



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0058077
(43) 공개일자 2025년04월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/702 (2006.01) A23L 33/00 (2016.01)
A23L 33/21 (2022.01) A61K 35/20 (2015.01)
A61P 1/00 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/702 (2013.01)
A23L 33/21 (2022.01)
(21) 출원번호 10-2025-7013527(분할)
(22) 출원일자(국제) 2018년11월30일
심사청구일자 2025년04월23일
(62) 원출원 특허 10-2020-7018743
원출원일자(국제) 2018년11월30일
심사청구일자 2021년11월30일
(85) 번역문제출일자 2025년04월23일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2018/059497
(87) 국제공개번호 WO 2019/106618
국제공개일자 2019년06월06일
(30) 우선권주장
PA 2017 00680 2017년11월30일 덴마크(DK)

(71) 출원인
글리콥 에이/에스
덴마크, 회르스홀름 디케이-2970, 코글 알레 4
(72) 발명자
비그스네스 루이스 크리스틴
덴마크 코펜하겐 엔브이 2400 라브네홀름스바이
20
맥코넬 브루스
스위스 라 투르 드 페일 1814 셰맹 뒤 크레트 아
레이글르 2
(74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 밀 민감증을 치료하기 위한 HMO 혼합물

(57) 요약

본 발명은 인간에서 비-셀리악 밀 및/또는 글루텐 민감증의 치료, 이의 2차 예방, 및/또는 이의 내성을 유도하기 위한 인간 밀크 올리고당(HMO), HMO를 포함하는 합성 조성물 및 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A23L 33/40 (2016.08)

A61K 35/20 (2013.01)

A61P 1/00 (2018.01)

A61P 37/00 (2018.01)

A23V 2002/00 (2023.08)

A23V 2250/282 (2013.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

명세서

청구범위

청구항 1

인간에서 비-셀리악(non-coeliac) 밀 및/또는 글루텐 민감증의 식이적 관리에 사용하기 위한, 인간 밀크 올리고당(HMO)을 포함하는 영양학적(nutritional) 조성물로서, 상기 인간 밀크 올리고당이 2'-푸코실락토오스(2'-FL)를 포함하는, 영양학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

인간 밀크 올리고당이 락토-N-네오테트라오스(LNnT)를 추가로 포함하는, 영양학적 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서,

인간 밀크 올리고당이 2'-FL와 LNnT로 구성된, 영양학적 조성물.

청구항 4

제2항에 있어서,

2'-FL 및 LNnT 질량 비가 4:1 내지 1:1인, 영양학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

1 g 내지 15 g, 또는 2 g 내지 10 g, 또는 3 g 내지 7 g의 HMO를 함유하는 영양학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,

인간에서 비-셀리악 밀 및/또는 글루텐 민감증의 식이적 관리를 위해 1일당 3 g 내지 15 g, 또는 1일당 4 g 내지 7.5 g의 HMO가 투여되는, 영양학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서,

HMO가 인간에게 연속 7일 이상 동안 투여되는, 영양학적 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서,

HMO가 인간에게 연속 4주 이상 동안 투여되는, 영양학적 조성물.

청구항 9

인간에서 비-셀리악 밀 및/또는 글루텐 민감증의 식이적 관리에 사용하기 위한, 유효량의 1종 이상의 인간 밀크 올리고당(HMO)의 14회 이상의 개별 일일 투여량을 포함하는 영양학적 팩(nutritional pack)으로서, 상기 인간 밀크 올리고당이 2'-푸코실락토오스(2'-FL)를 포함하는, 영양학적 팩.

청구항 10

제9항에 있어서,

인간 밀크 올리고당이 락토-N-네오테트라오스(LNnT)를 추가로 포함하는, 영양학적 팩.

청구항 11

제9항에 있어서,

각각의 일일 투여량이 1 g 내지 15 g, 또는 2 g 내지 10 g의 HMO를 함유하는, 영양학적 팩.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 비-셀리악 밀 민감증(non-coeliac wheat sensitivity)의 예방 및/또는 치료를 위한 방법, 화합물 및 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 비-셀리악 글루텐 민감증으로도 알려진 비-셀리악 밀 민감증은 셀리악 질환 및 밀 알레르기과 함께 글루텐 관련 장애이다 [(Leccioli et al. *Nutrients* **9**, 1203 (2017))]. 비-셀리악 밀 민감증은 밀 및/또는 글루텐의 소비가 다른 글루텐 관련 장애에서 보이는 것과 유사한 증상을 유발할 수 있는 비-알레르기성 및 비-자가면역 질병 상태이다. 증상이 밀 및/또는 글루텐 제거에 의해 완화되며 밀 및/또는 글루텐의 재도입 시 재출현하므로, 상기 질병 상태는 밀 및/또는 글루텐 민감증으로 여겨진다. 그러나, 상기 질병 상태가 있는 환자는 셀리악 질환 또는 글루텐 알레르기과 관련된 특징적인 자가면역 또는 알레르기 마커를 나타내지 않는다. 그럼에도 불구하고, 임상적 증상은 셀리악 질환 및 글루텐 알레르기과와 유사한 증상과 동일하다. 가장 빈번한 위장 증상은 팽만감, 복통, 심와부 통증, 설사, 및 변비를 포함한다. 비-위장 증상은 피로, 두통, 불안, "정신 혼돈(foggy mind)" 또는 집중 곤란, 우울증 및 피부 발진을 포함한다. 상기 증상은 밀 및/또는 글루텐에 노출된 후 수시간 내지 수일 내에 발생할 수 있으며, 이어서 밀 및/또는 글루텐의 제거 시에 소멸될 수 있다.

[0003] 비-셀리악 밀 민감증의 병인은 알려져 있지 않다. 상기 질병 상태는 셀리악 질환 및 글루텐 알레르기에서 볼 수 있는 많은 유발 요인을 포함한다. 개시 유발 요인은 주로 장 상피의 밀 및/또는 글루텐 노출을 포함하며, 면역 매개 반응 및/또는 비-면역 매개 반응을 유발한다. T-세포 관여 및 톨-유사 수용체(toll-like receptors, TLR)의 명백한 관여에 대한 증거의 부족으로 인해, 상기 질병 상태는 적응성 면역 반응보다는 선천적인 면역 반응일 수 있다.

[0004] 구체적인 유발 요인이 확인되지 않았으므로, 상기 질병 상태는 셀리악 질환 및 글루텐 알레르기과와 상이한 커니즘을 포함할 수 있다. 셀리악 질환에서 유발 요인인 글루텐은 상기 질병 상태에서 중요한 유발 요인이 될 수 있지만, 주요한 유발 요인인지 아닌지에 대한 의문이 커지고 있다. 여러 다른 음식으로 유래된 자극도 또한 중요한 유발 요인이 될 수 있다. 이들은 알파 아밀라아제/트립신 억제제(α-amylase/trypsin inhibitors, ATI), 발효성 올리고당, 디당, 모노당 및 폴리올(fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols, FODMAPS) 및 다른 단쇄 프리탄을 포함한다. 특히, ATI는 병리학과 연관되어 있다. 면역학적 반응을 유도함에 있어서 ATI의 역할은 동물 및 인간 연구 모델에서 보여졌으며, 셀리악 질환 및 비-셀리악 밀 민감증 모두에서 중요한 경구 항원으로 여겨진다. ATI는 TLR 복합체의 활성화를 통해 대식세포, 호중구 및 장의 수지상 세포와 관련된 주로 선천적인 면역 반응을 유발한다. 반대로, 전형적인 글리아딘-유발 장 반응이 특징적으로 보이지 않으므로, 글리아딘은 주요한 유발 요인으로 보이지 않으며, 또한, 글리아딘은 비-셀리악 밀 민감증이 있는 환자에게서 발견되지 않는 적응성 면역 마커 (예컨대 IL-6, IL-21 및 INF-γ)를 주로 활성화시킨다.

[0005] 비-셀리악 밀 민감증이 있는 환자는 증가된 TLR2 발현의 수준, 증가된 α 및 β 상피내 림프구의 수, 및 감소된 T-조절 세포의 수를 보여준다. 또한, 환자는 리포폴리당 결합 단백질(lipopolysaccharide binding protein, LBP) 및 가용성 CD14 단백질의 수준이 증가하였다. 또한, 환자는 장 상피 세포 손상의 마커인 지방산 결합 단백질 2(fatty acid-binding protein 2, FABP2)의 수준이 상승하였다 [(Uhde et al. *Gut* **65**, 1930 (2016))]. 비-셀리악 밀 민감증이 있는 환자는 항원이 점막 고유층을 통과할 수 있도록 증가된 장 투과성을 나타낸다는 것이 현재 받아들여진다.

[0006] 장 미생물총의 변화는 또한 비-셀리악 밀 민감증에서 중요한 역할을 할 수 있다. 환자에게서 볼 수 있는 면역 마커는 주로 선천적인 면역 반응 마커이며, 이는 역할을 가진 미생물총의 증거를 제공한다. 그러나, 미생물총의 역할에 대한 증거는 아직 불명확하다. 조성물적 관점으로부터, 환자는 부티레이트를 생성하는 박테리아 및 비피

도박테리아의 더욱 낮은 풍부도(abundance)를 가질 수 있는 것으로 보인다.

[0007] 또한, 일부 유전적 소인을 갖는 개인에게서 발생하는 질병 상태에 대한 증거가 있다. 유전적 소인은 일반적인 개체군보다 높지만, 강한 유전적 성분을 갖는 셀리악 질환의 환자에 비해서는 낮다. 그러나, 현재 유전자와의 관련성은 불명확하다.

[0008] 질병 상태의 진단은 복잡하며 많은 환자가 그 과정을 경험하기를 꺼린다. 진단의 제1 단계는 셀리악 질환과 밀 및/또는 글루텐 알레르기를 배제하는 것이다. 이것은 6주 동안 환자에게 글루텐 함유 식이 요법을 함으로써 이루어진다. 이 기간동안 여러 시험, 밀 알레르기를 배제하기 위한, 즉 밀 특이적 IgE 및 피부 단자 시험, 및 셀리악 질환을 배제하기 위한, 즉 IgA-tTG, IgG-DGP 및 IgA-EMA이 수행된다. 필요한 경우, 십이지장 생검을 통해 확인할 수 있다. 제2 단계는 6주 동안 환자가 글루텐이 없는 식이 요법을 시작하며, 증상 반응을 모니터링하는 것을 포함한다. 이 증상 반응은 위장 증상 등급 척도(gastrointestinal symptom rating scale, GSRS) 및 수치 등급 척도(numerical rating scale, NRS)를 사용하여 평가된다. 식이 요법 시작 후 6주 안에 환자의 증상이 개선되지 않으면, 질병 상태 진단을 제외시키며 IBS 및 기타 기능성 장 장애와 같은 다른 진단이 필요하다. 세 번째 단계는 글루텐 함유 식이 요법의 재도입을 포함한다. 이 단계에서 환자는 두 프로토콜 중 하나에 무작위로 할당된다. 환자는 일주일 동안 글루텐이 없는 식이 요법 + 위약 또는 글루텐이 없는 식이 요법 + 글루텐에 노출된다. 그런 다음, 환자는 일주일의 엄격한 글루텐이 없는 식이 요법의 세척 기간을 거친 다음 일주일 동안 교차로 수행된다. 글루텐이 없는 식이 요법의 도입에 있어 30 % 증상 개선 또는 글루텐 함유 식이 요법의 도입에 있어 30 % 증상 출현은 긍정적인 결과를 나타낸다. 30 % 미만 값은 부정적인 결과로 간주된다.

[0009] 진단의 어려움은 질병 상태의 유병률(prevalence)이 불명확하다는 것을 의미한다. 그러나, 이 질병 상태는 더욱 일반적인 진단으로 되고 있다. 결과적으로, 이 질병 상태의 유병률은 0.6-6 %의 서구 인구에서 엄청나게 변하는 것으로 보고되고 있다. 진단 능력의 부족은 의사에 의한 임의의 공식적인 임상 검사 또는 관리 권장사항 없이 환자가 자가진단 후 글루텐이 없는 식이 요법을 시작하는 것을 야기한다. 이로 인해, 서양에서 글루텐이 없는 식품의 소비가 점차 대중화되고 있다. 2015년 7월 실시된 여론 조사(Gallup poll)에 따르면, 미국인의 20 %가 글루텐이 없는 식이 요법을 선택한 반면, 17 %가 글루텐이 없는 식품을 피한다고 응답했다.

[0010] 현재, 이 질병 상태에 대한 치료법은 없고, 유일하게 허용되는 치료는 환자가 글루텐이 없는 식이 요법을 하는 것이며, 이는 종종 장 및 장외 증상을 해결하는 데 도움이 된다. 그러나, 권장사항은 글루텐이 없는 식이 요법을 평생 계속하는 것이다. 글루텐을 함유한 곡물에도 또한 많은 필수 영양소, 특히 섬유질을 함유하기 때문에, 이의 영양학적 결과는 불분명하다. 또한, 글루텐을 함유한 식품을 제거하면 환자의 삶의 질에 상당한 영향을 줄 수 있다. 밀 및/또는 글루텐이 소비되더라도, 환자에게 증상을 적어도 충분히 감소시키거나 질병 상태의 재발을 방지하는 개입(intervention)을 제공하는 것이 바람직할 것이다.

[0011] 그러므로, 밀 및/또는 글루텐의 소비를 가능하게하는 인간에서 비-셀리악 밀 및/또는 글루텐 민감증을 관리하기 위한 방법 및 화합물에 대한 요구가 남아있다.

발명의 내용

[0012] 본 발명의 제1 양태는 다음에서 사용하기 위한 인간 밀크 올리고당(HMO)에 관한 것이다:

[0013] - 인간에서 비-셀리악 밀 및/또는 글루텐 민감증의 치료,

[0014] - 비-셀리악 밀 및/또는 글루텐 민감증을 앓는 환자에서 밀 및/또는 글루텐 내성 유도, 및/또는

[0015] - 인간에서 비-셀리악 밀 및/또는 글루텐 민감증의 2차 예방.

[0016] 본 발명의 제2 양태는 다음에서 사용하기 위한 합성 조성물에 관한 것이다:

[0017] - 인간에서 비-셀리악 밀 및/또는 글루텐 민감증의 치료,

[0018] - 비-셀리악 밀 및/또는 글루텐 민감증을 앓는 환자에서 밀 및/또는 글루텐 내성 유도, 및/또는

[0019] - 인간에서 비-셀리악 밀 및/또는 글루텐 민감증의 2차 예방,

[0020] 1종 이상의 인간 밀크 올리고당(HMO)을 포함하는 조성물.

[0021] 바람직하게는 합성 조성물은 1 g 내지 15 g 의 HMO의 양; 보다 바람직하게 2 g 내지 10 g를 함유한다. 예를 들어, 합성 조성물은 3 g 내지 7 g의 HMO를 함유할 수 있다.

- [0022] 합성 조성물은 비피도박테리아, 예를 들어 비피도박테리움 롱검(*Bifidobacterium longum*) 및/또는 비피도박테리움 비피둠(*Bifidobacterium bifidum*)을 함유할 수 있다.
- [0023] 본 발명의 제3 양태는 1종 이상의 인간 밀크 올리고당(HMO)의 유효량을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 비-셀리악 밀 및/또는 글루텐 민감증을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.
- [0024] 본 발명의 제4 양태는 1종 이상의 인간 밀크 올리고당(HMO)의 유효량을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 비-셀리악 밀 및/또는 글루텐 민감증의 2차 예방을 위한 방법에 관한 것이다.
- [0025] 본 발명의 제5 양태는 1종 이상의 인간 밀크 올리고당(HMO)의 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 비-셀리악 밀 및/또는 글루텐 민감증을 앓는 환자에서 밀 및/또는 글루텐 내성을 유도하기 위한 방법에 관한 것이다.
- [0026] 바람직하게, 환자는 글루텐을 함유한 곡물을 소비하면서 HMO를 투여받는다.
- [0027] 투여되는 HMO의 양은 바람직하게는 인간의 장에서 부티레이트를 생성하는 박테리아 및 비피도박테리아의 풍부도를 증가시키기에 효과적이다. 또한, 투여되는 HMO의 양은 바람직하게는 인간, 특히 결장에서 장의 장벽 특성을 개선하기에 효과적이다.
- [0028] 바람직하게, 인간에게 하루에 1 g 내지 15 g, 보다 바람직하게는 하루에 2 g 내지 10 g의 HMO양이 투여된다. 예를 들어, 인간에게 하루에 3 g 내지 7 g이 투여될 수 있다. 바람직하게, 인간은 연속 7일(1주) 이상, 보다 바람직하게는 연속 14일(2주) 이상 동안 HMO를 투여받는다.
- [0029] 환자에게 비-셀리악 밀 및/또는 글루텐 민감증의 치료 동안 더욱 높은 투여량이 투여될 수 있으며, 밀 및/또는 글루텐 내성을 유도하거나 2차 예방으로서 더욱 낮은 투여량이 투여될 수 있다. 바람직하게는 치료 동안 인간에게 1주 이상, 보다 바람직하게는 2주 이상 동안 HMO가 투여된다. 밀 및/또는 글루텐 내성을 유도하거나 2차 예방으로서, 인간에게 4주 이상, 보다 바람직하게는 8 주 이상 동안 HMO를 투여할 수 있다. 치료 단계 동안 투여되는 투여량은 바람직하게는 하루에 약 3 g 내지 약 15 g (예를 들어, 하루에 약 4 g 내지 약 7.5 g)이며, 밀 및/또는 글루텐 내성을 유도하는 동안 또는 2차 예방 단계 동안 투여되는 투여량은 바람직하게는 하루에 약 2 g 내지 약 7.5 g (예를 들어, 하루에 약 2 g 내지 약 5 g)이다. 한 구체예에서, 본 발명의 방법은 비-셀리악 밀 및/또는 글루텐 민감증을 치료하기 위한 제1 단계 및 그에 뒤이어 밀 및/또는 글루텐 내성을 유도하거나 2차 예방을 위한 제2 단계를 포함한다. 바람직하게, 제1 단계에서, 인간에게 비-셀리악 밀 및/또는 글루텐 민감증 개선될 때까지 (전형적으로 2-3개월), 연속 7일(1주) 이상, 보다 바람직하게는 연속 14일(2주) 이상 동안 HMO가 투여되며, 밀 및/또는 글루텐 내성을 유도하거나 2차 예방으로서 인간에게 (연속) 4주 이상, 보다 바람직하게는 8주 이상 동안 HMO가 투여되는 제2 단계가 뒤따른다.
- [0030] 본 발명의 제6 양태는 다음에 사용하기 위한, 유효량의 1종 이상의 인간 밀크 올리고당(HMO)의 14회 이상의 개별 일일 투여량을 포함하는 팩(pack)에 관한 것이다:
- [0031] - 인간에서 비-셀리악 밀 및/또는 글루텐 민감증의 치료,
- [0032] - 비-셀리악 밀 및/또는 글루텐 민감증을 앓는 환자에서 밀 및/또는 글루텐 내성 유도, 및/또는
- [0033] - 인간에서 비-셀리악 밀 및/또는 글루텐 민감증의 2차 예방,
- [0034] 바람직하게, 각 투여량은 약 1 g 내지 약 15 g, 보다 바람직하게는 약 2 g 내지 약 10 g; 예를 들어, 약 3 g 내지 약 7 g의 인간 밀크 올리고당을 함유한다. 바람직하게, 팩은 21회 이상의 개별 일일 투여량; 보다 바람직하게는 28회 이상의 일일 투여량; 예를 들어, 35회 이상의 일일 투여량을 포함한다. 팩은 사용을 위한 지침서를 포함할 수 있다.
- [0035] 본 발명의 제7 양태는,
- [0036] - 1종 이상의 인간 밀크 올리고당(HMO),
- [0037] - 1종 이상의 인간 밀크 올리고당(HMO)을 포함하는 합성 조성물, 또는
- [0038] - 유효량의 1종 이상의 인간 밀크 올리고당의 14회 이상의 개별 일일 투여량을 포함하는 팩
- [0039] 의 용도이다.
- [0040] 비-셀리악 밀 및/또는 글루텐 민감증을 앓는 환자에서 식이적 관리에 사용하는 것이다.

[0041] 상기 임의의 양태의 특정 구체예에서, HMO는 중성 HMO 또는 산성 HMO일 수 있다. 중성 HMO는 하나 이상의 푸코실화된 HMO 또는 하나 이상의 비-푸코실화된 HMO일 수 있다. 바람직하게는 HMO는 2'-FL, 3-FL, DFL, LNT, LNnT, 3'-SL, 6'-SL, LNFP-I 또는 이들의 혼합물로부터 선택된다. 바람직하게는, HMO는 2'-FL 및 LNnT와 LNT 중 하나 이상; 2'-FL와 DFL 중 하나 이상 및 LNnT와 LNT 중 하나 이상 (예컨대 2'-FL, DFL 및 LNnT 와 LNT 중 하나 이상); 2'-FL 및 6'-SL; DFL 및 6'-SL; 2'-FL, DFL 및 6'-SL; 2'-FL, 6'-SL 및 LNnT와 LNT 중 하나 이상; 및 2'-FL, DFL, 6'-SL 및 LNnT 및/또는 LNT 중 하나 이상을 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0042] 놀랍게도, 비-셀리악 밀 및/또는 글루텐 민감증을 앓는 환자에게 1종 이상의 인간 밀크 올리고당(HMO)의 경구 또는 장 투여가 질병 상태의 증상을 감소시킨다는 것이 밝혀졌다. 또한, HMO는 놀랍게도 비-셀리악 밀 및/또는 글루텐 민감증을 앓는 환자에서 밀 및/또는 글루텐에 대한 내성을 유도한다; 증상이 감소되거나 없으면서 환자가 밀 및/또는 글루텐을 소비할 수 있도록한다. 그러므로, 인간 밀크 올리고당은 비-셀리악 밀 및/또는 글루텐 민감증의 식이적 2차 예방으로서 사용될 수 있다. HMO는 또한 위장관에서 비피도박테리아, 특히 B. 아돌레센티스 (*B. adolescentis*)계통발생 군, 비피도박테리움 룡검 및/또는 비피도박테리움 비피둠의 비피도박테리아의 풍부도를 우선적으로 증가시킨다. 상기 박테리아는 락테이트 및 아세테이트를 생성하여, 부티레이트를 생성하는 박테리아에 의해 부티레이트로 전환시킬 수 있다.

[0043] 인간 밀크 올리고당은 인간 모유에서 발견되는 가용성 글리칸의 이중 혼합물이다. 인간 모유에서 락토오스 및 지질 다음으로 세 번째로 가장 풍부한 고형 성분이며, 5-25 g/l의 농도로 존재한다 [(Bode: *Human milk oligosaccharides and their beneficial effects*, in: Handbook of dietary and nutritional aspects of human breast milk (Zibadi et al., eds.), pp. 515-31, Wageningen Academic Publishers (2013))]. HMO는 소장에서 효소 가수 분해에 대한 저항성이 있으며, 따라서 대부분 소화되지 않고 흡수되지 않는다. 결장에 도달한 대부분의 HMO는 특정 박테리아의 성장을 선택적으로 자극함으로써 장 생태계를 조정하는 기질로서 작용한다. HMO 는 유아의 장 미생물총을 실질적으로 조절하며, 조제-식이 유아와 모유-식이 유아의 미생물총의 차이에서 결정적인 역할을 하는 것으로 여겨진다. 조제-식이 유아의 더욱 다양한 장 미생물총과 비교하여 이러한 차이는 모유-식이 유아의 장에서 비피도박테리움 (*Bifidobacterium*)의 우세를 포함한다. 비피도박테리움 종의 균주는 장 건강에 긍정적인 영향을 주는 것으로 여겨지므로, 이는 유아에게 유익한 것으로 여겨진다.

[0044] HMO는 또한 위장관에서 비피도박테리아, 특히 B. 아돌레센티스 계통발생 군, 비피도박테리움 룡검 및/또는 비피도박테리움 비피둠의 비피도박테리아의 풍부도를 우선적으로 증가시킨다.

[0045] 본 명세서에서, 다음 용어는 다음과 같은 의미를 갖는다:

[0046] "비-셀리악 밀 민감증"은 셀리악 질환 또는 밀 알레르기에 의해 영향을 받지 않는 대상체에서, 글루텐을 함유한 식품의 섭취와 관련된 장 및 장외 증상을 특징로 하는 증후군을 의미한다. "비-셀리악 글루텐 민감증"은 동일한 의미를 가지며, 두 용어는 상호교환적으로 사용된다. 글루텐을 함유한 식품은 일반적으로 밀, 보리 및 호밀과 같은 글루텐을 함유한 곡물을 포함한다.

[0047] "비-유아 인간" 또는 "비-유아" 는 3세 이상의 인간을 의미한다. 비-유아 인간은 어린이, 십대, 성인 또는 노인일 수 있다.

[0048] "인간 밀크 올리고당" 또는 "HMO"는 인간 모유에서 발견되는 복합 탄수화물을 의미한다 [(Urashima et al.: *Milk Oligosaccharides*. Nova Science Publisher (2011); Chen *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **72**, 113 (2015))]. HMO는 하나 이상의 β -N-아세틸-락토사미닐 및/또는 하나 이상의 β -락토-N-바이오실 단위에 의해 연결될 수 있는 환원 말단에 락토오스 단위를 포함하는 코어 구조를 가지며, 이 코어 구조는 α L-푸코피라노실 및/또는 α -N-아세틸-뉴라미닐 (시알릴) 모이어티로 치환될 수 있다. 이와 관련하여, 비-산성 (또는 중성) HMO는 시알릴 잔기가 없으며, 산성 HMO는 그 구조에 있어서 하나 이상의 시알릴 잔기를 갖는다. 비-산성 (또는 중성) HMO는 푸코실화 또는 비-푸코실화될 수 있다. 중성 비-푸코실화된 HMO의 예는 락토-N-테트라오스 (LNT), 락토-N-네오테트라오스 (LNnT), 락토-N-네오헥사오스 (LNnH), 파라-락토-N-네오헥사오스 (pLNnH), 파라-락토-N-헥사오스 (pLNH) 및 락토-N-헥사오스 (LNH)를 포함한다. 중성 푸코실화된 HMO의 예는 2'-푸코실락토오스 (2'-FL), 락토-N-푸코펜타오스 I (LNFP-I), 락토-N-디푸코헥사오스 I (LNDFH-I), 3-푸코실락토오스 (3-FL), di푸코실락토오스 (DFL), 락토-N-푸코펜타오스 II (LNFP-II), 락토-N-푸코펜타오스 III (LNFP-III), 락토-N-디푸코헥사오스 III (LNDFH-III), 푸코실-락토-N-헥사오스 II (FLNH-II), 락토-N-푸코펜타오스 V (LNFP-V), 락토-N-푸코펜

타오스 VI (LNFP-VI), 락토-N-디푸코헥사오스 II (LNDFH-II), 푸코실-락토-N-헥사오스 I (FLNH-I), 푸코실-파라-락토-N-헥사오스 I (FpLNH-I), 푸코실-파라-락토-N-네오헥사오스 II (FpLNnH II) 및 푸코실-락토-N-네오헥사오스 (FLNnH)를 포함한다. 산성 HMO의 예는 3'-시알릴락토오스 (3'-SL), 6'-시알릴락토오스 (6'-SL), 3-푸코실-3'-시알릴락토오스 (FSL), LST a, 푸코실-LST a (FLST a), LST b, 푸코실-LST b (FLST b), LST c, 푸코실-LST c (FLST c), 시알릴-LNH (SLNH), 시알릴-락토-N-헥사오스 (SLNH), 시알릴-락토-N-네오헥사오스 I (SLNH-I), 시알릴-락토-N-네오헥사오스 II (SLNH-II) 및 디시알릴-락토-N-테트라헥사오스 (DSLNT)를 포함한다.

[0049] “합성 조성물”은 인공적으로 제조된 조성물을 의미하고, 바람직하게는 생체 외에서 화학적으로 및/또는 생물학적으로, 예를 들어 화학 반응, 효소 반응 또는 재조합에 의해 제조된 하나 이상의 화합물을 함유한 조성물을 의미한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 합성 조성물은 자연적으로 존재하는 조성물과 동일할 수 있지만, 바람직하지는 않다. 합성 조성물은 전형적으로 인간의 밀 및/또는 글루텐 민감증의 증상을 감소시키거나 내성을 유도할 수 있는 하나 이상의 HMO를 포함하는 하나 이상의 화합물을 포함한다. 또한, 일부 구체예에서, 합성 조성물은 상기-언급된 화합물의 효능에 악영향을 미치지 않는, 하나 이상의 영양학적으로 또는 약학적으로 활성인 성분을 포함할 수 있다. 본 발명의 합성 조성물의 일부 비제한적인 구체예가 또한 후술된다.

[0050] “미생물총”, “미생물무리” 및 “미생물군집”은 신체 기관 또는 일부, 특히 인간의 위장 기관에서 전형적으로 서식하는 살아있는 미생물의 군집을 의미한다. 위장의 미생물총의 가장 우세한 구성원은 퍼미쿠테스 (*Firmicutes*), 박테로이데테스 (*Bacteroidetes*), 악티노박테리아 (*Actinobacteria*), 프로테오박테리아 (*Proteobacteria*), 시너지스테테스 (*Synergistetes*), 베루코아미크로비아 (*Verrucomicrobia*), 푸조박테리아 (*Fusobacteria*), 및 유리아카에오타 (*Euryarchaeota*) 문 (phyla)의; 박테로이데스 (*Bacteroides*), 파에칼리박테리움 (*Faecalibacterium*), 비피도박테리움 (*Bifidobacterium*), 로제부리아 (*Roseburia*), 알리스티페스 (*Alistipes*), 콜린셀라 (*Collinsella*), 블라우티아 (*Blautia*), 코프로코쿠스 (*Coproccoccus*), 루미노코쿠스 (*Ruminococcus*), 유박테리움 (*Eubacterium*) 및 도레아 (*Dorea*) 속 수준에서의; 박테로이데스 유니포르미스 (*Bacteroides uniformis*), 알리스티페스 푸트레디니스 (*Alistipes putredinis*), 파라박테로이데스 메르데 (*Parabacteroides merdae*), 루미노코쿠스 브로미이 (*Ruminococcus bromii*), 도리아 롱기카테나 (*Dorea longicatena*), 박테로이데스 카케 (*Bacteroides caccae*), 박테로이데스 테타이오타오미크론 (*Bacteroides thetaiotaomicron*), 유박테리움 할리이 (*Eubacterium hallii*), 루미노코쿠스 토르케스 (*Ruminococcus torques*), 파에칼리박테리움 프라우스니치이 (*Faecalibacterium prausnitzii*), 루미노코쿠스 락타리스 (*Ruminococcus lactaris*), 콜린셀라 아에로파시엔스 (*Collinsella aerofaciens*), 도리아 포르미시제네란스 (*Dorea formicigenerans*), 박테로이데스 불가투스 (*Bacteroides vulgatus*) 및 로제부리아 인테스티날리스 (*Roseburia intestinalis*) 중 수준의 미생물을 포함한다. 위장 미생물총은, 위장관 상피를 덮고 있는 점액 층에 위치하거나 점액 층에 부착된 점막-관련 미생물총, 및 위장관 내강에서 발견되는 강-관련 미생물총을 포함한다.

[0051] “장 투여”는 위장관 (위를 포함)에서 조성물의 침착을 야기하는, 비-유아에게 조성물을 전달하기 위한 임의의 통상적인 형태를 의미한다. 장 투여 방법은 비위관 또는 공장관, 경구, 설하 및 직장을 통한 공급을 포함한다.

[0052] “경구 투여”는 입을 통해 인간에게 조성물을 전달하는 임의의 통상적인 형태를 의미한다. 따라서, 경구 투여는 장 투여의 한 형태이다.

[0053] “유효량” 인간에서 원하는 치료 결과를 나타내기에 충분한 양으로 HMO를 제공하는 조성물의 양을 의미한다. 원하는 치료 결과를 달성하기 위해 유효량은 하나 이상의 투여량으로 투여될 수 있다.

[0054] “비피도박테리아의 상대적 풍부도”는 인간의 위장관 미생물총에서 다른 비피도박테리아에 대한 비피도박테리아 종의 상대적 풍부도를 의미한다.

[0055] “비피도박테리아의 상대적인 성장”은 인간의 위장관 미생물총에서 다른 비피도박테리아에 대한 비피도박테리움 종의 상대적 성장을 의미한다.

[0056] “B. 아돌레센티스 계통발생 군의 비피도박테리움”은 비피도박테리움 아돌레센티스 (*Bifidobacterium adolescentis*), 비피도박테리움 안굴라툼 (*Bifidobacterium angulatum*), 비피도박테리움 카테놀라툼 (*Bifidobacterium catenulatum*), 비피도박테리움 수도카네놀라툼 (*Bifidobacterium pseudocatenulatum*), 비피도박테리움 카쉬와노헨스 (*Bifidobacterium kashiwanohense*), 비피도박테리움 덴툼 (*Bifidobacterium dentum*) 및 비피도박테리움 스테코리스 (*Bifidobacterium stercoris*) 으로 구성되는 군으로부터 선택된 박테리움을 의미한다 [(Duranti et al. *Appl. Environ. Microbiol.* **79**, 336 (2013), Bottacini et al. *Microbial Cell Fact.* **13**:S4 (2014))]. 바람직하게, B. 아돌레센티스 계통발생 군의 비피도박테리움은 비피도박테리움 아돌레센티스

밋/또는 비피도박테리움 슈도카테놀라툼이다.

[0057] “치료하다”는 치료되는 사람의 결과를 개선 또는 안정화시키거나 기저의 영양학적 요구를 해결하기 위한 목적을 갖고 의학적 질병 상태 또는 질환을 다루는 것을 의미한다. 그러므로, 치료한다는 것은 치료받는 사람의 영양학적 요구를 해결함에 의한 의학적 질병 상태 또는 질환의 식이적 또는 영양학적 관리를 포함한다. “치료하는” 및 “치료”는 문법적으로 상응하는 의미를 갖는다.

[0058] “식이적 관리”는 질환, 장애 또는 의학적 질병 상태로 인해,

[0059] - 일반 식품 또는 그 안에 함유된 특정 영양소 또는 대사 산물을 소화, 흡수, 대사 또는 배설할 수 있는 능력이 제한되거나 손상되었거나 방해받는 경우, 또는

[0060] - 기타 의학적으로-결정된 영양소 요구 사항이 있는 경우

[0061] (참조: Commission Notice on the classification of Food for Special Medical Purposes of the European Commission, *Official Journal of the European Union* C 401, 25.11.2017, p. 10-11) 중 어느 하나로 고통받는 환자에 대한 배타적 또는 부분적 공급을 의미한다.

[0062] "미생물총의 조절"은 미생물총에 대하여 변형 또는 조절 영향을 미치는 것을 의미하는데, 예를 들어 비피도박테리움 (*Bifidobacterium*), 바네시엘라 (*Barnesiella*), 파에칼리박테리움 (*Faecalibacterium*) 및/또는 다른 부티레이트 생성 박테리아의 본래의 장 풍부도에 증가를 가져오는 영향을 미치는 것을 의미한다. 다른 예에서, 상기 영향은 루미노코쿠스 그나부스 및/또는 프로테오박테리아의 장 풍부도의 감소를 가져올 수 있다. "프로테오박테리아"는 그람 음성 박테리아 문이며, 대장균 (*Escherichia*), 살모넬라 (*Salmonella*), 비브리오 (*Vibrio*), 헬리코박터 (*Helicobacter*), 예르시니아 (*Yersinia*)와 같은 광범위한 병원성 박테리아 및 기타 많은 주목할 만한 속을 포함한다.

[0063] “요법”은 질환 또는 병리학적 질병 상태의 증상을 감소시키거나 제거하기 위해 제공되는 치료 또는 취하여지는 조치를 의미한다.

[0064] 본 맥락에서 “예방적 치료” 또는 “예방”은 질환의 발병 또는 재발의 위험을 감소시키기 위해 제공되는 치료 또는 취하여지는 조치를 의미한다.

[0065] “2차 예방”은 고위험 환자에서 질병 상태의 발병의 예방하거나, 이미 질병 상태에 있는 환자에서 증상의 재발 예방하는 것을 의미한다. “고위험” 환자는 질병 상태가 발생하기 쉬운 개체로; 예를 들어 그 질병 상태의 가족력이 있는 사람이다.

[0066] HMO는 인간, 소, 양, 돼지, 또는 염소 종을 포함하지만 이에 국한되지 않는 포유 동물에 의해 분비되는 밀크로부터 잘 알려진 공정에 의해 단리되거나 농축될 수 있다. HMO는 또한 잘 알려진 미생물 발효, 효소 공정, 화학 합성, 또는 이들 기술의 조합을 사용하여 제조될 수 있다. 예로서, 화학법을 사용하여, LNnT는 WO 2011/100980 및 WO 2013/044928에 기재된 바와 같이 제조될 수 있고, LNT는 WO 2012/155916 및 WO 2013/044928에서 기재된 바와 같이 합성될 수 있으며, LNT 및 LNnT의 혼합물은 WO 2013/091660에서 기재된 바와 같이 제조될 수 있고, 2'-FL는 WO 2010/115934 및 WO 2010/115935에서 기재된 바와 같이 제조될 수 있으며, 3-FL는 WO 2013/139344에서 기재된 바와 같이 제조될 수 있고, 6'-SL 및 이의 염은 WO 2010/100979에서 기재된 바와 같이 제조될 수 있으며, 시알산화 올리고당은 WO 2012/113404에서 기재된 바와 같이 제조될 수 있고, 인간 밀크 올리고당의 혼합물은 WO 2012/113405에서 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 효소 생산의 예로서, 시알산화 올리고당은 WO 2012/007588에서 기재된 바와 같이 제조될 수 있으며, 푸코실화된 올리고당은 WO 2012/127410에서 기재된 바와 같이 제조될 수 있고, 유리하게는 인간 밀크 올리고당의 다각화된 블렌딩은 WO 2012/156897 및 WO 2012/156898에서 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 유전적으로 변형된 대장균을 사용하여 푸코오스 또는 시알산으로 임의로 치환된 코어 (비-푸코실화된 중성) 인간 밀크 올리고당을 제조하는 방법을 기술하는 생명공학 방법은 WO 01/04341 및 WO 2007/101862에서 찾을 수 있다.

[0067] 임의의 상기 양태에서, HMO는 단일 HMO 또는 본 발명의 목적에 적합한 임의의 HMO 혼합물일 수 있다. HMO는 중성 HMO 또는 산성 HMO일 수 있다. 한 구체예에서, 중성 HMO는 하나 이상의 푸코실화된 HMO이다; 또 다른 구체예에서, 중성 HMO는 하나 이상의 비-푸코실화된 HMO이다. 특히, 푸코실화된 중성 HMO는 2'-FL, 3-FL, DFL, LNFP-I, LNFP-II, LNFP-III, LNFP-V, LNFP-VI, LNDFH-I, LNDFH-II, LNDFH-III, FLNH-I, FLNH-II, FLNnH, FpLNH-I 및 F-pLNnH II로 구성된 목록으로부터 선택되며, 바람직하게는 2'-FL이고, 비-푸코실화된 중성 HMO는 LNT, LNnT, LNH, LNnH, pLNH 및 pLNnH, 예컨대 LNnT로 구성된 목록으로부터 선택된다. 하나 이상의 푸코실화된 HMO

는 예컨대 2'-FL 및 DFL를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성된 혼합물일 수 있다.

[0068] 한 구체예에서, 혼합물은 중성 HMO, 바람직하게는 적어도 제1 중성 HMO 및 적어도 제2 중성 HMO, 여기서 제1 중성 HMO는 푸코실화된 중성 HMO이며, 제2 중성 HMO는 비-푸코실화된 중성 HMO인 것을 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성된다. 푸코실화된 중성 HMO 및 비-푸코실화된 중성 HMO는 약 4:1 내지 1:1의 질량비로 존재할 수 있다. 특히, HMO의 혼합물은 2'-FL, 3-FL, DFL, LNFP-I, LNFP-II, LNFP-III, LNFP-V, LNDFH-I, LNDFH-II, LNDFH-III, FLNH-I, FLNH-II, FLNnH, FpLNH-I 및 F-pLNnH II로 구성된 목록으로부터 선택된 푸코실화된 HMO, 및 LNT, LNnT, LNH, LNnH, pLNH 및 pLNnH로 구성된 목록으로부터 선택된 비-푸코실화된 중성 HMO를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성된다. 보다 바람직하게, 중성 HMO의 혼합물은 2'-FL, 3-FL 및 DFL로 구성된 목록으로부터 선택된 푸코실화된 HMO, 및 LNT 및 LNnT로 구성된 목록으로부터 선택된 비-푸코실화된 중성 HMO를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성된다; 유리하게, 혼합물은 2'-FL 및 LNnT와 LNT 중 하나 이상; 또는 2'-FL과 DFL 중 하나 이상 및 LNnT와 LNT 중 하나 이상; 또는 2'-FL, DFL 및 LNnT와 LNT 중 하나 이상을 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성된다.

[0069] 다른 구체예에서, 혼합물은 적어도 제1 (산성) HMO 및 적어도 제2 (중성) HMO를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성되며, 여기서 제1 (산성) HMO는 3'-SL, 6'-SL 및 FSL로 구성된 목록으로부터 선택되며, 제2 (중성) HMO는 2'-FL, 3-FL, DFL, LNT 및 LNnT로 구성된 목록으로부터 선택된다; 유리하게, 혼합물은 2'-FL 및 6'-SL; 또는 6'-SL 및 2'-FL와 DFL 중 하나 이상; 또는 2'-FL, 6'-SL 및 LNnT와 LNT 중 하나 이상; 또는 2'-FL, DFL, 6'-SL 및 LNnT 및/또는 LNT 중 하나 이상을 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 본질적으로 구성된다.

[0070] 또한, 한 구체예에서, 합성 조성물은 영양 조성물의 형태일 수 있다. 예를 들어, 영양 조성물은 식품 조성물, 제수화 용액, 의학적 식품 또는 특수 의학적 목적을 위한 식품, 영양 보충제 등일 수 있다. 영양 조성물은 단백질, 지질 및/또는 소화성 탄수화물의 특정 공급원을 함유할 수 있으며, 분말된 또는 액체 형태일 수 있다. 조성물은 유일한 영양 공급원 또는 영양 보충제인 것으로 설계될 수 있다.

[0071] 적합한 단백질 공급원은 밀크 단백질, 대두 단백질, 쌀 단백질, 완두 단백질 및 귀리 단백질, 또는 이들의 혼합물이다. 밀크 단백질은 밀크 단백질 농축물, 밀크 단백질 단리물, 유청 단백질 또는 카세인, 또는 이 둘의 혼합물의 형태일 수 있다. 단백질은 부분적으로 가수 분해된 또는 광범위하게 가수 분해된 전체 단백질 또는 가수 분해된 단백질일 수 있다. 가수 분해된 단백질은 위장관에 염증이 있거나 면역 반응 등이 제대로 발휘되지 못하는(compromised) 위장관을 가진 사람에게 중요한, 소화가 더 쉽다는 장점을 제공한다. 단백질은 또한 유리 아미노산의 형태로 제공될 수 있다. 단백질은 영양 조성물의 에너지의 약 5 % 내지 약 30 %, 일반적으로 약 10 % 내지 20 %를 포함할 수 있다.

[0072] 단백질 공급원은 글루타민, 트레오닌, 시스테인, 세린, 프롤린, 또는 이들 아미노산의 조합로 이루어진 공급원일 수 있다. 글루타민 공급원은 글루타민 디펩티드 및/또는 글루타민 농축 단백질일 수 있다. 에너지 공급원으로서 장 세포에 의한 글루타민의 사용으로 인해 글루타민이 포함될 수 있다. 트레오닌, 세린 및 프롤린은 뮤신 생산에 중요한 아미노산이다. 뮤신은 위장관을 코팅하고 장의 장벽 기능 및 점막 치유를 개선할 수 있다. 시스테인은 신체의 항산화 방어에 핵심인, 글루타티온의 주요 전구체이다.

[0073] 적합한 소화성 탄수화물은 말토덱스트린, 가수 분해된 또는 변형된 전분 또는 옥수수 전분, 글루코오스 중합체, 옥수수 시럽, 옥수수 시럽 고형물, 고 프럭토오스 옥수수 시럽, 쌀-유래 탄수화물, 완두콩-유래 탄수화물, 감자-유래 탄수화물, 타피오카, 수크로오스, 글루코오스, 프럭토오스, 수크로오스, 락토오스, 꿀, 당 알코올 (예컨대 말티톨, 에리스리톨, 소르비톨), 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 바람직하게는 상기 조성물에는 추가된 락토오스 또는 기타 FODMAP 탄수화물이 감소되었거나 없다. 일반적으로 소화성 탄수화물은 영양 조성물의 에너지의 약 35 % 내지 약 55 %를 제공한다. 특히, 적합한 소화성 탄수화물은 낮은 텍스트로스 당량(dextrose equivalent, DE) 말토덱스트린이다.

[0074] 적합한 지질은 중쇄 트리글리세리드(medium chain triglycerides, MCT) 및 장쇄 트리글리세리드(long chain triglycerides, LCT)를 포함한다. 바람직하게는, 지질은 MCT 및 LCT의 혼합물이다. 예를 들어, MCT는 약 30 중량% 내지 약 70 중량%의 지질, 보다 구체적으로 약 50 중량% 내지 약 60 중량%를 포함할 수 있다. MCT는 위장관에 염증이 있거나 면역 반응 등이 제대로 발휘되지 못하는 위장관을 가진 사람에게 중요한, 소화가 더 쉽다는 장점을 제공한다. 일반적으로, 지질은 영양 조성물의 에너지의 약 35 % 내지 약 50 %를 제공한다. 지질은 필수 지방산 (오메가-3 및 오메가-6 지방산)을 함유할 수 있다. 바람직하게, 이들 다가불포화 지방산은 지질 공급원의 총 에너지의 약 30 % 미만을 제공한다.

- [0075] 장쇄 트리글리세리드의 적합한 공급원은 평지씨유, 해바라기씨유, 팜유, 대두유, 유지방, 옥수수유, 고올레산유, 및 대두 레시틴이다. 분별화된(fractionated) 코코넛 오일은 중쇄 트리글리세리드의 적합한 공급원이다. 영양 조성물의 지질 프로파일은 바람직하게는 다불포화 지방산 오메가-6 (n-6) 대 오메가-3 (n-3) 비가 약 4:1 내지 약 10:1이 되도록 설계된다. 예를 들어, n-6 대 n-3 지방산 비는 약 6:1 내지 약 9:1일 수 있다.
- [0076] 영양 조성물은 또한 비타민 및 미네랄을 포함할 수 있다. 영양 조성물이 유일한 영양 공급원이 되도록 의도된 경우, 이는 바람직하게는 완전한 비타민 및 미네랄 프로파일을 포함한다. 비타민의 예는 비타민 A, B-복합체 (예컨대, B1, B2, B6 및 B12), C, D, E 및 K, 니아신 및 판토텐산, 엽산 및 비오틴과 같은 산 비타민을 포함한다. 미네랄의 예는 칼슘, 철, 아연, 마그네슘, 요오드, 구리, 인, 망간, 칼륨, 크롬, 몰리브덴, 셀레늄, 니켈, 주석, 실리콘, 바나듐 및 붕소를 포함한다.
- [0077] 영양 조성물은 또한 루테인, 리코펜, 제아잔틴, 및 베타-카로틴과 같은 카로티노이드를 포함할 수 있다. 포함되는 카로티노이드의 총량은 약 0.001 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 10 $\mu\text{g/ml}$ 로 다양할 수 있다. 루테인은 약 0.001 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 10 $\mu\text{g/ml}$, 바람직하게는 약 0.044 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 5 $\mu\text{g/ml}$ 의 루테인의 양으로 포함될 수 있다. 리코펜은 약 0.001 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 10 $\mu\text{g/ml}$, 바람직하게는 약 0.0185 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 5 $\mu\text{g/ml}$ 의 리코펜의 양으로 포함될 수 있다. 베타-카로틴은 약 0.001 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 10 mg/ml , 예를 들어 약 0.034 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 5 $\mu\text{g/ml}$ 의 베타-카로틴을 포함할 수 있다.
- [0078] 영양 조성물은 바람직하게는 또한 저감된 농도의 나트륨을; 예를 들어, 약 300 mg/l 내지 약 400 mg/l 을 함유한다. 나머지 전해질은 신장 기능에 과도한 신장 용질 부담을 주지 않으면서 요구를 충족시키기 위해 설정된 농도로 존재할 수 있다. 예를 들어, 칼륨은 바람직하게는 약 1180 내지 약 1300 mg/l ; 염화물은 바람직하게는 약 680 내지 약 800 mg/l 의 범위로 존재한다.
- [0079] 영양 조성물은 또한 다양한 기타 관용 성분들, 예컨대 보존제, 유화 제제, 증점 제제, 완충제, 섬유질 및 프리바이오틱스 (예컨대 프락토올리고당, 갈락토올리고당), 프로바이오틱스 (예컨대 B. 아니말리스 아종 락티스 BB-12 (*B. animalis* subsp. *lactis* BB-12), B. 락티스 HN019 (*B. lactis* HN019), B. 락티스 Bi07 (*B. lactis* Bi07), B. 인판티스 ATCC 15697 (*B. infantis* ATCC 15697), L. 람노서스 GG (*L. rhamnosus* GG), L. 람노서스 HN001 (*L. rhamnosus* HN001), L. 아시도필러스 LA-5 (*L. acidophilus* LA-5), L. 아시도필러스 NCFM (*L. acidophilus* NCFM), L. 퍼멘툼 CECT5716 (*L. fermentum* CECT5716), B. 롱검 BB536 (*B. longum* BB536), B. 롱검 AH1205 (*B. longum* AH1205), B. 롱검 AH1206 (*B. longum* AH1206), B. 브레베 M-16V (*B. breve* M-16V), L. 류테리 ATCC 55730 (*L. reuteri* ATCC 55730), L. 류테리 ATCC PTA-6485 (*L. reuteri* ATCC PTA-6485), L. 류테리 DSM 17938 (*L. reuteri* DSM 17938)), 향산화제/항-염증성 화합물, 예컨대 토코페롤, 카로티노이드, 아스코르베이트/비타민 C, 아스코르빌 팔미테이트, 폴리페놀, 글루타티온, 및 수퍼옥사이드 디스뮤타제 (멜론), 기타 생물활성 인자 (예컨대, 성장 호르몬, 사이토카인, TGF- β 착색제, 향미제, 및 안정제, 유효제 등등을 함유할 수 있다. 영양 조성물은 가용성 분말, 액체 농축물, 또는 즉시 사용 가능한 제형으로 제형화될 수 있다. 상기 조성물은 비위관을 통해 또는 경구로 인간에게 공급될 수 있다. 다양한 향미제, 섬유질 또는 다른 첨가제가 또한 존재할 수 있다.
- [0080] 영양 조성물은 영양 조성물을 고체 또는 액체 형태로 제조하기 위해 일반적으로 사용되는 임의의 제조 기술에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 다양한 공급 용액을 조합함으로써 제조될 수 있다. 지-중-단백질 (protein-in-fat) 공급 용액은 지질 공급원을 가열 및 혼합한 후, 가열 및 교반하면서 유화제 (예를 들어, 레시틴), 지용성 비타민 및 단백질 공급원의 적어도 일부를 첨가함으로써 제조될 수 있다. 그 후, 탄수화물 공급 용액은, 가열 및 교반하면서 미네랄, 미량 및 초미량 미네랄, 증점 제제 또는 현탁 제제를 물에 첨가함으로써 제조된다. 생성된 용액은 탄수화물 (예컨대, HMO 및 소화성 탄수화물 공급원)을 첨가하기 전에 가열과 교반을 계속하면서 10 분 동안 유지된다. 이어서, 생성된 공급 용액을 가열 및 교반하면서 함께 블렌딩하고, pH를 6.6-7.0으로 조정하는데, 그 후, 조성물은 조성물이 열 처리되는 고온 단시간 처리에 들어가고, 유화 및 균질화한 후 냉각되도록 둔다. 수용성 비타민 및 아스코르브산이 첨가되고, 필요한 경우 pH를 원하는 범위로 조정하고, 향료가 첨가되고, 물이 첨가되어 원하는 총 고체 수준을 달성한다.
- [0081] 액체 제품의 경우, 생성된 용액은 그 후 무균 패키징되어 무균 패키지 영양 조성물을 형성할 수 있다. 이 형태에서, 영양 조성물은 즉시 공급 가능한 공급물 또는 농축 액체형일 수 있다. 대안으로, 조성물은 재구성 가능한 분말로서 분무-건조 및 가공 및 패키징될 수 있다.
- [0082] 영양 제품이 즉시 공급 가능한 영양 액체인 경우, 액체 중 HMO의 총 농도는, 액체의 중량 기준으로, 약 0.1 % 내지 약 1.5 %, 예컨대 약 0.2 % 내지 약 1.0 %, 예를 들어 약 0.3 % 내지 약 0.7 %가 바람직할 수 있다. 영양

제품이 농축 영양 액체인 경우, 액체 중 HMO의 총 농도는, 액체의 중량 기준으로, 약 0.2 % 내지 약 3.0 %, 예컨대 약 0.4 % 내지 약 2.0 %, 예를 들어 약 0.6 % 내지 약 1.5 %가 바람직할 수 있다.

[0083] 또 다른 구체예에서, 영양 조성물은 단위 투여량 형태로 있다. 단위 투여량 형태는 허용되는 식품-등급 담체, 예컨대 포스페이트 완충 염 용액, 수중 에탄올의 혼합물, 물 및 에멀전, 예컨대 오일/물 또는 물/오일 에멀전, 뿐만 아니라 다양한 습윤제 또는 부형제를 함유할 수 있다. 단위 투여량 형태는 또한 인간에게 투여될 때 부작용이거나 알레르기성이거나 달리 원치 않는 반응을 일으키지 않는 다른 물질을 함유할 수 있다. 담체 및 다른 물질은 용매, 분산제, 코팅, 흡수 촉진 제제, 제어된 방출 제제, 및 하나 이상의 불활성 부형제, 예컨대 전분 폴리올, 과립형 제제, 미세 결정질 셀룰로오스, 희석제, 윤활제, 결합제, 및 붕해제를 포함할 수 있다.

[0084] 본 발명의 단위 투여량 형태는 경구로, 예컨대 혼합물의 소정의 양을 함유하는 정제, 캡슐, 또는 펠렛, 또는 혼합물의 소정의 농도를 함유하는 분말 또는 과립제, 또는 수성 또는 비-수성 액체로 혼합물의 소정의 농도를 함유하는 겔, 페이스트, 용액, 현탁액, 에멀전, 시럽, 볼루스, 연질약, 또는 슬러리로 투여될 수 있다. 경구로 투여되는 조성물은 하나 이상의 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 향미 제제, 및 보습제를 포함할 수 있다. 경구로 투여되는 조성물, 예컨대 정제는 임의로 코팅될 수 있으며, HMO의 지속적인, 서방성의 또는 제어된 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다.

[0085] 본 발명의 단위 투여량 형태는 또한 비위관 또는 위장관이나 위장 내로의 직접 주입에 의해 투여될 수 있다.

[0086] 본 발명의 단위 투여량 형태는 또한 항생제, 프로바이오틱스, 진통제, 및 항-염증 제제와 같은 치료 제제를 포함할 수 있다. 인간에 대한 이러한 조성물의 적절한 투여량은 인간의 질병 상태, 면역 상태, 체중 및 연령과 같은 인자에 기초하여 통상적인 방법으로 결정될 수 있다. 일부 경우에, 투여량은 인간 모유에서 조성물의 HMO에 대하여 발견되는 것과 유사한 농도일 것이다. 요구량은 일반적으로 하루에 약 1 g 내지 약 15 g, 특정 구체예에서 하루에 약 2 g 내지 약 10 g, 예를 들어 하루에 약 3 g 내지 약 7 g 범위 내일 것이다. 적절한 투여 요법은 당업계에 잘 알려진 방법에 의해 결정될 수 있다.

[0087] 다른 구체예에서, HMO는 약학 조성물로서 제형화될 수 있다. 약학 조성물은 약학적으로 허용되는 담체, 예컨대 포스페이트 완충 염 용액, 수중 에탄올의 혼합물, 물 및 에멀전, 예컨대 오일/물 또는 물/오일 에멀전, 뿐만 아니라 다양한 습윤제 또는 부형제를 함유할 수 있다. 약학 조성물은 또한 비-유아에게 투여될 때 부작용이거나 알레르기성이거나 달리 원치 않는 반응을 일으키지 않는 다른 물질을 함유할 수 있다. 담체 및 다른 물질은 용매, 분산제, 코팅, 흡수 촉진 제제, 제어된 방출 제제, 및 하나 이상의 불활성 부형제, 예컨대 전분 폴리올, 과립형 제제, 미세 결정질 셀룰로오스, 희석제, 윤활제, 결합제, 및 붕해제를 포함할 수 있다.

[0088] 약학 조성물은 경구로, 예컨대 소정의 양을 함유하는 정제, 캡슐, 또는 펠렛으로서, 또는 소정의 농도를 함유하는 분말 또는 과립제 또는 수성 또는 비-수성 액체로 겔, 페이스트, 용액, 현탁액, 에멀전, 시럽, 볼루스, 연질약 또는 슬러리로 투여될 수 있다. 경구로 투여되는 조성물은 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 향미 제제, 및 보습제를 포함할 수 있다. 경구로 투여되는 조성물, 예컨대 정제는 임의로 코팅될 수 있으며, 그 안의 혼합물의 지속적인, 서방성의 또는 제어된 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다.

[0089] 약학 조성물은 또한 직장 좌제, 에어로졸 튜브, 비위관 또는 위장관이나 위장 내로의 직접 주입에 의해 투여될 수 있다.

[0090] 약학 조성물은 또한 항생제, 프로바이오틱스, 진통제, 및 항-염증 제제와 같은 치료 제제를 포함할 수 있다. 인간에 대한 이들 조성물의 적절한 투여량은 질병 상태, 면역 상태, 체중 및 연령과 같은 인자에 기초하여 통상적인 방법으로 결정될 수 있다. 일부 경우에, 투여량은 인간 모유에서 HMO에 대하여 발견되는 것과 유사한 농도일 것이다. 요구량은 일반적으로 하루에 약 1 g 내지 약 15 g, 특정 구체예에서는 하루에 약 2 g 내지 약 10 g, 예를 들어 하루에 약 3 g 내지 약 7 g 범위 내일 것이다. 적절한 투여 요법은 통상적인 방법에 의해 결정될 수 있다.

[0091] 인간에서 비-셀리악 밀 및/또는 글루텐 민감증의 치료의 경우, 투여에 요구되는 HMO의 양은 피로의 위험 및 중증도, 임의의 기저의 의학적 질병 상태 또는 질환, 연령, 조성물의 형태, 및 투여될 기타 약물과 같은 인자에 따라 달라질 것이다. 또한, 양은 HMO가 활성 증상을 감소시키는 데 사용되는지 (투여량이 더욱 높을 때) 또는 HMO가 내성을 유도하거나 및/또는 2차 예방으로서 사용되는지 (투여량이 더욱 낮을 때)에 따라 달라질 수 있다. 그러나, 요구량은 의사에 의해 용이하게 설정될 수 있으며, 일반적으로 하루에 약 1 g 내지 약 15 g, 특정 구체예에서 하루에 약 2 g 내지 약 10 g, 예를 들어 하루에 약 3 g 내지 약 7 g 범위 내일 것이다. 적절한 투여량은 예를 들어, 체중 및/또는 질병 상태, 치료 또는 예방될 비-셀리악 밀 및/또는 글루텐 민감증의

증증도, 기타 질병 및/또는 질환, 부작용의 발생률 및/또는 증증도 및 투여 방법을 비롯한 여러 인자에 기초하여 결정될 수 있다. 적절한 투여량 범위는 당업계에 잘 알려진 방법에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 인간에서 비-셀리악 밀 및/또는 글루텐 민감증을 치료하는 경우, 투여량은 하루에 약 3 g 내지 약 15 g, 바람직하게는 하루에 4 g 내지 10 g일 수 있는 반면, 밀 및/또는 글루텐 내성을 유도하거나 2차 예방을 위한 경우, 투여량은 하루에 약 2 g 내지 약 7.5 g, 바람직하게는 하루에 2 g 내지 5 g일 수 있다. 결합된 치료 프로토콜에서, 비-셀리악 밀 및/또는 글루텐 민감증을 치료하기 위한 초기 치료 단계 (제1 단계) 동안, 투여량은 더 높을 수 있으며 (예를 들어, 하루에 3 g 내지 15 g, 바람직하게는 하루에 4 g 내지 7.5 g), 밀 및/또는 글루텐 내성을 유도하거나 2차 예방을 위한 뒤이은 단계 (제2 단계) 동안, 투여량은 감소될 수 있다 (예를 들어, 하루에 2 g 내지 7.5 g, 바람직하게는 하루에 2 g 내지 5 g).

[0092] 실시예

[0093] 실시예 1

[0094] 연구에 참여하기 위한 총 40명의 남성 및 여성 환자가 모집된다. 각 환자는 밀 및/또는 글루텐 민감증으로 자가-진단된다. 참가자들은 임의의 다른 의학적 질병 상태, 그리고 다양한 위장 및 삶의 질(quality of life) 증상의 증증도를 나타내는 기준 스크리닝을 완료한다. 증상을 측정하기 위해, 1점은 “증상 없음”을 의미하며 5점은 “심각한 증상”을 의미하는 5점 리커드 척도를 사용한다.

[0095] 각 참가자에게 약 4 g의 HMO의 일일 투여량으로 3주 동안 충분한 양의 HMO를 제공한다. 2'-FL 단독 또는 2'-FL 및 LNT의 4:1 혼합 (중량 기준)으로 HMO를 제공한다. 참가자들은 정상적인 식이 요법을 유지한다.

[0096] 섭취 3주 후, 각 참가자는 다양한 위장 및 삶의 질 증상의 증증도를 나타내는 두 번째 설문 조사를 완료한다. 증상을 평가하기 위해 동일한 5점 리커드 척도를 사용한다.

[0097] 이어서, 각 참가자에게 약 4 g의 HMO의 일일 투여량으로 또 다른 3주 동안 추가적인 HMO의 충분한 양을 제공한다. 이 과정은 6주 및 9주 및 12주 후에 반복된다.

[0098] 12주 동안 참가자들은 위장 증상; 특히 통증, 설사, 팽만감 및 가스의 감소를 나타낸다. 또한, 환자는 피로가 개선되었음을 나타낸다.

[0099] 실시예 2

[0100] 위장병 외래 센터에서 비-셀리악 글루텐 민감증 일치(consensus) 기준을 사용하여 18-75세 사이의 비-셀리악 밀 민감증 환자가 모집된다. 셀리악 질환-특이적 IgA 항-근내막(endomysial) 및/또는 항-TG2 항체에 양성이거나, 셀리악 질환의 특징적인 조직학적 소견을 보이는 환자는 제외된다. 또한, 밀 알레르기 특이적 IgE 혈청 검사 또는 피부 단자 시험에 양성인 환자도 제외된다. 다른 배제 기준은 염증성 장 질환, 정신 장애, 주요 복부 수술 (특히 장 절제술), 당뇨병, 전신 자가면역 질환, 이전의 아나필락시스 에피소드, 임의의 전신 장애, 임신부 또는 모유 수유 여성 및 이미 약학적 요법에 있는 환자이다.

[0101] 초기 방문 (스크리닝)시, 각 환자에게 연구에 대한 서면 및 구두의 정보를 제공하며, 환자는 정보 동의서에 서명하도록 요청된다. 임상적 병력을 완전히 검토하여 각 환자를 평가하고, 적격 분석을 위한 혈액 샘플을 수집한다. 분변 샘플링 장비를 각 환자에게 배부한다. 환자는 다음 방문까지 샘플을 냉동실에 보관해야 한다. 각 환자는 글루텐이 없는 식이 요법에 대한 교육을 받는다. 전담 의료진이 식이 요법을 설명하며, 식이 요법을 기재하고 허용되는 음식과 허용되지 않는 음식을 나열하며 식품 라벨을 읽는 방법에 대해 설명하는 전단지를 각 환자에게 제공한다. 환자는 또한 식이 요법에 대한 질문이 있을 경우 등록 센터에 직접 연락하는 링크를 받는다.

[0102] 총 80명의 환자가 포함된다. 환자는 각 40명의 환자의 각 2개의 그룹으로 무작위로 배정되며, 한 그룹은 치료 제품을 소비하며, 한 그룹은 위약 제품을 8주 동안 소비한다. 치료 제품은 5 g의 2'-FL 및 LNT의 조합을 함유하는 반면, 위약 제품은 5 g의 글루코오스를 함유한다. 두 제품 모두 단위 투여량 용기에 분말 형태로 존재한다.

[0103] 두 번째 방문 (개입 시작)에서, 적격 기준을 확인하고, 적격의 대상체를 시험에서 두 아암(arms)에 무작위로 배정한다. 신체 및 정신 건강의 증상, 위장 증상, 삶의 질, 및 분변 일관성에 대한 평가가 이루어진다 (SF36, GSRS, BSFS 및 QoL 설문지에 의해 측정). 전자적 준수 일지(compliance diary)의 사용에 대한 안내서와 함께 시험 보충물을 배부한다. 분변 샘플을 수집하고, 새로운 샘플을 수집하기 위한 장비를 배부한다. 8주 동안 환자는 글루텐이 없는 엄격한 식이 요법을 실시한다.

- [0104] 바이오마커 및 면역 세포 연구 및 바이오뱅크(biobanking)을 위한 혈액 샘플을 수집한다. 혈액 샘플의 혈청을 동결튜브에 옮기며 -80°C 에서 보관한다. 다음의 바이오마커를 측정한다: $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-8 , IL-6 , IL-12 , IL-10 , $\text{MIP-1}\beta$, hs-CRP , 리포폴리당 결합 단백질, 지방산 결합 단백질 2, 트립신분해효소, 항플라젤린, 조놀린, 히스타민, 프로스타글란딘 2 및 코르티솔. 면역 세포의 수준을 결정하기 위해 혈액에서 유동세포 분석법을 수행한다.
- [0105] 분석할 때까지 -80°C 에서 분변 샘플을 보관한다. 16S rRNA 유전자 서열을 사용하여 분변 샘플에 대해 미생물학적 분석을 수행한다.
- [0106] 8주 후 세 번째 방문에서, 분변 샘플을 수집하고 혈액 샘플을 수집하며, 육체 및 정신 건강의 증상, 위장 증상, 삶의 질, 및 분변 일관성에 대한 평가가 이루어진다 (SF36, GSRS, BSFS 및 QoL 설문지에 의해 측정). 새로운 샘플을 수집하기 위한 시험 보충물 및 장비를 배부한다. 이어서, 1주일 동안 각 환자는 10 g의 글루텐의 일일 투여량에 해당하는 글루텐을 함유한 식이요법을 실시한다.
- [0107] 개입 종료 시에 (9주), 각 환자는 의료팀을 방문한다. 신체 검사를 수행하고 증상을 재평가한다 (GSRS, IBS-SSS, BSFS 및 QoL 척도 등에 의해 측정). 시험 보충물 제품을 수집하여 준수 여부를 확인한다. 분변 샘플 및 혈액 샘플을 이전과 같이 수집하고 분석한다.
- [0108] 위약 그룹과 비교하여, 치료 제품을 받은 환자는 GSRS 점수의 감소 및 분변 일관성의 개선을 보고하였다. 혈액의 분석은 치료 환자가 염증성 마커의 수준을 감소시키고 장 투과성을 감소시켜 개선된 점막 장벽 및 조절 면역 세포의 증가를 나타낸다. 분변 분석은 치료 환자가 박테리아의 과성장/장내 세균 불균형의 감소된 수준과 비피도박테리아, 특히 비피도박테리움 아돌레센티스 계통발생 군, 비피도박테리움 롱검 및 비피도박테리움 비피둠의 구성원의 더욱 높은 수준을 나타낸다.
- [0109] 실시예 3
- [0110] 술잔 세포의 인간 LS174T 세포 배양 모델에서, MUC2, TFF3, $\text{EIM}\beta$, CHST5, 및 GAL3ST2 발현을 유도하는 능력에 관해, 2'-FL 및 LNT를 시험한다. 인간 LS174T 세포주는 아메리칸 타입 컬처 컬렉션(ATCC)로부터 수득한다. LS174T 세포를 5 %의 CO_2 를 함유하는 공기 중 37°C 에서 지시 사항에 따라 보충된 최소 필수 배지 (minimum essential medium, MEM)에서 유지한다. 세포 배양 등급 물에 필요한 농도로 2'-FL 및 LNT를 용해한다. 0 또는 5 mg HMO/ml를 함유하는 HMO 용액으로 LS174T 세포를 처리한다.
- [0111] 트라이졸(Trizol) 시약에서 LS174T 세포를 수집하고 현탁시키며, 제조자의 지시 사항에 따라 RNA 분석 키트 (Qiagen)를 사용하여 총 RNA를 단리하고, RNA 단리물을 나노드롭(Nanodrop) 분석 (Thermo Fisher Scientific)을 사용하여 정량화한다. RNA 단리물은 고용량cDNA 역전사 키트 (Applied Biosystems)를 사용하여 역전사되어 cDNA를 생성하고, 이어서 정량적 RT-PCR를 통해 유전자 발현을 평가하는데 사용된다.
- [0112] 정량적 RT-PCR의 경우, Applied Biosystems로부터 MUC2, TFF3, CHST5 및 GAL3ST2에 대한 발현 분석법을 포함하는, 특이적 TaqMAN 유전자 발현 분석법을 수득한다. TaqMAN PCR Master Mix (Applied Biosystems)을 사용하여 정량적 실시간 PCR을 수행한다. Applied Biosystems 7900HT 고속 실시간 PCR 시스템을 사용한 384-웰 플레이트에서 반응을 2회 수행한다. SDS 2.3 소프트웨어를 사용해 결과를 분석하고 Ct 방법으로 계산한다. 모든 샘플을 Gus- β 발현으로 정규화하고, 처리되지 않은 대조군에 대해 폴드(fold) 유도를 계산한다. HMO이 없는 대조군 세포와 비교하여 유전자 발현을 폴드 증가로 표현한다. 실험을 3번 반복한다.
- [0113] 결과는 2'-FL 및 LNT으로 한 치료는 대조군 배양과 비교하여 MUC2 및 TFF3 유전자의 발현 증가를 나타낸다. 각각 CHST5 및 GAL3ST2의 최소 유도 또는 유도 부족에 의해 입증된 바와 같이, 술잔 세포 유전자의 증가된 발현은 특이적이며 보편적이지 않다. MUC2 및 TFF3은 점막 장벽의 핵심 요소이며, 점막 장벽 기능을 향상시킨다.
- [0114] 실시예 4
- [0115] HMO 2'-FL 및 LNT는 4:1 질량비로 로터리 블렌더에 도입된다. 마그네슘 스테아레이트 0.25 질량%의 양을 블렌더에 도입하고 혼합물을 10 분 동안 블렌딩하였다. 이어서, 혼합물을 유동 베드에서 응집시키고 5 g 스틱 팩 내로 충전하고 팩을 밀봉시켰다.