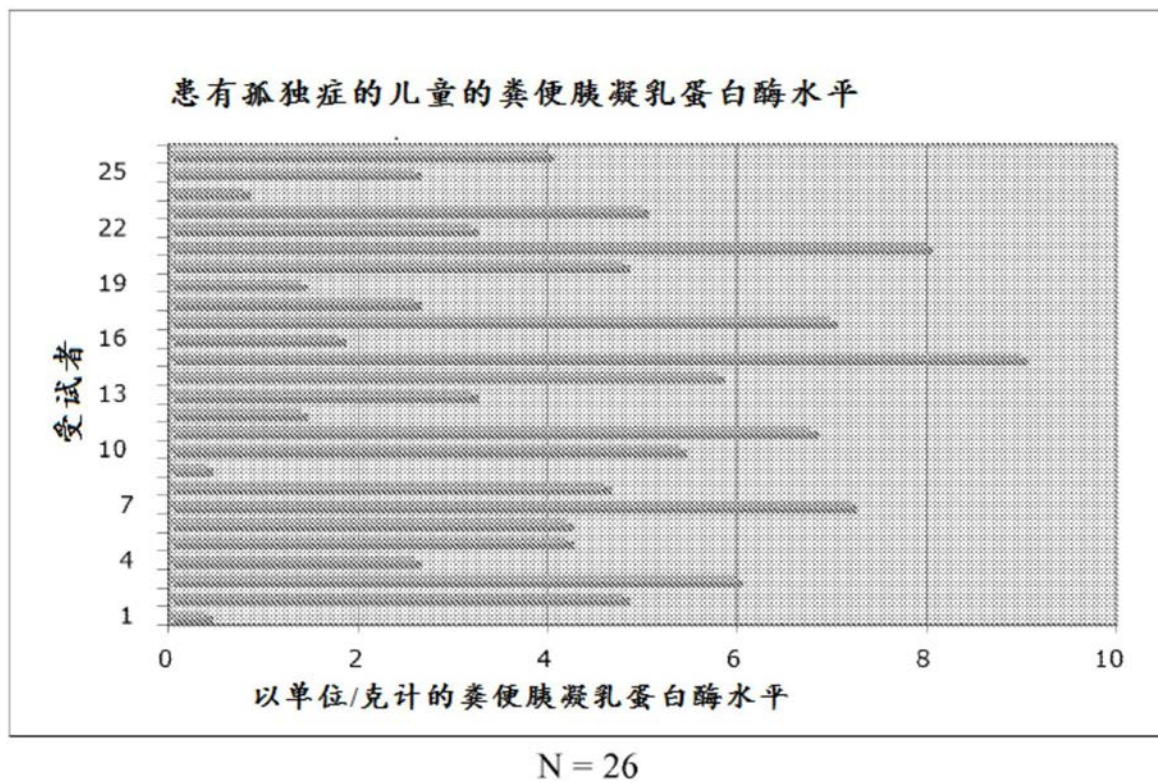


图6

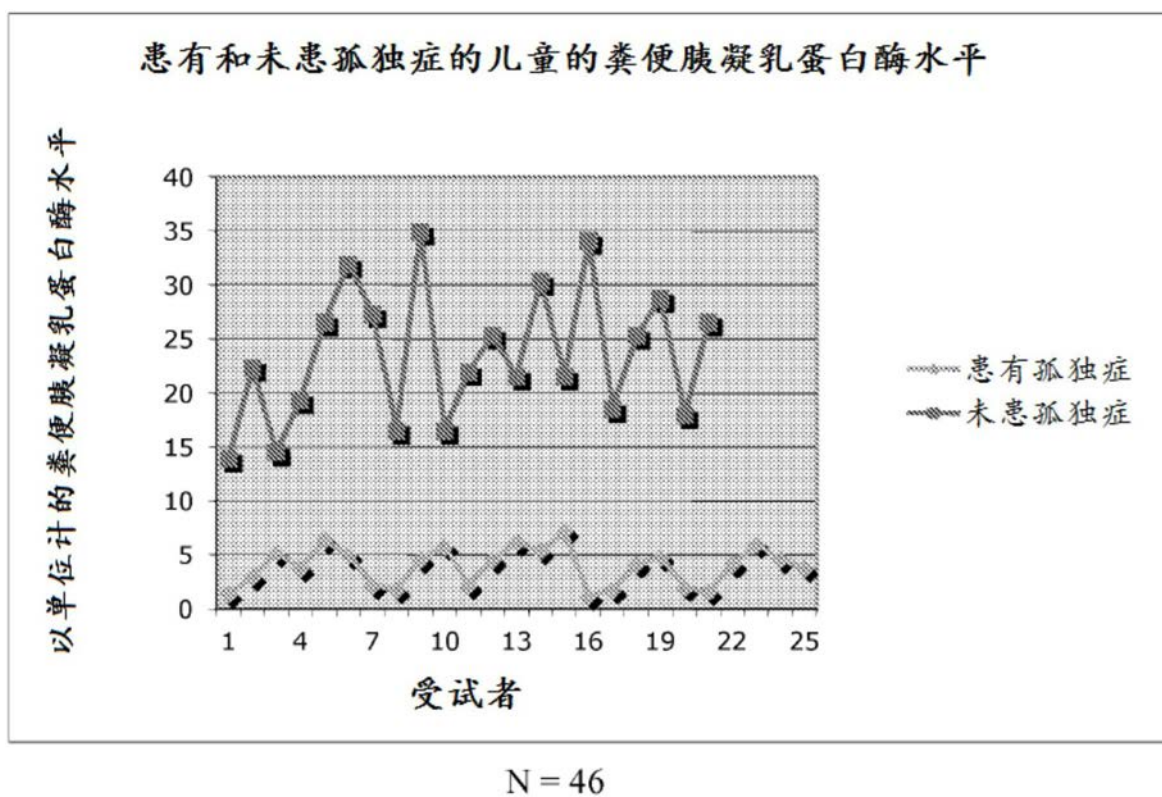
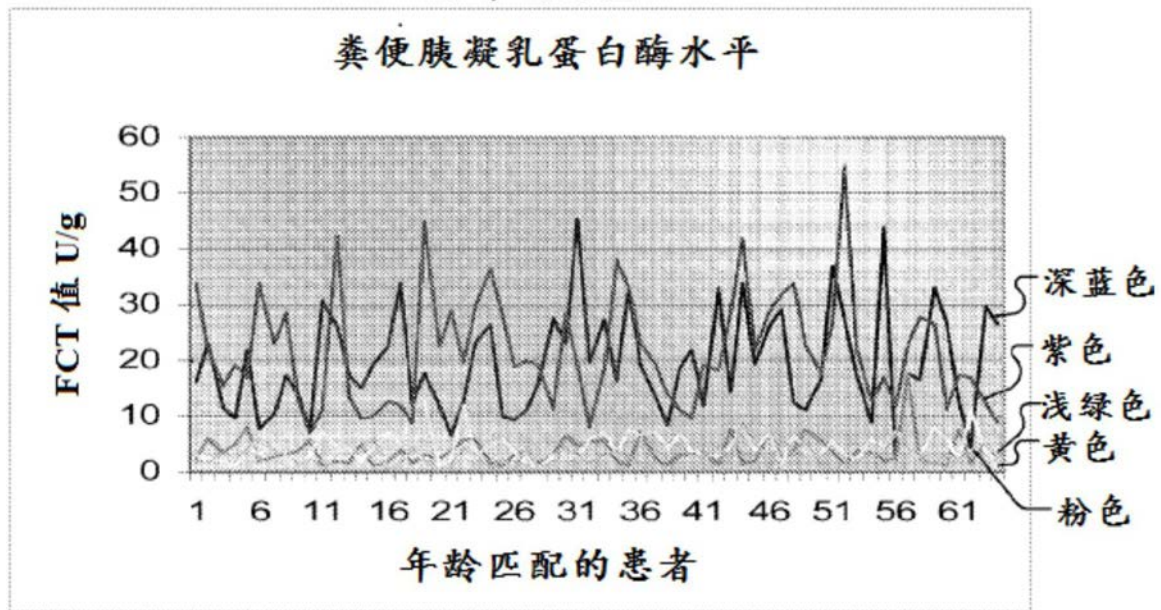


图7

6-18岁的五组儿童的胰凝乳蛋白酶
水平测量值



N=n
N=320

图例

紫色-正常受试者(没有任何已知病症的儿童)
深蓝色-没有已知病症(遗传性的及其他)的儿童
浅绿色-患孤独症的儿童
黄色-患有ADD的儿童
粉色-患有ADHD的儿童

图8

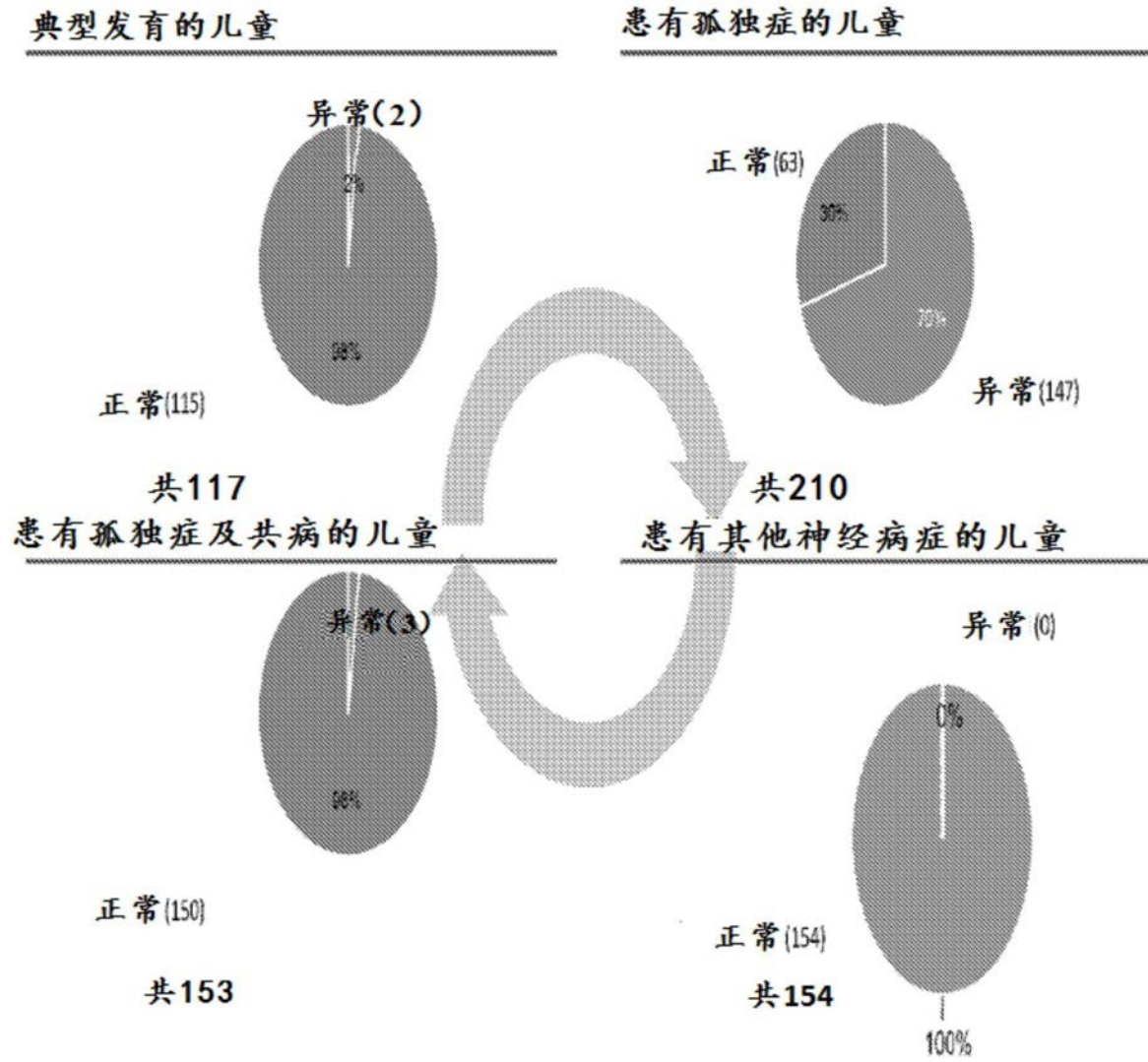


图9

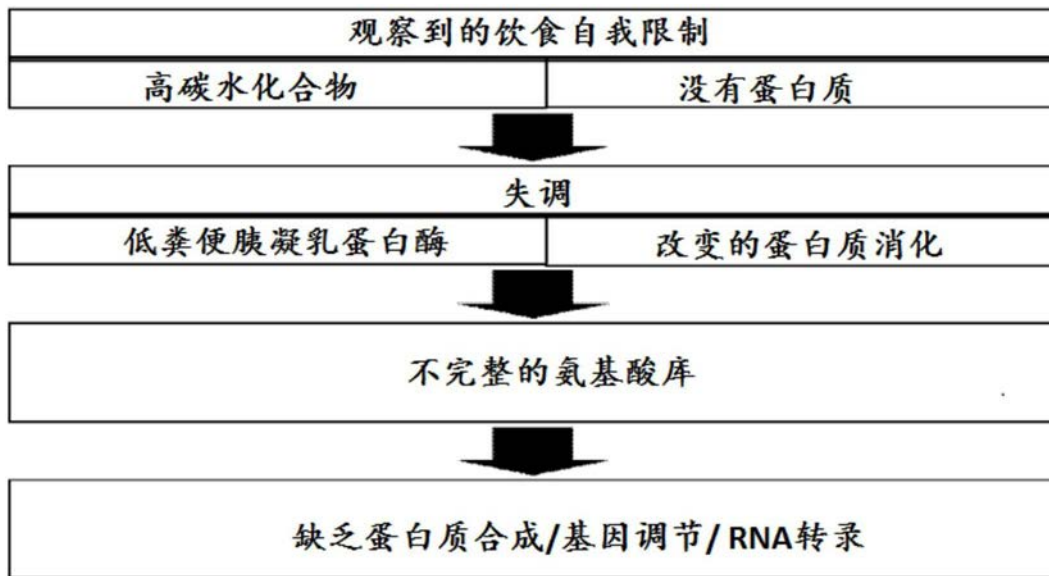


图10

N = 463	患有孤独症的 儿童	未患孤独症的 儿童
儿童的总数	266	197
平均粪便胰凝乳蛋白酶水平(FCT) U	4.4	23.2
具有异常FCT水平的儿童	203	3
% ($p \leq 0.001$)	76.3	1.5
正常 > 9.0		

图11

参数	排除的	包含的	δ
平均值	20.958	7.140	14.054
N	125	198	
标准差	6.215	3.537	

经筛选确诊患有孤独症的所有儿童的61.3%测试为生物标志物呈阳性。
 $p < 0.0001$

图12

主要的蛋白酶					
胰蛋白酶	赖氨酸 E	精氨酸 NE			
胰凝乳蛋白酶	色氨酸 E	酪氨酸 E	苯丙氨酸 E	亮氨酸 E	甲硫氨酸 E
弹性蛋白酶	甘氨酸 NE	丙氨酸 NE	缬氨酸 E		

图13

蛋白质摄入

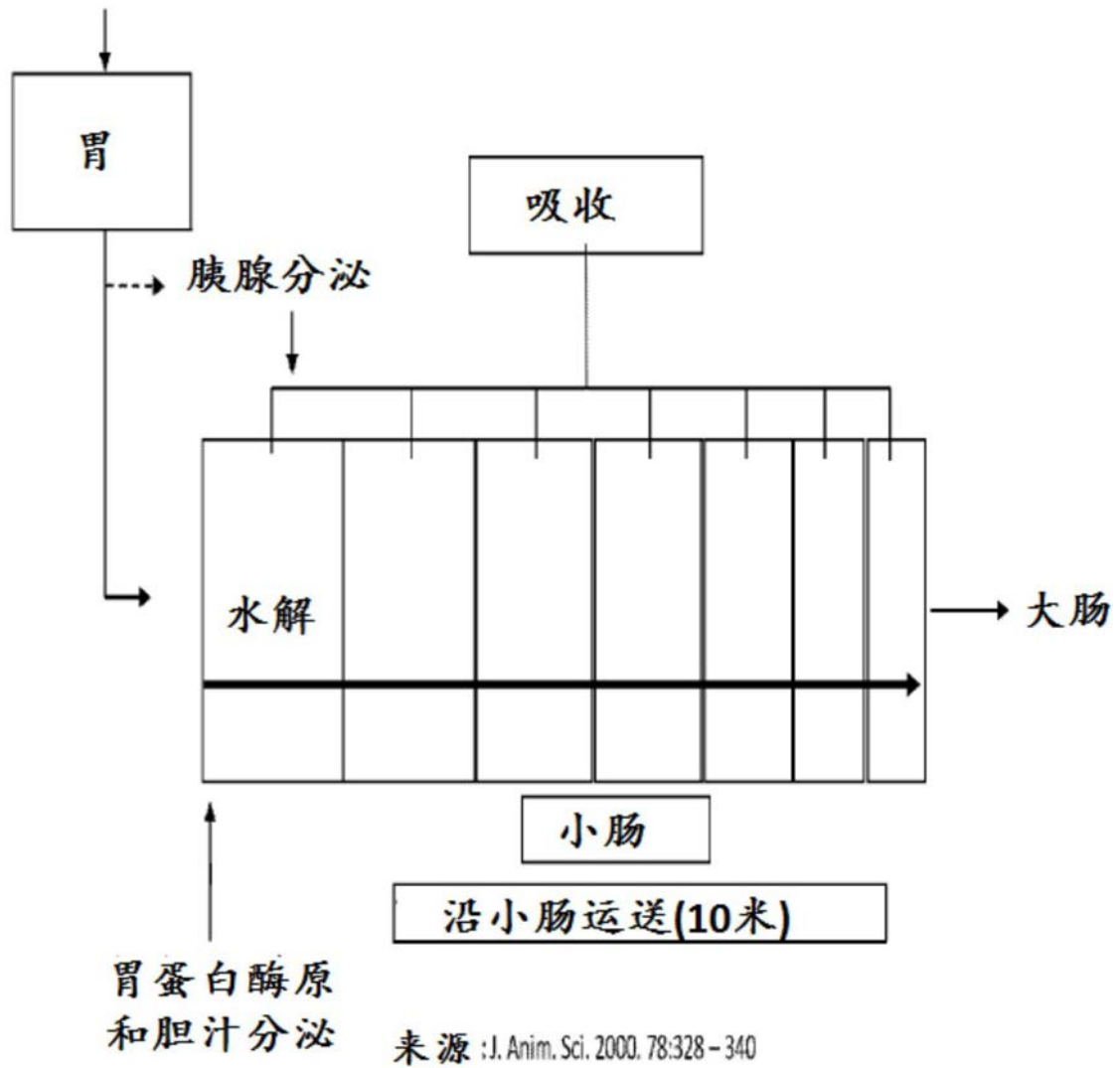


图14

粪便胰凝乳蛋白酶变化

组	基线处的 FCT	在第12周的 FCT	变化
制剂1	7.46	10.94	3.47
安慰剂	7.69	8.69	1.00
P 值 <			.0383

图15

试验期间的pH变化

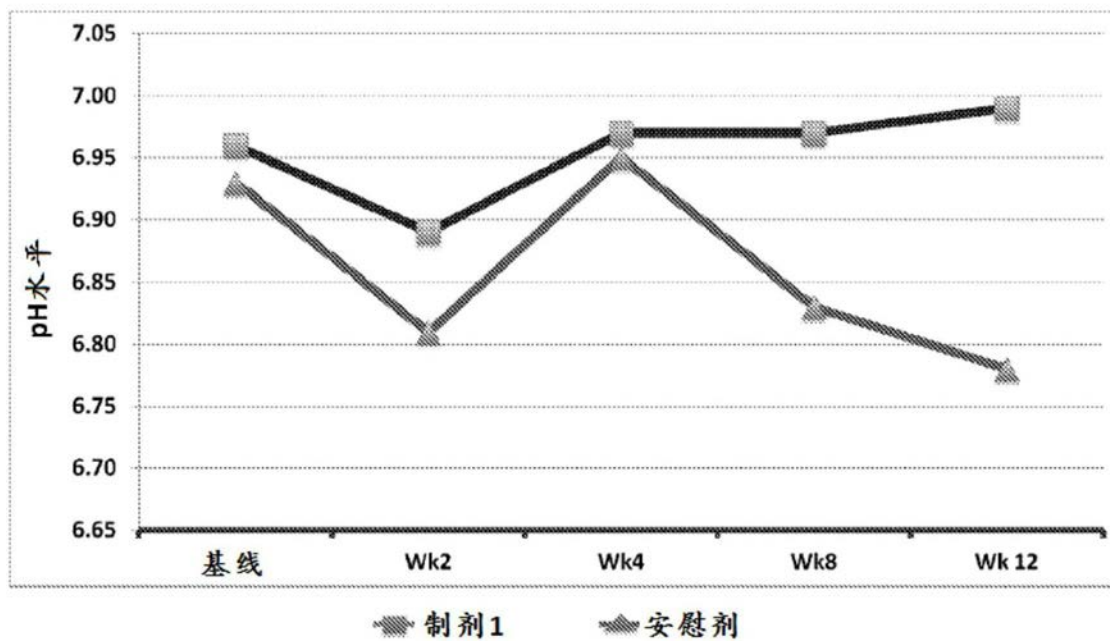


图16

作为在第12周的蛋白质摄入量(g)的函数的PPVT平均增长分数变化

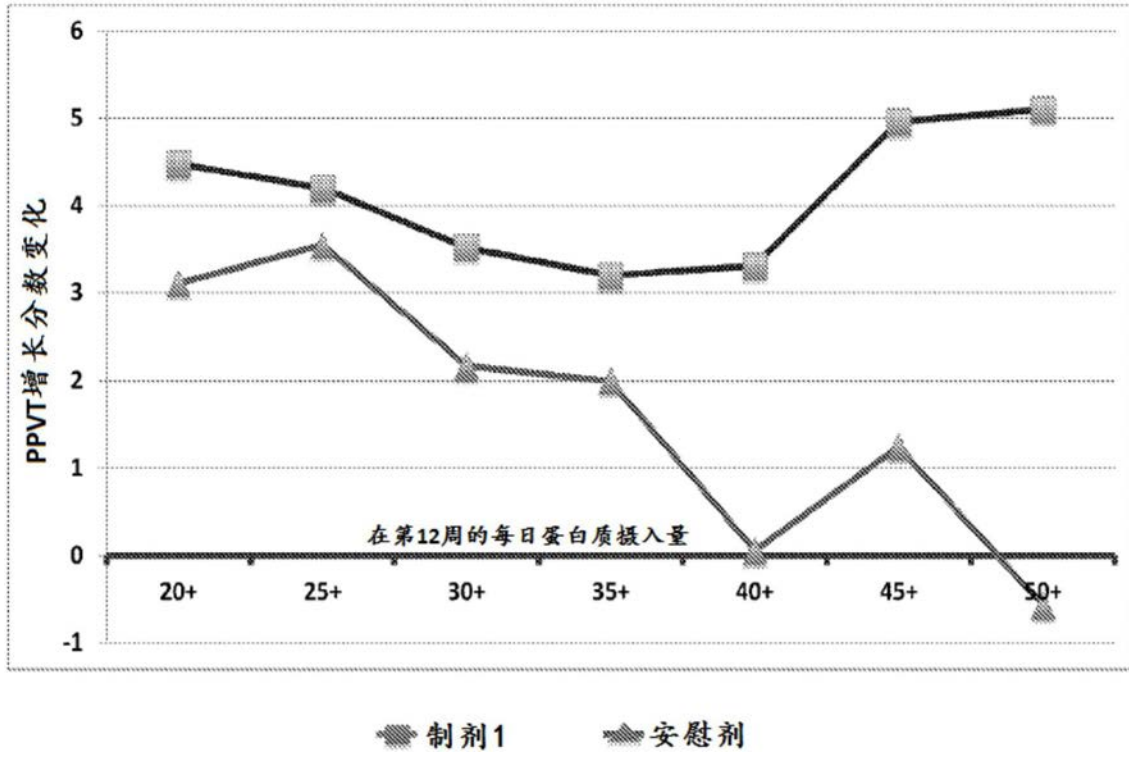


图17

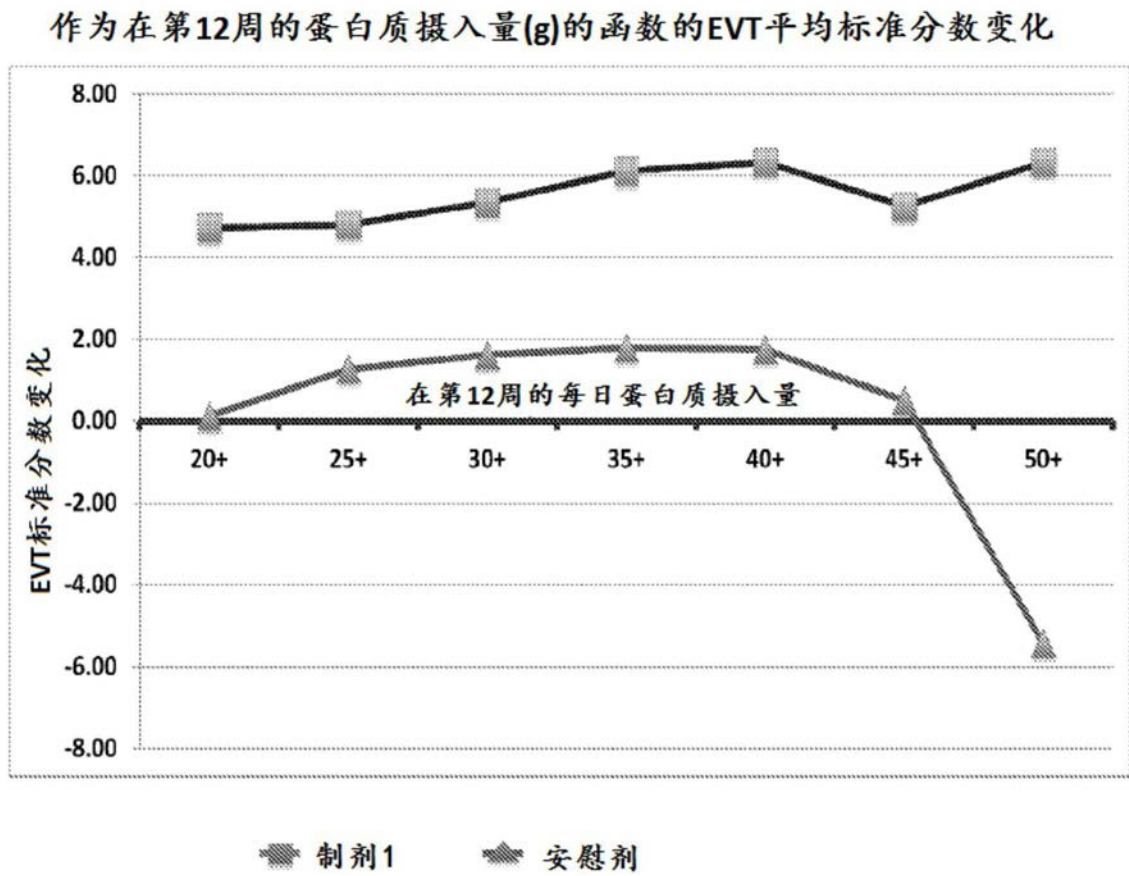


图18

作为在第12周的蛋白质摄入量(g)的函数的EVT平均增长分数变化

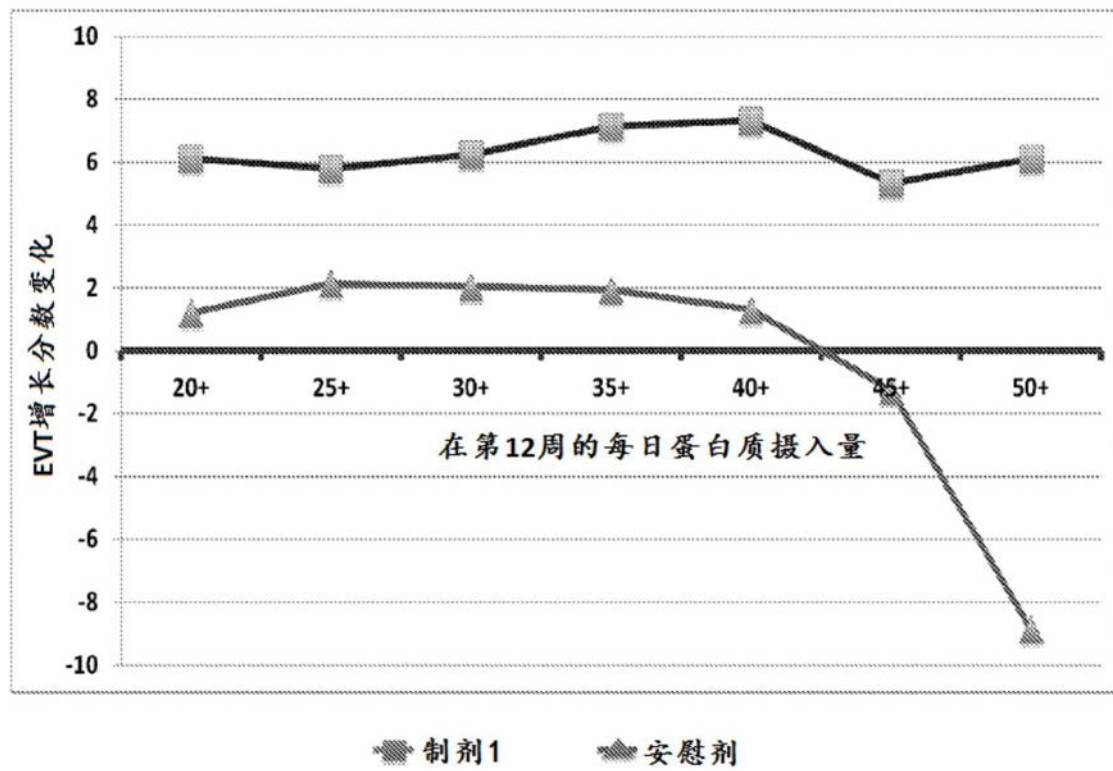


图19

在基线处的总ABC中值分析
试验过程中的总ABC变化

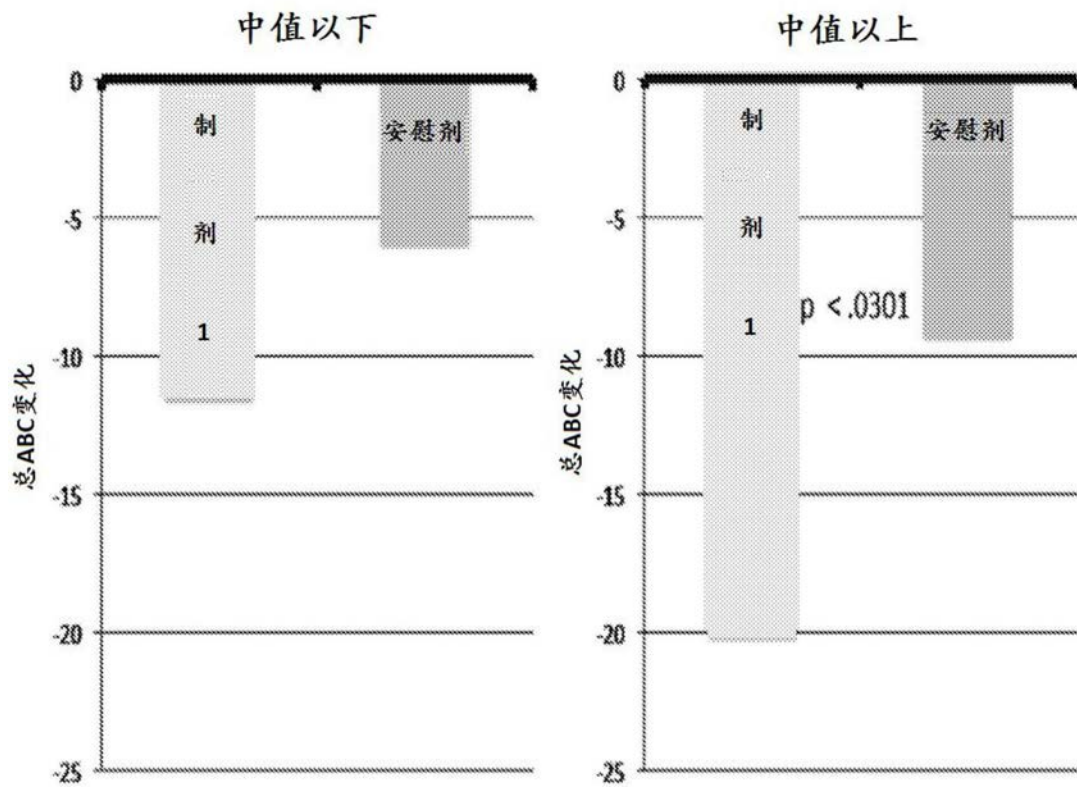


图20

作为在第12周的粪便胰凝乳蛋白酶的函数的ABC易怒变化

在第12周的粪便胰凝乳蛋白酶

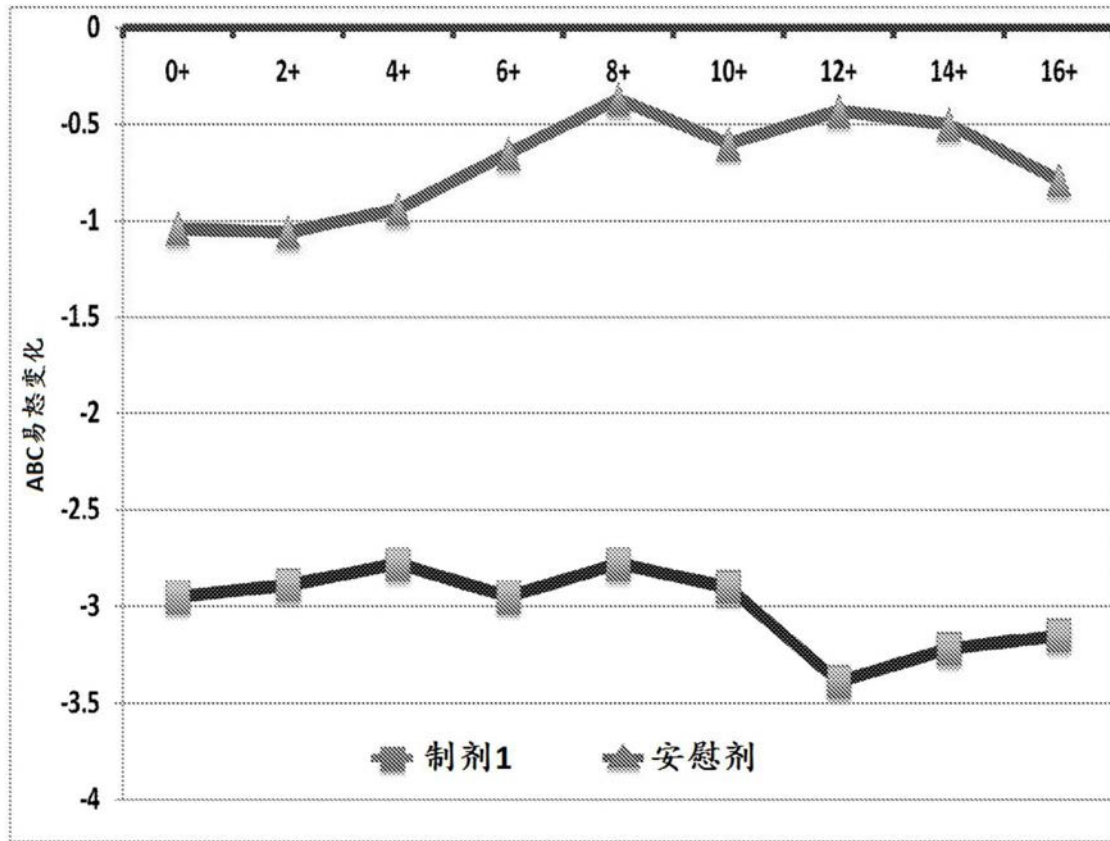


图21

在基线处的ABC中值易怒之上的受试者的ABC易怒分数变化

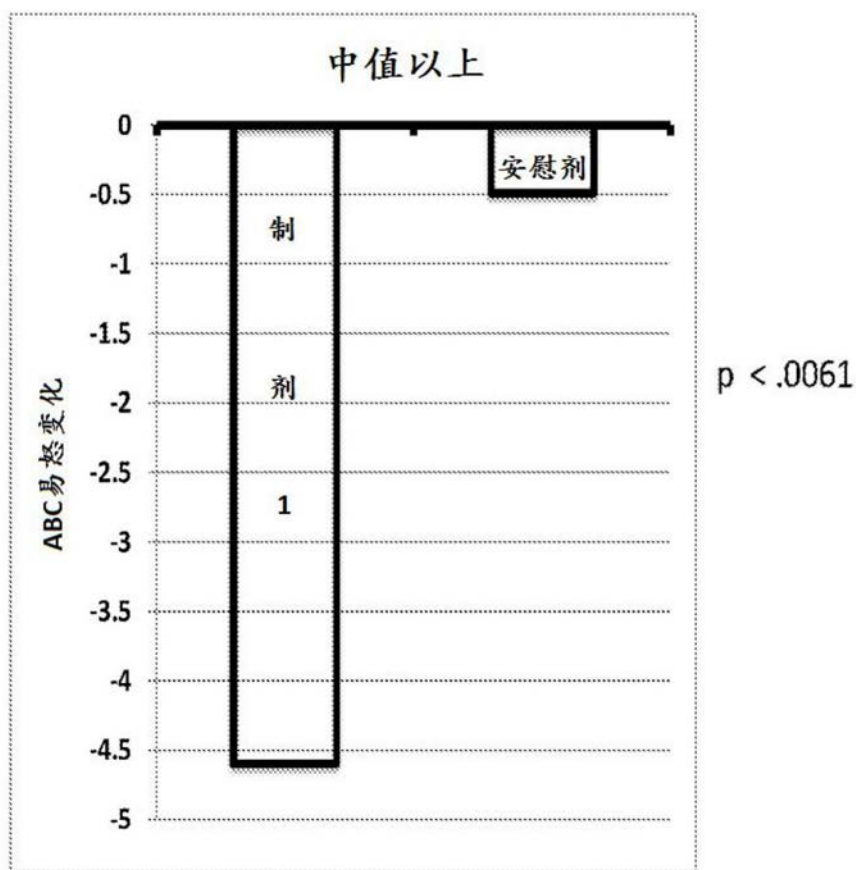


图22

作为蛋白质摄入量变化的函数的ABC易怒变化

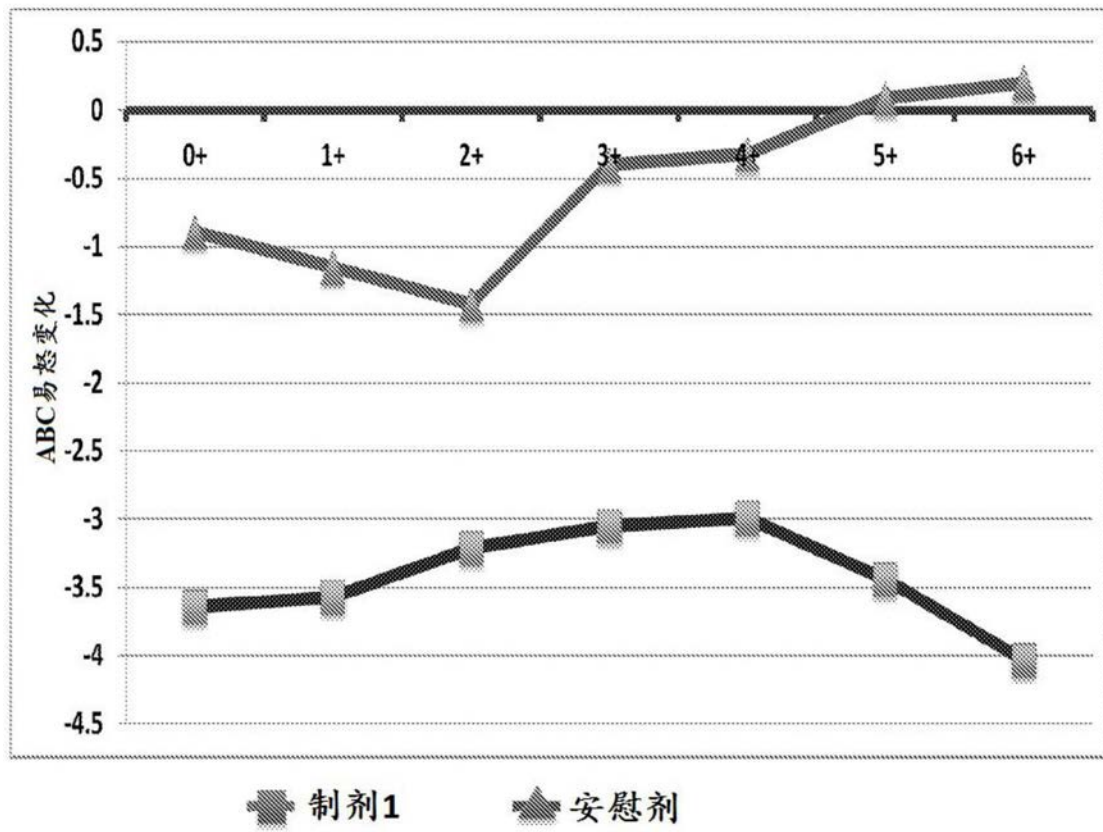


图23

作为在第12周的蛋白质摄入量(g)的函数的ABC易怒变化

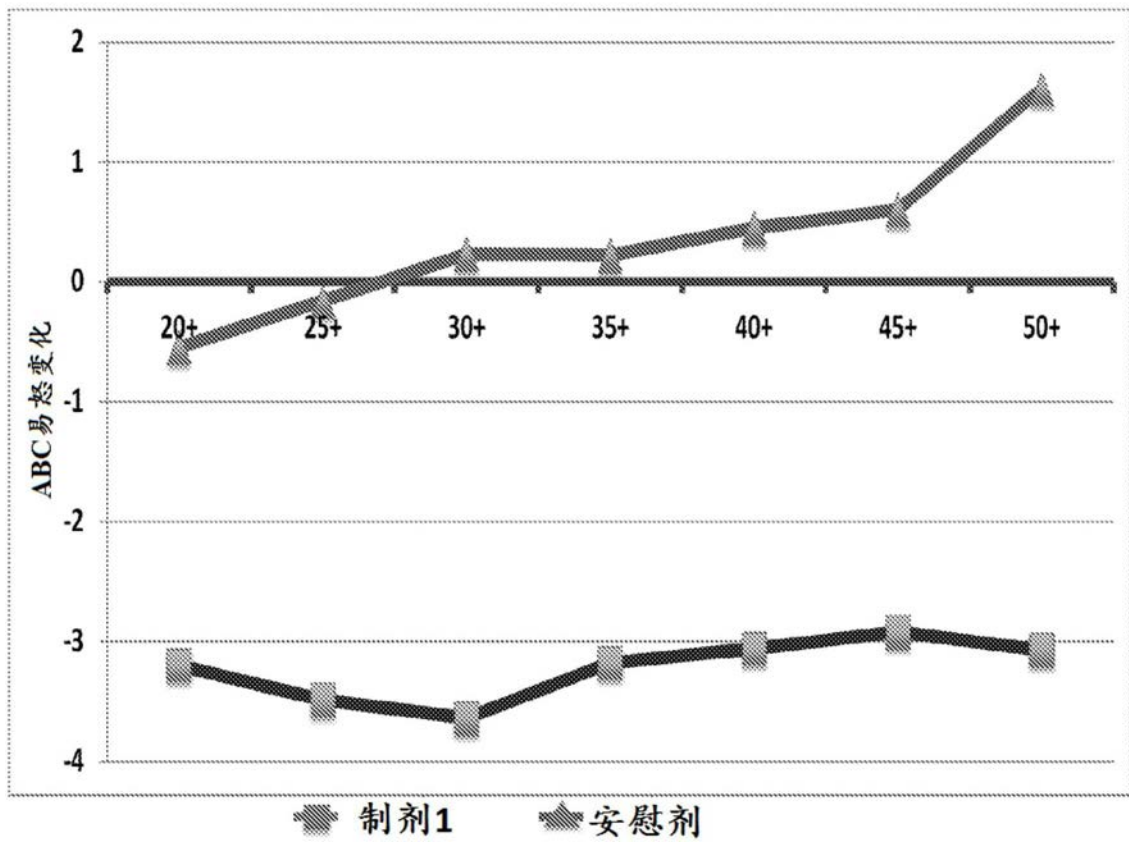


图24

作为碳水化合物摄入量变化的函数的ABC易怒变化

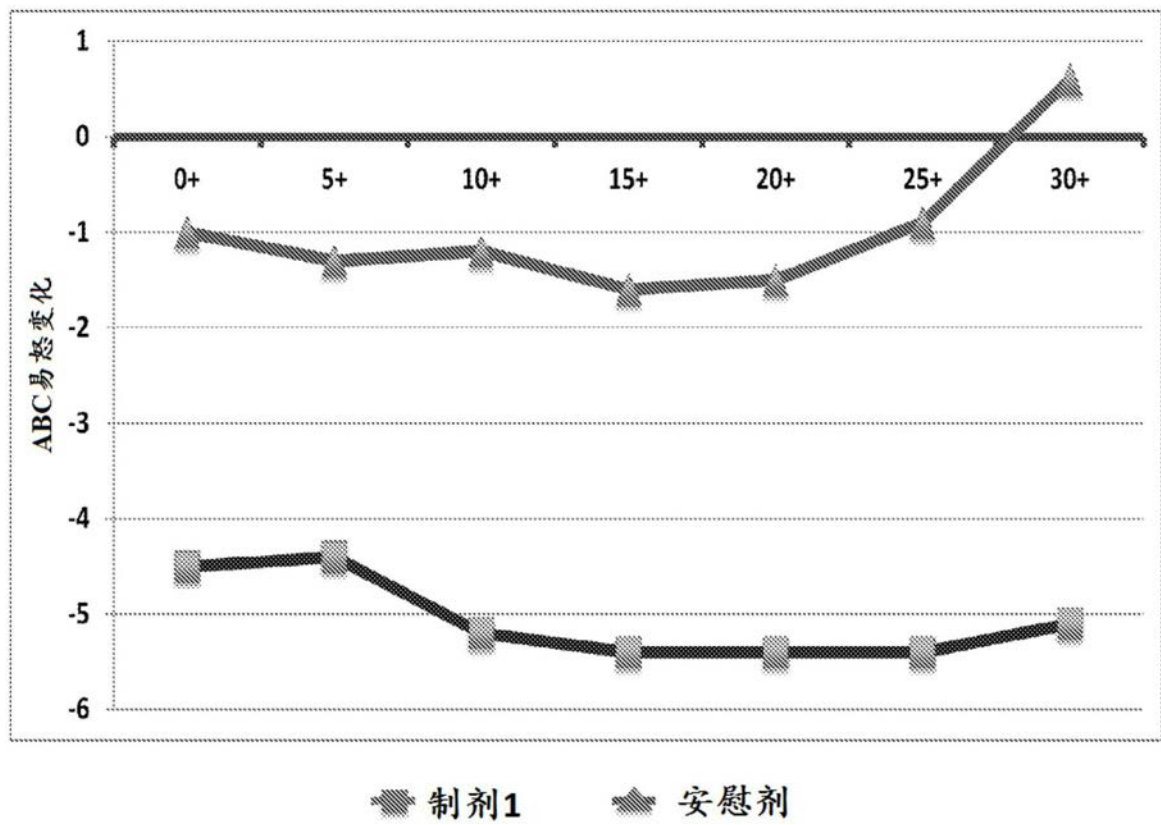


图25

作为在第12周的千卡路里摄入量的函数的ABC易怒变化

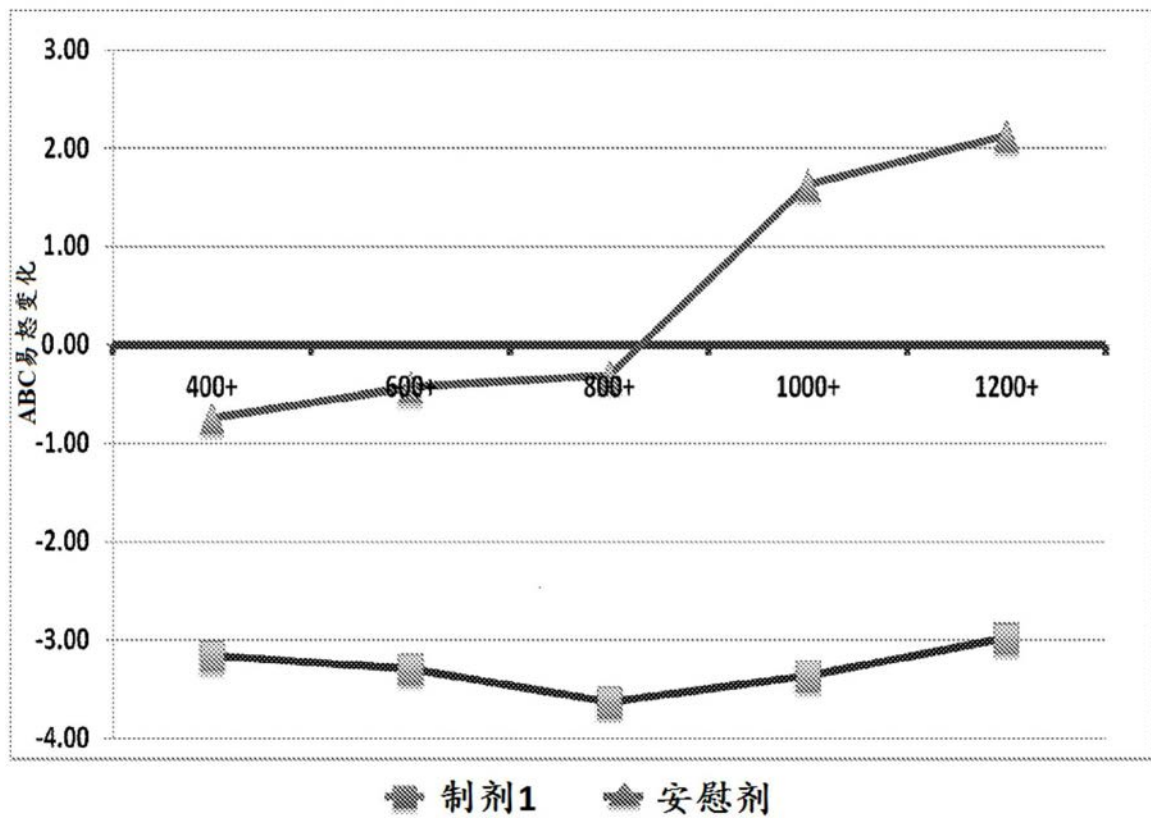


图26

作为在第12周的千卡路里摄入量的函数的ABC嗜睡变化

在第12周的千卡路里摄入量

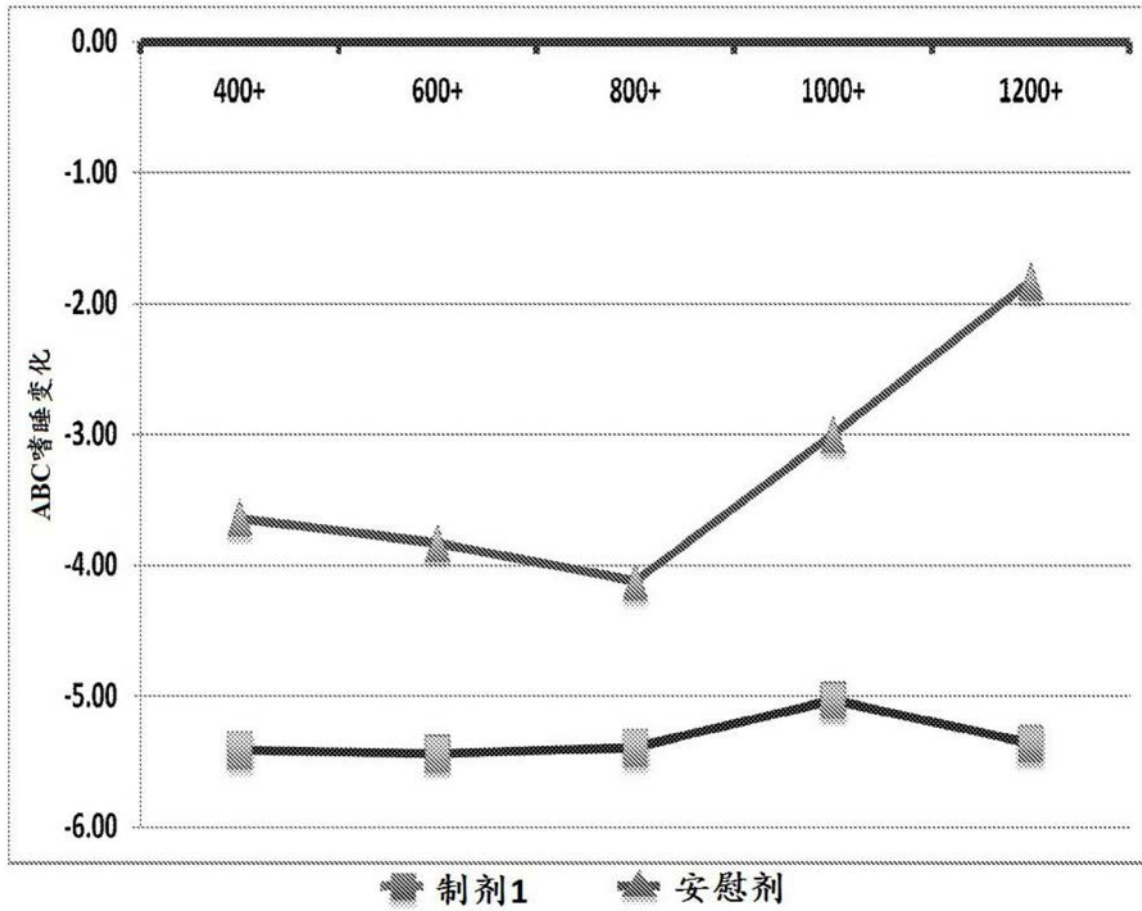


图27

作为蛋白质摄入量变化的函数的ABC嗜睡变化

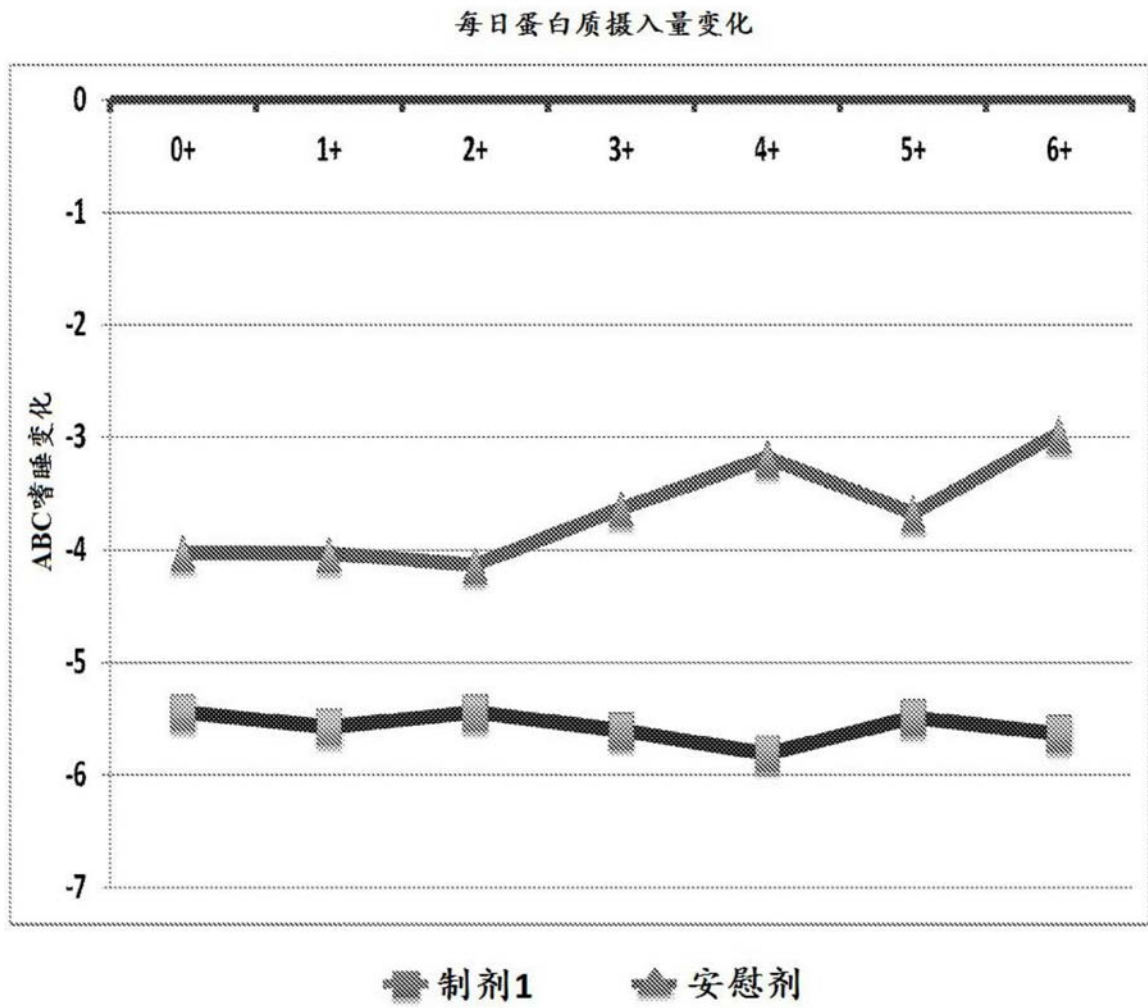


图28

作为在第12周的粪便胰凝乳蛋白酶的函数的ABC嗜睡变化

在第12周的粪便胰凝乳蛋白

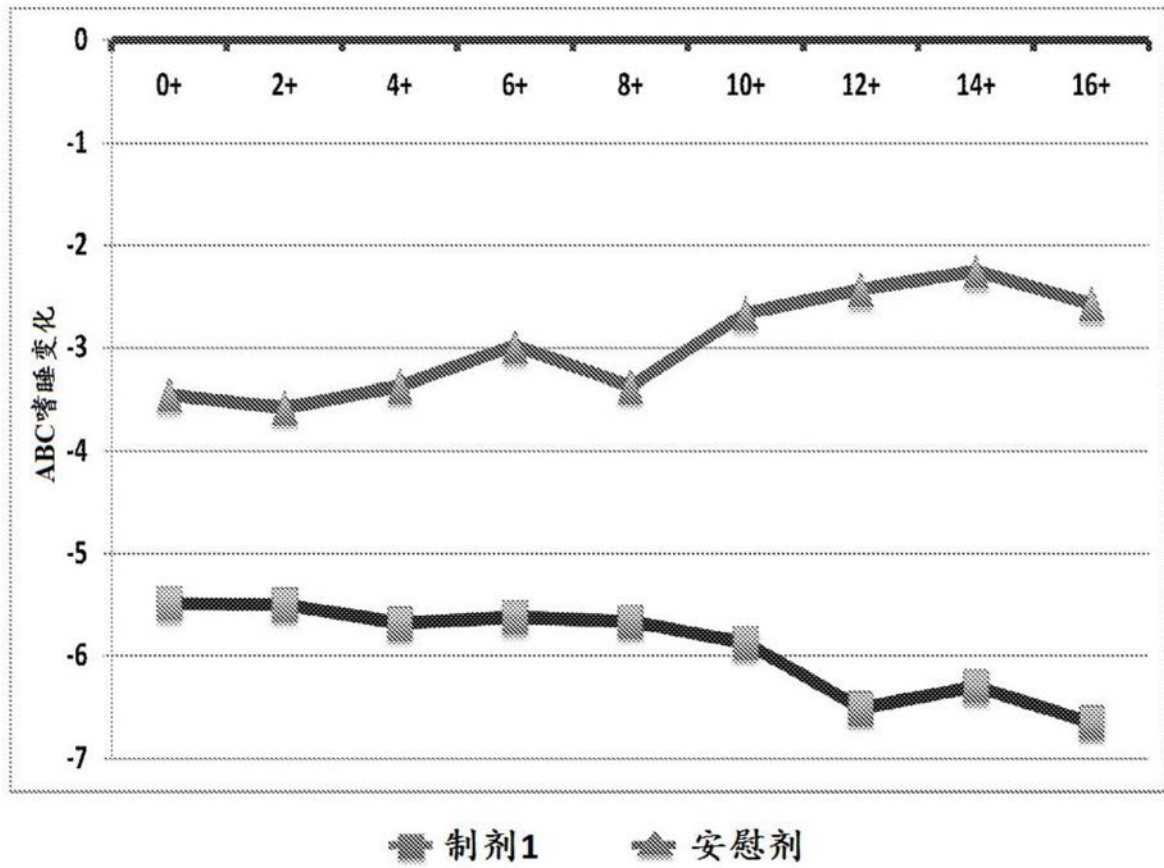


图29

作为在第12周的千卡路里摄入量的函数的ABC多动变化
在第12周的千卡路里摄入量

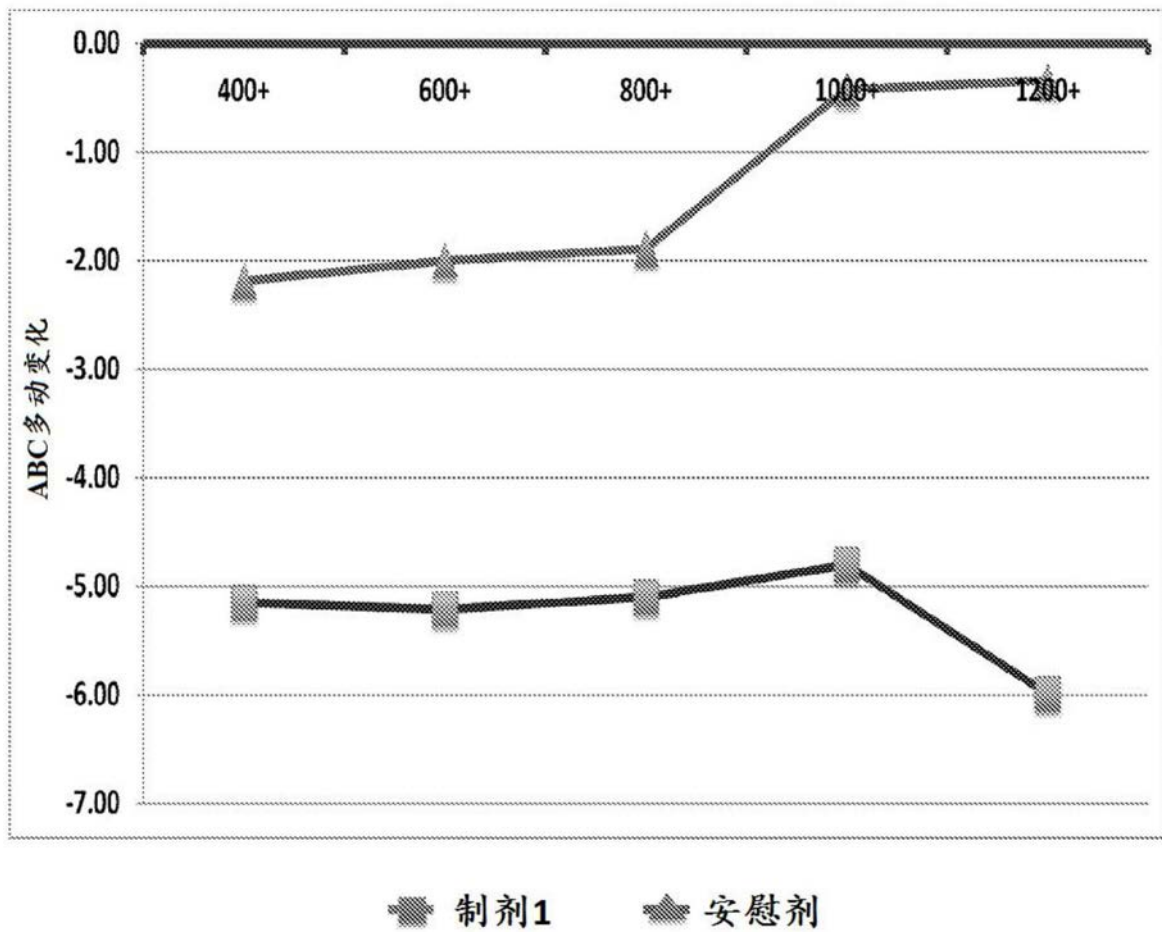


图30

作为在第12周的蛋白质摄入量(g)的函数的ABC多动变化

在第12周的每日蛋白质摄入

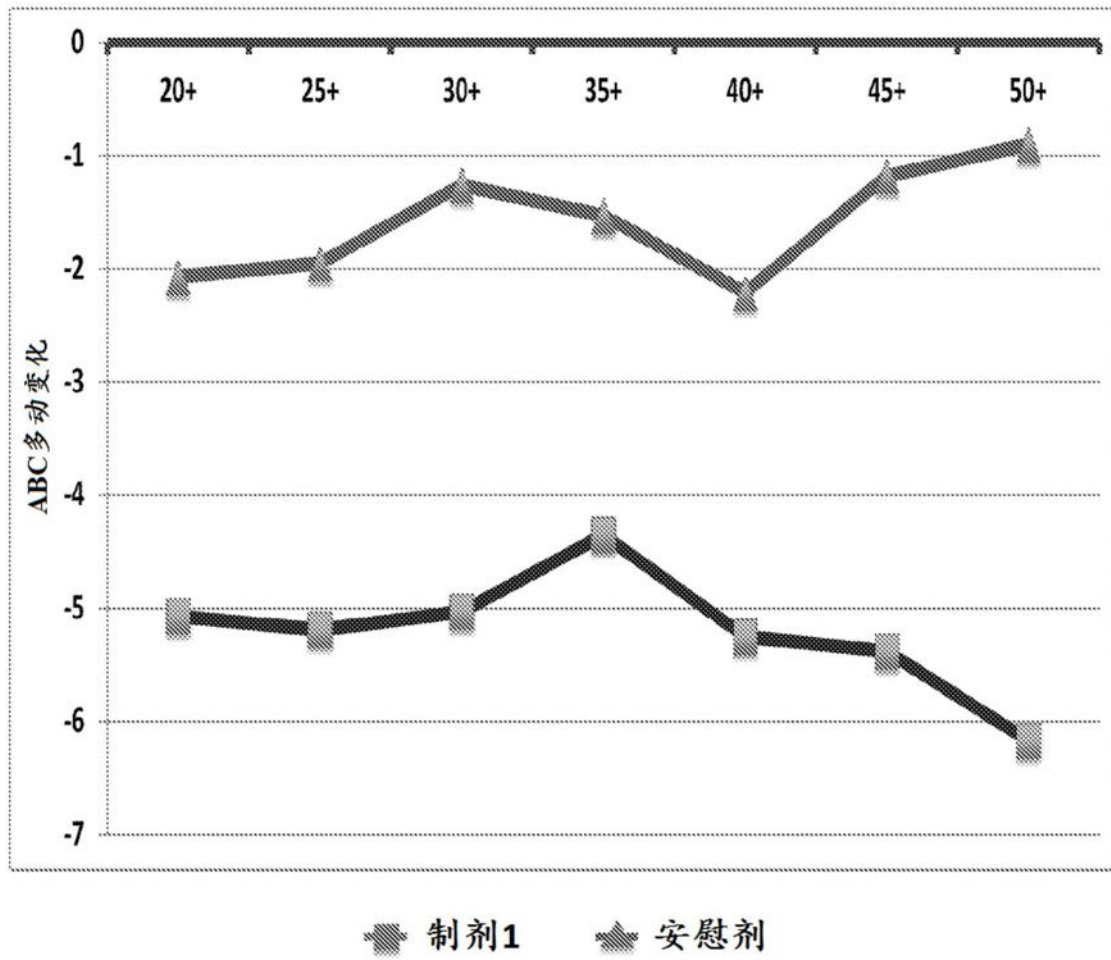


图31

作为在第12周的粪便胰凝乳蛋白酶的函数的ABC多动变化

在第12周的粪便胰凝乳蛋白酶

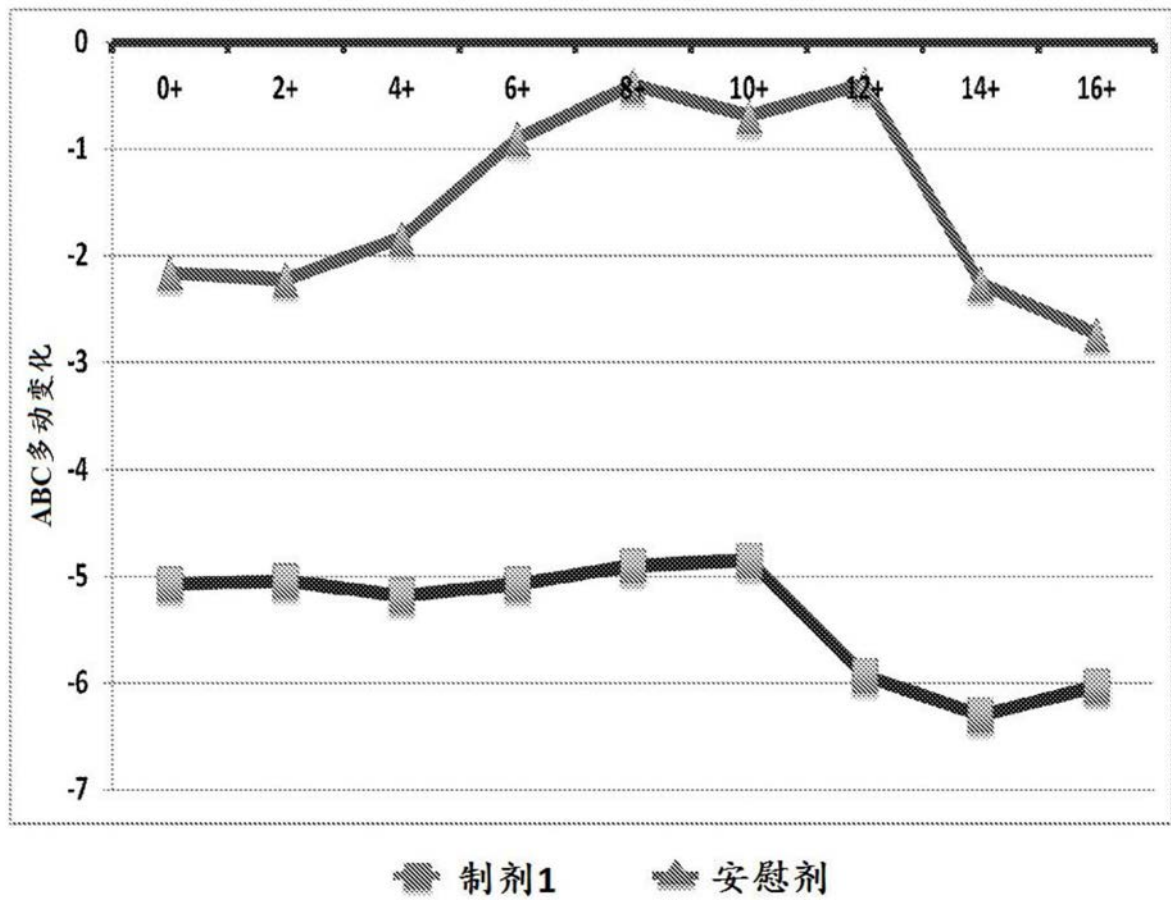


图32

作为在第12周的千卡路里摄入量的函数的ABC刻板变化

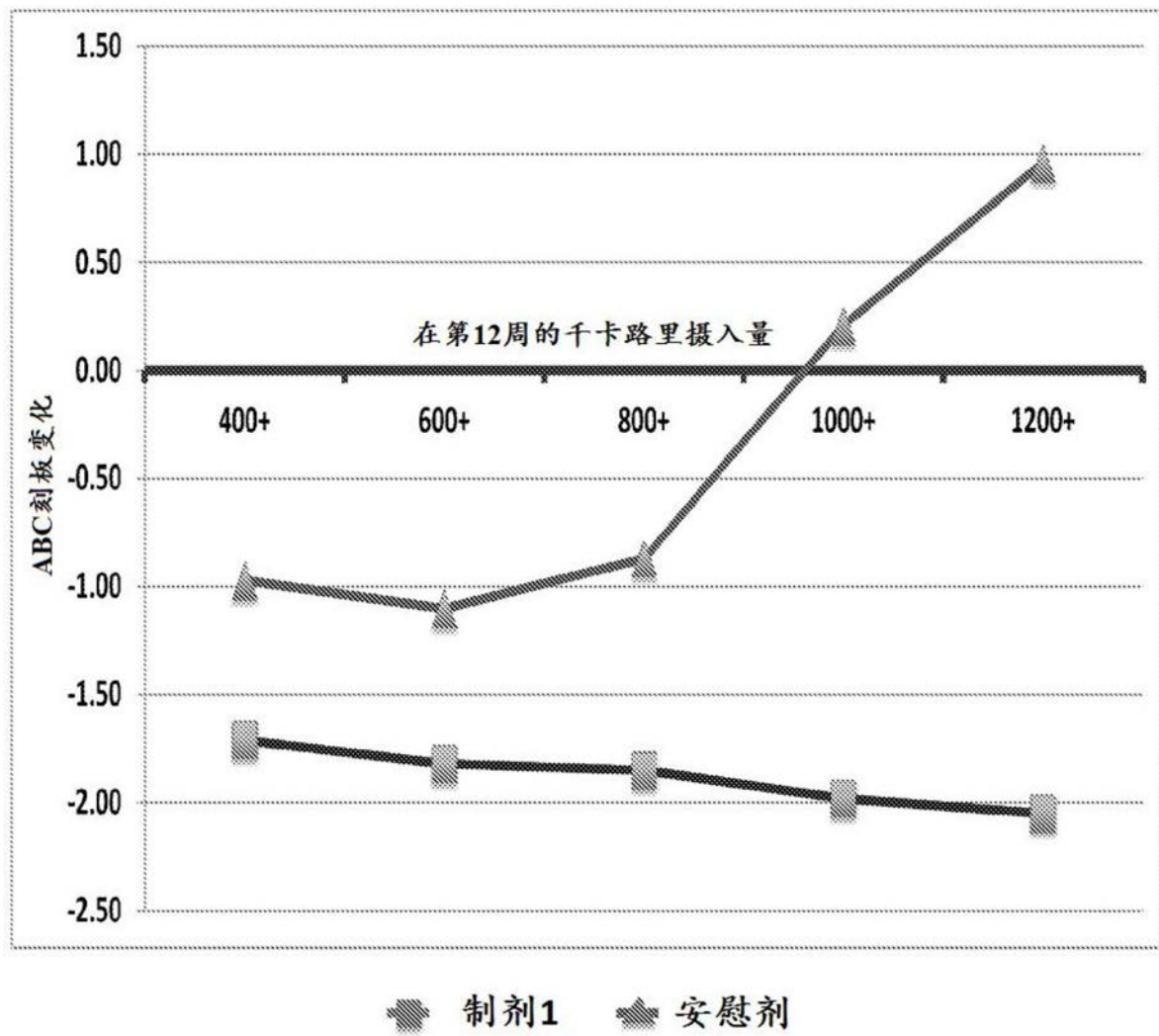


图33

作为在第12周的蛋白质摄入量(g)的函数的ABC刻板变化

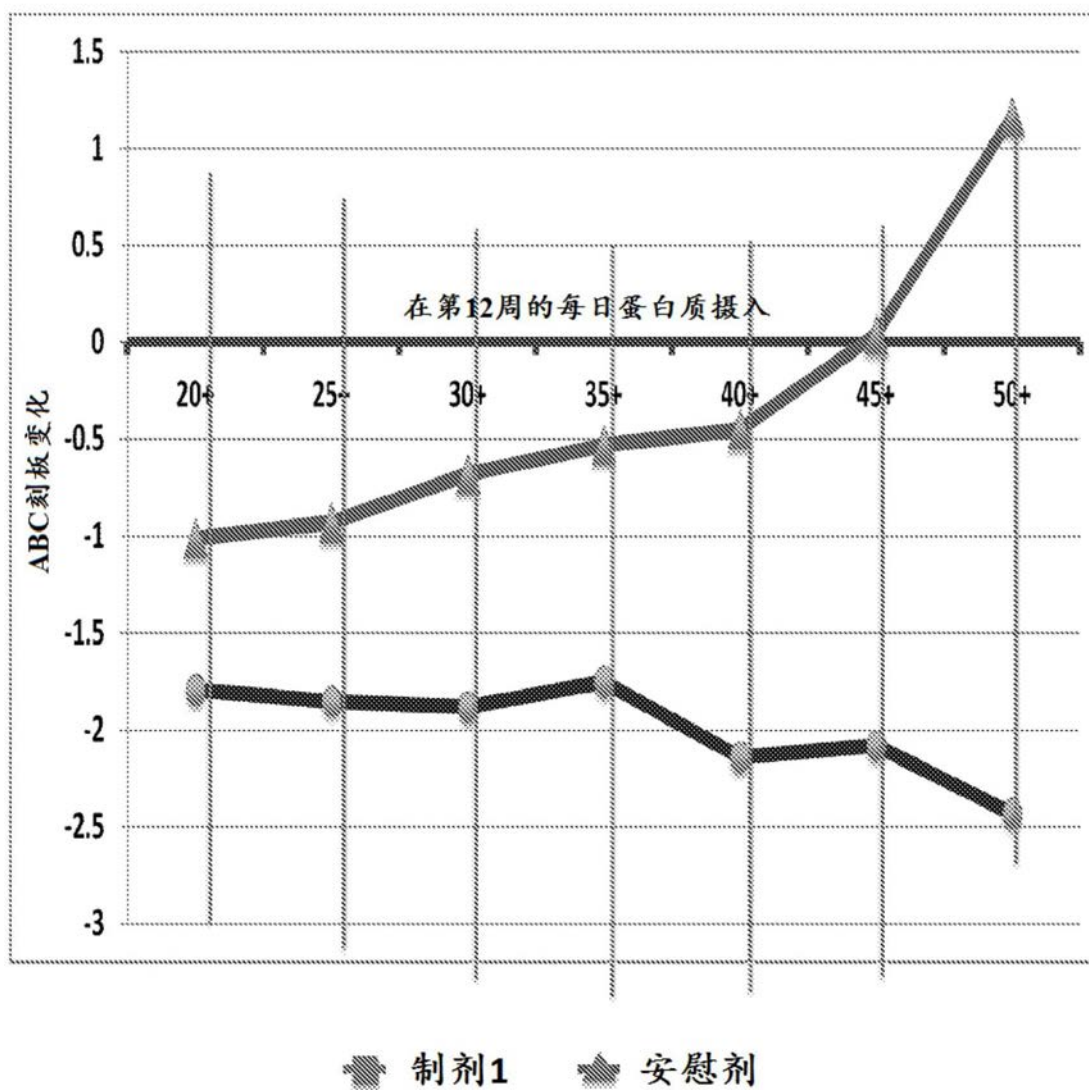


图34

作为在第12周的千卡路里摄入量的函数的ABC言语变化
在第12周的千卡路里摄入量

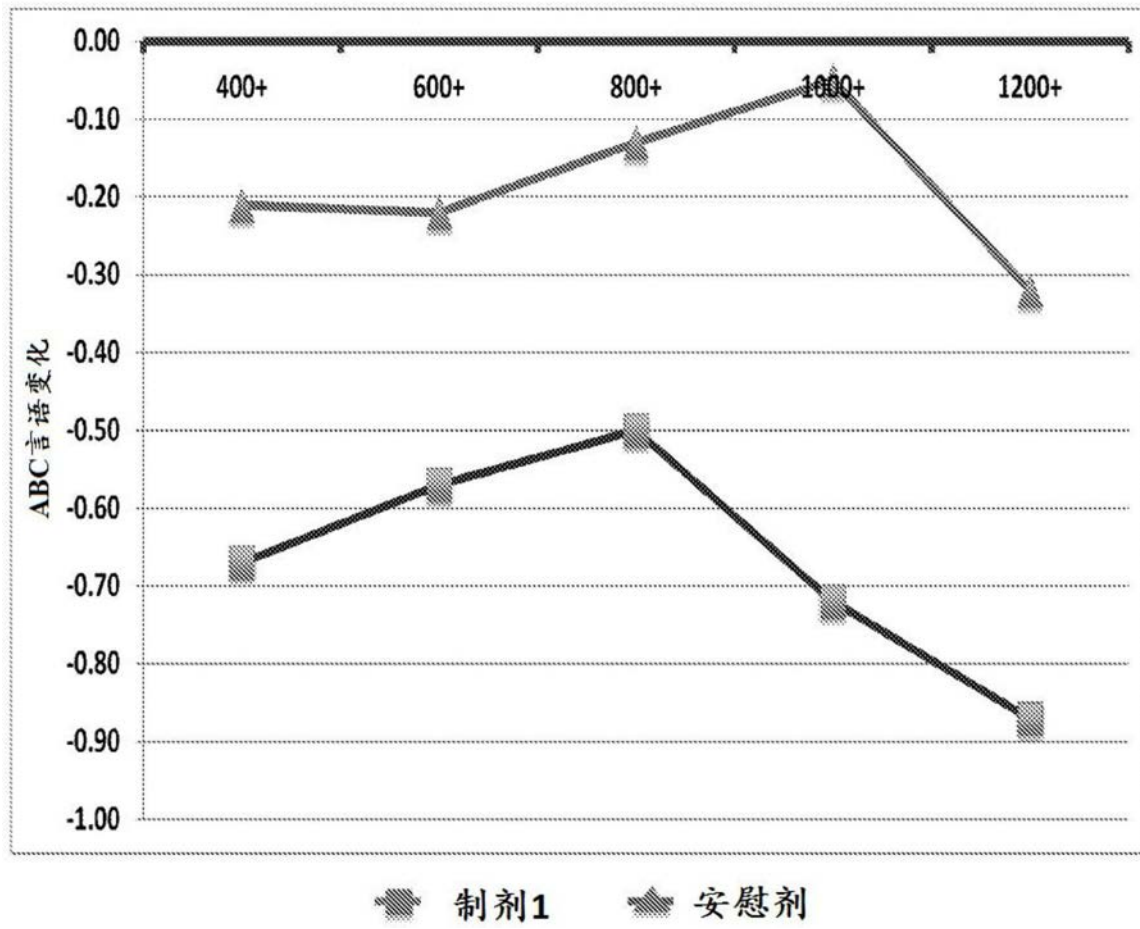


图35

作为蛋白质摄入量变化的函数的ABC不恰当的言语的变化

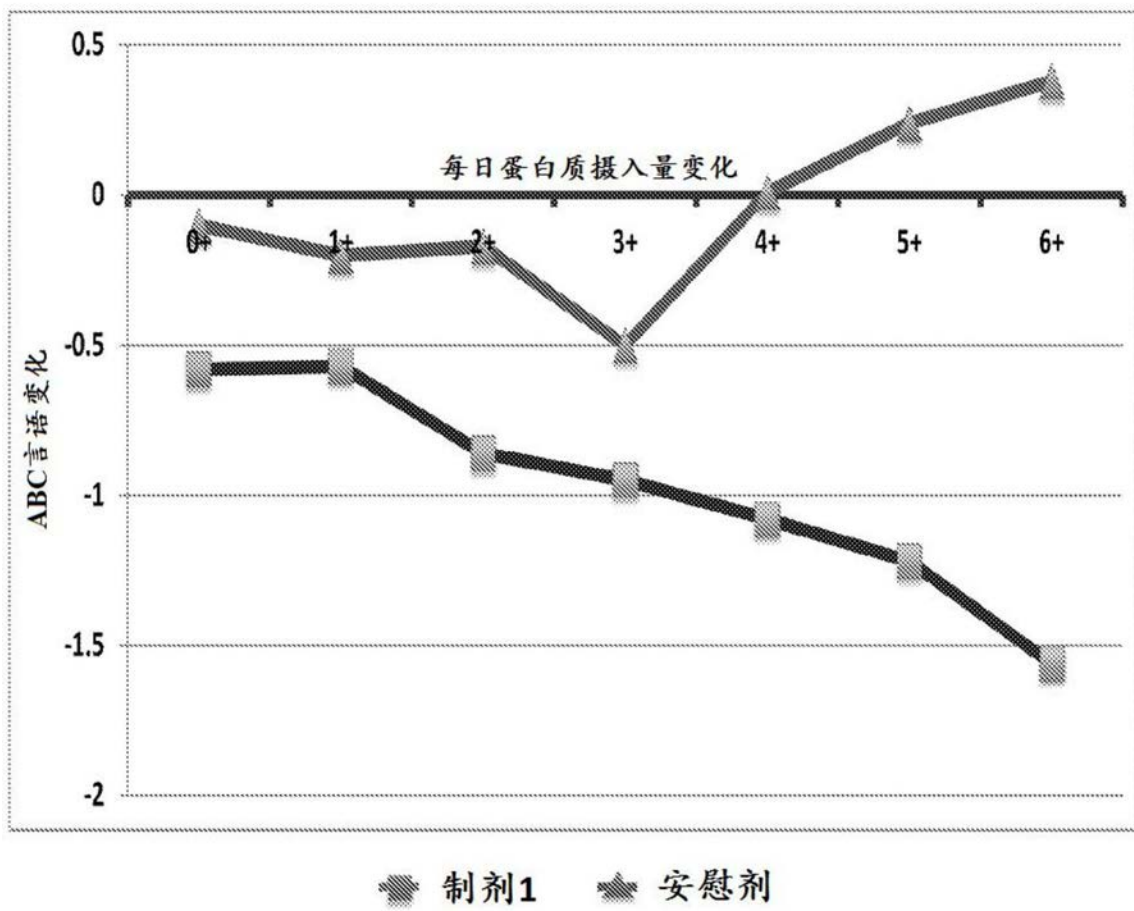


图36

在基线处的总ABC中值分析：试验期间总ABC变化

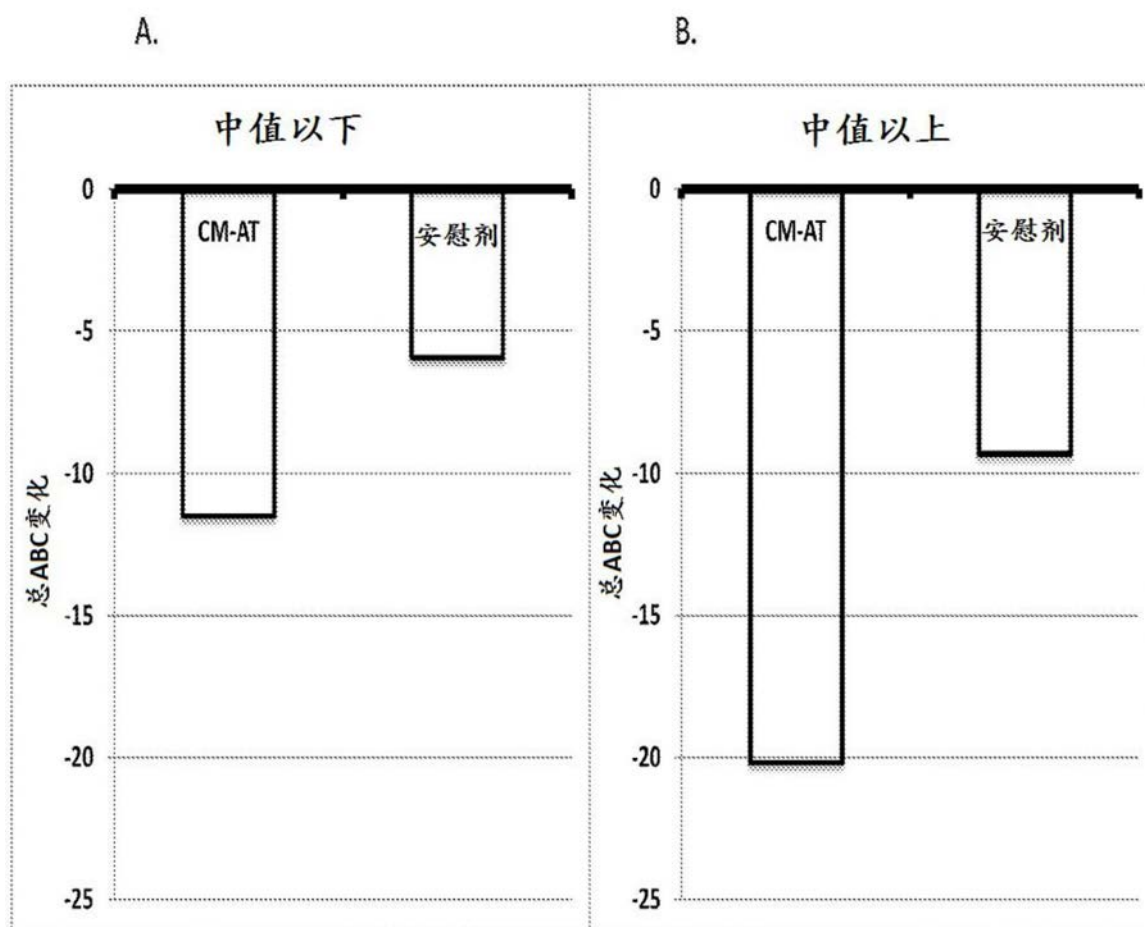


图37

作为在第12周的千卡路里摄入量的函数的总ABC变化

在第12周的千卡路里摄入量

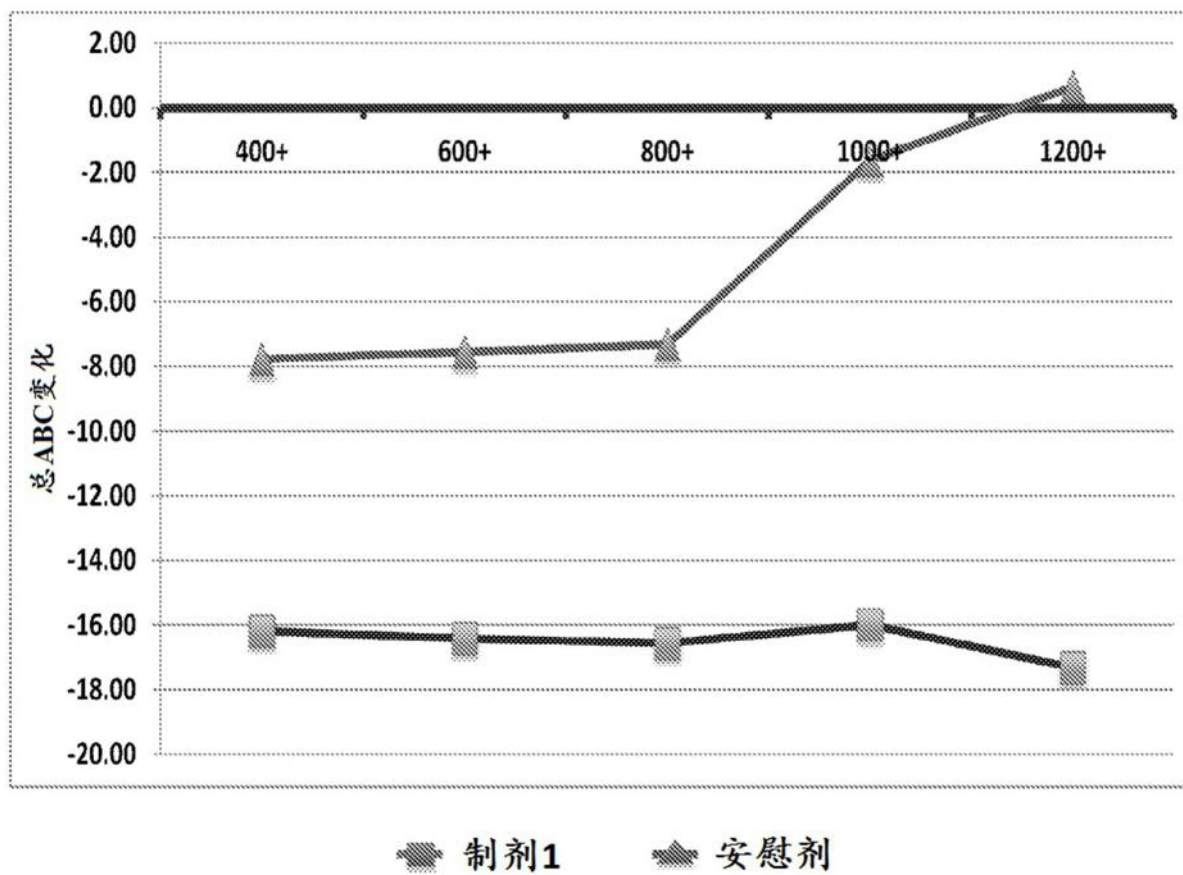


图38

作为蛋白质摄入量变化的函数的总ABC变化

每日蛋白质摄入量变化

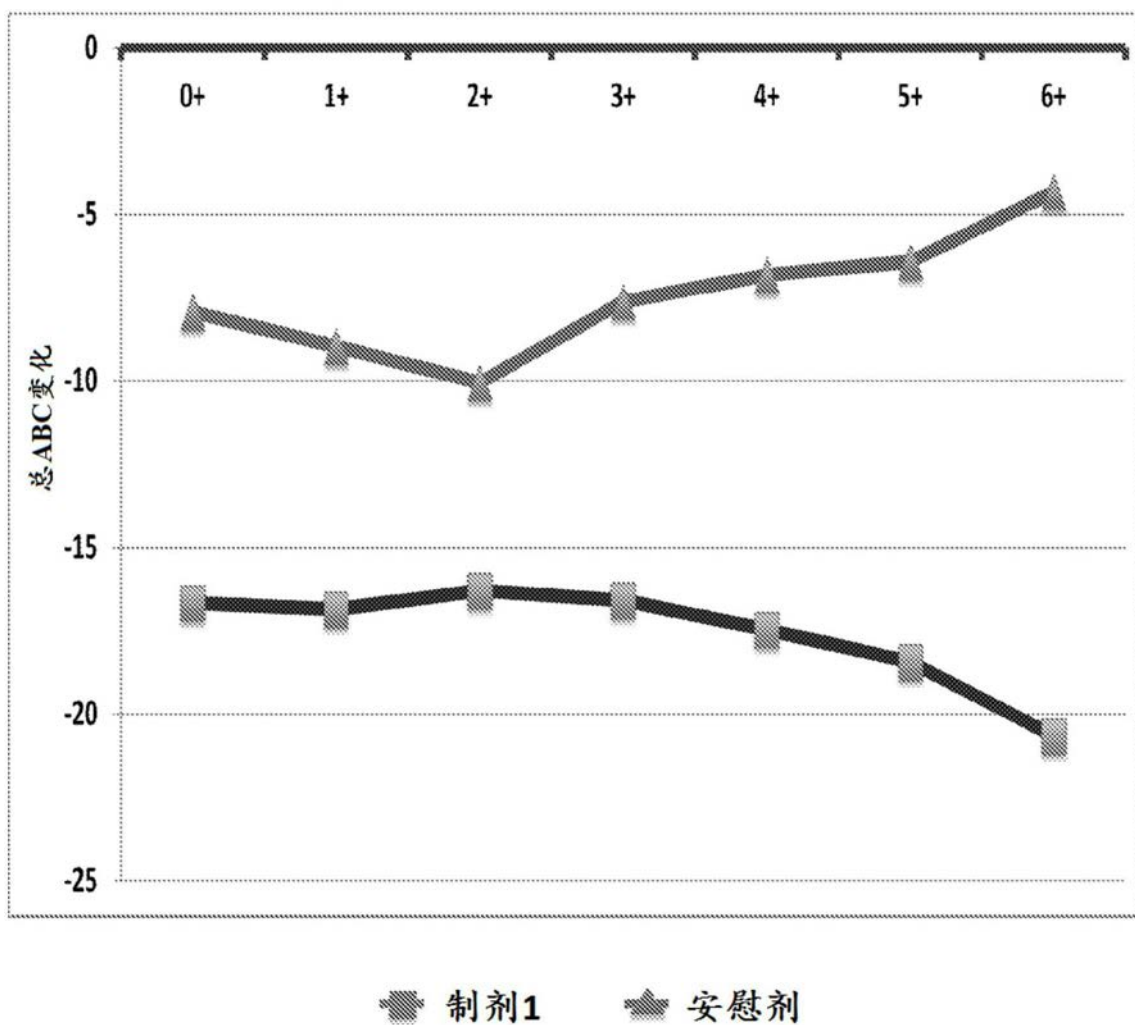


图39

作为在第12周的蛋白质摄入量(g)的函数的总ABC变化

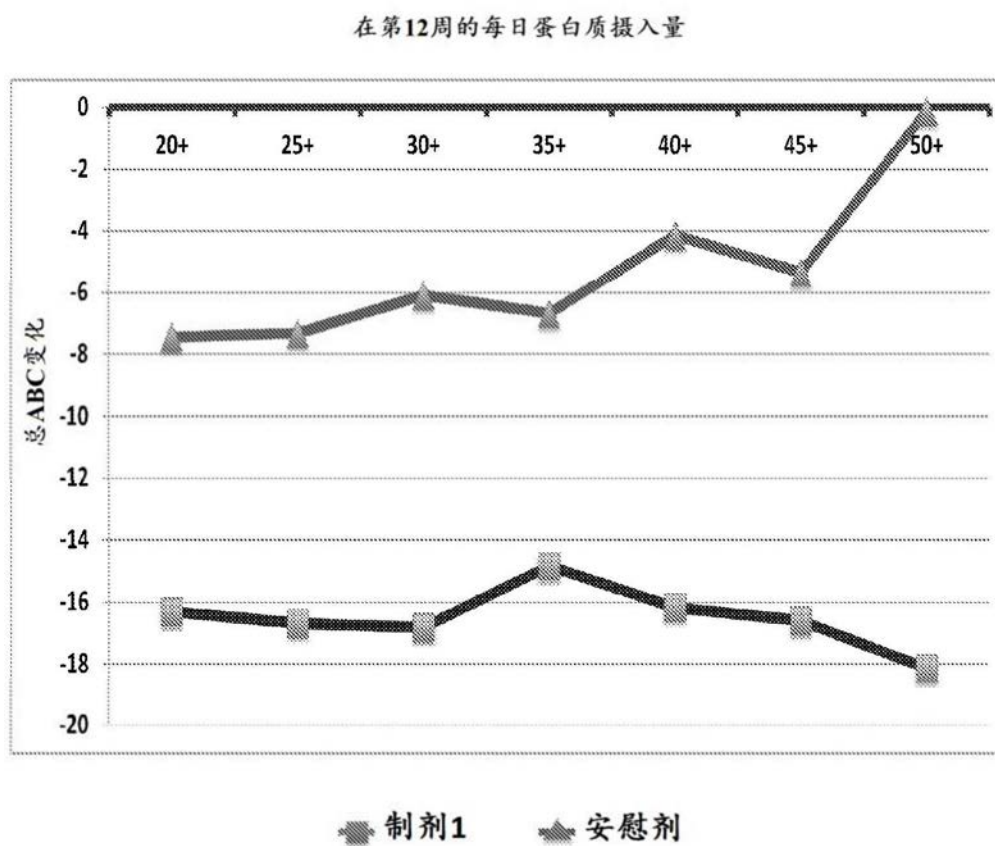


图40

作为在第12周的粪便胰凝乳蛋白酶的函数的总ABC变化

在第12周的粪便胰凝乳蛋白酶

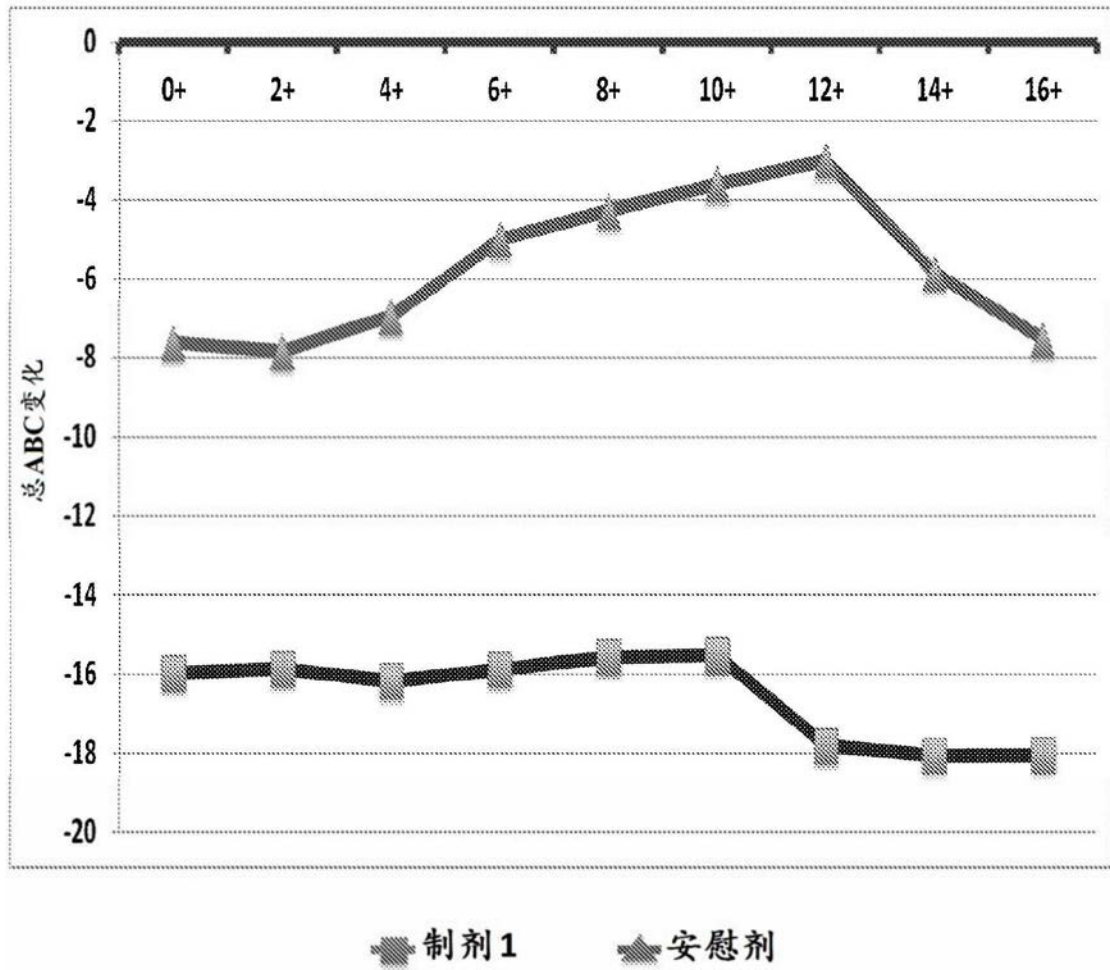


图41

作为碳水化合物摄入量变化的函数的总ABC变化

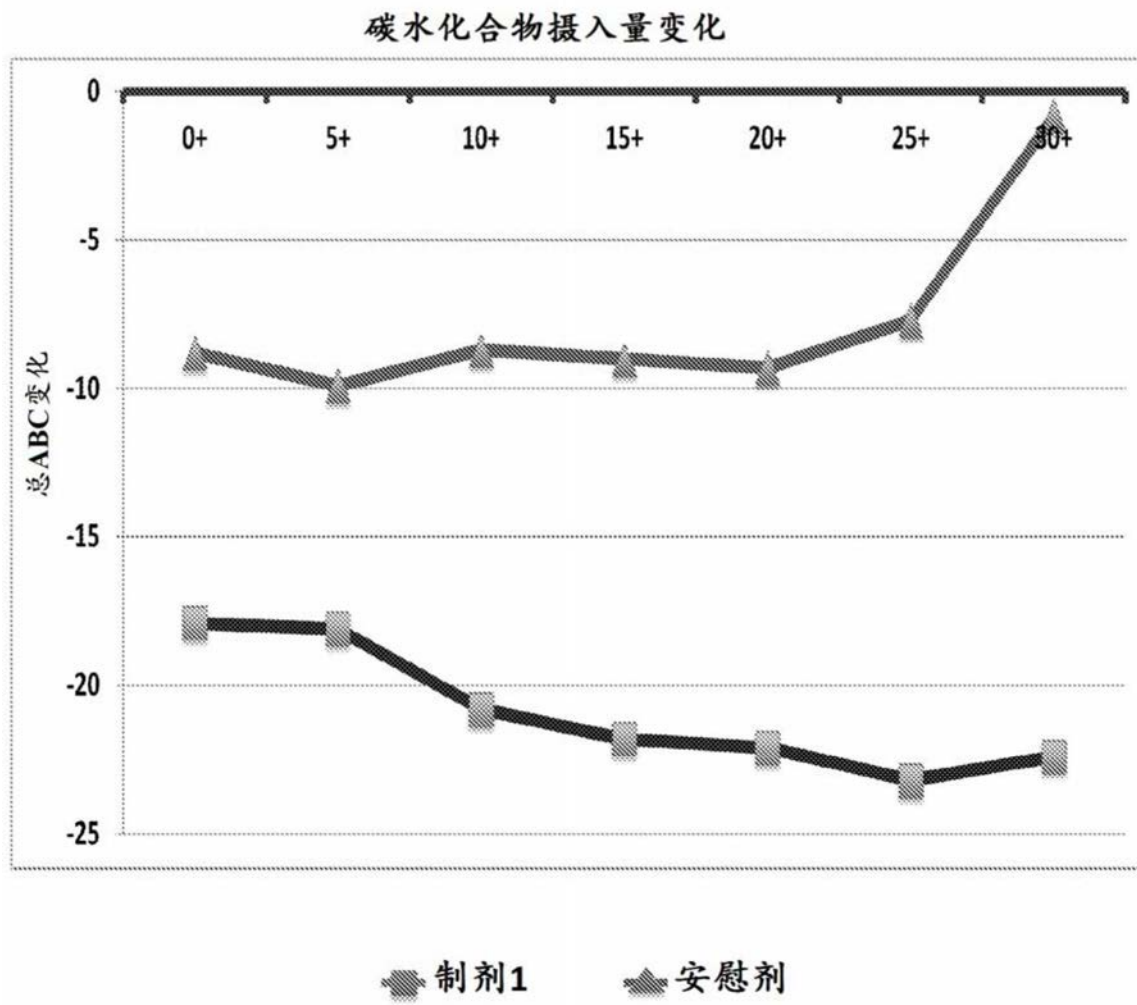


图42

作为碳水化合物摄入量变化的函数的千卡路里变化

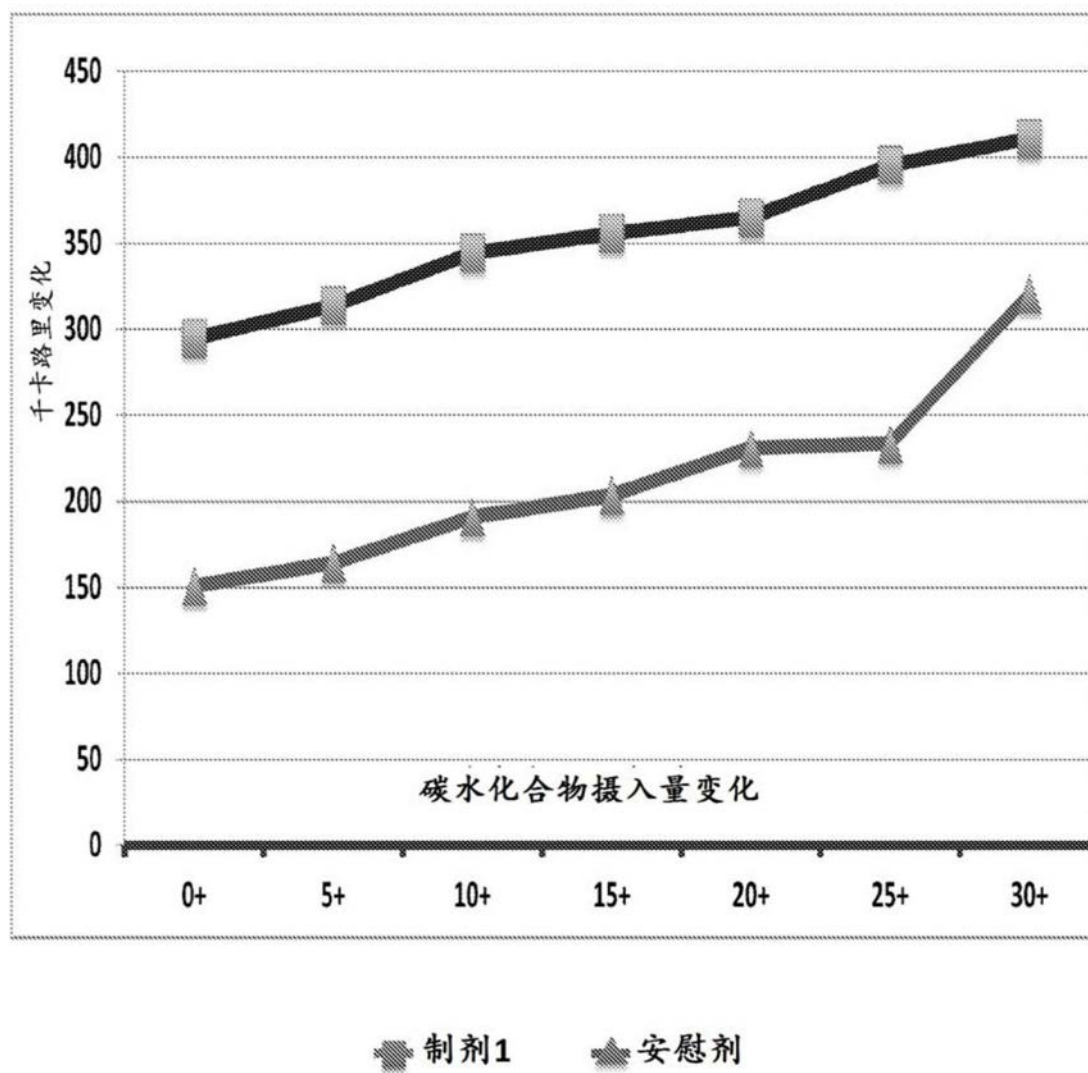


图43

作为碳水化合物摄入量变化的函数的蛋白质摄入量变化

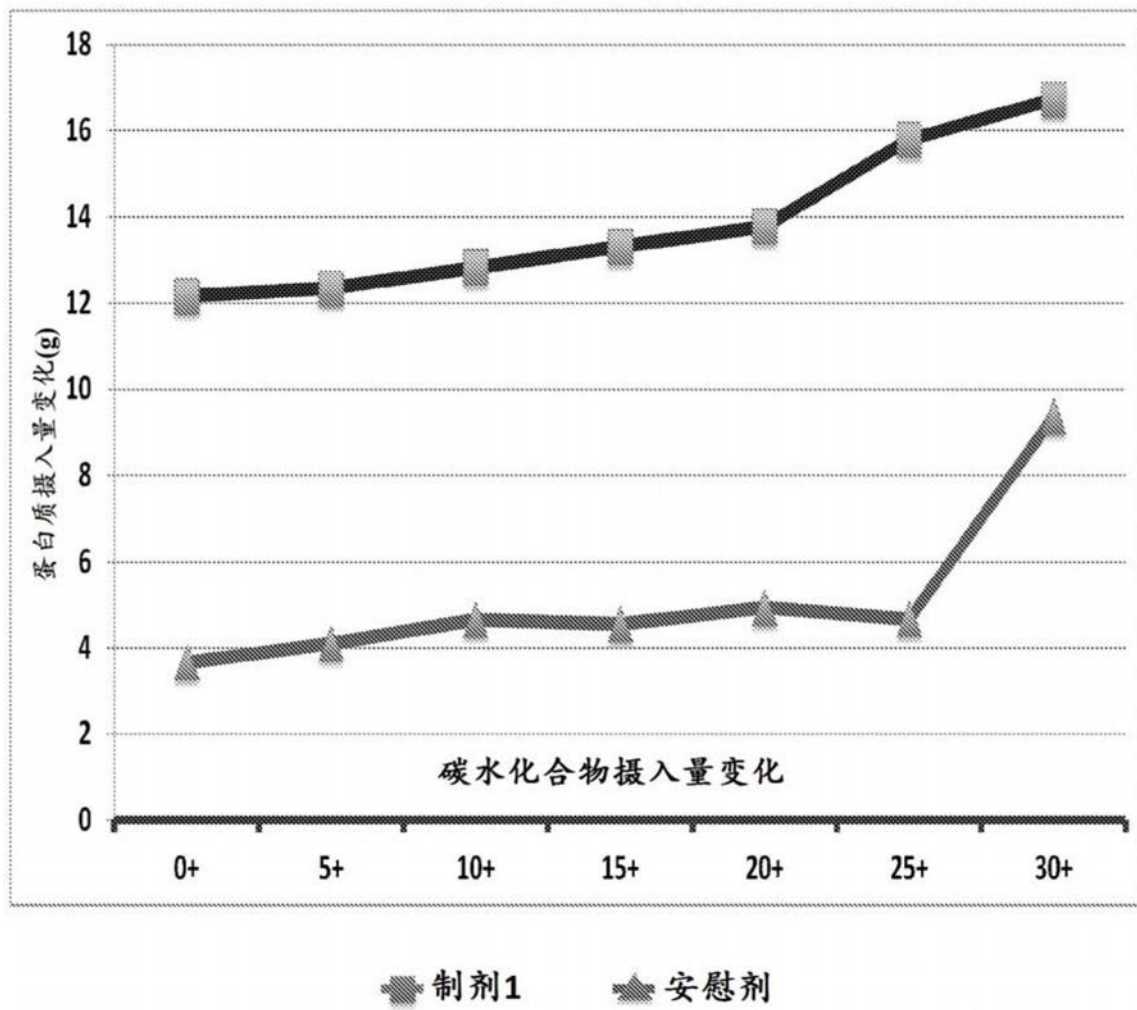


图44

作为碳水化合物摄入量变化的函数的在第12周的蛋白质摄入量

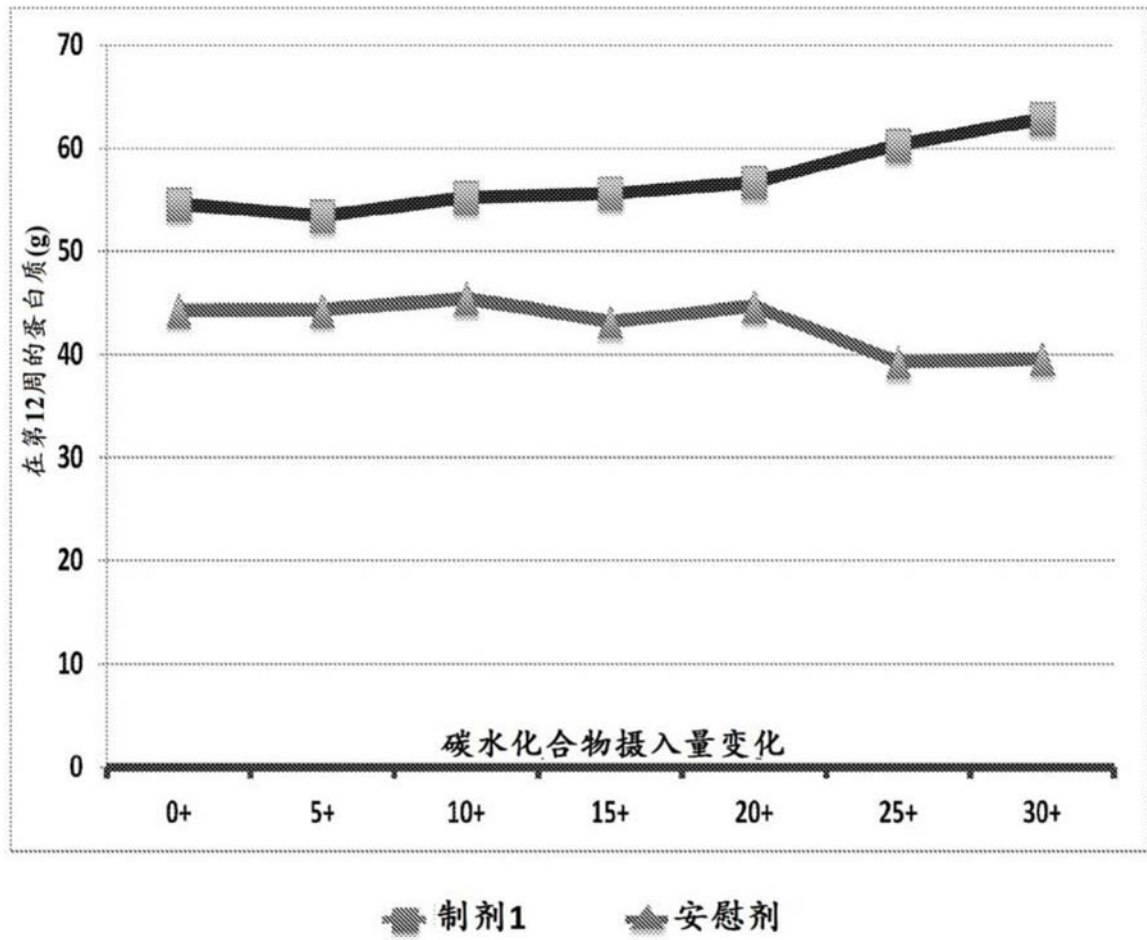


图45

作为碳水化合物摄入量变化的函数的蛋白质变化

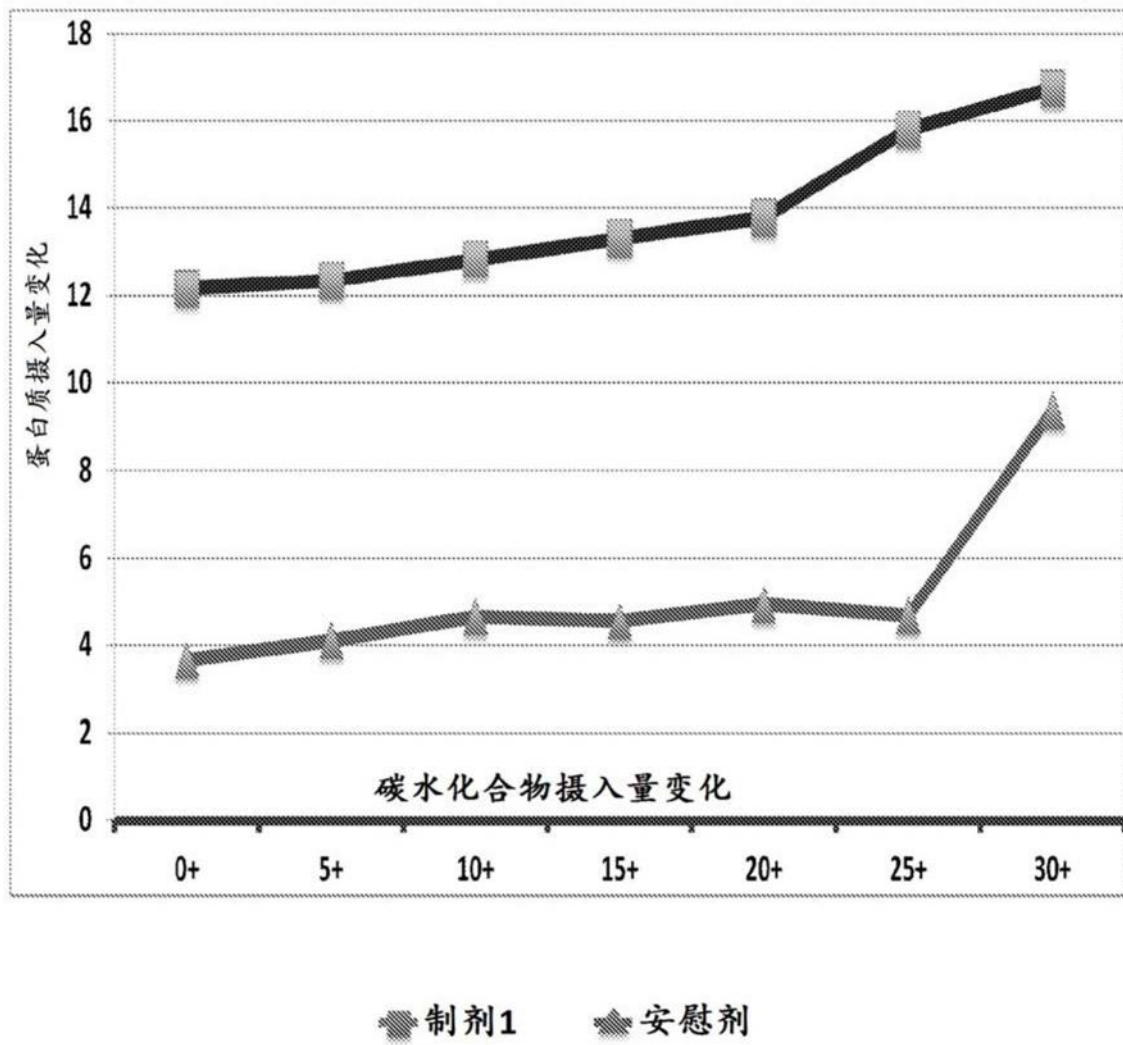


图46

作为碳水化合物摄入量变化的函数的千卡路里变化

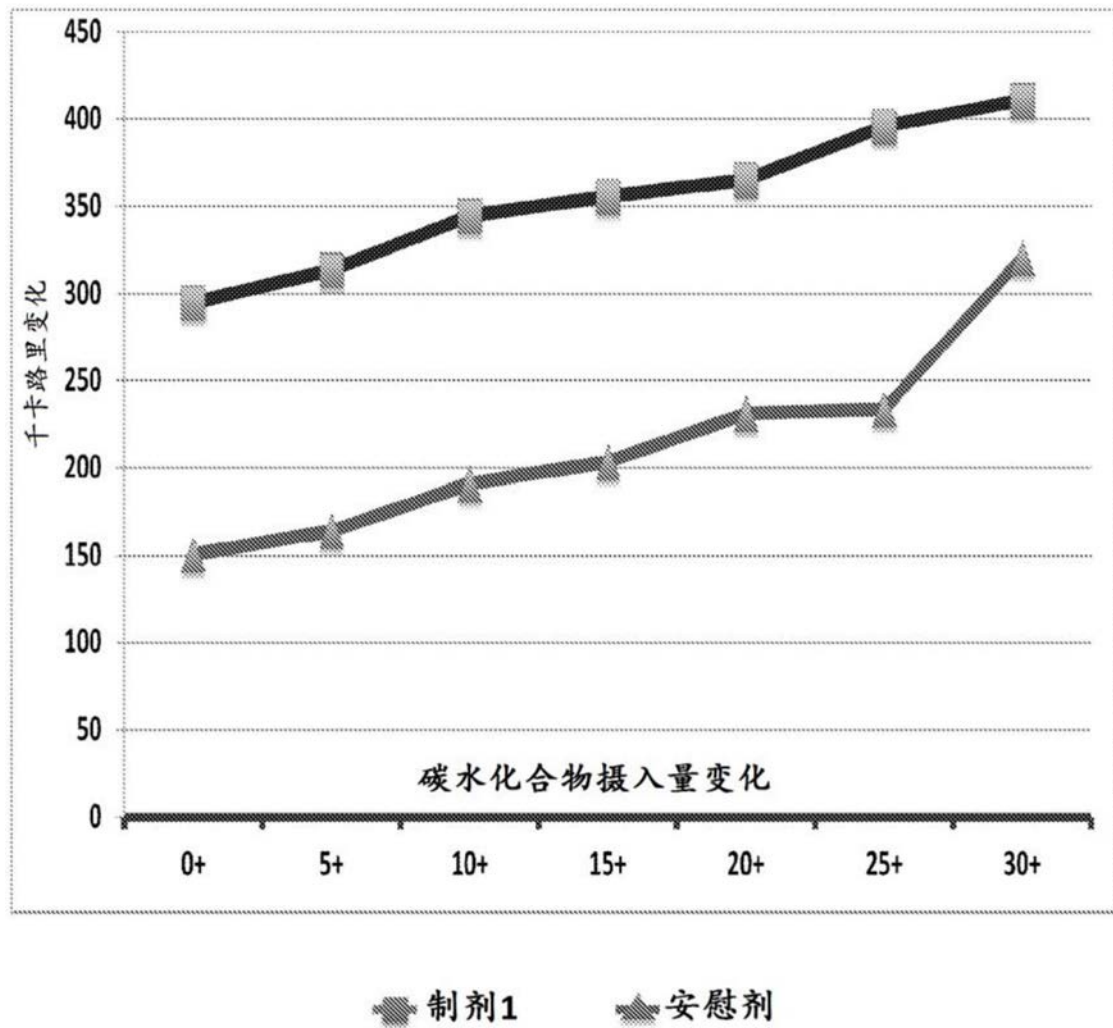


图47

作为碳水化合物(g)摄入量变化的函数的
在第12周的平均粪便胰凝乳蛋白酶

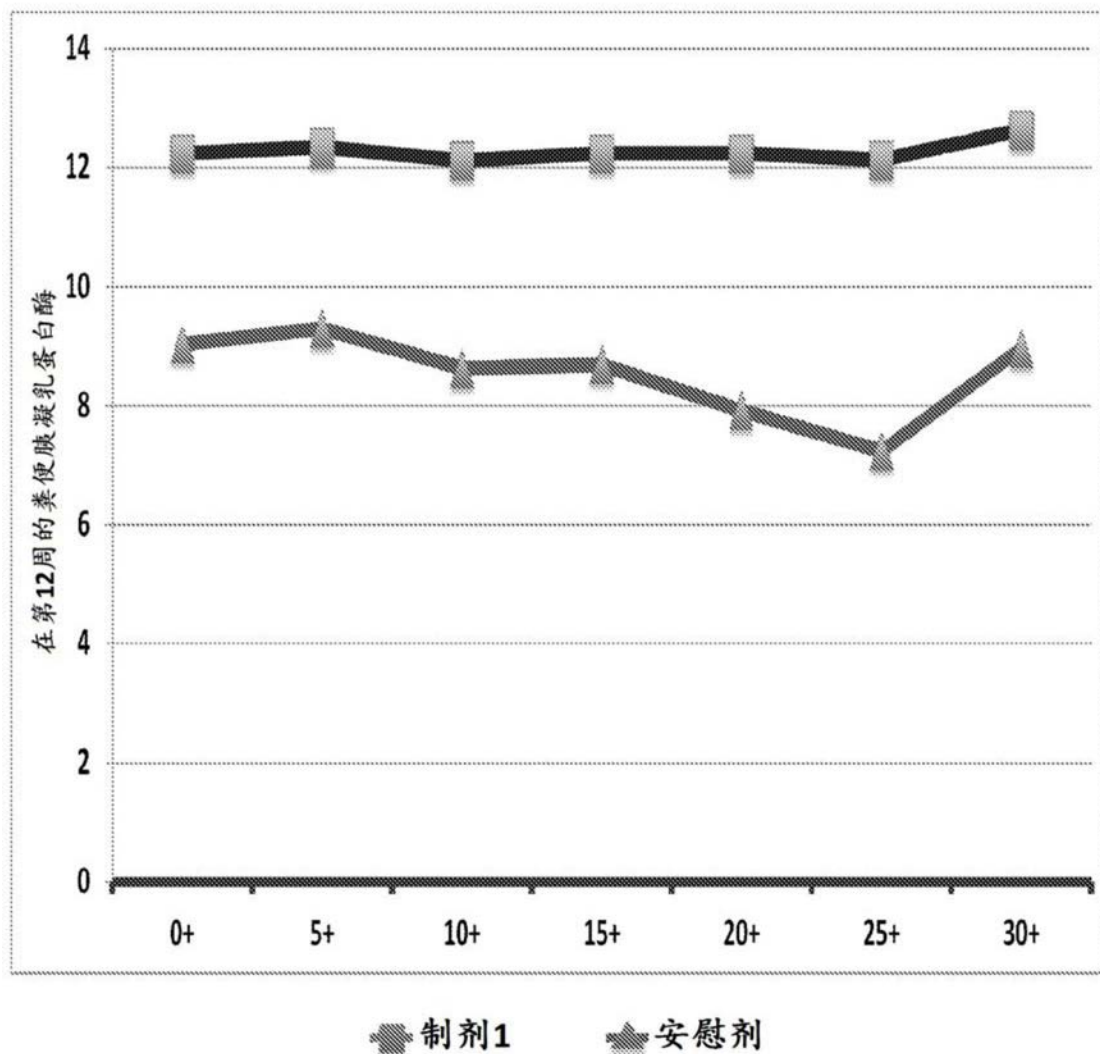


图48

作为碳水化合物摄入量变化的函数的

粪便胰凝乳蛋白酶变化

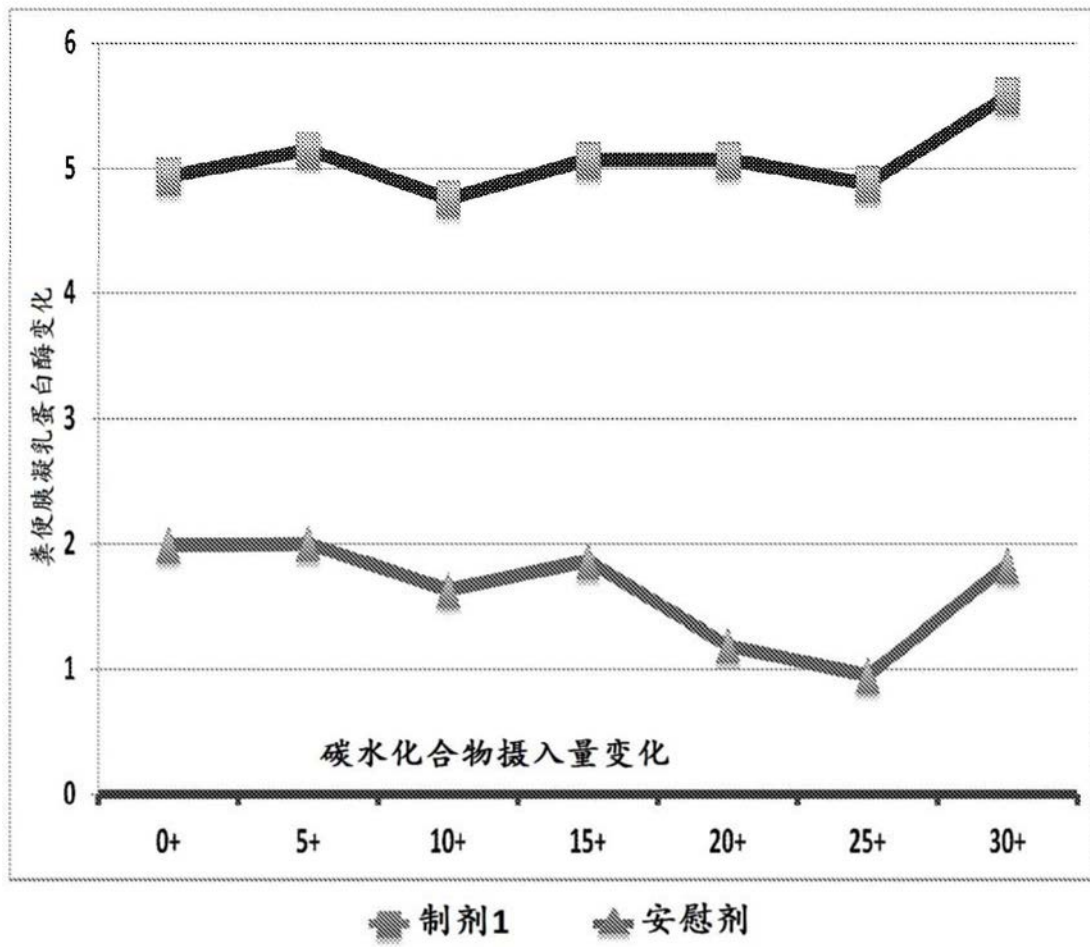


图49

作为在第12周的粪便胰凝乳蛋白酶的函数的维生素K摄入量变化

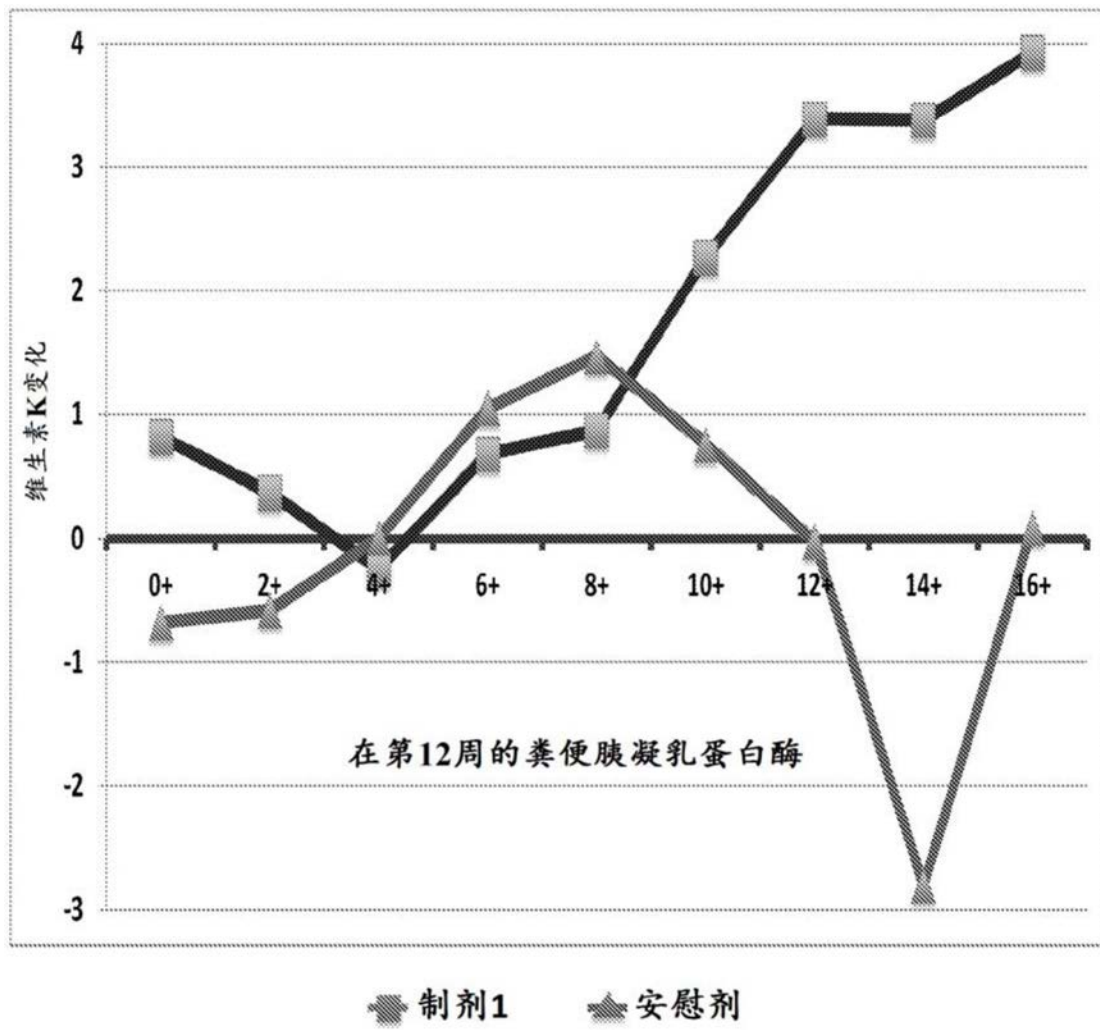


图50

作为在第12周的粪便胰凝乳蛋白酶的函数的 α 胡萝卜素变化

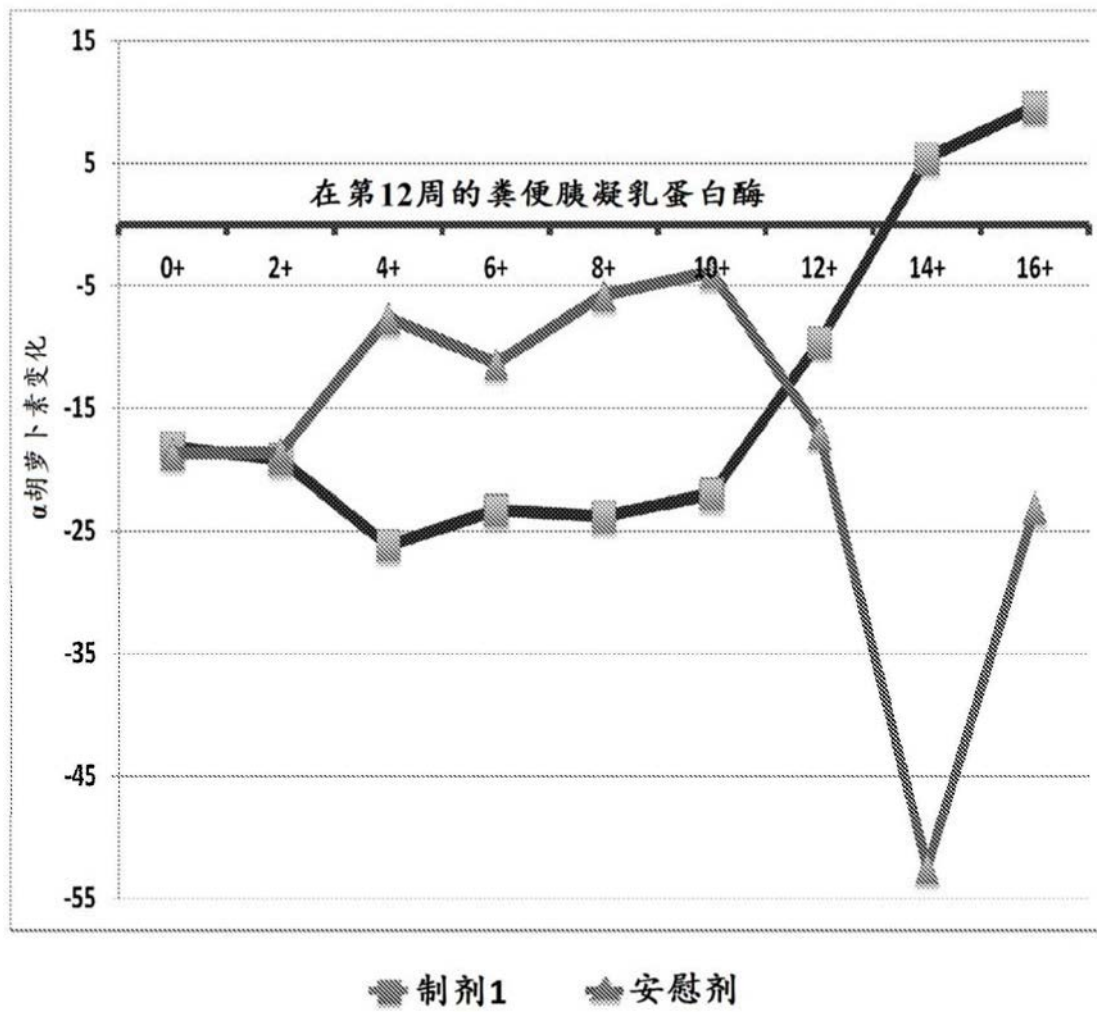


图51

作为碳水化合物摄入量变化的函数的

康纳斯父母内容多动变化

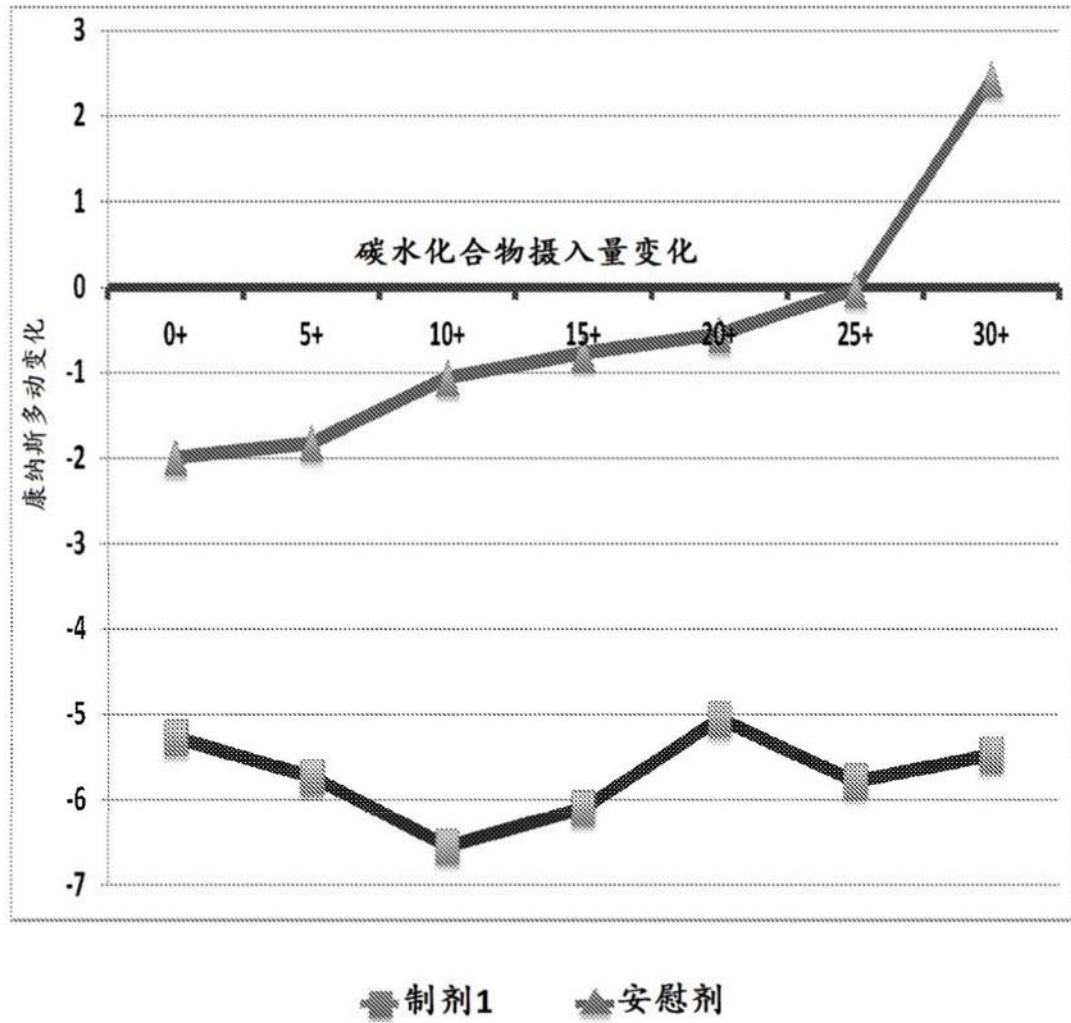


图52

作为碳水化合物摄入量变化的函数的康纳斯多动变化

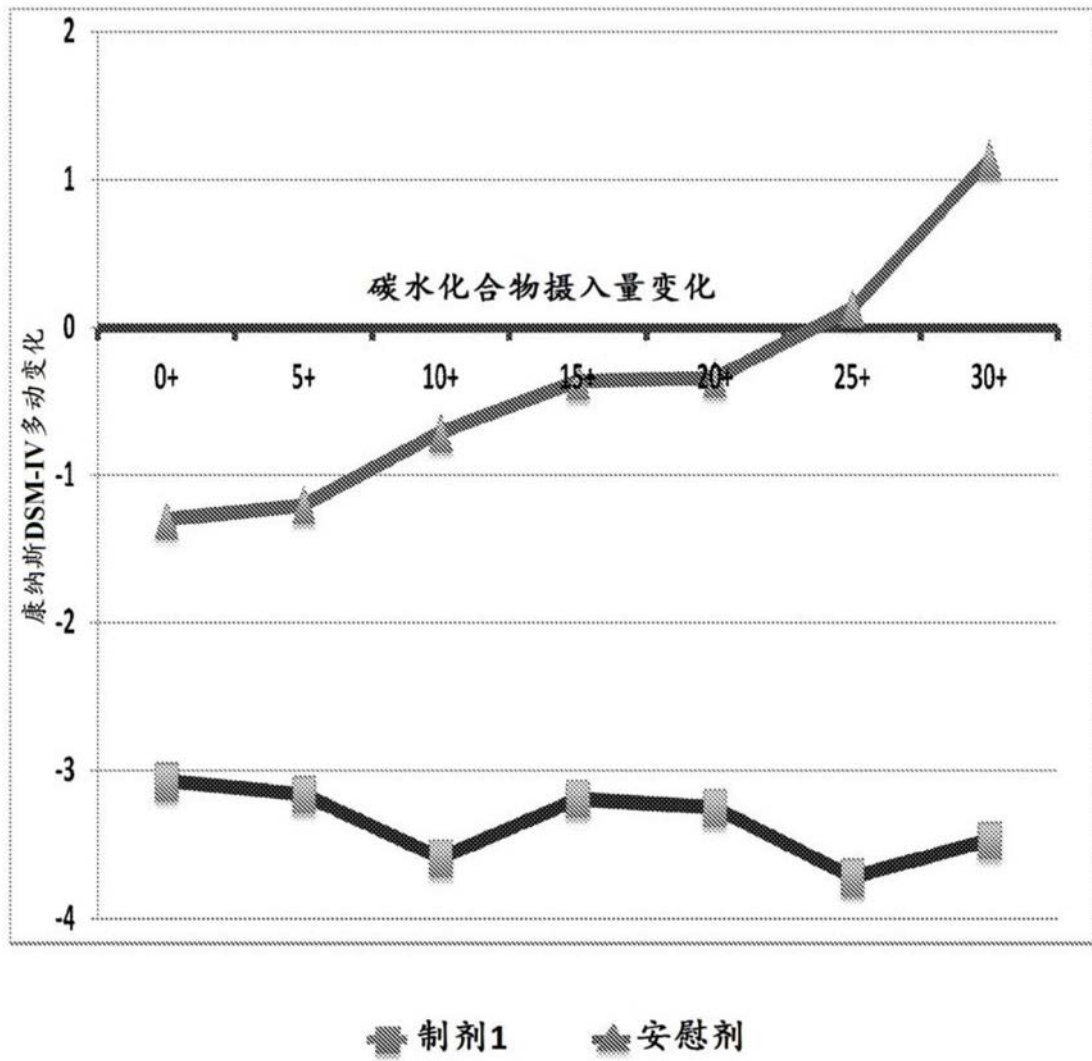


图53

作为碳水化合物摄入量变化的函数的康纳斯注意力不集中的变化

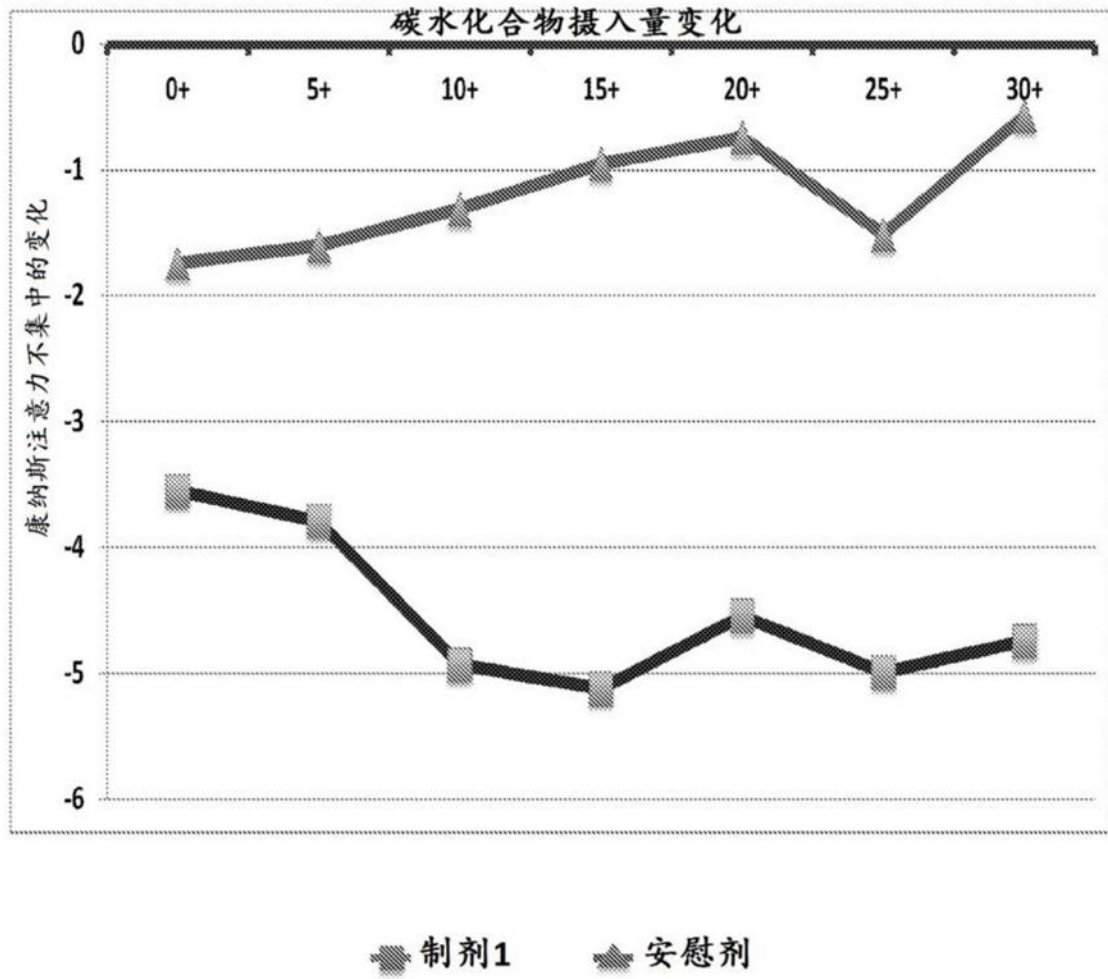


图54

作为在第12周的粪便胰凝乳蛋白酶的函数的康纳斯行为障碍变化

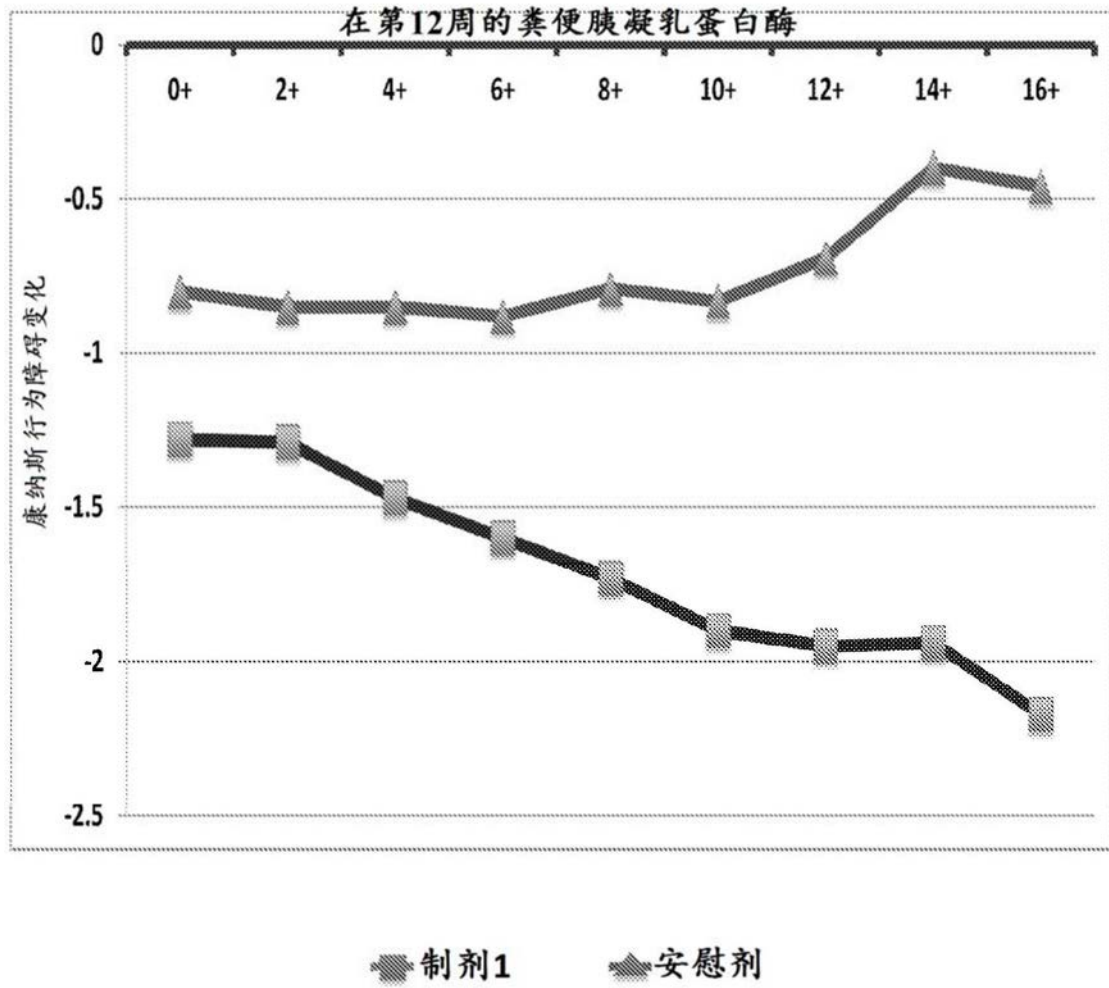


图55

作为在第12周的粪便胰凝乳蛋白酶的函数的康纳斯对立违抗变化

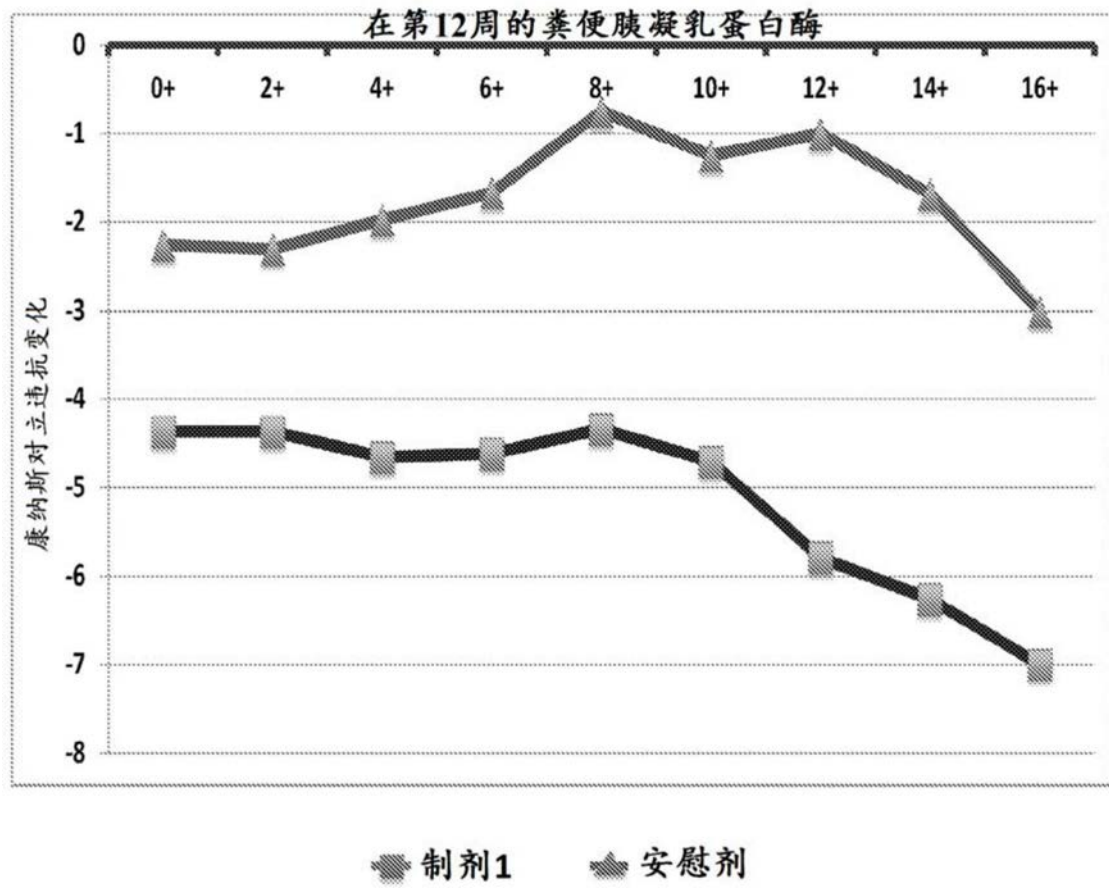


图56

作为在第12周的粪便胰凝乳蛋白酶的函数的PPVT平均增长分数变化

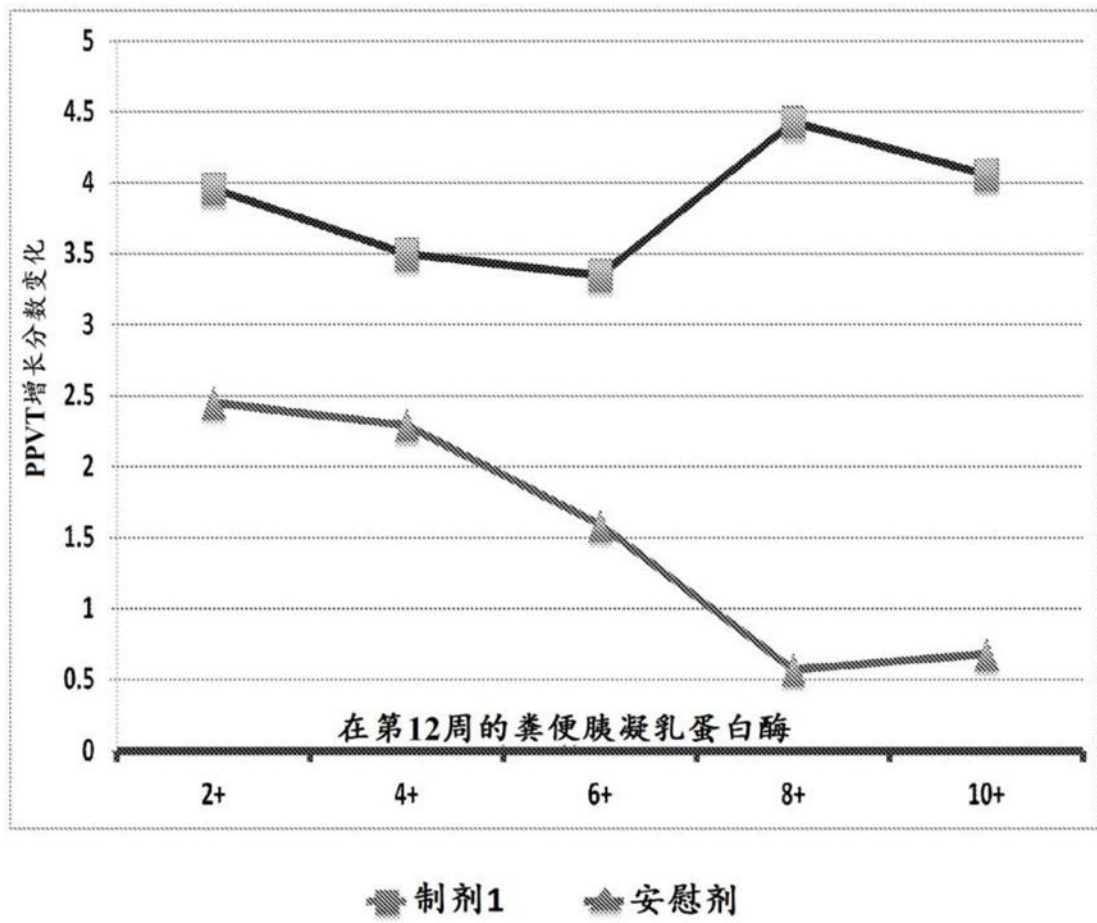


图57

作为粪便胰凝乳蛋白酶变化的函数的EVT平均增长分数变化

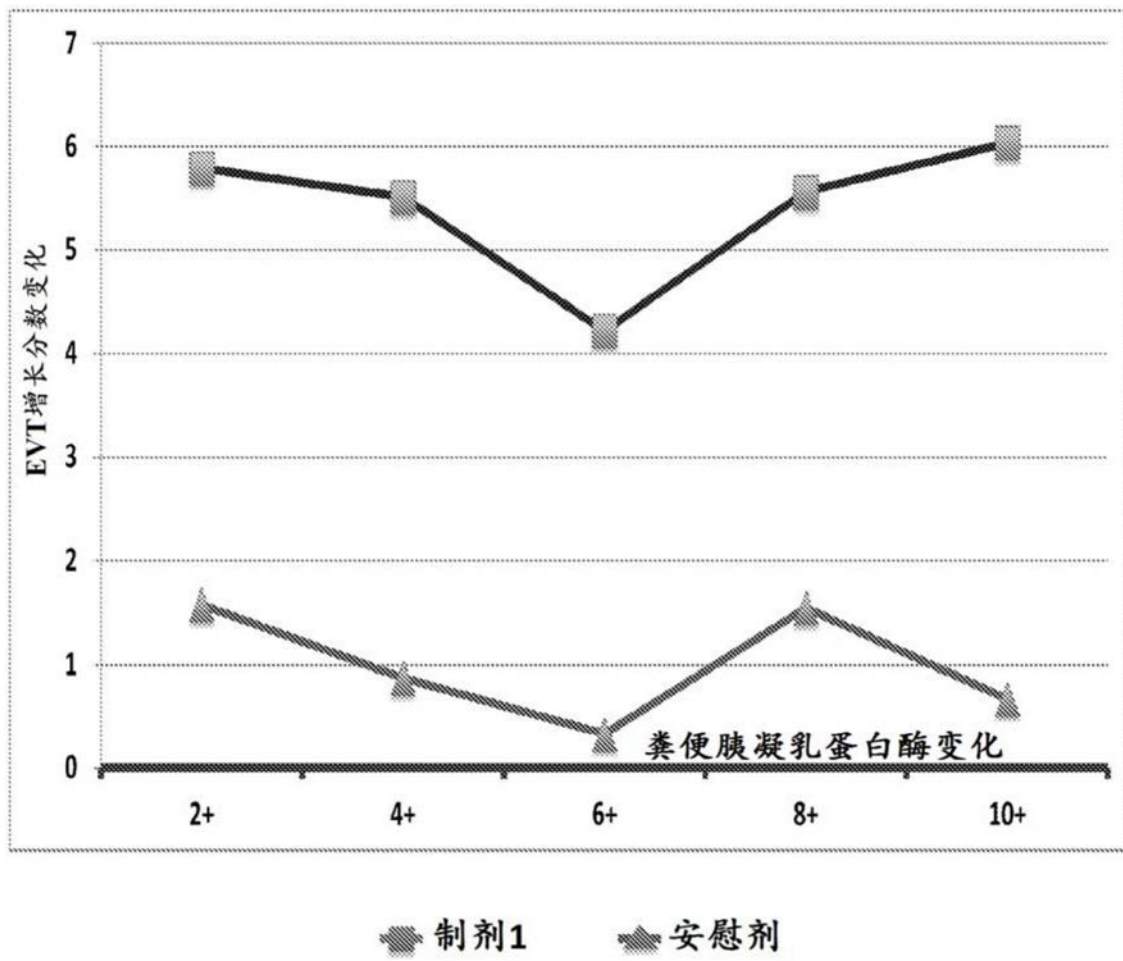


图58

Abstract

Disclosed herein are methods of using coated digestive enzyme preparations and enzyme delivery systems and pharmaceutical compositions comprising the preparations for treatment of subjects having behavioral disorders neurological disorders or mental health disorders. Disclosed herein are methods of treating core and non-core symptoms of behavioral disorders, neurological disorders or mental health disorders. Also disclosed herein are products for use in methods of treatment and methods of making the same. More specifically, the application discloses methods of treating a subject with symptoms of an autistic spectrum disorder (ASD) comprising compositions comprising pancreatic digestive enzymes such as pancreatin, lipase, amylase and protease.