(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0107665
(43) 공개일자 2014년09월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/46 (2006.01) *A61P 1/18* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-7021425
(22) 출원일자(국제) 2013년01월03일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2014년07월30일
(86) 국제출원번호 PCT/US2013/020183
(87) 국제공개번호 WO 2013/103746
국제공개일자 2013년07월11일
(30) 우선권주장
61/582,813 2012년01월03일 미국(US)
61/600,110 2012년02월17일 미국(US)

(71) 출원인
큐어마크 엘엘씨
미국 10580 뉴욕주 라이 스위트 206 사우스 테오도어 프렘드 애비뉴 411
(72) 발명자
폴론, 조안, 엠.
미국 10708 뉴욕주 브론스빌 미들랜드 애비뉴 1180
헤일, 매튜, 에프.
미국 06784 코네티컷주 셔먼 팀버레이크 로드 47
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

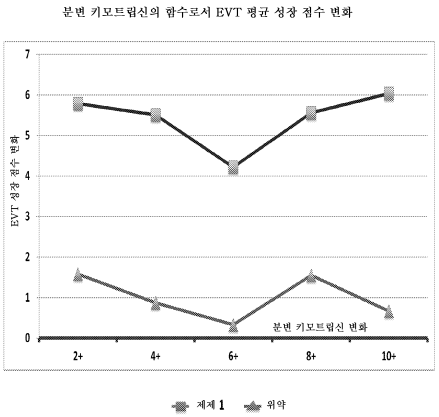
전체 청구항 수 : 총 235 항

(54) 발명의 명칭 **신경계 및 정신 장애의 행동 증상을 치료하는 방법**

(57) 요 약

코팅된 소화 효소 제제 및 효소 전달 시스템을 사용하는 방법 및 행동 장애, 신경계 장애 또는 정신 건강 장애를 갖는 대상체의 치료를 위한 제제를 포함하는 제약 조성물이 본원에 개시된다. 행동 장애, 신경계 장애 또는 정신 건강 장애의 코어 및 비-코어 증상을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 치료 방법에 사용하기 위한 생성물 및 그의 제조 방법이 또한 본원에 개시된다.

대 표 도 - 도58



(72) 발명자

시제티, 제임스

미국 12549 뉴욕주 몽고메리 디종 코트 25

나누스, 케네스

미국 11101 뉴욕주 롱 아일랜드 시티 6씨 50쓰 애비뉴 2-01

폴론, 제임스, 제이.

미국 10504 뉴욕주 아몽크 윔퍼스 클로스 11

특허청구의 범위

청구항 1

ASD의 하나 이상의 증상을 갖는 대상체에게 하나 이상의 부형제, 및 프로테아제, 아밀라제 및/또는 리파제를 포함하는 치료 조성물을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하며,

여기서 대상체는

(a) 단백질 섭취, 지방 섭취, 탄수화물 섭취, 비타민 섭취, 설사, 변비, 발작 및/또는 골 취약증; 및/또는

(b) 과잉행동, 과민성, 초조, 강박 행동, 시선 접촉, 언어, 무기력증, 과민반응, 상동증, 배변 훈련, 비-순응성, 부주의, 공격성, 충동성, 행동 장애 또는 적대적 반항 및/또는 사회적 위축

을 포함하는 ASD의 하나 이상의 증상에서의 개선을 나타내고, 여기서 대상체는 제약 조성물의 투여 후에 ASD의 하나 이상의 증상에서 위약을 투여받은 ASD의 하나 이상의 증상을 갖는 대상체보다 더 큰 개선을 갖는 것인,

ASD의 하나 이상의 증상을 갖는 대상체를 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, ASD의 하나 이상의 증상에서의 개선이 위약을 투여받은 ASD의 하나 이상의 증상을 갖는 대상체에서보다 적어도 1배 더 큰 개선인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, ASD의 하나 이상의 증상에서의 개선이 위약을 투여받은 하나 이상의 ASD의 증상을 갖는 대상체에서보다 적어도 2, 3, 4 또는 5배 더 큰 것인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 후에 ASD의 하나 이상의 증상에서 대상체가 제약 조성물을 투여받기 전에 비해 10% 이상의 개선을 나타내는 것인 방법.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 후에 ASD의 하나 이상의 증상에서 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%보다 더 큰 개선을 나타내는 것인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에 의한 총 1일 단백질, 지방, 탄수화물 및/또는 비타민 섭취 (중량 기준)가 제약 조성물의 투여 후에 제약 조성물의 투여 전의 대상체에 의한 단백질, 지방, 탄수화물 및/또는 비타민 섭취에 비해 증가하는 것인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에 의한 총 1일 탄수화물 섭취 (중량 기준)가 제약 조성물의 투여 후에 제약 조성물의 투여 전의 대상체에 의한 탄수화물 섭취에 비해 감소하는 것인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 후에 1일 단백질, 지방, 탄수화물 및/또는 비타민 섭취 (중량 기준)에서 위약의 투여 후의 ASD의 하나 이상의 증상을 갖는 대상체에 비해 더 큰 증가를 갖는 것인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물의 투여 후의 대상체에 의해 소모되는 1일 단백질, 지방, 탄수화물 및/또는 비타민 섭취 (중량 기준)의 양이 더 커질수록, ASD의 하나 이상의 증상에서의 대상체의

개선이 더 커지는 것인 방법.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, 대상체에 의해 소모되는 1일 단백질, 지방, 탄수화물 및/또는 비타민 섭취 (중량 기준)를 대상체가 제약 조성물을 투여받기 전에 및 제약 조성물의 투여를 시작한 후 약 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 24, 36, 48 또는 52주에 측정하는 것인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 후에 1일 비타민 섭취 (중량 기준)에서 위약의 투여 후의 ASD의 하나 이상의 증상을 갖는 대상체에 비해 더 큰 증가를 갖는 것인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 후에 1일 탄수화물 섭취 (중량 기준)에서 위약의 투여 후의 ASD의 하나 이상의 증상을 갖는 대상체에 비해 더 큰 증가를 갖는 것인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에 의해 소모되는 총 1일 칼로리가 제약 조성물의 투여 후에 제약 조성물의 투여 전의 대상체에 의해 소모되는 총 1일 칼로리에 비해 증가하는 것인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물의 투여 후에 소모되는 대상체의 1일 칼로리가 더 커질수록, ASD의 하나 이상의 증상에서의 대상체의 개선이 더 커지는 것인 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 대상체에 의해 소모되는 1일 칼로리의 총량을 대상체가 제약 조성물을 투여받기 전에 및 제약 조성물의 투여를 시작한 후 약 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 24, 36, 48 또는 52주에 측정하는 것인 방법.

청구항 16

제14항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 약 12주 후에 1일에 적어도 800 킬로칼로리를 소모하는 것인 방법.

청구항 17

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 설사, 변비, 발작, 골 취약증, 과잉행동, 과민성, 초조, 강박 행동, 시선 접촉, 언어, 무기력증, 과민반응, 상동증, 배변 훈련, 비-순응성, 공격성, 충동성, 행동 장애 또는 적대적 반항 및/또는 사회적 위축을 포함하는 증상의 개선을 추가로 나타내는 것인 방법.

청구항 18

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, ASD의 하나 이상의 증상에서의 대상체의 개선을 이상 행동 체크리스트(Aberrant Behavior Checklist (ABC)) 척도에 대해 측정하는 것인 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, ASD의 하나 이상의 증상에서의 대상체의 개선을 전체 이상 행동 체크리스트 (ABC) 점수로 측정하는 것인 방법.

청구항 20

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 1일 단백질 섭취가 제약 조성물의 투여를 시작한 후에 제약 조성물의 투여 전의 대상체에 의한 단백질 섭취에 비해 더 높아진 것인 방법.

청구항 21

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 1일 단백질 섭취가 제약 조성물의 투여를 시작한 후에 위약을 투여받은 대상체에 의한 단백질 섭취에 비해 더 높아진 것인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 1일 단백질 섭취가 제약 조성물의 투여를 시작한 후 12주까지 제약 조성물의 투여 전의 대상체에 의한 단백질 섭취에 비해 더 높아진 것인 방법.

청구항 23

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 1일 단백질 섭취가 제약 조성물의 투여를 시작한 후 12주까지 제약 조성물의 투여 전의 대상체에 의한 단백질 섭취에 비해 더 높아진 것인 방법.

청구항 24

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 1일 단백질 섭취가 제약 조성물의 투여를 시작한 후 12주까지 제약 조성물의 투여 전의 대상체에 의한 1일 단백질 섭취에 비해 약 2 그램 더 높아진 것인 방법.

청구항 25

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 1일 단백질 섭취가 제약 조성물의 투여를 시작한 후 12주까지 제약 조성물의 투여 전의 대상체에 의한 1일 단백질 섭취에 비해 약 2 그램 더 높아진 것인 방법.

청구항 26

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여를 시작한 후 12주까지 1일에 30-50 그램의 단백질을 소모하는 것인 방법.

청구항 27

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여를 시작한 후 12주까지 1일에 35 그램 이상의 단백질을 소모하는 것인 방법.

청구항 28

제20항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 설사, 변비, 발작, 골 취약증, 과잉행동, 과민성, 초조, 강박 행동, 시선 접촉, 언어, 무기력증, 과민반응, 상동증, 배변 훈련, 비-순응성, 공격성, 충동성, 행동 장애 또는 적대적 반항 및/또는 사회적 위축을 포함하는 증상의 개선을 추가로 나타내는 것인 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, ASD의 하나 이상의 증상에서의 대상체의 개선을 이상 행동 체크리스트 (ABC) 척도에 대해 측정하는 것인 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, ASD의 하나 이상의 증상에서의 대상체의 개선을 전체 이상 행동 체크리스트 (ABC) 점수로 측정하는 것인 방법.

청구항 31

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물을 투여받은 대상체에 의해 소모되는 총 1일 칼로리가 제약 조성물의 투여 전에 소모되는 대상체와 거의 동일한 것인 방법.

청구항 32

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물을 투여받은 대상체에 의해 소모되는 총 1일 칼로리가 동일 시간 길이 동안 위약을 투여받은 대상체와 거의 동일한 것인 방법.

청구항 33

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 1일에 적어도 3-10 그램의 탄수화물 섭취에서의 개선을 나타내는 것인 방법.

청구항 34

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 1일에 적어도 5 그램의 탄수화물 섭취에서의 개선을 나타내는 것인 방법.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 블록 푸드 스크리너(Block Food Screener)를 식품 섭취를 측정하는데 사용하는 것인 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 블록 푸드 스크리너를 영양소 섭취를 측정하는데 사용하는 것인 방법.

청구항 37

제35항에 있어서, 블록 푸드 스크리너를 식품 섭취의 양을 측정하는데 사용하는 것인 방법.

청구항 38

제35항에 있어서, 블록 푸드 스크리너를 식품 섭취의 질을 측정하는데 사용하는 것인 방법.

청구항 39

제1항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 후에 12주까지 과잉행동에서 위약을 투여받은 대상체에 비해 개선을 갖는 것인 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 과잉행동을 코너스(Conners) 검사에 의해 측정하는 것인 방법.

청구항 41

제39항 또는 제40항에 있어서, 제약 조성물을 투여받은 대상체가 제12주에 제약 조성물의 투여 전에 비해 증가된 탄수화물 섭취를 나타내는 것인 방법.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 후 12주까지 주의력에서 위약을 투여받은 대상체에 비해 개선을 갖는 것인 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 주의력을 코너스 검사에 의해 측정하는 것인 방법.

청구항 44

제42항 또는 제43항에 있어서, 제약 조성물을 투여받은 대상체가 제12주에 제약 조성물의 투여 전에 비해 증가된 탄수화물 섭취를 나타내는 것인 방법.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 후에 제약 조성물의 투여 전보다 더 알칼리성인 대변 pH를 갖는 것인 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 적어도 4주 후에 제약 조성물의 투여 전보다 더 알칼리성인 대변 pH를 갖는 것인 방법.

청구항 47

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 후에 위약을 투여받은 대상체보다 더 알칼리성인 대변 pH를 갖는 것인 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 적어도 4주 후에 제약 조성물의 투여 전보다 더 알칼리성인 대변 pH를 갖는 것인 방법.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 전에 비정상적 분변 키모트립신 수준을 갖는 것인 방법.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 전에 동결된 대변 샘플에서 측정시에 13 U/g 미만의 분변 키모트립신 수준을 갖는 것인 방법.

청구항 51

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 전에 동결된 대변 샘플에서 측정시에 12.6 U/g 미만의 분변 키모트립신 수준을 갖는 것인 방법.

청구항 52

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 전에 새로운 대변 샘플에서 측정시에 10 U/g 미만의 분변 키모트립신 수준을 갖는 것인 방법.

청구항 53

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 전에 새로운 대변 샘플에서 측정시에 9 U/g 미만의 분변 키모트립신 수준을 갖는 것인 방법.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 후에 증가된 분변 키모트립신 수준을 갖는 것인 방법.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 적어도 12주 후에 증가된 분변 키모트립신 수준을 갖는 것인 방법.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, ASD의 하나 이상의 증상에서의 개선이 대상체에서 단백질 섭취, 지방 섭취, 탄수화물 섭취 및/또는 비타민 섭취에서의 증가를 포함하는 것인 방법.

청구항 57

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, ASD의 하나 이상의 증상에서의 개선이 탄수화물 섭취에서의 감소를 포함하는 것인 방법.

청구항 58

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, ASD의 하나 이상의 증상에서의 개선이 대상체에서 설사, 변비, 발

작 및/또는 골 취약증의 발생 수 또는 중증도에서의 감소를 포함하는 것인 방법.

청구항 59

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, ASD의 하나 이상의 증상에서의 개선이 대상체에서 과잉행동, 과민성, 초조, 강박 행동, 무기력증, 과민반응, 상동증, 비-순응성, 공격성, 충동성, 행동 장애 또는 적대적 반항 및/또는 사회적 위축의 발생 수 또는 중증도에서의 감소를 포함하는 것인 방법.

청구항 60

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, ASD의 하나 이상의 증상에서의 개선이 시선 접촉의 발생 수 또는 지속시간에서의 증가를 포함하는 것인 방법.

청구항 61

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, ASD의 하나 이상의 증상에서의 개선이 대상체의 언어의 발생 수, 조음 또는 어휘에서의 증가를 포함하는 것인 방법.

청구항 62

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, ASD의 하나 이상의 증상에서의 개선이 배변 훈련에서의 개선을 포함하는 것인 방법.

청구항 63

제56항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 개선이 제약 조성물을 투여받은 대상체에 의해 나타나고, 위약을 투여받은 대상체보다 더 큰 것인 방법.

청구항 64

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물을 투여받은 대상체가 전반적 건강에서의 개선을 추가로 갖는 것인 방법.

청구항 65

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 후에 대상체가 제약 조성물을 투여받기 전에 비해 감염의 수 또는 중증도에서의 감소 또는 알레르기 발생의 수 또는 중증도에서의 감소를 갖는 것인 방법.

청구항 66

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 후에 위약을 투여받은 대상체에 비해 감염의 수 또는 중증도에서의 감소 또는 알레르기 발생의 수 또는 중증도에서의 감소를 갖는 것인 방법.

청구항 67

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 전에 ASD를 갖는 것으로 진단된 것인 방법.

청구항 68

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 DSM-IV, SCQ 또는 ADI-R 스크린에 의해 ASD를 갖는 것으로 진단된 것인 방법.

청구항 69

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 전에 DSM-IV, SCQ 또는 ADI-R 스크린에 의해 ASD를 갖는 것으로 진단된 것인 방법.

청구항 70

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 PDD, ADD 또는 ADHD를 갖는 것으로 진단된 것인 방법.

청구항 71

제70항에 있어서, 대상체가 자폐증을 갖는 것으로 진단된 것인 방법.

청구항 72

제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, ASD의 하나 이상의 증상을 이상 행동 체크리스트 (ABC) 척도, 코너스 검사, 표현 어휘 검사 (EVT), 피바디 그림 어휘 검사(Peabody Picture Vocabulary Test) (PPVT), 사회적 의사소통 설문지(Social Communications Questionnaire) (SCQ), ADI-R 검사 또는 DSM-IV 검사를 사용하여 대상체에 대해 측정하는 것인 방법.

청구항 73

제72항에 있어서, EVT가 EVT-2 검사인 방법.

청구항 74

제72항에 있어서, PPVT가 PPVT-4 검사인 방법.

청구항 75

제1항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 과잉행동을 코너스 검사에 의해 측정하는 것인 방법.

청구항 76

제75항에 있어서, 코너스 검사가 코너스-3 검사인 방법.

청구항 77

제1항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 과잉행동을 코너스 3 검사 결과를 ABC 척도에 대해 측정된 과잉행동 결과와 비교함으로써 측정하는 것인 방법.

청구항 78

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, ASD의 하나 이상의 증상을 제약 조성물의 투여 전에 측정하는 것인 방법.

청구항 79

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, ASD의 하나 이상의 증상을 제약 조성물의 투여 후에 또는 투여 동안 측정하는 것인 방법.

청구항 80

제1항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, ASD의 하나 이상의 증상을 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 70, 74, 78, 82, 86 또는 90주 동안 제약 조성물의 투여 후에 1회 이상 측정하는 것인 방법.

청구항 81

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 개선을 적어도 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 70, 74, 78, 82, 86 또는 90주 동안 대상체가 제약 조성물을 투여받은 후에 관찰하는 것인 방법.

청구항 82

제1항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 개선을 적어도 1주 동안 대상체가 제약 조성물을 투여받은 후에 관찰하는 것인 방법.

청구항 83

제1항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물을 식사와 함께 투여받는 것인 방법.

청구항 84

제1항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물을 매일 투여받는 것인 방법.

청구항 85

제1항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물을 1일 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12회 투여받는 것인 방법.

청구항 86

제1항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물을 1일 1회 투여받는 것인 방법.

청구항 87

제1항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물을 적어도 12주 동안 투여받는 것인 방법.

청구항 88

제1항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물을 적어도 3-6개월, 6-12개월, 12-18개월 또는 18-24개월 동안 투여받는 것인 방법.

청구항 89

제1항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물을 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10년 동안 투여받는 것인 방법.

청구항 90

제1항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 조성물이 프로테아제, 아밀라제 및 리파제를 포함하는 것인 방법.

청구항 91

제1항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 프로테아제가 트립신 및/또는 키모트립신을 포함하는 것인 방법.

청구항 92

제1항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 조성물이 판크레아틴인 방법.

청구항 93

제1항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 조성물이 고체 형태의 판크레아틴인 방법.

청구항 94

제1항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 조성물이 결정질 형태의 판크레아틴인 방법.

청구항 95

제1항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물이 진정 효과, 또는 어지럼증, 파킨슨병 증상, 이상긴장증, 정좌불능, 졸림, 피로, 추체외로 장애, 진전 또는 침흘림에서의 증가를 유발하지 않는 것인 방법.

청구항 96

제1항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 조성물이 코팅을 포함하는 것인 방법.

청구항 97

제1항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 코팅이 장용 코팅인 방법.

청구항 98

제1항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 코팅이 지질, 지질 혼합물, 지질 및 유화제의 블렌드, 또는 중합체를 포함하는 것인 방법.

청구항 99

제98항에 있어서, 코팅이 대두 지질을 포함하는 것인 방법.

청구항 100

제98항에 있어서, 코팅이 치료 조성물의 맛 및/또는 냄새를 차폐하는 것인 방법.

청구항 101

제1항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 장용 코팅이 히프로멜로스 프탈레이트, 디메티콘 1000, 디부틸 프탈레이트 또는 그의 조합을 포함하는 것인 방법.

청구항 102

제1항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 코팅이 유화제를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 103

제1항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 부형제가 셀룰로스를 포함하는 것인 방법.

청구항 104

제1항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 조성물이 대상체에게 투여 후에 근위 소장 내로 방출되는 것인 방법.

청구항 105

제1항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 조성물이 대상체에게 투여 후에 소장의 십이지장 또는 공장 부분 내로 방출되는 것인 방법.

청구항 106

제1항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 조성물이 대상체에게 투여 후에 소장의 회장 부분 내로 방출되는 것인 방법.

청구항 107

제1항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물을 경구 투여에 의해 투여하는 것인 방법.

청구항 108

제1항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물을 위장계 내로 직접 투여하는 것인 방법.

청구항 109

제1항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물을 비강-위장-튜브 (NG 튜브) 또는 위장-튜브 (G-튜브)를 통해 투여하는 것인 방법.

청구항 110

제1항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물을 투여받은 대상체가 ASD의 2, 3, 4, 5, 6종 또는 그 초과의 증상에서의 개선을 나타내는 것인 방법.

청구항 111

제1항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 1-18세인 방법.

청구항 112

제1항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 2-16세인 방법.

청구항 113

제1항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 1-10세인 방법.

청구항 114

제1항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 3-8세인 방법.

청구항 115

제1항 내지 제112항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 9-12세인 방법.

청구항 116

제1항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 후에 B6, B12, A, C, E, K, 구리, 철, 콜레스테롤, 니아신, 리보플라빈, 티아민 또는 아연의 비타민 섭취 (중량 기준)에서의 증가를 갖는 것인 방법.

청구항 117

제1항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 식물 기반 비타민 A, 카로티노이드 (알파 및 베타 카로틴), 비타민 K, 비타민 E, 비타민 C, 셀레늄, 구리, 폴레이트, 루테인, 리코펜, 마그네슘, 칼륨, 인, 나트륨, 다중불포화 지방산, 단일불포화 지방산, 포화 지방, 콜레스테롤, 비타민 E, 비타민 K 및/또는 테오브로민 중 하나 이상의 비타민 섭취에서의 증가를 갖는 것인 방법.

청구항 118

제116항 또는 제117항에 있어서, 대상체에 의한 비타민 섭취에서의 증가가 대상체가 제약 조성물의 투여를 시작하기 전과 비교한 것인 방법.

청구항 119

제116항 또는 제117항에 있어서, 대상체에 의한 비타민 섭취에서의 증가가 위약을 투여받은 대상체와 비교한 것인 방법.

청구항 120

제1항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 후에 B6, B12, A, C, E, K, 구리, 철, 콜레스테롤, 니아신, 리보플라빈, 티아민 또는 아연 혈액 수준에서의 증가를 갖는 것인 방법.

청구항 121

제1항 내지 제120항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 식물 기반 비타민 A, 카로티노이드 (알파 및 베타 카로틴), 비타민 K, 비타민 E, 비타민 C, 셀레늄, 구리, 폴레이트, 루테인, 리코펜, 마그네슘, 칼륨, 인, 나트륨, 다중불포화 지방산, 단일불포화 지방산, 포화 지방, 콜레스테롤, 비타민 E, 비타민 K 및/또는 테오브로민의 분변 수준에서의 증가를 갖는 것인 방법.

청구항 122

제120항 또는 제121항에 있어서, 대상체의 혈액 또는 분변 수준에서의 증가가 대상체가 제약 조성물의 투여를 시작하기 전과 비교한 것인 방법.

청구항 123

제116항 또는 제117항에 있어서, 제약 조성물을 투여받은 대상체에 의한 혈액 또는 분변 수준에서의 증가가 위

약을 투여받은 대상체와 비교한 것인 방법.

청구항 124

제1항 내지 제119항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 비타민 K 결핍을 추가로 갖는 것인 방법.

청구항 125

제120항에 있어서, 비타민 K 결핍을 혈액 중 감마 카르복실화 단백질의 수준을 검출함으로써 측정하는 것인 방법.

청구항 126

제1항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 글루타메이트 증진 요법을 투여하는 것을 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 127

제1항 내지 제122항 중 어느 한 항에 있어서, 비타민 K를 투여하는 것을 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 128

하나 이상의 부형제, 및 프로테아제, 아밀라제 및/또는 리파제를 포함하는 치료 조성물을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, ASD의 증상을 갖는 대상체에서 표현 및/또는 수용 언어 능력을 개선하는 방법.

청구항 129

제128항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 후에 표현 및/또는 수용 언어 능력에서 대상체가 제약 조성물을 투여받기 전에 비해 개선을 갖는 것인 방법.

청구항 130

제129항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 후에 표현 및/또는 수용 언어 능력에서 위약을 투여받은 ASD의 증상을 갖는 대상체보다 더 큰 개선을 갖는 것인 방법.

청구항 131

제128항 내지 제130항 중 어느 한 항에 있어서, 표현 및/또는 수용 언어 능력을 표현 어휘 검사 (EVT) 및/또는 피바디 그림 어휘 검사 (PPVT)로 측정하는 것인 방법.

청구항 132

제131항에 있어서, EVT 검사가 EVT-A 또는 EVT-B 검사인 방법.

청구항 133

제131항에 있어서, PPVT 검사가 PPVT-A 또는 PPVT-B 검사인 방법.

청구항 134

제128항 내지 제131항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물을 투여받은 대상체가 수용 언어 능력보다 표현 언어 능력에서 더 큰 개선을 갖는 것인 방법.

청구항 135

ASD의 하나 이상의 증상을 갖는 대상체에게 하나 이상의 부형제, 및 프로테아제, 아밀라제 및/또는 리파제를 포함하는 치료 조성물을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하며,

여기서 대상체는

(a) 단백질 섭취, 지방 섭취, 탄수화물 섭취, 비타민 섭취, 설사, 변비, 발작 및/또는 골 취약증; 및/또는

(b) 과민성, 초조, 무기력증, 과민반응, 비-순응성, 공격성, 충동성, 행동 장애 또는 적대적 반항 및/또는 사회

적 위축

을 포함하는 ASD의 하나 이상의 증상에서의 개선을 나타내고, 여기서 대상체는 제약 조성물의 투여 후에 ASD의 하나 이상의 증상에서의 적어도 10% 이상의 개선을 갖는 것인,

ASD의 하나 이상의 증상을 갖는 대상체를 치료하는 방법.

청구항 136

제135항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 후에 적어도 약 10%의 총 지방 섭취 (중량 기준)를 증가시키는 것인 방법.

청구항 137

제135항 또는 제136항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 후에 적어도 약 10%의 총 단백질 섭취 (중량 기준)를 증가시키는 것인 방법.

청구항 138

제135항 내지 제137항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 후에 적어도 약 10%의 총 탄수화물 섭취 (중량 기준)를 증가시키는 것인 방법.

청구항 139

하나 이상 부형제, 및 프로테아제, 아밀라제 및/또는 리파제를 포함하는 치료 조성물을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, ASD의 증상을 갖는 대상체에서 체질량 또는 신체 성장을 증가시키는 방법.

청구항 140

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 전에 ASD를 갖는 것으로 진단된 것인 방법.

청구항 141

제135항 내지 제140항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 DSM-IV, SCQ 또는 ADI-R 스크린에 의해 ASD를 갖는 것으로 진단된 것인 방법.

청구항 142

제135항 내지 제140항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 전에 DSM-IV, SCQ 또는 ADI-R 스크린에 의해 ASD를 갖는 것으로 진단된 것인 방법.

청구항 143

제135항 내지 제140항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 PDD, ADD 또는 ADHD를 갖는 것으로 진단된 것인 방법.

청구항 144

제173항에 있어서, 대상체가 자폐증을 갖는 것으로 진단된 것인 방법.

청구항 145

제135항 내지 제144항 중 어느 한 항에 있어서, ASD의 하나 이상의 증상을 이상 행동 체크리스트 (ABC) 척도, 코너스 검사, 표현 어휘 검사 (EVT), 피바디 그림 어휘 검사 (PPVT), 사회적 의사소통 설문지 (SCQ), ADI-R 검사 또는 DSM-IV 검사를 사용하여 대상체에 대해 측정하는 것인 방법.

청구항 146

제145항에 있어서, EVT가 EVT-2 검사인 방법.

청구항 147

제145항에 있어서, PPVT가 PPVT-4 검사인 방법.

청구항 148

제135항 내지 제147항 중 어느 한 항에 있어서, 과잉행동을 코너스 검사에 의해 측정하는 것인 방법.

청구항 149

제148항에 있어서, 코너스 검사가 코너스-3 검사인 방법.

청구항 150

제135항 내지 제149항 중 어느 한 항에 있어서, 과잉행동을 코너스 3 검사 결과를 ABC 척도에 대해 측정된 과잉행동 결과와 비교함으로써 측정하는 것인 방법.

청구항 151

제135항 내지 제150항 중 어느 한 항에 있어서, ASD의 하나 이상의 증상을 제약 조성물의 투여 전에 측정하는 것인 방법.

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, ASD의 하나 이상의 증상을 제약 조성물의 투여 후에 또는 투여 동안 측정하는 것인 방법.

청구항 152

제128항 내지 제150항 중 어느 한 항에 있어서, 개선을 대상체에게 제약 조성물의 투여를 시작한 후 12주 이상에서 제약 조성물을 투여받은 대상체에서 관찰하는 것인 방법.

청구항 153

제128항 내지 제150항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물을 투여받은 대상체가 PPVT 점수보다 EVT 점수에서 더 큰 개선을 갖는 것인 방법.

청구항 154

제128항 내지 제150항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물을 투여받은 대상체가 EVT 또는 PPVT 점수에서 더 큰 개선을 갖고, 대상체가 제약 조성물의 투여를 시작한 후에 대상체가 증가된 단백질 섭취를 갖는 것인 방법.

청구항 155

제128항 내지 제150항 중 어느 한 항에 있어서, 개선을 대상체에게 제약 조성물의 투여를 시작한 후 12주 이상에서 관찰하는 것인 방법.

청구항 156

제128항 내지 제150항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 후에 ASD의 하나 이상의 추가 증상에서 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%보다 더 큰 개선을 나타내는 것인 방법.

청구항 157

제128항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에 의한 총 1일 단백질, 지방, 탄수화물 및/또는 비타민 섭취 (중량 기준)가 제약 조성물의 투여 후에 제약 조성물의 투여 전의 대상체에 의한 단백질 지방, 탄수화물 및/또는 비타민 섭취에 비해 증가하는 것인 방법.

청구항 158

제128항 내지 제157항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에 의한 총 1일 탄수화물 섭취 (중량 기준)가 제약 조성물의 투여 후에 제약 조성물의 투여 전의 대상체에 의한 탄수화물 섭취에 비해 감소하는 것인 방법.

청구항 159

제128항 내지 제158항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 후에 1일 단백질, 지방, 탄수화물

및/또는 비타민 섭취 (중량 기준)에서 위약의 투여 후의 ASD의 하나 이상의 증상을 갖는 대상체에 비해 더 큰 증가를 갖는 것인 방법.

청구항 160

제128항 내지 제159항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물의 투여 후의 대상체에 의해 소모되는 1일 단백질, 지방, 탄수화물 및/또는 비타민 섭취 (중량 기준)의 양이 더 커질수록, ASD의 하나 이상의 증상에서의 대상체의 개선이 더 커지는 것인 방법.

청구항 161

제157항 내지 제160항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에 의해 소모되는 1일 단백질, 지방, 탄수화물 및/또는 비타민 섭취 (중량 기준)를 대상체가 제약 조성물을 투여받기 전에 및 제약 조성물의 투여를 시작한 후 약 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 24, 36, 48 또는 52주에 측정하는 것인 방법.

청구항 162

제128항 내지 제161항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 후에 위약의 투여 후의 1일 비타민 섭취 (중량 기준)에서 ASD의 하나 이상의 증상을 갖는 대상체에 비해 더 큰 증가를 갖는 것인 방법.

청구항 163

제128항 내지 제161항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 후에 1일 탄수화물 섭취 (중량 기준)에서 위약의 투여 후의 ASD의 하나 이상의 증상을 갖는 대상체에 비해 더 큰 증가를 갖는 것인 방법.

청구항 164

제128항 내지 제161항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에 의해 소모되는 총 1일 칼로리가 제약 조성물의 투여 후에 제약 조성물의 투여 전의 대상체에 의해 소모되는 총 1일 칼로리에 비해 증가하는 것인 방법.

청구항 165

제128항 내지 제161항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물의 투여 후에 소모되는 대상체의 1일 칼로리가 더 커질수록, ASD의 하나 이상의 증상에서의 대상체의 개선이 더 커지는 것인 방법.

청구항 166

제165항에 있어서, 대상체에 의해 소모되는 1일 칼로리의 총량을 대상체가 제약 조성물을 투여받기 전에 및 제약 조성물의 투여를 시작한 후 약 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 24, 36, 48 또는 52주에 측정하는 것인 방법.

청구항 167

제166항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 약 12주 후에 1일에 적어도 800 킬로칼로리를 소모하는 것인 방법.

청구항 168

제128항 내지 제167항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 설사, 변비, 발작, 골 취약증, 과잉행동을 포함하는 증상의 개선을 추가로 나타내는 것인 방법.

청구항 169

제128항 내지 제168항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 후에 제약 조성물의 투여 전보다 더 알칼리성인 대변 pH를 갖는 것인 방법.

청구항 170

제169항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 적어도 4주 후에 제약 조성물의 투여 전보다 더 알칼리성인 대변 pH를 갖는 것인 방법.

청구항 171

제128항 내지 제170항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 후에 위약을 투여받은 대상체보다 더 알칼리성인 대변 pH를 갖는 것인 방법.

청구항 172

제171항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 적어도 4주 후에 제약 조성물의 투여 전보다 더 알칼리성인 대변 pH를 갖는 것인 방법.

청구항 173

제128항 내지 제172항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 전에 비정상적 분변 키모트립신 수준을 갖는 것인 방법.

청구항 174

제128항 내지 제173항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 전에 동결된 대변 샘플에서 측정 시에 13 U/g 미만의 분변 키모트립신 수준을 갖는 것인 방법.

청구항 175

제128항 내지 제174항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 전에 동결된 대변 샘플에서 측정 시에 12.6 U/g 미만의 분변 키모트립신 수준을 갖는 것인 방법.

청구항 176

제128항 내지 제175항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 전에 새로운 대변 샘플에서 측정 시에 10 U/g 미만의 분변 키모트립신 수준을 갖는 것인 방법.

청구항 177

제128항 내지 제176항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 전에 새로운 대변 샘플에서 측정 시에 9 U/g 미만의 분변 키모트립신 수준을 갖는 것인 방법.

청구항 178

제128항 내지 제177항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 후에 증가된 분변 키모트립신 수준을 갖는 것인 방법.

청구항 179

제128항 내지 제178항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 적어도 12주 후에 증가된 분변 키모트립신 수준을 갖는 것인 방법.

청구항 180

제128항 내지 제179항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 ASD의 하나 이상의 추가 증상에서의 개선을 추가로 갖는 것인 방법.

청구항 181

제128항 내지 제179항 중 어느 한 항에 있어서, ASD의 하나 이상의 증상을 제약 조성물의 투여 전에 측정하는 것인 방법.

청구항 182

제128항 내지 제179항 중 어느 한 항에 있어서, ASD의 하나 이상의 증상을 제약 조성물의 투여 후에 또는 투여 동안 측정하는 것인 방법.

청구항 183

제128항 내지 제182항 중 어느 한 항에 있어서, ASD의 하나 이상의 증상을 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 70, 74, 78, 82, 86 또는 90주 동안 제약 조성물의 투여 후에 1회 이상 측정하는 것인 방법.

청구항 184

제128항 내지 제183항 중 어느 한 항에 있어서, 개선을 적어도 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 70, 74, 78, 82, 86 또는 90주 동안 대상체가 제약 조성물을 투여받은 후에 관찰하는 것인 방법.

청구항 185

제128항 내지 제184항 중 어느 한 항에 있어서, 개선을 적어도 1주 동안 대상체가 제약 조성물을 투여받은 후에 관찰하는 것인 방법.

청구항 186

제128항 내지 제185항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물을 식사와 함께 투여받는 것인 방법.

청구항 187

제128항 내지 제186항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물을 매일 투여받는 것인 방법.

청구항 188

제128항 내지 제187항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물을 1일 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12회 투여받는 것인 방법.

청구항 189

제128항 내지 제188항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물을 1일 1회 투여받는 것인 방법.

청구항 190

제128항 내지 제189항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물을 적어도 12주 동안 투여받는 것인 방법.

청구항 191

제128항 내지 제190항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물을 적어도 3-6개월, 6-12개월, 12-18개월 또는 18-24개월 동안 투여받는 것인 방법.

청구항 192

제128항 내지 제191항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물을 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10년 동안 투여받는 것인 방법.

청구항 193

제128항 내지 제192항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 조성물이 프로테아제, 아밀라제 및 리파제를 포함하는 것인 방법.

청구항 194

제128항 내지 제193항 중 어느 한 항에 있어서, 프로테아제가 트립신 및/또는 키모트립신을 포함하는 것인 방법.

청구항 195

제128항 내지 제194항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 조성물이 판크레아틴인 방법.

청구항 196

제128항 내지 제195항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 조성물이 고체 형태의 판크레아틴인 방법.

청구항 197

제128항 내지 제196항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 조성물이 결정질 형태의 판크레아틴인 방법.

청구항 198

제128항 내지 제197항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물이 진정 효과, 또는 어지럼증, 파킨슨병 증상, 이상 긴장증, 정좌불능, 졸림, 피로, 추체외로 장애, 진전 또는 침흘림에서의 증가를 유발하지 않는 것인 방법.

청구항 199

제128항 내지 제198항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 조성물이 코팅을 포함하는 것인 방법.

청구항 200

제128항 내지 제199항 중 어느 한 항에 있어서, 코팅이 장용 코팅인 방법.

청구항 201

제128항 내지 제200항 중 어느 한 항에 있어서, 코팅이 지질, 지질 혼합물, 지질 및 유화제의 블렌드, 또는 중합체를 포함하는 것인 방법.

청구항 202

제201항에 있어서, 코팅이 대두 지질을 포함하는 것인 방법.

청구항 203

제202항에 있어서, 코팅이 치료 조성물의 맛 및/또는 냄새를 차폐하는 것인 방법.

청구항 204

제128항 내지 제203항 중 어느 한 항에 있어서, 장용 코팅이 히프로멜로스 프탈레이트, 디메티콘 1000, 디부틸 프탈레이트 또는 그의 조합을 포함하는 것인 방법.

청구항 205

제128항 내지 제204항 중 어느 한 항에 있어서, 코팅이 유화제를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 206

제128항 내지 제205항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 부형제가 셀룰로스를 포함하는 것인 방법.

청구항 207

제128항 내지 제206항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 조성물이 대상체에게 투여 후에 근위 소장 내로 방출되는 것인 방법.

청구항 208

제128항 내지 제207항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 조성물이 대상체에게 투여 후에 소장의 십이지장 또는 공장 부분 내로 방출되는 것인 방법.

청구항 209

제128항 내지 제208항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 조성물이 대상체에게 투여 후에 소장의 회장 부분 내로 방출되는 것인 방법.

청구항 210

제128항 내지 제209항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물을 경구 투여에 의해 투여하는 것인 방법.

청구항 211

제128항 내지 제210항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물을 위장계 내로직접 투여하는 것인 방법.

청구항 212

제128항 내지 제211항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물을 비강-위장-튜브 (NG 튜브) 또는 위장-튜브 (G-튜브)를 통해 투여하는 것인 방법.

청구항 213

제128항 내지 제212항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물을 투여받은 대상체가 ASD의 2, 3, 4, 5, 6종 또는 그 초과의 증상에서의 개선을 나타내는 것인 방법.

청구항 214

제128항 내지 제213항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 1-18세인 방법.

청구항 215

제1항 내지 제214항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 2-16세인 방법.

청구항 216

제1항 내지 제215항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 1-10세인 방법.

청구항 217

제1항 내지 제216항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 3-8세인 방법.

청구항 218

제1항 내지 제217항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 9-12세인 방법.

청구항 219

제128항 내지 제218항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 후에 B6, B12, A, C, E, K, 구리, 철, 콜레스테롤, 니아신, 리보플라빈, 티아민, 또는 아연의 비타민 섭취 (중량 기준)에서의 증가를 갖는 것인 방법.

청구항 220

제128항 내지 제219항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 식물 기반 비타민 A, 카로티노이드 (알파 및 베타 카로틴), 비타민 K, 비타민 E, 비타민 C, 셀레늄, 구리, 폴레이트, 루테인, 리코펜, 마그네슘, 칼륨, 인, 나트륨, 다중불포화 지방산, 단일불포화 지방산, 포화 지방, 콜레스테롤, 비타민 E, 비타민 K, 및/또는 테오브로민 중 하나 이상의 비타민 섭취에서의 증가를 갖는 것인 방법.

청구항 221

제219항 또는 제220항에 있어서, 대상체에 의한 비타민 섭취에서의 증가가 대상체에게 제약 조성물의 투여를 시작하기 전과 비교한 것인 방법.

청구항 222

제219항 또는 제220항에 있어서, 대상체에 의한 비타민 섭취에서의 증가가 위약을 투여받은 대상체와 비교한 것인 방법.

청구항 223

제128항 내지 제222항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제약 조성물의 투여 후에 B6, B12, A, C, E, K, 구리, 철, 콜레스테롤, 니아신, 리보플라빈, 티아민 또는 아연 혈액 수준에서의 증가를 갖는 것인 방법

청구항 224

제128항 내지 제223항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 식물 기반 비타민 A, 카로티노이드 (알파 및 베타 카로틴), 비타민 K, 비타민 E, 비타민 C, 셀레늄, 구리, 폴레이트, 루테인, 리코펜, 마그네슘, 칼륨, 인, 나트륨, 다중불포화 지방산, 단일불포화 지방산, 포화 지방, 콜레스테롤, 비타민 E, 비타민 K 및/또는 테오브로민의 분변 수준에서의 증가를 갖는 것인 방법.

청구항 225

제128항 내지 제224항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 혈액 또는 분변 수준에서의 증가가 대상체가 제약 조성물의 투여를 시작하기 전과 비교한 것인 방법.

청구항 226

제128항 내지 제225항 중 어느 한 항에 있어서, 제약 조성물을 투여받은 대상체에 의한 혈액 또는 분변 수준에서의 증가가 위약을 투여받은 대상체와 비교한 것인 방법.

청구항 227

하나 이상의 췌장 소화 효소를 포함하는 제약 조성물을 PDD, ADD 또는 ADHD를 가지며 이의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체는 제약 조성물의 투여 후에 PDD, ADD 또는 ADHD와 연관된 하나 이상의 증상의 중증도 또는 빈도에서의 감소를 나타내는 것인, PDD, ADD 또는 ADHD를 갖는 대상체를 제약 조성물로 치료하는 방법.

청구항 228

하나 이상의 췌장 소화 효소를 포함하는 제약 조성물을 PDD, ADD 또는 ADHD를 가지며 이의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체는 비타민 K 결핍을 갖고, 여기서 대상체는 제약 조성물의 투여 후에 ASD, ADD 또는 ADHD와 연관된 하나 이상의 증상의 중증도 또는 빈도에서의 감소를 나타내는 것인, PDD, ADD 또는 ADHD를 갖는 대상체를 제약 조성물로 치료하는 방법.

청구항 229

제227항 또는 제228항에 있어서, ASD가 자폐증인 방법.

청구항 230

제227항 또는 제228항에 있어서, 비타민 K 결핍을 혈액 중 감마 카르복실화 단백질의 수준을 검출함으로써 측정하는 것인 방법.

청구항 231

1) 하나 이상의 췌장 소화 효소; 2) 글루타메이트 증진 요법; 및/또는 3) 비타민 K를 포함하는 제약 조성물을 ASD, ADD 또는 ADHD를 가지며 이의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체는 비타민 K 결핍 또는 비정상적 분변 키모트립신 수준을 갖고, 여기서 대상체는 제약 조성물의 투여 후에 ASD, ADD 또는 ADHD와 연관된 하나 이상의 증상의 중증도 또는 빈도에서의 감소를 나타내는 것인, ASD, ADD 또는 ADHD를 갖는 대상체를 제약 조성물로 치료하는 방법.

청구항 232

제231항에 있어서, ASD가 자폐증인 방법.

청구항 233

제231항에 있어서, 비타민 K 결핍을 혈액 중 감마 카르복실화 단백질의 수준을 검출함으로써 측정하는 것인 방법.

청구항 234

하나 이상의 췌장 소화 효소를 포함하는 제약 조성물을 ASD, ADD 또는 ADHD를 가지며 이의 치료를 필요로 하는

대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체는 비타민 K 결핍을 갖고, 여기서 대상체는 제약 조성물의 투여 후에 ASD, ADD 또는 ADHD와 연관된 하나 이상의 증상의 중증도 또는 빈도에서의 감소를 나타내는 것인, ASD, ADD 또는 ADHD를 갖는 대상체를 제약 조성물로 치료하는 방법.

청구항 235

ASD의 하나 이상의 증상을 갖는 대상체에게 하나 이상의 부형제, 및 프로테아제, 아밀라제 및/또는 리파제를 포함하는 치료 조성물을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하며,

여기서 대상체는 ASD의 하나 이상의 증상에서의 개선을 나타내고,

여기서 대상체는 하나 이상의 알레르기를 갖고, 제약 조성물의 투여 후에 알레르기를 갖지 않았던 대상체보다 섬유소, 칼로리, 지방, 단백질 및 탄수화물의 더 큰 섭취를 갖는 것인,

ASD의 하나 이상의 증상을 갖는 대상체를 치료하는 방법.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 상호-참조

[0002] 본원은 2012년 1월 3일에 출원된 미국 가출원 번호 61/582,813, 및 2012년 2월 17일에 출원된 미국 가출원 번호 61/600,110을 우선권 주장하며, 이들은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

배 경 기 술

[0003] 자폐증은 기원 불명의 평생 장애이다. 상기 장애는 행동, 발달, 신경병리학적 및 감각 이상 (미국 정신의학회 1994)을 특징으로 하고, 통상적으로 3 내지 10세에 진단되며, 5-8세 소아에서 최대 유병률이 관찰된다.

[0004] 자폐증이 출생전 또는 출생후 기원을 갖는지에 대한 논란이 있지만, 일반적으로 그 증상 및 병리상태가 대상체의 평생에 걸쳐 지속하는 것으로 용인된다.

[0005] 배경기술 섹션에 제공된 어느 것도 선행 기술의 인정으로 이해되지는 않는다.

발명의 내용

[0006] 한 측면에서, 하나 이상의 췌장 소화 효소를 포함하는, 프로테아제, 아밀라제 및/또는 리파제를 포함하는 치료 조성물 및 부형제를 포함하는 제약 조성물을 전반적 발달 장애(Pervasive Developmental Disorder (PDD)), 예컨대 자폐증 또는 자폐 장애를 포함하는 자폐 스펙트럼 장애(Autistic Spectrum Disorder (ASD))를 가지며 이의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 대상체는 비정상적 분변 키모트립신 수준 또는 대변 pH를 갖고, 여기서 상기 대상체는 상기 제약 조성물의 투여 후에 자폐 스펙트럼 장애와 연관된 하나 이상의 증상의 중증도 또는 빈도에서의 감소를 나타내는 것인, 상기 대상체를 상기 제약 조성물로 치료하는 방법이 제공된다.

[0007] 또 다른 측면에서, 하나 이상의 췌장 소화 효소를 포함하는, 프로테아제, 아밀라제 및/또는 리파제를 포함하는 치료 조성물 및 부형제을 포함하는 제약 조성물을 주의력 결핍 장애 (ADD) 및/또는 주의력 결핍 과잉행동 장애 (ADHD)를 가지며 이의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 대상체는 비정상적 분변 키모트립신 수준 또는 대변 pH를 갖고, 여기서 상기 대상체는 상기 제약 조성물의 투여 후에 자폐 스펙트럼 장애와 연관된 하나 이상의 증상의 중증도 또는 빈도에서의 감소를 나타내는 것인, 상기 대상체를 상기 제약 조성물로 치료하기 위해 제공된다.

[0008] 또 다른 실시양태에서, 자폐 스펙트럼 장애 및/또는 ADD 또는 ADHD와 연관된 하나 이상의 증상은 과민성, 초조, 사회적 위축, 무기력증, 부주의, 과잉행동, 비-순응성, 상동증 또는 부적절한 언어를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 하나 이상의 증상은 무기력증 및 과잉행동, 및/또는 각각과 연관된 증상의 상호성을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 증상은 이상 행동 체크리스트(Aberrant Behavior Checklist (ABC)) 척도에 대해 측정된다. 또 다른 실시양태에서, 다른 척도는 행동 및 인지 척도, 예컨대 코너스(Conners) 검사, 표현 어휘 검사, 제2판 (Expressive Vocabulary Test, EVT-2)), 피바디(Peabody) 그림 어휘 검사, 제4판 (PPVT-4), 사회적 의사소통 설문지(Social Communication Questionnaire) (SCQ), 자폐증 진단 인터뷰-개정판(The Autism Diagnostic

Interview-Revised) (ADI-R 검사), 미국 정신의학회의 진단 및 통계 매뉴얼-IV(American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual-IV (DSM-IV)) 검사, 본원에 기재되거나 또는 당업계에서 통상적으로 인지되는 임의의 기타 검사를 사용하여 보여지는 바와 같이 자폐 증상학의 변화를 평가하는데 사용된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 진정 효과, 또는 신경계 증상, 예컨대 어지럼증, 이상긴장증, 정좌불능, 졸림, 피로, 추체외로 장애, 진전, 침흘림, 또는 행동 장애를 치료하는 의약에서 나타나는 다른 증상, 예컨대 체중 증가 등에서의 증가를 유발하지 않는다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 FDA 보고 기준 (예컨대 약 5% 초과의 비율)에 따른 어떠한 진정 부작용도 유발하지 않는다.

[0009] 또 다른 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 제약 조성물을 적어도 12주 동안 투여받는다. 한 비제한적 예에서, 대상체는 본원에 기재된 제약 조성물을 적어도 12주 동안 1일 3회 투여받는다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 제약 조성물의 투여 후에 적어도 12주 동안 하나 이상의 증상의 중증도 또는 빈도에서의 상기 감소를 나타내었다.

[0010] 본원에 기재된 방법으로 치료할 대상체는 1-18세일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 2-16세이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 1-10세이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 3-8세이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 행성 지구 상의 임의의 지리적 위치로부터 존재한다.

[0011] 또 다른 실시양태에서, 대상체는 투여 전에 경도 및 또는 중등도 수준의 무기력증, 과잉행동, 사회적 위축 또는 과민성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 투여 전에 높은 수준의 무기력증, 과잉행동, 사회적 위축 또는 과민성을 갖는다.

[0012] 또 다른 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 제약 조성물의 투여 후에 수용 및/또는 표현 언어에서의 개선을 나타내었다. 또 다른 실시양태에서, 개선은 표현 어휘 검사 (EVT) 및/또는 피바디 그림 어휘 검사에 의해 측정된다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 자폐증 및 실어증, 또는 표현 또는 수용 언어의 또 다른 부족을 갖는다.

[0013] 또 다른 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 제약 조성물의 투여 후에 하나 이상의 언어 개선, 연령에 적절한 문법 구조 및/또는 어휘를 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 학습 곡선 없이 상기 징후를 나타내었다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 전반적 성장 척도에서의 개선, 증가된 질문 상한 수준 또는 오류율에서의 감소를 나타내었다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 제약 조성물의 투여 후에 개선된 작업 기억 및/또는 유동 추론을 입증하였다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 제약 조성물의 투여 후에 감소된 과잉행동을 가졌다. 또 다른 실시양태에서, 과잉행동에서의 변화는 코너스-3TR 검사에서 관찰되었다. 또 다른 실시양태에서, 하나 이상의 증상은 부주의, 학습 문제, 집행 기능, 공격성, 과잉행동 충동성, 행동 장애 또는 적대적 반항을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 개선된 교우 관계를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 증상은 코너스 DSM-IV 척도에 대해 측정되었다.

[0014] 또 다른 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 제약 조성물로의 치료 후의 균형잡힌 식품 소모, 단백질 섭취, 채소 섭취, 육류 섭취, 콜레스테롤, 비타민 K, 칼슘에서의 증가, 또는 투여 후 혈당 부하에서 ASD 또는 ADHD를 갖지 않는 동일 연령의 대상체에 비해 위약으로 치료된 대상체에 비해 개선을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 ASD 또는 ADHD를 갖지 않는 동일 연령의 대상체에 비해 또는 위약으로 치료된 대상체에 비해 더 낮은 전체 칼로리 섭취를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 제약 조성물로의 치료 후에 동일한 전체 칼로리 섭취를 갖지만, 위약으로 치료된 대상체에 비해 증가된 단백질 및 지방 섭취를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, ASD, ADD 또는 ADHD를 갖지 않는 동일 연령의 대상체 또는 위약으로 치료된 대상체는 정적 생활 양식 또는 활동적 생활 양식을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 제약 조성물의 투여 후에 ASD 또는 ADHD를 갖지 않는 동일 연령의 대상체에 비해 위약으로 치료된 대상체에 비해 더 적은 골절을 갖는다.

[0015] 또 다른 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 제약 조성물의 투여 후에 ASD 또는 ADHD를 갖지 않는 동일 연령의 대상체에 비해 위약으로 치료된 대상체에 비해 개선된 전반적 건강을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 제약 조성물의 투여 후에 ASD 또는 ADHD를 갖지 않는 동일 연령의 대상체에 비해 위약으로 치료된 대상체에 비해 개선된 위장 건강 (예를 들어, 변비 및/또는 설사에서의 개선)을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 제약 조성물의 투여 후에 ASD 또는 ADHD를 갖지 않는 동일 연령의 대상체에 비해 위약으로 치료된 대상체에 비해 발작 (예를 들어, "대발작", 결신, 근간대성, 긴장성, 간대성 또는 무긴장성 발작)의 수 및/또는 중증도에서의 감소를 나타낸다.

[0016] 또 다른 실시양태에서, 비정상적 분변 키모트립신 수준은 상기 대상체가 생리학적 영양실조를 갖는다는 것을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 행동, 신경계 또는 정신 장애를 갖는 대상체는 정상 분변 키모트립신 수준을 갖는 대상체보다 더 낮은 칼로리의 지방, 단백질 또는 탄수화물을 소모한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물의 투여는 단백질 및 지방 칼로리 섭취의 손실을 역전시키고; 일부 경우에, 이러한 섭취는 전체 칼로리 섭취가 위약으로 치료된 대상체와 상이하지 않은 경우에 발생한다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 남성이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 여성이다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물로 치료된 대상체의 대변 pH는 보다 알칼리성이 된다.

[0017] 대상체는 본원에 기재된 제약 조성물의 투여 후에 통곡물 섭취에서의 감소를 가질 수 있다. 대상체는 또한 본원에 기재된 제약 조성물의 투여 후에 총 탄수화물 섭취에서의 감소를 가질 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 감소율는 적어도 5%이다. 또 다른 실시양태에서, 감소율은 적어도 10%이다. 또 다른 실시양태에서, 감소율은 적어도 15%이다. 또 다른 실시양태에서, 감소율은 적어도 20%이다. 또 다른 실시양태에서, 감소율은 적어도 25%이다. 또 다른 실시양태에서, 감소율은 적어도 30%이다. 또 다른 실시양태에서, 감소율은 적어도 35%이다. 또 다른 실시양태에서, 감소율은 적어도 40%이다. 또 다른 실시양태에서, 감소율은 적어도 50%이다. 또 다른 실시양태에서, 감소율은 적어도 60%이다. 또 다른 실시양태에서, 감소율은 적어도 70%이다. 또 다른 실시양태에서, 감소율은 적어도 80%이다. 또 다른 실시양태에서, 감소율은 적어도 90%이다. 또 다른 실시양태에서, 감소율은 적어도 95%이다.

[0018] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물의 투여는 4주 기간에 걸쳐 있다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물의 투여는 8주 기간에 걸쳐 있다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물의 투여는 12주 기간에 걸쳐 있다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물의 투여는 16주 기간에 걸쳐 있다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물의 투여는 20주 기간에 걸쳐 있다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물의 투여는 6개월 기간에 걸쳐 있다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물의 상기 투여는 1년 기간에 걸쳐 있다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물의 상기 투여는 정기적 재발생 기준으로 발생한다. 본원에 기재된 제약 조성물은 치료 기간 동안 1일 1, 2 또는 3회 투여될 수 있다. 본원에 기재된 제약 조성물은 식사와 함께 투여될 수 있다.

[0019] 또 다른 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 제약 조성물의 투여 후에 총 단백질 섭취를 증가시킨다. 또 다른 실시양태에서, 증가율은 적어도 5%이다. 또 다른 실시양태에서, 증가율은 적어도 10%이다. 또 다른 실시양태에서, 증가율은 적어도 15%이다. 또 다른 실시양태에서, 증가율은 적어도 20%이다. 또 다른 실시양태에서, 증가율은 적어도 25%이다. 또 다른 실시양태에서, 증가율은 적어도 30%이다. 또 다른 실시양태에서, 증가율은 적어도 35%이다. 또 다른 실시양태에서, 증가율은 적어도 40%이다. 또 다른 실시양태에서, 증가율은 적어도 50%이다. 또 다른 실시양태에서, 증가율은 적어도 60%이다. 또 다른 실시양태에서, 증가율은 적어도 70%이다. 또 다른 실시양태에서, 증가율은 적어도 80%이다. 또 다른 실시양태에서, 증가율은 적어도 90%이다. 또 다른 실시양태에서, 증가율은 적어도 100%이다. 또 다른 실시양태에서, 증가율은 적어도 150%이다. 또 다른 실시양태에서, 증가율은 적어도 200%이다.

[0020] 또 다른 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 제약 조성물의 투여 후에 총 지방 섭취를 증가시킨다. 또 다른 실시양태에서, 증가율은 적어도 5%이다. 또 다른 실시양태에서, 증가율은 적어도 10%이다. 또 다른 실시양태에서, 증가율은 적어도 15%이다. 또 다른 실시양태에서, 증가율은 적어도 20%이다. 또 다른 실시양태에서, 증가율은 적어도 25%이다. 또 다른 실시양태에서, 증가율은 적어도 30%이다. 또 다른 실시양태에서, 증가율은 적어도 35%이다. 또 다른 실시양태에서, 증가율은 적어도 40%이다. 또 다른 실시양태에서, 증가율은 적어도 50%이다. 또 다른 실시양태에서, 증가율은 적어도 60%이다. 또 다른 실시양태에서, 증가율은 적어도 70%이다. 또 다른 실시양태에서, 증가율은 적어도 80%이다. 또 다른 실시양태에서, 증가율은 적어도 90%이다. 또 다른 실시양태에서, 증가율은 적어도 100%이다. 또 다른 실시양태에서, 증가율은 적어도 150%이다. 또 다른 실시양태에서, 증가율은 적어도 200%이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 하나 이상의 알레르기 병력을 가졌다.

[0021] 또 다른 실시양태에서, 상기 하나 이상의 알레르기 병력을 갖는 대상체는 본원에 기재된 제약 조성물의 투여 후에 알레르기를 갖지 않았던 대상체보다 더 많은 섬유질, 칼로리, 지방, 단백질 및 탄수화물의 섭취를 가졌다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 제약 조성물의 투여 후에 B6, B12, A, C, E, K, 구리, 철, 콜레스테롤, 니아신, 리보플라빈, 티아민 또는 아연 소모에서의 증가를 가졌다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 제약 조성물의 투여 후에 B6, B12, A, C, E, K, 구리, 철, 콜레스테롤, 니아신, 리보플라빈, 티아민 또는 아연 혈액 수준에서의 증가를 가졌다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 추가로 비타민 K 결핍을 가졌다. 또 다른 실시양태에서, 비타민 K 결핍은 혈액 중 감마 카르복실화 단백질의 수준을 검출함으로써 측정된

다. 또 다른 실시양태에서, 상기 방법은 글루타메이트 증진 요법을 상기 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 상기 방법은 비타민 K를 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0022] 또 다른 측면에서, 하나 이상의 췌장 소화 효소를 포함하는 본원에 기재된 제약 조성물을 ASD, ADD 또는 ADHD를 가지며 이의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 대상체는 비타민 K 결핍을 갖고, 여기서 상기 대상체는 상기 제약 조성물의 투여 후에 ASD, ADD 또는 ADHD와 연관된 하나 이상의 증상의 중증도 또는 빈도에서의 감소를 나타내는 것인, 상기 제약 조성물로 상기 대상체를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있다. 한 실시양태에서, ASD는 자폐증이다. 또 다른 실시양태에서, 비타민 K 결핍은 혈액 중 감마 카르복실화 단백질의 수준을 검출함으로써 측정된다.

[0023] 또 다른 측면에서, 상기 방법은 1) 하나 이상의 췌장 소화 효소; 2) 글루타메이트 증진 요법; 및/또는 3) 비타민 K를 포함하는 본원에 기재된 제약 조성물을 ASD, ADD 또는 ADHD를 가지며 이의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 대상체는 비타민 K 결핍 또는 비정상적 분변 키모트립신 수준을 갖고, 여기서 상기 대상체는 상기 제약 조성물의 투여 후에 ASD, ADD 또는 ADHD와 연관된 하나 이상의 증상의 중증도 또는 빈도에서의 감소를 나타내는 것인, 상기 제약 조성물로 상기 대상체를 치료하는 방법이다. 한 실시양태에서, ASD는 자폐증이다. 또 다른 실시양태에서, 비타민 K 결핍은 혈액 중 감마 카르복실화 단백질의 수준을 검출함으로써 측정된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 상기 대상체에서 설사, 함기, 복부 팽창, 경련, 고창, 오심 또는 복통의 빈도 또는 중증도를 감소시킨다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 발육부진, 단백질 에너지 영양실조, 소모증, 비타민 또는 미네랄 결핍, 비정상적 알부민 수준, 비정상적 프리알부민 수준, 비정상적 콜레스테롤 수준, 비정상적 엘라스타제 수준 또는 비정상적 트립신 수준을 갖는다.

[0024] 하나 이상의 소화 효소를 포함하는 본원에 기재된 제약 조성물을 ASD, ADD 또는 ADHD를 가지며 이의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 대상체는 비정상적 분변 효소 수준을 갖고, 여기서 상기 대상체는 상기 제약 조성물의 투여 후에 ASD, ADD 또는 ADHD와 연관된 하나 이상의 증상의 중증도 또는 빈도에서의 감소를 나타내는 것인, 상기 제약 조성물로 상기 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 한 측면에서, ASD는 자폐증이다.

[0025] 개선될 수 있는 하나 이상의 증상은 과민성, 초조, 사회적 위축, 무기력증, 과잉행동, 상동증 및/또는 부적절한 언어를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 하나 이상의 증상은 무기력증 및 과잉행동을 포함한다.

[0026] 증상은, 예를 들어 이상 행동 체크리스트 (ABC) 척도, 본원에 기재된 임의의 다른 검사 및/또는 당업계에 공지되어 있는 임의의 다른 업계-인지된 검사를 사용하여 측정될 수 있다.

[0027] 이러한 방법에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 진정 효과, 또는 신경계 증상, 예컨대 어지럼증, 파킨슨증, 이상긴장증, 정좌불능, 졸림, 피로, 추체외로 장애, 진전, 침흘림, 체중 증가 또는 그의 조합에서의 증가를 유발하지 않는다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 FDA 보고 기준 (예컨대 5% 초과의 비율)에 따른 어떠한 진정 부작용도 유발하지 않는다.

[0028] 또 다른 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 제약 조성물을 적어도 4주 동안 투여받는다. 한 비제한적 예에서, 대상체는 상기 제약 조성물의 투여 후에 적어도 4주 동안 하나 이상의 증상의 중증도 또는 빈도에서의 감소를 나타낸다.

[0029] 이러한 방법으로 치료할 대상체는 소아를 포함한다. 한 실시양태에서, 소아는 남아이다. 또 다른 실시양태에서, 소아는 여아이다.

[0030] 이러한 방법으로 치료할 대상체는 행성 지구 상의 임의의 지리적 위치로부터 존재할 수 있다. 한 실시양태에서, 치료할 대상체는 아시아 혈통, 북아메리카 혈통, 남아메리카 혈통, 유라시아 혈통, 호주 혈통, 유럽 혈통, 아프리카 혈통, 또는 그의 혼혈 대상체이다.

[0031] 한 실시양태에서, 치료할 대상체는 본원에 기재된 제약 조성물의 투여 전에 경도 및 또는 중등도 수준의 무기력증, 과잉행동, 과민반응, 사회적 위축 및/또는 과민성을 나타낸다.

[0032] 또 다른 실시양태에서, 치료할 대상체는 본원에 기재된 제약 조성물의 투여 전에 높은 수준의 무기력증, 과잉행동, 과민반응, 사회적 위축 또는 과민성을 갖는 대상체를 나타낸다.

[0033] 한 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 제약 조성물의 투여 후에 수용 및/또는 표현 언어에서의 개선을 나타낸다. 이러한 개선은, 예를 들어, 표현 어휘 검사 (EVT) 및/또는 피바디 그림 어휘 검사에 의해 측정될 수 있

다. 대상체는 본원에 기재된 검사 중 임의의 것으로 치료 전에, 치료 동안 및 치료 후에 평가될 수 있다.

[0034] 한 실시양태에서, 이러한 방법으로 치료할 대상체는 자폐증 및 실어증, 또는 표현 언어의 또 다른 부족을 갖는다.

[0035] 본원에 기재된 제약 조성물로 치료된 대상체는 제약 조성물의 투여 후에 하나 이상의 언어 개선, 연령에 적절한 문법 구조 및/또는 어휘를 나타낼 수 있다. 한 실시양태에서, 대상체는 학습 곡선 없이 상기 징후를 나타낼 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 전반적 성장 척도에서의 개선, 증가된 질문 상한 수준 또는 오류율에서의 감소를 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 제약 조성물의 투여 후에 개선된 작업 기억 및/또는 유동 추론을 입증한다. 이러한 개선은 스탠포드 비넷 검사(Stanford Binet Test)를 사용하여 측정될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 제약 조성물의 투여 후에 감소된 과잉행동을 갖는다. 과잉행동에서의 이러한 변화는 코너스-3TR 검사에서 관찰될 수 있다.

[0036] 또 다른 측면에서, 이러한 방법에 의해 치료할 증상은 부주의, 학습 문제, 집행 기능, 공격성, 과잉행동 충동성, 행동 장애, 적대적 반항, 또는 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 대상체는 개선된 교우 관계를 가질 수 있다. 이러한 증상은, 예를 들어 코너스 DSM-IV 척도에 대해 측정될 수 있다.

[0037] 또 다른 측면에서, 대상체는 본원에 기재된 제약 조성물의 투여 후에 균형잡힌 식품 소모, 단백질 섭취, 채소 섭취, 육류 섭취, 콜레스테롤, 비타민 K, 칼슘에서의 증가, 및/또는 혈당 부하에서의 개선을 나타낸다. 한 실시양태에서, 대상체는 ASD 또는 ADHD를 갖지 않는 동일 연령의 대상체에 비해 더 낮은 전체 칼로리 섭취를 갖고; 여기서, 일부 경우에, ASD, ADD 또는 ADHD를 갖지 않는 동일 연령의 대상체는 정적 생활 양식 또는 활동적 생활 양식을 가졌다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 제약 조성물의 투여 후에 보다 적은 골절을 갖는다.

[0038] 비정상적 분변 효소 수준은 대상체가 생리학적 영양실조를 가짐을 나타낼 수 있다. 일부 경우에, 비정상적 분변 효소 수준은 비정상적 분변 키모트립신 수준 (FCT)이다. 분변 효소 수준은 시간에 따라 모니터링될 수 있다.

[0039] 대상체에게 투여된 소화 효소의 양은 하나 이상의 기준, 예컨대 비제한적으로, 상기 대상체의 체중, 상기 대상체의 기준선 분변 키모트립신 수준, 상기 대상체의 순간 분변 키모트립신 수준, 상기 대상체의 시간 평균된 분변 키모트립신 수준, 상기 대상체의 키모트립신 수준에서의 변화, 단위 시간당 키모트립신 수준에서의 변화, 단위 시간당 분변 키모트립신 수준의 변화율 (2차 도함수), 현재까지 상기 대상체에의 소화 효소의 누적 용량, 주어진 시간 기간에 대한 시간 평균된 용량, 분변 키모트립신 수준에서의 변화율에 대한 용량 변화율, 또는 분변 키모트립신 수준에서의 변화율에 대한 용량 변화율의 도함수를 기준으로 할 수 있다.

[0040] 한 실시양태에서, 분변 키모트립신 수준은 대상체에게 투여된 소화 효소의 양을 적정하는데 사용된다.

[0041] 하나 이상의 소화 효소를 포함하는 본원에 기재된 제약 조성물의 투여 후에 분변 키모트립신 수준에서의 변화는 하나 이상의 소화 효소를 포함하는 제약 조성물의 투여가 언제 감소, 증가 또는 종결될 수 있는지 결정하는데 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 치료할 대상체는 낮은 치료전 분변 키모트립신 수준을 갖는다. 한 실시양태에서, 낮은 분변 키모트립신 수준은 자폐증의 적어도 하나의 증상에서의 증가된 중증도와 상관관계가 있다. 또 다른 실시양태에서, 감소하는 수준의 분변 키모트립신은 자폐증의 적어도 하나의 증상의 증가하는 중증도와 직접적인 상관관계가 있다. 또 다른 실시양태에서, 기준선으로부터의 키모트립신 수준에서의 개선은 대상체에서 적어도 하나의 증상의 개선과 직접적인 상관관계가 있다.

[0042] 이러한 방법으로 치료할 대상체는 본원에 기재된 자폐증 신경계 또는 정신 장애로 진단될 수 있다. 한 실시양태에서, 대상체는 보다 높은 치료전 분변 키모트립신 수준을 갖는 유사한 대상체보다 적어도 하나의 증상에서 더 큰 개선을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 보다 높은 치료전 분변 키모트립신 수준을 갖는 유사한 대상체보다 치료후 분변 키모트립신 수준에서 더 큰 개선을 갖는다. 분변 키모트립신의 수준이 측정될 수 있고, 대상체에게 투여된 소화 효소의 양을 적정하는데 사용될 수 있다.

[0043] 한 측면에서, 대상체의 대변 pH는 본원에 기재된 제약 조성물로의 치료 후에 정상 또는 정상에 보다 근접하게 복귀한다. 또 다른 측면에서, 대상체의 대변 pH 및 대상체의 분변 키모트립신 수준은 본원에 기재된 조성물로의 치료 후에 정상 또는 정상에 보다 근접하게 복귀한다.

[0044] 또 다른 측면에서, 대상체는 본원에 기재된 제약 조성물로의 치료 후에 전반적 건강에서의 개선을 나타낸다.

한 실시양태에서, 상기 개선은 감염 비율 또는 중증도에서의 감소이다. 또 다른 실시양태에서, 상기 개선은 호흡, 피부과적 및/또는 위장 알레르기를 포함할 수 있는 알레르기 발생의 수 또는 중증도에서의 감소이다.

[0045] 한 측면에서, 본원에 개시된 치료 조성물은 아밀라제, 프로테아제 또는 리파제를 포함한다. 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 치료 조성물은 아밀라제, 프로테아제 및 리파제 중 2종을 포함한다. 또 다른 측면에서, 본원에 개시된 치료 조성물은 아밀라제, 프로테아제 및 리파제를 포함한다.

[0046] 한 측면에서, 대상체는 DSM-IV, SCQ 또는 ADI-R 검사를 포함하는 스크린을 사용함으로써 ASD의 적어도 하나의 증상을 갖는 것으로 결정되거나 진단된다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 DSM-IV, SCQ 또는 ADI-R 검사를 포함하는 스크린을 사용함으로써 ASD를 갖는지 결정된다. 한 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 제약 조성물로 치료된다. 한 실시양태에서, ASD는 자폐증이다. 한 실시양태에서, 대상체는 소아이다. 한 실시양태에서, 소아는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 또는 18세이다.

[0047] 또 다른 실시양태에서, 대상체는 ADI-R을 사용하여 스크리닝되고, 하기 검사: ADI-R, DSM-IV 및 SCQ 중 적어도 하나 이상을 사용하는 임상 시험에 대해 무작위화될 수 있는지 결정된다.

[0048] 또 다른 실시양태에서, ASD의 적어도 하나 증상 및 동결된 대변 샘플에서 <12.6 U/g의 키모트립신 수준을 갖는 대상체는 본원에 개시된 제약 조성물로의 치료에 대해 적합하다.

[0049] 또 다른 실시양태에서, ASD의 적어도 하나의 증상 및 새로운 대변 샘플에서 < 9 U/g의 키모트립신 수준을 갖는 대상체는 본원에 개시된 제약 조성물로의 치료에 대해 적합하다.

[0050] 또 다른 실시양태에서, 자폐증을 갖는 대상체에 대한 임상 시험은 비정상적 키모트립신 수준을 갖는 대상체의 하위세트를 갖는다.

[0051] 또 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 제약 조성물을 투여받은 대상체는 12주의 투여 과정에 걸쳐 보다 높은 분변 키모트립신 수준을 입증하였다.

[0052] 또 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 제약 조성물을 투여받은 대상체에게 키모트립신을 전달하였다.

[0053] 또 다른 실시양태에서, 제약 조성물 (제제 1)을 투여받은 대상체 및 위약을 투여받은 대상체 사이에는 통계적 유의차가 존재하였다.

[0054] 한 실시양태에서, 제약 조성물은 프로테아제, 아밀라제 및/또는 리파제, 및/또는 부형제를 포함하는 치료 조성물을 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 조성물은 프로테아제, 아밀라제 및 리파제를 포함한다. 한 실시양태에서, 치료 조성물은 판크레아틴이다. 한 실시양태에서, 치료 조성물은 부형제로 코팅된다. 한 실시양태에서, 코팅은 지질 또는 중합체 코팅이다. 한 실시양태에서, 코팅은 대두 지질 코팅, 예컨대 대두 오일 코팅이다. 코팅은 유화제를 임의로 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 정제, 캡슐 또는 과립으로서 제공된다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 156 USP 유닛/mg 이상의 프로테아제 활성을 갖는다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 과립으로서 제공된다. 한 실시양태에서, 약 1.1 내지 0.8 mg의 제약 조성물이 용량당 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 용량은 파우치/사쉐로 제공된다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 제제 1이다.

[0055] 또 다른 실시양태에서, 대변 pH는 ASD의 증상, 예컨대 자폐증을 갖는 대상체의 본원에 개시된 제약 조성물로의 치료 후에 측정한다. 한 실시양태에서, 대상체는 본원에 개시된 제약 조성물의 투여 전에 자폐증으로 진단되었다. 한 실시양태에서, 대변 pH는 본원에 개시된 제약 조성물로의 대상체의 치료 후에 보다 알칼리성이 된다.

[0056] 또 다른 실시양태에서, 대변 pH는 ASD의 증상, 예컨대 자폐증을 갖는 대상체의 위장 건강을 결정하기 위해 측정된다. 또 다른 실시양태에서, 대변 pH는 ASD의 증상, 예컨대 자폐증을 갖는 대상체의 단백질 소화 능력을 결정하기 위해 측정된다.

[0057] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물을 투여받은 대상체는 위약을 투여받은 대상체보다 대변 pH에서 유의하게 더 큰 변화를 나타내었다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물을 투여받은 대상체는 그의 대변의 보다 큰 알칼리화를 입증하는 대변 pH에서의 양성 변화를 나타내는 한편, 위약을 투여받은 대상체는 그의 대변의 산성 변화를 가졌다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물을 투여받은 대상체는 제약 조성물의 투여를 시작한 후 대략 제4주에 개시하는 그의 대변의 알칼리화를 나타내었다.

[0058] 한 실시양태에서, ABC 검사는 본원에 기재된 제약 조성물을 투여받은 대상체 대 위약을 투여받은 대상체에서 ASD의 하나 이상의 증상에서의 변화를 측정하는데 사용된다. 또 다른 실시양태에서, 전체 ABC 검사는 본원에 기재된 제약 조성물로의 대상체의 치료 결과를 측정하는데 사용된다. 한 실시양태에서, 대상체는 소아이다.

한 실시양태에서, 전체 ABC 검사는 전체 ABC 척도를 생성한다. 또 다른 실시양태에서, 전체 ABC 검사는 화합물이 비-진정성인 경우에 사용될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 전체 ABC 척도는 과잉행동 비-순응성 척도 및 무기력증 사회적 위축 척도가 상호성이 아닌 경우에 사용될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 전체 ABC 척도 또는 개별 ABC 하위척도는 자폐증을 갖는 소아에서 실험 관찰의 결과를 결정하는데 사용될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, ABC 척도는 ADI-R과 커플링되는 경우에 자폐증 수준, 및 자폐증 수준을 기준으로 하는 변화 능력을 결정하는데 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 하나 이상의 증상은 과민성, 초조, 사회적 위축, 무기력증, 과잉행동, 비-순응성, 상동증 또는 부적절한 언어를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 하나 이상의 증상은 무기력증 및 과잉행동, 각각과 연관된 증상의 상호성을 포함한다.

[0059] 또 다른 실시양태에서, 전체 ABC 척도는 자폐 증상학에서의 변화를 측정하는데 사용된다. 또 다른 실시양태에서, 상기 증상은 이상 행동 체크리스트 (ABC) 척도에 대해 측정된다. 또 다른 실시양태에서, 다른 척도는 행동 및 인지 척도, 예컨대 코너스 검사, EVT-2 검사, PPVT-4 검사, 사회적 의사소통 설문지, ADI-R 검사, DSM-IV 검사, 본원에 기재된 또는 당업계에 통상적으로 인지된 임의의 다른 검사를 사용하여 나타나는 바와 같은 자폐 증상학에서의 변화를 평가하는데 사용된다.

[0060] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 진정 효과, 또는 신경계 증상, 예컨대 어지럼증, 파킨슨병, 이상긴장증, 정좌불능, 졸림, 피로, 추체외로 장애, 진전, 침흘림, 또는 행동 장애를 치료하는 의약에서 나타나는 다른 증상에서의 증가를 유발하지 않는다.

[0061] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 FDA 보고 기준에 따른 어떠한 진정 부작용도 유발하지 않는다.

[0062] 또 다른 실시양태에서, 대상체는 본원에 기재된 제약 조성물을 적어도 12주 동안 투여받는다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 상기 제약 조성물의 투여 후에 적어도 12주 동안 하나 이상의 증상의 중증도 또는 빈도에서의 상기 감소를 나타내었다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 상기 제약 조성물을 24, 48주 또는 추가의 주 동안 투여받는다.

[0063] 또 다른 실시양태에서, 위약 조정된 12주 점수는 기준선으로부터의 보다 큰 백분율 (%) 변화에 의해 입증된 바와 같이 본원에 기재된 제약 조성물을 투여받은 대상체 및 위약을 투여받은 대상체 (즉, 본원에 기재된 제약 조성물의 투여 전) 사이의 유의차를 입증하였다. 한 실시양태에서, 대상체는 소아이다.

[0064] 또 다른 실시양태에서, 24 및 48주에 기준선으로부터의 % 변화에서의 지속적인 증가에 의해 입증된 바와 같은 변화는 본원에 기재된 제약 조성물을 투여받은 대상체에서 시간에 따른 지속적인 개선을 나타낸다. 한 실시양태에서, 대상체는 소아이다.

[0065] 또 다른 실시양태에서, ABC에 의해 측정된 바와 같은 본원에 기재된 제약 조성물을 투여받은 대상체에서 관찰된 변화는 ABC에 의해 측정된 바와 같은 자폐증의 양성 및 음성 증상 둘 다에서, 즉 양성 증상 (부가 증상) 과잉행동: 과민성, 초조, 상동증 및/또는 부적절한 언어, 및 음성 증상 (행동을 제외한 증상): 사회적 위축 및 무기력증에 존재한다.

[0066] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물로 치료된 대상체는 1 내지 18세이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 2 내지 16세이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 3 내지 8세이고, 또 다른 실시양태에서, 대상체는 9 내지 12세이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 1 내지 10세이다. 한 실시양태에서, 대상체는 소아이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 행성 지구 상의 임의의 지리적 위치로부터 존재한다.

[0067] 또 다른 실시양태에서, 대상체는 투여 전에 경도 및 또는 중등도 수준의 무기력증, 과잉행동, 사회적 위축 및/또는 과민성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 투여 전에 높은 수준의 무기력증, 과잉행동, 사회적 위축 및/또는 과민성을 갖는다.

[0068] 또 다른 실시양태에서, 대상체는 투여 전에 경도 및 또는 중등도 수준의 과잉행동 및/또는 비-순응성을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 투여 전에 높은 수준의 과잉행동 및/또는 비-순응성을 갖는다.

[0069] 또 다른 실시양태에서, 대상체는 투여 전에 경도 및 또는 중등도 수준의 부적절한 언어를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 투여 전에 높은 수준의 부적절한 언어를 갖는다.

[0070] 또 다른 실시양태에서, 대상체는 투여 전에 경도 및 또는 중등도 수준의 상동증을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 투여 전에 높은 수준의 상동증을 갖는다.

[0071] 한 실시양태에서, PPVT 및 EVT (A 버전 또는 B 버전)은 본원에 기재된 제약 조성물로의 대상체 (예를 들어, 소아)의 치료 방법에서 어휘를 측정하는데 사용된다. 한 실시양태에서, 대상체는 자폐증을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, PPVT 및 EVT 둘 다는 시험 이외의 검사전 검사후 편견을 감소시키는데 사용된다.

[0072] 또 다른 실시양태에서, EVT와 커플링된 PPVT의 사용은 표현 및 수용 언어에 대해 대상체에서의 변화를 측정하는데 사용된다. 또 다른 실시양태에서, 상기 변화는 대상체가 본원에 기재된 제약 조성물을 투여받기 전에 측정된다. 또 다른 실시양태에서, 상기 변화는 대상체가 본원에 기재된 제약 조성물을 투여받은 후에 측정된다.

[0073] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물을 투여받은 대상체에서 PPVT 검사에 나타난 오류 수는 위약을 투여받은 대상체보다 더 적다.

[0074] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물을 투여받은 대상체에서 PPVT 검사에 나타난 성장 점수는 위약을 투여받은 대상체에서보다 더 크다.

[0075] 또 다른 실시양태에서, PPVT 검사에서 나타난 오류 점수에 대한 상한 (상한 마이너스 (-) 오류)는 본원에 기재된 제약 조성물을 투여받은 대상체에 대해 더 크다.

[0076] 또 다른 실시양태에서, EVT 성장 점수 대 PPVT 점수에서 본원에 기재된 제약 조성물을 투여받은 대상체에 대한 보다 큰 변화가 존재하며, 이는 표현 언어에서의 보다 큰 획득을 입증한다.

[0077] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물을 투여받은 대상체에서 EVT 검사에 나타난 오류 수는 위약을 투여받은 대상체보다 더 적다.

[0078] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물을 투여받은 대상체에서 EVT 검사에 나타난 성장 점수는 위약을 투여받은 대상체보다 더 크다.

[0079] 또 다른 실시양태에서, EVT 검사에서 나타난 오류 점수에 대한 상한 (상한 마이너스 (-) 오류)는 제제 1을 투여받은 대상체에서 더 크며, 이는 개선된 수행능을 입증한다.

[0080] 한 실시양태에서, 블록 푸드 스크리너(Block Food Screener)는 본원에 기재된 제약 조성물을 투여받은 대상체 또는 위약을 투여받은 대상체의 영양소에 따른 식품 섭취를 조사하는데 사용된다. 또 다른 실시양태에서, 블록 푸드 스크리너는 1일 기준으로 식품 섭취의 정성적 및 정량적 척도를 측정한다. 또 다른 실시양태에서, 정성적 및 정량적 식품 섭취의 블록 푸드 스크리너 척도는 ASD, 예컨대 자폐증, 또는 다른 신경계 장애를 갖는 대상체에서 행동, 인지적 또는 다른 생리학적 척도에서의 변화와 비교될 수 있다. 한 실시양태에서, 블록 푸드 스크리너 상에서 측정된 바와 같은 변화는 본원에 기재된 제약 조성물의 투여 전에, 투여 후에 또는 투여 동안 대상체의 영양 상태를 결정하는데 사용될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 블록 푸드 스크리너 상에서 측정된 바와 같이, 제12주에 1일에 소모되는 최종 칼로리량이 증가함에 따라, 전체 ABC에 대한 점수에서 보다 큰 개선이 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 대상체에 의해 1일에 소모된 전체 칼로리량이 800+ 칼로리에 도달함에 따라, 블록 푸드 스크리너 상에서 측정된 바와 같이, 본원에 기재된 제약 조성물을 투여받은 대상체에 대한 전체 ABC 점수가 유의하게 개선된 반면, 위약을 투여받은 대상체에 대한 전체 ABC 점수는 더 악화되었다.

[0081] 또 다른 실시양태에서, 모든 수준의 단백질 섭취에서 본원에 기재된 제약 조성물을 투여받은 대상체 대 위약을 투여받은 대상체에서 나타난 바와 같이 전체 ABC 점수에 대한 개선이 존재한다.

[0082] 또 다른 실시양태에서, 블록 푸드 스크리너 상에서 측정된 바와 같이, 단백질 섭취를 1일에 대략 2+ 그램의 증가시, 본원에 기재된 제약 조성물을 투여받은 대상체는 ASD의 적어도 하나의 증상에서 보다 큰 개선을 갖는 반면, 위약을 투여받은 대상체는 ASD의 적어도 하나의 증상에서 저하를 갖는다.

[0083] 또 다른 실시양태에서, 위약을 투여받은 대상체에서 전체 ABC에 대한 증상의 악화는 단백질의 소화를 위한 효소의 부족을 나타내는 것이다.

[0084] 또 다른 실시양태에서, 제약 조성물 또는 위약을 처음 투여한 후 12주에 측정된 바와 같이, 모든 수준의 단백질 섭취에서, 위약을 투여받은 대상체에 비해 본원에 기재된 제약 조성물을 투여받은 대상체에서 전체 ABC 점수에 나타난 개선이 존재한다.

[0085] 또 다른 실시양태에서, 제12주에 블록 푸드 스크리너 상에서 측정된 바와 같이, 1일에 대략 35+ 그램의 총 단백질 섭취시, 본원에 기재된 제약 조성물을 투여받은 대상체는 증가된 개선을 갖기 시작하고, 위약을 투여받은 대상체는 ASD의 적어도 하나의 증상에서 악화되기 시작한다.

[0086] 또 다른 실시양태에서, 위약을 투여받은 전체 ABC에 대한 증상의 악화는 단백질 소화를 위한 효소의 부족을 나타내는 것이다.

[0087] 한 실시양태에서, 블록 푸드 스크리너에 의해 측정된 바와 같이, 모든 수준의 탄수화물 섭취 변화에서, 위약을 투여받은 대상체에 비해 본원에 기재된 제약 조성물을 투여받은 대상체에서 전체 ABC 점수에 대한 개선이 존재한다.

[0088] 또 다른 실시양태에서, 블록 푸드 스크리너에 의해 측정된 바와 같이, 탄수화물 섭취에서의 5+ 그램 변화의 수준에서, 위약을 투여받은 대상체는 악화되기 시작하고, 제약 조성물을 투여받은 대상체는 보다 큰 비율로 개선되기 시작한다. 또 다른 실시양태에서, 위약을 투여받은 대상체에서 전체 ABC에 대해 측정된 바와 같은 증상의 악화는 탄수화물의 단백질 부분 (예컨대 글리아딘 단백질)을 소화시키는 효소의 부족으로 인한 것이다.

[0089] ASD의 하나 이상의 증상을 갖는 대상체에게 하나 이상의 부형제, 및 프로테아제, 아밀라제 및/또는 리파제를 포함하는 치료 조성물을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체는 (a) 단백질 섭취, 지방 섭취, 탄수화물 섭취, 비타민 섭취, 설사, 변비, 발작 및/또는 골 취약증; 및/또는 (b) 과잉행동, 과민성, 초조, 강박 행동, 시선 접촉, 언어, 무기력증, 과민반응, 상동증, 배변 훈련, 비-순응성, 부주의 및/또는 사회적 위축을 포함하는 ASD의 하나 이상의 증상에서의 개선을 나타내고, 여기서 대상체는 제약 조성물의 투여 후에 ASD의 하나 이상의 증상에서 위약을 투여받은 ASD의 하나 이상의 증상을 갖는 대상체보다 더 큰 개선을 갖는 것인, ASD의 하나 이상의 증상을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0090] ASD의 하나 이상의 증상에서의 개선은 위약을 투여받은 ASD의 하나 이상의 증상을 갖는 대상체에서보다 적어도 1배 더 큰 개선일 수 있다.

[0091] ASD의 하나 이상의 증상에서의 개선은 위약을 투여받은 ASD의 하나 이상의 증상을 갖는 대상체에서보다 적어도 2, 3, 4 또는 5배 더 큰 개선일 수 있다.

[0092] 대상체는 제약 조성물의 투여 후에 ASD의 하나 이상의 증상에서 대상체가 제약 조성물을 투여받기 전과 비교하여 약 10% 이상의 개선을 나타낼 수 있다.

[0093] 대상체는 제약 조성물의 투여 후에 ASD의 하나 이상의 증상에서 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%보다 더 큰 개선을 나타낼 수 있다.

[0094] 대상체에 의한 총 1일 단백질, 지방, 탄수화물 및/또는 비타민 섭취 (중량 기준)는 제약 조성물의 투여 후에 제약 조성물의 투여 전의 대상체에 의한 단백질, 지방, 탄수화물 및/또는 비타민 섭취에 비해 증가할 수 있다.

[0095] 대상체에 의한 총 1일 탄수화물 섭취 (중량 기준)는 제약 조성물의 투여 후에 제약 조성물의 투여 전의 대상체에 의한 탄수화물 섭취에 비해 감소할 수 있다.

[0096] 대상체는 제약 조성물의 투여 후에 1일 단백질, 지방, 탄수화물 및/또는 비타민 섭취 (중량 기준)에서 위약의 투여 후의 ASD의 하나 이상의 증상을 갖는 대상체에 비해 더 큰 증가를 나타낼 수 있다.

[0097] 제약 조성물의 투여 후의 대상체에 의해 소모되는 1일 단백질, 지방, 탄수화물 및/또는 비타민 섭취 (중량 기준)의 양이 더 커질수록, ASD의 하나 이상의 증상에서의 대상체의 개선이 더 커진다. 한 실시양태에서, 대상체에 의해 소모되는 1일 단백질, 지방, 탄수화물 및/또는 비타민 섭취 (중량 기준)는 대상체가 제약 조성물을 투여받기 전에 및 제약 조성물의 투여를 시작한 후 약 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 24, 36, 48 또는 52주에 측정될 수 있다.

[0098] 대상체는 제약 조성물의 투여 후에 1일 비타민 섭취 (중량 기준)에서 위약의 투여 후의 ASD의 하나 이상의 증상을 갖는 대상체에 비해 더 큰 증가를 나타낼 수 있다.

[0099] 대상체는 제약 조성물의 투여 후에 1일 탄수화물 섭취 (중량 기준)에서 대상체 위약의 투여 후의 ASD의 하나 이상의 증상을 갖는 대상체에 비해 더 큰 증가를 나타낼 수 있다.

[0100] 대상체에 의해 소모되는 총 1일 칼로리는 제약 조성물의 투여 후에 제약 조성물의 투여 전의 대상체에 의해 소모되는 총 1일 칼로리에 비해 증가할 수 있다. 제약 조성물의 투여 후의 대상체에 의해 소모되는 1일 칼로리가 더 많을수록, ASD의 하나 이상의 증상에서의 대상체의 개선이 더 커진다.

[0101] 대상체에 의해 소모되는 1일 칼로리의 총량은 대상체가 제약 조성물을 투여받기 전에 및 제약 조성물의 투여를 시작한 후 약 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 24, 36, 48 또는 52주에 측정될 수 있다.

[0102] 한 실시양태에서, 대상체는 제약 조성물의 투여 약 12주 후에 1일에 적어도 800 킬로칼로리를 소모할 수 있다.

[0103] 대상체는 설사, 변비, 발작, 골 취약증, 과잉행동, 과민성, 초조, 강박 행동, 시선 접촉, 언어, 무기력증, 과민반응, 상동증, 배변 훈련, 비-순응성, 공격성, 충동성, 행동 장애 또는 적대적 반항 및/또는 사회적 위축을 포함하는 증상의 개선을 추가로 나타낼 수 있다.

[0104] ASD의 하나 이상의 증상에서의 대상체의 개선은 이상 행동 체크리스트 (ABC) 척도에 대해 측정될 수 있다.

[0105] ASD의 하나 이상의 증상에서의 대상체의 개선은 전체 이상 행동 체크리스트 (ABC) 점수로 측정될 수 있다.

[0106] 대상체의 1일 단백질 섭취는 제약 조성물의 투여를 시작한 후에 제약 조성물의 투여 전의 대상체에 의한 단백질 섭취에 비해 더 높아질 수 있다.

[0107] 대상체의 1일 단백질 섭취는 제약 조성물의 투여를 시작한 후에 위약을 투여받은 대상체에 의한 단백질 섭취에 비해 더 높아질 수 있다.

[0108] 대상체의 1일 단백질 섭취는 제약 조성물의 투여 전의 대상체에 의한 단백질 섭취에 비해 제약 조성물의 투여를 시작한 후 12주까지 더 높아질 수 있다.

[0109] 대상체의 1일 단백질 섭취는 제약 조성물의 투여를 시작한 후 12주까지 제약 조성물의 투여 전의 대상체에 의한 단백질 섭취에 비해 더 높아질 수 있다.

[0110] 대상체의 1일 단백질 섭취는 제약 조성물의 투여를 시작한 후 12주까지 제약 조성물의 투여 전의 대상체에 의한 1일 단백질 섭취에 비해 약 2 그램 더 높을 수 있다.

[0111] 대상체의 1일 단백질 섭취는 제약 조성물의 투여를 시작한 후 12주까지 제약 조성물의 투여 전의 대상체에 의한 1일 단백질 섭취에 비해 약 2 그램 더 높을 수 있다.

[0112] 대상체는 제약 조성물의 투여를 시작한 후 12주까지 1일에 약 30 내지 약 50 그램의 단백질을 소모할 수 있다.

[0113] 대상체는 제약 조성물의 투여를 시작한 후 12주까지 1일에 약 35 그램 이상의 단백질을 소모할 수 있다.

[0114] 대상체는 설사, 변비, 발작, 골 취약증, 과잉행동, 과민성, 초조, 강박 행동, 시선 접촉, 언어, 무기력증, 과민반응, 상동증, 배변 훈련, 비-순응성, 공격성, 충동성, 행동 장애 또는 적대적 반항 및/또는 사회적 위축을 포함하는 증상의 개선을 추가로 나타낼 수 있다.

[0115] ASD의 하나 이상의 증상에서의 대상체의 개선은 이상 행동 체크리스트 (ABC) 척도에 대해 측정될 수 있다.

[0116] ASD의 하나 이상의 증상에서의 대상체의 개선은 전체 이상 행동 체크리스트 (ABC) 점수로 측정될 수 있다.

[0117] 제약 조성물을 투여받은 대상체에 의해 소모되는 총 1일 칼로리는 제약 조성물의 투여 전에 소모된 대상체와 거의 동일할 수 있다.

[0118] 제약 조성물을 투여받은 대상체에 의해 소모되는 총 1일 칼로리는 동일 시간 길이 동안 위약을 투여받은 대상체와 거의 동일할 수 있다.

[0119] 대상체는 1일에 적어도 3-10 그램의 탄수화물 섭취에서의 개선을 나타낼 수 있다.

[0120] 대상체는 1일에 적어도 5 그램의 탄수화물 섭취에서의 개선을 나타낼 수 있다.

[0121] 블록 푸드 스크리너는 식품 섭취를 측정하고/거나 영양소 섭취를 측정하는데 사용될 수 있다.

[0122] 블록 푸드 스크리너는 식품 섭취의 수량을 측정하고/거나 식품 섭취의 품질을 측정하는데 사용될 수 있다.

[0123] 대상체는 제약 조성물의 투여 후 12주까지 과잉행동에서 위약을 투여받은 대상체에 비해 개선을 나타낼 수 있다.

[0124] 과잉행동은 코너스 검사에 의해 측정될 수 있다.

[0125] 제약 조성물을 투여받은 대상체는 제12주에 제약 조성물의 투여 전에 비해 증가된 탄수화물 섭취를 나타낼 수 있다.

[0126] 대상체는 제약 조성물의 투여 후 12주까지 주의력에서 위약을 투여받은 대상체에 비해 개선을 나타낼 수 있다.

[0127] 주의력은 코너스 검사에 의해 측정될 수 있다.

[0128] 제약 조성물을 투여받은 대상체는 제12주에 제약 조성물의 투여 전에 비해 증가된 탄수화물 섭취를 나타낼 수 있다.

[0129] 대상체는 제약 조성물의 투여 후에 제약 조성물의 투여 전보다 더 알칼리성인 대변 pH를 가질 수 있다.

[0130] 대상체는 제약 조성물의 투여 적어도 4주 후에 제약 조성물의 투여 전보다 더 알칼리성인 대변 pH를 가질 수 있다.

[0131] 대상체는 제약 조성물의 투여 후에 위약을 투여받은 대상체보다 더 알칼리성인 대변 pH를 가질 수 있다.

[0132] 대상체는 제약 조성물의 투여 적어도 4주 후에 제약 조성물의 투여 전보다 더 알칼리성인 대변 pH를 가질 수 있다.

[0133] 대상체는 제약 조성물의 투여 전에 비정상적 분변 키모트립신 수준을 가질 수 있다.

[0134] 대상체는 제약 조성물의 투여 전에 동결된 대변 샘플에서 측정시에 13 U/g 미만의 분변 키모트립신 수준을 가질 수 있다.

[0135] 대상체는 제약 조성물의 투여 전에 동결된 대변 샘플에서 측정시에 12.6 U/g 미만의 분변 키모트립신 수준을 가질 수 있다.

[0136] 대상체는 제약 조성물의 투여 전에 새로운 대변 샘플에서 측정시에 10 U/g 미만의 분변 키모트립신 수준을 가질 수 있다.

[0137] 대상체는 제약 조성물의 투여 전에 새로운 대변 샘플에서 측정시에 9 U/g 미만의 분변 키모트립신 수준을 가질 수 있다.

[0138] 대상체는 제약 조성물의 투여 후에 증가된 분변 키모트립신 수준을 가질 수 있다.

[0139] 대상체는 제약 조성물의 투여 적어도 12주 후에 증가된 분변 키모트립신 수준을 가질 수 있다.

[0140] ASD의 하나 이상의 증상에서의 개선이 대상체에서 단백질 섭취, 지방 섭취, 탄수화물 섭취 및/또는 비타민 섭취에서의 증가를 포함할 수 있다.

[0141] ASD의 하나 이상의 증상에서의 개선이 탄수화물 섭취에서의 감소를 포함할 수 있다.

[0142] ASD의 하나 이상의 증상에서의 개선은 대상체에서 설사, 변비, 발작 및/또는 골 취약증의 발생 수 또는 중증도에서의 감소를 포함할 수 있다.

[0143] ASD의 하나 이상의 증상에서의 개선은 대상체에서 과잉행동, 과민성, 초조, 강박 행동, 무기력증, 과민반응, 상동증, 비-순응성, 공격성, 충동성, 행동 장애 또는 적대적 반항 및/또는 사회적 위축의 발생 수 또는 중증도에서의 감소를 포함를 포함할 수 있다.

[0144] ASD의 하나 이상의 증상에서의 개선은 시선 접촉의 발생 수 또는 지속시간에서의 증가를 포함할 수 있다.

[0145] ASD의 하나 이상의 증상에서의 개선은 대상체의 언어의 발생 수, 조음 또는 어휘에서의 증가를 포함할 수 있다.

[0146] ASD의 하나 이상의 증상에서의 개선은 배변 훈련에서의 개선을 포함할 수 있다.

[0147] 개선은 제약 조성물을 투여받은 대상체에 의해 나타날 수 있고, 위약을 투여받은 대상체보다 더 클 수 있다.

[0148] 제약 조성물을 투여받은 대상체는 전반적 건강에서의 개선을 추가로 가질 수 있다.

[0149] 대상체는 제약 조성물의 투여 후에 대상체가 제약 조성물을 투여받기 전에 비해 감염 수 또는 중증도에서의 감소 또는 알레르기 발생의 수 또는 중증도에서의 감소를 가질 수 있다.

[0150] 대상체는 제약 조성물의 투여 후에 위약을 투여받은 대상체에 비해 감염 수 또는 중증도에서의 감소 또는 알레르기 발생의 수 또는 중증도에서의 감소를 가질 수 있다.

[0151] 대상체는 제약 조성물의 투여 전에 ASD를 갖는 것으로 진단될 수 있다.

[0152] 대상체는 DSM-IV, SCQ 또는 ADI-R 스크린에 의해 ASD를 갖는 것으로 진단될 수 있다.

[0153] 대상체는 제약 조성물의 투여 전에 DSM-IV, SCQ 또는 ADI-R 스크린에 의해 ASD를 갖는 것으로 진단될 수 있다.

[0154] 대상체는 PDD, ADD 또는 ADHD를 갖는 것으로 진단될 수 있다.

[0155] 대상체는 자폐증을 갖는 것으로 진단될 수 있다.

[0156] ASD의 하나 이상의 증상은 이상 행동 체크리스트 (ABC) 척도, 코너스 검사, 표현 어휘 검사 (EVT), 피바디 그림 어휘 검사 (PPVT), 사회적 의사소통 설문지 (SCQ), ADI-R 검사 또는 DSM-IV 검사를 사용하여 대상체에 대해 측정될 수 있다. 한 실시양태에서, EVT는 EVT-2 검사일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, PPVT는 PPVT-4 검사일 수 있다.

[0157] 과잉행동은 코너스 검사에 의해 측정될 수 있다.

[0158] 한 실시양태에서, 코너스 검사는 코너스-3 검사일 수 있다.

[0159] 과잉행동은 코너스 3 검사 결과를 ABC 척도에 대해 측정된 과잉행동 결과와 비교함으로써 측정될 수 있다.

[0160] ASD의 하나 이상의 증상은 제약 조성물의 투여 전에 측정될 수 있다.

[0161] ASD의 하나 이상의 증상은 제약 조성물의 투여 후에 또는 투여 동안 측정될 수 있다.

[0162] ASD의 하나 이상의 증상은 약 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 70, 74, 78, 82, 86 또는 90주 동안 제약 조성물의 투여 후에 1회 이상 측정될 수 있다.

[0163] 개선은 적어도 약 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 70, 74, 78, 82, 86 또는 90주 동안 대상체가 제약 조성물을 투여받은 후에 관찰될 수 있다.

[0164] 개선은 적어도 1주 동안 대상체가 제약 조성물을 투여받은 후에 관찰될 수 있다.

[0165] 대상체는 제약 조성물을 식사와 함께 투여받을 수 있다.

[0166] 대상체는 제약 조성물을 매일 투여받을 수 있다. 대상체는 제약 조성물을 1일 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12회 투여받을 수 있다.

[0167] 대상체는 제약 조성물을 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회 투여받을 수 있다.

[0168] 대상체는 제약 조성물을 적어도 12주 동안 투여받을 수 있다.

[0169] 대상체는 제약 조성물을 적어도 3-6개월, 6-12개월, 12-18개월 또는 18-24개월 동안 투여받을 수 있다.

[0170] 대상체는 제약 조성물을 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10년 동안 투여받을 수 있다.

[0171] 치료 조성물은 프로테아제, 아밀라제 및 리파제를 포함할 수 있다.

[0172] 한 실시양태에서, 프로테아제는 트립신 및/또는 키모트립신을 포함한다.

[0173] 또 다른 실시양태에서, 치료 조성물은 판크레아틴일 수 있다.

[0174] 또 다른 실시양태에서, 치료 조성물은 고체 형태의 판크레아틴일 수 있다.

[0175] 또 다른 실시양태에서, 치료 조성물은 결정질 형태의 판크레아틴일 수 있다.

[0176] 한 실시양태에서, 제약 조성물은 진정 효과, 또는 어지럼증, 파킨슨병 증상, 이상긴장증, 정좌불능, 졸림, 피로, 추체외로 장애, 진전 또는 침흘림에서의 증가를 유발하지 않는다.

[0177] 또 다른 실시양태에서, 치료 조성물은 코팅을 포함한다.

[0178] 코팅은 장용 코팅일 수 있다.

[0179] 코팅은 지질, 지질 혼합물, 지질 및 유화제의 블렌드, 또는 중합체를 포함할 수 있다.

[0180] 한 실시양태에서, 코팅은 대두 지질을 포함한다.

[0181] 코팅은 치료 조성물의 맛 및/또는 냄새를 차폐할 수 있다.

[0182] 또 다른 실시양태에서, 장용 코팅은 히프로멜로스 프탈레이트, 디메티콘 1000, 디부틸 프탈레이트 또는 그의 조합을 포함한다.

[0183] 코팅은 유화제를 추가로 포함할 수 있다.

[0184] 하나 이상의 부형제는 셀룰로스를 포함할 수 있다.

[0185] 치료 조성물은 대상체에게 투여 후에 근위 소장 내로 방출될 수 있다.

[0186] 치료 조성물은 대상체에게 투여 후에 소장의 십이지장 또는 공장 부분 내로 방출될 수 있다.

[0187] 치료 조성물은 대상체에게 투여 후에 소장의 회장 부분 내로 방출될 수 있다.

[0188] 제약 조성물은 경구 투여에 의해 투여될 수 있다.

[0189] 제약 조성물은 위장계 내로 직접 투여될 수 있다.

[0190] 제약 조성물은 비강-위장-튜브 (NG 튜브) 또는 위장-튜브 (G-튜브)를 통해 투여될 수 있다.

[0191] 제약 조성물을 투여받은 대상체는 ASD의 2, 3, 4, 5, 6종 또는 그 초과의 증상에서의 개선을 나타낼 수 있다.

[0192] 대상체는 1-18세일 수 있다. 대상체는 2-16세일 수 있다. 대상체는 1-10세일 수 있다. 대상체는 3-8세일 수 있다. 대상체는 9-12세일 수 있다.

[0193] 대상체는 제약 조성물의 투여 후에 B6, B12, A, C, E, K, 구리, 철, 콜레스테롤, 니아신, 리보플라빈, 티아민 또는 아연의 비타민 섭취 (중량 기준)에서의 증가를 나타낼 수 있다.

[0194] 대상체는 식물 기반 비타민 A, 카로티노이드 (알파 및 베타 카로틴), 비타민 K, 비타민 E, 비타민 C, 셀레늄, 구리, 폴레이트, 루테인, 리코펜, 마그네슘, 칼륨, 인, 나트륨, 다중불포화 지방산, 단일불포화 지방산, 포화 지방, 콜레스테롤, 비타민 E, 비타민 K, 및/또는 테오브로민 중 하나 이상의 비타민 섭취에서의 증가를 나타낼 수 있다.

[0195] 대상체에 의한 비타민 섭취에서의 증가는 대상체가 제약 조성물의 투여를 시작하기 전과 비교한 것일 수 있다.

[0196] 대상체에 의한 비타민 섭취에서의 증가는 위약을 투여받은 대상체와 비교한 것일 수 있다.

[0197] 대상체는 제약 조성물의 투여 후에 B6, B12, A, C, E, K, 구리, 철, 콜레스테롤, 니아신, 리보플라빈, 티아민, 또는 아연 혈액 수준에서의 증가를 나타낼 수 있다

[0198] 대상체는 식물 기반 비타민 A, 카로티노이드 (알파 및 베타 카로틴), 비타민 K, 비타민 E, 비타민 C, 셀레늄, 구리, 폴레이트, 루테인, 리코펜, 마그네슘, 칼륨, 인, 나트륨, 다중불포화 지방산, 단일불포화 지방산, 포화 지방, 콜레스테롤, 비타민 E, 비타민 K 및/또는 테오브로민의 분변 수준에서의 증가를 나타낼 수 있다.

[0199] 대상체의 혈액 또는 분변 수준에서의 증가는 대상체에게 제약 조성물의 투여를 시작하기 전과 비교한 것일 수 있다.

[0200] 제약 조성물을 투여받은 대상체에 의한 혈액 또는 분변 수준에서의 증가는 위약을 투여받은 대상체와 비교한 것일 수 있다.

[0201] 또 다른 실시양태에서, 대상체는 비타민 K 결핍을 추가로 갖는다.

[0202] 비타민 K 결핍은 혈액 중 감마 카르복실화 단백질의 수준을 검출함으로써 측정될 수 있다.

[0203] 한 실시양태에서, 방법은 대상체에게 글루타메이트 증진 요법을 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0204] 또 다른 실시양태에서, 방법은 비타민 K를 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0205] 하나 이상의 부형제, 및 프로테아제, 아밀라제 및/또는 리파제를 포함하는 치료 조성물을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, ASD의 증상을 갖는 대상체에서 표현 및/또는 수용 언어 능력을 개선하는 방법이 본원에 제공된다.

[0206] 대상체는 제약 조성물의 투여 후에 표현 및/또는 수용 언어 능력에서 대상체가 제약 조성물을 투여받기 전에 비해 개선을 나타낼 수 있다.

[0207] 대상체는 제약 조성물의 투여 후에 표현 및/또는 수용 언어 능력에서 위약을 투여받은 ASD의 증상을 갖는 대상체보다 더 큰 개선을 나타낼 수 있다.

[0208] 표현 및/또는 수용 언어 능력은 표현 어휘 검사 (EVT) 및/또는 피바디 그림 어휘 검사 (PPVT)으로 측정될 수 있다.

[0209] 한 실시양태에서, EVT 검사는 EVT-A 또는 EVT-B 검사일 수 있다.

[0210] 한 실시양태에서, PPVT 검사는 PPVT-A 또는 PPVT-B 검사일 수 있다.

[0211] 제약 조성물을 투여받은 대상체는 수용 언어 능력보다 표현 언어 능력에서 더 큰 개선을 나타낼 수 있다.

[0212] ASD의 하나 이상의 증상을 갖는 대상체에게 하나 이상의 부형제, 및 프로테아제, 아밀라제 및/또는 리파제를 포함하는 치료 조성물을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체는 (a) 단백질 섭취, 지방 섭취, 탄수화물 섭취, 비타민 섭취, 설사, 변비, 발작 및/또는 골 취약증; 및/또는 (b) 과민성, 초조, 무기력증, 과민반응, 비-순응성, 공격성, 충동성, 행동 장애 또는 적대적 반항 및/또는 사회적 위축을 포함하는 ASD의 하나 이상의 증상에서의 개선을 나타내고, 여기서 대상체는 제약 조성물의 투여 후에 ASD의 하나 이상의 증상에서의 적어도 10% 이상의 개선을 갖는 것인, ASD의 하나 이상의 증상을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0213] 대상체는 제약 조성물의 투여 후에 적어도 약 10%의 총 지방 섭취 (중량 기준)의 증가를 나타낼 수 있다.

[0214] 대상체는 제약 조성물의 투여 후에 적어도 약 10%의 총 단백질 섭취 (중량 기준)의 증가를 나타낼 수 있다.

[0215] 대상체는 제약 조성물의 투여 후에 적어도 약 10%의 총 탄수화물 섭취 (중량 기준)의 증가를 나타낼 수 있다.

[0216] 하나 이상 부형제, 및 프로테아제, 아밀라제 및/또는 리파제를 포함하는 치료 조성물을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, ASD의 증상을 갖는 대상체에서 체질량 또는 신체 성장을 증가시키는 방법이 본원에 제공된다.

[0217] 대상체는 제약 조성물의 투여 전에 ASD를 갖는 것으로 진단될 수 있다.

[0218] 대상체는 DSM-IV, SCQ 또는 ADI-R 스크린에 의해 ASD를 갖는 것으로 진단될 수 있다.

[0219] 대상체는 제약 조성물의 투여 전에 DSM-IV, SCQ 또는 ADI-R 스크린에 의해 ASD를 갖는 것으로 진단될 수 있다.

[0220] 대상체는 PDD, ADD 또는 ADHD를 갖는 것으로 진단될 수 있다.

[0221] 대상체는 자폐증을 갖는 것으로 진단될 수 있다.

[0222] ASD의 하나 이상의 증상은 이상 행동 체크리스트 (ABC) 척도, 코너스 검사, 표현 어휘 검사 (EVT), 피바디 그림 어휘 검사 (PPVT), 사회적 의사소통 설문지 (SCQ), ADI-R 검사 또는 DSM-IV 검사를 사용하여 대상체에 대해 측정될 수 있다. 한 실시양태에서, EVT는 EVT-2 검사일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, PPVT는 PPVT-4 검사일 수 있다. 과잉행동은 코너스 검사에 의해 측정될 수 있다.

[0223] 또 다른 실시양태에서, 코너스 검사는 코너스-3 검사일 수 있다.

[0224] 과잉행동은 코너스 3 검사 결과를 ABC 척도에 대해 측정된 과잉행동 결과와 비교함으로써 측정될 수 있다.

[0225] ASD의 하나 이상의 증상은 제약 조성물의 투여 전에 측정될 수 있다.

[0226] ASD의 하나 이상의 증상 제약 조성물의 투여 후에 또는 투여 동안 측정될 수 있다.

[0227] 개선은 대상체에게 제약 조성물의 투여를 시작한 후 12주 이상에서 제약 조성물을 투여받은 대상체에서 관찰될 수 있다.

[0228] 제약 조성물을 투여받은 대상체는 PPVT 점수보다 EVT 점수에서 더 큰 개선을 나타낼 수 있다.

[0229] 제약 조성물을 투여받은 대상체는 EVT 또는 PPVT 점수에서 더 큰 개선을 나타낼 수 있고, 대상체가 제약 조성물의 투여를 시작한 후에 대상체는 증가된 단백질 섭취를 나타낼 수 있다.

[0230] 개선은 대상체에게 제약 조성물의 투여를 시작한 후 12주 이상에서 관찰될 수 있다.

[0231] 대상체는 제약 조성물의 투여 후에 ASD의 하나 이상의 추가 증상에서 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%보다 더 큰 개선을 나타낼 수 있다.

[0232] 제약 조성물의 투여 후의 대상체에 의한 총 1일 단백질, 지방, 탄수화물 및/또는 비타민 섭취 (중량 기준)는 제약 조성물의 투여 전의 대상체에 의한 단백질 지방, 탄수화물 및/또는 비타민 섭취에 비해 증가할 수 있다.

[0233] 제약 조성물의 투여 후의 대상체에 의한 총 1일 탄수화물 섭취 (중량 기준)는 제약 조성물의 투여 전의 대상체

에 의한 탄수화물 섭취에 비해 감소할 수 있다.

[0234] 대상체는 제약 조성물의 투여 후의 1일 단백질, 지방, 탄수화물 및/또는 비타민 섭취 (중량 기준)에서 위약의 투여 후의 ASD의 하나 이상의 증상을 갖는 대상체에 비해 더 큰 증가를 나타낼 수 있다.

[0235] 제약 조성물의 투여 후의 대상체에 의해 소모되는 1일 단백질, 지방, 탄수화물 및/또는 비타민 섭취 (중량 기준)의 양이 더 커질수록, ASD의 하나 이상의 증상에서의 대상체의 개선이 더 커진다.

[0236] 대상체에 의해 소모되는 1일 단백질, 지방, 탄수화물 및/또는 비타민 섭취 (중량 기준)는 대상체가 제약 조성물을 투여하기 전에 및 제약 조성물의 투여 시작 약 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 24, 36, 48 또는 52주 후에 측정될 수 있다.

[0237] 대상체는 제약 조성물의 투여 후에 1일 비타민 섭취 (중량 기준)에서 위약의 투여 후의 ASD의 하나 이상의 증상을 갖는 대상체에 비해 더 큰 증가를 가질 수 있다.

[0238] 대상체는 제약 조성물의 투여 후에 1일 탄수화물 섭취 (중량 기준)에서 위약의 투여 후의 ASD의 하나 이상의 증상을 갖는 대상체에 비해 더 큰 증가를 가질 수 있다.

[0239] 대상체에 의해 소모되는 총 1일 칼로리는 제약 조성물의 투여 후에 제약 조성물의 투여 전의 대상체에 의해 소모되는 총 1일 칼로리에 비해 증가할 수 있다.

[0240] 제약 조성물의 투여 후에 소모되는 대상체의 1일 칼로리가 더 커질수록, ASD의 하나 이상의 증상에서의 대상체의 개선이 더 커진다.

[0241] 대상체에 의해 소모되는 1일 칼로리의 총량은 대상체가 제약 조성물을 투여받기 전에 및 제약 조성물의 투여 시작 약 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 24, 36, 48 또는 52주 후에 측정될 수 있다.

[0242] 대상체는 제약 조성물의 투여 약 12주 후에 1일에 적어도 800 킬로칼로리를 소모할 수 있다.

[0243] 대상체는 설사, 변비, 발작, 골 취약증 및/또는 과잉행동을 포함하는 증상의 개선을 추가로 나타낼 수 있다.

[0244] 대상체는 제약 조성물의 투여 후에 제약 조성물의 투여 전보다 더 알칼리성인 대변 pH를 가질 수 있다.

[0245] 대상체는 제약 조성물의 투여 적어도 4주 후에 제약 조성물의 투여 전보다 더 알칼리성인 대변 pH를 가질 수 있다.

[0246] 대상체는 제약 조성물의 투여 후에 위약을 투여받은 대상체보다 더 알칼리성인 대변 pH를 가질 수 있다.

[0247] 대상체는 제약 조성물의 투여 적어도 4주 후에 제약 조성물의 투여 전보다 더 알칼리성인 대변 pH를 가질 수 있다.

[0248] 대상체는 제약 조성물의 투여 전에 비정상적 분변 키모트립신 수준을 가질 수 있다.

[0249] 대상체는 제약 조성물의 투여 전에 동결된 대변 샘플에서 측정시에 13 U/g 미만의 분변 키모트립신 수준을 가질 수 있다.

[0250] 대상체는 제약 조성물의 투여 전에 동결된 대변 샘플에서 측정시에 12.6 U/g 미만의 분변 키모트립신 수준을 가질 수 있다.

[0251] 대상체는 제약 조성물의 투여 전에 새로운 대변 샘플에서 측정시에 10 U/g 미만의 분변 키모트립신 수준을 가질 수 있다.

[0252] 대상체는 제약 조성물의 투여 전에 새로운 대변 샘플에서 측정시에 9 U/g 미만의 분변 키모트립신 수준을 가질 수 있다.

[0253] 대상체는 제약 조성물의 투여 후에 증가된 분변 키모트립신 수준을 가질 수 있다.

[0254] 대상체는 제약 조성물의 투여 적어도 12주 후에 증가된 분변 키모트립신 수준을 가질 수 있다.

[0255] 대상체는 ASD 의 하나 이상의 추가 증상에서의 개선을 추가로 가질 수 있다.

[0256] ASD의 하나 이상의 증상은 제약 조성물의 투여 전에 측정될 수 있다.

[0257] ASD의 하나 이상의 증상은 제약 조성물의 투여 후에 또는 투여 동안 측정될 수 있다.

[0258] ASD의 하나 이상의 증상은 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 70, 74, 78, 82, 86 또는 90주 동안 제약 조성물의 투여 후에 1회 이상 측정될 수 있다.

[0259] 개선은 적어도 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 70, 74, 78, 82, 86 또는 90주 동안 대상체가 제약 조성물의 투여 후에 관찰될 수 있다.

[0260] 개선은 적어도 1주 동안 대상체가 제약 조성물을 투여받은 후에 관찰될 수 있다.

[0261] 대상체는 제약 조성물을 식사와 함께 투여받을 수 있다.

[0262] 대상체는 제약 조성물을 매일 투여받을 수 있다.

[0263] 대상체는 제약 조성물을 1일 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12회 투여받을 수 있다.

[0264] 대상체는 제약 조성물을 1일 1회 투여받을 수 있다.

[0265] 대상체는 제약 조성물을 적어도 12주 동안 투여받을 수 있다.

[0266] 대상체는 제약 조성물을 적어도 3-6개월, 6-12개월, 12-18개월 또는 18-24개월 동안 투여받을 수 있다.

[0267] 대상체는 제약 조성물을 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10년 동안 투여받을 수 있다.

[0268] 한 실시양태에서, 치료 조성물은 프로테아제, 아밀라제 및 리파제를 포함한다.

[0269] 또 다른 실시양태에서, 프로테아제는 트립신 및/또는 키모트립신을 포함한다.

[0270] 또 다른 실시양태에서, 치료 조성물은 판크레아틴일 수 있다.

[0271] 또 다른 실시양태에서, 치료 조성물은 고체 형태의 판크레아틴일 수 있다.

[0272] 또 다른 실시양태에서, 치료 조성물은 결정질 형태의 판크레아틴일 수 있다.

[0273] 또 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 진정 효과, 또는 어지럼증, 파킨슨병 증상, 이상긴장증, 정좌불능, 졸림, 피로, 추체외로 장애, 진전 또는 침흘림에서의 증가를 유발하지 않는다.

[0274] 치료 조성물은 코팅을 포함할 수 있다.

[0275] 코팅은 장용 코팅일 수 있다.

[0276] 코팅은 지질, 지질 혼합물, 지질 및 유화제의 블렌드, 또는 중합체를 포함할 수 있다.

[0277] 한 실시양태에서, 코팅은 대두 지질을 포함한다.

[0278] 코팅은 치료 조성물의 맛 및/또는 냄새를 차폐할 수 있다.

[0279] 한 실시양태에서, 장용 코팅은 히프로멜로스 프탈레이트, 디메티콘 1000, 디부틸 프탈레이트 또는 그의 조합을 포함한다.

[0280] 코팅은 유화제를 추가로 포함할 수 있다.

[0281] 이러한 본원에 기재된 실시양태 중 임의의 실시양태에서, 하나 이상의 부형제는 셀룰로스를 포함한다.

[0282] 치료 조성물은 대상체에게 투여 후에 근위 소장 내로 방출될 수 있다.

[0283] 치료 조성물은 대상체에게 투여 후에 소장의 십이지장 또는 공장 부분 내로 방출될 수 있다.

[0284] 치료 조성물은 대상체에게 투여 후에 소장의 회장 부분 내로 방출될 수 있다.

[0285] 제약 조성물은 경구 투여에 의해 투여될 수 있다.

[0286] 제약 조성물은 위장계 내로 직접 투여될 수 있다.

[0287] 제약 조성물은 비강-위장-튜브 (NG 튜브) 또는 위장-튜브 (G-튜브)를 통해 투여될 수 있다.

[0288] 대상체는 ASD의 2, 3, 4, 5, 6종 또는 그 초과의 증상에서의 개선을 나타낼 수 있다.

[0289] 대상체는 1-18세일 수 있다. 대상체는 2-16세일 수 있다. 대상체는 1-10세일 수 있다. 대상체는 3-8세일 수 있다. 대상체는 9-12세일 수 있다.

[0290] 대상체는 제약 조성물의 투여 후에 B6, B12, A, C, E, K, 구리, 철, 콜레스테롤, 니아신, 리보플라빈, 티아민, 또는 아연의 비타민 섭취 (중량 기준)에서의 증가를 나타낼 수 있다.

[0291] 대상체는 식물 기반 비타민 A, 카로티노이드 (알파 및 베타 카로틴), 비타민 K, 비타민 E, 비타민 C, 셀레늄, 구리, 폴레이트, 루테인, 리코펜, 마그네슘, 칼륨, 인, 나트륨, 다중불포화 지방산, 단일불포화 지방산, 포화 지방, 콜레스테롤, 비타민 E, 비타민 K, 및/또는 테오브로민 중 하나 이상의 비타민 섭취에서의 증가를 나타낼 수 있다.

[0292] 대상체에 의한 비타민 섭취에서의 증가는 대상체에게 제약 조성물의 투여를 시작하기 전과 비교한 것일 수 있다.

[0293] 대상체에 의한 비타민 섭취에서의 증가는 위약을 투여받은 대상체와 비교한 것일 수 있다.

[0294] 대상체는 제약 조성물의 투여 후에 B6, B12, A, C, E, K, 구리, 철, 콜레스테롤, 니아신, 리보플라빈, 티아민, 또는 아연 혈액 수준에서의 증가를 나타낼 수 있다

[0295] 대상체는 식물 기반 비타민 A, 카로티노이드 (알파 및 베타 카로틴), 비타민 K, 비타민 E, 비타민 C, 셀레늄, 구리, 폴레이트, 루테인, 리코펜, 마그네슘, 칼륨, 인, 나트륨, 다중불포화 지방산, 단일불포화 지방산, 포화 지방, 콜레스테롤, 비타민 E, 비타민 K, 및/또는 테오브로민의 분변 수준에서의 증가를 나타낼 수 있다.

[0296] 대상체의 혈액 또는 분변 수준에서의 증가는 대상체에게 제약 조성물의 투여를 시작하기 전과 비교한 것일 수 있다.

[0297] 제약 조성물을 투여받은 대상체에 의한 혈액 또는 분변 수준에서의 증가는 위약을 투여받은 대상체와 비교한 것일 수 있다.

[0298] 하나 이상의 췌장 소화 효소를 포함하는 제약 조성물을 PDD, ADD 또는 ADHD를 가지며 이의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체는 제약 조성물의 투여 후에 PDD, ADD 또는 ADHD와 연관된 하나 이상의 증상의 중증도 또는 빈도에서의 감소를 나타내는 것인, PDD, ADD 또는 ADHD를 갖는 대상체를 제약 조성물로 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0299] 하나 이상의 췌장 소화 효소를 포함하는 제약 조성물을 PDD, ADD 또는 ADHD를 가지며 이의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체는 비타민 K 결핍을 갖고, 여기서 대상체는 제약 조성물의 투여 후에 ASD, ADD 또는 ADHD와 연관된 하나 이상의 증상의 중증도 또는 빈도에서의 감소를 나타내는 것인, PDD, ADD 또는 ADHD를 갖는 대상체를 제약 조성물로 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0300] ASD는 자폐증일 수 있다.

[0301] 비타민 K 결핍은 혈액 중 감마 카르복실화 단백질의 수준을 검출함으로써 측정될 수 있다.

[0302] 1) 하나 이상의 췌장 소화 효소; 2) 글루타메이트 증진 요법; 및/또는 3) 비타민 K를 포함하는 제약 조성물을 ASD, ADD 또는 ADHD를 가지며 이의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체는 비타민 K 결핍 또는 비정상적 분변 키모트립신 수준을 갖고, 여기서 대상체는 제약 조성물의 투여 후에 ASD, ADD 또는 ADHD와 연관된 하나 이상의 증상의 중증도 또는 빈도에서의 감소를 나타내는 것인, ASD, ADD 또는 ADHD를 갖는 대상체를 제약 조성물로 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0303] ASD는 자폐증일 수 있다.

[0304] 비타민 K 결핍은 혈액 중 감마 카르복실화 단백질의 수준을 검출함으로써 측정될 수 있다.

[0305] 하나 이상의 췌장 소화 효소를 포함하는 제약 조성물을 ASD, ADD 또는 ADHD를 가지며 이의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체는 비타민 K 결핍을 갖고, 여기서 대상체는 제약 조성물의 투여 후에 ASD, ADD 또는 ADHD와 연관된 하나 이상의 증상의 중증도 또는 빈도에서의 감소를 나타내는 것인, ASD, ADD 또는 ADHD를 갖는 대상체를 제약 조성물로 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0306] ASD의 하나 이상의 증상을 갖는 대상체에게 하나 이상의 부형제, 및 프로테아제, 아밀라제 및/또는 리파제를 포함하는 치료 조성물을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체는 ASD의 하나 이상의 증상에서의 개선을 나타내고, 여기서 대상체는 하나 이상의 알레르기를 갖고, 제약 조성물의 투여 후에 알레르기를 갖지 않았던 대상체보다 섬유소, 칼로리, 지방, 단백질 및 탄수화물의 더 큰 섭취를 갖는 것인, ASD의 하나 이상의 증상을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0307] 참고문헌 개재

[0308] 본 명세서에서 언급된 모든 공개물, 특허 및 특허 출원은, 각각의 개별 공개물, 특허 또는 특허 출원이 참조로 포함된 것으로 명확하게 및 개별적으로 명시된 바와 동일한 정도로 본원에 참조로 포함된다. 미국 공개공보 번호 2010-0260857 A1 (USSN 12/386051) (Fallon and Heil) A1 (USSN 12/386051)는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0309] 본 실시양태의 신규 특징은 첨부된 특허청구범위에 구체적으로 기재되어 있다. 본 실시양태의 특징 및 이점에 대한 보다 나은 이해는 본 실시양태의 원리가 사용된 예시적 실시양태를 기재하고 있는 하기 상세한 설명 및 하기 첨부된 도면을 참조하여 얻어질 것이다:

도 1은 미가공 소화 효소 입자에서, 및 캡슐화 후, 중량 기준으로 70%, 80% 및 90% 소화 효소를 함유하는 코팅된 효소 제제에 대한 리파제 활성 %의 막대 그래프를 보여준다.

도 2는 중량 기준으로 70%, 80% 및 90% 소화 효소를 함유하는 효소 제제에 대한, y-축 상에 나타낸 시간에서의 효소 방출 %의 막대 그래프를 보여준다.

도 3은 미가공 소화 효소 입자의 입자 크기 분포를, 중량 기준으로 70% 또는 80% 소화 효소를 함유하는 코팅된 효소 제제에서의 입자 크기 분포와 비교한 막대 그래프를 보여준다.

도 4는 소화 효소 입자를 캡슐화하는데 사용될 수 있는 방법에 대한 흐름도를 보여준다.

도 5는 작동 표준 (최상부 선), 희석제 (시간이 4분인 경우에 최상부로부터 세 번째로 출발하는 선), HPLC에 사용된 이동상 (4분에 저부 선) 및 위약 (시간이 4분인 경우에 최상부 선에 대해 두 번째)에 대한, 피크 면적 (mAU) 대 시간의 크로마토그램을 보여주며, 이는 표준 트립신 피크를 방해하지 않음을 입증한다.

도 6은 자폐증의 증상을 갖는 26명의 대상체에서 측정된 FCT 수준을 보여준다.

도 7은 46명의 대상체에서 측정된 FCT 수준을 보여준다. 대상체 중 25명은 자폐증의 증상을 가졌고, 반면 21명의 대상체는 자폐증의 증상을 갖지 않았다.

도 8은 320명의 연령-매칭 대상체에게 측정된 분변 키모트립신 수준을 보여준다. 남색선 (회색음영, 상부, 흑색선)은 공지된 상태 (유전적 및 다른 상태)를 갖는 대상체에 대한 FCT 수준을 보여준다. 자주색선 (회색음영, 상부, 암회색선)은 임의의 공지된 상태를 갖지 않는 정상 대상체에 대한 FCT 수준을 보여준다. 청록색선 (회색음영, 하부, 중간 회색 라인)은 자폐증을 갖는 대상체에 대한 FCT 수준을 보여준다. 분홍색선 (회색음영, 하부, 암회색 라인)은 ADHD를 갖는 대상체에 대한 FCT 측정치를 보여준다. 황색선 (회색음영, 하부, 담회색 라인)은 ADD를 갖는 대상체에 대한 FCT 측정치를 보여준다.

도 9는 다양한 대상체 집단에서의 비정상적 키모트립신 수준을 예시한다.

도 10은 자폐 대상체에서 관찰된 자율-부과된 식이 제한의 예시적인 식이 결과를 제공한다.

도 11은 분변 키모트립신 수준을 제공한다.

도 12는 분변 키모트립신 수준을 제공한다.

도 13은 예시적인 주요 프로테아제를 제공한다.

도 14는 섭취 후에 신체를 통과하는 단백질의 대표적인 이동을 설명한다.

도 15는 제제 1을 투여받은 대상체 대 위약을 투여받은 대상체에서 기준선으로부터의 분변 키모트립신 수준에서의 변화를 보여준다.

도 16은 12-주 임상 시험 동안 제제 1 대 위약으로 치료된 대상체에서의 pH 변화를 예시한다.

도 17은 PPVT가 위약에 대한 대상체의 성장 점수를 초과하는 제제 1에 대한 대상체의 성장 점수를 생성한다는 것을 보여준다. 성장 점수는 전 연구에 걸쳐 연령에 대해 및 점수의 표준화에 대해 조정된다.

도 18은 EVT 점수가 제제 1을 투여받은 대상체 및 위약을 투여받은 대상체 사이의 큰 차이를 입증한다는 것을 보여준다.

도 19는 EVT가 제12주에서의 단백질 섭취 (g)의 함수로서의 표준 점수 변화를 의미한다는 것을 예시한다.

도 20은 기준선에서의 전체 ABC 중앙 분석을 12-주 시험 과정에 걸친 전체 ABC 변화를 예시한다.

도 21은 제12주에서의 분변 키모트립신의 함수로서 ABC 과민성 변화를 예시한다. 제12주에서, 위약 및 제제 1 대상체 사이에는 제12주에서의 분변 키모트립신 수준과 무관하게 ABC에 대한 과민성 점수에서 통계적 유의차가 존재한다.

도 22는 기준선에서의 ABC 중앙 과민성을 초과하는, 대상체에서의 ABC 과민성 점수 변화를 예시한다. 과민성에 대한 기준선 중앙 ABC 하위척도가 기준선에서의 중앙을 초과하는 대상체에서, 제제 1은 위약보다 유의하게 개선하였다.

도 23은 제12주에서의 단백질 섭취 변화의 함수로서 ABC 과민성 변화를 예시한다. 시험 동안 ABC 과민성 변화와 관련하여 제제 1 대상체 및 위약 대상체 사이에는 차이가 존재한다. 제제 1에 대한 대상체는 시험 과정에 걸친 단백질 섭취 변화와 무관하게 위약과 비교하여 더 큰 변화를 가졌다. 중요하게는, 1일 단백질 섭취에 있어서의 약 4 g+ 증가에서, ABC 과민성 변화는 제제 1 대상체에서 계속 개선되었고, 위약 대상체에서는 악화되었다.

도 24는 제12주에서의 단백질 섭취 (g)의 함수로서 ABC 과민성 변화를 예시한다. 시험 동안 ABC 과민성 변화와 관련하여 제제 1 대상체 및 위약 대상체 사이의 차이가 존재한다. 제제 1에 대한 대상체는 제12주에서의 단백질 섭취 변화와 무관하게 위약과 비교하여 ABC 과민성 점수에서 더 큰 개선을 가졌다. 중요하게는, 총 단백질 섭취에 있어서의 약 40 g+에서, ABC 과민성 변화는 제제 1 대상체에서는 비교적 일정하게 남아있고, 위약 대상체에서는 악화되었다. 제제 1 대상체에서 제12주에서의 단백질 섭취가 더 커질수록, ABC 과민성 점수는 일정하고, 위약에서는 제12주에서의 단백질 섭취가 더 커질수록, 대상체가 ABC 과민성 척도에 대해 악화되었고, 위약에서의 점수 변화는 낮아졌다.

도 25는 탄수화물 섭취 변화의 함수로서 ABC 과민성 변화를 예시한다. 시험 동안 탄수화물 섭취 변화와 무관하게, 제제 1을 투여받은 대상체는 위약에 대한 대상체보다 상당히 개선되었다 (더 낮은 숫자). 또한, 탄수화물 (CHO) 수준이 25+ 그램 초과로 증가함에 따라, 위약에 대한 대상체에서의 악화가 존재하였다.

도 26은 제12주에서의 킬로칼로리 섭취의 함수로서 ABC 과민성 변화를 예시한다. ABC 과민성 변화 개선은 제12주에 측정된 바와 같이 칼로리 섭취 수준과 무관하게 제제 1에 대한 대상체에서 더 컸다. 제제 1 군 과민성 개선 변화는 제12주 동안 측정된 바와 같이 칼로리 섭취 수준과 무관하게 일정하게 유지되었다. 측정된 칼로리 수준이 더 높을수록, 과민성 변화에서의 위약 군은 악화되었다. 이는 특히 800+의 총 칼로리 섭취에서 주목할만하였다. 1200 칼로리 미만의 이들 수준이 모든 비정상적 수준의 칼로리 섭취임을 주의하는 것이 중요하다.

도 27은 제12주에서의 킬로칼로리 섭취의 함수로서 ABC 무기력증 변화를 예시한다. 제제 1에 대한 대상체는 칼로리 섭취량과 무관하게 위약에 대한 대상체와 비교하여 사회적 위축/ 무기력증에서 큰 개선을 가졌다. 위약에 대한 대상체가 섭취에 있어서 1일에 대략 800+ 칼로리에 도달한 경우에, 이들은 악화되기 시작하였다.

도 28은 단백질 섭취 변화의 함수로서 ABC 무기력증 변화를 예시한다. 제제 1에 대한 대상체는 단백질 섭취와 무관하게 위약에 대한 대상체와 비교하여 무기력증/사회적 위축에서 더 큰 개선을 가졌다. 위약에 대해 2+ 그램 변화를 갖는 대상체는 단백질 소모에서 변화량을 기준선으로부터 증가시키면서 계속 악화되었다.

도 29는 제12주에서의 분변 키모트립신의 함수로서 ABC 무기력증 변화를 예시한다. 제제 1에 대한 대상체는 제12주에서의 이들의 분변 키모트립신 수준과 무관하게 위약에 대한 대상체와 비교하여 무기력증/사회적 위축에서 더 큰 개선을 가졌다. 제12주에 8+ 유닛/g 이상의 분변 키모트립신 수준을 갖고 제제 1를 제공받는 대상체는 위약을 투여받은 대상체보다 더 개선되었고, 8+ U/g의 분변 키모트립신 수준을 갖는 대상체는 보다 더 개선되었다. 위약에 대한 대상체는 시험 마지막에 FCT 수준을 증가시키면서 계속 악화되었다.

도 30은 제12주에서의 킬로칼로리 섭취의 함수로서 ABC 과잉행동 변화를 예시한다.

도 31은 제12주에서의 단백질 섭취 (g)의 함수로서 ABC 과잉행동 변화를 예시한다.

도 32는 제12주에서의 분변 키모트립신의 함수로서 ABC 과잉행동 변화를 예시한다.

도 33은 제12주에서의 킬로칼로리 섭취의 함수로서 ABC 상동증 변화를 예시한다.

도 34는 제12주에서의 단백질 섭취 (g)의 함수로서 ABC 상동증 변화를 예시한다.

도 35는 제12주에서의 킬로칼로리 섭취의 함수로서 ABC 언어 변화를 예시한다.

도 36은 제12주에서의 단백질 섭취 변화의 함수로서 ABC 부적절한 언어 변화를 예시한다.

도 37A-B는 기준선에서의 전체 ABC 중앙 분석: 12-주 시험에 따른 전체 ABC 변화를 예시한다. ABC 변화의 전체 측정치는 기준선에서 중앙 초과의 대상체가 위약으로 치료된 대상체보다 제제 1에 대해 더 강하게 반응하였음을 입증한다. 중앙 미만의 결과는 도 37A에 나타내었고; 중앙 초과의 결과는 도 37B에 나타내었다.

도 38은 제12주에서의 킬로칼로리 섭취의 함수로서 전체 ABC 변화를 예시한다.

도 39는 제12주에서의 단백질 섭취 변화의 함수로서 전체 ABC 변화를 예시한다.

도 40은 제12주에서의 단백질 섭취 (g)의 함수로서 전체 ABC 변화를 예시한다.

도 41은 제12주에서의 분변 키모트립신의 함수로서 전체 ABC 변화를 예시한다. 제12주에서의 이들의 분변 키모트립신 수준과 무관하게 이들의 전체 ABC 변화에서 제제 1을 투여받은 대상체 및 위약을 투여받은 대상체 사이에는 유의차가 존재한다. 이는 효소 조성물로부터 변화 과정을 구동하는 것이 단지 키모트립신 수준만이 아니라는 사실을 시사한다.

도 42는 제12주에서의 탄수화물 섭취 변화의 함수로서 전체 ABC 변화를 예시한다.

도 43은 탄수화물 섭취 변화의 함수로서 킬로칼로리 변화를 예시한다. 시험에서 제제 1로 치료된 대상체는 탄수화물 (CHO) 소모에서의 변화의 증가 수준과 무관하게 위약 대상체와 비교하여 이들의 킬로칼로리 소모에서 보다 큰 변화를 가졌다. 치료 과정에 걸쳐 제제 1 및 위약으로 치료된 대상체 사이는 계속 분리되어 있다.

도 44는 탄수화물 섭취 변화의 함수로서 단백질 섭취 변화를 예시한다. 시험 과정에 걸친 단백질 섭취 또는 CHO 섭취에서의 변화와 무관하게, 2개의 군 사이는 계속 분리되어 있다. 또한, 단백질 섭취 변화와 무관하게, 총 단백질 섭취는 CHO 소모에서의 변화와 무관하게 제제 1 군으로 치료된 대상체에서 위약으로 치료된 대상체보다 더 크다.

도 45는 탄수화물 섭취 변화의 함수로서 제12주에서의 단백질 섭취를 예시한다. 시험 제12주에 대상체에 의해 섭취되는 단백질의 절대량은 위약을 제공받은 대상체와 비교하여 제제 1에 대한 대상체에서 더 컸다. 시험 과정에 걸친 CHO 섭취 변화는 제12주에 대상체가 섭취한 단백질 양을 구동하지 않는다. 다시 한번, 위약에 대한 대상체와 비교하여 약물에 대한 대상체에서 변화가 발생한다는 것이 관찰되었다. 중요하게는, 시험에 따라 CHO 소화에서 일단 20 g+ 변화가 존재하면, 제제 1 대 위약을 제공받은 대상체 사이에 더 큰 분리가 존재한다.

도 46은 탄수화물 섭취 변화의 함수로서 단백질 변화를 예시한다. 시험 과정에 걸친 단백질 섭취 변화는 시험 과정에 걸쳐 CHO 섭취 변화의 수준과 무관하게 위약을 투여받은 대상체에서보다 제제 1을 투여받은 대상체에서 더 컸다. 약물을 투여받은 대상체에서의 단백질 섭취의 증가는 CHO 섭취에 의해 구동되지 않았다.

도 47은 탄수화물 섭취 변화의 함수로서 킬로칼로리 변화를 예시한다. 그래프는 제제 1로 치료된 대상체가 시험 동안 CHO 섭취에서의 모든 증가에 따라 더 큰 kcal 변화를 갖는다는 것을 입증한다. 제제 1로 치료된 대상체는 시험 동안 CHO 섭취에서의 증가가 위약으로 치료된 대상체와 비교하여 더 큰 kcal 변화를 가졌음을 나타내었다. 이는 시험 동안 탄수화물 섭취가 최대 30+ g/일의 큰 변화라도 12주 시험 동안 kcal 소모에서의 증가를 구동하지 않았음을 입증한다.

도 48은 탄수화물 (g) 섭취 변화의 함수로서 제12주에서의 평균 분변 키모트립신을 예시한다: 제제 1로 치료된 대상체 및 위약으로 치료된 대상체 둘 다는 기준선에서 유사한 평균을 나타내었다. 제12주에서의 절대 분변 키모트립신 수준의 평균은 시험 과정에 걸친 CHO 섭취에서의 증가와 무관하게 키모트립신의 "정상 역치" (동결된 대변에서 12.6)에 근접한다. 위약으로 치료된 대상체는 시험 과정에 걸친 CHO 변화량에서의 증가와 무관하게 제12주에서의 이들의 키모트립신 수준과 관련하여 계속 비정상으로 남아있다.

도 49는 탄수화물 섭취 변화의 함수로서 분변 키모트립신 변화를 예시한다: 시험에서 키모트립신으로 대체된 대상체 (즉, 제제 1을 투여받은 대상체) 및 위약을 투여받은 대상체 사이에는 유의차가 존재한다. 이 변화는 12주 시험 과정에 걸쳐 탄수화물 섭취에서의 증가량과 무관하게 발생한다. 중요하게는, 식품 섭취 (이 경우에 CHO)는 위약에 대한 대상체 내로 천연 키모트립신을 유도하지 않았다. 대상체가 제제 1 및 위약을 투여받음에 따라 시험 동안 탄수화물 변화는 칼로리에 대한 요건을 상이하게 하기 때문에 탄수화물 섭취에서의 증가를 가질 수 있는 것이 가능하다.

도 50은 제12주에서의 분변 키모트립신의 함수로서 비타민 K 섭취 변화를 예시한다. 위약을 투여받은 대상체에서의 비타민 K 섭취 수준은 제12주에 -3 내지 1.5 g 사이를 변동한다. 제12주에 분변 키모트립신에 대한 정상 범위에 있는 위약을 투여받은 대상체에 대해, 이들의 비타민 K 섭취는 0 내지 -3 g의 범위이다. 제제 1에 대한 대상체의 경우에, 비타민 K 섭취는 -0.1 내지 4 g의 범위였다. 제12주에 정상 범위의 FCT에 있는 대상체의 경우에, 이들의 비타민 K 섭취는 3.5 내지 4 그램의 범위였다. 8.0 U/g의 키모트립신 활성에서 출발하면, 그 범위는 0.8 내지 4에 있었다.

도 51은 제12주에서의 분변 키모트립신의 함수로서 알파 카로틴 변화를 예시한다.

도 52는 탄수화물 섭취 변화의 함수로서 코너스 부모용 과잉행동 변화를 예시한다. 제제 1에 대한 대상체는 위약에 대한 대상체와 비교하여 부모용 과잉행동 점수에 대해 보다 큰 개선 변화 (음성 "-"는 개선임)를 가졌다. 추가로, CHO 섭취에서의 20 g+ 변화 후에, 제제 1 대상체에서의 변화는 일정하게 유지되고, 위약 대상체에서의 변화는 증상의 악화를 입증한다 (눈금 상의 양성 "+" 변화).

도 53은 제12주에서의 탄수화물 섭취 변화의 함수로서 코너스 과잉행동 변화를 예시한다.

도 54는 탄수화물 섭취 변화의 함수로서 코너스 부주의 변화를 예시한다.

도 55는 제12주에서의 분변 키모트립신의 함수로서 코너스 행동 장애 변화를 예시한다.

도 56은 제12주에서의 분변 키모트립신의 함수로서 코너스 적대적 반항 변화를 예시한다.

도 57은 제12주에서의 분변 키모트립신의 함수로서 PPVT 평균 성장 점수 변화를 예시한다.

도 58은 제12주에서의 분변 키모트립신 변화의 함수로서 EVT 평균 성장 점수 변화를 예시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0310] 소화 효소는 타액선, 위 내의 선, 췌장, 및 소장 내의 선에 의해 생산된다. 예를 들어, 췌장에 의해 생산되어 위 및 소장 내로 분비된 소화 효소는 소화를 돕는다. 췌장에 의해 생산된 소화 효소는 십이지장, 또는 소장의 상부 부분 (여기서, pH는 대략 5 내지 6.6일 필요가 있음) 내로 분비되고, 이에 따라 상기 효소는 탄수화물, 지질, 단백질 및 핵산을 비롯한 식품 성분 및 다른 식품 성분의 소화를 보조할 수 있다. 식품이 소모되는 경우에, 이는 위에서 고도로 산성인 환경에 노출된다 (pH 1-2). 식품의 부분 소화가 위에서 발생한 후에, 식품은 소장의 근위 부분 (십이지장) 내로 통과한다. 십이지장 (기계수용체) 내의 식품의 존재 및 매우 산성인 pH (1-2)는 췌장에 신호를 전달하여 비카르보네이트 이온과 함께 효소 전구체 (지모겐으로도 공지되어 있는 전구-효소)를 분비한다. 이어서, 식품은 십이지장 환경의 pH를 pH 1-2에서 pH 5-6.5로 전환시키는 비카르보네이트 이온과 함께 췌장 분비된 전구효소에 노출된다. 이어서, 전구효소는 그의 불활성 지모겐 상태에서 활성 형태로 활성화된다 (예를 들어, 트립시노겐은 트립신으로 전환되고, 키모트립시노겐은 활성 키모트립신으로 전환됨).

[0311] 소화 효소는 췌장에 영향을 미치는 상태, 예컨대 췌장염에 의해 유발된 효소 결핍, 및 췌장 효소 결핍 또는 불충분을 치료하기 위해 포유동물에게 투여되어 왔다. 인간에게 투여된 췌장 효소는 통상적으로 돼지 기원의 것이다. 효소 제제의 제조업체는 리파제의 투여를 필요로 하는 대상체에서 조성물을 위한 장용 코팅을 사용해 왔다. 미리 활성화된 효소로 구성된 경구 투여되는 효소 제제는 위 내 고도로 산성인 조건 (약 pH 1-2의 pH), 뿐만 아니라 효소를 변성 및 분해하는 위 프로테아제; 특별히 물, 공기 및 프로테아제 분해에 고도로 감수성인 효소 혼합물의 리파제 부분에 노출된다.

[0312] 리파제 전달을 위한 제제는, 예를 들어 히프로멜로스 프탈레이트, 디메티콘 1000 및 디부틸 프탈레이트를 함유하는 장용 코팅을 사용해 왔다.

[0313] 감수성 생물활성 물질을 코팅하기 위한 특정 방법이 기재되어 있다. 미국 특허 번호 6,261,613 (Narayanaswamy et al.)은 베타 프라임 형태의 지방 쉘 (즉, 블록형 대칭을 갖는 트리글리세리드 결정) 내에 코팅된, 효모를 함유할 수 있는 입자를 개시한다. 코팅 물질은 유화제, 예컨대 수소화 식물성 오일에서 발견되는 것을 추가로 함유할 수 있다. 그러나, 코팅은 약 40℃ 내지 약 55℃의 제한된 온도 범위에서 효모의 방출을 허용하며, 미국 특허 번호 6,251,478 (Pacifico et al.)은 지질 물질에 캡슐화되는 특정의 생물활성 화합물을 비롯한 특정의 감수성 물질을 개시한다.

[0314] 자폐증, ADD, ADHD, 다른 신경계 및 행동 질환 또는 상태를 갖는 대상체의 치료에 유용한, 코팅된 소화 효소 제제, 코팅된 소화 효소 제제를 포함하는 제약 조성물 및 효소 전달 시스템에 대한 실시양태가 본원에 기재되어

있다.

[0315] 자폐증 또는 자폐 장애는 자폐증 스펙트럼 장애 (ASD)로서 공지된 발달 장애 군에서 가장 흔한 질환이다. 자폐증은 사회적 상호작용 장애, 언어적 및 비언어적 의사소통 문제, 및 특이하거나 반복적이거나 심각하게 제한된 활동 및 관심을 특징으로 한다. 다른 ASD는 아스퍼거 증후군, 레트 증후군, 소아기 붕괴성 장애, 및 달리 규정되지 않은 전반적 발달 장애 (통상적으로, PDD-NOS로서 지칭됨)를 포함한다. 미국에서 88명의 대상체 중 1명이 일부 형태의 자폐증을 갖는 것으로 추정되었다. 세계적으로 그 수는 32명 중 1명 내지 1000 중 2-3명으로 다양하다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 자폐증의 코어 및 비-코어 증상 둘 다를 치료할 수 있다.

[0316] 자폐증의 비-코어 증상은 다음을 포함한다: 발작 장애, 감각 집적화 장애, 위장 장애, 고유감각 장애, 예컨대 균형 및 다른 문제.

[0317] 주의력 결핍-과잉행동 장애 (ADHD)는 미국에서의 모든 대상체 중 3-5%에 영향을 미치는 신경행동 장애이다. 유사한 사건이 전세계적으로 발견될 수 있다. ADHD는 과제에 집중하고 연령에 적절한 억제를 발휘할 수 있는 사람의 능력 (인지 단독 또는 인지 및 행동 둘 다)을 방해한다. ADHD의 진단 징후 중 일부는 지시에 대한 청취 실패, 자기 및 학교 과제의 체계화 불능, 안절부절한 손 및 발, 수다스러움, 프로젝트 유기, 잡무 및 남아있는 숙제 미완료, 및 세부사항에 주의를 기울이고 반응하는 것에 대한 곤란을 포함한다. 쓰기장애 및 탈억제는 ADHD에서 발견되는 추가의 증상이다. 여러 유형의 ADHD가 존재한다: 우세한 부주의 하위유형, 우세한 강박 하위유형, 및 조합된 하위유형. ADHD는 통상적으로 소아기에 진단되지만, 상기 상태는 성인 연령까지 계속될 수 있다. ADHD는 현재 주의력 결핍 장애 (ADD) 및 주의력 결핍 과잉행동 장애 (ADHD)로서 동시에 공지되어 있는 것으로 구성된다.

[0318] 신경계 또는 정신 건강 장애의 기준

[0319] 미국 정신의학회의 진단 및 통계 매뉴얼-IV, 개정판 (DSM-IV-TR) 1은 자폐 스펙트럼 장애 (ASD)의 진단을 돕는 표준화된 기준을 제공한다.

[0320] 정신의학적 진단은 정신 장애의 진단 및 통계 매뉴얼, 제4판에 의해 카테고리화된다. DSM-IV로서 더 잘 알려진 바와 같이, 상기 매뉴얼은 미국 정신의학회에 의해 발표되며, 대상체 및 성인 둘 다에 대한 모든 정신 건강 장애를 포함한다. 또한, 이것은 이들 장애의 공지된 원인, 성별, 발병 연령 및 예후에 관한 통계, 뿐만 아니라 최적의 치료 접근법과 관련된 일부 연구를 열거한다.

[0321] 정신 건강 전문가는 대상체와 작업하는 경우에 이 매뉴얼을 사용하여, 대상체의 질병 및 잠재적 치료를 보다 잘 이해하고, 제3의 납부자 (예를 들어, 보험)가 대상체의 필요를 이해하도록 돕는다. 상기 문헌은 전형적으로 미국 및 다수의 다른 국가에서 정신의학 진단을 내리는 어떠한 전문가에게도 '바이블'로 여겨진다. 이들 페이지에 있는 대부분의 진단 정보는 DSM IV로부터 수집된 것이다.

[0322] DSM IV는 미국 정신의학회에 의해 발행된다. 정신의학 장애 페이지로부터의 대부분의 정보는 이 본문의 페이지로부터 요약된 것이다. 부조화 또는 부정확한 정보와 관련된 어떠한 의문이 발생한다면, 당신은 정신 장애에 대한 궁극의 가이드로서의 DSM을 항상 이행하지 않아야 한다.

[0323] DSM은 다축 또는 다차원의 진단용 접근법을 사용하며, 이는 인간 삶에서 다른 인자가 이들의 정신 건강과 드물게 충돌하기 때문이다.

[0324] 전반적 발달 장애는 DSM-IV-TR 분류 하에서 자폐 장애, 아스퍼거 장애, PDD-NOS (비정형 자폐증 포함), 레트 장애 및 소아기 붕괴성 장애로서 분류될 수 있다. 정신 건강 커뮤니티는 현재 모든 정신 건강 진단 기준의 분류를 DSM-IV에서 DSM-V로 전환하려고 한다. 둘 다 하기에 요약된다. DSM-V 기준은 PDD-NOS 및 아스퍼거 장애를 포함하고, 또한 진단 기준에 대한 일부로서 감각 통합 기능장애를 포함한다.

[0325] 자폐증 스펙트럼 장애에 대한 DSM-IV 진단 기준

[0326] 대상체는 기준 A, B, C 및 D를 충족시켜야만 한다:

[0327] A. 일반적 발달 지체에 의해 설명되지 않고, 하기 중 모든 3개에 의해 명백해지는, 문맥 전체에서 사회적 의사소통 및 사회적 상호작용에서의 지속적인 결핍:

[0328] A1) 사회적-정서적 상호성에서의 결핍; 비정상적 사회적 접근 및 정상적인 상호 대화의 실패 내지 관심, 정서 및 정동의 감소된 공유 및 사회적 상호작용의 개시의 전체적 부족에 대한 반응의 범위;

[0329] A2) 사회적 상호작용을 위해 사용되는 비언어적 의사소통 행동에서의 결핍; 불량하게 통합된- 언어적 및 비-언어적 의사소통 내지 시선 접촉 및 신체-언어에서의 이상 또는 비-언어적 의사소통의 이해 및 사용에서의 결핍, 안면 표정 또는 몸짓의 전체적 부족의 범위; 및

[0330] A3) 발달 수준에 적절한 관계를 발달 및 유지시키는 것 (보호자들과의 관계 이상)에서의 결핍; 상상 놀이 공유 및 친구 만들기에서의 어려움 내지 사람들에 대한 관심의 명백한 부재까지의 범위.

[0331] B. 하기 중 적어도 2개에 의해 나타낸 바와 같은, 제한된 반복 패턴의 행동, 관심 또는 활동:

[0332] B1) 상동적 또는 반복적 언어, 운동 동작, 또는 목적어의 사용 (예컨대 단순 운동 상동증, 반향언어증, 목적어 또는 특이적 어구의 반복 사용).

[0333] B2) 일상에 대한 과도한 유착, 언어적 또는 비언어적 행동의 의식적 패턴, 또는 변화에 대한 과도한 저항성 (예컨대 운동 의식, 동일한 경로 또는 식품에 대한 고집, 반복적 질문, 또는 작은 변화에서의 극단적 곤란).

[0334] B3) 집중 강도에 있어서 비정상적인, 고도로 제한된 고착된 관심 (예를 들어, 특이 목적어에 대한 강한 애착 또는 집착, 과도하게 국한된 또는 집요한 관심).

[0335] B4) 감각 입력에 대한 과반응성 또는 저반응성, 또는 환경의 감각 측면에서의 특이 관심 (예를 들어, 통증/열/냉각에 대한 명백한 무관심, 특이한 소리 또는 질감에 대한 역반응, 물체에 대한 과도한 후각 또는 촉각, 빛 또는 회전 물체에 대한 매혹).

[0336] C. 증상은 초기 소아기에 존재해야만 한다 (그러나, 사회적 요구가 제한된 용량을 초과할 때까지 완전히 나타나지 않을 수 있음).

[0337] D. 증상은 일상 기능을 제한하는 동시에 손상시킨다.

[0338] 달리 규정되지 않은 전반적 발달 장애 (비정형 자폐증 포함)에 대한 DSM-IV 진단 기준

[0339] 이 카테고리는 언어적 또는 비언어적 의사소통 기술에서의 장애와, 또는 상동적 행동, 관심 및 활동의 존재와 연관된 상호의 사회적 상호작용의 발달에서의 심각하고 전반적인 장애가 존재하는 경우에 사용되어야 하지만, 그 기준은 특이적인 전반적 발달 장애, 정신분열증, 분열형 인격 장애 또는 회피성 인격 장애를 충족시키지는 않는다. 예를 들어, 이 카테고리는 "비정형 자폐증" - 늦은 발병 연령, 비정형 증상학, 또는 역치-미만 증상학, 또는 이들 모두 때문에 자폐 장애에 대한 기준을 충족시키지 않는 제시를 포함한다.

[0340] 레트 장애에 대한 DSM-IV 진단 기준

[0341] A. 하기 중 모두:

[0342] A1) 명백하게 정상인 출생전 및 주산기 발달;

[0343] A2) 출생 후 초기 5개월 동안 명백하게 정상인 정신운동 발달; 및

[0344] A3) 출생시 정상 두위.

[0345] B. 정상 발달 기간 후 하기 모두 발병:

[0346] B1) 5 내지 48개월 사이에 머리 성장의 감속;

[0347] B2) 상동적 손 동작의후속 발달 (예를 들어, 손-비틀기 또는 손 씻기)을 갖는 5 내지 30개월 사이에 이미 습득된 목적있는 손 기술의 손실;

[0348] B3) 상기 과정 초기에서 사회적 유대감의 손실 (종종 사회적 상호작용은 후기에 발달하기는 함);

[0349] B4) 불량하게 조화된 보행 또는 몸통 동작의 출현; 및

[0350] B5) 중증 정신운동 지연을 갖는 중증 표현 및 수용 언어 발달 장애.

[0351] 소아기 붕괴성 장애에 대한 DSM-IV 진단 기준

[0352] A. 연령에 적절한 언어적 및 비언어적 의사소통의 존재, 사회적 관계, 놀이 및 적응 행동에 의해 나타난 바와 같은, 출생 후 적어도 처음 2년 동안 명백하게 정상인 발달.

[0353] B. 하기 영역 중 적어도 2개에서 이미 습득된 기술의 임상적으로 유의한 손실 (10세 이전):

[0354] B1) 표현 또는 수용 언어;

[0355] B2) 사회적 기술 또는 적응 행동;

[0356] B3) 장 또는 방광 제어;

[0357] B4) 놀이; 및

[0358] B5) 운동 기술.

[0359] C. 하기 영역 중 적어도 2개에서의 기능 이상:

[0360] C1) 사회적 상호작용 (예를 들어, 비언어적 행동에서의 장애, 교우 관계 발달 실패, 사회적 또는 정서적 상호성 부족)에서의 정성적 장애;

[0361] C2) 의사소통 (예를 들어, 음성 언어의 지체 또는 부족, 대화 개시 또는 유지 불능, 상동적 및 반복적 언어 사용, 다양한 가상 놀이 부족)에서의 정성적 장애; 및

[0362] C3) 행동, 관심 및 활동의 제한적, 반복적 및 상동적 패턴, 예컨대 운동 상동증 및 버릇.

[0363] D. 상기 장애가 또 다른 특이적 전반적 발달 장애에 의해 또는 정신분열증에 의해 더 잘 설명되지는 않는다.

[0364] 아스퍼거 장애에 대한 진단 기준

[0365] A. 적어도 하기 중 2개에 의해 나타난 바와 같은, 사회적 상호작용에서의 정성적 장애:

[0366] A1) 다중 비언어적 행동, 예컨대 눈-대 눈 주시, 안면 표정, 신체 자세, 및 사회적 상호작용을 조절하는 몸짓의 사용에서의 표시된 장애;

[0367] A2) 발달 수준에 적절한 교우 관계 발달의 실패;

[0368] A3) 다른 사람들과 즐거움, 관심 또는 성취를 공유하는 자발적 탐색의 부족 (예를 들어, 다른 사람들에 대한 관심있는 물체를 보여주거나, 가져오거나 또는 지적하는 것에 의함); 및

[0369] A4) 사회적 또는 정서적 상호성 부족.

[0370] B. 하기 중 적어도 1개에 의해 나타난 바와 같은, 행동, 관심 및 활동의 제한된 반복적 및 상동적 패턴:

[0371] B1) 강도 또는 집중에서 비정상적인, 관심의 하나 이상의 상동적 및 제한적 패턴을 갖는 집착을 포괄함;

[0372] B2) 특이적, 무기능적 일상 또는 의식에 대한 명백하게 융통성 없는 유착;

[0373] B3) 상동적 및 반복적 운동 버릇 (예를 들어, 손 또는 손가락 플랩핑 또는 트위스팅, 또는 복합적 전신 동작); 및

[0374] B4) 물체의 부품에 대한 지속적인 집착.

[0375] C. 상기 장애는 사회적, 직업적, 또는 다른 중요한 기능 영역에서 임상적으로 유의한 손상의 원인이 된다.

[0376] D. 언어 (예를 들어, 2세에 의해 사용되는 단일 단어, 3세에 의해 사용되는 의사소통용 어구)에서는 임상적으로 유의한 일반적 지체가 존재하지 않는다.

[0377] E. 인지 발달에서, 또는 소아기에서 연령에 적절한 자립 기술, 적응 행동 (사회적 상호작용 이외의에서 적응 행동) 및 환경에 대한 호기심에서는 임상적으로 유의한 지체가 존재하지 않는다.

[0378] F. 기준은 또 다른 특이적 전반적 발달 장애 또는 정신분열증을 충족시키지 않는다.

[0379] 대상체를 평가하는데 사용될 수 있는 추가적 시험은 하기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다: EVT, PPVT, ADI-R, DSM-IV, SCQ, 블록 푸드 스크리너, ABC 체크리스트 및 코너스 검사.

[0380] 자폐 장애에 대한 DSM-V 진단 기준

[0381] A. (1) 중 적어도 2개, 및 (2) 및 (3) 중 각각 1개를 갖는, (1), (2) 및 (3) 중 6개 이상의 항목:

[0382] A1) 하기 중 적어도 2개에 의해 나타난 바와 같은, 사회적 상호작용에서의 정성적 장애:

[0383] A1a) 다중 비언어적 행동, 예컨대 눈-대-눈 주시, 안면 표정, 신체 자세, 및 사회적 상호작용을 조절하는 몸짓

의 사용에서의 표시된 장애;

[0384] A1b) 발달 수준에 적절한 교우 관계 발달의 실패;

[0385] A1c) 다른 사람들과 즐거움, 관심 또는 성취를 공유하는 (예를 들어, 다른 사람들에 대한 관심있는 물체를 보여주거나, 가져오거나 또는 지적하는 것에 의함) 자발적 탐색의 부족; 및

[0386] A1d) 사회적 또는 정서적 상호성 부족.

[0387] A2) 하기 중 적어도 1개에 의해 나타난 바와 같은, 의사소통에 있어서의 정성적 장애:

[0388] A2a) 음성 언어 (대안적 방식의 의사소통, 예컨대 몸짓 또는 무언극을 통해 보충하려는 시도를 동반하지 않음) 발달의 지체 또는 이의 전체적 부족;

[0389] A2b) 적당한 언어를 갖는 대상체에서, 다른 이들과 대화를 시작하거나 유지하는 능력에 있어서의 표시된 장애;

[0390] A2c) 언어 또는 특이 언어의 상동적 및 반복적 사용; 및

[0391] A2d) 발달 수준에 적절한 다양한 자발적 가상 놀이 또는 사회적 모방 놀이의 부족.

[0392] A3) 하기 중 적어도 1개에 의해 나타난 바와 같은, 행동, 관심 및 활동의 제한된 반복적 및 상동적 패턴:

[0393] A3a) 강도 또는 집중에서 비정상적인, 관심의 하나 이상의 상동적 및 제한적 패턴을 갖는 집착을 포괄함;

[0394] A3b) 특이적, 무기능적 일상 또는 의식에 대한 명백하게 융통성 없는 유착;

[0395] A3c) 상동적 및 반복적 운동 방식 (예를 들어, 손 또는 손가락 플랩핑 또는 트위스팅, 또는 복합적 전신 동작); 및

[0396] A3d) 물체의 부품에 대한 지속적인 집착.

[0397] B. 3세 이전에 발생한, 하기 영역 중 적어도 1개에서의 지체 또는 비정상적 기능: (1) 사회적 상호작용, (2) 사회적 의사소통에서 사용되는 언어, 또는 (3) 상징 또는 상상 놀이.

[0398] C. 상기 장애는 레트 장애 또는 소아기 붕괴성 장애에 의해 보다 잘 설명되지는 않는다.

[0399] ASD의 중증도의 수준에 대한 추가적 고찰은 하기 표에서 발견될 수 있다:

ASD 에 대한 중증도 수준	사회적 의사소통	제한된 관심 및 반복적 행동
수준 3 매우 상당한 지원을 필요로 함	언어적 및 비언어적 의사소통 기술에서의 심각한 결핍은 기능에서의 심각한 장애; 사회적 상호작용의 매우 제한된 개시, 및 다른 이들로부터의 사회적 접근에 대한 최소 반응의 원인이 된다.	집착, 고착된 의식 및/또는 반복적 행동은 모든 영역에서의 기능을 현저하게 방해한다. 의식 또는 일상을 방해하는 경우의 곤란을 나타내고; 고착된 관심으로부터 전향하기 매우 어렵거나 또는 이를 신속하게 복귀시킨다.
수준 2 상당한 지원을 필요로 함	언어적 및 비언어적 사회적 의사소통 기술에서의 결핍; 심지어 가동 중인 지원으로도 명백한 사회적 장애; 사회적 상호작용의 제한된 개시, 및 다른 이들로부터의 사회적 접근에 대한 감소된 또는 비정상적 반응을 나타낸다.	RRB 및/또는 다른 집착 또는 고착된 관심은 빈번하게 우연한 목격자에게 분명해지는 것으로 나타나고, 다양한 내용에서 기능을 방해한다. 곤란 또는 좌절은 RRB 를 방해하는 경우에 명백하고; 고착된 관심으로부터 전향하기 어렵다.
수준 1 지원을 필요로 함	가동 중인 지원 없이는, 사회적 의사소통에서의 결핍이 분별 장애의 원인이 된다. 사회적 상호작용을 개시하는데 어려움을 갖고, 다른 이들의 사회적 접근에 대한 비전형적 또는 비성공적 반응의 분명한 예를 입증한다. 사회적 상호작용에서의 감소된 관심을 갖는 것으로 나타날 수 있다.	의식 및 반복적 행동 (RRB)은 하나 이상의 내용에서 기능의 상당한 간섭의 원인이 된다. RRB 를 중단하거나 또는 고착된 관심으로부터 전향하려는 다른 이들에 의한 시도를 반대한다.

[0400]

[0401] 자폐증 중증도의 진단 시험 및 평가

[0402] 진단 시험 평가 도구는 자폐증의 존재, 뿐만 아니라 자폐증의 중증도를 진단하는데 사용될 수 있다. 2가지 가장 포괄적인 시험 방법은 ADOS 및 자폐증 진단 인터뷰-개정판 (ADI-R)이다. 둘 다 포괄적이고, 자폐증 중증도의 결정을 위한 특이적 진단 도구로 여겨진다. ADI-R은 시험을 운영하는 사람들을 위해 훈련을 필요로 하는 부가적인 이익을 갖는다. 그러한 훈련은 표준화되어 있으며, 이는, 예를 들어 임상 시험에서 다수의 임상 장소에서도 표준화를 허용한다.

[0403] 자폐증 진단 인터뷰-개정판 (ADI-R)

[0404] ADI-R 검사는 대상체 및 성인에서의 자폐증을 평가하기 위해 본원에 기재된 방법에서 사용될 수 있으며, 문헌 [Anne Le Couteur, Catherine Lord, and Michael Rutter, (Western Psychological Services, 2003)]에 기재된 바와 같다.

[0405] 자폐증 진단 인터뷰-개정판 (ADI-R)은 대상체 및 성인에서의 평가를 위한 임상 진단 도구이다. ADI-R은 ICD-10 및 DSM-IV 둘 다에서 기재된 바와 같이 자폐증에 대한 진단 알고리즘을 제공한다. 상기 도구는 하기 3가지 주요 영역에서의 행동에 초점을 맞춘다: 상호 사회적 상호작용의 질; 의사소통 및 언어; 및 제한적 및 반복적, 상동적 관심 및 행동. ADI-R은 약 18개월 이상의 정신 연령을 갖는 대상체 및 성인에 대해 적절하다.

[0406] ADI-R (문헌 [Lord et al., 1994; Rutter, LeCouteur, et al., 2003])은 자폐증 증상을 탐색하는 포괄적인 부모용 인터뷰이다. 이는 반-구조화된 인터뷰 포맷을 사용하여 훈련된 임상의에 의해 운영된다. ADI-R의 연구

또는 장기 버전은 운영 및 점수화에 대략 3시간 (hr)이 소요된다.

[0407] ADI-R은 현재의 행동 및 발달 병력에 대해 부모로부터 정보를 도출한다. 이는 DSM-IV-TR 및 국제 질환 분류-10에 제시된 진단 기준과 밀접하게 연결되어 있다. ADI-R은 매우 도움이 되는 도구이지만, 이는 일부 제한을 갖는다. 이는 정신 연령 20개월 미만 또는 IQ 20 미만을 갖는 대상체 중에서의 차이에는 민감하지 않고 (문헌 [Cox et al., 1999; Lord, 1995]), 이러한 대상체와의 사용에 대해 권장되지 않는다. 특히, 보다 경증의 ASD (AS 및 PDDNOS)에 대한 그의 감수성은 2세에서는 낮지만, 3.5세에 의해서는 우수하다. 이는 반복 운영을 통해 변화를 평가하기려고 고안된 것은 아니며, 자폐증의 초기 진단을 확인하는데 가장 적합하다 (문헌 [Arnold et al., 2000]). 최종적으로, 및 아마도 가장 중요하게, 이는 노동 집약적이고, 많은 진료의가 배당가능할 수 있는 것보다 더 많은 운영을 필요로 한다.

[0408] ADI-R은 대상체 및 성인의 보호자에 대한 표준화된 반-구조화 임상 검토이다. 인터뷰는 93개 항목을 함유하며, 하기 3개 내용 영역 또는 도메인에서의 행동에 초점을 맞춘다: 사회적 상호작용의 질 (예를 들어, 정서적 공유, 제공 및 편안한 탐색, 다른 대상체에 대한 사회적 미소 및 반응); 의사소통 및 언어 (예를 들어, 상동적 발언, 대명사 반전, 언어의 사회적 용법); 및 반복적, 제한적 및 상동적 관심 및 행동 (예를 들어, 특이 집착, 손 및 손가락 버릇, 특이 감각 관심). 측정은 또한 치료 계획에 관련된 다른 항목, 예컨대 자해 및 과다-활성을 포함한다. 반응은 소아 행동에 대한 보호자 기재내용을 기준으로 하여 임상의에 의해 점수화된다. 질문은 내용 영역에 대하여 정리되고, 모든 행동 항목의 정의가 제공된다. 의사소통의 영역 내에서, 예를 들어, "몸짓에 의해 보충되지 않은 언어의 지체 또는 전반적 부족"은 하기의 특이적 행동 항목으로 추가로 구분된다: 관심 표현의 암시, 관습적 몸짓, 머리 끄덕임 및 머리 가로저음. 유사하게, 상호 사회적 상호작용 영역 내에서, 내용에 대한 사회-정서적 상호성 및 조절의 부족은 하기 행동을 포함한다: 다른 신체의 사용, 편안함 제공, 부적절한 안면 표정, 사회적 접근의 질, 및 사회적 반응의 타당성.

[0409] 인터뷰는 도입 질문으로 출발하여, 대상체의 초기 발달에 대한 질문으로 이어진다. 다음 41개 질문은 언어적 및 비언어적 의사소통을 포함한다. 질문 50 내지 66은 사회적 발달 및 놀이에 대해 질문한다. 다음 13개 질문은 관심 및 행동을 다룬다. 최종 14개 질문은 기억 기술, 운동 기술, 과잉활동 및 기절에 대한 질문을 포함하는 "일반적 행동"에 대해 질문한다.

[0410] ADI-R 인터뷰는 각각 3개 내용 영역 (즉, 의사소통 및 언어, 사회적 상호작용, 및 제한적, 반복적 행동)에서 점수를 생성한다. 상승된 점수는 특정한 영역에서 문제적 행동을 나타낸다. 점수는 소아의 행동 및 발달에 대한 보호자의 보고에 따른 임상의의 판단을 기준으로 한다. 각 항목에 대하여, 임상의는 0 내지 3 범위의 점수를 제공한다. 점수 0은 "코드화에서 명시된 유형의 행동이 존재하지 않는 경우"에 제공되고; 점수 1은 "명시된 유형의 행동이 비정상적 형태로 존재하지만, 2에 대한 기준을 충족시키기에 충분히 심각하거나 빈번하지 않은 경우"에 제공되고; 점수 2는 명시된 기준을 충족시키는 "명백한 비정상적 행동"을 나타내고; 점수 3은 명시된 행동의 "극단적 심각성"을 보유한다. (척도의 인터뷰자는 알고리즘을 계산하는데 있어서 3을 2로서 기록함.) 또한, 특정 환경 하에 제공되는 점수 7 (코드화의 일반적 영역에서 명백한 비정상이지만, 명시된 유형은 아님"), 8 ("적용가능하지 않음") 및 9 ("알려지지 않음 또는 질문하지 않음")가 존재하며, 이들 모두는 알고리즘을 계산함에 있어서 0으로 전환된다.

[0411] 인터뷰자-기반 도구는 운영 및 점수화에 있어서 실질적인 훈련을 필요로 한다. 고도로 훈련된 임상의는 자폐증으로 의심되는 3- 또는 4-세 대상체의 부모에게 대략 90분 동안 ADI-R을 운영할 수 있다. 인터뷰는 더 나이든 대상체 또는 성인의 부모에 대해 운영하는 경우에 다소 더 오래 걸릴 수 있다. 훈련 워크샵은 미국에서 뿐만 아니라 국제적으로도 이용가능하다. ADI-R 및 관련물은 웨스턴 사이콜로지칼 서비시스(Western Psychological Services)로부터 입수가능하다.

[0412] 평가자-간 및 검사-재검사 신뢰성, 뿐만 아니라 내적 타당성이 ADI-R에 대해 입증된 바 있다. ADI-R의 심리측정 특성을 기재하는 상세설명된 참고문헌 목록 (요약서 포함)은 미시간 대학교(University of Michigan) 자폐증 의사소통 및 장애 센터 웹사이트에서 찾아볼 수 있다.

[0413] 사회적 의사소통 설문지

[0414] 이전에 자폐증 스크리닝 설문지(Autism Screening Questionnaire (ASQ))로서도 공지된 사회적 의사소통 설문지 (Social Communication Questionnaire) (SCQ; 루터(Rutter), 베일리(Bailey), & 로드(Lord), 2003])는 초기에 자폐증 진단 인터뷰-개정판 (ADI-R; 루터, 르 쿠터(Le Couteur) & 로드)에 대한 동반 스크리닝 측정으로서 고안되었다. SCQ는 4세 초과의 임의의 생활 연령의 대상체에 적절한 ASD 증상학의 부모/보호자 차원의 측정이다.

이는 10분 미만 내에 정보제공자에 의해 완성될 수 있다.

[0415] 사회적 의사소통 설문지는 ADI-R을 기준으로 한 부모-보고 설문지이고, 이는 ADI-R 알고리즘에 포함된 것과 다수의 동일 질문을 함유하며, 부모가 그들 스스로 완성할 수 있도록 더 간단하게 예/아니오 포맷으로 제공된다.

[0416] SCQ에 대한 1차 표준화 데이터는 ASD의 사전 연구에 참여했던 200명 대상체의 샘플로부터 수득되었다. SCQ는 2가지 포맷으로 입수가능하다: 평생 및 현재; 각각은 예 또는 아니오 포맷으로 제시되는 40개 질문을 갖는다. 설문지에 대한 점수는 증상 중증도의 색인을 제공하고, 대상체가 ASD를 가질 가능성을 나타낸다. 질문은 상호 사회적 상호작용 도메인 (예를 들어, "그녀/그가 어떠한 특정한 친구 또는 단짝 친구를 가지고 있는가?"), 의사소통 도메인 (예를 들어, "당신은 당신이 말하고자 하는 것에 대한 운영 방향 또는 실행을 포함하여 그/그녀와의 주고 받는 '대화'를 가질 수 있는가?") 및 행동의 제한적, 반복적 및 상동적 패턴 도메인 (예를 들어, "그녀/그는 의도된 바와 같이 물체를 사용하는 것보다 오히려 장난감 또는 물체의 부품 [예를 들어, 자동차 바퀴의 회전]에 더 흥미를 갖는 것으로 보이는가?")에서의 항목을 포함한다.

[0417] 다른 스크리닝 측정과 비교하여, SCQ는 다중 연구에서 ASD 대 비-ASD 상태를 예측하는데 있어서 그의 유효성을 일관되게 입증하였다. 척도는 취학-연령 대상체의 위험 군에 대한 효율적인 스크리너로서 우수한 판별 타당성 및 유용성을 갖는 것으로 밝혀진 바 있다. >15의 역치 원점수가, 가음성의 위험을 최소화하고 포괄적인 평가에 대한 필요를 나타내기 위해 권장된다. 자폐증을 다른 진단 (정신 지체 제외)과 비교하여, 이 역치 점수는 자폐증 및 다른 발달 장애를 갖는 대상체의 대집단에서 감수성 값 .96 및 특이성 값 .80을 생성하였다. 양성 예측치는 이 컷오프와 함께 .93이었다. 본 발명자들은 다양한 목적 및 집단에 대해 상이한 컷-오프 점수를 사용하기는 것을 권장한다 (예를 들어, 자폐증을 다른 ASD로부터 구별하는 경우에 컷-오프 22, 및 ASD를 비-ASD로부터 구별하는 경우에 컷-오프 15). 여러 연구 (문헌 [Allen et al., 2007; Eaves et al., 2006])는 컷-오프 11이 보다 임상적으로 유용할 수 있음 (문헌 [Norris & Lecavalier, 2010])을 시사하였다.

[0418] SCQ는 가장 연구된 ASD-특이적 평가 도구 중 하나이고, 스크리닝을 위해서 및 ASD에 대한 포괄적인 발달 평가의 일부로서 권장될 수 있다 (문헌 [Norris & Lecavalier, 2010; Wilkinson, 2010, 2011]). SCQ는 보다 심도있는 평가를 위해 가능한 ASD를 갖는 대상체를 확인하는 효율적인 스크리닝 도구이다. 임상 목적을 위해, 진료의는 SCQ로 시작하여 포괄적인 발달 평가로 이어지는 다단계 평가를 고려할 수 있다 (문헌 [Wilkinson, 2011]). 그러나, 컷-오프 점수는 이것이 사용되는 집단에 따라 조정될 필요가 있을 수 있다. 증거는 또한, SCQ가 넓은 연령 범위에 대해 적절하지만, 보다 어린 집단 (예를 들어, 2 내지 3세의 대상체)에 사용된 경우에 덜 효과적인 것으로 나타난다. 이는 4세 초과의 집단에 대해 고안되었으며, 7세 초과의 대상체에 대해 최선으로 수행하는 것으로 보인다.

[0419] 진단 카테고리화에 있어서 보다 노동-집약적 ADI-R과의 그의 일치가 높고 (문헌 [Bishop & Norbury, 2002]), 따라서 이는 자폐 증상에 대한 진단 정보 또는 스크린을 수득하는 효율적인 방법이다. 입수가능한 2가지 버전이 존재한다: 현재 행동에 대한 것 및 평생 행동에 대한 것. 평생 버전은 스크리닝 및 진단 목적을 위해서는 도움이 되는 한편, 현재 버전은 대상체에서 시간에 따른 변화의 평가에 대해 보다 적절하다. 컷오프 점수 15는 4세 이상의 대상체에 대해 ASD 및 다른 진단 사이를 구별하는 한편, 컷오프 22는 자폐 장애를 갖는 대상체를 다른 ASD (PDDNOS 또는 AS)를 갖는 대상체로부터 구분한다. 이들 컷오프를 사용하여, 감수성 0.85 및 특이성 0.75는 자폐증 및 다른 발달 장애를 갖는 대상체 및 성인의 많은 샘플에서 보고된 바 있다 (문헌 [Berumentetal, 1999]).

[0420] 예를 들어, DSM-IV 및 DSM-V 기준 ADI-R, SCQ 및 ADOS는 자폐증의 존재 및 일부 경우에 자폐증의 중증도의 척도이다. 중증도를 측정하는 ADI-R, ADOS 및 SCQ와 같은 중증도를 보여주는 것들은 개입을 운영하는 경우에 자폐증을 갖는 대상체의 시험 및 재시험에 대한 결과 척도로서 사용될 수 없다. 이의 용도 및 확인은 엄밀하게는 진단으로 격하된다. 시험 재-시험 확인이 존재하지 않고, 이들은 자폐증을 갖는 대상체에서 보여진 변화를 검사하기 위해 고안되지 않는다.

[0421] 행동 평가

[0422] 행동 시험은 개입을 운영하는, 자폐증을 갖는 대상체에서의 변화를 검사하기 위해 사용될 수 있다. 검사전 검사후 포맷은 진단 척도와 함께 사용될 수 없지만, 다수의 행동 평가와 함께 사용될 수 있다.

[0423] 이상 행동 체크리스트

[0424] 이상 행동 체크리스트 (ABC) 척도는 대상체를 평가하는데 사용된 질문의 표준화된 세트이고, 예를 들어, 문헌 [1994 Slosson Educational Publications, Inc. (Aman et al.)]에 공개된 것으로 발표된 것으로 밝혀질 수 있

고, 평가는 대상체를 평가하기 위한 표준으로서 작용한다. 행동 속성은 다음과 같이 평가된다: 0 = 문제가 전혀 없음; 1 = 행동은 문제이지만, 정도가 경미함; 2 = 문제가 중등도로 심각함; 또는 3 = 문제가 심각한 정도임.

[0425] ABC 척도의 인자 (하위척도)는 하기와 같다: (I) 과민성, 초조, 울음; (II) 무기력증, 사회적 위축; (III) 상동적 행동; (IV) 과잉행동, 불순응도; 및 (V) 부적절한 언어. 일련의 질문은 각 척도에 대해 질문되며, 각각은 0-3으로 평가된다.

[0426] 3개 척도는 상당수의 데이터 포인트를 갖고 유용하다: 과민성 / 초조 (비-코어) 1차; 무기력증 / 사회적 위축 (코어) 속발성; 및 과잉행동 (비-코어, 높은 이환율). 2개의 부수적 척도는 상동적 행동 및 부적절한 언어이다. 각 하위척도에 대한 질문 수는 다음과 같다: 1) 과민성, 초조, 울음 (15개 항목); 2) 무기력증, 사회적 위축 (16개 항목); 3) 상동적 행동 (7개 항목); 4) 과잉행동, 비-순응성 (16개 항목); 및 5) 부적절한 언어 (4개 항목)

[0427] ABC 검사에 대한 질문은 다음과 같다:

1. 집, 학교, 일터 또는 어느 장소에서든 과도하게 활동적인가	0	1	2	3
2. 일부러 자해하는가	0	1	2	3
3. 무기력, 게으름, 무활동	0	1	2	3
4. 다른 대상체 또는 성인에 대해 공격적인가 (언어적으로 또는 물리적으로)	0	1	2	3
5. 다른 이들로부터의 고립을 추구하는가	0	1	2	3
6. 의미없는 재발성 신체 운동	0	1	2	3
7. 난폭적인가 (부적절하게 소란스럽고 거친가)	0	1	2	3
8. 부적절하게 소리를 지르는가	0	1	2	3
9. 과도하게 수다스러운가	0	1	2	3
10. 분노 발작/폭발	0	1	2	3
11. 상동적 행동; 비정상적, 반복적 동작	0	1	2	3
12. 집착적; 공간을 응시하는가	0	1	2	3
13. 충동적인가 (생각 없이 행동하는가)	0	1	2	3
14. 짜증 및 불평	0	1	2	3
15. 안절부절, 가만히 앉아있지 못하는가	0	1	2	3
16. 위축; 단독 활동을 선호하는가	0	1	2	3
17. 이상하고 기이한 행동	0	1	2	3
18. 반항; 제어하기 어려운가	0	1	2	3
19. 부적절한 시간에 고함치는가	0	1	2	3
20. 표정이 고정되고/ 정서적 반응이 부족한가	0	1	2	3
21. 다른 이들을 방해하는가	0	1	2	3
22. 반복적 언어	0	1	2	3
23. 아무것도 하지 않지만, 앉아서 다른 이들을 지켜보는가	0	1	2	3
24. 비협조적인가	0	1	2	3
25. 우울한 기분	0	1	2	3
26. 어떠한 형태의 신체적 접촉도 저항하는가	0	1	2	3

[0428]

27. 머리를 앞뒤로 반복적으로 움직이거나 굴리는가	0	1	2	3
28. 지시에 주의를 기울이지 않는가	0	1	2	3
29. 요구가 즉시 충족되어야만 하는가	0	1	2	3
30. 다른 대상체 또는 성인으로부터 그/그녀 자신을 고립시키는가	0	1	2	3
31. 그룹 활동을 방해하는가	0	1	2	3
32. 장시간 동안 한 위치에 앉아있거나 서 있는가	0	1	2	3
33. 큰소리로 혼잣말을 하는가	0	1	2	3
34. 약간의 성가심 및 상처에도 우는가	0	1	2	3
35. 반복적인 손, 신체 또는 머리 운동	0	1	2	3
36. 빠른 기분 변화	0	1	2	3
37. 구조화 활동에 대해 무반응인가 (반응하지 않음)	0	1	2	3
38. 의자에 머무르지 못하는가 (예를 들어, 학습 또는 훈련 기간, 식사 동안 등)	0	1	2	3
39. 어떠한 길이의 시간 동안에도 가만히 앉아있지 못할 것인가	0	1	2	3
40. 접근, 접촉 또는 납득이 어려운가	0	1	2	3
41. 부적절하게 울고 소리를 지르는가	0	1	2	3
42. 혼자 있는 것을 선호하는가	0	1	2	3
43. 단어 또는 몸짓으로 의사소통을 시도하지 않는가	0	1	2	3
44. 쉽게 산만해지는가	0	1	2	3
45. 사지를 반복해서 흔들거나 휘젓는가	0	1	2	3
46. 단어 또는 어구를 되풀이 하여 반복하는가	0	I	2	3
47. 발을 구르거나 물체를 탕하고 치거나 문을 쾅 닫는가	0	1	2	3
48. 방 주위에서 끊임없이 뛰거나 점프하는가	0	1	2	3
49. 신체를 반복해서 앞뒤로 흔드는가	0	1	2	3
50. 고의로 그/그녀 자신을 다치게 하는가	0	1	2	3
51. 이야기할 때 주의를 기울이지 않는가	0	1	2	3

[0429]

52. 자신에게 신체적 폭력을 수행하는가	0	1	2	3
53. 활동하지 않음, 결코 자발적으로 움직이지 않는가	0	1	2	3
54. 과도하게 활동적인 경향이 있는가	0	1	2	3
55. 보살핌에 대해 부정적으로 반응하는가	0	1	2	3
56. 지시를 고의로 무시하는가	0	1	2	3
57. 그/그녀가 원하는 대로 하지 못하면, 분노 폭발 또는 발작을 갖는가	0	1	2	3
58. 다른 이들에게 사회적 반응을 거의 나타내지 않는가	0	1	2	3

[0430]

[0431] ABC는 이것이 타당성, 신뢰성 및 약물 감수성의 특성을 갖기 때문에 자폐증 약물 임상 시험에 사용되어 왔다. 3가지 모두는 자폐증 약물에 대한 임상 시험을 위한 결과 척도로서 사용가능한 ABC를 만드는데 필요하다. 이는 부적응 행동의 예측인자이다. ABC의 광범위한 심리측정의 평가는 이의 하위척도가 높은 내적 일관성, 적당한 신뢰성 및 확립된 타당성을 갖는 것으로 나타났다.

신뢰성	내적 일관성: 아만(Aman) 등은 본래의 발달 연구에서 0.86-0.94의 내적 일관성을 보고하였다. 일반적으로, 다른 연구는 이 범위의 내적 일관성을 확인하였다. 그러나, 일부 연구는 내적 일관성이 0.19만큼 낮다는 것을 밝혀냈다 (프로인트(Freund), 교사형). 검사-재검사: 본래의 발달 연구는 0.96-0.99의 검사-재검사 신뢰성을 보고하였다. 그러나, 후속 연구는 이들 발견을 확인하는데 실패하였다. 일반적으로, 0.50-0.67 (프로인트, 교사형) 내지 0.80-0.95 (프로인트, 부모형) 범위인 것이 상당히 양호하였다. 평가자-간: 본래의 발달 연구는 0.17-0.90 (평균 0.60)의 평가자-간 신뢰도를 보고하였다. 후속 연구는 0.12 내지 0.95 범위의 광범위한 가변성의 평가자-간 신뢰도를 밝혀냈다 (슈뢰더(Schroeder)에서 둘 다).
타당성	5-인자 구조의 광범위한 확인이 존재하였다. 본래의 발달 연구는 ABC 가 다수의 수단으로 적절한 판별 타당성을 입증하였을 뿐만 아니라 행동 관찰 보고로 수렴 타당성을 입증하였음을 밝혀냈다. 이는 또한 적당한 예측 타당성을 입증하였다. 후속 연구는 예측, 수렴 및 판별 타당성의 추가 증거를 제공하였다.

[0432]

[0433] EVT-2 검사

[0434] EVT-2 검사는 간단하고 용이하게 운영되는 EVT의 강점 상에 만들어지고; EVT-2 평가는 PPVT™-4 (피바디 그림 어휘 검사, 제4판) 시험과 협력하도록 고안되었다. 함께, 이들 도구는 수용 및 표현 어휘를 비교하기 위한 포괄적인 시스템을 제공한다.

[0435] 일부 다른 어휘 측정과 달리, EVT-2는 상이한 어휘 항목을 함유하는 2가지 등가 형태의 시험을 공급하며-대상체가 검사를 "학습"하지 않았음을 확실하게 하는 것을 돕는다. 한 형태는 대상체의 어휘 지식을 평가하기 위해 개입 이전에 사용될 수 있고, 대안 형태는 진행을 평가하고 기록하기 위한 재-검사에 사용될 수 있다. EVT-2는 또한 시간에 따른 작은 변화에도 감수성인 독특한 성장 척도치(Growth Scale Value) (GSV)를 포함한다. 사용자 및 적용

[0436] EVT-2 검사는 개별적으로 운영되고, 규준-참조된다. 이는 광범위한 전문가의 필요를 충족시켜, (1) 읽기 또는 쓰기를 필요로 하지 않는 시험으로 표현 허위를 신속하게 평가하는 것; (2) 영어 언어 학습자 (ELL)의 어휘 획득을 이들의 영어 단어 지식의 융통성 있는 척도로서 평가하는 것; (3) 학생의 강점/약점을 정확히 보여주고 잠재적 단어 검색 관련성을 확인하기 위해 수용 어휘와 비교하는 것; (4) ASSIST 소프트웨어 (SAS; www.sas.com/products/assist/index.html) 내에 직접 내장되고 상기 소프트웨어 내에 연결된 것을 사용하여 증거-기반 개입 내로 즉시 이동시키는 것; (5) 쓰기 기술의 기본으로서의 구두 표현을 평가하는 것; 및 (5) 하나 또는 둘 다의 형태를 사용하여 진행을 측정하는 것을 돕는다.

[0437] 특징 및 이익, 및 EVT-2 검사의 이익은, 예를 들어 보다 용이한 진행 모니터링을 위한 2개의 병행 형태; EVT에 대한 동일한 운영 및 점수화 절차; 보다 넓고 및 보다 혼합된 용도의 표지화 및 동의어 항목 유형; 5개 수준의 진단 분석; 및 시간에 따른 진행 측정을 위한 새로운 성장 척도치 (GSV)를 포함한다.

[0438] 5-년 기간에 걸쳐 개발된 바와 같은 EVT-2 검사는 2:6-90+의 연령 범위의 대상체의 국가적 샘플을 사용하는 PPVT-4 검사 시험과 함께 공동-규준화되었다. 5,500명 초과의 대상체가 시험되었고; 대략 3,500명 대상체로부터의 데이터가 규준 점수를 위해 사용되었다. 남아있는 데이터가 확인 연구에 기여하였다. 샘플을 엄격하게 제어하고, 성별, 인종/민족, 지역, 사회경제 상태 (SES), 및 임상 진단 또는 특별한 교육 장소에 대해 미국 인구조사에 매칭시켰다. EVT-2 검사는 극도로 신뢰할만한 점수를 제공하며, 거의 모든 연령 또는 척도에 대하여 0.90에서의 신뢰성 계수를 제공한다. 추가로, PPVT-4 검사는 50년 동안 잘 준수되어 온 어휘 평가에 대한 많은 증진을 제공한다. 이 최신판은 표현 어휘 검사, 제2판 (EVT™-2)으로 공동-규준화되고, 이는 수용 및 표현 어휘 수행 사이의 직접 비교를 허용한다.

[0439] PPVT-2 시험

[0440] 일부 다른 어휘 측정과 달리, PPVT-2는 상이한 어휘 항목을 함유하는 2가지 등가 형태의 시험을 공급하며, 이에 따라 대상체가 검사를 "학습"하지 않았음을 확실하게 하는 것을 돕는다. 한 형태는 대상체의 어휘 지식을 평가하기 위해 개입 이전에 사용될 수 있고, 대안 형태는 진행을 평가하고 기록하기 위한 재-시험에 사용될 수 있다. PPVT-2는 또한 시간에 따른 작은 변화에도 감수성인 독특한 성장 척도치 (GSV)를 포함한다.

[0441] PPVT-4 검사는 개별적으로 운영되고, 규준-참조된다. 이것을 사용하여, 읽기 또는 쓰기를 요구하지 않는 시험으로 수용 어휘를 신속하게 평가하고; 2가지 병행 형태를 사용하여 진행을 모니터링하고; 당신이 또한 EVT-2를 운영할 때 수용 및 표현 어휘를 직접 비교하고; ASSIST 소프트웨어 내에 직접적으로 내장되고 상기 소프트웨어 내에 연결된 것을 사용하여 증거-기반 개입 내로 즉시 이동시키고; 보편적인 스크리닝, 강점 및 약점의 확인, 및 RTI 환경에서의 진단 시험을 위한 지침을 충족시킬 수 있다.

[0442] 정상 발달 대상체에서, EVT 및 PPVT는 유사한 성장을 입증하여야 한다. 12개월 기간에 걸쳐 보여지는 성장 척도는 서로 보조를 맞추어야 한다. 신경계 또는 달리 장애가 있는 대상체의 경우에는, 척도가 종종 서로 보조를 맞추지 못할 것이다.

[0443] 코너스 검사

[0444] 과잉행동에서의 변화는 코너스 3에서 측정될 수 있으며- 이는 주의력 결핍 및 주의력 결핍 과잉행동 장애의 진단, 뿐만 아니라 이를 위한 확립된 의약 조정을 황금 표준이다. 코너스 3은 통상이 방법에 따라 운영되고 T-점수 가이드라인에 따라 점수화될 수 있다. 평가된 속성은 안절부절 또는 과잉활동 행동; 흥분성 및 충동성; 과제 완료 실패; 부주의 및 산만 용이성; 분도 폭발; 꼼지락거림; 다른 대상체의 불안; 즉시 충족되어야만 하는 요구 및 좌절 용이성; 울음 용이성 및 빈발; 및 신속 및 극적인 기분 변화를 포함한다. 각각의 속성은 척도 0-3에 대해 점수화되며, 여기서 0 = 전혀 없음, 거의 없음; 1 = 가끔; 2 = 자주, 상당히 많이; 및 3 = 매우 자주; 매우 빈번하게이다.

[0445] 2-17세용 블록 푸드 스크리너

[0446] 이들 스크리너는 식품군에 따른 대상체의 섭취를 평가하기 위해 고안되며, 그 결과는 1회분량 합계로 측정된다. 하나의 버전은 "어제"의 섭식 식품에 대해 질문하고, 제2 버전은 "지난 주"의 섭식 식품에 대해 질문한다. 이들 도구의 초점은 과일 및 과일 주스, 채소, 감자 (프렌치 프라이 포함), 통곡물, 육류/가금류/어류, 유제품, 콩과식물, 포화 지방, "가당" (감미된 시리얼, 청량 음료 및 단것에서)의 섭취, 혈당 부하 및 혈당 지수에 있다. 2차 분석은 설탕이 든 음료의 섭취에 대한 추정치를 생성한다 (킬로칼로리 및 빈도 둘 다). 개별 분량 크기가 질문된다. 이 설문지는 필요에 따라 부모 또는 보호자의 보조와 함께 대상체에 의한 자율-운영을 위해 고안되었다.

[0447] 블록 푸드 스크리너 및 지난 주 블록 푸드 스크리너는 대상체를 비롯한 다양한 집단에서 식품 섭취를 조사하기 위해 임상 시험에서 뿐만 아니라 USDA에 의해 사용되었다.

[0448] 시험은 우수한 내적 및 외적 타당성에 대해 확인된 바 있고, 이를 갖는다. 설문지는 기계 점수화되고, 섭취는 식품 유형 뿐만 아니라 영양소 섭취를 결정하는 부분을 검토하기 위해 고안된 일련의 질문을 통해 결정된다.

[0449] 효소 제제 및 그의 용도

[0450] 본원에 기재된 조성물 및 방법에 사용되는 소화 효소는, 예를 들어, 췌장 효소를 포함한다. U.S.P. 명칭: 판크레아틴 및 판크레아리파제를 갖는 2가지 유형의 췌장 효소가 존재한다. 판크레아틴은 효소, 주로 아밀라제, 리파제 및 프로테아제를 함유하는, 돼지 수스 스크로파 린네(*Sus scrofa* Linne) 변종 도메스티쿠스 그레이(*domesticus* Gray) (팜. 수이다에(Fam. Suidae)) 또는 소 보스 타우루스 린네(*Bos Taurus* Linne) (팜. 보시다에(Fam. Bocidae))의 췌장으로부터 수득된 물질이다. 판크레아틴은, 각 mg에서, 25 USP 유닛 이상의 아밀라제 활성, 2 USP 유닛 이상의 리파제 활성, 및 25 USP 이상의 프로테아제 활성을 함유한다. 판크레아틴에 대한 추가 정보는 하기 실시예 1에 제공된다. 반면, 판크레아리파제 USP는 미색 특징 (육질)을 갖지만 불쾌한 냄새는 없는 크림색 무정형 분말을 지칭하며, 이는 24 USP 유닛/mg 이상 양의 리파제; 100 USP 유닛/mg 이상 양의 프로테아제; 및 100 USP 유닛/mg 양의 아밀라제를 함유하며; 5% 이하의 지방을 갖고, 건조시 5% 이하의 손실을 갖는다.

[0451] 비-지질 장용 코팅을 갖는 효소 제제를 사용하여, 리파제의 투여를 요구하는 대상체에서 리파제를 효소 치료를 필요로 하는 대상체에게 전달하였다. 또한, 팔론(Fallon)은 자폐증, ADD, ADHD, 및 다른 신경계 질환 또는 상

태를 갖는 대상체 및 다른 대상체를 치료하는데 사용하기 위한 특정 방법 및 효소 조성물을, 예를 들어, 미국 특허 7,138,123, 6,660,831, 6,632,429; 6,534,063 (이들은 본원에 그 전문이 제시된 바와 같이 본원에 참고로 포함됨)에 기재한 바 있다.

[0452] 인간 소화관의 성질은 소화 효소를 사용한 치료에 대해 감수성인 신경계 및 행동 상태를 갖는 대상체에게 소화 효소를 전달하기 위한 도전을 창출한다. 소화관의 과정에 따른 다중 온도 및 pH 변화는 특이적 전달을 필수적 및 도전으로 만든다. 예를 들어, 1만큼 낮은 pH는 위에서 직면하게 되지만, 근위 소장에서는 췌장에 의해 분비된 비카르보네이트 이온의 첨가를 통해 보다 염기성인 pH 5-6으로 신속하게 증가한다. 예를 들어, 일반적으로 위에서의 pH는 대략 1.2이고, 십이지장에서의 pH는 약 5.0 내지 6.5이며; 공장에서의 pH는 약 6.8이고, 근위 회장에서의 pH는 약 7.2이고, 원위 회장에서의 pH는 약 7.5이다. 근위 소장에서 보다 염기성인 pH 5 내지 6으로 신속하게 변화하는 위에서의 낮은 pH는 효소가 전달되는 장소에 따라 특이적 전달 방법을 요구한다.

[0453] 예를 들어, 프로테아제를 사용한 치료가 필요한 자폐증을 갖는 대상체는 근위 소장에 그러한 효소를 전달함으로써 이익을 갖는다는 것이 관찰되었다.

[0454] 소화 효소의 전달은 또한 효소가 주위 실온에서 신속한 분해 및 변성, 뿐만 아니라 고온, 압력, 습도 및/또는 빛에 대한 노출시 발생할 수 있는 증진된 분해 및 변성 때문에 도전할 수 있다. 수분 및 열은 함께, 효소를 신속하게 탈안정화시킬 수 있고, 그의 유효성을 감소시키며, 보관 수명을 단축시켜 부정확한 투여를 유발할 수 있다. 상기 효소의 변성 또는 탈안정화는 활성 효소의 용량을 유효 치료에 필요한 양 미만으로 감소시킴으로써 그의 유효성을 감소시킬 수 있다. 다르게는, 활성 효소의 유효 수준을 보장하기 위해 용량을 증가시킴으로써 변성 또는 탈안정화를 상쇄시키기 위한 시도는 캡슐 또는 다른 투여 형태를 과투여 또는 과충전시키는 위험이 있을 수 있었다. 침투, 분해 등과 같은 불리한 조건으로부터 췌장/소화 효소를 보호하고 안정화시키기 위해, 상기 췌장/소화 효소 (코어)를 유화성 지질을 함유하는 연속 코팅 내에 코팅 또는 캡슐화시킬 수 있다. 또 다른 측면에서, 개선된 보관 수명을 갖는 새로운 코팅된 효소 제제가 본원에 제공된다.

[0455] 한 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 도 15에 나타낸 주요 프로테아제를 함유한다. 본원에 제공된 조성물은 대상체를 비롯한 인간 대상체에의 투여를 위해 안전하다.

[0456] 조성물은 입자, 스프링클, 분말, 정제, 미니-정제, 캡슐 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 대상체에게의 투여에 허용되는 임의의 형태일 수 있다.

[0457] 효소 제제의 제조업체는 리파제의 투여를 요구하는 대상체에서 리파제를 전달하기 위해 장용 코팅을 사용하였다. 돼지 효소는 프로테아제, 리파제 및 아밀라제의 혼합물로 전달되며, 인간 소모를 위한 이들 조성물이 리파제 전달을 위해 제조되었기 때문에, 히프로멜로스 프탈레이트, 디메티콘 1000 및 디부틸 프탈레이트와 같은 물질을 포함하는 이들 장용 코팅의 사용은 소화관 내 적절한 위치에서 프로테아제의 전달을 불가능하게 한다. 현재 시판 중인 다른 모든 효소 제제는 이 제제 내에 이들 장용 코팅 물질 및/또는 다른 첨가제 중 적어도 하나를 함유한다. 제조를 가능하게 하는 일부 첨가제, 예컨대 유동 특성을 개선시키는 첨가제는 효소 제제에 대한 대상체 반응성 또는 감수성을 더 위험하게 할 수 있다.

[0458] 효소의 전달과 관련하여 가끔 당업계에서 언급되는 프탈레이트의 사용은 췌장염을 위해 리파제를 전달하는데 사용되어 왔다. 프탈레이트는 암 및 자폐증을 비롯한 다수의 질환과 관련이 있다. 프탈레이트 유래의 장용 코팅의 사용은 이들 잠재적 부작용으로 인해 이 제제에서는 사용되지 않았다.

[0459] FDA는 프탈레이트의 사용과 관련하여 초안 지침을 발표하였고, 프탈레이트의 사용을 사용하는 모든 제약이 모든 제약 제제에서 프탈레이트의 사용을 제외하여 재-제제화되도록 요구하였다.

[0460] 한 실시양태에서, 기재된 조성물은 코팅된 소화 효소 제제 및/또는 복합체를 포함하고, 이는, 일부 실시양태에서, 캡슐화 췌장/소화 효소 제제이다. 다른 측면에서, 본 발명은 코팅된 췌장/소화 효소 제제를 포함하는 제약 조성물 및 효소 전달 시스템을 포함한다. 이들 코팅된 또는 캡슐화된 효소 제제는 췌장 또는 소화 효소 입자를 포함하는 코어, 및 유화성 지질을 포함하는 코팅을 함유한다.

[0461] 소화/췌장 효소 제제에서의 코팅은 분해 및 변성에 대한 장벽을 창출하고, 보다 정확한 수준의 활성 효소가 치료 대상체에게 도달하도록 한다. 본 발명의 지질 코팅은, 물리적 장벽 뿐만 아니라 가수분해를 방지 및/또는 감소시키는 장벽을 허용함으로써 수분, 열, 습도 및 빛에 대한 노출에 대한 유의한 장벽을 제공한다. 코팅된 효소 제제는 지질 코팅에 의해, 환경 내의 수분으로부터의 보호의 결과로서 가수분해를 덜 진행한다. 본 발명의 결과로서, 장기간 동안 저장 조건 (예: 수분, 열, 산소 등)을 용인하고, 이에 따라 저장 수명을 연장할 수 있는 췌장/소화 효소가 제공된다. 캡슐화 효소 제제의 코팅은 효소를 환경으로부터 보호하고, 코팅의 내마모성

의 손상 없이 용매 중 유화를 제공한다. 따라서, 본 발명은 추가로, 보다 안정한 효소 제제에 관한 것이다.

[0462] 따라서, 코팅된 효소 제제는 효소 투여량의 과충전을 감소시키고, 보다 정확한 용량의 효소를, 자폐증, ADD, ADHD, 및 췌장 또는 소화 효소로의 치료에 대해 감수성인 다른 신경계 또는 행동 상태 또는 질환을 갖는 대상체에게 전달하는 것을 증진시킨다.

[0463] 또한, 자폐증 및 다른 상태를 갖는 대상체 및 다른 대상체가 종종 식품, 첨가제, 착색제, 및 약물 제제에 사용된 다른 담체, 부형제 또는 물질에 대하여 다중 감수성을 나타내기 때문에, 대상체의 부작용 증상 또는 이환율을 잠재적으로 부가할 수 있는 알레르겐, 및 다른 담체, 부형제, 증량제, 착색제 등의 사용을 피하는 효소 전달 시스템을 만드는 것이 도전이다. 또한, 매우 어린 대상체에서, 용이성 및 관용성을 허용하는 효소 전달 시스템이 가장 중요하다. 이들 효소 제제를 위한 사쉐 전달 시스템은 이전에 달성된 바 없었다.

[0464] 본 발명의 또 다른 측면은 대상체 및 다른 치료된 대상체에서 알레르겐 및 다른 감수성 반응에 대한 잠재성을 감소시키는 증량제, 착색제, 염료, 유동 증진제 및 기타 첨가제 없이 제조된 효소 제제를 사용하는 것이다. 일부 실시양태에서, 소화 효소는 놀랍게도 단일 지질 부형제로 캡슐화되어, 특히 다른 특성 중, 효소 활성의 체류, 투여 용이성, 관용성 및 투여 안전성을 개선할 수 있음이 밝혀졌다. 이전에, 리파제를 함유하는 소화 효소 입자가 본질적으로 단지 수소화 대두 오일 만으로 이루어진 코팅으로 성공적으로 캡슐화될 수 있는 것으로 밝혀졌다.

[0465] 또한, 돼지 췌장/소화 효소는 절인/훈제 돼지고기와 유사한 상당한 냄새와 맛을 보유한다. 이 맛은 효소 대체물을 투여받은 일부 대상체, 및 특히 대상체에게 강하고도 역겨울 수 있다. 지질 코팅의 첨가는 효소 제제에 대한 유의한 맛 차폐를 제공하고, 이는 지질 코팅이 무취 및 무미이기 때문에 미각의 관용성을 허용한다. 색, 염료, 퍼퓸, 수용체, 또는 다른 물질의 사용을 포함하지 않는, 맛 차폐 방법의 사용은 불쾌하거나 바람직하지 못한 맛과 냄새를 갖는 의약의 투여에 바람직하다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 맛과 냄새가 개선된 코팅된 소화 효소 제제에 관한 것이다.

[0466] 일부 실시양태에서, 소화 효소 입자 코어 상의 코팅은 바람직하게는 연속 코팅이다. "연속"은 췌장/소화 효소가 균일하게 보호된다는 것을 의미한다. 연속 코팅은 췌장/소화 효소를 완전히 둘러싸고 있거나 캡슐화한다. 캡슐화는 수분, 온도, 및 저장 동안 직면하는 조건과 같은 조건으로부터 췌장/소화 효소의 보호를 제공한다.

[0467] 또한, 캡슐화는 췌장/소화 효소의 제어 방출을 또한 제공한다. 용매 중 코팅의 유화 특성은 위장계, 바람직하게 효소가 사용되는 GI 관의 영역에서 상기 효소의 제어 방출을 허용한다. 캡슐화 복합물의 코팅은 환경으로부터 효소를 보호하고, 코팅의 내마모성의 손상 없이 용매 중에서의 유화를 제공한다. 예를 들어, 프로테아제를 사용한 치료를 요구하는 상태의 경우에, 효소의 프로테아제 부분의 방출은 근위 소장에서 필수적이고, 이로써 30-90분의 용해 프로파일을 갖는 지질 캡슐화를 필요로 한다. 용해 프로파일은 또한 약 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 또는 90분일 수 있다. 용해 프로파일은 또한 더 장기 또는 더 단기 용해 프로파일을 포함하도록 이 방법에 의해 증진될 수 있다. 용해 프로파일은 당업자에게 공지된 방법 및 조건을 사용하여 수득될 수 있다. 예를 들어, 용해 프로파일은 pH 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10을 비롯한 다양한 pH에서 결정될 수 있다.

[0468] 생물활성 물질의 방출 속도는 또한 하기 기재된 바와 같은 첨가제의 첨가에 의해 제어될 수 있다. 제제가 용매에 노출되는 경우에, 용매는 코팅 내 진정가능한 지질과 상호작용하고, 생물활성 물질의 코팅 및 방출의 유화를 생성한다.

[0469] 본원에 사용된 "캡슐화"는 코팅이 췌장/소화 효소를 완전히 둘러싸고 있는 것을 의미한다. 캡슐화 입자 집단에서, 캡슐화 입자의 방출 프로파일이 유의하게 변경되지 않는 한, 캡슐화 효소 제제는 오염물질 또는 입자의 작은 부분을, 실질적으로 연속 코팅과 함께 포함할 수 있다. 코팅된 또는 캡슐화된 입자는 하나의 코팅에 둘러싸인 하나 이상의 소화 효소 입자를 함유하여 코팅된 또는 캡슐화된 소화 효소 제제 내에 하나의 코팅된 또는 캡슐화된 소화 효소를 형성할 수 있다.

[0470] 본원에 기재된 조성물은 중복된 증상학을 갖는 신경계 또는 행동 장애의 치료를 위해 사용될 수 있다. 자폐증 및 자폐증 스펙트럼 장애 ADD, ADHD 외에도, 다른 행동 또는 신경계 상태 또는 질환은 췌장 또는 소화 효소를 사용한 치료에 감수성이거나 또는 중복된 증상학을 갖는다. "췌장 또는 소화 효소를 사용한 치료에 감수성인"은 상기 질환 또는 상태의 하나 이상의 증상이 유효량의 췌장 또는 소화 효소의 투여에 의해 완화, 치료 또는 감소될 수 있다는 것을 의미한다.

[0471] 행동 또는 신경계 상태에서 나타나는 다중 동반이환 증상이 종종 존재한다. 예를 들어, 과잉행동은 자폐증에서

60% 동반이환된다. 다중 신경계 상태에서 종종 나타나는 다른 증상은 발작 장애를 포함한다. 이러한 발작은 자폐증을 갖는 대상체에서의 통상적으로 발생한다.

[0472] 본원에 기재된 조성물은, 예를 들어, 신경계 장애, 발작 (예를 들어, "대발작", 결신, 근간대성, 긴장성, 간대성 또는 무긴장성 발작)과 연관된 위장 문제 (예를 들어, 변비 및/또는 설사), 감각 문제 (예를 들어, 시각, 청각, 자극, 미각, 촉각 및/또는 후각), 언어 문제, 예컨대 표현 (예를 들어, 상동적 및 반복적) 및/또는 수용 언어, 사회화 문제 (예를 들어, 무기력증, 사회적 상호성, 비-언어적 의사소통 및/또는 교우 관계), 강박 장애 문제, 예컨대 강박사고 (예를 들어, 생각, 충동 및/또는 형상화) 및 강박행위 (예를 들어, 정신 및/또는 행동), 과민성, 유약 X, 과잉감각 문제, 과잉행동 문제, 또는 그의 조합의 치료에 사용될 수 있다.

[0473] 선택된 코팅된 효소 제제가 코팅된 소화 효소 제제에 이전에 사용되지 않는 지질을 사용하여 소화 효소 입자를 코팅함으로써 만들어질 수 있다는 것이 이전에 밝혀졌다. 유화성 지질 및 효소의 독특한 혼합물은 췌장 / 소화 효소의 특정 성분을 GI 관의 통과 동안 선택된 위치로 및/또는 선택된 시간에 전달될 수 있다. 일부 측면은 용해 프로파일에 기초하여 소화 효소를 인간에게 전달하는 방법이다.

[0474] 유화성 지질은 모든 지질, 지질 혼합물, 또는 유화제와 지질의 블렌드이고, 이는 용매에 노출된 경우에 유화되고 전형적 저장 온도에서 지질이 고체가 되도록 하는 융점을 갖는다. 유화성 지질은 식물 또는 동물 유래의 지질일 수 있다. 일부 실시양태에서, 유화성 지질은 하나 이상의 모노글리세리드, 디글리세리드 또는 트리글리세리드, 또는 다른 성분, 예컨대 예를 들어 수소화 식물성 오일 중에서 발견된 유화제로 본질적으로 이루어지거나 또는 이를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 지질은 비-극성 지질이다.

[0475] 본원에 사용된 바와 같이, 동물 및/또는 식물 "유래" 지질은 식물 또는 동물 공급원 및/또는 조직으로부터 유래하는 지방 및 오일을 포함할 수 있고/거나, 식물 또는 동물 공급원으로부터 유래하는 지방 및 오일의 구조를 기준으로 하여 합성적으로 제조될 수 있다. 지질 물질은 공지된 화학적 또는 기계적 방법에 의해 정련, 추출 또는 정제될 수 있다. 지질에 존재하는 특정 지방산 (필수 지방산으로 명명됨)이 포유동물 식이에 존재해야만 한다. 지질은, 일부 실시양태에서, 유형 I USP-국립 처방집 식물성 오일을 포함할 수 있다.

[0476] 본 발명에 사용된 소화 효소는 췌장에 의해 생산된 유형의 소화 효소, 예컨대 비제한적으로 췌장 공급원 또는 다른 공급원으로부터의 소화 효소의 임의의 조합물일 수 있다. 효소는 돼지 기원의 췌장 효소에 제한되지는 않지만, 다른 동물 또는 식물 기원의 것, 뿐만 아니라 합성적으로 유래된 것일 수 있다. 소화 효소는 돼지-유래 소화 효소와 같이 포유동물 공급원으로부터 유래될 수 있다. 이 효소는 하나 이상의 효소를 포함할 수 있고, 식물 유래되거나, 합성적으로 유래되거나, 미생물, 효모 또는 포유동물 세포에서 재조합적으로 생산될 수 있고, 하나 이상의 공급원으로부터의 효소의 혼합물을 포함할 수 있다. 소화 효소는, 예를 들어 함께 혼합된, 하나 이상의 공급원으로부터의 하나 이상의 효소를 포함할 수 있다. 이는, 예를 들어 단일 소화 효소를 췌장 공급원으로부터 유래된 소화 효소에 부가하여, 선택된 질환 또는 상태에 대해 보다 유효한 치료를 제공하는 적절한 수준의 특이적 효소를 제공하는 것을 포함한다. 소화 효소의 한 공급원은, 예를 들어 사이언티픽 프로테인 래보러토리즈(Scientific Protein Laboratories)로부터 수득될 수 있다. 소화 효소는, 예를 들어 췌장 추출물 복합 조성물일 수 있다. 한 실시양태에서, 소화 효소는 25 USP 유닛/mg 프로테아제, 2 USP 유닛/mg 리파제, 및 25 USP 유닛/mg 아밀라제를 포함하거나 이들로 본질적으로 이루어질 것이다. 용어 소화 효소는 췌장에 의해 생산된 유형의 하나 이상의 효소 유형을 지칭할 수 있다.

[0477] 본 발명에서 코어로서 사용된 소화 효소 입자는 입자의 약 90%가 약 #40 내지 #140 USSS 메쉬 크기, 또는 약 105 내지 425 μm인 소화 효소 입자, 또는 입자의 적어도 약 75%가 약 #40 내지 #80 메쉬, 또는 약 180 내지 425 μm 크기인 소화 효소 입자를 포함한다. #40 내지 #140 메쉬 크기의 입자는 #40 메쉬는 통과하지만, #140 메쉬는 통과하지 못한다. 본 발명의 한 실시양태에서, 코팅된 또는 캡슐화된 소화 효소 입자는 #100 메쉬 (150 μm)를 통해 체질될 수 있는 입자를 약 35, 30, 25, 20, 15 또는 10% 미만 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 용어 "비-에어로졸성"은 입자의 약 20% 미만 또는 약 15% 미만이 #100 메쉬 (150 μm)를 통해 체질될 수 있는, 코팅된 또는 캡슐화된 효소 제제를 지칭한다. 캡슐화 소화 효소 제제는 소화 효소 입자가 2종 이상의 효소를 함유하는 캡슐화 소화 효소 복합물일 수 있다.

[0478] 코어 내에 존재하는 췌장 효소의 최소량은 코팅된 효소 제제의 중량을 기준으로 적어도 약 5% 활성 효소이지만, 다른 실시양태에서 적어도 약 30 중량% 또는 적어도 약 50 중량%일 수 있다. 복합물에 존재하는 췌장/소화 효소의 최대량은 코팅된 효소 제제의 최대 약 95 중량%이고, 다른 실시양태에서 최대 약 90 중량%, 85 중량%, 80 중량%, 75 중량% 또는 70 중량%이다. 다른 실시양태에서, 복합물에 존재하는 췌장 효소의 양은 약 10 중량%, 15 중량%, 20 중량%, 25 중량%, 35 중량%, 40 중량%, 45 중량%, 55 중량%, 60 중량%, 65 중량%, 70 중량%,

72.5 중량%, 75 중량%, 77.5 중량%, 80 중량%, 82.5 중량%, 87.5 중량% 또는 92.5 중량% 또는 그 사이의 어느 값이다.

[0479] "적어도 약" 또는 "최대 약" 백분율 (%)의 효소는 동일하거나 또는 그에 대략적인 효소의 그 %를 포함할 수 있다. 용어 "약"은 주어진 측정치와 동일하거나 또는 여기에서의 실험 오차를 고려한 범위를 포함한다. 입자 크기와 관련하여 사용된 바와 같이, 용어 "약"은 플러스 또는 마이너스 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1% 또는 그 사이의 어느 값을 지칭할 수 있다. 체질될 수 있는 입자 %와 관련하여 사용된 바와 같이, 용어 "약"은 플러스 또는 마이너스 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1% 또는 그 사이의 어느 값을 지칭할 수 있다.

[0480] 캡슐화 소화 효소 제제 또는 복합물을 함유하는 조성물은 스프링클, 분말, 캡슐, 정제, 펠릿, 캐플릿 또는 다른 형태로서 전달할 수 있다. 단일 용량 사쉐-수용된 스프링클 제제를 추가로 포함하는 효소 전달 시스템에 캡슐화 효소 제제를 패키징하는 것은 전달을 용이하게 하고, 특정 양의 효소가 각 투여시 전달되도록 함으로써 효소의 용량을 정확하게 한다. 효소 제제를 파손 및 변성시키기 위해 공기, 수분 및 열을 고려한 다중-단위 투여 형태에 수용된 다른 스프링클 제제에 비해 증진, 특이적 안정성 파라미터 내에 효소 활성을 유지하는 효소 제제의 특이적 단위 용량을 허용한다. 바람직한 실시양태에서, 분말 또는 사쉐는 삼층 호일 파우치 또는 유사한 장벽 내에 수용되어, 수분이 들어가지 않게 하고 불리한 환경적 인자로부터 효소 제제를 보호한다. 본 발명은 추가로 지질 캡슐화로 인한 가수분해에서의 감소 때문에 안정성에서의 개선에 관한 것이다.

[0481] 추가로, 지질 캡슐화 방법론은 폐 또는 코를 통해 흡입된 경우에 소아에게 부식성일 수 있는 효소 제제의 에어로졸화를 감소시킨다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 효소의 에어로졸화 양을 감소시킴으로써, 개선된 투여 안전성을 갖는 소화 효소의 전달을 포함한다. 지질 캡슐화는 효소 제제의 대상체 및 투여자에서 부식 화상, 흡인, 및/또는 흡인성 폐렴에 대한 에어로졸화 및 잠재력을 감소시킴으로써, 이미 기능 손상된 대상체에서 질병에 대한 잠재력을 감소시키고, 보다 안전한 투여를 유발한다.

[0482] 본원에 사용된 용어 "비-에어로졸성"은, 실질적으로 모든 입자가 비코팅된 효소 입자에 비해 코팅된 효소 제제의 주입시 에어로졸화를 제거 또는 감소시키기에 충분히 큰 코팅된 또는 캡슐화된 효소 제제를 지칭하는데 사용될 것이다. 예를 들어, 용어 "비-에어로졸성"은 입자의 적어도 약 90%가 약 #40 내지 #140 메쉬 크기 또는 약 106 내지 425 μm이거나, 또는 입자의 적어도 약 75%가 약 #40 내지 #80 메쉬 또는 약 180 내지 425 μm인, 코팅된 또는 캡슐화된 효소 제제를 지칭할 수 있다. 용어 "비-에어로졸성"은 또한, 입자의 약 35, 30, 25, 20, 15 또는 10% 미만이 #100 메쉬 (150 μm)를 통해 체질될 수 있는 경우에, 코팅된 또는 캡슐화된 효소 제제를 지칭할 수 있다. 일부 실시양태에서, 용어 "비-에어로졸성"은 입자의 약 20% 미만 또는 약 15% 미만이 #100 메쉬 (150 μm) 내로 체질될 수 있는 경우에, 코팅된 또는 캡슐화된 효소 제제를 지칭한다.

[0483] 본원에 기재되고 지칭된 바와 같이, 적합한 췌장/소화 효소 및 적합한 코팅은 본 발명의 조성물 및 방법에 사용될 수 있다. 효소 또는 코팅의 유형 또는 양의 선택을 비롯한 적합한 효소의 선택 및 적합한 지질 코팅의 선택은 대상체의 특이적 효소 필요성, 및 치료할 선택된 질환에 의해 유도된다. 본 발명의 한 측면인 캡슐화 효소 제제는 이전에 기재된 바가 없었다.

[0484] 일부 실시양태는 인간 위장관에서의 전이 시간을 기준으로 하여 ADD, ADHD, 자폐증, 및 소화/췌장 효소를 사용한 치료에 감수성인 다른 신경계 및 행동 장애를 갖는 대상체에서의 전달을 위해 선택된 효소 및 지질의 특정한 블렌드에 관한 것이다. 이는 추가로 소화 효소의 다양한 성분에 대해 치료할 대상체의 필요에 기초할 수 있다. 추가로, 요구된 전달 시간 및 용해 프로파일에 특별히 기초하는 인간에 대한 소화 효소의 전달의 개선과 관련된 실시양태가 본원에 제공된다.

[0485] 특정의 감수성 생물학적 물질을 코팅하는 일반적 방법이, 예를 들어 미국 특허 번호 6,251,478 (본원에 참고로 포함됨)에 기재되어 있지만, 본 발명의 캡슐화 생물활성 물질은 다중 프로테아제, 리파제 및 아밀라제를 포함하거나 이들로 이루어진 소화 효소를 함유하는 코어, 및 유화성 지질을 포함하거나 이로 본질적으로 이루어진 코팅을 포함하는 효소 제제이다.

[0486] 첨가제는 유화성 지질과 블렌딩될 수 있다. 지질(들) 및 첨가제의 선택은 생물활성 물질의 방출 속도를 제어할 것이다. 소화 및 또는 췌장 효소의 경우에, 지질 코팅은 치료를 최적화하는 방출을 위해 선택된 소화관의 부위에 생물활성 물질이 방출되도록 독특하게 선택되어야만 한다.

[0487] 본 발명은 추가로, 대상체 및 성인에게 전달 용이성을 위해 사쉐 또는 파우치 제제 내에서 코팅된 및/또는 캡슐화 효소 제제를 투여하는 것에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 구체적으로, 사쉐 또는 파우치 내에 수용된, 코팅된 효소 입자 제제의 투여에 관한 것이다. 이는 식품 또는 음료수 중에서의 투여, 구강 내로의

직접 투여, 또는 NG-튜브, G-튜브 또는 다른 GI 입구 또는 전달을 통한 GI 계 내로의 직접 투여를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 투여를 용이하게 한다.

[0488] 일부 실시양태에서, 각 용량은 약 100 내지 1500 mg의 코팅된 또는 캡슐화된 효소 제제를 함유하고, 각 용량은 약 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 또는 1500 mg의 코팅된 또는 캡슐화된 효소 제제를 함유할 수 있다. "약"은 언급된 제제의 80 내지 125%를 포함할 수 있다. 각 용량은 또한 언급된 중량의 플러스 또는 마이너스 10%일 수 있다. 한 실시양태에서, 각 용량은 약 156 USP 유닛/mg ± 10% 이상의 프로테아제 활성을 가질 것이다. 프로테아제 활성은 또한 약 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195 또는 200 USP 유닛/mg 이상일 수 있다.

[0489] 다른 실시양태에서, 치료 유효량의 코팅된 소화 효소 제제를 포함하는 적어도 2가지 용량의 조성물은 본원에 기재된 방법으로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 약 80%의 효소는 pH 6.0에서 수행된 용해 시험에서 약 30분까지 방출된다. 다른 실시양태에서, 약 80%의 효소는 코팅된 소화 효소 제제가 소장에 도달한 후 약 30분까지 방출된다.

[0490] 인간에게의 효소의 전달은 소화 효소를 인간에게 전달하기 위한 제제에서 현재 사용되는 부형제, 증량제 및 용매의 사용을 감소시킴으로써 개선될 수 있다. 예를 들어, 캡슐화 소화 효소 제제는 알레르기 반응의 기회를 감소시킴으로써 투여 안전성을 증가시키는 단 하나의 부형제 만을 함유할 수 있다. 한 실시양태에서, 부형제는 수소화 대두 오일이다.

[0491] 일부 실시양태에서, 지질 캡슐화 방법은 유동을 용이하게 하거나 또는 안정성을 개선시키기 위해 용매, 증량제 및 부형제로 처리해야 하는 효소 제제를 요구하지 않기 때문에, 본 발명의 한 측면은 투여될 GRAS 물질 (일반적으로 안전한 것으로 간주됨)의 "클린" 제제를 포함한다. 본 발명의 방법에 의해 허용되는, 용매, 증량제, 부형제 및 기타 첨가제의 사용 감소는 효소 대체물을 투여받은 대상체의 잠재적 알레르겐의 노출을 감소시키고, 이에 따라 치료에 대한 알레르기 반응을 달리 발생시킬 수 있는 대상체의 치료에서 그의 잠재적 사용을 추가로 증진시키는 저알레르기성 효소 제제를 생성한다. 따라서, 본 발명의 코팅된 효소 제제의 투여는 잠재적으로 독성인 물질에 대한 노출을 감소시킬 수 있고, 또한 알레르기 형성 가능성을 감소시킬 것이다. 따라서, 일부 실시양태에서, 캡슐화 소화 효소 제제는 저알레르기성이다.

[0492] 소화 효소는 안전하게 투여될 수 있다. 지질 코팅은 효소 제제에 중량을 부가하여, 에어로졸화 가능성을 감소시킨다. 기존의 비코팅된 효소는 에어로졸화되는 것으로 밝혀졌고, 따라서 섭취되어 비강 또는 폐에 흡입 및 접촉되어 이러한 효소 제제를 투여받은 개체 및 이를 투여하는 개체의 점막에 손상을 야기할 수 있다.

[0493] 사쉐 제제는 대상체에 전달하기 위해 개선될 수 있다. 식품 또는 음료수 내에서의 투여, 또는 구강 내로의 직접 투여, 또는 NG-튜브, G-튜브 또는 다른 GI 입구를 통한 GI 계 내로의 직접 투여를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 특정한 유형의 투여를 허용하는 사쉐 내에 수용된, 코팅된 소화 효소 제제의 투여 도구가 본원에 제공된다. 1일 동안 단위 투여량 또는 다중 용량을 나타내는 사쉐는 단일 단위 용량을 나타낸다. 삼층 호일의 사쉐는 효소/지질 분말이 안정적으로 유지되도록 하고, 투여 용이성을 허용한다.

[0494] 또 다른 실시양태에서, 캡슐화 효소 제제로부터의 췌장/소화 효소의 방출 속도는 용매에 대한 노출시 제어될 수 있다. 일부 측면에서, 상기 방법은 유화성 지질을 일정량의 하나 이상의 첨가제와 블렌딩하여 지질 블렌드를 수득하는 단계; 및 소화 효소 입자를 이러한 블렌드로 코팅하여, 효소를 함유하는 코어 및 지질을 함유하는 코팅을 포함하는 입자를 함유하는 캡슐화 소화 효소 제제를 형성하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 유화성 지질은, 이러한 유화성 지질 및 첨가제가 동일하지 않는 블렌드, 및 용매에 대한 노출시 캡슐화 복합물로부터의 효소의 방출 속도가 첨가제 양이 증가함에 따라 감소되는 블렌드이다. 대안에서, 용매에 노출시 캡슐화 복합물로부터의 효소의 방출 속도는 첨가제 양이 감소함에 따라 증가한다.

[0495] 지질 코팅은 놀랍게도, 위에 존재하는 HCl (염산)에 의해 감소되거나 파괴되는 것으로 나타나지 않고, 따라서 효소 제제가 GI 관 내의 그의 표적 영역에 도달할 때까지 투여 후 분해로부터 효소를 보호한다. 추가로, 지질 코트는 물에 의한 공격에 효소의 노출을 감소시키고, 따라서 가수분해를 감소시키고, 추가로 소화 효소를 분해로부터 보호한다. 한 실시양태에서, 단지 지질만을 함유하는 부형제는 리파제를 함유하는 소화 효소 입자를 코팅하거나 캡슐화하는데 사용될 수 있다.

[0496] 특정한 질환 표적의 치료를 위한 소화 효소의 사용은 다양한 방출 특성을 갖는 캡슐화 소화 효소 복합물을 제조함으로써 가능해질 수 있다. 다양한 신경계 및 행동 질환이 인간의 위장계에 다양한 방식으로 충격을 줄 수 있

기 때문에, 특정한 효소 제제의 사용 및 뒤따른 캡슐화는 효소 제제가 전달되는 장소 및 시간의 지속기간에 관해 차이를 만들 수 있다.

[0497] 리파제의 전달이 유효 치료에 요구되는 대상체에게의 투여의 경우에, 장-코팅된 소화 효소의 용해 프로파일은 효소 방출의 전달에서의 보다 긴 지체, 뿐만 아니라 고 리파제 제제의 전달을 선호할 필요가 있다.

[0498] 한 실시양태에서, 유효 치료를 위해 프로테아제 효소의 전달을 필요로 하는 자폐증을 갖는 대상체의 치료에서, 지질 캡슐화를 변형시켜, 근위 소장에서 보다 초기의 전이 시간 윈도우 동안 프로테아제를 전달하여 단백질 소화를 최적화할 수 있다. 또 다른 예에서, 신경계 상태의 자율신경장애 성질로 인한 느린 GI 전이 시간을 갖는 대상체에 대하여, 여전히 또 다른 방출 프로파일은 유효 치료를 위해 효소를 전달할 필요가 있다. 지질 및/또는 첨가제 선택은 투여 후 보다 늦은 시간에 효소 방출을 수득하도록 만들어질 것이다.

[0499] 소화계를 통과하는 소화 효소를 위한 전이 시간은 지질을 적층시킴으로써 제어될 수 있거나, 또는 특이적 지질 유형과의 캡슐화를 통해 제어될 수 있다. 특정 측면에서, 인간의 위장계에서 전이 시간을 기초로 하여, 췌장/소화 효소를 사용한 치료에 감수성인 대상체에서 전달하기 위한 효소 및 지질의 선택된 블렌드를 함유하는 조성물의 용도가 본원에 제공된다.

[0500] 개선된 유동 성질은 코팅된 소화 효소 제제를, 예를 들어 파우치 또는 사쉐 내로 포장하는 것을 용이하게 할 수 있다.

[0501] 한 측면에서, 지질 캡슐화는 특정한 질환 또는 상태의 치료에 사용하기 위해 표적화된 인간 위장 (GI) 관 내에 특이한 전달 시간 동안 코팅된 소화 효소 제제를 만드는데 사용될 수 있다. 이 질환 또는 상태는 GI 관의 적절한 영역에 소화 효소의 투여에 의해 치료될 수 있는 소화 결핍에 의해 유발되거나 또는 이를 특징으로 할 수 있다. 신경계 또는 행동 질환 또는 상태는 하나 이상의 증상이 유효량의 췌장 및/또는 소화 효소 제제를 투여함으로써 치료될 수 있는 경우에, 소화계와 전통적으로 연관되지 않은 것이다.

[0502] 따라서, 특이적 질환의 치료에 사용하기 위해 표적화된 특이적 효소의 지질 캡슐화가 본원에 제공되고, 캡슐화 방법은 캡슐화 소화 효소 복합물의 제조를 위한 본원에 기재된 방법에서 사용된 지질의 양 및 유형을 포함한다. 본 실시양태는 또한, 췌장 및/또는 소화 효소의 지질 코팅 및/또는 캡슐화에 의한 효소 제제의 제조 방법에 관한 것이다. 이 방법은 유화성 지질을 제공하는 단계, 및 췌장/소화 효소 입자를 지질로 코팅하는 단계 (여기서, 췌장/소화 효소는 코팅된 효소 제제의 5-90 중량%를 차지함)를 포함한다. 일부 측면에서, 비코팅된 췌장/소화 효소 입자는 약 105-425 μm의 크기 범위를 갖는다.

[0503] 한 실시양태에서, a) 캡슐화에 적합한 크기의 입자를 수득하기 위해 비코팅된 소화 효소 입자를 스크리닝하는 단계; 및 b) 스크리닝된 소화 효소 입자를 유화성 지질로 코팅하여, 췌장/소화 효소를 함유하는 코어, 및 유화성 지질을 함유하는 코팅을 함유하는 코팅된 또는 캡슐화된 소화 효소를 형성하는 단계를 포함하는, 캡슐화 소화 효소 제제를 제조하는 방법이 본원에 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, 캡슐화 소화 효소 제제는 증진된 유동 특성을 갖는 제어 방출 소화 효소 제제이다.

[0504] 입자의 스크리닝은 소화 효소의 활성, 외관 또는 입자 크기를 개선하기 위한 품질 관리 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, 입자를 분석하여 효소 활성 함량을 결정할 수 있고/있거나 크로마토그래피, 현미경 검사 또는 다른 분석 방법을 사용하여 가시화할 수 있다. 또한, 너무 미세하거나 너무 큰 입자를 제거함으로써 캡슐화에 적합한 크기의 입자를 수득하기 위해 입자를 스크리닝할 수도 있다. 예를 들어, 입자를 체질하여 캡슐화에 적합한 크기 또는 보다 균일한 크기 범위의 입자를 수득할 수 있다. 추가 예로서, 입자를 USSS #40 메쉬 및 USSS #140 메쉬를 통해 체질될 수 있다. #40 메쉬를 통과하지만, #140 메쉬에 의해 유지된 입자는 코팅 또는 캡슐화에 대해 적절한 범위이다. 입자는 또한 USSS #140, #120, #100, #80, #70, #60, #50, #45 또는 #40 메쉬 또는 그의 임의의 조합을 통해 체질함으로써 스크리닝될 수 있다.

[0505] API 공급업체에 의해 공급된 효소 제제는 불균등한 모서리 및 더 많은 군집 및 일부 결정질 염 입자를 함유하는, 불규칙적 외형 및 다중-크기 입자로서 제공될 수 있다 (데이터는 제시되지 않음). 불균등한 입자 크기 및 외형은 유동 특성을 감소시키고, 포장을 방해한다. 또한, 비코팅된 효소를 대상체의 구강 내로 주입하는 것이 곤란할 수도 있고, 잠재적으로 너무 많거나 너무 적은 효소가 전달될 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 소화 효소 입자를 가공하는 것은 사쉐 포장 및 식품 또는 음료수에의 주입에 적합한 비-분진성 자유-유동성 미립 제제를 수득한다. 또한, 전반적으로 논의된 바와 같이, 에어로졸화를 방지하고, 따라서 안전성을 증가시키며, 제약의 제조를 증진시키는 유동 특성을 증가시키는 지질 캡슐화를 사용하는 것이 본원에 기재된 한 실시양태이다.

[0506] 예시적인 원 효소 제제 중 입자의 크기 분포는 결정될 수 있다 (데이터는 제시되지 않음). 큰 입자 (>40 메쉬) 및 매우 작은 입자 (<140 메쉬)는 일반적으로, 적절한 캡슐화에 적합하지 않고, 스크리닝에 의해 제거될 수 있다. 캡슐화 췌장 효소 제제의 유동 특성을 증가시키기 위해, 소화 효소 입자를 체질하여, 예를 들어 크기 40-140 메쉬 또는 약 105 내지 425 마이크로미터의 입자 만을 포함시킴으로써, 미세 입자 및 너무 큰 입자를 제거할 수 있다. 일부 실시양태에서, 80 중량%의 소화 효소를 함유하는 코팅된 소화 효소 제제는 체질된 췌장 효소 입자를, 20 lb의 효소 입자 및 5 lb의 수소화 식물성 오일을 사용하여 수소화 식물성 오일로 코팅시킴으로써 만든다.

[0507] 일부 실시양태에서, 지질 또는 지질 블렌드의 온도는, 가열되지 않은 소화 효소를 적용하기 전에 100°F 내지 120°F에서 유지된다.

[0508] 일부 실시양태에서, 지질은 제제 내에 캡슐화 복합물 최소량 약 5 중량%, 바람직하게 약 30 중량%, 보다 바람직하게 약 50 중량%의 양으로 존재해야 한다. 캡슐화 복합물에 존재하는 췌장/소화 효소의 최대 양은 이러한 캡슐화 복합물의 약 95 중량%, 바람직하게 약 90 중량%, 보다 바람직하게 약 85 중량%이다. 유화성 지질은 에멀젼을 창출 또는 유화시키지만, 전형적인 저장 온도, 예를 들어 23℃에서는 유화성 지질이 고체가 되도록 하는 융점을 갖는 모든 지질 또는 지질-유래 물질일 수 있다.

[0509] 본원에 사용된 바와 같은 "유화성 지질"은 하나 이상의 친수성 기 및 하나 이상의 소수성 기를 함유하고, 친수성 및 소수성 계면을 형성할 수 있는 구조를 갖는 지질을 의미한다. 상기 언급된, 유화성 지질의 화학적 및/또는 물리적 특성은 유화를 허용해준다. 계면의 예는, 예를 들어 미셀 및 이중층을 포함한다. 친수성 기는 극성기일 수 있고, 전하를 띠거나 전하를 띠지 않을 수 있다.

[0510] 유화성 지질은 수소화 유형 I 식물성 오일을 비롯하여, 동물 또는 식물성 기원, 예컨대 예를 들어 팜핵 오일, 대두 오일, 목화씨 오일, 카놀라 오일 및 가금류 지방으로부터 유래될 수 있다. 일부 실시양태에서, 지질은 수소화된다. 지질은 또한, 포화 또는 부분 포화될 수 있다. 유화성 지질의 예는 모노글리세리드, 디글리세리드, 지방산, 지방산의 에스테르, 인지질, 그의 염, 및 그의 조합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0511] 유화성 지질은 바람직하게는 식품 척도의 유화성 지질이다. 식품 척도의 유화성 지질의 일부 예는 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 트리스테아레이트, 칼슘 스테아로일 락틸레이트 및 칼슘 스테아로일 락틸레이트를 포함한다. 유화성 지질인 식품 척도의 지방산 에스테르의 예는 모노- 및 디글리세리드의 아세트산 에스테르, 모노- 및 디글리세리드의 시트르산 에스테르, 모노- 및 디글리세리드의 락트산 에스테르, 지방산의 폴리글리세롤 에스테르, 지방산의 프로필렌 글리콜 에스테르, 및 모노- 및 디글리세리드의 디아세틸 타르타르산 에스테르가 포함된다. 지질은, 예를 들어 수소화 대두 오일을 포함할 수 있다.

[0512] 임의의 유화성 지질은 본원에 개시된 방법 및 생성물에 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 사용된 유화성 지질은 비-응집성의 비-에어로졸화 효소 제제 입자를 생성할 것이다.

[0513] 다른 실시양태에서, 상기 방법은 a) 유화성 지질을 하나 이상의 첨가제와 블렌딩하여 블렌드를 수득하는 단계; 및 b) 스크리닝된 소화 효소를 상기 블렌드로 코팅하여, 소화 효소를 함유하는 코어 및 유화성 지질의 블렌드를 함유하는 코팅을 함유하는 캡슐화 소화 효소를 형성하는 단계를 포함하는, 증진된 유동 특성을 갖는 캡슐화 제어 방출 소화 효소 제제의 제조에 관한 것이다.

[0514] 상기 효소의 지질로의 코팅은 효소가 크기 및 외형 면에서 보다 균일하도록 하지만, 미가공 효소와 연관된 뾰족한 모서리를 감소시키고, 투여의 용이성 및 제조의 용이성을 허용하며, 이는 커버된 효소와 연관된 유동 특성이, 제조용 기구가 사쉐/파우치를 상기 효소로 용이하게 충전할 수 있게 하고 사쉐의 과도 충전 또는 저 충전을 감소시킬 것이기 때문이다. 단위 용량 포장은 소아가 다중 용량 캔/박스/또는 다른 용기를 개봉할 수 있는 능력을 감소시킨다. 삼층 호일 파우치 또한 사쉐는 대상체가 해당 사쉐/파우치를 개봉할 수 있는 능력과, 효소를 과도하게 활용할 수 있는 능력을 추가로 감소시킨다.

[0515] 또 다른 실시양태에서, 소화 효소를 코팅하기 위한 지질 블렌드를 사용함으로써 캡슐화 제제로부터의 소화 효소의 방출 속도를 제어하는 방법이 본원에 제공된다. 이러한 방법은 유화성 지질을 하나 이상의 첨가제와 블렌딩하여 블렌드를 수득하는 단계; 및 소화 효소를 상기 블렌드로 코팅하여, 소화 효소를 함유하는 코어 및 유화성 지질의 블렌드를 함유하는 코팅을 함유하는 캡슐화 소화 효소를 형성하는 단계를 포함한다. 용매에 대한 노출시 캡슐화 제제로부터의 효소의 방출 속도는 첨가제의 양이 증가함에 따라 감소된다. 대안에서, 용매에 대한 노출시 캡슐화 복합물로부터의 효소의 방출 속도는 첨가제의 양이 감소함에 따라 증가된다. 따라서, 코팅의 성질은 캡슐화물로부터의 효소의 제어 방출을 허용한다.

[0516] 비-유화성 지질은 상기 언급된 바와 같은 유화와 관계된 화학적 및/또는 물리적 특성을 보유하고 있지 않고, 이는 임의의 지질, 지질 유래 물질, 왁스, 유기 에스테르, 또는 그의 조합을 포함한다. 비-유화성 지질은 일반적으로 스스로 유화되지는 않는다. 비-유화성 지질은 코팅 및 구성성분 지질의 특성이 유화를 허용하는 한 첨가제로서 사용할 수 있다. 비-유화성 지질, 예컨대 예를 들어 트리글리세리드는 본 발명에 개시된 유화성 지질과 블렌딩될 수 있다. 비-유화성 지질은 동물, 식물, 미네랄, 또는 합성 기원으로부터 유래될 수 있다. 비-유화성 지질은 바람직하게는 수소화되고, 포화 또는 부분 포화될 수 있으며, 이에는 트리글리세리드가 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 바람직한 실시양태에서, 상기 코팅은 췌장/소화 효소에 적용되는 모노글리세리드와 트리글리세리드의 블렌드를 함유한다.

[0517] 하나 이상의 첨가제의 본원에 개시된 유화성 지질과의 포접은 코팅의 유화 및 효소의 방출을 제어하는데 사용된다. 예를 들어, 첨가제인 트리글리세리드를 모노글리세리드 (예를 들어, 유화성 지질)와 블렌딩되어 코팅의 유화를 제어할 수 있고, 이로써 복합물로부터의 효소의 방출 속도를 제어 (예를 들어, 감소)할 수 있다. 추가 예로서, 하나 이상의 첨가제, 예컨대 디글리세리드 및 트리글리세리드는 유화성 지질과 블렌딩하여 효소의 방출 속도를 제어할 수 있다. 수소화 식물성 오일은 대두 레시틴 또는 다른 성분과 같은 유화제를 함유할 수 있다.

[0518] 소화 효소에 대한 적합한 지질 코팅을 선택하는 경우에 기계적 강도, 융점 및 소수성을 비롯한 특성이 고려될 수 있다. 보다 낮은 융점을 갖거나 보다 극성의 친수성 특성을 갖는 지질은 일반적으로 캡슐화에 덜 적합하며, 이는 이러한 지질로 인해 가속화 저장 안정성 조건 하에 케이크화될 수 있는 생성물을 생성하기 때문이다. 예를 들어, 수소화 대두 오일, 수소화된 피마자 왁스 및 카르나우바 왁스를 사용하여 제조된 효소 제제는 모두 우수한 주입 특성 및 비케이크화 특성을 입증하였다.

[0519] 왁스는 파라핀 왁스; 석유 왁스; 미네랄 왁스, 예컨대 오조케라이트, 세레신 또는 몬탄 왁스; 식물성 왁스, 예컨대 예를 들어 카르누바 왁스, 베이베리 왁스 또는 아마 왁스; 동물성 왁스, 예컨대, 예를 들어, 경랍; 또는 곤충 왁스, 예컨대 밀랍일 수 있다.

[0520] 추가로, 왁스 물질은 12 내지 31개 탄소 원자를 갖는 지방산 및 12 내지 31개의 탄소 원자를 갖는 지방 알콜의 에스테르, 24 내지 62개의 탄소 원자 함량을 갖는 에스테르, 또는 그의 혼합물일 수 있다. 그의 예는 미리실 팔미테이트, 세틸 팔미테이트, 미리실 세로테이트, 세틸 미리스테이트, 세릴 팔미테이트, 세릴 세르테이트, 미리실 멜리세이트, 스테아릴 팔미테이트, 스테아릴 미리스테이트, 및 라우릴 라우레이트를 포함한다.

[0521] 추가 실시양태에서, 용매에 노출시 캡슐화 복합물로부터의 췌장/소화 효소의 방출 속도를 제어하는 방법이 본원에 개시되어 있다. 이 방법은 효소를 일정량의 유화성 지질로 코팅하여 캡슐화 췌장 효소 물질 복합물을 형성하는 단계를 포함하며, 여기서 캡슐화 복합물로부터의 효소의 방출 속도는 이러한 캡슐화 복합물의 총 중량을 기준으로 하여 유화성 지질의 양이 증가함에 따라 감소된다. 대안에서, 캡슐화 복합물로부터의 췌장 효소의 방출 속도는 이러한 캡슐화 복합물의 총 중량을 기준으로 하여 유화성 지질의 양이 감소함에 따라 증가된다. 이 실시양태에 유용한 유화성 지질은 본질적으로 하나 이상의 모노글리세리드로 이루어질 수 있다.

[0522] 지질이 유화되는 용매는 수성 용매일 수 있다. 수성 용매는 유화성 지질에 존재하는 친수성 기와 상호 작용하고, 코팅의 연속성을 붕괴시켜, 코팅 내의 수성 용매와 지질 사이의의 에멀젼을 생성하므로, 복합물로부터 생물활성 물질을 방출한다.

[0523] 특정 목적을 달성하기 위해 신경계 상태 또는 장애의 치료를 위한 캡슐화 췌장 또는 소화 효소 코어를 사용하는 방법이 하기 제공된다. 시간-방출 의약의 특징을 갖고 안정성을 위해 지질 캡슐화를 사용하는, 인간 소모를 위한 의약의 지질 캡슐화 방법이 본원에 제공된다. GI 관에 따른 시간-특이적 및/또는 부위-특이적 표적화 방출에 적합한, 유화성 지질의 코팅 및 소화 효소을 포함하는 캡슐화 효소 제제의 제조 방법이 하기에 기재되어 있다.

[0524] 본 실시양태의 측면 및 실시양태는 유화성 지질의 코팅 및 소화 효소를 포함하는 특정 제약 투여 제제가 GI 관의 다양한 부분을 따라 신규 강화된 활성 및 예상치 못한 바람직한 방출 및 용해 프로파일 및 흡수 동역학적 파라미터를 가질 수 있다는 놀랍고도 예상치 못한 발견으로부터 비롯된다. 이들 특성은 GI 관을 따라 부위 특이적 표적화 방출을 위한 특이적 생물활성 효소를 제제화는데 유용하다.

[0525] 일부 경우에서, 대상체가 유효량의 소화 효소를 사용한 치료를 필요로 하는지에 대한 결정은 대상체가 효소 결핍을 갖는다는 결정을 기준으로 할 수 있다. 다른 경우에서, 대상체가 유효량의 소화 효소를 사용한 치료를 필요로 하는지에 대한 결정은 대상체가 GI 관에서 측정된 바와 같이, 분변 키모트립신의 척도로서 직접적으로 또는 GI 관의 말단에서 비정상적 키모트립신 수준을 갖는다는 결정을 기준으로 할 수 있다. 아직 다른 경우에서,

대상체가 유효량의 소화 효소를 사용한 치료를 필요로 하는지에 대한 결정은 대상체가 비정상적 대변 pH 수준을 갖는다는 결정을 기준으로 할 수 있다. 아직 다른 경우에서 대상체가 유효량의 소화 효소를 사용한 치료를 필요로 하는지에 대한 결정은 대상체가 비정상적 FCT 및 대변 pH 수준을 갖는다는 결정을 기준으로 할 수 있다.

[0526] 프로테아제 소화의 분해 생성물인 아미노산의 수준은 또한 효소 대체에 대한 필요가 있는지 결정하기 위해 측정될 수 있다. 낮은 및 부재 프로테아제는 아미노산을 부족하게 할 것이고, 신체 내 아미노산 풀이 변경될 것이고, 단백질을 분해하는 효소에 대한 필요의 후속적인 결정은 혈액 중 아미노산의 측정치에 의해 결정될 수 있다.

[0527] 프로테아제가 불충분한 양으로, 정상적인 양으로 (이는 이어서 소장 내 부적합한 환경을 통해 분해됨) 분비되도록 효소 대체가 효소의 결과로서 필요하기 때문에, 또는 효소, 예를 들어 프로테아제가 결함있는 또는 불활성 형태로 분비되는 경우에, 모두 외인성 효소 대체에 대한 필요를 필요로 할 것이다.

[0528] 추가의 대변 pH는 단백질 분해의 부재시 낮거나 또는 비정상적으로 낮을 것이고, 프로테아제 대체에 대한 필요를 나타낼 수 있다. 따라서 비정상적 혈액 또는 대변 pH는 효소 대체에 대한 필요를 나타낼 수 있다.

[0529] 추가로, 영양소 섭취 및 영양소 소화의 연구에서 또한 효소 대체 및/또는 비정상적 비타민, 예컨대 비타민 K 섭취에 대한 신호를 보낼 수 있고, 자폐증 또는 자폐 증상학의 형태, 또는 다른 동반이환 상태를 잠재적으로 나타낼 수 있다.

[0530] 한 측면에서 본원에 기재된 방법은 또한 효소 결핍을 갖는 자폐증을 갖는 대상체 및 다른 대상체를 치료하기 위해 본원에 개시된 효소 제제를 사용하는 것을 포함한다. 효소 결핍은 효소 결핍을 결정하거나 진단하는데 사용된 임의의 방법에 의해 결정될 수 있었다. 한 측면에서, 이러한 결정 또는 진단은 식습관, 자율 식이 제한, 섭식 장애 및/또는 위장 장애의 증상을 포함한 증상을 평가함으로써 이루어질 수 있다. 다른 측면에서, 상기 결정은, 예를 들어 GI 관에 분비, 배출 또는 존재하는 효소의 수준 또는 활성을 검출하기 위한 생화학적 시험을 기준으로 하고/하거나 유전자 내의 돌연변이의 존재 또는 하나 이상의 소화 효소를 코딩하는 유전자의 이상 발현을 결정함으로써 이루어질 수 있다. 효소 결핍은 또한, 예를 들어 하나 이상의 소화 효소의 발현 또는 활성을 조절하거나 달리 영향을 미치는 생성물을 코딩하는 유전자의 돌연변이 또는 이상 발현을 검출함으로써 결정될 수 있다.

[0531] 또 다른 측면에서, 행동 증상 및 증상 개선의 결정은 행동 측면을 개선하기 위해 효소, 특히 프로테아제의 투여에 의해 검사될 수 있다. 행동은 과민성, 초조, 공격성, 울음; 무기력증, 사회적 위축; 사회적 고립, 신경 자극을 비롯한 상동적 행동 (자폐 상동증) 및 강박 행동 과잉행동, 불순응도; 부적절한 언어를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 추가로 행동은 표현 또는 수용 언어의 부족, 제한된 어휘, 부족 또는 낮은 수준의 실행 기능, 뿐만 아니라 제한적 및 반복적 동작, 및 자폐증 뿐만 아니라 다른 신경계 상태에서 나타나는 다른 고유감각 문제를 포괄할 수 있다.

[0532] 일부 측면에서, 치료할 대상체는 자폐증 증상 또는 다른 동반이환 신경계 또는 행동 징후를 가질 수 있거나, 또는 유전자 기반의 동반이환을 갖는다. 추가로, 효소 대체에 대한 필요성의 평가는 또한 본원에 기재된 효소 전달 시스템을 사용한 치료를 위한 필요성을 결정할 수 있다. 특정 측면에서, 임상 증상을 기준으로 하여 자폐증을 갖지만 동반이환, 예컨대 유전적 동반이환을 갖지 않는 것으로 결정된 대상체는 본원에 기재된 효소 전달 시스템으로 치료된다. 그러나, 임상 증상 및 동반이환을 기준으로 자폐증을 갖는 것으로 결정된, 그럼에도 불구하고 GI 병원체 및/또는 낮은 소화 효소 활성 또는 발현의 또 따른 지시자를 사용하여 FCT 수준에 대해 비정상적으로 낮거나 또는 양성인 것으로 시험된 대상체는 또한 본원에 개시된 효소 전달 시스템으로 치료될 수 있다.

[0533] 증상학을 근거로 한 효소 대체에 대한 필요는 특정 효소의 분해가 시험하기 어렵기 때문에 유용성을 갖는다. 직접 마커, 예컨대 분변 키모트립신의 측정치, 뿐만 아니라 2차 또는 대용 마커, 예컨대 낮은 순환성 아미노산에 의해 나타나는 것은, 예를 들어 본원에 기재된 효소 제제에 대한 필요를 결정하는데 사용될 수 있다.

[0534] 한 측면에서, 효소 결핍의 결정은 분변 키모트립신 수준에 관한 시험을 사용하여 이루어질 수 있다. PCR 또는 다른 증폭, SNP 검출, 서열분석 및/또는 DNA 콤바잉과 같은 방법을 사용하여, 소화 효소를 코딩하는 하나 이상의 유전자의 발현을 방해하는 돌연변이의 존재 또는 짧은 RNA 서열의 존재를 검출할 수 있다. 예를 들어, 돌연변이는 상기 효소의 활성을 감소시키거나 제거한 소화 효소를 코딩하는 유전자 내에서 일어날 수 있다. 또 다른 예로서, 돌연변이는 다면발현성 MET 수용체 티로신 키나제를 코딩하는 유전자인 MET 유전자에서의 돌연변이일 수 있다 (문헌 [Campbell et al., PNAS 103(46), 16834-39 (2006)] 참조). 이들 돌연변이는, 예를 들어 MET 프로모터 변이체 rs1858830 C 대립유전자 및/또는 MET 신호전달 경로에서의 돌연변이, 예컨대 SERPINE1 유

전자의 반수체형 또는 rs 344781 PLAUR 프로모터 변이체 T 대립유전자를 포함할 수 있다.

[0535] 본원에 개시된 효소 제제는 자폐증, 자폐증 스펙트럼 장애, ADD, ADHD, 및 효소 치료를 필요로 하는 다른 신경계 질환 또는 상태를 갖는 대상체에게 소화 효소를 전달하는데 사용하기 적합하다. 다른 신경계 또는 행동 상태의 동반이환 증상은 또한 본원에 기재된 상기 효소 제제로의 치료를 받아들일 수 있다.

[0536] 팔론은 자폐증을 갖는 대상체 및 다른 대상체를 치료하는데 사용하기 위한 특정 방법 및 효소 조성물을, 예를 들어 미국 특허 번호 7,138,123, 6,660,831, 6,632,429, 6,534,063 (본원에 상세히 제시된 바와 같이 본원에 참고로 포함됨)에 기재하였다.

[0537] 본원에 기재된 실험에서, 예상치 못한 증진/강화된 효능 및 특성을 허용하는 몇 가지 인자가 발견되었다. 예를 들어, 대두 오일을 포함하는 특정 캡슐화 효소 제제가 부위-특이적 활성, 방출/용해 프로파일, 및 제작, 포장 및 저장의 용이성에서의 개선으로 이어진 특정의 놀라운 특징을 나타내었다는 사실을 발견하였다. 특정한 작동 이론에 얽매이지는 않지만, 당업자는 이들 유리한 파라미터를 산출할 수도 있는 샘플 제제 및/또는 제제의 다른 방법이 또한 본원에 고려된다는 것을 인지할 것이다.

[0538] 본원에 기재된 바와 같은 효소의 캡슐화는 본 발명에 의해 나타난 특성을 정의에 따라 예측하지 않았다. 예를 들어, 표준 및 비표준 조건 하에 36개월에 걸친 생성물의 안정성은 캡슐화 방법의 공지된 물질성에 의해 배제되지 않았다. 본원에 기재된 비에 의해 제제화된 바와 같이 효소의 특성은 조합된 효소-캡슐화 물질 복합체의 보호 품질을 예측할 수 없었다.

[0539] 제약 조성물 내의 소화 효소의 농도는 효소의 분해, 불활성화 및 배출 속도, 효소의 물리화학적 특징, 투여 스케쥴, 투여 형태, 및 투여되는 양, 뿐만 아니라 당업자에게 공지된 기타 인자에 따라 좌우될 것이다.

[0540] 제약 조성물은 한번에 투여될 수 있거나, 또는 다수의 보다 작은 용량으로 분할되어 시간 간격을 두고 투여될 수 있다. 정확한 투여량 및 치료의 지속기간은 상처의 함수이고, 공지된 시험 프로토콜을 실험적으로 사용하여 또는 생체내 또는 시험관내 시험 데이터로부터의 외삽에 의해 결정될 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 임의의 특정한 대상체의 경우에, 특이적 투여 요법은 대상체의 필요, 및 조성물의 투여를 투여하거나 감독하는 사람의 전문 판단에 따라 시간에 걸쳐 조정되어야 하며, 본원에 설명된 투여량 범위는 단지 예시적이고 청구된 조성물의 범위 또는 실시를 제한하고자 의도되지 않음을 이해해야 한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 정확한 용량의 단일 투여 또는 다중-용량 투여에 적합한 단위 투여 형태로 제공된다.

[0541] 투여는 영양소의 흡수를 돕고 분해를 용이하게 하는 식품과 함께 제공되어야 한다. 본 발명은 시간에 따른 효소의 방출을 예측하고, 이는 시간 방출 제제로 확장될 수 있으며, 이로써 1일 1회 또는 다른 장기 작용 효과가 효소의 투여로부터 유래할 수 있다.

[0542] 조성물은 단독으로, 또는 보다 전형적으로 통상적인 제약 담체, 부형제 등과 조합하여 투여될 수 있다. 용어 "부형제"는 본원에 기재된 바와 같은 조성물에 사용되고 당업계에 공지되어 있는 화합물(들) 이외의 임의의 성분 (효소)을 기재하기 위해 본원에 사용된다. 지질 캡슐화는 한 바람직한 실시양태이지만, 기타 담체 및 부형제는 효소 제제를 전달하기 위해 사용될 수 있다.

[0543] 이러한 투여 형태의 제조 방법은 당업자에게 공지되어 있거나 또는 명백할 것이고; 예를 들어, 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (Lippincott Williams & Wilkins. 2005)]을 참조한다.

[0544] 적절한 투여량은 대상체 (종, 연령, 체중, 건강 등), 상태의 중증도, 제제의 유형, 및 당업자들에게 공지된 다른 인자에 의존적일 것이다. 농도 및 투여량 값이 상태의 중증도, 대상체의 체중, 섭식 식품의 양 및 유형, 및 투여 진료의에 의해 결정된 바와 같은 다른 인자에 따라 변화할 수 있음을 주의한다. 임의의 특정한 대상체의 경우에, 특이적 투여 요법은 대상체의 필요, 및 조성물의 투여를 투여하거나 또는 감독하는 사람의 전문적 판단에 따라 시간에 걸쳐 조정되어야 한다는 것이 추가로 이해될 것이다.

[0545] 한 실시양태에서, 조성물은 바람직하게는 식품과 함께 1일 1회 이상, 예컨대 1일 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10회 투여될 수 있다. 특이적 투여 형태 또는 시간 방출 적용은 식품 없이 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 조성물은 식품과 함께 또는 없이, 또는 각각의 실질적인 식사와 함께 1일 3회 경구로 투여될 수 있다. 조성물은 정제, 캡슐, 과립으로 스프링클 형태일 수 있고, 대상체에게의 전달 용이성을 위해 맛 차폐제를 가질 수 있다. 조성물은 단위 용량 포장으로 포장될 수 있으며, 약물은 30개월 동안 안정하게 잔류한다.

[0546] 실험 1은 위약을 제공받은 대상체와 비교하여 본원에 기재된 제제 1을 투여받는 대상체에서 나타난 변화를 조사

하였다. 제제 1은 156 USP 유닛/mg 이상의 프로테아제 활성을 갖는 과립화된 판크레아틴 대두 지질-캡슐화 약물 제품이다. 제제 1의 단일 용량은 약 900mg의 파우치 또는 사쉐로 제공된다. 자폐증을 갖는 것으로 진단된 3-8세의 대상체는 제제 1 또는 위약의 조성물을 투여받았다. 여아가 보다 중증의 자폐증 사례를 갖는 것으로 전형적으로 공지되어 있는 반면, 본 발명자들에 의해 이루어진 하나의 놀라운 발견은 본원에 기재된 조성물을 사용한 치료 후에 여아가 남아보다 더 개선된 것으로 밝혀졌다는 것이다. 남아는 또한 자폐증의 하나 이상의 증상에서의 개선을 나타내는 것으로 확인되었다. 또한, 전체적으로 보다 중증의 자폐증 사례를 갖는 대상체는 본원에 기재된 조성물로 치료된 덜 중증의 자폐증 사례를 갖는 대상체와 비교하여 더 큰 개선을 가졌다. 자폐의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 자폐아를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 이러한 방법으로 치료할 대상체는 자폐 대상체이다. 또 다른 실시양태에서, 치료할 대상체는 여성이다. 또 다른 실시양태에서, 치료할 대상체는 남성이다. 대상체는 단일 용량 또는 다중 용량의 조성물을 투여받을 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 이러한 방법으로 치료된 대상체는 위약으로 치료된 대상체에 비해 자폐증에서 적어도 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100%의 개선을 나타낸다.

[0547] 이상 행동 체크리스트 (ABC) 척도의 인자 (하위척도)는 하기와 같다: (I) 과민성, 초조, 울음; (II) 무기력증, 사회적 위축; (III) 상동적 행동; (IV) 과잉행동, 불순응도; 및 (V) 부적절한 언어.

[0548] 분변의 6.0 유닛/그램 (새로운 샘플) 또는 9.0 (동결된 샘플) 또는 그 초과의 최종 FCT 수준에서, 본원에 기재된 조성물을 사용한 치료 후에 관찰된 추가의 개선은 체중, ABC 상동적 행동, ABC 과잉행동, ABC 과민성, ABC 무기력증 / 사회적 위축을 포함한다.

[0549] 기준선으로부터 FCT 3.5 이상과 함께, 분변의 6.0 유닛/그램 (새로운 샘플) 또는 9.0 (동결된 샘플) 또는 그 초과의 최종 FCT 수준에서, 본 발명자들은 모든 4가지 ABC 척도 - 과민성, 과잉행동, 무기력증 / 사회적 위축 및 상동적 행동에서 통계적으로 유의한 개선이 존재하였음을 결정하였다.

[0550] 본 발명자들은 본원에 기재된 조성물을 사용하여 치료된 대상체가 ABC 과민성 척도에 대하여 아리피프라졸 (아빌리파이(Abilify)®)을 사용한 치료와 비교하여 전적으로 보다 우수한 개선을 입증하였음을 밝혀냈다. 일반적으로, FCT에서의 증가를 경험한 여성은 4가지 ABC 척도: ABC 상동적 행동, ABC 과잉행동, ABC 과민성, ABC 무기력증 / 사회적 위축에서 나타나는 개선을 갖는다.

[0551] ABC 척도의 모든 4가지 하위척도의 개선을 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 ABC 척도의 모든 4가지 하위척도를 개선하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 이러한 방법으로 치료할 대상체는 자폐 대상체이다. 또 다른 실시양태에서, 치료할 대상체는 여성이다. 또 다른 실시양태에서, 치료할 대상체는 남성이다. 또 다른 실시양태에서, 이러한 방법으로 치료된 대상체는 위약으로 치료된 대상체에 비해 ABC 척도의 모든 4가지 하위척도에서 적어도 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100%의 개선을 나타낸다.

[0552] 한 실시양태에서, 본 발명에 기재된 조성물로 치료된 대상체는 ABC 척도에 따른 과민성 및/또는 초조에서의 개선을 나타낸다. 과민성 및/또는 초조의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 과민성 및/또는 초조를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 대상체는 단일 용량 또는 다중 용량의 조성물을 투여받을 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 이러한 방법으로 치료된 대상체는 위약으로 치료된 대상체에 비해 과민성 및/또는 초조에서 적어도 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100%의 개선을 나타낸다.

[0553] 또 다른 실시양태에서, 본 발명에 기재된 조성물로 치료된 대상체는 ABC 척도를 기초로 하는 사회적 위축 및/또는 무기력증에서 상당한 개선을 나타낸다. 사회적 위축 및/또는 무기력증의 개선을 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 사회적 위축 및/또는 무기력증을 개선하는 방법이 본원에 제공된다. 대상체는 단일 용량 또는 다중 용량의 조성물을 투여받을 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 이러한 방법으로 치료된 대상체는 위약으로 치료된 대상체에 비해 위축 및/또는 무기력증에서 적어도 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100%의 개선을 나타낸다.

[0554] 한 실시양태에서, 본 발명에 기재된 조성물로 치료된 대상체는 ABC 척도를 기초로 하는 과잉행동에서 상당한 개선을 나타낸다. 과잉행동의 감소를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 과잉행동을 감소시키는 방법이 본원에 제공된다. 대상체는 단일 용량 또는 다중 용량의 조성물을 투여받을 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 이러한 방법으로 치료된 대상체는 위약으로 치료된 대상체에 비해 과잉행동에서 적어도 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100%의 개선 (즉, 감소)을 나타낸다.

[0555] 상동적 행동의 개선을 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 상동적 행동을 개선하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 이러한 방법으로 치료할 대상체는 자폐 대상체이다. 대상체는 단일 용량 또는 다중 용량의 조성물을 투여받을 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 이러한 방법으로 치료된 대상체는 위약으로 치료된 대상체에 비해 상동적 행동에서 적어도 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100%의 개선을 나타낸다.

[0556] 본 발명자들은 본 방법으로의 치료 후에 개선된 모든 행동 측정치가 개선된 FCT 수준과 그러한 상관관계가 있음을 확인하였다.

[0557] 하나 이상의 행동의 개선을 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 하나 이상의 행동을 개선하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 이러한 방법으로 치료할 대상체는 자폐 대상체이다. 대상체는 단일 용량 또는 다중 용량의 조성물을 투여받을 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 이러한 방법으로 치료된 대상체는 위약으로 치료된 대상체에 비해 하나 이상의 행동에서 적어도 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100%의 개선을 나타낸다.

[0558] 부적절한 언어의 개선을 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 부적절한 언어를 개선하는 방법이 본원에 제공된다. 대상체는 단일 용량 또는 다중 용량의 조성물을 투여받을 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 이러한 방법으로 치료된 대상체는 위약으로 치료된 대상체에 비해 부적절한 언어에서 적어도 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100%의 개선 (즉, 감소)을 나타낸다.

[0559] 또 다른 실시양태에서, 본 발명에 기재된 조성물로 치료된 대상체는 상기 기재된 3가지, 뿐만 아니라 상동증 및 부적절한 언어를 포함하는 전체 5가지 하위척도에서의 개선을 나타내었다.

[0560] ABC 척도 중 1, 2, 3, 4 또는 5가지 하위척도의 개선을 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 ABC 척도 중 1, 2, 3, 4 또는 5가지 하위척도를 개선하는 방법이 본원에 제공된다. 대상체는 단일 용량 또는 다중 용량의 조성물을 투여받을 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 이러한 방법으로 치료된 대상체는 위약으로 치료된 대상체에 비해 ABC 척도 중 1, 2, 3, 4 또는 5가지 하위척도의 적어도 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100%의 개선을 나타낸다.

[0561] 한 실시양태에서, 무기력증 및 과잉행동 척도는 둘 다 감소되고, 한편 전형적으로 이들은 상호 척도이고 - 즉, 무기력증에서의 개선은 또한 과잉행동에서의 증가를 유발하고, 그 반대의 경우도 마찬가지이다.

[0562] 무기력증 및 과잉행동의 개선을 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 무기력증 및 과잉행동을 개선하는 방법이 본원에 제공된다. 대상체는 단일 용량 또는 다중 용량의 조성물을 투여받을 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 이러한 방법으로 치료된 대상체는 위약으로 치료된 대상체에 비해 무기력증 및 과잉행동에서 적어도 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100%의 개선을 나타낸다.

[0563] 본 발명의 방법은 경도 및 또는 중등도 수준의 무기력증, 과잉행동, 사회적 위축 및 과민성을 보유한 대상체에서 효율적이다.

[0564] 본 발명의 방법은 증가된 수준의 무기력증, 과잉행동, 사회적 위축 및 과민성을 갖는 대상체에서 보다 더 효율

적이다.

[0565] 본원에 기재된 조성물은, 특정 실시양태에서, 부분 도파민 효능제처럼 작용한다.

[0566] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 자폐증에 대해 다른 승인된 약물과 비교시에 진정 효과, 또는 신경계 증상 (예컨대 어지럼증, 파킨슨증, 이상긴장증, 정좌불능, 졸림, 피로, 추체외로 장애, 진전 및 침흘림)에서의 증가 없이 이 효과를 달성한다. 한 실시양태에서, 이러한 방법을 사용한 대상체의 치료는 진정 효과를 유발하지 않는다. 또 다른 실시양태에서, 이러한 방법을 사용한 대상체의 치료는 하나 이상의 신경계 증상에서의 증가를 유발하지 않으며, 여기서 신경계 증상은 어지럼증, 파킨슨증, 이상긴장증, 정좌불능, 졸림, 피로, 추체외로 장애, 진전 및 침흘림이다.

[0567] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물을 사용한 치료 후에 대상체에서 하나 이상의 증상의 개선은 체중 증가 없이 달성된다.

[0568] 또한, 하위척도에서의 이들 양성 변화는 FDA 보고 표준 (5% 초과 비율)에 따라 임의의 부작용 없이 달성/충족될 수 있다.

[0569] ABC 하위척도: (I) 과민성, 초조, 울음; (II) 무기력증, 사회적 위축; (III) 상동적 행동; (IV) 과잉행동, 불순응도; 및 (V) 부적절한 언어 중 하나 이상의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 치료의 부작용은 FDA 보고 표준 (5% 초과 비율)에 따른 임의의 부작용이 없는 것인, ABC 하위척도 중 하나 이상을 나타내는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0570] 일부 실시양태에서, 하위척도에서 발생하는 변화는 제4주에 발생하고, 그 후에 계속 개선된다. 3 내지 8세의 대상체 내에서, 연령 효과는 존재하지 않으며, 즉, 조성물은 모든 연령 군 중에서 동등하게 효율적이다. 어떠한 지리적 상관관계도 본원에 기재된 조성물로 치료된 대상체에서는 관찰되지 않았다.

[0571] 개선은 표현 어휘 검사 (EVT) 및 피바디 그림 어휘 검사에 의해 측정된 바와 같이 수용 및 표현 언어 둘 다에서 관찰되었다.

[0572] 표현 어휘 검사 (EVT)는 주관적으로 운영되는, 표현 어휘 및 단어 검색의 규준-참조 시험이다. 38개 표지 항목에 대하여, 검사자는 신체의 그림 또는 부분을 지적하고 질문을 한다. 152개 동의어 항목에 대하여, 검사자는 운반 어구 내에 그림 및 자극 단어(들)를 제시한다. 피검사자는 각 항목에 대해 1개-단어 답변으로 응답한다. 모든 자극 그림은 성별 및 민족적 표시에 대해 주의깊게 균형잡힌 풀 컬러 그림이다. 결과는 연령- 및 척도-기준의 표준 점수, 백분위수, 정규 곡선 등가물 (NCE), 스테나인, 연령 및 척도 등가물, 성장 척도치 (GSV)를 기준으로 평가된다.

[0573] 피바디 그림 어휘 검사는 표준 미국 영어에 대한 대상체의 수용 (청취) 어휘를 측정하고, 그의 언어적 능력 또는 학업 적성의 신속한 평가를 제공한다. 검사자는 각 사람에게 일련의 그림을 제시한다. 한 면에 4개의 그림이 있고, 각각은 넘버링되어 있다. 검사자는 그림 중 하나를 설명하는 단어를 언급하고, 대상체가 단어를 설명하는 그림의 번호를 지적하거나 말하도록 요청한다. 항목 응답은 또한 대상체의 연령에 따라 다중 선택으로 만들어질 수 있다. 전체 점수는 백분위수 순위, 정신 연령 또는 표준 편차 IQ 점수로 전환될 수 있다.

[0574] 수용 및 표현 언어의 개선을 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 수용 및 표현 언어를 개선하는 방법이 본원에 제공된다. 대상체는 단일 용량 또는 다중 용량의 조성물을 투여받을 수 있다. 한 실시양태에서, 이러한 방법으로 치료된 대상체는 위약으로 치료된 대상체에 비해 수용 및 표현 언어에서 적어도 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100%의 개선을 나타낸다.

[0575] 실어증 및 표현 언어의 부족으로서 제시되는 다른 잠재적 미공지 원인을 갖는 자폐증을 갖는 대상체는 학습 곡선 없이 놀랍게 연령에 적절한 문법 구조 및 어휘를 갖는 언어 개선을 나타낸다. 문법 구조 및 어휘의 개선을 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 문법 구조 및 어휘를 개선하는 방법이 제공된다. 대상체는 단일 용량 또는 다중 용량의 조성물을 투여받을 수 있다. 한 실시양태에서, 이러한 방법으로 치료된 대상체는 위약으로 치료된 대상체에 비해 문법 구조 및 어휘에서 적어도 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100%의 개선을 나타낸다.

[0576] 전반적 성장 척도 뿐만 아니라 증가된 질문 상한 수준 및 오류율에서의 감소의 개선을 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 전반적 성장 척도 뿐만 아니라 증가된 질문 상한

수준 및 오류율에서의 감소를 개선하는 방법이 본원에 제공된다. 대상체는 단일 용량 또는 다중 용량의 조성물을 투여받을 수 있다. 한 실시양태에서, 이러한 방법으로 치료된 대상체는 위약으로 치료된 대상체에 비해 전반적 성장 척도에서 적어도 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100%의 개선을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 이러한 방법으로 치료된 대상체는 위약으로 치료된 대상체에 비해 증가된 질문 상한 수준 및 오류율에서의 감소에서 적어도 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100%의 개선을 나타낸다.

[0577] 과잉행동에서의 변화는 또한 코너스 3-교사용 보고서 (3-TR)에서 관찰되었고, 이는 주의력 결핍 및 주의력 결핍 과잉행동 장애를 위해 확립된 의약을 진단할 뿐만 아니라 이를 조정하기 위한 황금 표준이다. 코너스 3-TR은 통상의 방법에 따라 운영될 수 있고, T-점수 지침에 따라 점수화된다. 평가되는 속성은 안절부절 또는 과잉활동 행동; 흥분성 및 충동성; 과제 완료 실패; 부주의 및 산만 용이성; 분도 폭발; 꼼지락거림; 다른 대상체의 불안; 즉시 충족되어야만 하는 요구 및 좌절 용이성; 울음 용이성 및 빈발; 및 빠르고 극적인 기분 변화를 포함한다. 각각의 속성은 척도 0-3에 대해 점수화되며, 여기서 0 = 전혀 없음, 거의 없음; 1 = 가끔; 2 = 자주, 상당히 많이; 및 3 = 매우 자주; 매우 빈번하게이다.

[0578] 본원에 기재된 조성물의 투여는 과잉행동의 유의한 감소 및 코너스 검사의 전체 색인에서의 개선을 생성하였다.

[0579] 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 치료는 과잉행동을 감소시키고, 부주의, 학습 문제, 운영 기능, 공격성 및 교우 관계에서의 개선을 생성하는 것인, 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 대상체는 단일 용량 또는 다중 용량의 조성물을 투여받을 수 있다. 한 실시양태에서, 이러한 방법으로 치료된 대상체는 위약으로 치료된 대상체에 비해 부주의, 학습 문제, 운영 기능, 공격성 및 교우 관계에서 적어도 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100%의 개선을 나타낸다.

[0580] 전반적 발달 장애는 DSM-IV-TR 분류 하에 자폐 장애, 아스퍼거 장애, PDD-NOS (비정형 자폐증 포함), 레트 장애 및 소아기 붕괴성 장애로서 분류될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 치료는 통상의 점수화에 따라 코너스 DSM-IV 척도의 속성 중 하나 이상을 개선한다. 코너스 ADHD/DSM-IV 척도 (CADS)는 비임상 대상체로부터 주의력-결핍/과잉행동 장애를 갖는 대상체를 가장 잘 구별하는 CRS-R의 항목으로 구성된다. DSM-IV™ 증상 척도는 부모용 (CAD-P), 교사용 (CADS-T) 및 자율-보고 (CADS-A) 형식을 사용한 ADHD 진단을 위한 DSM-IV 기준에 직접 상응한다. ADHD 부주의, 과잉행동 충동성, 행동 장애, 적대적 반항 및 전반적 인상 척도에 대한 개별 측정치는 관찰된 개선을 입증하는 동일한 결과를 사용하여 본원에 기재된 조성물로의 치료 후에 이루어진 바 있다. 한 실시양태에서, 이러한 방법으로 치료된 대상체는 위약으로 치료된 대상체에 비해 통상의 점수화에 따른 코너스 DSM-IV 척도의 속성 중 하나 이상에서 적어도 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100%의 개선을 나타낸다.

[0581] 본원에 제공된 조성물은 적어도 자폐 대상체 집단에서 및 아마도 특정 유형의 위장 장애에 대한 대상체 전체에 대해 설사의 발생을 감소시킨다. 설사 발생의 감소를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 설상의 발생을 감소시키는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 소아는 자폐아이다. 또 다른 실시양태에서, 소아는 자폐아가 아니다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 조성물의 투여는 위약으로 치료된 대상체에 비해 설사 발생을 적어도 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100% 감소시킨다.

[0582] 자폐증을 갖는 대부분의 대상체는 보편적으로 단백질 흡수장애 증후군을 앓고, 따라서 영양부족이 된다. 본 발명자들 전체 연구 집단에 걸쳐 15.5 평균 (동결된 샘플)의 치료전 FCT 수준이 대상체가 보편적으로 단백질 흡수장애 증후군을 앓고 따라서 영양부족이 된다는 것을 나타냄을 확인하였다. 이는 연구 동안 12.6 유닛/그램 (동결된 샘플)의 키모트립신 컷오프를 초과하는 모든 대상체를 포함한다.

[0583] 본원에 기재된 조성물은 또한 대상체에서 식이 및 체중을 개선하는 것으로 관찰되었다. 대상체가 정상 수준의 키모트립신에 합리적으로 접근함에 따라, 균형잡힌 식품 소모, 단백질 섭취, 채소 섭취, 육류 섭취, 콜레스테롤, 비타민 K, 칼슘에서의 증가, 혈당 부하에서의 개선, 및 ABC 과민성, 사회적 위축 / 무기력증 및 과잉행동에서의 개선이 더 강화되었다.

[0584] 키모트립신 수준의 정상화를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 키모트립신 수준을 정상화하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 이러한 치료는 균형잡힌 식품 소모, 단백질 섭취, 채소 섭취, 육류 섭취, 콜레스테롤, 비타민 K, 칼슘을 증가시키고, 혈당 부하를 개선한다. 또 다른 실시양태에서, 이러한 치료는 ABC 과민성, 사회적 위축 / 무기력증 및 과잉행동을 개선한다.

[0585] 분변의 6.0 유닛/그램 (새로운 샘플) 또는 9.0 (동결된 샘플) 또는 그 초과의 최종 FCT 수준에서, 본 발명자들 다수의 미네랄 및 비타민이 치료에 따라 식물 기재 비타민 A, 카로티노이드 (알파 및 베타 카로틴), 비타민 K, 비타민 E, 비타민 C, 셀레늄, 구리, 식품 폴레이트, 루테인, 리코펜, 마그네슘, 식품의 수분 함량, 칼륨, 인, 나트륨, 다중불포화 지방산, 단일불포화 지방산, 포화 지방, 콜레스테롤, 비타민 E, 비타민 K을, 테오브로민의 유익한 감소와 함께 개선한다는 것을 확인하였다. 칼슘 및 철 (둘다 양성 2가 이온), 및 비타민 A의 동물 공급원은 개선되는 것으로 관찰되지 않았다.

[0586] 일반적으로, 대상체는 본 발명에 기재된 조성물로 치료되고, 대상체는 40 밀리그램 이상의 1일 구리 1일 섭취 수준을 가졌으며, 동시에 분변의 6.0 유닛/그램 (새로운 샘플) 또는 9.0 (동결된 샘플) 또는 그 초과의 FCT 수준에서 4가지 ABC 척도: ABC 상동적 행동, ABC 과잉행동, ABC 과민성, ABC 무기력증 / 사회적 위축에서의 개선을 갖는 것으로 관찰되었다.

[0587] 일반적으로, 대상체는 본 발명에 기재된 조성물로 치료되고, 2000 마이크로그램 이상의 리코펜 1일 섭취 수준을 가졌고, 1일 섭취 및 동시에 500 마이크로그램 이상의 루테인 1일 섭취 수준의 개선은 4가지 ABC 척도: ABC 상동적 행동, ABC 과잉행동, ABC 과민성, ABC 무기력증 / 사회적 위축에서 나타난다.

[0588] 일반적으로, 대상체는 본 발명에 기재된 조성물로 치료되고, 40 마이크로그램 이상의 셀레늄 1일 섭취 수준을 가졌고, 4가지 ABC 척도: ABC 상동적 행동, ABC 과잉행동, ABC 과민성, ABC 무기력증 / 사회적 위축에서 1일 섭취 개선을 갖는다.

[0589] 일반적으로, 알파 및 동시에 베타 카로틴 개선에서의 증가는 본원의 조성물로의 치료 후에 4가지 ABC 척도: ABC 상동적 행동, ABC 과잉행동, ABC 과민성, ABC 무기력증 / 사회적 위축에서 나타났다 (데이터는 제시되지 않음).

[0590] 혈당 지수 (GI)는 혈당 수준에 대한 탄수화물의 영향의 척도이다. 소화 동안 빠르게 분해되고 글루코스를 혈류 내로 신속하게 방출하는 탄수화물은 높은 GI를 갖고; 보다 천천히 분해되고 글루코스를 보다 점진적으로 혈류 내로 방출하는 탄수화물은 낮은 GI를 갖는다. 보다 낮은 혈당 지수는 식품 탄수화물의 보다 느린 소화 및 흡수 속도를 제안하고, 또한 탄수화물 소화 생산물의 간 및 주변으로부터의 보다 큰 추출을 나타낼 수 있다. 보다 낮은 혈당 반응은 일부 경우에 보다 낮은 인슐린 요구와 동일할 수 있고, 장기 혈액 글루코스 제어 및 혈액 지질을 개선할 수 있다. 인슐린 지수는 또한 식품에 대한 직접적인 인슐린 반응 측정을 제공하는데 유용하다.

[0591] 식품의 혈당 지수는 고정 분량의 탄수화물 (보통 50 g)의 섭취 후 2-시간 혈액 글루코스 반응 곡선 (AUC) 하의 면적으로서 정의된다. 시험 식품의 AUC를 표준물 (글루코스 또는 흰빵 중 하나, 2가지 상이한 정의를 제공함)의 AUC로 나누고, 100을 곱한다. 평균 GI 값은 10명의 인간 대상체에서 수집된 데이터로부터 계산된다. 표준물 및 시험 식품 둘 다는 동일량의 사용가능한 탄수화물을 함유해야만 한다. 결과는 각각 시험된 식품에 대해 상대적인 순위를 제공한다.

[0592] 통상의 방법은 참조 식픔으로서 글루코스를 사용하고, 이는 정의에 따라 혈당 지수 값 100을 제공한다. 이것은, 보편적이고 최대 GI 값 대략 100을 생성하는 이점을 갖는다. 흰빵은 또한 참조 식품으로서 사용될 수 있고, 이는 상이한 세트의 GI 값을 제공한다 (흰빵 = 100인 경우에, 글루코스 ≈ 140임).

[0593] GI 값은 절대 척도에 대한 백분율로서 직관적으로 해석될 수 있고, 하기와 같이 통상적으로 해석된다:

분류	GI 범위	예
낮은 GI	55 이하	대부분 과일 및 채소, 콩과식물/콩류, 통곡물, 견과류, 프룩토스
중간 GI	56-69	통밀 제품, 바스마티 쌀, 고구마, 수크로스, 구운 감자
높은 GI	70 이상	흰빵, 완전 백미, 옥수수 플레이크, 조식용 압출 시리얼, 글루코스, 말토스

[0594]

[0595] 본 발명자들은, 일반적으로, 본원의 조성물로 치료되고 55 미만의 혈당 지수 및 분변의 6.0 유닛/그램 (새로운 샘플) 또는 9.0 (동결된 샘플) 또는 그 초과의 FCT 수준을 갖는 대상체에서, 개선은 치료 후 4가지 ABC 척도: ABC 상동적 행동, ABC 과잉행동, ABC 과민성, ABC 무기력증 / 사회적 위축에서 나타난다 (데이터는 제시되지 않음).

[0596] 치료 후 분변에서의 6.0 유닛/그램 (새로운 샘플) 또는 9.0 (동결된 샘플) 또는 그 초과의 최종 FCT 수준에서, 칼로리 섭취, 단백질 섭취, 육류, 가금류, 어류, 과일 소모, 채소 소모, 콩과식물 소모, 탄수화물 소모에서의 증가가 혈당 지수의 유익한 감소와 함께 존재한다.

[0597] 혈당 지수에서의 감소는 ABC 척도에서 측정된 바와 같이 무기력증에서의 개선과 매우 상관관계가 있다.

[0598] 한 실시양태에서, 본 발명에 기재된 조성물로 치료된 대상체의 혈당 지수는 위약으로 치료된 대상체에 비해 적어도 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100% 감소한다. 또한, 또 다른 실시양태에서, 대상체는 ABC 척도에서 측정된 바와 같이 무기력증에서의 감소를 경험한다. 이러한 감소는 위약으로 치료된 대상체에 비해 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100%일 수 있다.

[0599] 하나 이상의 비타민 및/또는 미네랄 섭취의 개선을 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 자폐아에서 하나 이상의 비타민 및/또는 미네랄 섭취를 개선하는 방법에 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 이러한 방법으로 치료할 대상체는 자폐 대상체이다. 또 다른 실시양태에서, 치료할 대상체는 여성이다. 또 다른 실시양태에서, 치료할 대상체는 남성이다. 또 다른 실시양태에서, 식물 기반 비타민 A, 카로티노이드 (알파 및 베타 카로틴), 비타민 K, 비타민 E, 비타민 C, 셀레늄, 구리, 식품 폴레이트, 루테인, 리코펜, 마그네슘, 식품의 수분 함량, 칼륨, 인, 나트륨, 다중불포화 지방산, 단일불포화 지방산, 포화 지방, 콜레스테롤, 비타민 E, 비타민 K 및 테오브로민 중 하나 이상의 섭취는 위약으로 치료된 대상체에 비해 적어도 적어도 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100% 개선된다.

[0600] 또 다른 측면에서, 자폐아에게 본원에 기재된 조성물을 투여함으로써 13가지 필수 비타민 및 미네랄: 비타민 B6, B12, A (식물 공급원), C, E, K를 구리, 철, 콜레스테롤, 니아신, 리보플라빈, 티아민 및 아연과 함께 증가시킴으로써 자폐아 식이의 질을 개선하는 것이 본원에 제공된다. 본 발명자들에 의해 수행된 연구에서, 이들 비타민 및 미네랄에서의 증가는 통계적으로 유의하였다 (데이터는 제시되지 않음).

[0601] 키모트립신 바이오마커는 또한 생리학적 영양실조를 갖는 대상체의 우수한 지표일 수 있다. 하나 이상의 체액 또는 조직에서 키모트립신 농도를 측정하고 그러한 수준을 하나 이상의 건강한 대상체에서 기준선 농도 또는 수준과 비교하는 것을 포함하는, 대상체에서 생리학적 영양실조를 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다.

[0602] 기준선에서의 모든 자폐 대상체는 정적 생활 양식 또는 활동적 생활 양식을 갖는 대상체와 연령-매칭 대상체와 비교하여 더 낮은 전체 칼로리 섭취를 갖는 것으로 관찰되었다. 칼로리 섭취의 개선을 필요로 하는 자폐 대상체에게 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 자폐 대상체에서 칼로리 섭취를 개선하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 이러한 방법으로 치료된 대상체는 위약으로 치료된 대상체에 비해 적어도 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100%의 개선된 칼로리 섭취를 나타낸다.

[0603] 본원에 기재된 조성물은 소화관에 비정상적 세균총을 갖는 대상체 (예컨대 자폐 대상체)에서, 및 다른 대상체 집단, 예컨대, 예를 들어 항생체를 취하는 대상체, 크론병을 갖는 대상체, 및 손상 염증 괴사 또는 질환으로부터 발생하는 소장 및 대장 장애를 갖는 대상체에서 골절을 예방하거나 또는 그 수를 감소시키는데 사용될 수 있다. 골절의 예방 또는 그 수의 감소는 위약으로 치료된 대상체에 비해 적어도 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100%일 수 있다.

[0604] 자폐 및 다른 대상체에서의 증가된 응고 장애는 비타민 K에서의 결핍 및 혈소판으로부터의 세로토닌 수송에서의 결핍으로 인해 관찰되었다. 응고 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 응고 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 응고는 위약으로 치료된 대상체에 비해 적어도 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100% 조절된다.

[0605] 비타민 K 결핍의 척도로서 혈액 중 감마 카르복실화 단백질의 잠재적 측정 수준은 자폐증 및 다른 영양실조 결핍에 대한 신규 바이오마커일 수 있다. 자폐증을 갖는 대상체가 증가된 비타민 K 섭취를 입증함에 따라, 특정 글루타메이트 잔기의 카르복실화는 자폐증에 필수적일 수 있다. 비타민 K 섭취의 감소를 필요로 하는 자폐 대상체에게 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 자폐 대상체에서 비타민 K 섭취를 감소시키는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 이러한 방법으로 치료된 대상체는 위약으로 치료된 대상체에 비해 적어도 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100%의 감소된 비타민 K 섭취를 나타낸다.

[0606] 또한, 글루타메이트 잔기의 카르복실화의 감소를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 글루타메이트 잔기의 카르복실화를 감소시키는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 이러한 방법으로 치료된 대상체는 위약으로 치료된 대상체에 비해 적어도 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100%의 감소된 글루타메이트 잔기의 카르복실화를 나타낸다.

[0607] 자폐증을 갖는 대상체가 전체 칼로리 섭취, 뿐만 아니라 지방, 단백질 및 탄수화물의 칼로리 섭취의 지속적인 손실을 보유하는 것으로 나타난다. 효소 대체 요법은 단백질 및 지방 칼로리 섭취 손실을 역전시킨다.

[0608] 단백질 손실 및 지방 칼로리 섭취의 역전을 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 단백질 손실 및 지방 칼로리 섭취를 역전시키는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 이러한 방법으로 치료된 대상체는 위약으로 치료된 대상체에 비해 적어도 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100%의 감소된 단백질 손실을 나타낸다.

[0609] 일반적으로, 본원에 기재된 조성물로 치료되고 단백질 소모에서의 증가를 경험한 여성 대상체는 4가지 ABC 척도: ABC 상동적 행동, ABC 과잉행동, ABC 과민성, ABC 무기력증 / 사회적 위축에서의 개선을 갖는다. 한 실시양태에서, 단백질 소모의 증가를 필요로 하는 자폐 여아 개체에게 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 자폐 여아에서 단백질 소모를 증가시키는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 상기 방법으로 치료된 여성 개체는 위약으로 치료된 여성 개체에 비해 4가지 ABC 척도에서 적어도 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100%의 개선을 나타낸다.

[0610] 본 발명자들은 참가자를 연구하는 경우에 본원에 기재된 조성물로 치료된 대상체 집단에서의 개선된 다중불포화 지방산의 전체 소모가 그의 분변에서 6.0 그램 (동결되지 않은 샘플) 또는 9.0 유닛/ 그램 (동결된 샘플) 초과의 FCT 연구 수준을 달성하였음을 확인하였다 (데이터는 제시되지 않음). 한 실시양태에서, 다중불포화 지방산의 소모의 증가를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 다중불포화 지방산의 소모를 증가시키는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 다중불포화 지방산의 소모는 위약으로 치료된 대상체에 비해 적어도 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100% 증가한다.

[0611] 본 발명자들은 또한 본원에 기재된 조성물로 치료된 대상체가 단백질 및 지방의 증가된 소모를 나타내며, 이것이 ABC 척도에 대한 과민성 및 과잉행동에서의 개선에 대해 보다 바람직하게 상관관계가 있을 것 같다는 것을 확인하였다. 한 실시양태에서, 다중불포화 지방산의 소모의 증가를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 다중불포화 지방산의 소모를 증가시키는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 단백질 및 지방의 소모는 위약으로 치료된 대상체에 비해 적어도 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100% 증가한다.

[0612] 아시아인들이 ABC, 칼로리, 본질적으로 전체적으로 모든 것에 대해 보다 더 큰 범위로 개선되었음이 나타난다. ABC 척도 중 하나 이상의 하위척도의 개선, 칼로리 섭취의 개선, 소화관에 비정상적 세균총을 갖는 대상체 (예컨대 자폐 대상체) 및 다른 대상체 집단, 예컨대 예를 들어 항생제를 취하는 대상체, 크론병을 갖는 대상체, 및 손상 염증 괴사 또는 질환으로부터 발생하는 소장 및 대장 장애를 갖는 대상체에서의 골절 예방 또는 그 수의 감소, 식이 및 체중의 개선, 코너스 DSM-IV 속성 중 하나 이상 또는 본원에 기재된 다른 상태/속성 중 어느 것의 개선을 필요로 하는 아시아 대상체에게 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개선을 위해

아시아 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0613] 여아는 효소 대체 요법에 보다 잘 반응하며, 이는 이들이 보다 중증 자폐증 사례를 갖는 경향이 있기 때문이다. 자폐증의 치료를 필요로 하는 여성 개체에게 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 여성 개체에서 자폐증을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 이러한 방법으로 치료된 여성 개체는 위약으로 치료된 여성 개체에 비해 자폐증의 하나 이상의 증상에서의 적어도 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100%의 감소를 나타낸다.

[0614] 한 실시양태에서, 자폐 대상체에는 단백질 칼로리 영양실조의 상태가 존재할 수 있다. 자폐 집단에서의 단백질 에너지 영양실조의 형태는 단백질 소화 불능으로부터 발생하는 자율-제한으로 인해 부적절하게 균형잡힌 식이의 선택으로 인한 것이다. 자폐증에 대한 부분 마커로서 작용할 수 있는 자폐 집단에서의 영양실조에 대한 지시자(ABC 검사 또는 다른 마커에 의한 추가 확인에 따라 확인될 것임)는, 예를 들어 인체계측법 (예를 들어: 연령에 따른 키 (예를 들어, 만성 영양실조, 발육부진 등), 연령에 따른 체중 (예를 들어, 단백질 에너지 영양실조), 키에 대한 체중 (예를 들어, 급성 영양실조, 소모증 등), 중간 상완 둘레, 반 또는 상지 폭, 무릎 높이, 앉은키, 피하 지방 두께, 두위, 부종 및 체질량 지수); 필수 비타민 및 미네랄 (비타민 K 이외의 것)에서의 결핍; 미량영양소; 생화학적 시험 (예를 들어 알부민, 프리알부민 및/또는 콜레스테롤); 경구 섭취의 모니터링; 다른 효소 결핍, 예컨대 다른 효소와 함께 엘라스타제 및 트립신 결핍 중 하나 이상을 포함한다.

[0615] 효소 대체 요법을 갖는 자폐증을 갖는 대상체는 12주 기간에 걸친 효소 대체 요법의 결과로서 통곡물에서의 통계적으로 유의한 감소, 뿐만 아니라 전체 탄수화물에서 대략 20% 감소된 섭취를 갖는다. 통곡물 및/또는 탄수화물 섭취의 감소를 필요로 하는 자폐아 대상체에게 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 자폐아에서 통곡물 및/또는 탄수화물 섭취를 감소시키는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 이러한 방법으로 치료된 대상체는 위약으로 치료된 대상체에 비해 자폐증의 하나 이상의 증상에서의 적어도 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100%의 감소를 나타낸다.

[0616] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 자폐 대상체를 치료하는데 사용될 수 있으며, 이는 다수의 자폐 대상체가 단백질 섭식을 피한다는 것이 최근에 확인된 바 있기 때문이다. 12주 기간에 걸쳐 효소로 치료되지 않은 대상체와 비교하여, 총 단백질 섭취는 효소 대체 요법으로 2배가 되고, 지방 소모는 대략 15% 증가한다. 단백질 섭취의 증가를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 단백질 섭취를 증가시키는 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 이러한 방법으로 치료된 대상체는 자폐증의 하나 이상의 증상에서의 적어도 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100%의 감소를 나타낸다.

[0617] 한 실시양태에서, 알레르기 병력을 갖고 효소 대체 요법으로 치료된 대상체는, 알레르기를 갖지 않고 효소 대체 요법으로 치료된 자폐 대상체보다 더 많은 섬유질, 칼로리, 지방, 단백질 및 탄수화물 섭취를 나타낸다. 본원에 기재된 방법은 필요하다면 치료할 대상체가 알레르기를 갖는지 또는 갖지 않는지에 따라 변형될 수 있다.

[0618] 효소 대체 요법을 제공받은 자폐 대상체에서, 증가된 칼로리 섭취는 식이 품질에서의 전체적인 개선으로 인해 체중에서의 비정상적 증가를 생성하지는 않았다. 식이 품질에서의 증가는 비타민 B6, B12, A, C, E, 및 K, 및 또한 구리, 철, 콜레스테롤, 니아신, 리보플라빈, 티아민 및 아연인 13가지 필수 비타민 및 미네랄에서 통계적으로 유의한 변화를 가졌다. 따라서, 한 실시양태에서, 임의의 방법으로 치료된 대상체는 체중에서의 비정상적 증가 또는 비만을 유발하지 않으면서 칼로리 섭취에서의 개선을 나타낸다.

[0619] 본원에 기재된 조성물은 하나 이상의 추가의 작용제와 함께 투여될 수 있다. 예를 들어, 하나의 비제한적 실시양태에서, 자폐증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 조성물을 글루타메이트 증진 요법과 함께 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 자폐증을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0620] 자폐증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 비타민 K를 글루타메이트 증진 요법과 함께 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 자폐증을 치료하는 본원에 제공된 방법은 자폐증에 대한 신규 치료일 수 있다. 치료는 추가로 본원에 기재된 효소 조성물을 포함한다.

[0621] 본원에 기재된 방법으로 치료할 대상체는 약 1 내지 약 25세의 대상체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 약 5세 내지 약 20세, 약 2세 내지 약 10세, 약 3세 내지 약 8세, 약 10세 내지 약 15세, 약 10 내지 약 20

세, 또는 그 사이의 임의의 범위이다.

[0622] 자폐증을 갖는 대상체의 치료를 위한 본원의 조성물의 용량을 선택하기 위해 분변 키모트립신 수준을 모니터링하는 방법이 본원에 제공된다. 분변 키모트립신의 농도는 임의의 종래 검정을 사용하여 측정될 수 있다. 한 실시양태에서, 방법은 자폐아로부터 수득된 샘플에서 키모트립신을 측정하는 단계, 상기 농도를 하나 이상의 대조값과 비교하는 단계, 및 추가 치료가 필요한지 결정하는 단계를 포함한다. 한 실시양태에서, 대조 농도는 자폐가 아닌 것으로 공지된 대상체의 농도일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 대조 농도는 자폐인 것으로 공지된 대상체의 것일 수 있다.

[0623] 분변 키모트립신 수준은 분변 키모트립신의 값 및 하나 이상의 대조군과 비교하여 대상체에서 확인된 농도 사이의 델타 (즉, 기준선 내지 종결 사이의 차이)를 평가함으로써 최적의 대상체 반응에 대해 투여를 적합화하기 위한 투여량을 적정하는데 사용될 수 있다.

[0624] 투여는 하기의 체중, 기준선 키모트립신 수준, 순간 키모트립신 수준, 시간 평균된 키모트립신 수준, 키모트립신 수준에서의 변화, 단위 시간당 키모트립신 수준에서의 변화, 단위 시간당 키모트립신 수준의 변화율 (2차 도함수), 현재까지의 누적 용량, 주어진 시간 기간에 따른 시간 평균된 용량, 키모트립신 수준에서의 변화율에 대한 용량 변화율, 키모트립신 수준에서의 변화율에 대한 투여 변화율의 도함수 중 하나 이상을 기준으로 하여 조정될 수 있다.

[0625] 분변 키모트립신 수준은 매시간, 매일, 매주, 격주, 매달, 격월 또는 매년 기준으로 결정될 수 있다.

[0626] 또한, 동등하거나 또는 심지어 덜 효율적인 마커일 수 있는, 대변에서 분비된 다른 효소를 측정하여 대상체의 상태를 평가하고 최선의 치료 과정을 결정할 수 있다.

[0627] 본 발명자들은, 진단된 자폐증이 보다 중증일수록, 기준선 분변 키모트립신 수준이 더 낮게 발견된다는 것을 확인하였다.

[0628] 또한, 기준선 분변 키모트립신 수준이 더 낮을수록, 분변 키모트립신 수준에서 관찰된 개선이 더 커지고, 본원에 기재된 조성물로의 치료 후 질환에서의 개선이 상응하게 더 커진다 (데이터는 제시되지 않음).

[0629] 한 실시양태에서, 기준선 결정으로부터의 FCT 3.5 이상과 함께, 분변의 6.0 유닛/그램 (새로운 샘플) 또는 9.0 (동결된 샘플) 또는 그 초과의 최종 FCT 수준은 치료되는 대상체에서의 개선을 나타낸다.

[0630] 한 실시양태에서, ADHD의 과잉행동 및 다른 증상의 수준은 코너스-3 검사에 의해 결정될 수 있다.

[0631] 또 다른 실시양태에서, 과잉행동에 대한 코너스-3 하위척도는 ABC에 대한 것과 비교될 수 있다.

[0632] 또 다른 실시양태에서, 코너스 척도는 행동에서의 변화가 ADHD 및 자폐증을 갖는 대상체에서 발생하는지 결정하는데 사용될 수 있으며, 이는 과잉행동이 자폐증에서 발견되는 동반이환 증상이기 때문이다.

[0633] 또 다른 실시양태에서, 자폐증을 갖는 대상체에서 코너스-3을 사용하여 측정될 수 있는 속성은 안절부절 또는 과잉활동 행동; 과잉행동; 흥분성 및 충동성; 과제 완료 실패; 부주의 및 산만 용이성; 분도 폭발; 꼼지락거림; 다른 대상체의 불안; 즉시 충족되어야만 하는 요구 및 좌절 용이성; 울음 용이성 및 빈발; 및 빠르고 극적인 기분 변화이다. 각각의 속성은 척도 0-3에 대해 점수화되고, 여기서 0 = 전혀 없음, 거의 없음; 1 = 가끔; 2 = 자주, 상당히 많이; 및 3 = 매우 자주; 매우 빈번하게이다.

[0634] 한 실시양태에서, 과잉행동에서의 변화에 대한 블록 푸드 스크리너 및 코너스 검사의 사용에 의해 측정된 바와 같은 탄수화물의 섭취에서의 비교는 모든 수준의 탄수화물 섭취 변화에서 본원에 기재된 조성물을 투여받은 대상체가 12주 과정에 걸쳐 위약을 투여받은 대상체에 비해 그의 코너스 점수에서의 개선되었다는 것을 입증하였다.

[0635] 또 다른 실시양태에서, 효소 조성물을 투여받은 대상체에서 과잉행동에서의 개선 변화는 탄수화물 소화에서의 개선으로 인한 것일 수 있다.

[0636] 또 다른 실시양태에서, 효소 제제를 투여받은 대상체에서 과잉행동에서의 개선 변화는 탄수화물의 단백질 성분에서의 개선에 의해 입증되는 바와 같이 단백질 소화에서의 개선으로 인한 것일 수 있다.

[0637] 또 다른 실시양태에서, 효소 제제는 프로테아제, 아밀라제 및 리파제를 포함하고, 따라서 효소 조성물을 투여받은 대상체는 효소 조성물을 투여받지 않은 대상체에 비해 개선을 입증한다.

[0638] 한 실시양태에서, 부주의에서의 변화에 대한 블록 푸드 스크리너 및 코너스 검사의 사용에 의해 측정된 바와 같

이 탄수화물 섭취에서의 변화 비교는 모든 수준의 탄수화물 섭취 변화에서 본원에 기재된 조성물을 투여받은 대상체가 12주 과정에 걸쳐 위약을 투여받은 대상체에 비해 코너스 점수에서의 개선되었음을 입증한다.

[0639] 또 다른 실시양태에서, 효소 제제를 투여받은 대상체에서 부주의에서의 개선 변화는 탄수화물 소화에서의 개선으로 인한 것일 수 있다.

[0640] 또 다른 실시양태에서, 효소 제제를 투여받은 대상체에서 부주의에서의 개선 변화는 탄수화물의 단백질 성분에서의 개선에 의해 증명되는 바와 같이 단백질 소화에서의 개선으로 인한 것일 수 있다.

[0641] 또 다른 실시양태에서, 효소 제제는 프로테아제, 아밀라제 및 리파제를 함유하고, 따라서 효소를 투여받은 대상체는 효소를 투여받지 않은 대상체보다 개선을 입증하였다.

[0642] 또 다른 실시양태에서, 부주의에서의 감소는 그의 탄수화물 섭취가 증가함에 따라 효소를 투여받지 않은 대상체에서 나타났다. 위약을 투여받은 대상체에서, 부주의는 탄수화물 섭취가 증가함에 따라 증가한다.

[0643] 또 다른 실시양태에서, 효소의 병용 대체가 없는 탄수화물 섭취에서의 증가는 부주의를 악화시키고, 이는 아마도 탄수화물 내 단백질 (글리아단)의 소화 불능으로 인한 것일 수 있다.

[0644] 또 다른 실시양태에서, 탄수화물 소모가 증가함에 따라, 제제 1을 투여받은 대상체에서 부주의가 감소하는 것으로 관찰되었고, 의약 (예를 들어, 제제 1의 조성물)을 투여받지 않은 대상체에서는 증가하는 것으로 관찰되었다.

[0645] 또 다른 실시양태에서, 효소의 병용 대체가 없는 탄수화물 섭취에서의 증가는 부주의의 악화를 허용하고, 이는 아마도 대부분 탄수화물 내 단백질 (글리아단)의 소화 불능으로 인한 것일 수 있다.

[0646] 또 다른 실시양태에서, PPVT 및 EVT 검사는 둘 다 본원에 기재된 조성물의 투여 후에 단백질 섭취량에 의해 영향을 받았다. PPVT 및 EVT 성장 점수 변화는 소아 연령에 적절한 수용 및 표현 언어에서의 전반적 변화량의 척도이다.

[0647] 한 실시양태에서, EVT 및 PPVT 둘 다에 대한 성장 점수가 증가하면, 이는 효소 제제를 투여받은 대상체에서의 개선을 입증한다.

[0648] 또 다른 실시양태에서, 마지막 12주에 본원에 기재된 조성물을 투여받은 대상체의 PPVT 및 EVT 성장 점수 둘 다의 척도는 위약을 투여받은 대상체보다 상당히 더 높게 남아있다.

[0649] 또 다른 실시양태에서, EVT 및 PPVT 둘 다에서, 위약을 투여받은 대상체는 제12주에 대상체가 1일에 흡수하는 단백질의 양이 증가함에 따라 그 점수에서 악화를 나타낸다.

[0650] 또 다른 실시양태에서, 점수에서의 개선은 PPVT에서 제12주에 1일에 흡수되는 단백질의 양이 증가함에 따라 본원에 기재된 조성물을 투여받은 대상체에서 나타난다.

[0651] 또 다른 실시양태에서, EVT에서 일정하게 남아있는 점수는 제12주에 1일에 모든 수준의 단백질 섭취에 따른 큰 개선을 입증한다.

[0652] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 발견은 제12주에 PPVT 및 EVT 둘 다에서 성장 점수에서의 유의한 개선이 입증될 수 있는 경우에 높은 프로테아제 제제의 투여를 나타낸다.

[0653] 증상 또는 결과 중 어느 하나에서의 개선은 본원에 기재되거나 또는 당업계에서 통상적으로 용인되는 시험 중 어느 것에 따라 측정될 수 있다. 예를 들어, 개선은 위약으로 치료된 대상체 (위약)에 비해 적어도 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95% 또는 약 100%일 수 있다. 또 다른 예에서, 개선은 위약으로 치료된 대상체 (위약)에 비해 적어도 약 2-배, 약 3-배, 약 5-배, 약 10-배, 약 15-배, 약 20-배, 약 25-배, 약 30-배, 약 35-배, 약 40-배, 약 45-배, 약 50-배, 약 55-배, 약 60-배, 약 65-배, 약 70-배, 약 75-배, 약 80-배, 약 85-배, 약 90-배, 약 95-배 또는 약 100-배일 수 있다.

[0654] 실시예

[0655] 하기 실험은 본 발명에 따른 예시적인 절차를 기재한다. 이들 실험 및 상응하는 결과는 단지 예시로서 제시되고, 그 중 어느 것도 본 발명의 전반적인 범위에 대한 제한으로서 고려되지 않아야 하는 것으로 이해된다. 예를 들어, 이들 연구는 본 개시내용의 예시적인 캡슐화 효소 제제에 의해 실현된 예상치 못한 개선 일부를 입증

한다.

[0656] 실시예 1: 예시적인 캡슐화 소화 효소 제제의 증가된 유동 특성 및 주입성

[0657] 본 개시내용의 예시적인 방법 및 제제를 적용하기 전에, 미가공 미처리 효소 제제 (위스콘신주 와나키의 사이언티픽 프로테인 래보러토리즈(Scientific Protein Laboratories) (SPL))는, 이것이 입자의 전자 현미경 사진에 제시된 바와 같이, 입자 크기에서 상당히 가변적이고 20 불규칙한 형태를 갖는다는 사실이 밝혀졌다 (데이터는 제시되지 않음). 일부 결정질 염 입자가 또한 가시적이다. 미가공 효소는 주입하지 못하며, 이는 이것이 덩어리를 형성하고, 불균일한 표면 및 뾰족한 모서리로 인해 측정하기가 곤란하기 때문이다. 미가공 제제는 또한, 추가의 처리없이 지질 캡슐화에 적합하지 않으며, 이는 미가공 제품이 적절히 캡슐화하기에 너무 큰 입자 및 너무 작은 입자 둘 다를 함유하기 때문이다. 체질된 효소는 크기에서 보다 균일하긴 하지만, 지속적으로 불균일한 표면을 나타내고 주입 동안 덩어리를 형성한다.

[0658] 코팅된 효소 제제는 원료의 체질 및 지질 코팅 후에 생성될 수 있다 (데이터는 제시되지 않음). 이러한 예에서, 입자의 형태는 상당히 개선되었으며, 보다 둥근 표면을 지녔다. 이로써, 유동 특성 및 감각수용성 특성이 우수한 비-분진성 생성물이 생성된다.

[0659] 효소의 형태학은 덜 분진성이고, 에어로졸화되지 않으며 우수한 유동 특성과 개선된 감각수용성 특성을 갖는 생성물을 유발하는, 표면의 원형화로 인해 현재 상당히 개선된다.

[0660] 미가공 효소 제제에서 입자의 크기 분포가 결정된다. 일반적으로, 큰 입자 (>40 메쉬) 및 매우 작은 입자 (<140 메쉬)는 적절한 캡슐화에 적합하지 않다. 캡슐화 췌장 효소 제제의 유동 특성을 증가시키기 위해, 미가공 효소 입자를 체질하여 크기 40-140 메쉬, 또는 약 106 내지 425 마이크미터의 입자 만을 포함시켰다.

[0661] 실시예 2: 예시적인 캡슐화 소화 효소 제제의 안정성: 온도 저장

[0662] 추가의 예시적 실시양태에서, 지질의 다중 유형 및 중량 백분율을 사용하여 체질된 효소 코어를 코팅하였다. 기계적 강도, 융점 및 소수성을 비롯한 특성이 췌장 효소에 대한 적합한 지질 코팅을 선택하는데 고려되었다. 지질 코팅의 다수의 예를 하기에서 조사하였고, 25℃ 및 40℃ 하에 그의 물리적 외관을 조사하였다. 따라서, 기계적 강도, 융점 및 소수성과 같은 특정 범위의 물리적 특성을 갖는 지질을 췌장 효소의 코팅에 대해 평가하였다. 본 실시예에서, 코팅의 융점을 감소시키거나 친수성을 증가시키는 것이 캡슐화에 적합하지 않으며, 이는 이로 인해 가속된 저장 안정성 조건 하에 케이크화될 수 있는 생성물을 생성하기 때문인 것으로 밝혀졌다. 수소화 대두 오일, 수소화 피마자 왁스 및 카르나우바 왁스를 사용하여 만든, 체질되고 캡슐화 효소 제제는 모두 우수한 주입을 나타내었고, 전혀 케이크화되지 않았다.

[0663] 수소화 모노글리세리드 및 대두 오일/모노글리세리드 블렌드 둘 다는 보다 고온에서 케이크화되는 것으로 입증되었다. 따라서, 보다 낮은 융점 또는 보다 많은 친수성 코팅은 캡슐화에 적합하지 않았으며, 이는 이로 인해, 40℃ 하에서의 본 발명자들의 가속된 저장 조건 시험에 의해 입증된 바와 같이 확장된 저장 조건 하에 케이크화될 수 있는 생성물이 생성되었기 때문인 것이 명백하다.

[0664] 수소화 모노글리세리드 및 모노글리세리드 블렌드 둘 다는 보다 고온에서 케이크화되는 것으로 입증되었다. 따라서, 코팅의 융점을 감소시키거나 친수성을 증가시키는 것이 캡슐화에 적합하지 않았는데, 이는 이로 인해, 40℃에서의 본 발명자들의 가속된 저장 조건 시험에 의해 입증된 바와 같이 확장된 저장 조건 하에서 케이크화될 수도 있는 생성물이 생성되었기 때문인 것이 명백하다.

[0665] 실시예 3: 췌장 효소에 적합한 예시적인 캡슐화 소화 효소 제제: 안정성의 함수로서 측정된 효소 활성.

[0666] 추가 실시양태에서, 효소 안정성을 하기 방법에 따라 결정하였다: 가속 시험을 위해, 표준 ICH 지침을 사용하였다: 코팅된 제제를 플라스틱 용기 내에 놓아두고, 40℃ 및 75% 상대 습도 하의 제어 습도 캐비넷에 저장하였다. 상기 코팅된 효소 제제를 분쇄하고, 적당한 완충제에 분산시킨 다음, 리파제 활성에 관하여 시험함으로써 효소적 활성을 측정하였다.

[0667] 대두 오일 80%는 가장 큰 양의 모든 지질에 안정성을 부여하는 것으로 나타났는데, 이러한 효과는 놀랍게도, 캡핑되지 않은 용기에서 보다 캡핑된 용기에 저장된 효소 제제의 경우에 더 컸다. 개방 팬에서 40℃ 하에 저장된 75% 상대 습도 효소 제제에 대한 안정성 시험 결과, 코팅된 제제 및 비코팅된 제제 사이의 안정성 상의 상당한 차이가 나타나지 않았다.

[0668] 실시예 4: 췌장 효소에 적합한 예시적인 캡슐화 소화 효소 제제: 다수의 대두 캡슐화 췌장 효소의 효소 활성 및

방출 속도

[0669] 추가 실시양태에서, 하기 기재되는 방법에 따라 캡슐화물을 제조하였다. 미가공 효소 물질을 체질하여, 40 메쉬보다는 더 작지만 140 메쉬보다 더 큰 입자를 수득하고, 미세 물질은 제거하며, 장용 코팅에 보다 적합한 보다 균일한 혼합물을 수득하였다.

[0670] 하기 제제를 제조하였다: (1) 표준의 안정한 대두 코팅을 갖는 70 중량%의 활성 효소; (2) 표준의 안정한 대두 코팅을 갖는 80 중량%의 활성 효소; 및 (3) 표준의 안정한 대두 코팅을 갖는 90 중량%의 활성 효소.

[0671] 각 캡슐화 효소 제제의 활성은 이러한 캡슐화물을 분쇄하고, 이와 같이 분쇄된 물질을 적당한 완충제에 분산시킨 다음, 리파제 활성에 관하여 시험함으로써 측정하였다.

[0672] 도 1에 나타낸 바와 같이, 코팅된 제제 내의 효소 활성은 코팅시 활성의 어떠한 상당한 손실도 나타나지 않았다 (미가공 효소 물질의 공인된 효소 활성에 대해 표준화시키면, 활성은 110%에서 100%로 감소함).

[0673] 효소 방출은 각 캡슐화물을 pH 6.0 완충제 하의 용해 장치 내에서 30, 60 및 90분 동안 현탁시킴으로써 (USP 지침에 따라 100 rpm) 측정하였다. 도 2에 나타낸 바와 같이, 모든 캡슐화물은 30 및 60분에서 80 내지 90% 방출을 나타내었다. 90분에, 이들 제제를 사용하여 수득된 효소 활성 측정치가 감소하였다.

[0674] 실시예 5: 췌장 효소에 적합한 예시적인 캡슐화 소화 효소 제제: 다중 대두 오일 캡슐화 췌장 효소의 입자 크기

[0675] 추가 실시양태에서, 대두 오일로 캡슐화된, 70 중량% 또는 80 중량% 활성 췌장 효소를 함유하는 제제를 도 3에 도시된 바와 같이 입자 크기에 관하여 미가공 췌장 효소 물질과 비교하였다.

[0676] 모든 수준의 지질은 입자 크기의 충격을 입증하였다. 80% PEC는 가장 균일한 것으로 입증되었으며, 이는 200 메쉬 수준에서는 어느 것도 나타나지 않았기 때문이다.

[0677] 실시예 6: 췌장 효소에 적합한 예시적인 캡슐화 소화 효소 제제: 냄새 및 맛

[0678] 70 중량%, 80 중량% 및 90 중량% 효소를 함유하는 예시적인 캡슐화 효소 제제의 조사를 수행하여, 수카나트(Sucanat)™ 및 갈색 설탕과 비교한 경우 뿐만 아니라 미가공 효소와 비교한 경우에 그의 맛 및 냄새를 결정하였다. 결과를 하기 표에 나타내었다. 수카나트™는 유기 완전 식품 감미제이다.

[0679]

물질	냄새	맛
갈색 설탕	있음	단맛
수카나트™	없음	단맛
미가공 효소	육류/훈연 냄새	N/A
70%	없음	없음
80%	없음	없음
90%	약간 있음	짠맛

[0680] 실시예 7: 췌장 효소에 적합한 예시적인 캡슐화 소화 효소 제제: 제조

[0681] 효소 제제의 제조에 유용한 제조 방법을 개략화하는 흐름도를 도 4에 나타내었다.

[0682] 예시적인 캡슐화 췌장 효소 제제의 배치를 만드는 데에 사용된 성분은 20.0 lb의 체질된 췌장 효소 및 5.0 lb의 수소화 식물성 오일, 예를 들어 대두 오일을 포함하였다.

[0683] 췌장 효소 농축물을 먼저, 40 USSS 메쉬 스크린을 통하여 체질하고, 이러한 메쉬를 통해 통과한 물질을 유지하였다. 이어서, 이와 같이 유지된 물질을 140 USSS 메쉬 스크린 (또는 등가물)을 통해 스크리닝하고, 이러한 메쉬를 통과하지 않은 물질이, 체질된 췌장 효소 물질 또는 입자로서 유지되었다.

[0684] 캡슐화 방법에서, 적절한 코팅 물질을 용융 포트에 충전시키고, 분무 공정 동안 110°F가 되도록 하고 유지하였다. 분무 공정 동안 적절한 조도를 제공할 임의의 온도를 사용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 온도를 코팅에 사용된 지질의 융점을 기준으로 하여 추가로 선택하고/하거나, 이에 따라 상기 체질된 췌장 효소 물질 또는 입자를 코팅과 접촉시킨 후에, 효소 제제의 활성이 거의 동일하게 유지되도록 한다.

[0685] 액화된 코팅 물질을 칭량하고, 이를 분무 포트에 옮겼다. 체질된 췌장 효소를 캡슐화 제조 용기에 부가하였다.

췌장 효소 입자를 선택된 코팅 수준까지 코팅 물질로 캡슐화하였다.

[0686] 캡슐화 물질을 14 USSS 메쉬 스크린 (또는 등가물)으로 스크리닝하고, 이러한 스크린을 통과한 물질을 유지하였다. 체질 후에, 상기 물질을 수집하고, 샘플을 품질 관리 (QC)을 위해 수거하였다.

[0687] 2개의 서브-배치를 블렌딩해야 하는 경우에, 로딩된 스크리닝된 물질을 적합한 블렌더에 가하고 7 내지 10분 동안 블렌딩하였다. 최종 생성물 시험을 위한 샘플을 수득하였다. 캡슐화 물질을 벌크 포장하고, 시험 결과를 기다리는 동안 격리하였다. 허용 기준을 달성하면, 최종 생성물이 양질 군에 의해 방출되었다. 이후에, 생성물을 지시된 바에 따라 운송할 수 있다.

[0688] 분석 시험 및 미생물 검정 (이는 시간에 따라 시험할 수 있음)을 비롯한, 최종 생성물 시험을 위해 샘플을 수집하였다.

[0689] 실시예 8: 췌장 효소에 적합한 예시적인 캡슐화 소화 효소 제제: 포장

[0690] 또 다른 추가 실시양태에서, 효소의 안정성은 부분적으로 캡슐화에 기인하고, 부분적으로는 삼층 호일 포장에 기인한다. 다음은 단일 용량 사쉐/파우치에 대한 포장 방법을 나타낸다.

[0691] 첫째로, 제조 후, 생성물을 식품 척도의 폴리에틸렌 백으로 이중 선의 깨끗한 드럼 내로 분산시키고, 이 드럼을 밀봉하였다. 사양 기준을 충족시킨 경우, 로트를 검역소로부터 방출시킨 다음, 물질을 대상체에게 개별적으로 투여하기 위한 사쉐 내로의 배치에 적합한 포장기에 운송한다.

[0692] 예를 들어, 설린(Surlyn) 라이너와 함께 26# C1S 페이퍼/ 7.5# LDPE/.0007" 알루미늄 호일/15#로 이루어진, PD-73272 인쇄된 소아 보호 (CR) 파우치를 포장에 활용하였다. 바람직하게는, 예비-인쇄된 필름/호일, 외부 인쇄물은 백색 배경 상에 1가지 색 표를 갖는 반면, 로트 번호의 인-라인 인쇄물에서도, 유통 기한 및 제품 코드가 또한 1가지 색인 흑색일 것이다. 전체 사쉐 치수는 다음과 같다: W 2.50" x H 3.50". 사쉐는 단위 용량 파우치/사쉐 내로 ±10%의 허용오차를 갖는 900 mg의 판크레아틴 지질-캡슐화 약물 제품의 과립을 유지하도록 크기 조절하였다. 최종 생성물은 156 USP 유닛/mg 이상의 프로테아제 활성을 가질 것이다.

[0693] 실시예 9: 췌장 효소에 적합한 예시적인 캡슐화 소화 효소 제제: 용해

[0694] 대두 오일을 갖는 지질 캡슐화 입자로부터의 췌장 추출물 복합체의 방출 효과는 지질 코팅 수준 (총 입자 중량당 지질 코팅 %로서 표현됨)을 다양하게 한 입자를 사용하여 연구하였다. 코팅 수준은 10% 내지 30%로 다양하였다. 수성 환경 하에 60-분 기간에 걸친 입자로부터 췌장 추출물 복합체의 방출에 있어서, 상기 범위 내의 지질 코팅의 유의한 효과는 없었다. 모든 제제는 용해 개시 후 처음 30분 이내에 80% 초과의 효소를 방출한다. 90%, 80% 및 70% 입자에 대한 최대 방출은 60분까지 각각 85%, 88% 및 83%였다.

[0695] 70%-90% 캡슐화 췌장 효소 제제 (중량 기준의 활성 효소)의 선택은, 프로테아제 성분에 의한 단백질 소화가 발생할 근위 소장에서의 효소의 방출에 적합한 것으로서 그의 방출 프로파일을 기준으로 하여 선택하였다.

[0696] 단백질 성분의 부족, 및 그에 따른 항원성 특성의 부족은, 대두 오일을 지질 코팅으로서 선택하여, 치료 대상체 및 자폐증을 갖는 대상체에서 지질 코팅에 대한 알레르기 반응의 가능성을 최소화하거나 제거하였다.

[0697] 70-90% 제제의 사용은 에어로졸화는 감소시키면서 주입성 및 유동 특성을 증가시키고, 이는 사쉐 또는 파우치 전달 시스템의 사용을 가능하게 한다.

[0698] 삼층 호일 하우징의 부가는 스프링클 제제가 안정하고, 수송가능하며, 단일 단위 용량 메카니즘에 의해 전달되는 것을 보장한다.

[0699] 저 리파제 제제는 또한, 결장 협착증에 대한 가능성을 감소시킴으로써 안전성을 허용하고, 프로테아제 부분의 사용을 증진시킨다.

[0700] 실시예 10: 생화학적 바이오마커, 및 행동의 코어 및 비-코어 증상

[0701] 자폐 대상체에서의 소화 효소 결핍 사이의 상관관계를, 임상 (행동) 증상을 기초로 하여 자폐증으로 진단된 대상체에서 결정하였다. 이 상관관계는 또한, 자폐증 및 유전적 동반이환을 갖는 것으로 진단된 대상체에서 연구하였다. 자폐 대상체가 자율-부과된 단백질 식이 제한을 나타내었다는 초기 발견 후, 비정상적으로 낮은 수준의 분변 키모트립신 (FCT)이 자폐증에 대한 바이오마커로서 유용하다는 것을 나타내는 연구를 수행하였다.

[0702] 분변 키모트립신은 통상의 방법, 예컨대 비제한적으로 본원에 기재된 것들, 및 상업적으로 입수가능한 키트 (예

를 들어, 단일시험 키모트립신; 베링거(Boehringer), 만하임)를 사용하여 평가할 수 있다.

[0703] 유아 분변을 뇨 오염이 없도록 유지하는 방식으로 수집하고, 물과 혼합하여 중량 기준의 중량 (w/w) 혼합물 (예를 들어, 1:4 w/w)을 수득하였다. 이어서, 이 혼합물을 철저하게 혼합하여 균질화 또는 음파처리에 의해 균질 현탁액을 수득하였다. 이어서, 분변을 하기 기재된 반응 완충제로 희석하여 분변 농도를 수득하고, 프로테아제 기질에 첨가되는 경우에, 이는 기질을 5 내지 60분 기간에 걸쳐 가수분해하였다. 예를 들어, 이러한 방법을 사용하여, 분변 키모트립신을 측정할 수 있다.

[0704] 분변 키모트립신 시험을 위해, 대변 샘플을 대상체로부터 수집하였다. 각각의 대변 샘플을 효소적 사진 분광측정 분석을 사용하여 분석하여, 대변 내 분변 키모트립신의 수준을 결정할 수 있고; 일부 경우에, 검정을 30℃에서 수행하였으며, 예를 들어: 미국 특허 번호 6,660,831 (본원에 참고로 포함됨)를 참조한다. 대안적으로, 다른 방법, 예컨대 비색 방법, 기질 사용, 검정 사용, 및/또는 임의의 다른 적합한 방법을 사용하여 분변 키모트립신 수준을 측정할 수 있다. 자폐증을 갖는 것으로 의심되거나 또는 진단된 대상체의 샘플 중 분변 키모트립신 수준을, 자폐증을 갖는 것으로 의심되거나 또는 진단되지 않는 대상체에서의 분변 키모트립신 수준과 비교하여, 시험된 대상체가 더 낮은 분변 키모트립신 값을 갖는지 결정하고, 대상체가 본원에 기재된 바와 같은 조성물의 투여로부터 이익을 갖는지 결정하였다.

[0705] 또한, 바이오마커 측정치 및 임상적 증상을 기준으로 하여, 췌장 효소 대체물에 반응하는 자폐 대상체의 수를 또한 결정하였다. 위장계에서의 변화, 뿐만 아니라 자폐증의 코어 증상에서의 변화를 조사하였다.

[0706] 초기 관찰은 자폐증을 갖는 거의 모든 대상체에 의한 자율-부과된 식이 제한의 관찰을 기초로 하였다. 이어서, 다중 연구를 수행하여 단백질을 소화시키는 자폐 대상체의 능력을 평가하였다. 단백질 소화의 생리학에 관한 연구는 소화 효소, 특히 단백질 분해에 관여하는 소화 효소, 예컨대 키모트립신의 위장계의 케스케이드의 조사를 유도하였다. 기능장애의 척도로서, 자폐증을 앓는 대상체에서의 분변 키모트립신 (FCT) 수준이 비정상적으로 낮은 것으로 결정되었다.

[0707] 연구 1

[0708] 이 초기 연구는 자폐증을 갖는 대상체의 작은 코호트가 실제로 비정상적으로 낮은 수준 (<9.0)의 분변 키모트립신 (FCT)을 갖는지 결정하기 위한 탐색적 연구였다.

[0709] 자폐증을 갖는 모든 9명의 대상체가 7 유닛/그램 미만의 비정상적으로 낮은 FCT 수준 (정상 ≥9.0)을 입증하였다. 작은 세트의 대상체에서의 이 관찰은 지금까지 밝혀지지 않았던 자폐증과의 생리학적 연결에 대한 잠재성의 추가 조사를 유도하였다.

[0710] 연구 2

[0711] 연구 2는 자폐증을 갖는 보다 큰 코호트의 대상체 (26명 대상체)가 또한 비정상적으로 낮은 FCT 수준을 경험하였는지를 결정하기 위해 진행되었다. 췌장 기능부전에서 낮은 양으로 존재하는 또 다른 췌장 소화 효소인 분변 엘라스타제-1의 수준을 또한 결정하였다. 다시, FCT의 수준은 26명 대상체 중 25명에서 8 U/g 이하로 비정상적으로 낮았다. 1명의 소아는 9 U/g의 FCT 수준을 나타내었다. 한편, 모든 대상체는 정상 수준의 분변 엘라스타제-1을 가졌다.

[0712] 연구 3

[0713] 연구 3에서, 2세 내지 14세의 46명의 대상체에서 FCT 수준을 결정하였으며, 여기서 25명은 자폐증을 가졌고, 21명은 자폐증을 갖지 않았다. 데이터는 자폐증을 갖는 대상체가 비정상적으로 낮은 FCT 수준을 가졌고, 자폐증을 갖지 않는 대상체가 12 U/g 이상의 정상 FCT 수준을 가졌음을 입증하였다. 결과를 도 7에 요약하였다. 도 7의 최상부 선은 자폐증을 갖지 않은 대상체에서의 FCT 수준을 나타낸 반면, 기저부 선은 자폐증을 갖는 대상체에서의 FCT 수준을 나타낸다.

[0714] 연구 4

[0715] 연구 4에서, 다수의 진료소 개업의에 의해 수행된 연구에서, 2세 내지 8세의 463명의 대상체에 대해 FCT 수준을 결정하였으며, 여기서 266명은 자폐증을 갖는 것으로 진단되고, 197명은 자폐증을 갖지 않는 것으로 진단되었다. 데이터는 자폐증을 갖는 대상체가 비정상적으로 낮은 분변 키모트립신 수준을 갖고, 자폐증을 갖지 않는 대상체가 정상 수준의 분변 키모트립신을 갖다는 것을 나타내었다.

[0716] 데이터는 하기 표에 요약된다.

[0717] 자폐증을 갖는 및 자폐증을 갖지 않는 대상체에서의 평균 분변 키모트립신 수준

N= 463	자폐증을 갖는 대상체	자폐증을 갖지 않는 대상체
총 대상체 수	266	197
평균 FCT (U/g)	4.4	23.2
비정상적 수준의 FCT 를 갖는 총 대상체	203	3
% (p<0.001)	76.34%	1.50%
정상 수준의 FCT 를 갖는 총 대상체 (p <0.01)	63	194
%	23.68%	98.50%

[0718]

[0719] 키모트립신은 췌장 효소이다. 키모트립신은 세린 프로테아제이고, 이것이 소화 과정 동안 오직 필수 아미노산만을 절단한다는 점에서 독특하다. 구체적으로, 키모트립신은 방향족 아미노산의 카르복실 측 상의 펩티드 결합을 절단한다. 비정상적 FCT 수준에 의해 입증된 바와 같은 단백질 소화의 부족은 신규 단백질 합성에 사용가능한 아미노산이 부족한 소아를 유발한다. 충분한 수준의 필수 아미노산 없이, 다양한 신체 기능에 필요한 신규 단백질을 합성할 수 없다. 예를 들어, 신경학적 과정에 관여하는 단백질의 불충분 또는 부족은 자폐증의 증상을 유발할 수 있다.

[0720] 키모트립신은 다른 프로테아제에 의해 절단되지 않는 특이적 아미노산을 절단한다. 특이적으로, 이것은 필수 아미노산: 트립토판, 메티오닌, 페닐알라닌 및 류신, 및 세미 필수 아미노산 티로신을 절단한다. 2종의 다른 주요 프로테아제는 이들 필수 아미노산을 절단하지 않고, 따라서 소장에서의 키모트립신 활성의 부족은 이것이 낮은 이유와 상관없이 이들 아미노산이 부족한 대상체를 유발한다. 부피상으로 매우 낮은 다른 프로테아제 카르복시펩티다제 A 및 B는 미소량의 일부 이들 아미노산을 절단하지만, 그 차이를 구성하기에는 충분한 양이 아니다.

[0721] 연구 5

[0722] 연구 5에서, FCT 수준을 2세 내지 18세의 320명의 대상체에 대해 결정하였으며, 여기서 64명은 자폐증을 갖고, 64명은 ADD를 갖고, 64명은 ADHD를 갖고, 64명은 공지된 유전적 상태를 갖고, 64명은 정상 (공지된 상태 없음)이었다. 데이터는 자폐증, ADD 및 ADHD를 갖는 대상체가 공지된 유전적 상태를 갖는 대상체 및 정상 대상체와 비교하여 비정상적으로 낮은 수준의 FCT를 나타내었음을 보여주었다. FCT 데이터는 다중 상태를 갖는 연령-매칭 대상체의 다수의 진료소 시험 동안 수집하였다. 도 8은 자폐증, ADHD (주의력 결핍 과잉행동 장애), ADD (주의력 결핍 장애), 또한 자폐증으로 진단되는 공지된 유전적 장애, 또는 미공지 상태가 없는 (정상) 6세 내지 18세 대상체의 개별 군에서 FCT 수준을 도시한다.

[0723] 도 8의 2개의 상부 선은 임의의 공지된 질환도 없는 대상체 및 공지된 동반이환 (유전적 및 다른 장애)를 갖는 대상체에서의 FCT 수준에 상응한다. 3개의 저부 선은 자폐증, ADD 및 ADHD를 갖는 대상체에서의 FCT 수준에 상응한다.

[0724] 자폐증, ADD 및 ADHD 대상체는 임의의 공지된 상태를 갖지 않는 대상체 또는 공지된 유전적 동반이환 또는 외상성 상태을 갖는 대상체 (p <0.01)보다 유의하게 더 낮은 수준의 FCT를 가졌다.

[0725] 연구 6

[0726] 연구 6에서, 42명의 연령-매칭 대상체 (자폐증을 갖는 25명, 및 자폐증 또는 다른 동반이환 상태를 갖지 않는 17명)를 대변 시험을 사용하여 다중 병원체의 존재 뿐만 아니라 FCT 수준을 비롯한 위장 기능장애의 마커에 대해 검사하였다. 자폐증을 갖는 대상체는 존재하는 더 많은 수의 대변 병원체, 뿐만 아니라 비정상적으로 낮은 FCT 수준을 가졌다.

[0727] 이 소형 파일럿 연구는 자폐증을 갖는 대상체 대 자폐증을 갖지 않는 대상체의 위장 세균총을 검사하기 위해 진행하였다. 위장 건강의 다중 마커를 조사하여, 이들 대상체에서 비정상적인 위장 제시가 있었는지를 결정하였다.

[0728] 연령 매칭된 42명의 대상체 (자폐증을 갖는 25명, 및 자폐증 또는 다른 동반이환 상태를 갖지 않는 17명)는 대변 시험을 사용하여 다중 병원체의 존재 뿐만 아니라 위장 기능장애의 마커에 대해 검사하였다. 당업자에게 공

지된 다른 GI 병원체 또는 대변 마커를 또한 GI 기능장애의 마커로서 시험할 수 있다. 하기 표는 GI 병원체 또는 다른 분변 마커의 존재 발생을 나타낸다.

위장 기능장애를 나타내는 병원체의 존재 및 다른 대변 마커의 발생				
	자폐증	전체 %	자폐증 아님	전체 %
낮은 FCT	25	100%	0	0%
씨. 디피실레 (*C. difficile*) 항원	15	60%	1	6%
분변 엘라스타제 <200	0	0%	0	0%
에이치. 필로리 (*H. pylori*) 항원	17	67%	0	0%
이. 히스톨리티카 (*E. histolytica*) 항원	8	32%	0	0%
지아르디아 (*Giardia*) 항원	9	36%	1	6%
효모 과도성장	4	16%	0	0%
크립토스포리디움 (*Cryptosporidium*)	9	36%	1	6%
	N = 25		N = 17	

[0729]

[0730] 낮은 수준의 분변 키모트립신을 포함하는, 자폐증을 갖는 대상체에서의 양성 대변 마커의 존재는 자폐증을 갖는 대상체에서 부가의 위장 문제가 있다는 것을 나타내었다.

[0731] 실시예 11: 자폐증을 갖는 대상체에서 고 프로테아제 효소 제제의 무작위 이중 맹검 위약 제어 시험

[0732] 치료할 대상체 (제제 1 또는 위약)는 자폐증을 갖는 것으로 진단되었다. 대상체는 제제 1 (판크레아틴 포함) 또는 위약을 식품과 함께, 1일 3회 섭취되는 분말로서 투여받았다.

[0733] 임상 시험은 무작위화된 병행 할당을 사용한 개입 연구였다. 1차 결과 척도는 치료 시작 후 기준선, 14일, 30일, 60일 및 90일에서의 자폐증의 행동 척도 및 신체적 증상에서의 변화의 증거를 포함하였다.

[0734] 2차 결과 척도: 자폐증과 연관된 행동 및 삶의 질에 대한 다른 주요 척도는 치료 시작 후 기준선, 14일, 30일, 60일 및 90일에 평가하였다.

[0735] 182명의 대상체가 연구에 등록하였다. 2개의 연구 부문은 하기와 같다:

부문	할당된 개입
활성 비교물: 1 제제 1	약물: 제제 1 90 일 동안 1 일 3 회 투여되는 활성 물질 (제제 1)의 단일 단위 용량 분말
위약 비교물: 2 위약 분말	약물: 위약 90 일 동안 1 일 3 회 투여되는 비-활성 물질의 단일 단위 용량 분말

[0736]

[0737] 적격성

[0738] 대상체 탐색 처리는 자폐증의 특성 및 중증도를 결정하기 위해 설문지 및 검사를 운영하였다.

연구에 적격인 연령:	**3 세 내지 8 세의 연령**
연구에 적격인 성별:	둘 다
건강한 지원자 수락 여부:	아니오

[0739]

[0740] 연구에 등록한 대상체에 대한 포함 기준은 대상체가 자폐 장애 (AD)에 대한 현재의 정신 장애를 위한 진단 및 통계 매뉴얼 (DSM-IV-TR) 진단 기준을 충족시킬 것을 요구하였다.

[0741] 연구로부터 제외되는 대상체에 대한 제외 기준은 하기 파라미터를 포함하였다:

[0742] 1. 대상체 체중 (<) 11 kg (24.2 lb) 미만;

[0743] 2. 돼지 (돼지고기) 제품에 대한 입증된 이전의 알레르기;

[0744] 3. 중증의 두부 외상 또는 졸중, 연구 참여 1년 내의 발작 또는 비제어성 전신 질환의 이전 병력;

[0745] 4. HIV, 뇌성 마비, 내분비 장애, 췌장 질환의 진단;

[0746] 5. 연구 시작 30일 이내에, 특정 보충, 킬레이트화 또는 식이 제한 (30일 세척 기간이 포함에 요구될 것임);

[0747] 6. 임의의 자극제 의약의 사용은 연구 도입 5일 전에 중단해야 함; 및

[0748] 7. 대상체는 적어도 30일 동안 안정한 용량의 SSRI를 가져야만 함.

[0749] 위치: 임상 시험은 미국 전역에서 19개 위치에서 수행되었다.

[0750] 실시예 12: 자폐증을 갖는 대상체에서 제제 1의 임상 시험

[0751] 자폐증은 현재 소아 집단 내 장애의 유의한 원인이다. 제제 1은 자폐증을 갖는 다수의 대상체가 단백질을 소화시키지 못한다는 관찰을 근거로 한다. 제제 1은 1일 3회 섭취되는 분말로서 고안된 효소 조성물이다. 제제 1은 실시예 8에 기재된 바와 같은 조성물이며, 여기서 조성물은 적어도 156 USP 유닛/mg을 포함하는 대두 오일 코팅된 판크레아틴 과립을 포함한다. 조성물은 900 mg 용량당 USP 유닛으로 투여된다. 이는, 소장에 방출되어 단백질 소화를 개선하고, 이에 따라 필수 아미노산의 유용성을 상승시키도록 제제화된다. 이 연구의 목적은 자폐증의 코어 증상을 치료하는데 있어서 제제 1의 효능을 결정하는 것이다.

[0752] 치료할 대상체 (제제 1 또는 위약)는 자폐증을 갖는 것으로 진단된다. 대상체는 제제 1 또는 위약을 투여받았다.

[0753] 임상 시험은 무작위화된 병행 할당을 사용한 개입 연구이다. 시험 동안 평가되는 종점 분류는 제제 1을 사용한 대상체의 치료 효능을 결정하는 것이다.

[0754] 평가할 1차 결과 측정은 치료의 기준선, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 36, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 144, 156, 168 및 180주에 자폐증의 코어 증상과 연관된 행동 척도에서의 변화의 증거를 포함한다.

[0755] 평가할 2차 결과 측정은 치료의 기준선, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 144, 156, 168 및 180주에 자폐증과 연관된 행동 및 삶의 질의 다른 주요 측정을 포함한다.

[0756] 170명의 대상체가 연구에 등록하였고, 하기 부문에 따라 치료받았다:

부문	할당된 개입
실험: 1 제제 1	약물: 제제 1 90 일 동안 1 일 3 회 투여되는 활성 물질 (제제 1)의 단일 단위 용량 분말

[0757]

[0758] 적격성

[0759] 대상체 탐색 처리는 자폐증의 특성 및 중증도를 결정하기 위해 설문지 및 시험을 경험하였다.

연구에 적격인 연령:	**9 세 내지 12 세의 연령**
연구에 적격인 성별:	둘 다
건강한 지원자의 수락 여부:	아니오

[0760]

[0761] 연구에 포함될 대상체에 대한 포함 기준은 하기 파라미터를 포함하였다:

[0762] 1. 자폐 장애 (AD)에 대한 현재의 정신 장애를 위한 진단 및 통계 매뉴얼 (DSM-IV-TR) 진단 기준 충족.

[0763] 2. 진행중인 00102 프로토콜은 00101 프로토콜의 완성을 요구한다.

[0764] 3. 현재, 00102 프로토콜 내로 대상체를 직접 모집한다.

[0765] 연구로부터 제외될 대상체에 대한 제외 기준은 하기 파라미터를 포함하였다:

[0766] 1. 진행중인 연구는 3-8세, 체중 < 11 kg (24.2 lb) 및 9-12세, 체중 < 22 kg (48.4 lb.)에 달하는 대상체를 필요로 하였다.

[0767] 2. 새로 모집된 대상체는 9 - 12세, 체중 < 22 kg (48.4 lb)이어야 한다.

[0768] 3. 돼지 (돼지고기) 제품에 대한 입증된 이전의 알레르기.

[0769] 4. 중증의 두부 외상 또는 졸중, 연구 참여 1년 내의 발작 또는 비제어성 전신 질환의 이전 병력.

[0770] 5. HIV, 뇌성 마비, 내분비 장애, 췌장 질환의 진단.

[0771] 6. 연구 시작 30일 이내에, 특정 보충, 킬레이트화 또는 식이 제한 (30일 세척 기간이 포함에 요구될 것임).

[0772] 7. 향정신성 의약, 자극제 또는 SSRI의 임의의 사용은 도입 전 30일 동안 중단되어야 한다.

[0773] 위치: 임상 시험은 미국 전역에서 19개 위치에서 수행되었다.

[0774] 연구 1A

[0775] 298명의 대상체를 DMS-IV 기준에 따라, 뿐만 아니라 SCQ 및 ADI-R 진단 시험에 따라 자폐증에 대해 스크리닝하였다. 이들이 자폐증을 갖는 것으로 결정되면, 이들을 이들의 분변 키모트립신 수준에 대해 시험하였다.

[0776] 이들이 상기 언급된 시험에 의해 자폐증을 갖는 것으로 결정되고, 낮은 FCT 수준 (<12.6 U/g의 동결된 대변)을 갖는 것으로 밝혀지면, 이들을 무작위화하고, 2개의 병행 치료군 중 하나로 할당하였다: 하나는 고 프로테아제 효소 조성물 (제제 1)을 또는 위약을 투여받았다.

[0777] 진행중인 연구는 3-8세, 체중 >11 kg (24.2 lb)인 대상체를 요구하였다.

[0778] 제제 1 또는 위약을 식품과 함께 1일 3회 투여하였다. 제제 1은 고 프로테아제 효소 조성물 (의약)으로서 본원에 기재되어 있다.

[0779] 182명의 대상체를 무작위화하였다. 임상 시험은 무작위화되고 맹검된 병행 할당을 사용한 개입 연구이다. 시험 동안 평가되는 종점 분류는 본원에 기재된 고 프로테아제 효소 조성물 (의약)을 사용한 대상체 대 위약을 투여받은 대상체의 치료 효율을 결정하기 위해 수행되었다.

군	기준선에서의 **FCT**	제 **12** 주에서의 **FCT**	변화
제제 1	7.46	10.94	3.47
위약	7.69	8.69	1.00
P 값 <			0.0383

[0780]

[0781] 이 연구에서, 분변 키모트립신 수준에 대한 제0주 (기준선) 및 제12주 사이의 기준선으로부터의 변화를 측정하였다. 의약을 투여받은 대상체에게는 활성 키모트립신을 보충하였고, 위약을 투여받은 대상체에게는 키모트립신을 보충하지 않았다.

[0782] 도 15는 의약을 투여받은 대상체 대 위약을 투여받은 대상체에서 기준선으로부터 분변 키모트립신 수준에서의 변화를 보여준다.

[0783] 키모트립신 수준은 시험에서의 대체 12주에 걸쳐 상당히 개선되었다. 위약에 의해 증명되는 1의 변화는 시험의 표준 편차 내에 있다.

[0784] 키모트립신 대체물을 제공받지 않은 위약에 대한 대상체는 시험에 걸쳐 유의하게 개선하지 않았다. p 값 <0.03은 12주 기간에 걸친 유의성을 입증한다.

[0785] 이것은 키모트립신이 의약을 제공받은 대상체에서는 대체되었고 위약을 제공받은 대상체는 대체물을 제공받지 않았음을 입증하였다.

[0786] 연구 2A

[0787] 연구 1A에 요약된 바와 동일한 코호트의 대상체를 연구 2A에 사용하였다. 대상체를 자폐증에 대해 스크리닝하였다. 의약 또는 위약을 식품과 함께 1일 3회 투여하였다. 의약은 고 프로테아제 효소 (제제 1)로서 본원에 기재되어 있다.

[0788] 대변 pH에서의 변화를 의약을 투여받은 대상체 및 위약을 투여받은 대상체 둘 다에서 측정하였다.

[0789] pH에서의 증가 (보다 알칼리성)가 발생하면, 이는 단백질 소화에서의 증가에 대해 병리특징적이다. 마인(maine)이 단백질 소화의 부산물로서 존재하면, 이는 대변 보다 알칼리성이 되게 하였다.

군	기준선에서의 FCT	제 12 주에서의 FCT	변화
제제 1	6.96	6.99	0.030
위약	6.93	6.78	-0.16

[0790]

[0791] 의약을 투여받은 대상체의 pH는 평균 0.03 증가하였고, 위약을 투여받은 대상체의 대변 pH는 실제로 0.16의 대변 pH 감소를 가졌다. 변화의 그래프 도시는 도 16에 나타낼 수 있다. 시험에 따른 pH 변화는 효소 대체물을 제공받은 대상체에서의 증가하였고, 위약을 제공받은 대상체는 pH 변화를 손실하였다.

[0792] 제12주에서의 pH 수준은 칼슘, 구리 및 비타민 C와 상관관계가 있고, 이는 하기 표에 제공되며, 제12주에 제제 1 및 칼슘, 구리 및 비타민 C 섭취를 투여받은 대상체 사이의 유의한 상관관계는 양적으로 강화되었다.

	제제 1 상관관계
제 12 주에서의 칼슘	0.43
제 12 주에서의 구리	0.24
제 12 주에서의 비타민 C	0.36

[0793]

[0794] 연구 3A

[0795] 연구 1A에 요약된 바와 동일한 코호트의 대상체를 연구 3A에 사용하였다. 대상체를 자폐증에 대해 스크리닝하였다. 의약 또는 위약을 식품과 함께 1일 3회 투여하였다. 의약은 고 프로테아제 효소 조성물 (제제 1)로서 본원에 기재되어 있다.

[0796] 182명의 대상체를 무작위화하였다. 임상 시험은 무작위화되고 맹검된 병행 할당을 사용한 개입 연구이다. 시험 동안 평가되는 종점 분류는 본원에 기재된 고 프로테아제 효소 조성물 (제제 1)을 사용한 대상체 대 위약을 투여받은 대상체의 치료 효율을 측정하기 위해 수행하였다.

[0797] 평가된 1차 결과는 상기 언급된 하위척도의 이상 행동 체크리스트였다. 전체 ABC를 또한 평가하였다. 평가를 12, 24 및 48주의 시점에 수행하였다. 제0주 내지 제12주는 의약 대 위약에 대한 것이고, 제24주 및 제48주는

모든 대상체가 의약을 투여받은 경우에 기준선으로부터의 변화에 대한 것이었다.

[0798] 이 연구의 결과는 위약과 비교하여 제제 1로 치료된 대상체에서 관찰된 ABC 이상 행동 체크리스트의 5개 하위척도에서 관찰된 기준선으로부터의 개선이었다.

	제제 1: 하기에서의 개선:		
	12 주 (위약 조정됨)	24 주	48 주
과민성	9	27	34
무기력증	11	36	48
과잉행동	11	25	27
상동증	11	31	38
언어	10	23	29
전체 ABC	11	28	35

[0799]

[0800] 표는 연구 동안 12, 24 및 48주에 기준선으로부터의 전체 ABC 점수의 변화를 입증하였다.

[0801] 각각의 시점은 기준선으로부터 백분율 변화를 특징으로 한다. 제12주 시점에서 백분율 변화는 위약 조정된 결과로서 입증되고, 여기서 위약에 대한 변화에 따라 의약을 투여받은 대상체에서 평가에 대한 변화를 감하였다.

[0802] 당업자의 경우에, 기준선으로부터의 위약 조정된 변화는 2개의 군: 의약 대 위약 사이의 변화를 평가하기 위한 표준 방법이다. 양성 변화가 존재하는 경우에 (부호가 양성임), 의약은 위약보다 결과 변화에 대해 더 큰 영향을 가졌다. 변화가 음성어야만 결과가 위약에서 더 우수하다.

[0803] 12주 후에, 의약을 투여받은 대상체가 위약을 투여받은 대상체에 비해 개선된다는 것이 명백하다.

[0804] 개선은 48주 내내 계속 나타났다. 증상이 평생 과정 동안 전혀 변화하지 않을 것으로 생각되는 대상체에서, 변화에서의 이 규모를 나타내는 능력은 예측될 수 없었다.

[0805] 중요하게는, 사회적 위축/무기력증 및 과잉행동/비-순응성의 하위척도는 상호 척도로서 공지되어 있다. 과잉행동이 증가하면, 사회적 위축 및 무기력증이 감소한다. 그 반대도 또한 사실이다. 감소된 하위척도 둘 다가 변화로서 유의하다는 사실은 의약의 비-진정 효과, 및 문제에 대한 비-진정 접근이 존재함을 입증한다.

[0806] 또한 중요한 것은 모든 하위척도가 12, 24 및 48주에 걸쳐 큰 개선을 갖는다는 사실이다. 이는 이것이 모든 하위척도라는 사실 및 또한 전체 ABC가 개선을 입증한다는 사실 둘 다에서 예상치 못한 개선이다.

[0807] 연구 4A

[0808] PPVT 및 EVT는 연구에서 대상체에 대해 운영하였다. 연구 1A에 요약된 바와 동일한 코호트의 대상체에서.

[0809] 대상체를 자폐증에 대해 스크리닝하였다. 의약 또는 위약을 식품과 함께 1일 3회 투여받았다. 의약은 고 프로테아제 효소 (제제 1)로서 본원에 기재되어 있다.

[0810] 182명의 대상체를 무작위화하였다. 임상 시험은 무작위화되고 맹검된 병행 할당을 사용하는 개입 연구이다. 시험 동안 평가된 종점 분류를 본원에 기재된 고 프로테아제 효소 조성물 (제제 1)을 사용한 대상체 대 위약을 투여받은 대상체의 치료 효율을 결정하기 위해 수행하였다.

[0811] 정상 발달 대상체에서, EVT 및 PPVT는 유사한 성장을 입증해야 한다. 12개월 기간에 걸쳐 나타나는 성장 척도는 서로 보조를 맞추어야 한다. 신경계 또는 달리 장애가 있는 대상체의 경우에는, 척도가 종종 서로 보조를 맞추지 못할 것이다.

[0812] 추가로, 12개월 기간에 걸쳐 입증된 점수 (성장 점수)의 양은 연령에 따라 EVT 및 PPVT 둘 다에서 8-10점 범위여야 한다. 3-8세 범위에서, 성장 점수는 대략 8이어야 한다.

	PPVT 평균 변화		
군	상한	오류	성장 점수
제제 1	3.88	-1.69	4.31
위약	5.60	1.83	3.20

[0813]

[0814] 이들 PPVT 결과에서, 의약에 대한 대상체의 성장 점수는 위약에 대한 대상체를 초과한다. 성장 점수는 연령에 대해 및 전체 연구에서의 점수 표준화에 대해 조정된다 (도 17 참조).

[0815] 추가로, 의약에 대한 대상체는 보다 적은 오류를 만드는 반면; 위약에 대한 대상체는 상당히 더 많은 오류를 만들었다. 오류율에서의 이러한 증가는 제제 1의 조성물에 대한 대상체와 비교하여 과잉행동에서의 증가 또는 부주의에서의 증가를 의미할 수 있다.

[0816] EVT는 PPVT와 동일군의 대상체에 대해 운영하였다. EVT 점수는 의약을 투여받은 대상체 및 위약을 투여받은 대상체 사이의 큰 차이를 입증한다 (도 18 참조).

[0817] 또한, 위약을 투여받은 대상체와 비교하여 의약을 투여받은 대상체에서 오류 수 감소가 존재하였다.

[0818] 성장 점수는 의약을 투여받은 대상체 대 위약을 투여받은 대상체에서 상당한 개선을 입증한다.

[0819] 중요하게는, 12주에서 의약을 투여받은 대상체에서 나타나는 성장 점수는 52주에서 정상 발달 대상체에서 기대될 것의 절반보다 더 크다. 표현 언어에서의 이 증가는 자폐증을 갖는 대상체에서는 엄청난 변화이다.

[0820] 또한, PPVT에서 의약을 투여받은 대상체 대 의약을 투여받은 대상체에서 나타나는 EVT에서의 성장 점수에서 보다 큰 증가가 존재한다는 사실이 중요하다. 이것은 일반적으로 정상 발달 대상체에서는 나타나지 않는다.

EVT 평균 변화			
군	상한	**오류**	**성장 점수**
제제 1	6.73	-0.24	5.84
위약	6.59	+0.22	1.73

[0821]

[0822] 연구 6A

[0823] 블록 푸드 스크리너를 연구에서 대상체에게 운영하였다. 연구 1A에 요약된 바와 동일한 코호트의 대상체를 본 연구에서 평가하였다. 대상체를 자폐증에 대해 스크리닝하였다. 의약 또는 위약을 식품과 함께 1일 3회 투여하였다. 의약은 고 프로테아제 효소 조성물 (제제 1)로서 본원에 기재되어 있다.

[0824] 182명의 대상체를 무작위화하였다. 임상 시험은 무작위화되고 맹검된 병행 할당을 사용하는 개입 연구이다. 시험 동안 평가된 종점 분류를 본원에 기재된 고 프로테아제 효소 조성물 (제제 1)을 갖는 대상체 대 위약을 투여받은 대상체의 치료 효율을 측정하기 위해 수행하였다.

[0825] 식품 스크리너를 기준선, 제2주, 제4주, 제8주 및 제12주에 운영하였다.

[0826] 하기는 식품 섭취 및 다양한 척도에 대해 나타나는 변화 사이에 나타나는 다양한 상관관계이다.

[0827] 도 19는 제12주에서의 단백질 섭취 (g)의 함수로서 EVT 평균 표준 점수 변화를 예시한다.

[0828] 평가할 2차 결과 척도는 치료의 기준선, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 144, 156, 168 및 180주에 자폐증과 연관된 행동 및 삶의 질의 다른 주요 척도를 포함하였다.

[0829] ABC 부적절한 언어 백분율은 하기 표에 제공된 바와 같이 주에 따라 변화하였다:

주	제제 1	위약
2	-6%	-8%
4	-11%	-7%
8	-10%	-13%
12	-13%	-3%

[0830]

[0831] 제12주에서 50g+ 1일 단백질을 섭식하는 대상체의 함수로서 ABC 하위척도 변화는 하기 표에 제공된다:

ABC 하위척도	제제 1	위약	p 값
과민성	-3.38	1.61	.0381
무기력증	-5.70	-1.44	.0866
과잉행동	-5.95	-0.90	.0392
상동증	-2.41	1.17	.0055
전체 ABC	-18.11	-0.12	.0078

[0832]

[0833] 제12주에서의 코너스 하위척도 탄수화물 변화 (g) >0:

	제제 1	위약
과잉행동	-3.07	-1.30
행동 장애	-1.77	-0.23
적대적 반항	-1.29	-0.12
전반적 인상	-2.05	-1.24
부주의	-3.55	-1.74
과잉행동	-5.27	-1.99
학습 문제	-2.69	-0.32
공격성	-2.19	-0.47

[0834]

[0835] 섭취된 탄수화물 양에서의 증가 >0g이 존재하는 경우에, 약물을 투여받은 대상체에서 위약을 투여받은 대상체보다 더 큰 개선이 존재한다.

[0836] 하기 관찰은 시험 과정에 따라 만들어졌다:

[0837] 비타민 K 및 루테인의 변화와 상관관계가 있는 분변 키모트립신 변화.

	제제 1 상관관계
비타민 K 변화	0.35
루테인 변화	0.39

[0838]

[0839] 피바디 그림 어휘 검사 (PPVT)

	PPVT 평균 변화		
군	상한	오류	성장 점수
제제 1	3.88	-1.69	4.31
위약	5.60	1.83	3.20

[0840]

[0841] 표현 어휘 검사 (EVT):

	EVT 평균 변화			
군	상한	오류	표준 점수	성장 점수
제제 1	6.73	-0.24	4.71	5.84
위약	6.59	+0.22	0.62	1.73

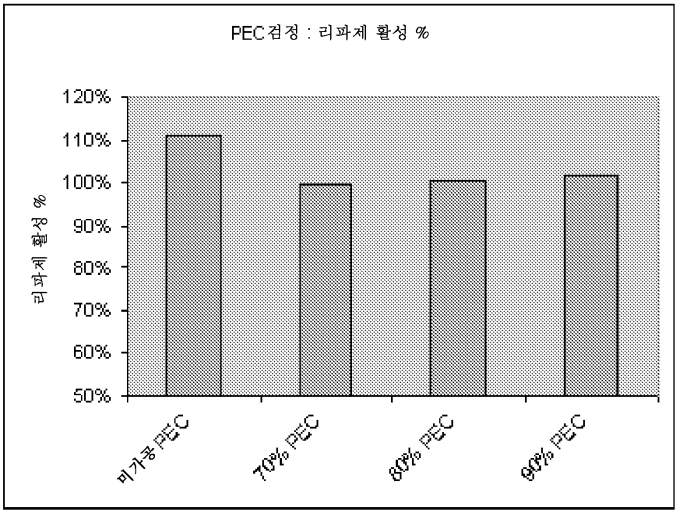
[0842]

[0843] 바람직한 실시양태가 본원에 제시되고 기재되어 있지만, 이러한 실시양태는 오직 예로서만 제공된다는 것은 당업자에게 명백할 것이다. 다수의 변경, 변화 및 치환이 현재 당업자에게 일어날 것이다. 본원에 기재된 실시양태에 대한 다양한 대안이 사용될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 하기 특허청구범위는 본 발명의 범위를

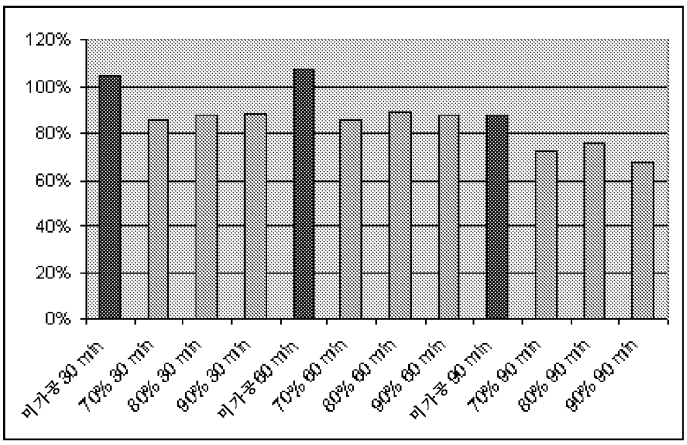
한정하고 이들 특허청구범위 내의 방법 및 구조 및 이들의 등가물이 이에 따라 포함되도록 의도된다.

도면

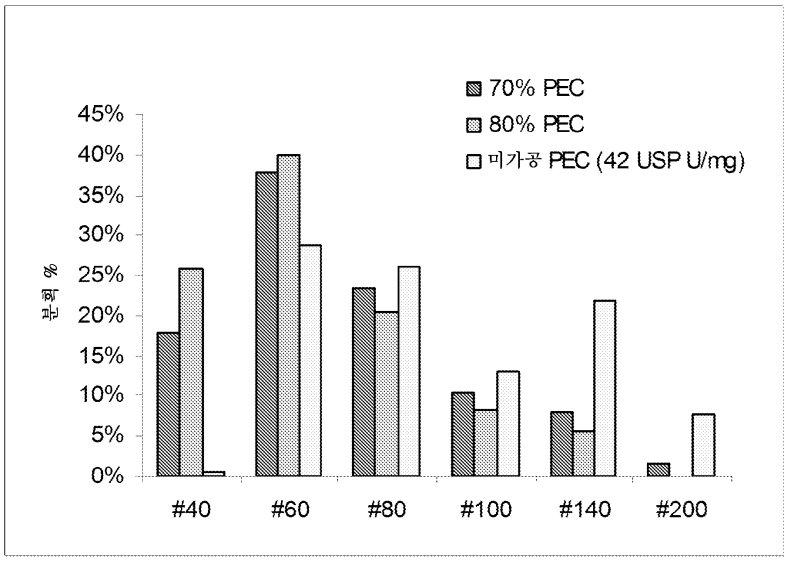
도면1



도면2

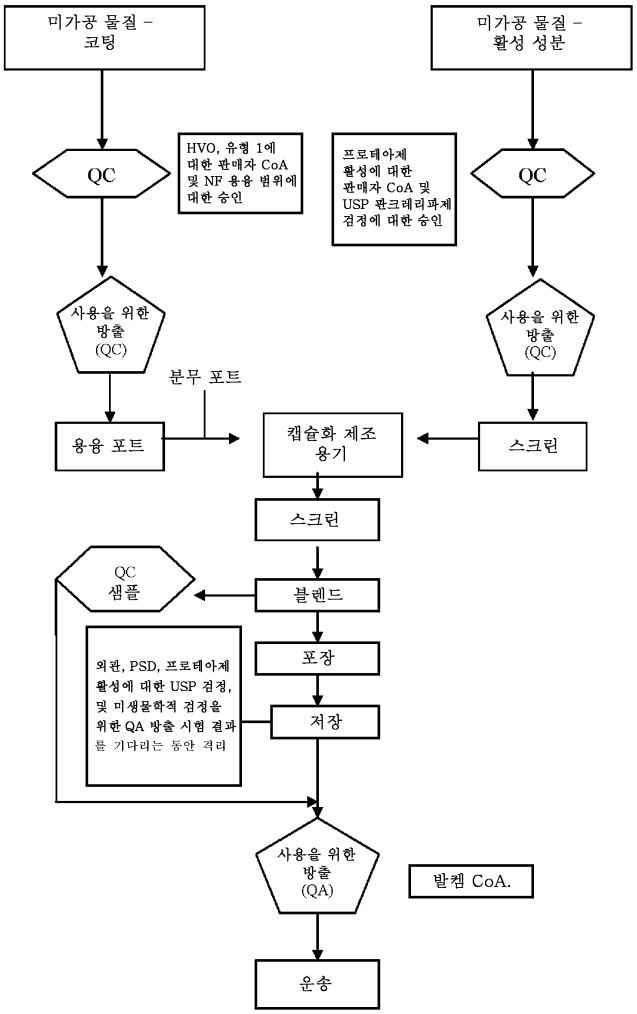


도면3

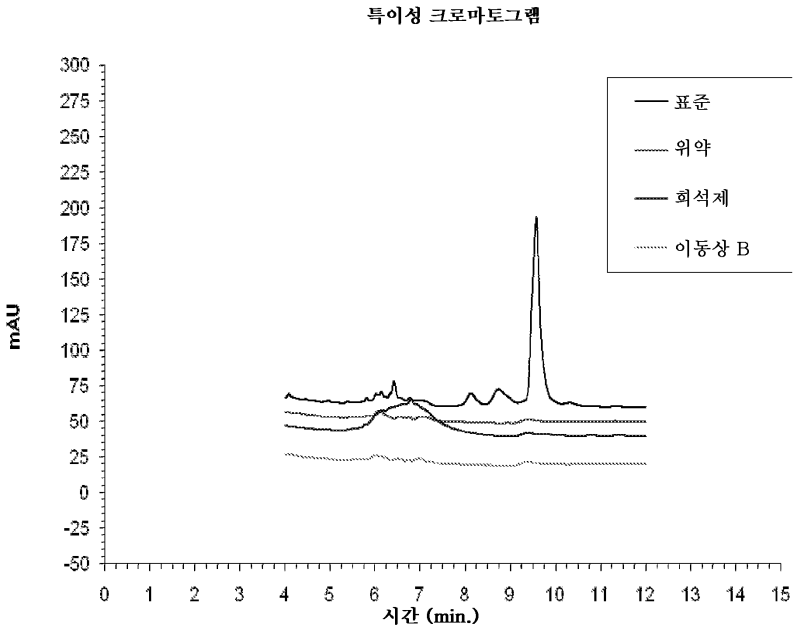


도면4

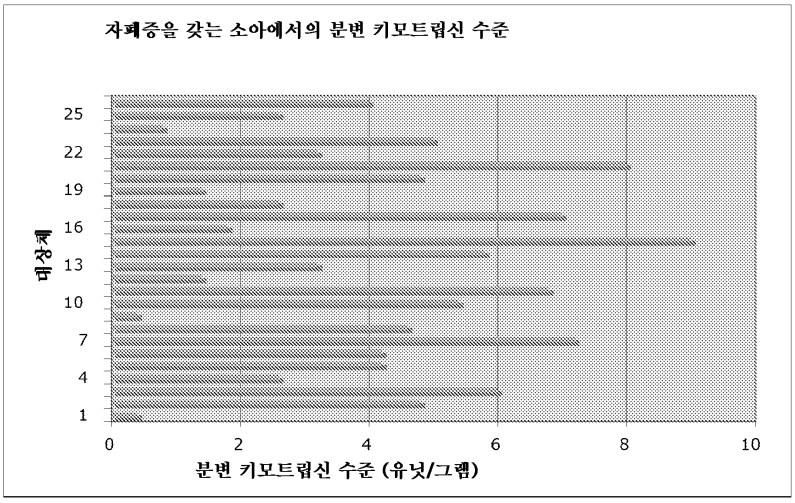
캡슐화 제품을 위한 흐름도



도면5

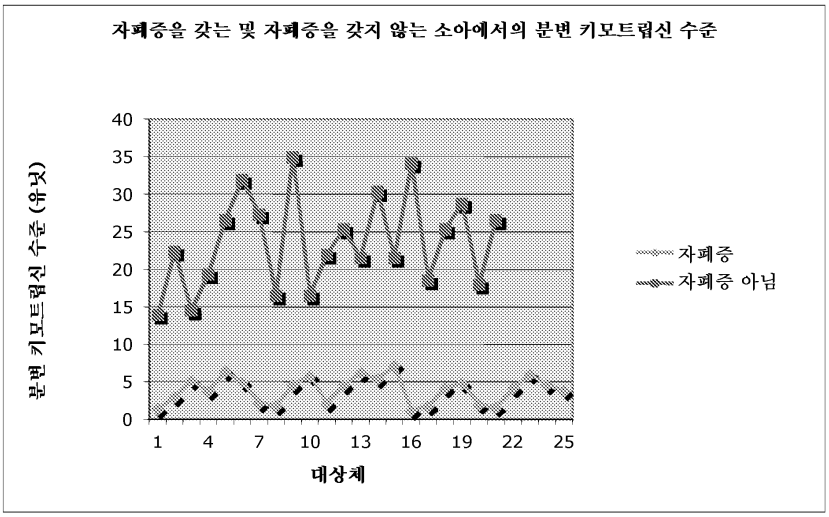

특이성 크로마토그램
mAU
시간 (min.)
표준
위약
희석제
이동상 B

도면6


자폐증을 갖는 소아에서의 분변 키모트립신 수준
대장체
분변 키모트립신 수준 (유닛/그램)

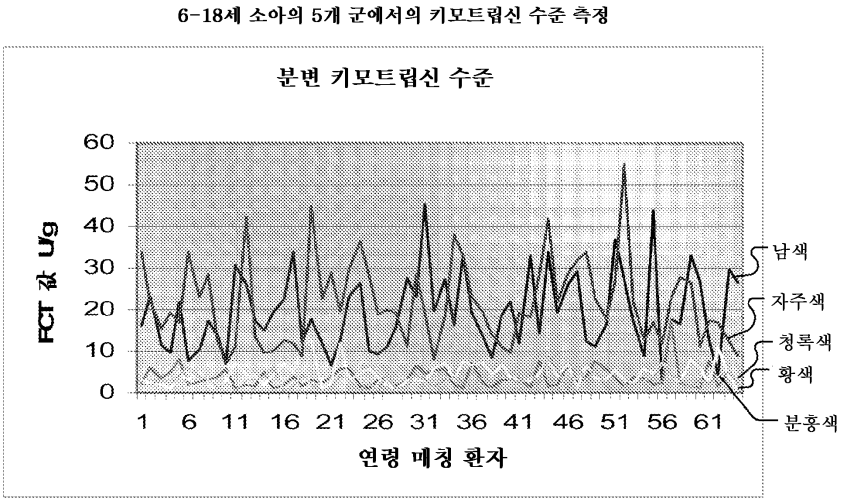
N = 26

도면7



N = 46

도면8



N=n

N=320

범례

자주색- 정상 (임의의 공지된 상태를 갖지 않는 소아)

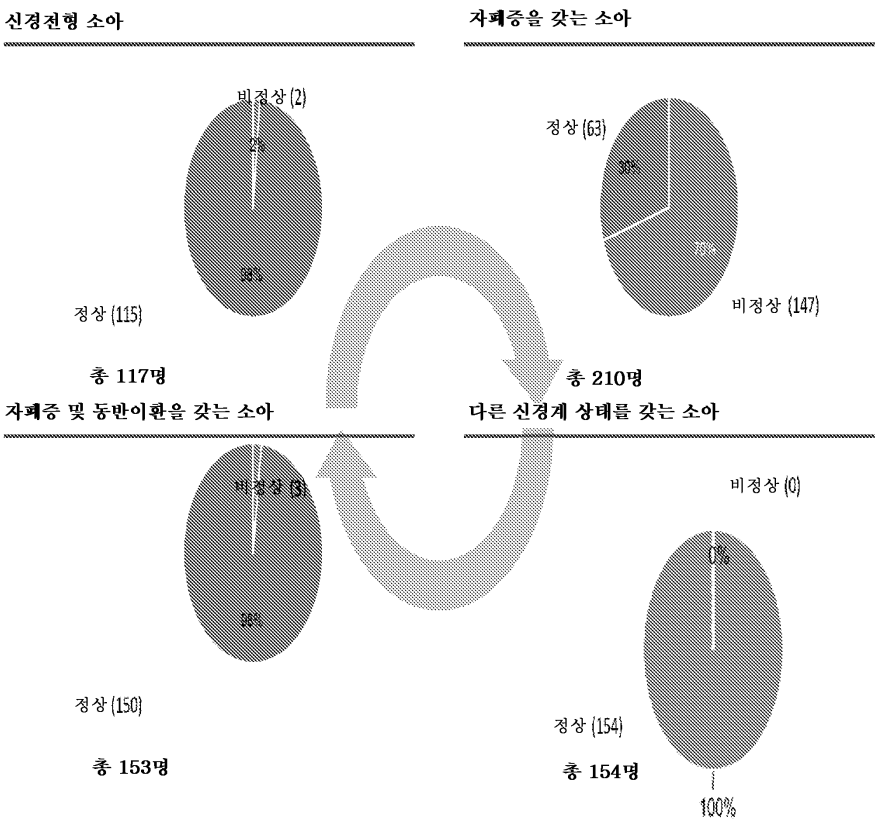
남색 - 공지된 상태 (유전적 및 기타 상태)를 갖는 소아

청록색 - 자폐 소아

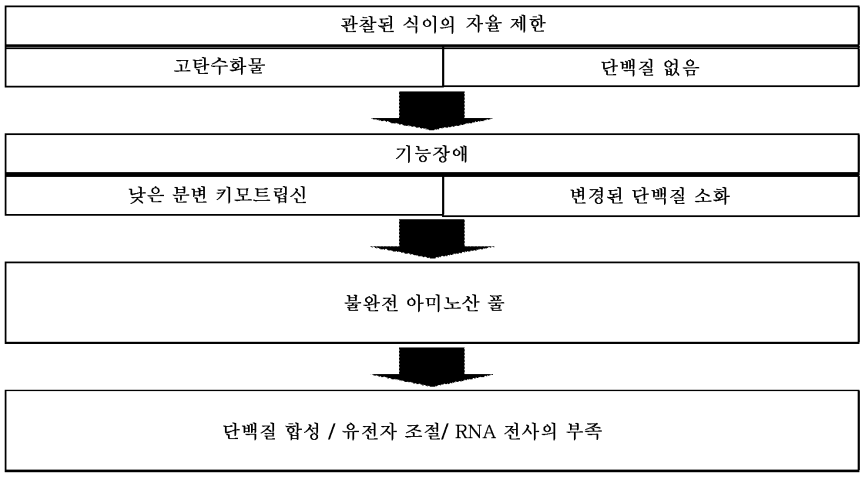
황색 - ADD 소아

분홍색 - ADHD 소아

도면9


신경전형 소아
비정상 (2)
2%
98%
정상 (115)
총 117명
자폐증을 갖는 소아
정상 (63)
30%
70%
비정상 (147)
총 210명
자폐증 및 동반이환을 갖는 소아
비정상 (5)
3%
97%
정상 (150)
총 153명
다른 신경계 상태를 갖는 소아
비정상 (0)
0%
정상 (154)
100%
총 154명

도면10


관찰된 식이의 자율 제한
고탄수화물
단백질 없음
기능장애
낮은 분변 키모트립신
변경된 단백질 소화
불완전 아미노산 풀
단백질 합성 / 유전자 조절/ RNA 전사의 부족

도면11

N = 463	자폐증을 갖는 소아	자폐증을 갖지 않는 소아
총 소아수	266	197
평균 분변 키모트립신 (FCT) U	4.4	23.2
비정상적 수준의 FCT 를 갖는 소아	203	3
% ($p \leq 0.001$)	76.3	1.5
	정상 >9.0	

도면12

파라미터	제외	포함	델타
평균	20.958	7.140	14.054
N	125	198	
표준 편차	6.215	3.537	

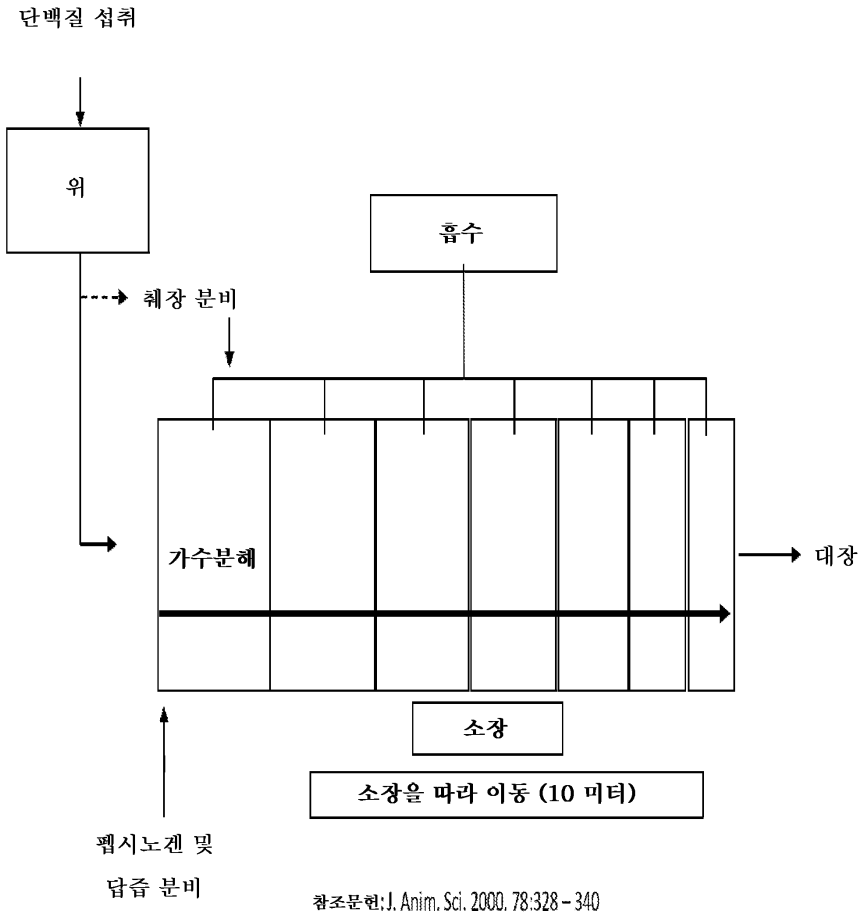
확인된 자폐증 진단으로 스크리닝된 모든 소아 중 61.3%가 바이오마커에 대해 양성으로 시험되었다.

$p < 0.0001$

도면13

주요 프로테아제					
트립신	리신 E	아르기닌 NE			
키모트립신	트립토판 E	티로신 E	페닐알라닌 E	류신 E	메티오닌 E
엘라스타제	글리신 NE	알라닌 NE	발린 E		

도면14

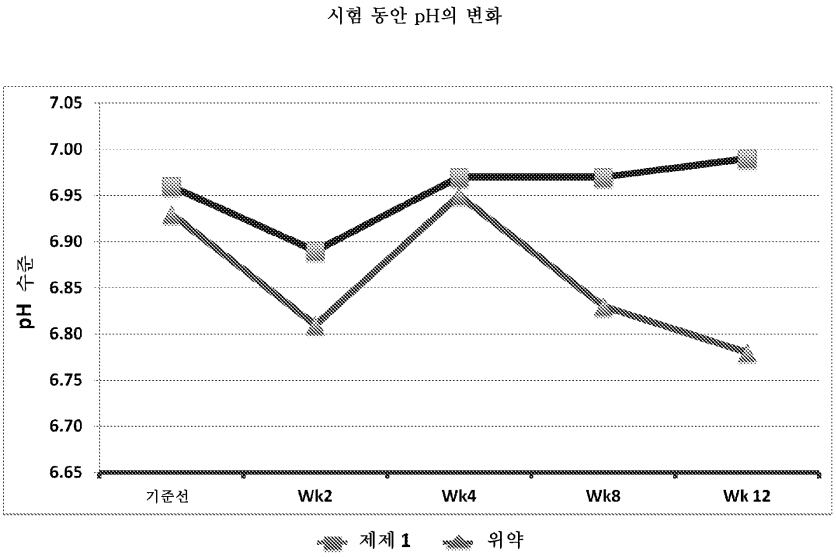


도면15

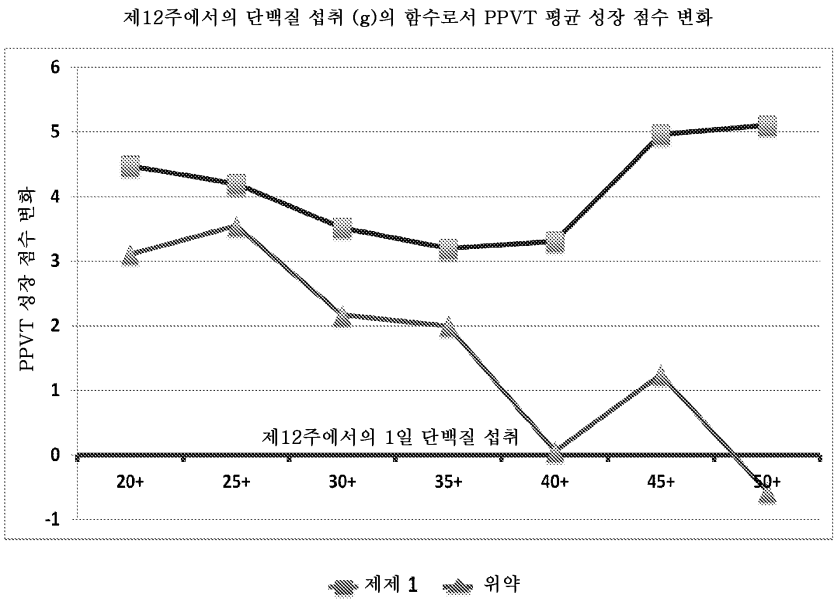
분변 케모트립신 변화

군	기준선에서의 FCT	제12주에서의 FCT	변화
제제 1	7.46	10.94	3.47
위약	7.69	8.69	1.00
p 값 <			.0383

도면16

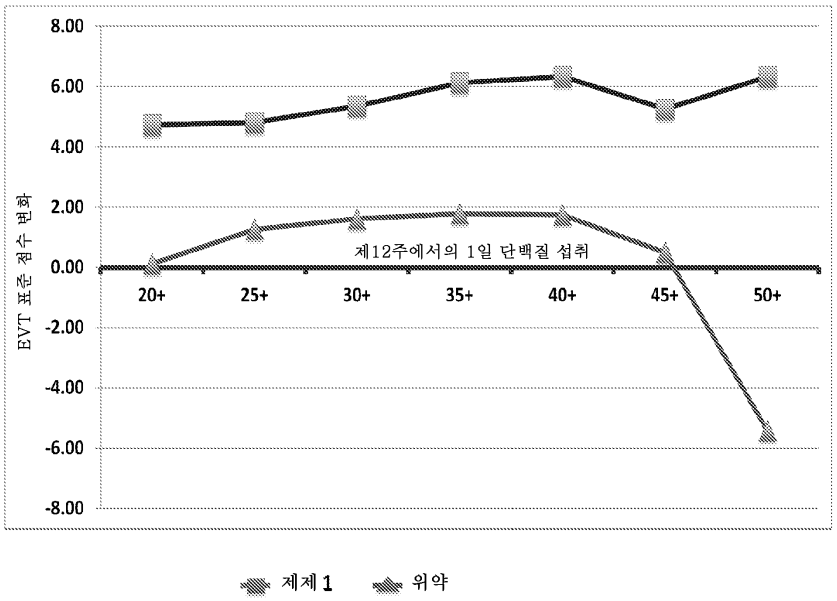

시험 동안 pH의 변화
7.05
7.00
6.95
6.90
6.85
6.80
6.75
6.70
6.65
pH 수준
기준선
Wk2
Wk4
Wk8
Wk 12
제제 1
위약

도면17


제12주에서의 단백질 섭취 (g)의 함수로서 PPVT 평균 성장 점수 변화
6
5
4
3
2
1
0
-1
PPVT 성장 점수 변화
제12주에서의 1일 단백질 섭취
20+
25+
30+
35+
40+
45+
50+
제제 1
위약

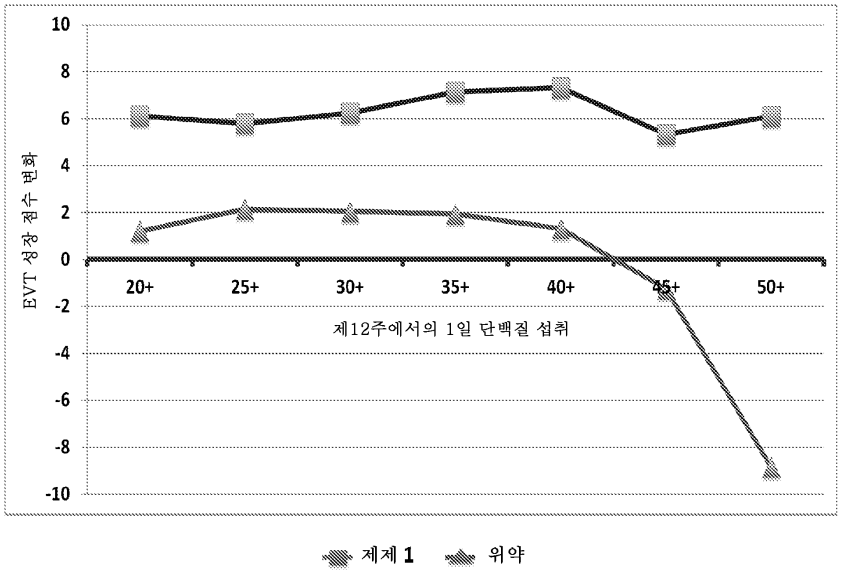
도면18

제12주에서의 단백질 섭취 (g)의 함수로서 EVT 평균 표준 성장 점수 변화



도면19

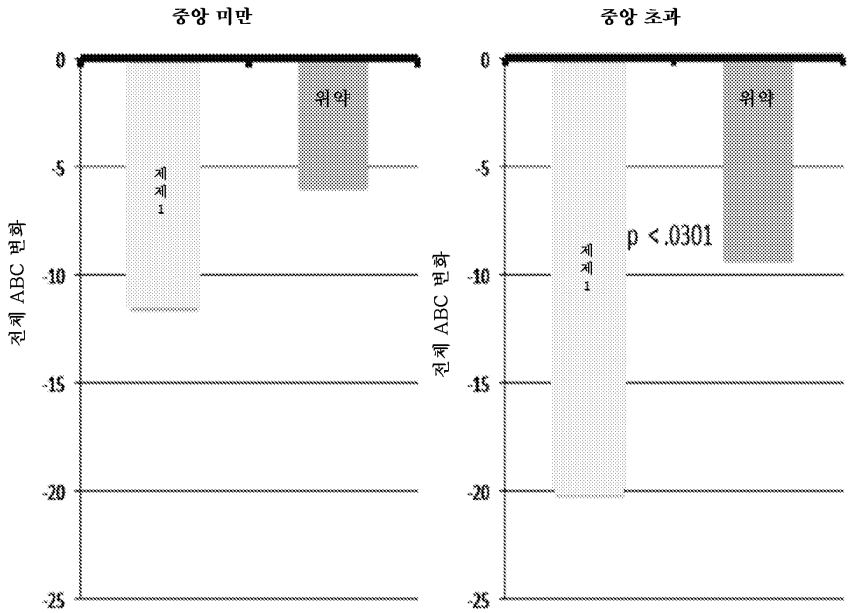
제12주에서의 단백질 섭취 (g)의 함수로서 EVT 평균 성장 점수 변화



도면20

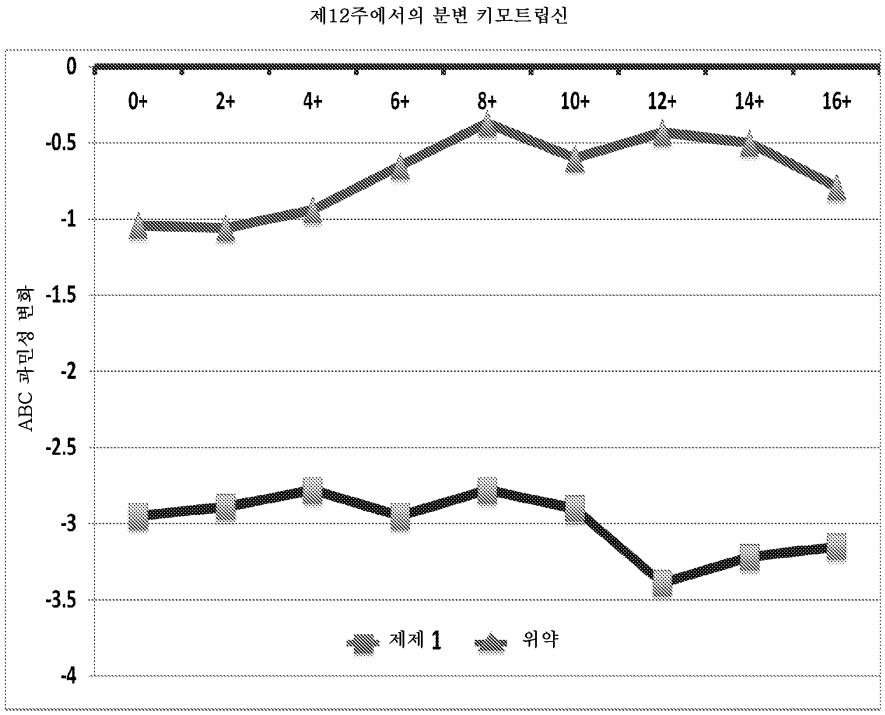
기준선에서의 전체 ABC 중앙 분석

시험에 따른 전체 ABC 변화



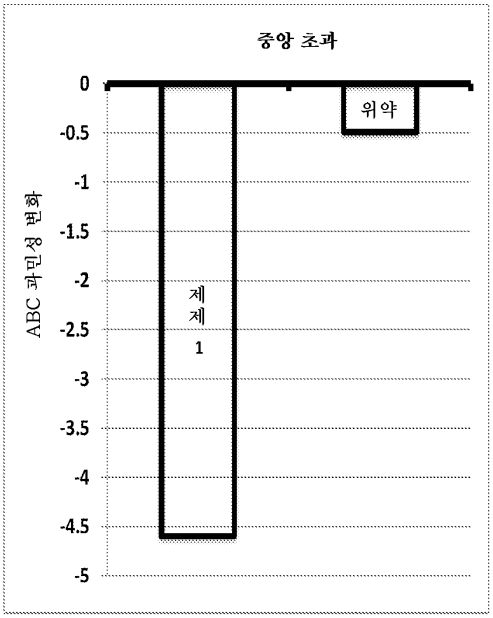
도면21

제12주에서의 분변 키모트립신의 함수로서 ABC 과민성 변화



도면22

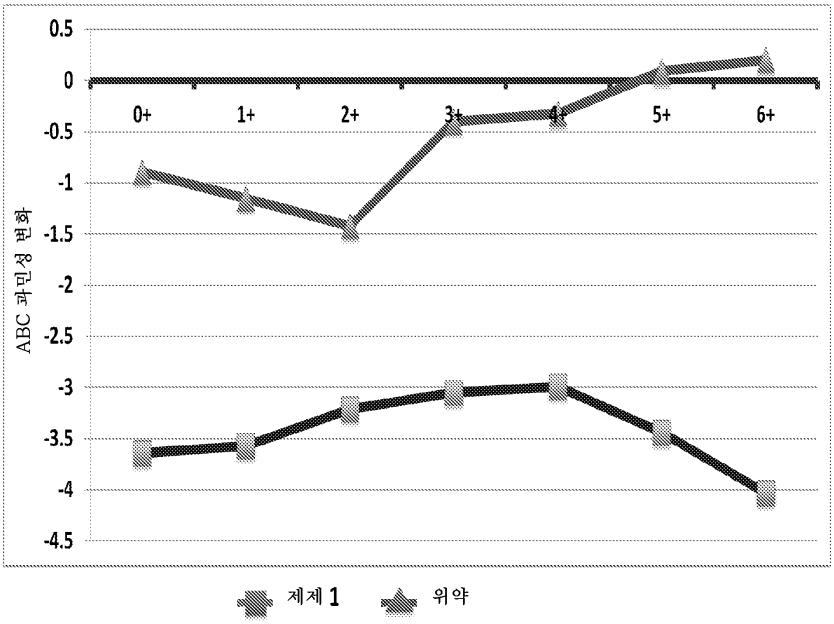
기준선에서의 ABC 중앙 과민성을 초과하는, 대상체에서의 ABC 과민성 점수 변화



p < .0061

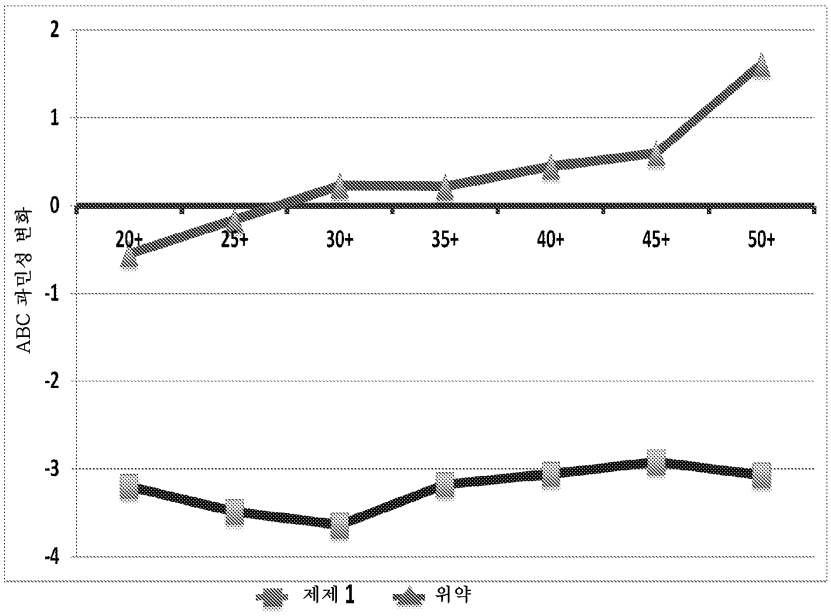
도면23

단백질 섭취 변화의 함수로서 ABC 과민성 변화



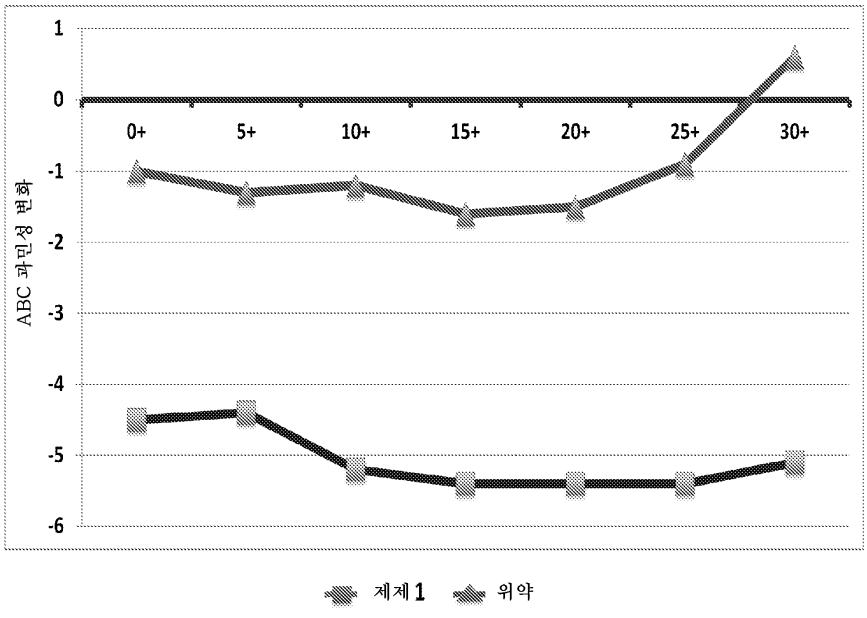
도면24

제12주에서의 단백질 섭취 (g)의 함수로서 ABC 과민성 변화



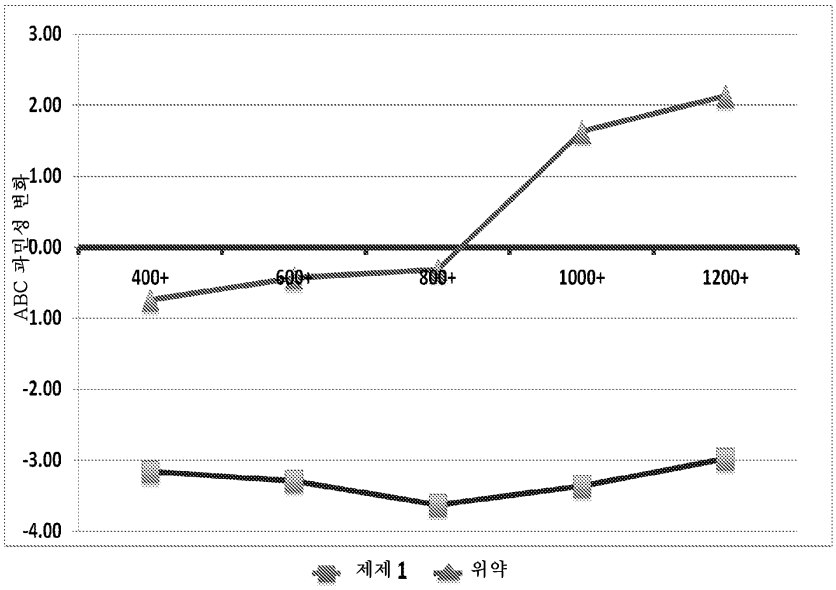
도면25

탄수화물 섭취 변화의 함수로서 ABC 과민성 변화



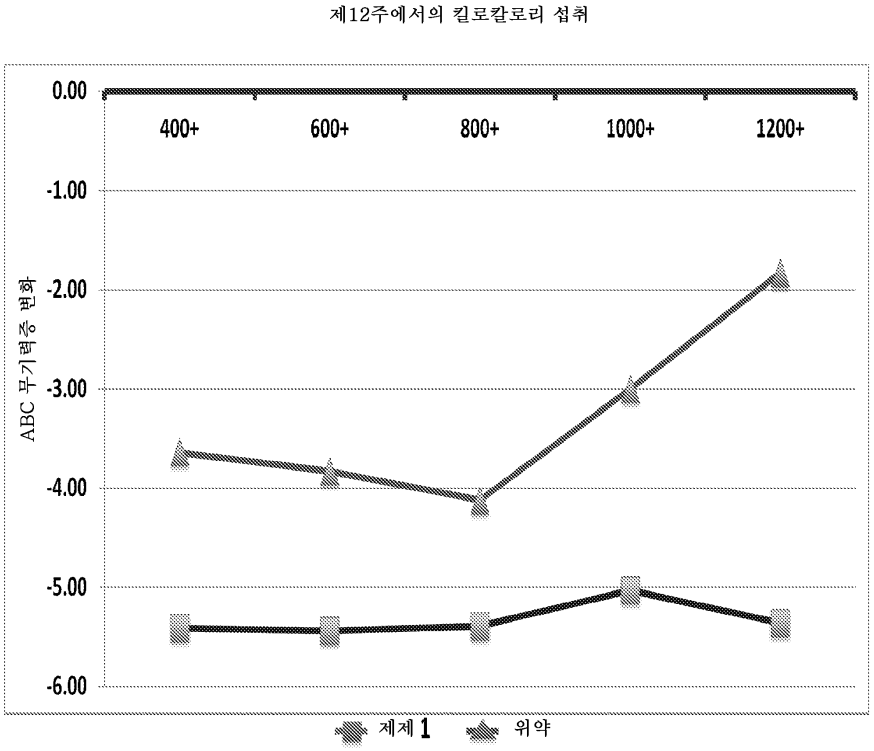
도면26

제12주에서의 킬로칼로리 섭취의 함수로서 ABC 과민성 변화



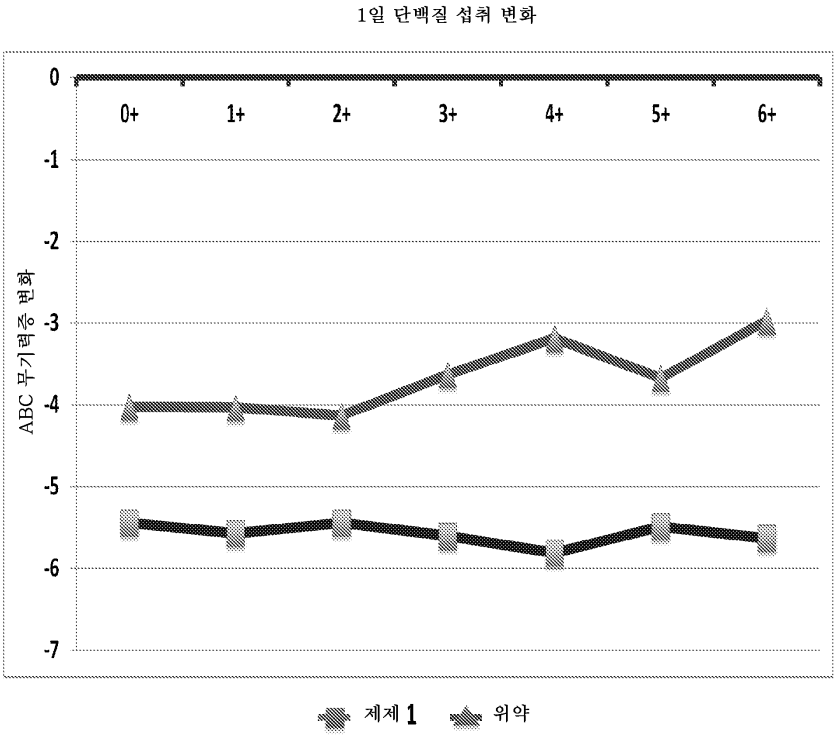
도면27

제12주에서의 킬로칼로리 섭취의 함수로서 ABC 무기력증 변화



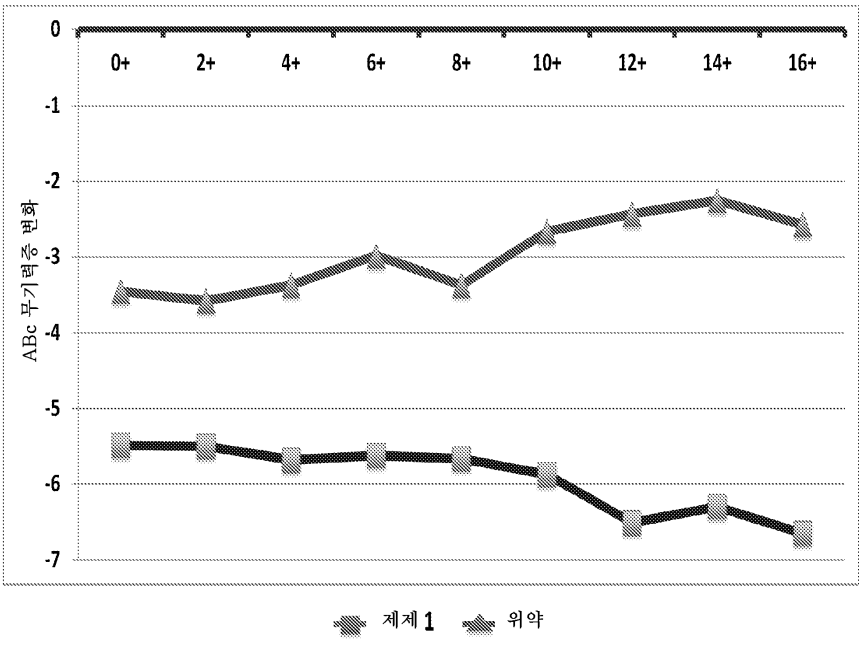
도면28

단백질 섭취 변화의 함수로서 ABC 무기력증 변화



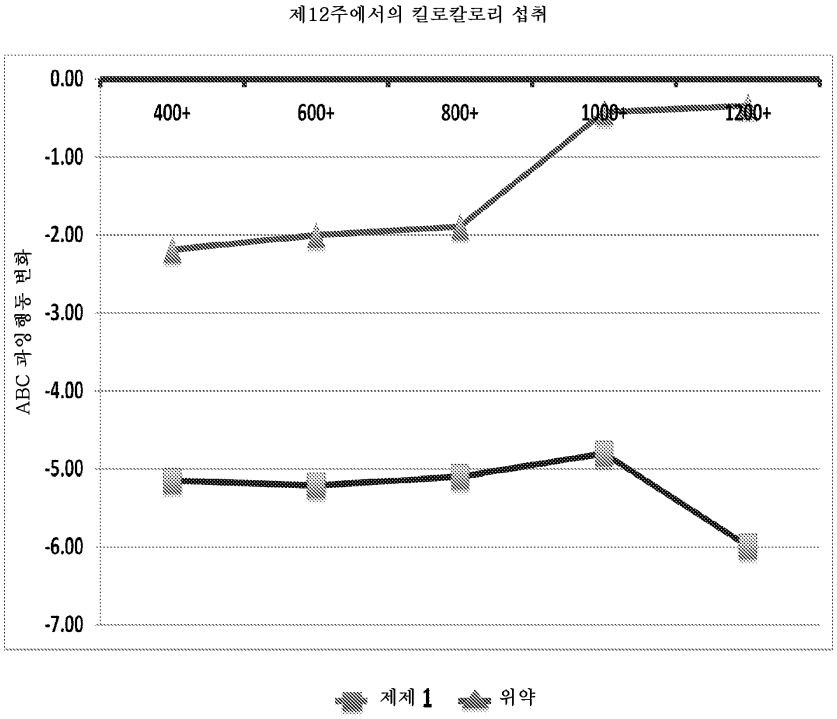
도면29

제12주에서의 분변 키모트립신의 함수로서 ABC 무기력증 변화



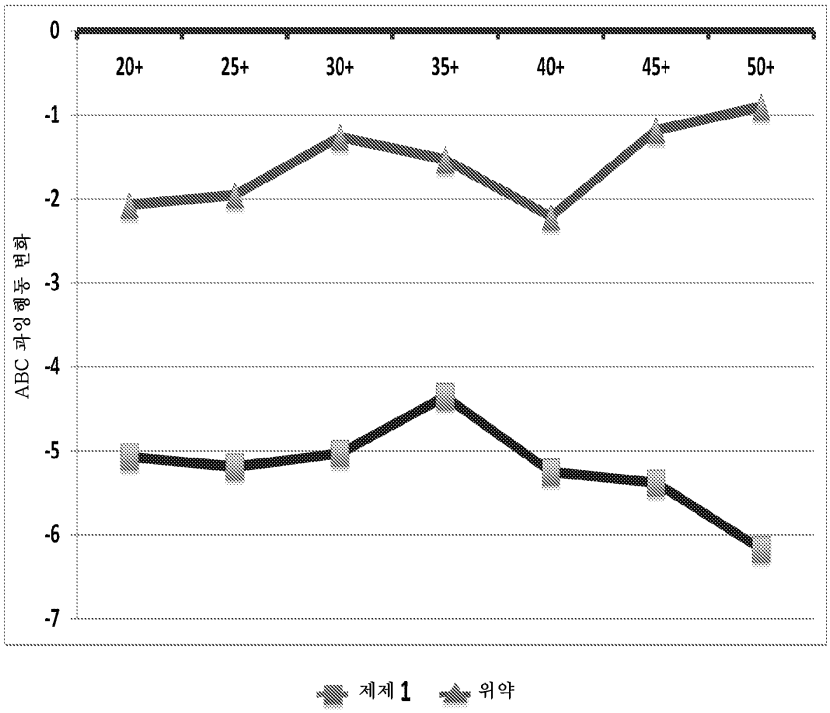
도면30

제12주에서의 킬로칼로리 섭취의 함수로서 ABC 과잉행동 변화



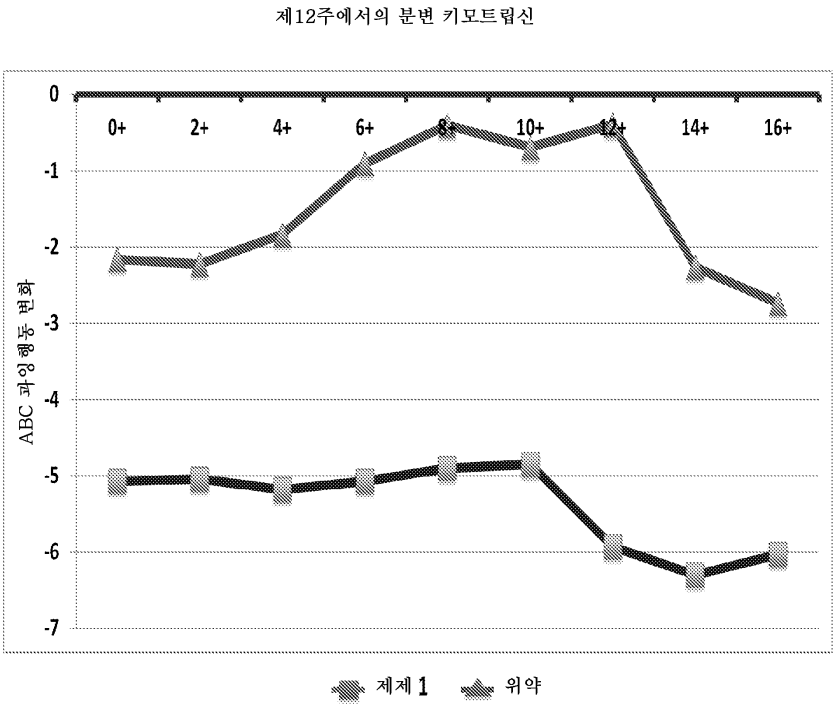
도면31

제12주에서의 단백질 섭취 (g)의 함수로서 ABC 과잉행동 변화



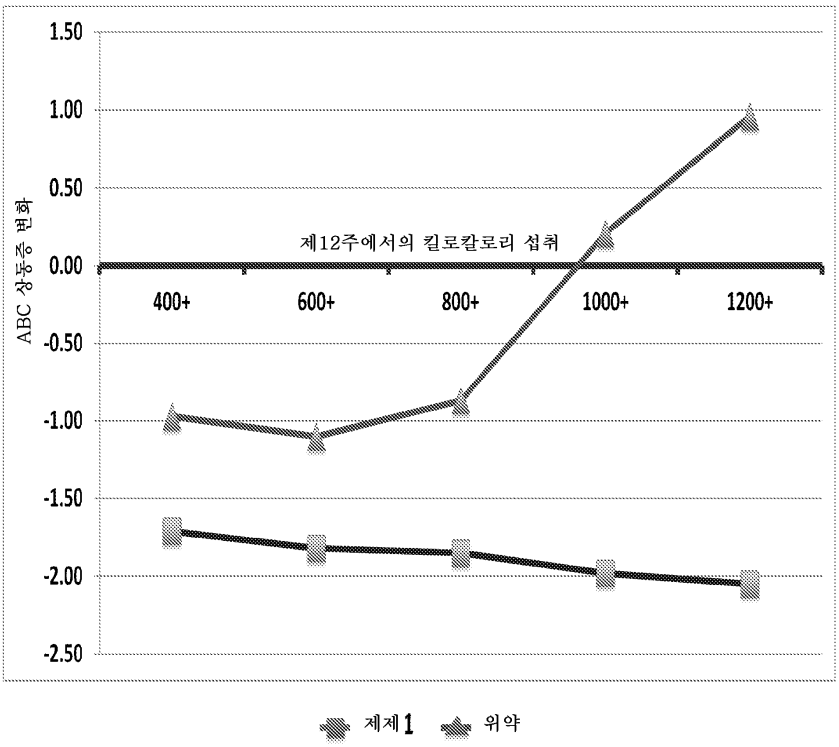
도면32

제12주에서의 분변 키모트립신의 함수로서 ABC 과잉행동 변화



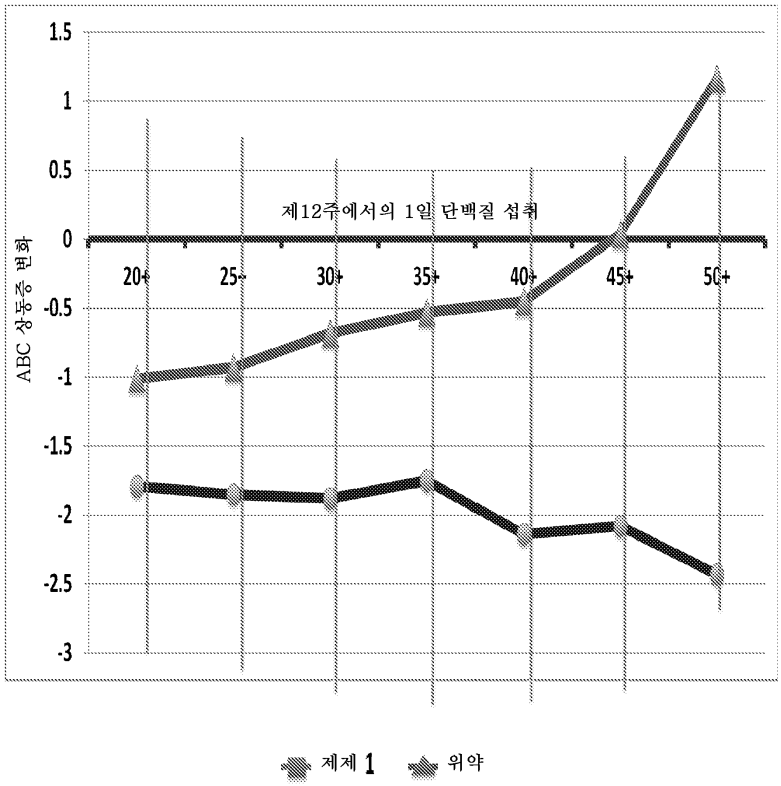
도면33

제12주에서의 킬로칼로리 섭취의 함수로서 ABC 상동증 변화



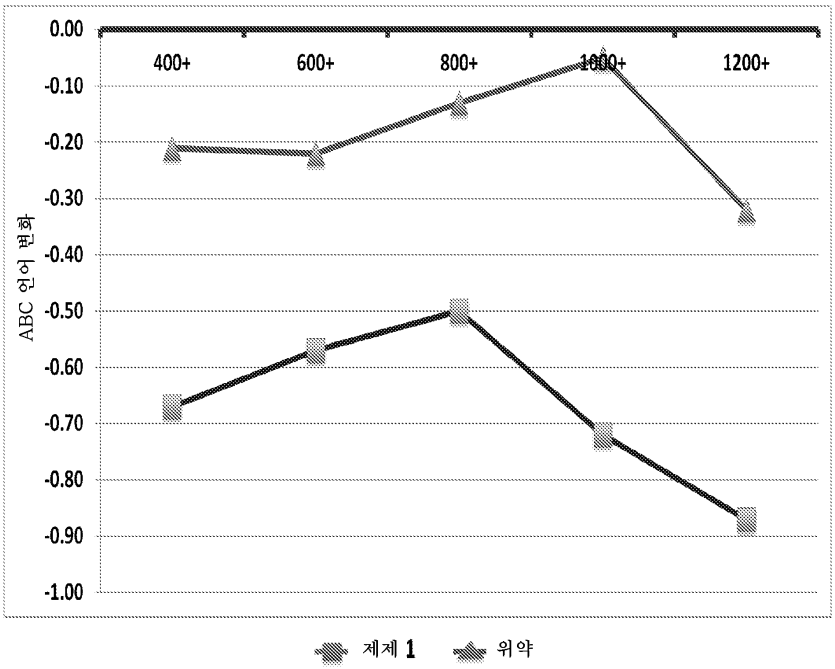
도면34

제12주에서의 단백질 섭취 (g)의 함수로서 ABC 상동증 변화



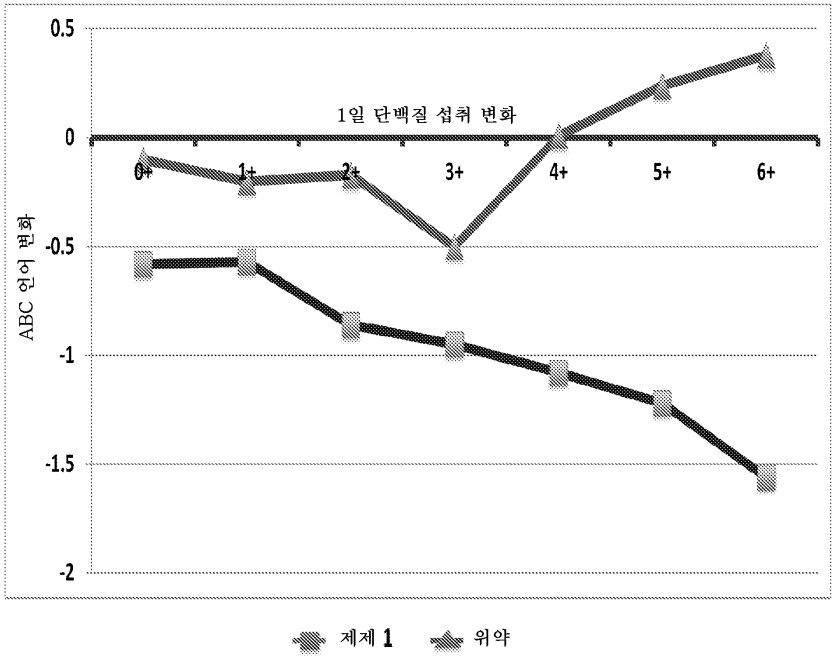
도면35

제12주에서의 킬로칼로리 섭취의 함수로서 ABC 언어 변화



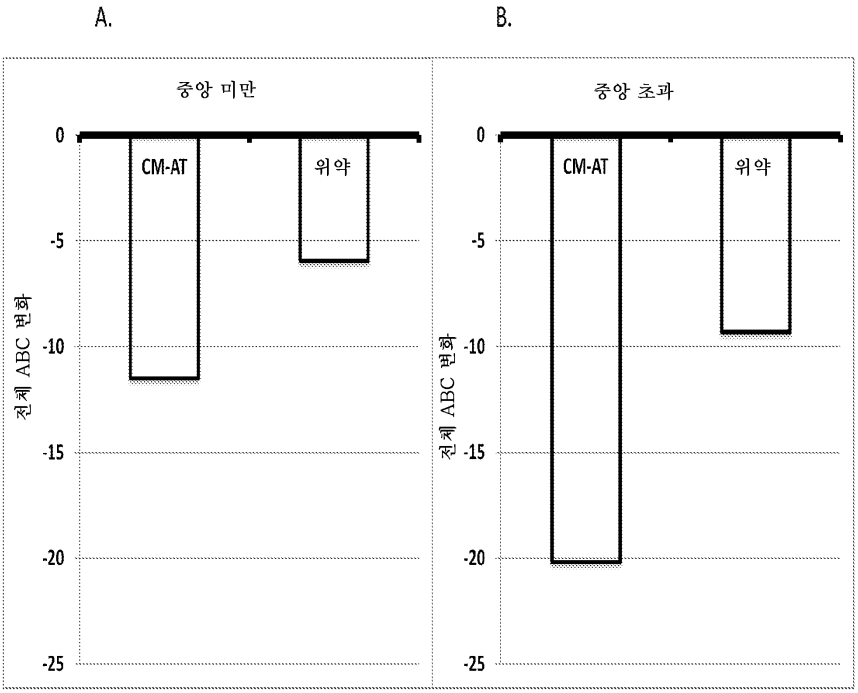
도면36

단백질 섭취 변화의 함수로서 ABC 부적절한 언어 변화



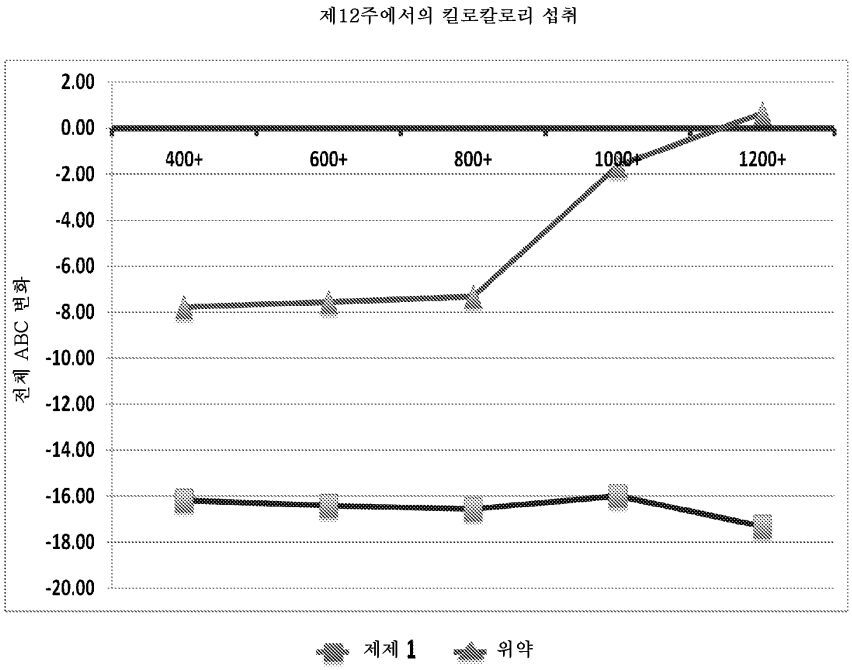
도면37

기준선에서의 전체 ABC 중앙 분석: 시험에 따른 전체 ABC 변화



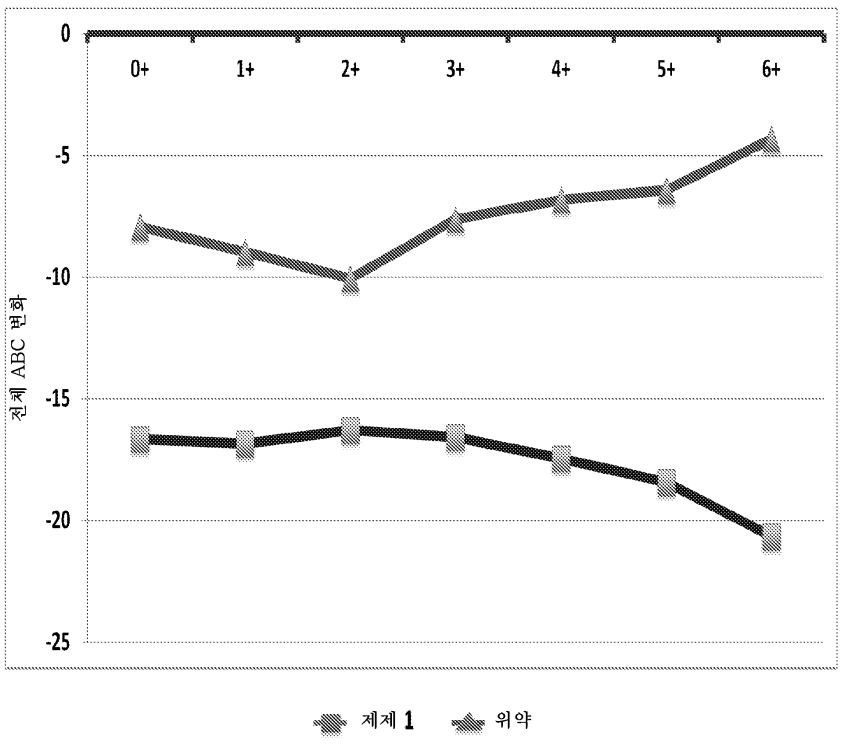
도면38

제12주에서의 킬로칼로리 섭취의 함수로서 전체 ABC 변화



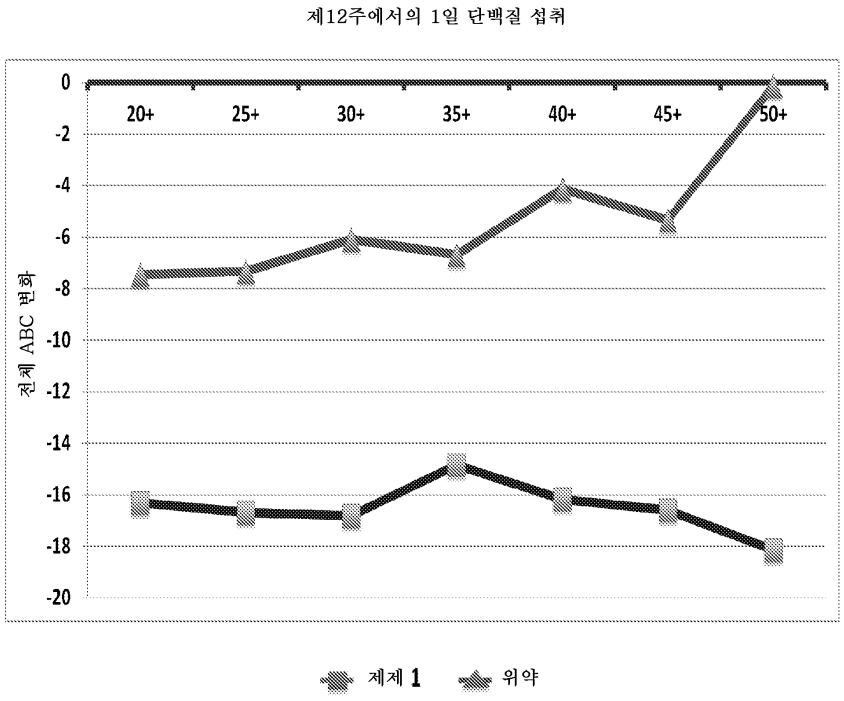
도면39

단백질 섭취 변화의 함수로서 전체 ABC 변화



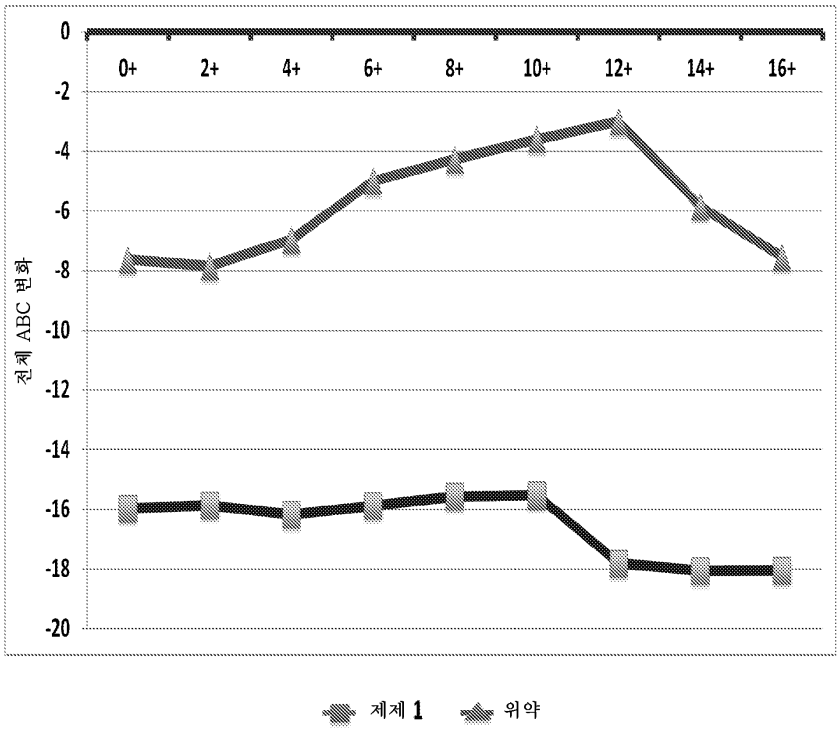
도면40

제12주에서의 단백질 섭취 (g)의 함수로서 전체 ABC 변화

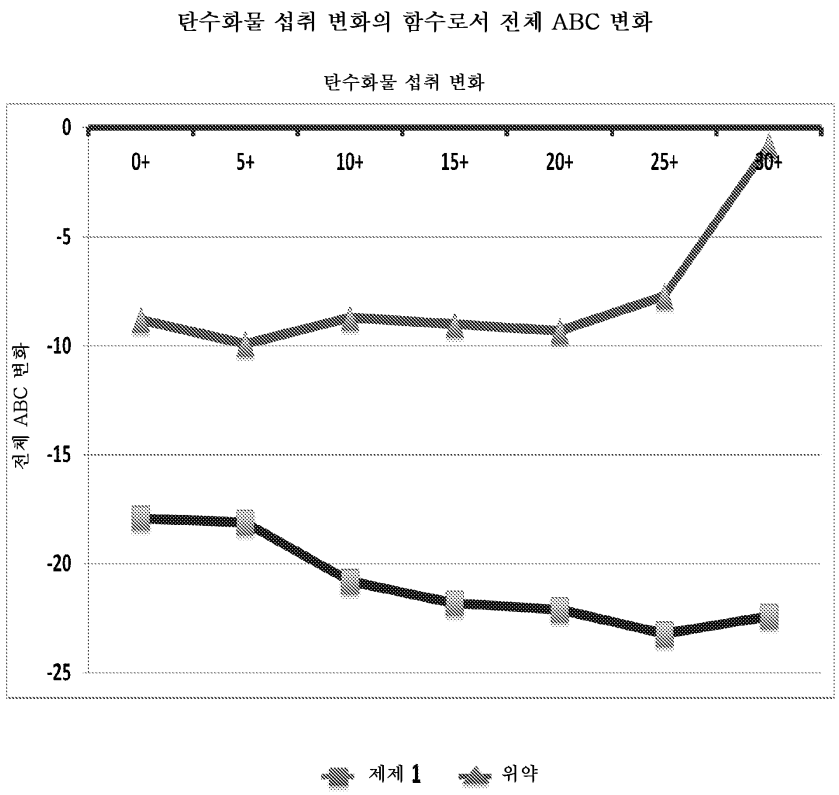


도면41

제12주에서의 분변 키모트립신의 함수로서 전체 ABC 변화

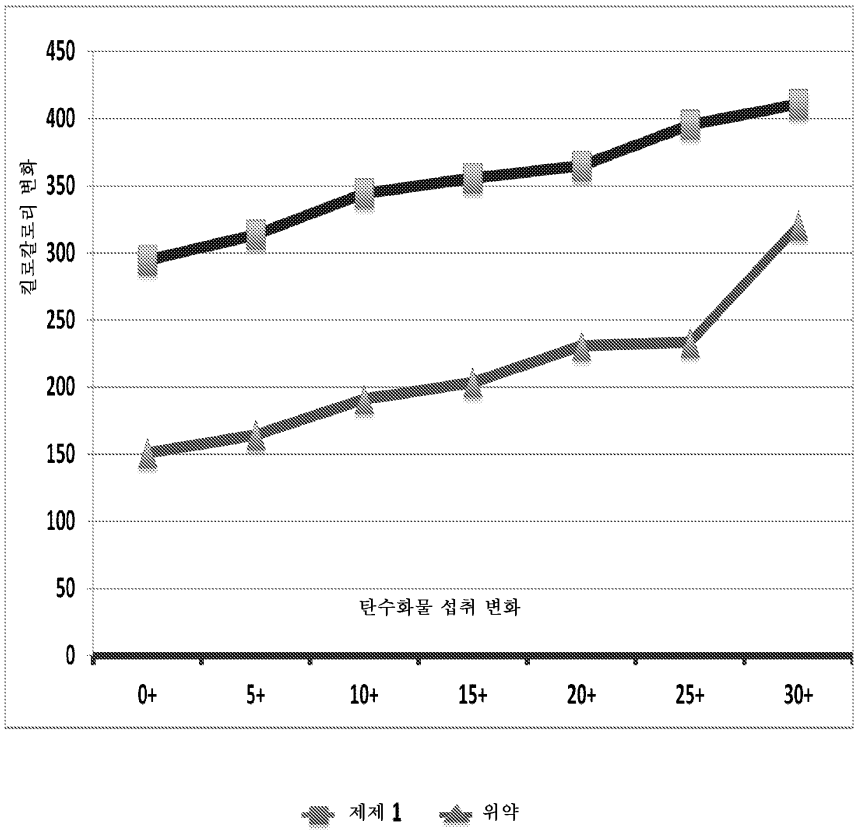


도면42


탄수화물 섭취 변화의 함수로서 전체 ABC 변화
탄수화물 섭취 변화
0
-5
-10
-15
-20
-25
0+
5+
10+
15+
20+
25+
30+
전체 ABC 변화
제제 1
위약

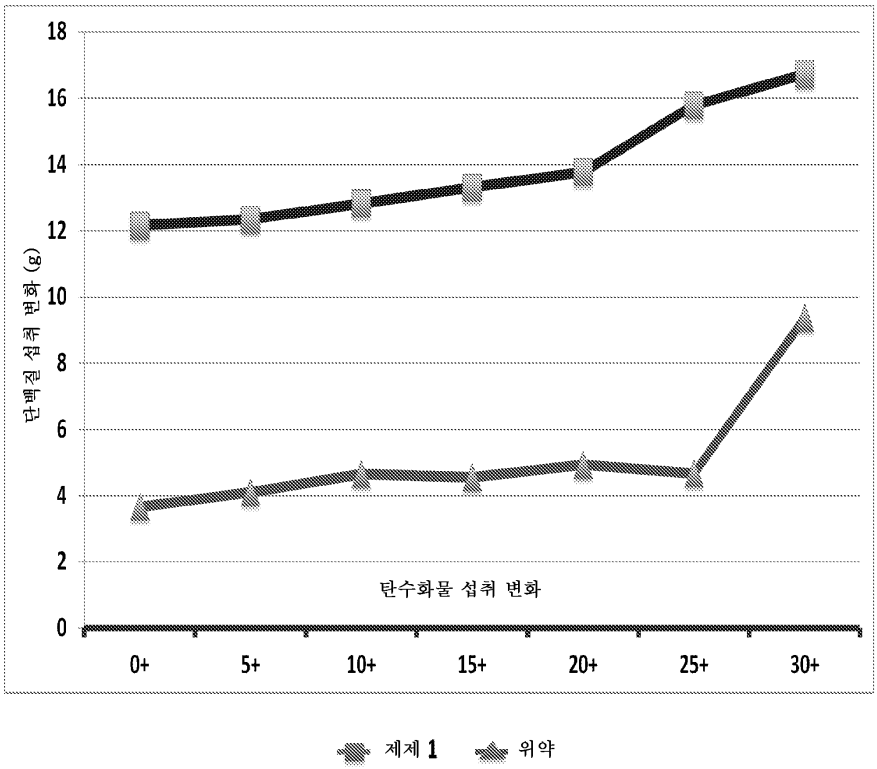
도면43

탄수화물 섭취 변화의 함수로서 킬로칼로리 변화



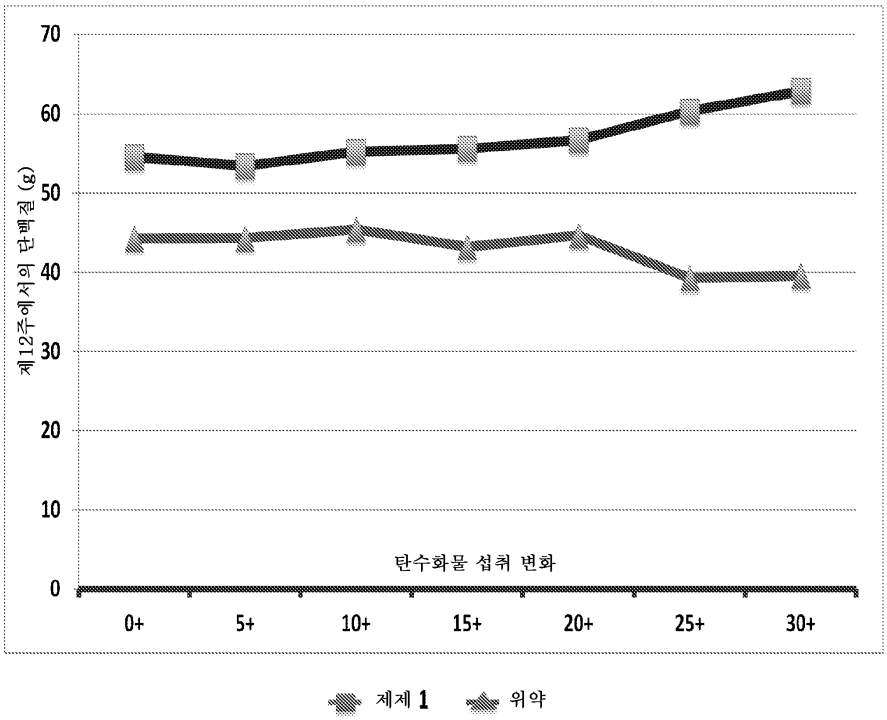
도면44

탄수화물 섭취 변화의 함수로서 단백질 섭취 변화



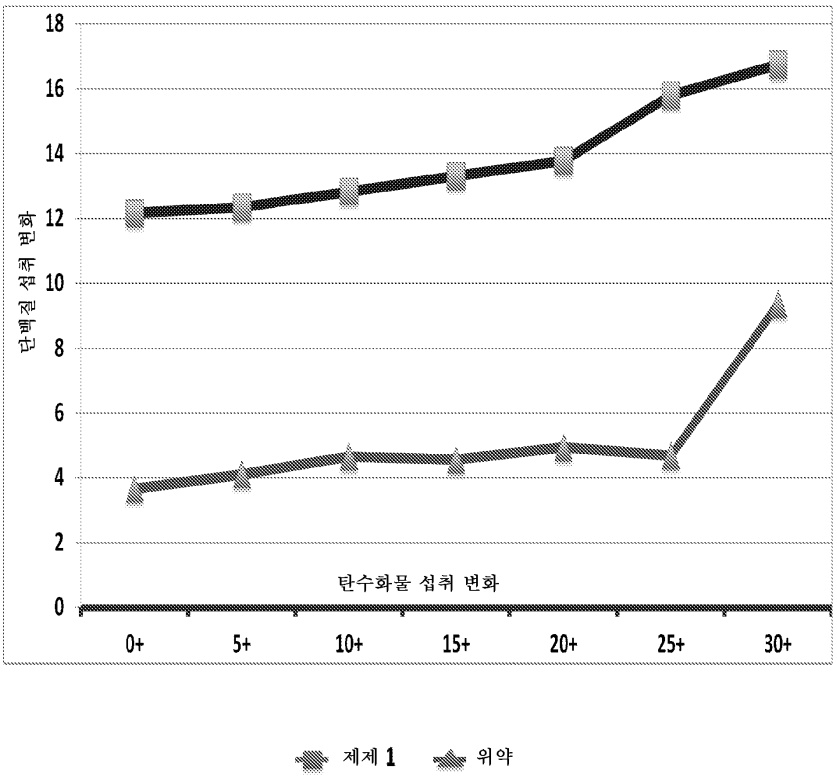
도면45

탄수화물 섭취 변화의 함수로서 제12주에서의 단백질 섭취



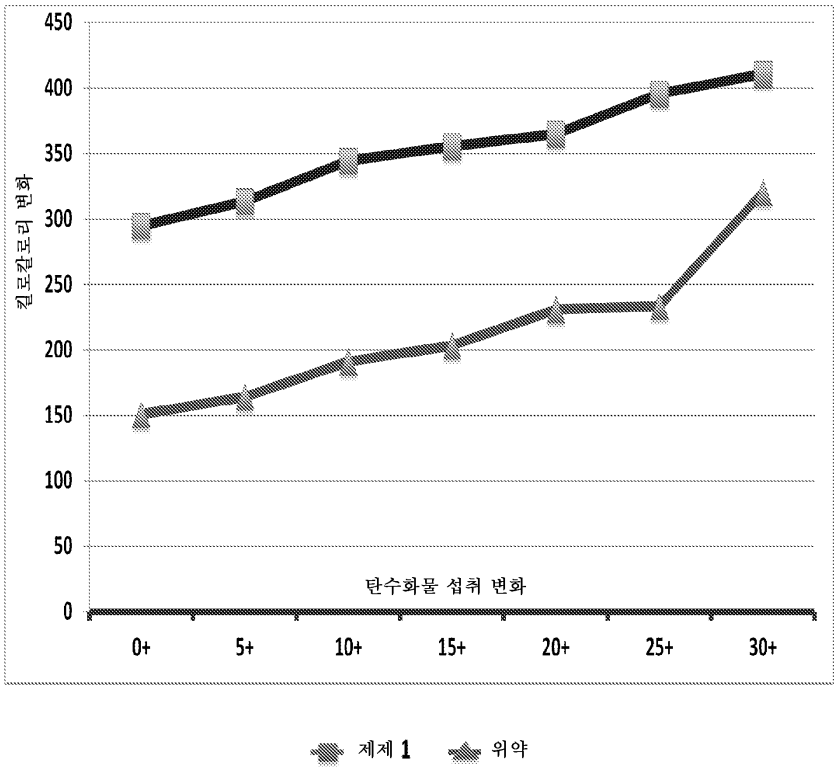
도면46

탄수화물 섭취 변화의 함수로서 단백질 변화



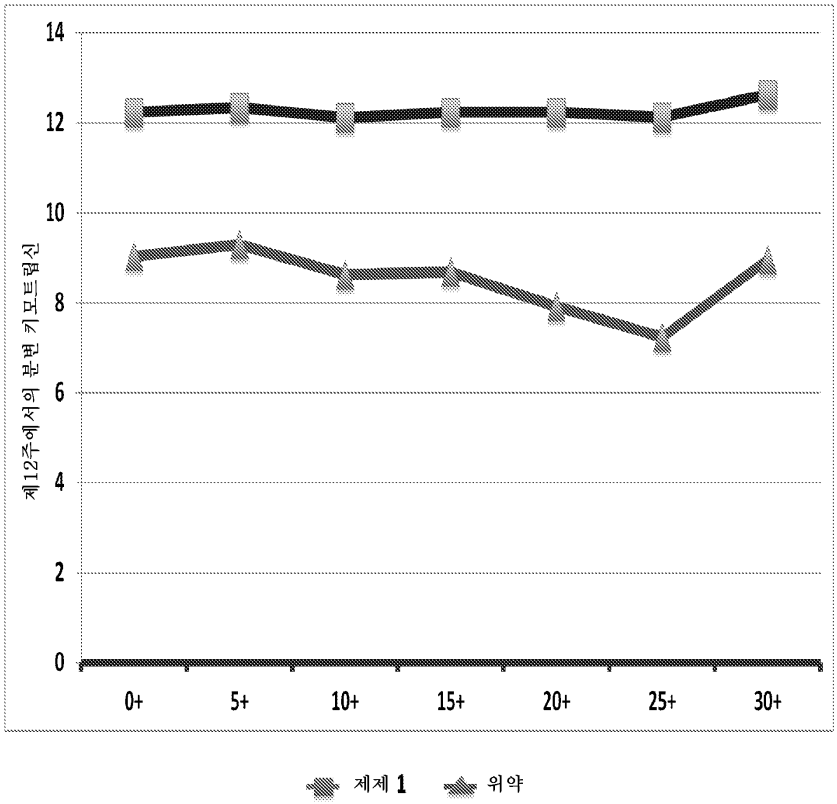
도면47

탄수화물 섭취 변화의 함수로서 킬로칼로리 변화



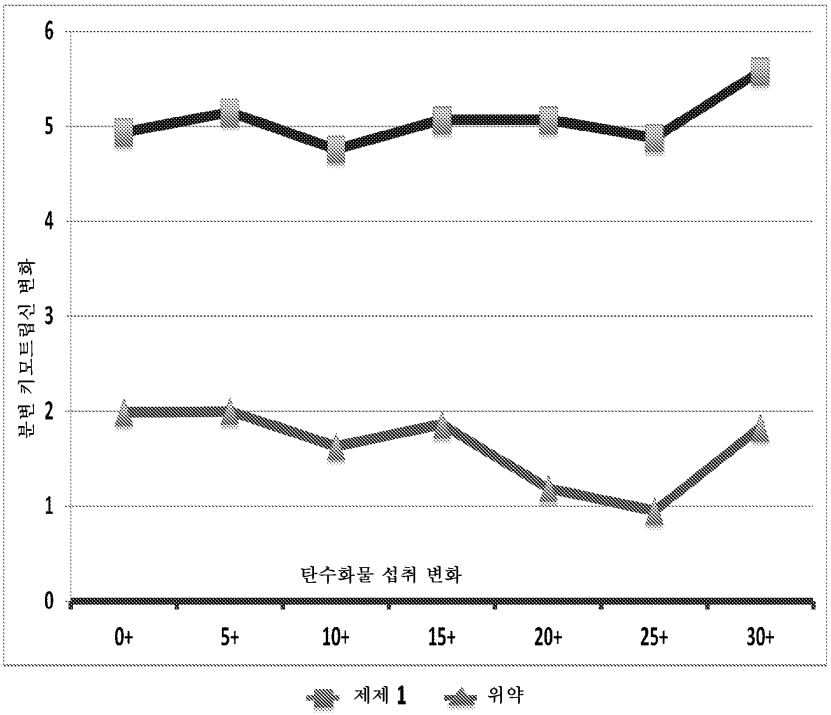
도면48

탄수화물 (g) 섭취 변화의 함수로서 제12주에서의
평균 분변 키모트립신



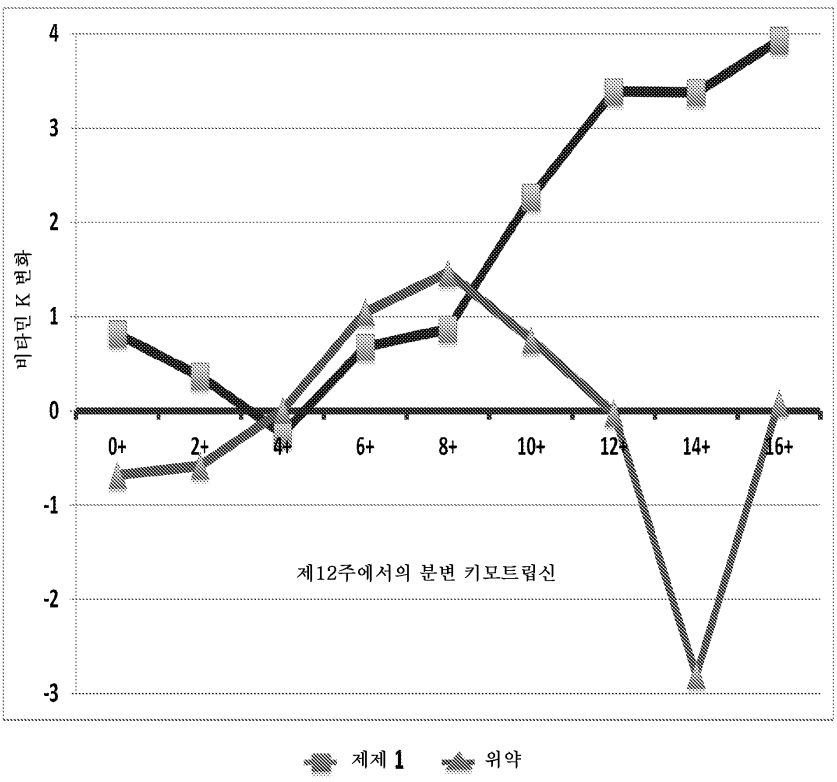
도면49

탄수화물 섭취 변화의 함수로서 분변 키모트립신 변화

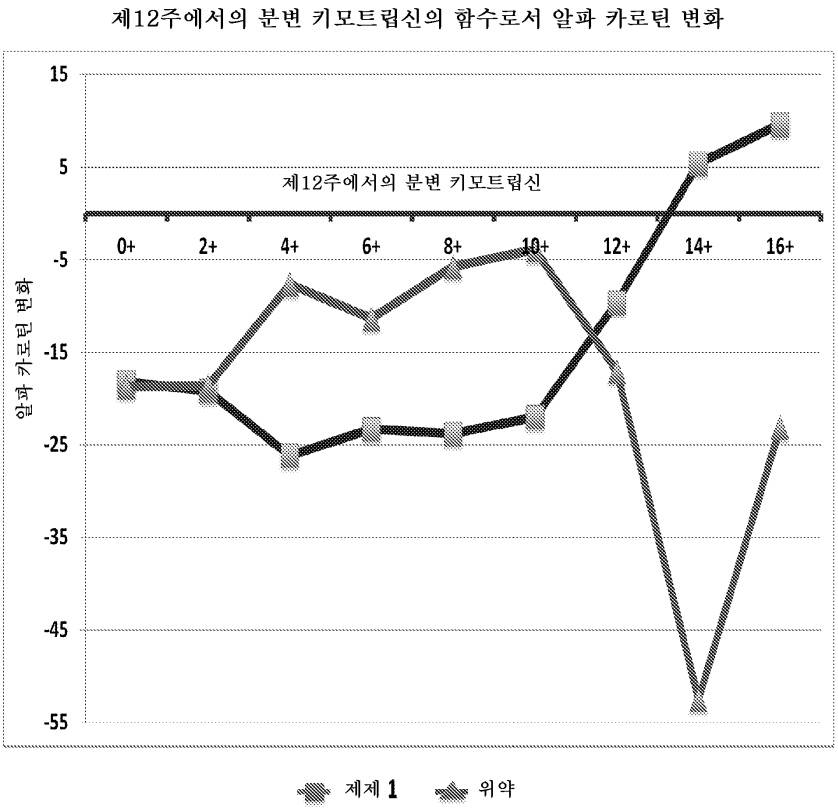


도면50

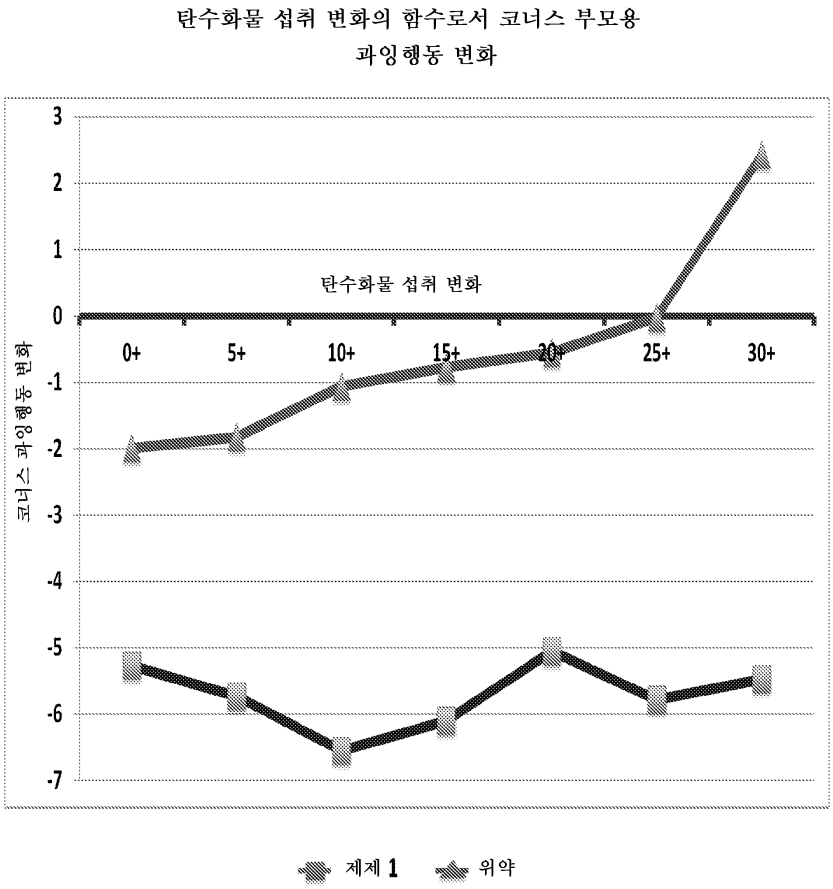
제12주에서의 분변 키모트립신의 함수로서 비타민 K 섭취 변화



도면51

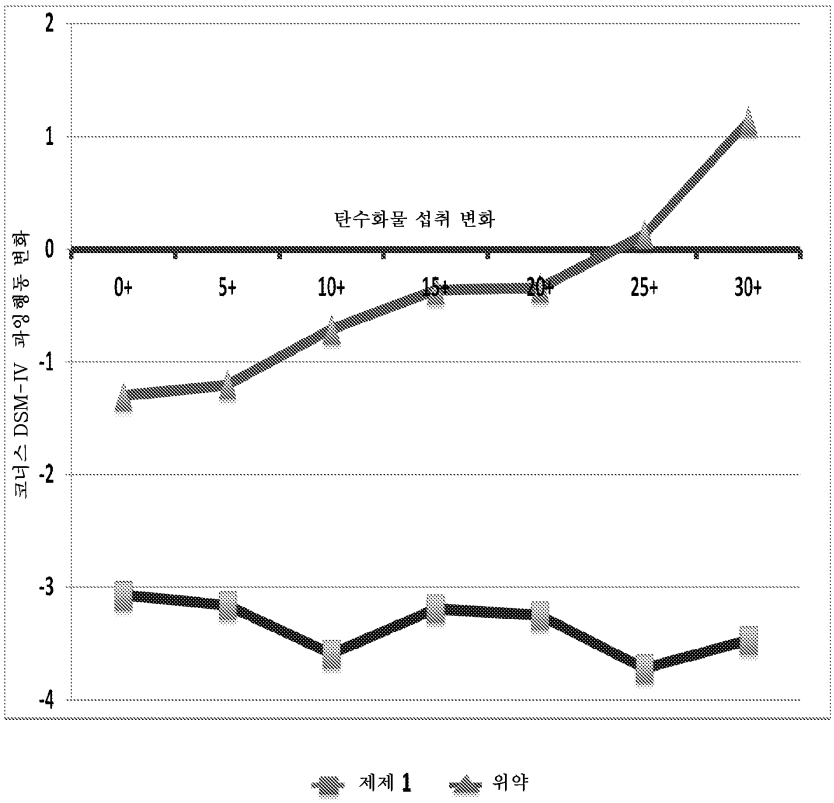

제12주에서의 분변 키모트립신의 함수로서 알파 카로틴 변화
15
5
-5
-15
-25
-35
-45
-55
알파 카로틴 변화
제12주에서의 분변 키모트립신
0+
2+
4+
6+
8+
10+
12+
14+
16+
제제 1
위약

도면52


탄수화물 섭취 변화의 함수로서 코너스 부모용
과잉행동 변화
3
2
1
0
-1
-2
-3
-4
-5
-6
-7
코너스 과잉행동 변화
탄수화물 섭취 변화
0+
5+
10+
15+
20+
25+
30+
제제 1
위약

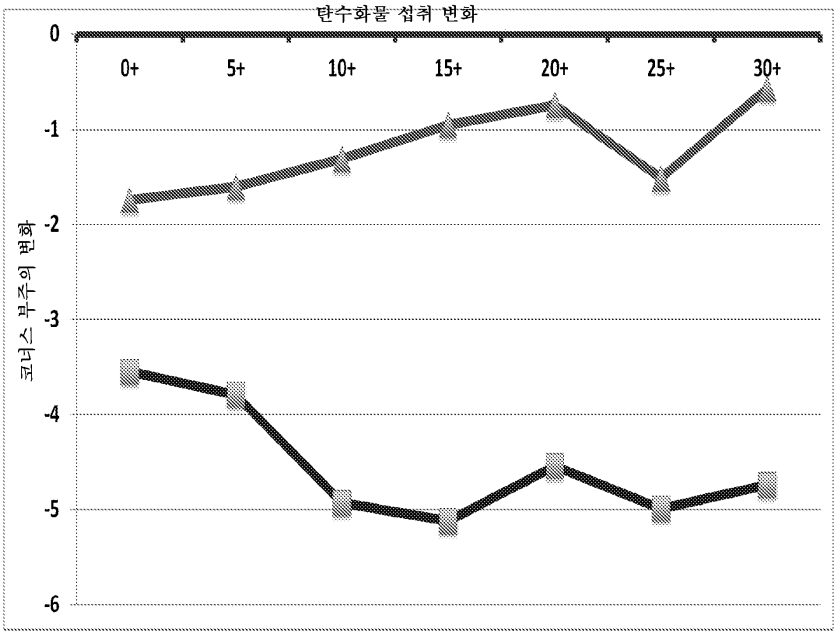
도면53

탄수화물 섭취 변화의 함수로서 코너스 과잉행동 변화



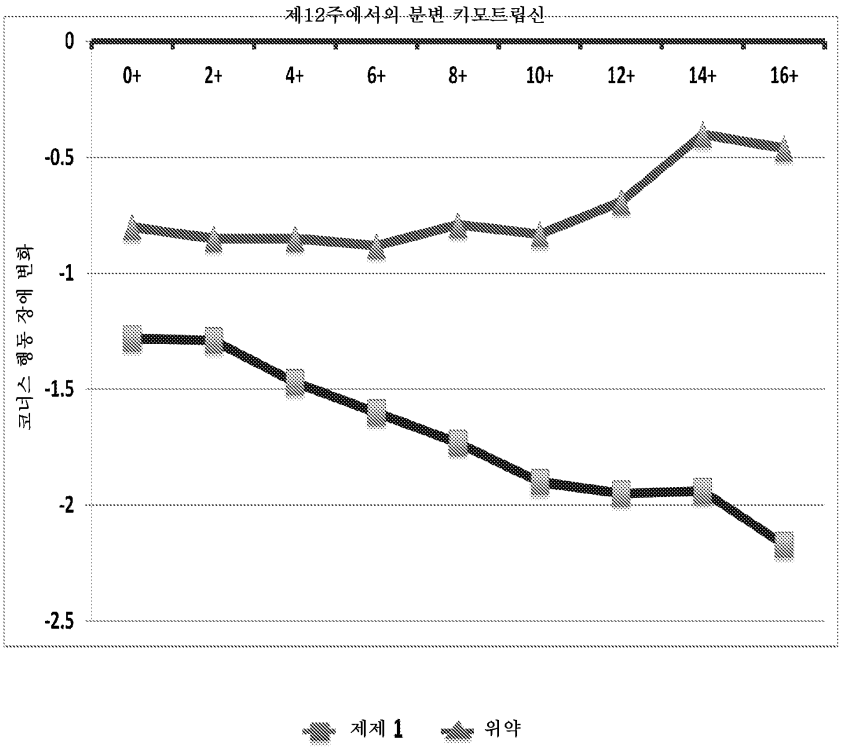
도면54

탄수화물 섭취 변화의 함수로서 코너스 부주의 변화



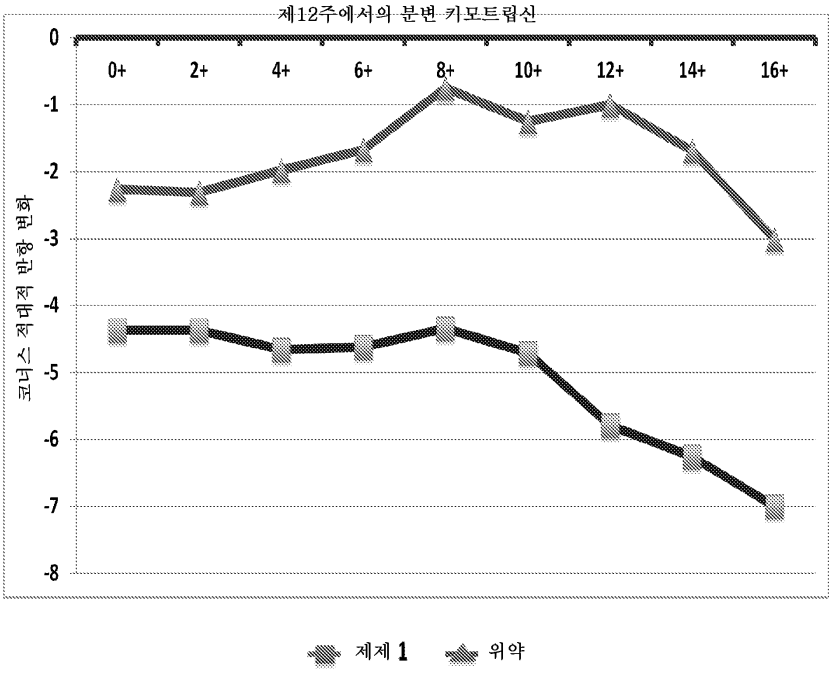
도면55

제12주에서의 분변 키모트립신의 함수로서 코너스 행동 장애 변화



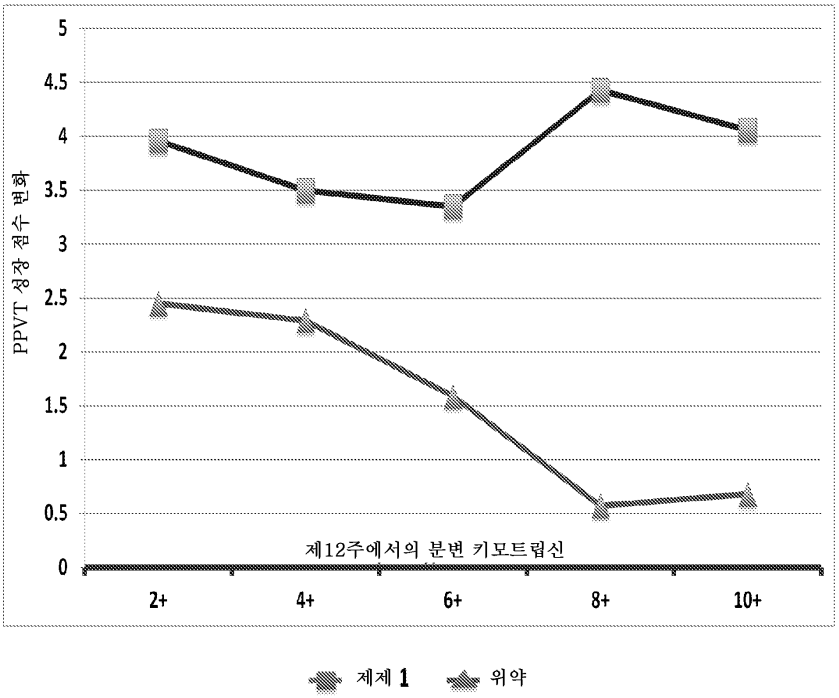
도면56

제12주에서의 분변 키모트립신의 함수로서 코너스 적대적 반항 변화



도면57

제12주에서의 분변 키모트립신의 함수로서 PPVT 평균 성장 점수 변화



도면58

분변 키모트립신의 함수로서 EVT 평균 성장 점수 변화

