(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0055159
(43) 공개일자 2019년05월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 35/74* (2015.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 11/02* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/0043 (2013.01)
A61K 35/74 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7010958
(22) 출원일자(국제) 2017년09월21일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2019년04월17일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/052671
(87) 국제공개번호 WO 2018/057710
국제공개일자 2018년03월29일
(30) 우선권주장
62/397,642 2016년09월21일 미국(US)

(71) 출원인
에이오바이오미 엘엘씨
미국 매사츄세츠 02142 캠브리지 원 브로드웨어 포틴쓰 플로어
(72) 발명자
크루거, 토드
미국 02493 매사추세츠주 웨스턴 링컨 스트리트 9
위틀록, 데이비드, 알.
미국 02140 매사추세츠주 케임브리지 #2 클리프턴 스트리트 14
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 123 항

(54) 발명의 명칭 **사용 및 비강내 시스템으로의 전달을 위한 암모니아 산화 미생물**

(57) 요 약

비강내 시스템으로의 전달을 위한 암모니아 산화 미생물 제제, 비강내 시스템으로의 전달을 위한 암모니아 산화 제제를 포함하는 키트, 및 비강내 시스템에 암모니아 산화 제제를 투여하기 위한 장치가 제공된다. 암모니아 산화 미생물을 비강내 시스템으로 도입하는 방법이 제공된다. 신경계 장애, 비강 또는 부비동 장애, 및 염증성 장애를 포함한 장애를 암모니아 산화 미생물 제제로 치료하는 방법이 제공된다.

(52) CPC특허분류
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 11/02 (2018.01)
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 29/00 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

대상체에게 암모니아 산화 미생물 (AOM)을 포함하는 제제를 비강내로 투여하는 것

을 포함하는, 대상체에게 AOM을 도입하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 비강내 투여가 국소 적용, 흡입, 드롭주입, 또는 후각 전달 투여를 포함하는 것인 방법.

청구항 3

대상체의 비강으로 AOM을 포함하는 제제의 유효량을 투여하는 것

을 포함하는, 대상체의 비강으로 AOM을 전달하는 방법이며,

여기서 AOM은 비강의 표적 조직을 콜로니화하는 것인 방법.

청구항 4

대상체에게 AOM을 포함하는 제제의 유효량을 투여하여,

그에 의해 대상체에서 신경원성 염증, 예를 들어, 산화성 스트레스를 치료하는 것

을 포함하는, 대상체에서 신경원성 염증, 예를 들어, 산화성 스트레스를 치료하는 방법.

청구항 5

대상체에게 AOM을 포함하는 제제의 유효량을 투여하여,

그에 의해 대상체에서 신경계 장애를 치료하는 것

을 포함하는, 대상체에서 신경계 장애를 치료하는 방법.

청구항 6

대상체에게 AOM을 포함하는 제제의 유효량을 투여하여,

그에 의해 대상체에서 비강 또는 부비동 장애를 치료하는 것

을 포함하는, 대상체에서 비강 또는 부비동 장애를 치료하는 방법.

청구항 7

대상체에게 AOM을 포함하는 제제의 유효량을 비강내로 투여하여,

그에 의해 대상체에서 전신 염증성 상태를 치료하는 것

을 포함하는, 대상체에서 전신 염증성 상태를 치료하는 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 전신 염증성 상태가 두통 (예를 들어, 편두통), 심혈관 질환 (예를 들어, 고혈압), 염증, 면역 반응, 자가면역 장애, 간 질환, 감염, 신경계 질환, 정신 장애, 산화질소 장애, 우레아 순환 장애, 울혈, 혈관 확장 장애, 피부 질환, 상처 치유, 곤충 교상에 대한 반응, 안과 장애, 결합 조직 장애, 및 특정 바이러스, 박테리아, 또는 진균 감염 중 1종 이상과 연관된 것인 방법.

청구항 9

대상체에게 AOM을 포함하는 제제의 유효량을 비강내로 투여하여,

그에 의해 대상체에서 두통 또는 편두통성 두통을 치료하는 것

을 포함하는, 대상체에서 두통 또는 편두통성 두통을 치료하는 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 투여의 양 및/또는 빈도가 대상체의 비강의 적어도 일부에서 점액 두께를 증가시키기에 충분한 것인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, AOM을 포함하는 제제의 투여가 대상체에서 허혈성 사전조건화의 촉발을 방지하거나 또는 ATP 수준을 조정하는 것인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 투여의 양 및/또는 빈도가 대상체에서 허혈성 촉발 방지를 유도하기에 충분한 것인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, AOM을 포함하는 제제가 대상체의 비강에 비강내로 투여되는 것인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 투여될 때 대상체의 비강이 실질적으로 깨끗한 것인 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 항생제 또는 비강 세정 제제의 투여에 후속하여 투여되는 것인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 투여된 AOM의 표적 백분율이 대상체의 중추 신경계 (CNS)에 전달되는 것인 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 제제의 투여에 후속하여 대상체에게 물 또는 완충제 용액, 예를 들어, 수성 완충제 용액을 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 제제를 투여하는 것이 충혈제거, 감소된 부비동 압력, 또는 염증 반응의 조정을 발생시키는 것인 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 신경계 장애가 염증성 상태인 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 염증성 상태가 비강 또는 부비동 장애인 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 비강 또는 부비동 장애가 알레르기성 비염인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 염증성 상태가 예를 들어 두통, 신경병증 (예를 들어, 당뇨병성 신

경병증, 말초 신경병증, 루이 소체 신경병증), 간질, 전신 경화증, 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증, 알츠하이머병, 파킨슨병, 백질 과다집중, 당뇨병성 망막병증, 불안, 외상후 스트레스 장애, 만성 피로 증후군, 섬유근육통, 우울증, 불면증, 관절염, 류마티스 관절염, 알레르기성 비염, 확장성 심근병증, 아테롬성동맥경화증, 심장보호, 심부전, 고혈압 (예를 들어, 폐고혈압, 임신성 고혈압, 문맥 고혈압), 자간증, 전자간증, 모세관 희박화, 말초 혈관병증, 임신성 당뇨병, 제2형 당뇨병, 비만, 대사 증후군, 신부전, 간부전, 췌장염, 또는 간염과 연관된 신경원성 염증인 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 비강 또는 부비동 장애가 알레르겐, 박테리아 감염 또는 바이러스 감염, 예를 들어, 코로나바이러스, 리노바이러스, 수막염 또는 인플루엔자와 관련된 것인 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 염증성 상태가 손상, 암 또는 감염과 연관된 것인 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 의학적 절차, 예를 들어, 카테터삽입, 내시경검사, 삽관, 예를 들어 코위 삽관, 비강 캐뉼라의 투여, 또는 치과 절차에 선행하거나 또는 그에 후속하는 것인 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 염증성 상태가 손상, 예를 들어, 척수 손상, 두부 외상 또는 뇌 손상에 후속하는 것인 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 비강 또는 부비동 장애가 울혈 또는 부비동 압력을 특징으로 하는 것인 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 신경계 장애가 퇴행성 장애 또는 유전 장애인 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 신경계 장애가 심리 장애를 포함하는 것인 방법.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 침착 조직, 표적 조직, 또는 둘 다가 대상체의 점막인 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 침착 조직, 표적 조직, 또는 둘 다가 대상체의 비강과 연관된 것인 방법.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 침착 조직, 표적 조직, 또는 둘 다가 대상체의 비강, 중격 벽, 비밸브, 비공, 비인두, 전정 구역, 비갑개 (예를 들어, 하비갑개, 중비갑개, 상비갑개), 비도 (예를 들어, 하비도, 중비도, 상비도), 갑개 (예를 들어, 하갑개, 중갑개, 상갑개), 상악동, 접형동, 접형사골 함요, 사골포, 반월 열공, 비루관, 전두비관, 또는 후각 영역인 방법.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 표적 조직이 목적하는 국부 효과와 연관된 것인 방법.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 표적 조직이 목적하는 전신 효과와 연관된 것인 방법.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 목적하는 전신 효과가 두통, 심혈관 질환, 염증, 면역 반응, 자가면역 장애, 간 질환, 감염, 신경계 질환, 정신 장애, 산화질소 장애, 우레아 순환 장애, 울혈, 혈관확장 장애, 피부 질환, 상처 치유, 곤충 교상에 대한 반응, 안과 장애, 결합 조직 장애, 및 특정 바이러스, 박테리아, 또는 진균 감염 중 1종 이상의 치료를 수반하는 것인 방법.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 제제의 유효량을 투여하는 것이 내피 기능을 촉진하는 것인 방법.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 제제의 유효량을 투여하는 것이 표적 조직 또는 순환에서 니트라이트 또는 NO의 수준을 변화시키거나 변경하는 것인 방법.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 제제의 유효량을 투여하는 것이 대상체의 비강내 시스템과 연관된 마이크로바이옴을 조정하는 것인 방법.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 제제의 유효량을 투여하는 것이 대상체의 CNS와 연관된 마이크로바이옴을 조정하는 것인 방법.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 제제의 유효량을 투여하는 것이 대상체의 원격계, 예를 들어 위장계, 순환계, 호흡기계, 내분비계, 또는 면역계와 연관된 전신 마이크로바이옴을 조정하는 것인 방법.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 장치-보조되는 것인 방법.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 염증성 상태의 발병 전에 투여되는 것인 방법.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 염증성 상태의 발생 동안 투여되는 것인 방법.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 염증성 상태의 진정에 후속하여 투여되는 것인 방법.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 염증성 증상, 촉발 또는 경고 징후, 예를 들어 불편, 부비동 압력의 변화, 또는 스트레스 상태에 반응하여 투여되는 것인 방법.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 신경계 장애의 치료를 필요로 하는지 여부를 결정하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 비강 또는 부비동 장애의 치료를 필요로 하는지 여부를

결정하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 용액, 현탁액, 에멀젼, 연고, 부우지, 파우더, 겔, 히드로겔, 또는 액체, 예를 들어 드롭, 스프레이, 에어로졸, 또는 미스트로서 투여되는 것인 방법.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 드롭, 스프레이, 에어로졸, 또는 미스트로서 제형화된 것인 방법.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 마이크로구체 또는 마이크로캡슐을 포함하는 것인 방법.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 대상체의 비강의 점막과 상용성이도록 제형화된 것인 방법.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 대상체에서 염증, 울혈, 부비동염, 천식, 재채기, 부비동 압력, 또는 불편을 감소시키는 것인 방법.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 즉시 방출 또는 연장 방출을 위해 제형화된 것인 방법.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 니트라이트 또는 NO를 표적 조직에 국부로 또는 전신으로 전달하기 위해 제형화된 것인 방법.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 예를 들어 국부로 또는 전신으로의 경점막 전달 및/또는 순환을 위해 제형화된 것인 방법.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 제2의 양의 제제를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 조합 요법의 일부로서 투여되는 것인 방법.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 제제와 조합하여 제2 치료를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 제2 치료의 개시 전 일정 기간 동안 투여되는 것인 방법.

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 제2 치료와 공동으로 투여되는 것인 방법.

청구항 61

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 제2 치료의 중지 후 일정 기간 동안 투여되는 것인 방법.

청구항 62

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 치료가 대안적 투여 방식을 통해, 예를 들어 흡입 또는 경장 기술을 통해 투여되는 것인 방법.

청구항 63

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 치유적 수준의 제2 치료를 받는 것인 방법.

청구항 64

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 항염증제와 함께 투여되는 것인 방법.

청구항 65

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 관련 질환 또는 장애, 또는 관련 질환 또는 장애의 증상을 치료하는, 예를 들어 이를 치료하도록 승인된, 또는 이를 치료하는데 통상적으로 사용되는 의학적 접근법과 함께 투여되는 것인 방법.

청구항 66

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 외과적 절차 또는 진단 절차 전 또는 후에 투여되는 것인 방법.

청구항 67

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 충혈제거제, 프로바이오틱, 치료, 운동, 또는 스트레스 관리와 함께 투여되는 것인 방법.

청구항 68

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 두통, 신경병증 (예를 들어, 당뇨병성 신경병증, 말초 신경병증, 루이 소체 신경병증), 간질, 전신 경화증, 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증, 알츠하이머병, 파킨슨병, 백질 과다집중, 당뇨병성 망막병증, 불안, 외상후 스트레스 장애, 만성 피로 증후군, 섬유근육통, 우울증, 불면증, 관절염, 류마티스 관절염, 알레르기성 비염, 확장성 심근병증, 아테롬성동맥경화증, 심장보호, 심부전, 고혈압 (예를 들어, 폐고혈압, 임신성 고혈압, 문맥 고혈압), 자간증, 전자간증, 모세관 희박화, 말초혈관병증, 임신성 당뇨병, 제2형 당뇨병, 비만, 대사 증후군, 신부전, 간부전, 췌장염, 또는 간염을 위한 치유적 치료와 조합되어 투여되는 것인 방법.

청구항 69

제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 니트라이트, 니트레이트, 및/또는 NO와 함께 투여되는 것인 방법.

청구항 70

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 유효량이 AOM의 치료 유효 용량인 방법.

청구항 71

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, AOM의 치료 유효 용량이 약 1×10^{3}, 10^{4}, 10^{5}, 10^{6}, 10^{7}, 10^{8}, 10^{9}, 10^{10}, 10^{11}, 10^{12}, 10^{13}, 또는 10^{14} CFU 또는 약 1×10^{3}, 10^{4}, 10^{5}, 10^{6}, 10^{7}, 10^{8}, 10^{9}, 10^{10}, 10^{11}, 10^{12}, 10^{13}, 또는 10^{14} CFU 초과인 방법.

청구항 72

제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 진통제로서 투여되는 것인 방법.

청구항 73

제1항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 예방제로서 투여되는 것인 방법.

청구항 74

제1항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 자기-투여되는 것인 방법.

청구항 75

제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 1일에 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 또는 24회 투여되는 것인 방법.

청구항 76

제1항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 약 1-3, 3-5, 5-7, 7-9, 5-10, 10-14, 12-18, 12-21, 21-28, 28-35, 35-42, 42-49, 49-56, 46-63, 63-70, 70-77, 77-84, 또는 84-91일 동안 투여되는 것인 방법.

청구항 77

제1항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 대상체가 기상하고 30, 60, 90, 120, 150, 또는 180분 내에 투여되는 것인 방법.

청구항 78

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 대상체가 잠들기 전 30, 60, 90, 120, 150, 또는 180분 내에 투여되는 것인 방법.

청구항 79

제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 대상체가 섭식하고 30, 60, 90, 120, 150, 또는 180분 내에 투여되는 것인 방법.

청구항 80

제1항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 대상체가 세정하거나 샤워하기 30, 60, 90, 120, 150, 또는 180분 전에 투여되는 것인 방법.

청구항 81

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 여성인 방법.

청구항 82

제1항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 남성인 방법.

청구항 83

제1항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 하기 민족/인종: 아시아계, 흑인 또는 아프리카계 미국인, 히스패닉 또는 라티노, 백인, 또는 다인종 중 하나인 것을 특징으로 하는 것인 방법.

청구항 84

제1항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 교란된 마이크로바이옴을 갖는 것인 방법.

청구항 85

제1항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 1세 미만, 또는 1-5, 5-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60세, 또는 60세 초과인 방법.

청구항 86

제1항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 완충제 용액, 예를 들어 수성 완충제 용액 중 AOM을 포함하는 것인 방법.

청구항 87

제1항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 완충제 용액, 예를 들어, 수성 완충제 용액이 물 중 인산이나트륨 및 염화마그네슘, 예를 들어 50 mM Na_2HPO_4 및 2 mM $MgCl_2$를 포함하는 것인 방법.

청구항 88

제1항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 완충제 용액, 예를 들어, 수성 완충제 용액이 물 중 인산이나트륨 및 염화마그네슘, 예를 들어 50 mM Na_2HPO_4 및 2 mM $MgCl_2$로 본질적으로 이루어진 것인 방법.

청구항 89

제1항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 완충제 용액, 예를 들어, 수성 완충제 용액이 물 중 인산이나트륨 및 염화마그네슘, 예를 들어 50 mM Na_2HPO_4 및 2 mM $MgCl_2$로 이루어진 것인 방법.

청구항 90

제1항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 생리학적 pH 수준을 특징으로 하는 것인 방법.

청구항 91

제1항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 AOM의 성장 또는 대사, NO 생산, 및/또는 우레아제 활성을 촉진하는 화합물을 추가로 포함하거나, 또는 그와 공동으로 투여되는 것인 방법.

청구항 92

제1항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 암모니아, 암모늄 염, 및 우레아 중 적어도 1종을 포함하는 것인 방법.

청구항 93

제1항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 제어 방출 물질, 예를 들어 느린 방출 물질을 포함하는 것인 방법.

청구항 94

제1항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 부형제, 예를 들어 제약상 허용되는 부형제를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 95

제1항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 부형제가 흡수 또는 침투 증진제, 보존제, 항산화제, 완충제, 킬레이트화제, 이온 교환 작용제, 가용화제, 현탁화제, 증점제, 계면활성제, 습윤제, 장성-조정제, 효소 억제제, 또는 적절한 약물 전달을 위한 비히클을 포함하는 것인 방법.

청구항 96

제1항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 점막접착제를 포함하는 것인 방법.

청구항 97

제1항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 붕해제, 킬레이트화제, 코팅제, 변형-방출 제품, 또는 충전제를 포함하는 것인 방법.

청구항 98

제1항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 제제에 다른 유기체가 실질적으로 없는 것인 방법.

청구항 99

제1항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 약 1 x 10^3 CFU/mL 내지 약 1 x 10^{14} CFU/mL AOM을 포함하는 것인 방법.

청구항 100

제1항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 약 1 x 10^9 CFU/mL 내지 약 10 x 10^9 CFU/mL AOM을 포함하는 것인 방법.

청구항 101

제1항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, AOM이 암모니아 산화 박테리아 (AOB)를 포함하는 것인 방법.

청구항 102

제1항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, AOM이 AOB로 본질적으로 이루어진 것인 방법.

청구항 103

제1항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, AOM이 AOB로 이루어진 것인 방법.

청구항 104

제1항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, AOM이 니트로소모나스(*Nitrosomonas*), 니트로소코쿠스(*Nitrosococcus*), 니트로소스피라(*Nitrosospira*), 니트로소시스티스(*Nitrosocystis*), 니트로솔로부스(*Nitrosolobus*), 니트로소비브리오(*Nitrosovibrio*), 및 그의 조합을 포함하는 것인 방법.

청구항 105

제1항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, AOM이 니트로소모나스 유트로파(*Nitrosomonas eutropha*) (엔. 유트로파)인 방법.

청구항 106

제1항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, AOM이 ATCC 수탁 번호 PTA-121157을 갖는 엔. 유트로파 D23인 방법.

청구항 107

제1항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, AOM이 암모니아 산화 고세균 (AOA)을 포함하는 것인 방법.

청구항 108

제1항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, AOM이 암모니아 또는 암모늄을 니트라이트로 적어도 약 1 pmol/분/mg 단백질, 예를 들어, 적어도 약 0.1 nmol/분/mg 단백질의 속도로 전환시킬 수 있는 것인 방법.

청구항 109

제1항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, 제제가 제1 조직, 예를 들어 침착 조직에, 예를 들어 비강내로 투여되는 것인 방법.

청구항 110

제1항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 조직이 표적 조직인 방법.

청구항 111

제1항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 조직이 표적 조직 이외의 조직이고, 예를 들어 제제가 제1 조직에 적용되고, 제제 또는 제제의 생성물, 예를 들어 NO가, 예를 들어 확산에 의해 제2 조직, 예를 들어 표적 조직으로 수송되는 것인 방법.

청구항 112

제1항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 치료가 외과적 절차를 포함하는 것인 방법.

청구항 113

제1항 내지 제112항 중 어느 한 항에 있어서, 부형제가 부착방지제, 결합제, 코트, 붕해제, 충전제, 향미제, 착색제, 윤활제, 활택제, 흡착제, 보존제, 또는 감미제를 포함하는 것인 방법.

청구항 114

제1항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서, 바이옴-친화적 제품이 AOM을 포함하는 투여 제제와 관련하여 사용되는 것인 방법.

청구항 115

대상체에게 비강내 투여하기 위한, 제1항 내지 제114항 중 어느 한 항에 따른 AOM을 포함하는 제제.

청구항 116

제115항에 있어서, 비강 드롭, 스프레이, 에어로졸, 또는 미스트인 제제.

청구항 117

대상체의 신경계 장애의 치료를 위한, 제1항 내지 제114항 중 어느 한 항에 따른 AOM을 포함하는 제제.

청구항 118

대상체의 비강 또는 부비동 장애의 치료를 위한, 제1항 내지 제114항 중 어느 한 항에 따른 AOM을 포함하는 제제.

청구항 119

제115항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서, 단일 사용을 위해 포장된 제제.

청구항 120

제115항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서, 다중 사용을 위해 포장된 제제.

청구항 121

제115항 내지 제120항 중 어느 한 항에 있어서, AOM 및 다른 유기체, 예를 들어 유기체 군락을 포함하는 제제.

청구항 122

대상체의 비강의 표적 조직에, 제1항 내지 제114항 중 어느 한 항에 따른 AOM을 포함하는 제제를 투여하기 위해 구성된 장치.

청구항 123

제1항 내지 제114항 중 어느 한 항에 따른 AOM을 포함하는 제제를 포함하는 키트.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에 2016년 9월 21일에 출원된 미국 특허 가출원 일련 번호 62/397,642의 우선권을 주장하며, 그의 전체 개시내용은 모든 목적상 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 측면은 일반적으로 마이크로바이옴에 관한 것이고, 보다 구체적으로, 마이크로바이옴과 관련하여 암모니아 산화 미생물의 복원에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 박테리아 및 다른 미생물은 환경에 편재되어 있다. 병원성 박테리아의 발견 및 질환의 배종설은 건강 및 질환 상태에 대해 엄청난 효과를 가져왔다. 미생물은 모든 살아있는 것들의 환경의 정상적인 일부이고, 유익할 수 있다. 비도에서, 흡입된 공기는 특화된 비강 구조를 통과한다. 미생물, 주위 분자, 및 입자는 비도에서 반응을 도출하고, 높은 점도의 점액 층 내에 포획된다. 내부 비강 표면은 국부 또는 전신 전달을 위해 높은 점도의 점액 층을 수송하는 작용을 하는 섬모 세포 군을 특징으로 한다.

발명의 내용

[0006] 하나 이상의 측면에 따르면, 대상체에게 암모니아 산화 미생물 (AOM)을 도입하는 방법이 개시된다. 방법은 대상체에게 AOM을 포함하는 제제를 비강내로 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0007] 일부 측면에서, 비강내 투여는 국소 적용, 흡입, 드롭주입, 또는 후각 전달 투여를 포함할 수 있다.

[0008] 하나 이상의 측면에 따르면, 대상체의 비강으로 AOM을 전달하는 방법이 개시된다. 방법은 대상체의 비강으로 AOM을 포함하는 제제의 유효량을 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서 AOM은 비강의 표적 조직을 콜로니화한다.

[0009] 하나 이상의 측면에 따르면, 대상체에서 신경원성 염증을 치료하는 방법이 개시된다. 신경원성 염증은 예를 들어 산화성 스트레스를 포함할 수 있다. 방법은 대상체에게 AOM을 포함하는 제제의 유효량을 투여하여, 그에 의해 대상체에서 신경원성 염증을 치료하는 것을 포함할 수 있다.

[0010] 하나 이상의 측면에 따르면, 대상체에서 신경계 장애를 치료하는 방법이 개시된다. 방법은 대상체에게 AOM을 포함하는 제제의 유효량을 투여하여, 그에 의해 대상체에서 신경계 장애를 치료하는 것을 포함할 수 있다.

[0011] 하나 이상의 측면에 따르면, 대상체에서 비강 또는 부비동 장애를 치료하는 방법이 개시된다. 방법은 대상체에게 AOM을 포함하는 제제의 유효량을 투여하여, 그에 의해 대상체에서 비강 또는 부비동 장애를 치료하는 것을 포함할 수 있다.

[0012] 하나 이상의 측면에 따르면, 대상체에서 전신 염증성 상태를 치료하는 방법이 개시된다. 방법은 대상체에게 AOM을 포함하는 제제의 유효량을 비강내로 투여하여, 그에 의해 대상체에서 전신 염증성 상태를 치료하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 전신 염증성 상태는 두통 (예를 들어, 편두통), 심혈관 질환 (예를 들어, 고혈압), 염증, 면역 반응, 자가면역 장애, 간 질환, 감염, 신경계 질환, 정신 장애, 산화질소 장애, 우레아 순환 장애, 울혈, 혈관확장 장애, 피부 질환, 상처 치유, 곤충 교상에 대한 반응, 안과 장애, 결합 조직 장애, 및 특정 바이러스, 박테리아, 또는 진균 감염 중 1종 이상과 연관된다.

[0013] 하나 이상의 측면에 따르면, 대상체에서 두통 또는 편두통성 두통을 치료하는 방법이 개시된다. 방법은 대상체에게 AOM을 포함하는 제제의 유효량을 비강내로 투여하여, 그에 의해 대상체에서 두통 또는 편두통성 두통을 치료하는 것을 포함할 수 있다.

[0014] 일부 측면에서, 투여의 양 및/또는 빈도는 대상체의 비강의 적어도 일부에서 점액 두께를 증가시키기에 충분하다. 제제를 투여하는 것은 대상체에서 허혈성 사전조건화의 촉발을 방지하거나 또는 ATP 수준을 조정할 수 있다. 투여의 양 및/또는 빈도는 대상체에서 허혈성 촉발 방지를 유도하기에 충분할 수 있다.

[0015] 적어도 일부 측면에서, AOM을 포함하는 제제는 대상체의 비강에 비강내로 투여된다. 제제가 투여될 때 대상체는 실질적으로 깨끗한 비강을 가질 수 있다. 제제는 항생제 또는 비강 세정 제제의 투여에 후속하여 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 투여된 AOM의 표적 백분율은 대상체의 중추 신경계 (CNS)에 전달된다. 방법은 제제의 투여에 후속하여 대상체에게 물 또는 완충제 용액, 예를 들어, 수성 완충제 용액을 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0016] 일부 측면에서, 제제를 투여하는 것은 충혈제거, 감소된 부비동 압력, 또는 염증 반응의 조정을 발생시킨다. 적어도 일부 실시양태에서, 신경계 장애는 염증성 상태이다. 염증성 상태는 비강 또는 부비동 장애일 수 있다. 비강 또는 부비동 장애는 알레르기성 비염일 수 있다.

[0017] 염증성 상태는 예를 들어 두통, 신경병증 (예를 들어, 당뇨병성 신경병증, 말초 신경병증, 루이 소체 신경병

증), 간질, 전신 경화증, 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증, 알츠하이머병, 파킨슨병, 백질 과다집중, 당뇨병성 망막병증, 불안, 외상후 스트레스 장애, 만성 피로 증후군, 섬유근육통, 우울증, 불면증, 관절염, 류마티스 관절염, 알레르기성 비염, 확장성 심근병증, 아테롬성동맥경화증, 심장보호, 심부전, 고혈압 (예를 들어, 폐고혈압, 임신성 고혈압, 문맥 고혈압), 자간증, 전자간증, 모세관 희박화, 말초 혈관병증, 임신성 당뇨병, 제2형 당뇨병, 비만, 대사 증후군, 신부전, 간부전, 췌장염, 또는 간염과 연관된 신경원성 염증일 수 있다.

[0018] 일부 실시양태에서, 비강 또는 부비동 장애는 알레르겐, 박테리아 감염 또는 바이러스 감염, 예를 들어, 코로나바이러스, 리노바이러스, 수막염 또는 인플루엔자와 관련될 수 있다. 염증성 상태는 손상, 암 또는 감염과 연관될 수 있다.

[0019] 일부 측면에서, 투여는 의학적 절차, 예를 들어, 카테터삽입, 내시경검사, 삽관, 예를 들어 코위 삽관, 비강 캐뉼라의 투여, 또는 치과 절차에 선행할 수 있거나 또는 그에 후속할 수 있다. 염증성 상태는 손상, 예를 들어, 척수 손상, 두부 외상 또는 뇌 손상과 연관될 수 있거나 또는 그에 후속할 수 있다.

[0020] 일부 실시양태에서, 비강 또는 부비동 장애는 울혈 또는 부비동 압력을 특징으로 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 신경계 장애는 퇴행성 장애 또는 유전 장애일 수 있다. 신경계 장애는 심리 장애를 포함할 수 있다.

[0021] 일부 측면에서, 투여는 침착 조직에 또는 직접 표적 조직에 대해 이루어질 수 있다. 침착 조직, 표적 조직, 또는 둘 다는 대상체의 점막일 수 있다. 침착 조직, 표적 조직, 또는 둘 다는 대상체의 비강과 연관될 수 있다. 침착 조직, 표적 조직, 또는 둘 다는 대상체의 비강, 중격 벽, 비밸브, 비공, 비인두, 전정 구역, 비갑개 (예를 들어, 하비갑개, 중비갑개, 상비갑개), 비도 (예를 들어, 하비도, 중비도, 상비도), 갑개 (예를 들어, 하갑개, 중갑개, 상갑개), 상악동, 접형동, 접형사골 함요, 사골포, 반월 열공, 비루관, 전두비관, 또는 후각 영역일 수 있다.

[0022] 일부 측면에서, 표적 조직은 목적하는 국부 효과와 연관될 수 있다. 표적 조직은 목적하는 전신 효과와 연관될 수 있다. 예를 들어, 목적하는 전신 효과는 두통, 심혈관 질환, 염증, 면역 반응, 자가면역 장애, 간 질환, 감염, 신경계 질환, 정신 장애, 산화질소 장애, 우레아 순환 장애, 울혈, 혈관확장 장애, 피부 질환, 상처 치유, 곤충 교상에 대한 반응, 안과 장애, 결합 조직 장애, 및 특정 바이러스, 박테리아, 또는 진균 감염 중 1종 이상의 치료를 수반할 수 있다. 일부 측면에서, 제제의 유효량을 투여하는 것은 내피 기능을 촉진할 수 있다. 제제의 유효량을 투여하는 것은 표적 조직 또는 순환에서 니트라이트 또는 NO의 수준을 변화시키거나 변경할 수 있다. 제제의 유효량을 투여하는 것은 대상체의 비강내 시스템과 연관된 마이크로바이옴을 조정할 수 있다. 제제의 유효량을 투여하는 것은 대상체의 CNS와 연관된 마이크로바이옴을 조정할 수 있다. 제제의 유효량을 투여하는 것이 대상체의 원격계, 예를 들어 위장계, 순환계, 호흡기계, 내분비계, 또는 면역계와 연관된 전신 마이크로바이옴을 조정할 수 있다.

[0023] 일부 측면에서, 투여는 장치-보조될 수 있다. 제제는 위장 상태의 발병 전, 발생 동안, 또는 진정에 후속하여 투여될 수 있다. 제제는 염증성 증상, 촉발 또는 경고 징후, 예를 들어 불편, 부비동 압력의 변화, 또는 스트레스 상태에 반응하여 투여될 수 있다. 방법은 대상체가 신경계 장애의 치료를 필요로 하는지 여부를 결정하는 것을 수반할 수 있다. 방법은 대상체가 비강 또는 부비동 장애의 치료를 필요로 하는지 여부를 결정하는 것을 수반할 수 있다.

[0024] 일부 측면에서, 제제는 용액, 현탁액, 에멀젼, 연고, 부우지, 파우더, 겔, 히드로겔, 또는 액체, 예를 들어 드롭, 스프레이, 에어로졸, 또는 미스트로서 투여될 수 있다. 제제는 드롭, 스프레이, 에어로졸, 또는 미스트로서 제형화될 수 있다. 제제는 마이크로구체 또는 마이크로캡슐을 포함할 수 있다. 제제는 대상체의 비강의 점막과 상용성이도록 제형화될 수 있다. 제제는 즉시 방출 또는 연장 방출을 위해 제형화될 수 있다. 제제는 니트라이트 또는 NO를 표적 조직에 국부로 또는 전신으로 전달하기 위해 제형화될 수 있다. 제제는 예를 들어 국부로 또는 전신으로의 경점막 전달 및/또는 순환을 위해 제형화될 수 있다.

[0025] 일부 실시양태에서, 투여는 대상체에서 염증, 울혈, 부비동염, 천식, 재채기, 부비동 압력, 또는 불편을 감소시킬 수 있다.

[0026] 일부 측면에서, 치료 방법은 제2의 양의 제제를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 적어도 일부 측면에서, 제제는 조합 요법의 일부로서 투여될 수 있다. 방법은 제제와 조합하여 제2 치료를 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 제제는 제2 치료의 개시 전 일정 기간 동안, 제2 치료와 공동으로, 또는 제2 치료의 중지 후 일정 기간 동안 투여될 수 있다. 제2 치료는 대안적 투여 방식을 통해, 예를 들어 흡입 또는 경장 기술을 통해 투여될 수 있다. 대상체는 치유적 수준의 제2 치료를 받을 수 있다. 제제는 항염증제와 함께 투

여될 수 있다. 제제는 관련 질환 또는 장애, 또는 관련 질환 또는 장애의 증상을 치료하는, 예를 들어 이를 치료하도록 승인된, 또는 이를 치료하는데 통상적으로 사용되는 의학적 접근법과 함께 투여될 수 있다. 제제는 외과적 절차 또는 진단 절차 전 또는 후에 투여될 수 있다. 제2 치료는 외과적 절차를 포함할 수 있다. 제제는 충혈제거제, 프로바이오틱, 치료, 운동, 또는 스트레스 관리와 함께 투여될 수 있다.

[0027] 적어도 일부 측면에서, 제제는 두통, 신경병증 (예를 들어, 당뇨병성 신경병증, 말초 신경병증, 루이 소체 신경병증), 간질, 전신 경화증, 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증, 알츠하이머병, 파킨슨병, 백질 과다집중, 당뇨병성 망막병증, 불안, 외상후 스트레스 장애, 만성 피로 증후군, 섬유근육통, 우울증, 불면증, 관절염, 류마티스 관절염, 알레르기성 비염, 확장성 심근병증, 아테롬성동맥경화증, 심장보호, 심부전, 고혈압 (예를 들어, 폐고혈압, 임신성 고혈압, 문맥 고혈압), 자간증, 전자간증, 모세관 희박화, 말초 혈관병증, 임신성 당뇨병, 제2형 당뇨병, 비만, 대사 증후군, 신부전, 간부전, 췌장염, 또는 간염을 위한 치유적 치료와 조합되어 투여될 수 있다. 제제는 니트라이트, 니트레이트, 및/또는 NO와 함께 투여될 수 있다.

[0028] 일부 측면에서, 유효량은 AOM의 치료 유효 용량이다. AOM의 치료 유효 용량은 약 1 x 10^3, 10^4, 10^5, 10^6, 10^7, 10^8, 10^9, 10^{10}, 10^{11}, 10^{12}, 10^{13}, 또는 10^{14} CFU 또는 약 1 x 10^3, 10^4, 10^5, 10^6, 10^7, 10^8, 10^9, 10^{10}, 10^{11}, 10^{12}, 10^{13}, 또는 10^{14} CFU 초과이다. 제제는 진통제로서 및/또는 예방제로서 투여될 수 있다. 제제는 자기-투여될 수 있다. 제제는 1일에 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 또는 24회 투여될 수 있다. 제제는 약 1-3, 3-5, 5-7, 7-9, 5-10, 10-14, 12-18, 12-21, 21-28, 28-35, 35-42, 42-49, 49-56, 46-63, 63-70, 70-77, 77-84, 또는 84-91일 동안 투여될 수 있다. 제제는 대상체가 기상하고 30, 60, 90, 120, 150, 또는 180분 내에 투여될 수 있다. 제제는 대상체가 잠들기 전 30, 60, 90, 120, 150, 또는 180분 내에 투여될 수 있다. 제제는 대상체가 섭식하고 30, 60, 90, 120, 150, 또는 180분 내에 투여될 수 있다. 제제는 대상체가 세정하거나 샤워하기 30, 60, 90, 120, 150, 또는 180분 전에 투여될 수 있다.

[0029] 일부 측면에서, 대상체는 여성일 수 있다. 다른 측면에서, 대상체는 남성일 수 있다. 대상체는 하기 민족/인종: 아시아계, 흑인 또는 아프리카계 미국인, 히스패닉 또는 라티노, 백인, 또는 다인종 중 하나인 것을 특징으로 할 수 있다. 대상체는 교란된 마이크로바이옴을 가질 수 있다. 대상체는 1세 미만, 또는 1-5, 5-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60세, 또는 60세 초과일 수 있다.

[0030] 일부 측면에서, 제제는 완충제 용액, 예를 들어 수성 완충제 용액 중 AOM을 포함할 수 있다. 완충제 용액, 예를 들어, 수성 완충제 용액은 물 중 인산이나트륨 및 염화마그네슘, 예를 들어, 50 mM Na_2HPO_4 및 2 mM $MgCl_2$를 포함한다. 완충제 용액, 예를 들어, 수성 완충제 용액은 물 중 인산이나트륨 및 염화마그네슘, 예를 들어, 50 mM Na_2HPO_4 및 2 mM $MgCl_2$로 본질적으로 이루어진다. 완충제 용액, 예를 들어, 수성 완충제 용액은 물 중 인산이나트륨 및 염화마그네슘, 예를 들어, 50 mM Na_2HPO_4 및 2 mM $MgCl_2$로 이루어진다. 제제는 생리학적 pH 수준을 특징으로 할 수 있다. 제제는 AOM의 성장 또는 대사, NO 생산, 및/또는 우레아제 활성을 촉진하는 화합물을 추가로 포함하거나, 또는 그와 공동으로 투여될 수 있다. 적어도 일부 측면에서, 제제는 암모니아, 암모늄 염, 및 우레아 중 적어도 1종을 포함할 수 있다. 제제는 제어 방출 물질, 예를 들어 느린 방출 물질을 포함할 수 있다. 제제는 부형제, 예를 들어 제약상 허용되는 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 부형제는 흡수 또는 침투 증진제, 보존제, 항산화제, 완충제, 킬레이트화제, 이온 교환 작용제, 가용화제, 현탁화제, 증점제, 계면활성제, 습윤제, 장성-조정제, 효소 억제제, 또는 적절한 약물 전달을 위한 비히클을 포함할 수 있다. 적어도 일부 측면에서, 제제는 점막접착제, 붕해제, 킬레이트화제, 코팅제, 변형-방출 제품, 또는 충전제를 포함할 수 있다. 제제에 다른 유기체가 실질적으로 없을 수 있다.

[0031] 일부 측면에서, 제제는 약 1 x 10^3 CFU/mL 내지 약 1 x 10^{14} CFU/mL AOM을 포함할 수 있다. 제제는 약 1 x 10^9 CFU/mL 내지 약 10 x 10^9 CFU/mL AOM을 포함할 수 있다. AOM은 암모니아 산화 박테리아 (AOB)를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, AOM은 AOB로 본질적으로 이루어질 수 있다. 적어도 일부 측면에서, AOM은 AOB로 이루어질 수 있다. AOM은 니트로소모나스(Nitrosomonas), 니트로소코쿠스(Nitrosococcus), 니트로소스피라(Nitrosospira), 니트로소시스티스(Nitrosocystis), 니트로솔로부스(Nitrosolobus), 니트로소비브리오(Nitrosovibrio), 및 그의 조합을 포함할 수 있다. AOM은 니트로소모나스 유트로파(Nitrosomonas eutropha)(엔. 유트로파)일 수 있다. AOM은 ATCC 수탁 번호 PTA-121157을 갖는 엔. 유트로파 D23일 수 있다. 적어도 일부 측면에서, AOM은 암모니아 산화 고세균 (AOA)을 포함할 수 있다. AOM은 암모니아 또는 암모늄을 니트라이트

로 적어도 약 1 pmol/분/mg 단백질의 속도로 전환시킬 수 있다. AOM은 암모니아 또는 암모늄을 니트라이트로 적어도 약 0.1 nmol/분/mg 단백질의 속도로 전환시킬 수 있다.

[0032] 일부 측면에서, 제제는 제1 조직, 예를 들어 침착 조직에, 예를 들어 비강내로 투여될 수 있다. 제1 조직은 표적 조직일 수 있다. 적어도 일부 측면에서, 제1 조직은 표적 조직 이외의 조직이고, 예를 들어 제제는 제1 조직에 적용될 수 있고, 제제 또는 제제의 생성물, 예를 들어 NO는, 예를 들어 확산에 의해 제2 조직, 예를 들어 표적 조직으로 수송될 수 있다.

[0033] 일부 측면에서, 치료는 외과적 절차를 포함할 수 있다. 부형제는 부착방지제, 결합제, 코트, 붕해제, 충전제, 향미제, 착색제, 윤활제, 활택제, 흡착제, 보존제, 또는 감미제를 포함할 수 있다.

[0034] 일부 측면에서, 바이옴-친화적 제품이 AOM을 포함하는 투여 제제와 관련하여 사용될 수 있다.

[0035] 하나 이상의 측면에 따르면, 청구범위 중 어느 하나에 언급된 바와 같은 AOM을 포함하는 제제는 대상체에게 비강내 투여하기 위한 것일 수 있다.

[0036] 일부 측면에서, 제제는 비강 드롭, 스프레이, 에어로졸, 또는 미스트일 수 있다.

[0037] 하나 이상의 측면에 따르면, 제제는 AOM을 포함할 수 있다. 제제는 대상체의 신경계 장애의 치료를 위한 것일 수 있다. 제제는 대상체의 비강 또는 부비동 장애의 치료를 위한 것일 수 있다.

[0038] 일부 측면에서, 제제는 단일 사용을 위해 포장될 수 있다. 일부 측면에서, 제제는 다중 사용을 위해 포장될 수 있다.

[0039] 일부 실시양태에서, 제제는 다른 유기체, 예를 들어, 유기체 군락을 추가로 포함할 수 있다.

[0040] 하나 이상의 측면에 따르면, 대상체의 비강의 표적 조직에 AOM을 포함하는 제제를 투여하기 위해 장치가 구성될 수 있다.

[0041] 하나 이상의 측면에 따르면, 키트는 예를 들어 대상체의 비강내 시스템으로의 전달을 위한 또는 대상체의 신경계 장애 또는 비강 또는 부비동 장애의 치료를 위한, AOM을 포함하는 제제를 포함할 수 있다.

[0042] 개시내용은 상기 측면 및/또는 실시양태 중 어느 하나 이상의 모든 조합, 뿐만 아니라 상세한 설명 및 임의의 실시예에 제시된 실시양태 중 어느 하나 이상과의 조합을 고려한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0043] 하나 이상의 실시양태에 따르면, 본 개시내용은 암모니아 산화 미생물을 대상체에게 도입하는 다양한 방법 또는 방식을 제공한다. 이들 방법 또는 방식은 대상체에게 암모니아 산화 미생물, 예를 들어, 암모니아 산화 미생물을 포함하는 제제, 조성물, 제형, 또는 제품을 투여하는 것을 포함한다. 적어도 일부 실시양태에서, 암모니아 산화 미생물은 따라서 일반적으로 대상체의 마이크로바이옴으로 복원될 수 있다. 적어도 일부 실시양태에서, 암모니아 산화 미생물은 살아있는 암모니아 산화 미생물을 포함할 수 있거나 또는 그로 본질적으로 이루어질 수 있다.

[0044] 암모니아 산화 미생물을 포함하거나, 그로 본질적으로 이루어지거나, 또는 그로 이루어진, 예를 들어 화장 제품, 치료 제품, 소비자 제품, 비-천연 제품, 천연 제품, 및 강화된 천연 제품을 포함한 제제, 조성물 및/또는 제형이 개시된다. 이들 제제, 조성물 및/또는 제형은 다양한 용도, 예를 들어, 화장 및/또는 치료 용도로 사용하기 위한 것으로 본원에 개시된다. 제제, 조성물 및/또는 제형은 의도된 용도, 예를 들어, 화장 또는 치료 용도를 위해 유효량으로 투여될 수 있다. 대상체에의 다양한 투여 방식을 위한, 암모니아 산화 미생물을 포함하는 제제, 조성물 및/또는 제형이 제공된다. 대상체에서 다양한 상태 및/또는 장애의 치료에 사용하기 위한, 암모니아 산화 미생물을 포함하는 제제, 조성물 및/또는 제형이 제공된다. 암모니아 산화 미생물의 투여를 통해 대상체에서 다양한 상태 및/또는 장애를 치료하는 방법이 개시된다. 대상체에게 암모니아 산화 미생물을 투여하는데 사용하기 위한 장치가 또한 제공된다.

[0045] 미생물학

[0046] 하나 이상의 실시양태에 따르면, 본질적으로 임의의 암모니아 산화 미생물 (AOM)이 사용 또는 구현될 수 있다. 암모니아 산화 미생물은 일반적으로 독립영양일 수 있다. 암모니아 산화 미생물은 암모니아로부터 니트라이트 및/또는 산화질소를 생성할 수 있다.

[0047] 독립영양 암모니아 산화 박테리아 (AOB)의 특성은, 예를 들어, 미국 특허 번호 7,820,420 (Whitlock)에 잘 기재되어 있다. 그의 출원 이후로, ATP 생산을 위해 암모니아를 산화하는 독립영양 미생물 부류가 확장되어 암모니아 산화 고세균 (AOA)을 포괄하게 되었고, 고세균은 박테리아 부류에서 그의 독자적인 별개의 부류로 옮겨졌다. 본 개시내용의 목적상, ATP를 생성하기 위해 암모니아 산화 특성을 공유하는 임의의 및 모든 독립영양 암모니아 산화 미생물이 구현될 수 있다. AOB 및 AOA 둘 다를 포함하는 AOM은 필수적인 암모니아의 NO 및 니트라이트로의 산화 특성을 공유하고, 모든 공지된 AOM은 ATP 생산을 위해 유기 기질을 사용하지 못함으로 인해 병독성 능력이 결여되어 있다. 박테리아는 보다 높은 농도의 암모니아를 사용할 수 있는 반면에, 고세균은 보다 낮은 농도의 암모니아를 사용할 수 있다. 암모니아의 생리학적 수준은 박테리아 (AOB) 및 고세균 (AOA) 둘 다가 사용할 수 있는 범위 내이다. 본 개시내용 전반에서 암모니아 산화 박테리아에 대한 구체적인 임의의 언급은 임의의 암모니아 산화 미생물, 예를 들어, 임의의 암모니아 산화 고세균에게 동등하게 적용가능한 것으로 간주되어야 하고, 이들 용어는 모두 본원에서 상호교환가능하게 사용될 수 있다.

[0048] 암모니아 산화 박테리아 (AOB)는 전적으로 암모니아의 니트라이트로의 전환으로부터만 에너지를 생성하는 독특한 능력을 갖는 편재성 그람-음성 편성 박테리아이다. 일부 실시양태에서, 니트로소모나스 속의 암모니아 산화 박테리아 (AOB)는 에너지원으로서 전적으로 암모니아로부터만 니트라이트 및 산화질소를 생성하는 독특한 능력을 갖는 그람-음성 편성 독립영양 (화학무기독립영양) 박테리아이다. 이들은 토양 및 물 환경 둘 다에서 광범위하게 존재하고, 환경적 질화 과정의 필수 성분이다. 이들 박테리아는 본원에 기재된 하나 이상의 실시양태에 따르면, 예를 들어 다양한 화장 및 치료 용도와 관련하여 유익한 특성을 갖는다. 어떠한 특정한 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 여러 생리학적 기능, 예컨대 혈관확장, 염증 및 상처 치유의 중요한 성분으로서 니트라이트 및 산화질소의 역할로 인해, 이들 박테리아는 건강한 상태 및 면역병리학적 상태 둘 다에 대해 다양한 유익한 특성을 가질 수 있다. 이들 박테리아는 느리게 성장하고, 유기 탄소 공급원 상에서는 성장할 수 없고, 비누 및 항생제에 민감할 수 있으며, 동물 또는 인간에서 임의의 질환 또는 감염과 전혀 관련이 없기 때문에, 인간에서 사용하기에 안전하다.

[0049] 암모니아 산화 미생물은 그들이 니트라이트 및 산화질소를 생성하는 과정의 부산물로서 조효소 Q 8 (CoQ8)을 생성한다. CoQ8은 그의 이소프레노이드 측쇄에 8개의 탄소를 갖는 조효소 Q이다. 어떠한 특정한 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 여러 세포 기능, 예컨대 세포 신호전달을 매개하고 세포 사멸을 방지하는 (항-노화) 중요한 성분으로서 조효소 Q의 역할로 인해, 이들 미생물의 유익한 특성은 CoQ8을 생성하는 그의 특이적 능력에 의해 추가로 증진될 수 있다.

[0050] 일부 실시양태에서, 암모니아 산화 박테리아는 하기 반응을 촉매할 수 있다.

[0051] 중성 pH 수준에서, 중성 pH 조건 근처에서 암모늄으로부터 생성된 암모니아는 초기 반응의 기질이다. 암모니아에서 니트라이트로의 전환은 하기와 같이 각각 암모니아 모노옥시게나제 (AMO) 및 히드록실아민 옥시도리덕타제 (HAO)에 의해 촉매되는 2 단계로 일어난다:

[0052] $NH_3 + 2H^+ + 2e- + O_2 \rightarrow NH_2OH + H_2O$ (A)

[0053] $NH_2OH + H_2O \rightarrow NO_2^- + 4e- + 5H^+$ (B)

[0054] 일부 경우에, 반응 B는 하기와 같이 보고되었고, 낮은 pH에서 아질산 (HNO_2) 형성을 나타낸다:

[0055] $NH_2OH + H_2O \rightarrow HNO_2 + 4e- + 4H^+$

[0056] 특정 실시양태에서, NH_4^+ 및 NH_3은 본 개시내용에서 상호교환가능하게 사용될 수 있다.

[0057] 암모니아 산화 박테리아의 예는 니트로소모나스 유트로파 균주, 예를 들어 본원에 논의된 바와 같은 D23 및 C91, 및 니트로소모나스, 니트로소코쿠스, 니트로소스피라, 니트로소시스티스, 니트로솔로부스, 및 니트로소비브리오 속의 다른 박테리아를 포함한다. D23 니트로소모나스 유트로파 균주는 2014년 4월 8일에 아메리칸 티슈 컬쳐 콜렉션(American Tissue Culture Collection) (ATCC) (미국 버지니아주 마나사스 유니버시티 불러바드 10801)에 수탁 번호 PTA-121157로 기탁된, AOB D23-100으로 지정된 균주를 지칭한다. 수탁 번호 PTA-121157의 핵산 서열(들), 예를 들어 게놈 서열은 모든 목적상 그 전체가 본원에 참조로 포함된다. "AOB D23-100"은 또한 본 개시내용에 걸쳐 D23 또는 B244로 지칭될 수 있다.

[0058] 암모니아 산화 고세균의 예는 메타노브레비박터(Methanobrevibacter), 메타노스파에라(Methanosphaera), 메타노사르시나(Methanosarcina), 니트로스칼두스(Nitroscaldus), 니트로소푸밀루스(Nitrosopumilus) 및 니트로소스파에라(Nitrososphaera) (예를 들어 니트로소스파에라 비엔넨시스(Nitrososphaera viennensis), 니트로소스파에라 가르겐시스(Nitrososphaera gargensis)) 속의 고세균을 포함한다. 상이한 계통형의 고세균, 예를 들어, 메탄생성균 및 호염성 고세균이 본원에 개시된 제제에 포함될 수 있다. 고세균의 예는 추가로 유르야르카에오타(Euryarchaeota) (예를 들어 메타노사르시나(Methanosarcina)), 크레나르카에오타(Crenarchaeota), 아이가르카에오타(Aigarchaeota), 및 타우마르카에오타(Thaumarchaeota) (예를 들어 기간타우마 카루케렌세(Giganthauma karukerense), 기간타우마 인술라포르쿠스(Giganthauma insulaporcus), 칼디아르카에움 수브테라네움(Caldiarchaeum subterraneum), 세나르카에움 심비오숨(Cenarchaeum symbiosum)) 문 계통의 고세균을 포함한다.

[0059] 국제 (PCT) 특허 출원 공개 번호 WO2015/160911 (2015년 4월 15일에 출원된 바와 같은 국제 (PCT) 특허 출원 일련 번호 PCT/US2015/025909)에 개시된 각각의 및 모든 핵산 서열 및 아미노산 서열은 모든 목적상 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 마찬가지로, 국제 (PCT) 특허 출원 공개 번호 WO2015/160911 (2015년 4월 15일에 출원된 바와 같은 국제 (PCT) 특허 출원 일련 번호 PCT/US2015/025909)에 개시된 임의의 암모니아 산화 박테리아도 또한 모든 목적상 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 특정 실시양태에서, 암모니아 산화 미생물은 그 안에 기재된 바와 같은 균주이다.

[0060] 하나 이상의 실시양태에 따르면, 암모니아 산화 미생물은 여러 대사 상태, 예를 들어 성장 상태, 저장 상태, 및/또는 폴리포스페이트 로딩 상태로 존재할 수 있다.

[0061] 하나 이상의 실시양태에 따르면, 암모니아 산화 미생물은 바람직한 특성, 예를 들어, 최적화된 특성, 예컨대 병원성 박테리아의 성장을 억제하는 능력, 및 산화질소 및 산화질소 전구체를 생산하는 증진된 능력을 가질 수 있다.

[0062] 본원에 사용된 용어 최적화된 니트로소모나스 유트로파 (엔. 유트로파)는 최적화된 성장 속도; 최적화된 NH_4^+ 산화 속도; 및/또는 NH_4^+에 대한 최적화된 저항성을 갖는 엔. 유트로파를 지칭한다. 한 실시양태에서, 이는 자연 발생 엔. 유트로파와 적어도 1개의 뉴클레오티드, 예를 들어 암모니아 모노옥시게나제, 히드록실아민 옥시도리덕타제, 시토크롬 c554, 및 시토크롬 c_M552로부터 선택된 유전자의 뉴클레오티드만큼 상이하다. 차이는 예를 들어 엔. 유트로파의 자발 발생 돌연변이, 유도된 돌연변이, 또는 직접적인 유전자 조작의 선택을 통해 발생할 수 있다. 한 실시양태에서, 이는 천연에서 함께 존재하지 않는 대립 유전자의 무리를 갖는다는 점에서 자연 발생 엔. 유트로파와 상이하다. 이들 차이는, 예컨대 낮은 니트라이트 수준과 연관된 것에 제한되지는 않는, 질환 또는 상태의 치료 또는 예방 중 하나 이상을 제공할 수 있다.

[0063] 임의의 암모니아 산화 박테리아, 예를 들어, 엔. 유트로파, 예를 들어 "D23"으로 지칭되고 또한 "B244" 또는 "AOB D23-100"으로도 공지되어 있는 엔. 유트로파는 상기 기재된 특성 중 몇몇을 가질 수 있다. 임의의 암모니아 산화 고세균 (AOA)도 또한 상기 기재된 특성 중 몇몇을 가질 수 있다.

[0064] 본 개시내용에서 고려되는 AOB는 야생형 AOB와 관련된 돌연변이를 포함할 수 있다. 이들 돌연변이는 예를 들어 자발적으로 발생하거나, 무작위 돌연변이유발에 의해 도입되거나, 또는 표적화 돌연변이유발에 의해 도입될 수 있다. 예를 들어, 야생형 AOB가 전형적으로 포함하는 1개 이상의 유전자 또는 조절 DNA 서열이 AOB에 결여되어 있을 수 있다. AOB는 또한 서열분석된 균주 또는 야생형 균주에 대해 점 돌연변이, 치환, 삽입, 결실 및/또는 재배열을 포함할 수 있다. AOB는 최적화된 AOB의 정제된 제제일 수 있다.

[0065] 특정 실시양태에서, AOB는 트랜스제닉이다. 예를 들어, 이는 야생형 암모니아 산화 박테리아에서 결여된 1개 이상의 유전자 또는 조절 DNA 서열을 포함할 수 있다. 보다 특히, 암모니아 산화 박테리아는 예를 들어 리포터 유전자, 선택 마커, 효소 코딩 유전자, 또는 프로모터 (유도성 또는 억제성 프로모터 포함)를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서 추가의 유전자 또는 조절 DNA 서열을 박테리아 염색체에 통합하고; 일부 실시양태에서 추가의 유전자 또는 조절 DNA 서열을 플라스미드 상에 위치시킨다.

[0066] 일부 실시양태에서, AOB는 자연 발생 박테리아와 적어도 1개의 뉴클레오티드만큼 상이하다. 예를 들어, AOB는 관련 경로, 예를 들어 암모니아 대사 경로, 우레아 대사 경로, 또는 산화질소 또는 산화질소 전구체의 생산 경로의 일부인 유전자 또는 단백질에서 자연 발생 박테리아와 상이할 수 있다. 보다 특히, AOB는 예를 들어 경로

의 요소의 수준 또는 활성을 증가시킴으로써 그러한 경로의 활성을 상승시키는 돌연변이를 포함할 수 있다.

[0067] 상기 언급된 돌연변이는 임의의 적합한 기술을 사용하여 도입될 수 있다. 돌연변이를 주어진 위치에 도입하기 위한 수많은 방법이 공지되어 있다. 예를 들어, 부위-지정 돌연변이유발, 올리고뉴클레오티드-지정 돌연변이유발, 또는 부위-특이적 돌연변이유발을 사용할 수 있다. 특이적 돌연변이유발 프로토콜의 비제한적 예는 예를 들어 문헌 [Mutagenesis, pp. 13.1-13.105 (Sambrook and Russell, eds., Molecular Cloning A Laboratory Manual, Vol. 3, 3.sup.rd ed. 2001)]에 기재되어 있다. 또한, 상업적 판매업체로부터 입수가능한 잘-특징화된 돌연변이유발 프로토콜의 비제한적 예는, 비제한적으로, 얼터드 사이츠.RTM. II(Altered Sites.RTM. II) 시험관내 돌연변이유발 시스템 (프로메가 코포레이션(Promega Corp.), 위스콘신주 매디슨); 이레이즈-에이-베이스.RTM.(Erase-a-Base.RTM.) 시스템 (프로메가, 위스콘신주 매디슨); 진테일러.TM.(GeneTailor.TM.) 부위-지정 돌연변이유발 시스템 (인비트로젠, 인크.(Invitrogen, Inc.), 캘리포니아주 칼스배드); 퀵체인지.RTM. II(QuikChange.RTM. II) 부위-지정 돌연변이유발 키트 (스트라타진(Stratagene), 캘리포니아주 라호야); 및 트랜스포머.TM.(Transformer.TM.) 부위-지정 돌연변이유발 키트 (BD-클론테크(BD-Clontech), 캘리포니아주 마운틴 뷰)를 포함한다.

[0068] 개시내용의 특정 실시양태에서, 암모니아 산화 미생물은 무균일 수 있다. 암모니아 산화 미생물 제제 (제형 또는 조성물)는 무균 암모니아 산화 미생물을 포함할 수 있거나, 그로 본질적으로 이루어질 수 있거나, 또는 그로 이루어질 수 있다.

[0069] 본 개시내용의 암모니아 산화 박테리아는 니트로소모나스, 니트로소코쿠스, 니트로소스피라, 니트로소시스티스, 니트로솔로부스, 니트로소비브리오, 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 속으로부터의 것일 수 있다.

[0070] 본 개시내용은, 특히, 대상체, 예를 들어 인간 대상체의 표면 상에서 산화질소 및 산화질소 전구체의 생산을 증가시킬 수 있는 암모니아 산화 박테리아의 독특한, 예를 들어 최적화된 균주인 엔. 유트로파 균주 D23을 제공한다. 본 개시내용은 또한 박테리아, 및 박테리아를 포함하는 제제, 조성물, 제형, 및 제품을 투여하고 사용하는 방법을 제공한다.

[0071] 실시양태에서, 암모니아 산화 박테리아, 예를 들어 엔. 유트로파는 비-자연 발생이다. 예를 들어, 이는 선택 기간 동안 축적된 바람직한 돌연변이를 가질 수 있다. 다른 실시양태에서, 바람직한 돌연변이는 실험자에 의해 도입될 수 있다. 일부 실시양태에서, 엔. 유트로파는 정제된 제제일 수 있고, 최적화된 엔. 유트로파일 수 있다.

[0072] 바람직한 실시양태에서, 엔. 유트로파 균주는 독립영양성이어서, 감염을 유발할 수 없다. 바람직한 균주는 우레아 뿐만 아니라 암모니아를 사용하므로, 따라서 땀에 있는 우레아의 가수분해는 박테리아에 의해 흡수 및 사용되기 전에는 필요하지 않을 것이다. 또한, 낮은 pH에서 성장하기 위해, 박테리아는 NH_4^+ 이온 또는 우레아를 흡수할 수 있다. 선택된 균주는 또한 대상체, 예를 들어 인간의 외부 피부 상에서 살 수 있어야 하고, 그곳의 조건을 견뎌야 한다.

[0073] 본 개시내용이 엔. 유트로파 균주 D23을 상세하게 언급하였지만, 제제, 방법, 조성물, 치료, 제형 및 제품은 하기 중 1종 이상과 함께 사용될 수 있다: 엔. 유트로파의 1종 이상의 다른 균주, 니트로소모나스의 1종 이상의 다른 종, 및 1종 이상의 다른 암모니아 산화 미생물, 예를 들어 암모니아 산화 박테리아 또는 다른 암모니아 산화 고세균.

[0074] 특정 실시양태에서, 상기 언급된 서열 특징을 갖는 박테리아는 (1) 배가 시간에 의해 측정된 바와 같은 최적화된 성장 속도, (2) OD600에 의해 측정된 바와 같은 최적화된 성장 속도, (3) 최적화된 NH_4^+ 산화 속도, (4) NH_4^+에 대한 최적화된 저항성, 및 (4) NO_2^-에 대한 최적화된 저항성 중 1종 이상을 갖는다. 이들 특성의 특정한 비제한적 하위-조합이 하기 문단에서 구체화된다.

[0075] 일부 실시양태에서, 암모니아 산화 박테리아, 예를 들어, 본원에 기재된 엔. 유트로파, 또는 그의 무균 조성물은 (1) 배가 시간에 의해 측정된 바와 같은 최적화된 성장 속도, (2) OD600에 의해 측정된 바와 같은 최적화된 성장 속도, (3) 최적화된 NH_4^+ 산화 속도, (4) NH_4^+에 대한 최적화된 저항성, 및 (4) NO_2^-에 대한 최적화된 저항성 중 1종 이상을 갖는다. 예를 들어, 박테리아는 본 단락이 시작되는 부분의 목록으로부터의 특성 (1) 및 (2); (2) 및 (3); (3) 및 (4); 또는 (4) 및 (5)를 가질 수 있다. 또 다른 예로서, 박테리아는 본 단락이 시작

되는 부분의 목록으로부터의 특성 (1), (2), 및 (3); (1), (2), 및 (4); (1), (2), 및 (5); (1), (3), 및 (4); (1), (3), 및 (5); (1), (4), 및 (5); (2), (3), 및 (4); (2), (3), 및 (5), 또는 (3), (4), 및 (5)를 가질 수 있다. 추가의 예로서, 박테리아는 본 단락이 시작되는 부분의 목록으로부터의 특성 (1), (2), (3), 및 (4); (1), (2), (3), 및 (5); (1), (2), (4), 및 (5); (1), (3), (4), 및 (5); 또는 (2), (3), (4), 및 (5)를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 박테리아는 본 단락이 시작되는 부분의 목록으로부터의 특성 (1), (2), (3), (4), 및 (5)를 가질 수 있다.

[0076] 특정 실시양태에서, 엔. 유트로파 균주는 국제 (PCT) 특허 출원 공개 번호 WO2015160911 (2015년 4월 15일에 출원된 국제 (PCT) 특허 출원 일련 번호 PCT/US2015/025909)의 서열식별번호: 1, 또는 2014년 4월 8일에 ATCC 특허 기탁소에 수탁 번호 PTA-121157 하에 25개의 바이알의 형태로 기탁된, AOB D23-100으로 지정된 D23 균주의 게놈, 또는 그의 상보체에 낮은 엄격도, 중간 엄격도, 높은 엄격도, 또는 매우 높은 엄격도, 또는 다른 혼성화 조건 하에 혼성화하는 핵산 서열, 예를 들어 게놈을 포함한다.

[0077] D23 균주는 천연 생성물인 것으로 여겨지지 않고, 오히려 실험실에서 연장된 배양 및 선택 기간 동안 특정 돌연변이 및 특징을 획득하였다. 예를 들어, D23은 24시간 초과 동안 약 200 또는 250 mM NH_4^+ 초과의 조건에서 성장하는 능력을 갖는다.

[0078] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 엔. 유트로파는 풍부한 시데로포어 하의 자연 발생 박테리아와 상이하다. 예를 들어, 엔. 유트로파는 엔. 유트로파 C91과 비교하여 상승된 또는 감소된 수준의 시데로포어를 가질 수 있다. 일반적으로, 시데로포어는 박테리아가 그의 환경으로부터 철을 스캐빈징하는 것을 돕는 분비된 철-킬레이팅 화합물이다. 일부 시데로포어는 펩티드이고, 다른 것은 유기 소분자이다.

[0079] 달리 나타내지 않는 한, 본 발명의 실시는 관련 기술분야의 기술 내에서 면역학, 분자 생물학 및 재조합 DNA 기술의 통상적인 방법을 사용할 수 있다. 이러한 기술은 문헌에 상세하게 설명되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Sambrook, et al. Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Current Edition); 및 Current Protocols in Molecular Biology (F.M. Ausubel, et al. eds., current edition)]을 참조한다.

[0080] 선택 정의

[0081] 암모니아 산화 미생물, 예를 들어, 암모니아 산화 박테리아는 암모니아 또는 암모늄을 니트라이트로, 소정의 속도로, 예를 들어 실질적인 속도로, 예를 들어 미리 결정된 속도로 산화할 수 있는 미생물을 지칭한다. 속도, 예를 들어 미리 결정된 속도는, 예를 들어 시험관내 검정에서 또는 대상체, 예를 들어 인간에게 투여된 경우에 결정되거나 측정된 바와 같은, 암모늄 이온 (NH_4^+) (예를 들어, 약 200 mM에서)의 니트라이트 (NO_2^-)로의 전환을 지칭할 수 있다. 속도는 예를 들어 약 0.5의 OD를 갖는, 연속 배양의 경우 mg 단백질당 분당 적어도 약 1 피코몰, mg 단백질당 분당 0.01, 0.1, 1, 10, 25, 50, 75, 125, 또는 150 나노몰 NO_2^-, 예를 들어 약 0.01-1, 0.1-50, 50-100, 100-150, 75-175, 75-125, 100-125, 125-150, 또는 125-175 나노몰/분/mg 단백질, 예를 들어 mg 단백질당 분당 약 125 나노몰 NO_2^-의 속도로의 전환일 수 있다. 전환 속도는 mg 단백질당 분당 약 1 피코몰 내지 mg 단백질당 분당 약 1 밀리몰일 수 있다. 전환 속도는 mg 단백질당 분당 최대 약 1몰 NO_2^-, 예를 들어 mg 단백질당 분당 적어도 약, 약 또는 최대 약 1 데시몰, 1 센티몰, 1 밀리몰, 또는 1 마이크로몰 NO_2^-일 수 있다.

[0082] 본원에 사용된 "무균"은 다른 유기체가 실질적으로 없는 유기체를 포함하는 조성물을 지칭한다. 예를 들어, 암모니아 산화 박테리아의 무균 배양물은 암모니아 산화 박테리아 이외의 유기체가 실질적으로 없는 배양물이다. 예를 들어, 엔. 유트로파의 무균 배양물은 엔. 유트로파 이외의 다른 유기체는 실질적으로 없는 배양물이다. 일부 실시양태에서, "실질적으로 없는"은 다른 유기체를 검출하는데 사용되는 방법, 예를 들어 배양물의 플레이팅 및 콜로니 형태의 검사, 또는 보존된 유전자, 예컨대 16S RNA에 대한 PCR에 의해 검출불가능한 것을 나타낸다. 무균 조성물은 유기체가 아닌 요소를 포함할 수 있으며, 예를 들어 이는 영양소 또는 부형제를 포함할 수 있다. 본원에서 논의된 암모니아 산화 박테리아의 임의의 실시양태, 제제, 조성물 또는 제형은 임의로 무균 암모니아 산화 박테리아를 포함할 수 있거나, 그로 본질적으로 이루어질 수 있거나, 또는 그로 이루어질 수 있다.

[0083] 본 개시내용 전체에 걸쳐, 제형은 조성물 또는 제제 또는 제품을 지칭할 수 있다.

[0084] 본원에 사용된 "독립영양", 예를 들어 독립영양 박테리아는 영양소 공급원으로서 무기 물질을 사용하고 에너지

공급원으로서 광합성 또는 화학합성을 사용함으로써 자기-양육할 수 있는 임의의 유기체이다. 독립영양 박테리아는 다른 공급원, 암모니아의 니트라이트로의 산화, 황화수소의 산화, 및 Fe^{2+}에서 Fe^{3+}로의 산화로부터 유래된 이산화탄소 및 ATP로부터 유기 화합물을 합성할 수 있다. 본 개시내용의 독립영양 박테리아는 감염을 유발할 수 없다.

[0085] 본원에 사용된 "조합하여" 투여하는 것은, 2가지 (또는 그 이상의) 상이한 치료를 대상체가 장애로 고통받는 과정 동안 대상체에게 전달하는 것을 의미하며, 예를 들어 2가지 이상의 치료는 대상체가 장애를 가진 것으로 진단된 후에 또는 장애가 치유 또는 제거되기 전에 전달된다. 일부 실시양태에서, 1가지 치료의 전달은 두번째 전달이 시작될 때 여전히 일어나고 있어서, 중복이 존재한다. 이는 본원에서 때때로 "동시에" 또는 "병용하여" 또는 "공동 전달"로 지칭된다. 다른 실시양태에서, 1가지 치료의 전달은 다른 치료의 전달이 시작되기 전에 종료된다. 이는 때때로 본원에서 "연속적" 또는 "순차적 전달"로 지칭된다. 어느 한 경우의 실시양태에서, 치료는 조합 투여로 인해 보다 효과적이다. 예를 들어, 제2 치료가 보다 효과적이고, 예를 들어 등가의 효과가 더 적은 제2 치료에 의해 관찰되거나, 또는 제1 치료의 부재 하에 제2 치료를 투여한 경우에 관찰되는 것보다 제2 치료가 더 큰 정도로 증상을 감소시키거나, 또는 유사한 상황이 제1 치료에 의해 관찰된다. 일부 실시양태에서, 장애와 관련된 증상 또는 다른 파라미터의 감소가 다른 치료의 부재 하에 전달된 1가지 치료에 의해 관찰되는 것보다 더 크도록 전달된다. 2가지 치료의 효과는 부분적으로 상가적일 수 있거나, 전체적으로 상가적일 수 있거나, 또는 상가적인 것보다 더 클 수 있다 (즉, 상승작용적). 전달된 제1 치료의 효과가 제2 치료가 전달될 때 여전히 검출가능하도록 전달이 이루어질 수 있다. 일부 실시양태에서, 환자가 장애를 가진 것으로 진단되기 전에 하나 이상의 치료가 전달될 수 있다.

[0086] 본원에 사용된 용어 "단리된"은 그의 원래의 또는 천연 환경 (예를 들어, 자연 발생인 경우 자연 환경)으로부터 제거된 물질을 지칭한다. 예를 들어, 살아있는 동물에 존재하는 자연 발생 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드는 단리된 것이 아니지만, 인간 개입에 의해 자연계에 공존하는 일부 또는 모든 물질로부터 분리된 동일한 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드는 단리된 것이다. 이러한 폴리뉴클레오티드는 벡터의 일부일 수 있고/거나 이러한 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드는 조성물의 일부일 수 있고, 이러한 벡터 또는 조성물이 천연에서 발견되는 환경의 일부가 아니라는 점에서 여전히 단리된 것일 수 있다.

[0087] 본원에 사용된 용어 "최적화된 성장 속도"는 실시예 2에서 본원에 기재된 바와 같이 배치 조건 하에 배양한 경우 약 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10시간 미만의 배가 시간; 실시예 2에서 본원에 기재된 바와 같이 케모스타트 조건 하에 성장시킨 경우 약 16, 18, 20, 22, 24 또는 26시간 미만의 배가 시간; 또는 약 1 또는 2일에 걸쳐 약 0.15의 OD600에서 적어도 약 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 또는 0.8로의 성장 중 하나 이상을 지칭한다. 한 실시양태에서, 최적화된 성장 속도는 자연 발생 엔. 유트로파보다 적어도 10, 20, 30, 40, 또는 50% 더 짧은 배가 시간을 갖는 것이다.

[0088] 본원에 사용된 "최적화된 NH_4^+ 산화 속도"는 분당 적어도 약 50, 75, 125, 또는 150 마이크로몰의 NH_3 또는 NH_4^+에서 NO_2^-로의 전환 속도를 지칭한다. 예를 들어, 속도는 분당 적어도 약 50, 75, 125, 또는 150 마이크로몰의 NH_4^+ (예를 들어, 약 200 mM에서)에서 NO_2^-로의 전환일 수 있다. 한 실시양태에서, 최적화된 NH_4^+ 산화 속도는 자연 발생 엔. 유트로파에 의해 관찰되는 것보다 적어도 10, 20, 30, 40, 또는 50% 더 빨리 NH_3 또는 NH_4^+가 NO_2^-로 전환되는 것이다.

[0089] 본원에 사용된 "NH_4^+에 대한 최적화된 저항성"은 적어도 약 24 또는 48시간 동안 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 또는 300 mM NH_3 또는 NH_4^+ 초과의 조건 하에 성장하는 능력을 지칭한다. 한 실시양태에서, NH_4^+에 대한 최적화된 저항성은 NH_3 또는 NH_4^+의 선택된 농도의 존재 하에 자연 발생 엔. 유트로파보다 적어도 10, 20, 30, 40 또는 50% 더 빨리, 또는 적어도 10, 20, 30, 40 또는 50% 더 길게 성장하는 능력을 지칭한다.

[0090] 본원에 사용된 "트랜스제닉"은 DNA의 하나 이상의 외인성 부분을 포함하는 것을 의미한다. 외인성 DNA는 또 다른 유기체, 예를 들어 또 다른 박테리아, 박테리오파지, 동물 또는 식물로부터 유래된다.

[0091] 본원에 사용된 질환 또는 상태의 치료는, 유사하지만 비치료된 환자와 비교하여, 질환 또는 상태의 적어도 하나의 증상의 중증도 또는 빈도를 감소시키는 것을 지칭한다. 치료는 또한, 유사하지만 비치료된 환자와 비교하여, 질환 또는 상태의 진행을 멈추거나, 늦추거나 또는 역전시키는 것을 지칭할 수 있다. 치료는 질환 및/또는 하나 이상의 증상의 근본 원인을 다루는 것을 포함할 수 있다.

[0092] 본원에 사용된 치료 유효량은 질환 또는 상태의 진전을 막거나 퇴행을 유발하기에 충분하거나, 또는 질환 또는 상태의 증상을 완화시킬 수 있거나, 또는 목적하는 결과를 달성할 수 있는 용량을 지칭한다. 치료 유효 용량은 예를 들어 박테리아의 수 또는 생존 박테리아의 수 (예를 들어, CFU) 또는 박테리아의 질량 (예를 들어, 밀리그램, 그램 또는 킬로그램) 또는 박테리아의 부피 (예를 들어, mm^3)로서 측정될 수 있다.

[0093] 본원에 사용된 용어 "생존능력"은 독립영양 박테리아, 예를 들어 암모니아 산화 박테리아가 미리 결정된 속도로 암모니아, 암모늄 또는 우레아를 니트라이트로 산화하는 능력을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 속도는 분당 적어도 약 1 피코몰, 0.01, 0.1, 1, 10, 25, 50, 75, 125, 또는 150 나노몰 NO_2^-, 예를 들어 약 0.01-1, 0.1-50, 50-100, 100-150, 75-175, 75-125, 100-125, 125-150, 또는 125-175 나노몰/분, 예를 들어 분당 약 125 나노몰 NO_2^-의 속도로의 암모늄 이온 (NH_4^+) (예를 들어, 약 200 mM에서)으로부터 니트라이트 (NO_2^-)로의 전환을 지칭한다. 전환 속도는 분당 최대 약 1 몰 NO_2^-, 예를 들어 분당 적어도 약, 약, 또는 최대 약 1 데시몰, 1 센티몰, 1 밀리몰, 또는 1 마이크로몰 NO_2^-일 수 있다. 생존 암모니아 산화 미생물은 일반적으로 배양가능한 AOM 또는 달리 NO, 니트레이트, 또는 니트라이트를 생성할 수 있는 AOM을 포함할 수 있다.

[0094] 본원에 사용된 "대상체"는 동물, 포유동물, 인간, 비-인간 동물, 가축 동물 또는 반려 동물을 포함할 수 있다. 용어 "대상체"는 인간 및 비-인간 동물, 예를 들어, 척추동물, 대형 동물, 및 영장류를 포함하는 것으로 의도된다. 특정 실시양태에서, 대상체는 포유동물 대상체이고, 특정한 실시양태에서 대상체는 인간 대상체이다. 인간에 대한 적용이 명백히 예상되지만, 수의학적 적용, 예를 들어 비-인간 동물에 대한 적용이 또한 본원에서 고려된다. 개시내용에서 용어 "비-인간 동물"은 모든 척추동물, 예를 들어 비-포유동물 (예컨대 조류, 예를 들어, 닭; 양서류; 파충류) 및 포유동물, 예컨대 비-인간 영장류, 가축으로 및 농업상 유용한 동물, 예를 들어 특히 양, 개, 고양이, 소, 돼지, 래트를 포함한다.

[0095] "마이크로바이옴"은 대상체의 표면, 예를 들어 대상체의 장, 구강, 피부 및/또는 다른 곳에 사는 집단, 예를 들어 1종 이상의 미생물을 지칭한다. 집단은 대상체의 삶을 지지하는 것과 관련된 하나 이상의 유익한 기능 및/또는 이익을 가질 수 있다.

[0096] "바이옴-친화적"은 대상체의 마이크로바이옴의 최소 교란을 가능하게 할 수 있는 어떠한 것, 예를 들어 제품, 예를 들어 화장 제품, 예를 들어 완성된 화장 제품을 지칭한다. 예를 들어, 바이옴-친화적은 적용 시점의 마이크로바이옴이 유지되고/거나, 최소로 교란되고/거나, 제품의 적용 후 일정 기간 후에 마이크로바이옴으로의 복귀를 가능하게 할 수 있는, 대상체에 적용될 수 있는 제품을 지칭한다. 실시양태에서, 바이옴-친화적은 암모니아 산화 미생물-친화적, 예를 들어 제품이 대상체의 암모니아 산화 박테리아의 최소 교란을 가능하게 할 수 있다는 점에서 암모니아 산화 박테리아-친화적인 것으로 지칭될 수 있다. 실시양태에서, "바이옴-친화적"은 "바이옴-상용성"으로 지칭될 수 있다.

[0097] "천연 제품"은 적어도 부분적으로 천연으로부터 유래될 수 있는 생성물이거나, 또는 그를 포함할 수 있다. 이는 살아있는 유기체에 의해 생산된 임의의 것일 수 있거나 또는 임의의 것을 포함할 수 있고, 유기체 자체를 포함할 수 있다. 천연 제품은 전체 유기체 및 유기체의 일부 (예를 들어, 식물의 잎), 유기체로부터의 추출물, 유기체로부터의 유기 화합물, 유기체로부터의 정제된 유기 화합물을 포괄 또는 포함할 수 있다. 천연 제품은 1차 대사물 (아미노산, 탄수화물 및 핵산) 및 2차 대사물 (제한된 범위의 종에서 발견된 유기 화합물, 예를 들어 폴리케티드, 지방산, 테르페노이드, 스테로이드, 페닐프로파노이드, 알칼로이드, 특수 아미노산 및 펩티드, 특수 탄수화물)을 포함한, 발견된 유기 물질 및 세포일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다. 천연 제품은 중합체 유기 물질, 예컨대 셀룰로스, 리그닌 및 단백질일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다.

[0098] 본원에 사용된 "존재" 또는 "수준"은 성분, 예를 들어 암모니아 산화 미생물, 암모니아, 암모늄 이온, 우레아, 니트라이트 또는 산화질소 중 임의의 1종 이상의 정성적 또는 정량적 양을 지칭할 수 있다. 존재 또는 수준은 0의 값 또는 성분의 존재의 결여를 포함할 수 있다.

[0099] 본원에 사용된 용어 "계면활성제"는 2종의 액체 사이 또는 액체와 고체 사이의 표면 장력 또는 계면 장력을 낮출 수 있는 화합물을 포함한다. 계면활성제는 세제, 습윤제, 유화제, 발포제 및 분산제로서 작용할 수 있다. 계면활성제는 하기 중 1종 이상을 단독으로, 또는 열거된 것 또는 다른 계면활성제 또는 계면활성제-유사 화합물과 조합하여 포함할 수 있다: 코카미도프로필 베타인 (콜라테릭(ColaTeric) COAB), 폴리에틸렌 소르비톨 에스테르 (예를 들어, 트윈 80(Tween 80)), 에톡실화 라우릴 알콜 (로다수르프(RhodaSurf) 6 NAT), 소듐 라우레트 술페이트/라우릴 글루코시드/코카미도프로필 베타인 (플란타폰(Plantapon) 611 L UP), 소듐 라우레트 술페이트 (예를 들어, 로다펙스(RhodaPex) ESB 70 NAT), 알킬 폴리글루코시드 (예를 들어, 플란타렌(Plantaren) 2000 N UP), 소듐 라우레트 술페이트 (플란타렌 200), 닥터 브로너스(Dr. Bronner's) 캐스틸 비누, 닥터 브로너스 아기용 비누, 라우라민 옥시드 (콜라룩스 로(ColaLux Lo)), 소듐 도데실 술페이트 (SDS), 폴리술포네이트 알킬 폴리글루코시드 (폴리수파네이트(PolySufanate) 160 P), 소듐 라우릴 술페이트 (스테파놀-WA 엑스트라 K(Stepanol-WA Extra K)), 및 그의 조합. 닥터 브로너스 캐스틸 비누 및 아기용 비누는 물, 유기 코코넛 오일, 수산화칼륨, 유기 올리브 오일, 유기 공정 거래 대마 오일, 유기 호호바 오일, 시트르산, 및 토코페롤을 포함한다. 계면활성제는 소듐 라우릴글루코시드 히드록시프로필술포네이트 (슈가(Suga)®네이트 160NC), 라우르아미도프로필 베타인 (콜라(Cola)®테릭 LMB); 코카미도프로필 히드록시술타인 (콜라®테릭 CBS); 디소듐 코코암포디아세테이트 (콜라®테릭 CDCX-LV); 소듐 라우릴글루코시드 히드록시프로필 포스페이트 (슈가®팍스 D12)를 포함할 수 있다. 계면활성제는 소듐 라우로일 메틸 이세티오네이트 (이세룩스(Iselux)® LQ-CLR-SB); 소듐 메틸 코코일 타우레이트 (퓨어액트(Pureact) WS Conc.); 아쿠아 (및) 소듐 라우로일 메틸 이세티오네이트 (및) 코카미도프로필 베타인 (및) 소듐 코코일 이세티오네이트 (및) 소듐 메틸 올레오일 타우레이트 (이세룩스®SFS-SB)를 포함할 수 있다. 다른 계면활성제가 본 개시내용에서 고려된다.

[0100] 암모니아 산화 미생물을 포함하는 제제, 조성물, 제형, 및 제품

[0101] 본 개시내용은, 특히, 암모니아 산화 미생물을 포함하는 조성물, AOM을 포함하는 제제, 예를 들어, 정제된 및/또는 최적화된 제제, AOM을 포함하는 제형, 및 AOM을 포함하는 다양한 제품, 예를 들어, 천연 제품, 비-천연 제품, 강화된 천연 제품, 소비자 제품, 치료 제품, 또는 화장 제품을 제공한다. 용어 제제, 조성물, 제형, 및 제품은 본원에서 상호교환가능하게 사용될 수 있다.

[0102] 본원에 논의된 암모니아 산화 미생물의 임의의 실시양태, 제제, 조성물, 제형, 또는 제품은 (임의로 무균) 암모니아 산화 미생물, 예를 들어, 살아있는 암모니아 산화 미생물을 포함할 수 있거나, 그로 본질적으로 이루어질 수 있거나, 또는 그로 이루어질 수 있다.

[0103] 제제는 암모니아 산화 미생물의 생성물 또는 부산물, 예를 들어, 니트라이트, 니트레이트, 산화질소, CoQ8을 포함할 수 있거나 또는 그것으로 보충될 수 있다. 적어도 일부 실시양태에서, 제제는 암모니아 산화 미생물의 성장 또는 대사를 촉진하거나, 암모니아 산화 미생물의 생성물 또는 부산물의 생산을 촉진하거나, 우레아제 활성을 촉진하거나, 또는 암모니아 산화 미생물과 상승작용적 효과를 갖는 조성물, 예를 들어, 암모니아, 암모늄 염, 우레아, 및 우레아제를 포함할 수 있거나 또는 그것으로 보충될 수 있다. 예를 들어, 제제는 NO, 니트라이트, 니트레이트, CoQ8, 암모니아, 암모늄 염, 우레아, 및 우레아제 중 1종 이상에 의해 보충될 수 있다. 보충물은 암모니아 산화 미생물과 동일한 제형에 또는 공동 또는 조합 투여를 위한 개별 제형에 포함될 수 있다. 보충 제형은 임의의 전달 방식을 통한 전달을 위해, 예를 들어 NO, 니트라이트, 또는 니트레이트의 흡입 형태로 제조될 수 있다. 제제는, 특히, 암모니아, 암모늄 염, 및 우레아 중 적어도 1종을 포함할 수 있다. 제제는 항염증제 또는 항염증 효과를 제공하는 조성물을 포함할 수 있거나 또는 그것으로 보충될 수 있다.

[0104] 본 개시내용은 화장 용도를 위한 암모니아 산화 미생물을 포함하는 제제를 제공한다.

[0105] 본 개시내용은 치료 용도를 위한 암모니아 산화 미생물을 포함하는 제제를 제공한다.

[0106] 일부 실시양태에서, 암모니아 산화 미생물 제제는 목적하는 화장 효과를 갖기에 충분한 암모니아 산화 미생물의 농도 또는 양, 예를 들어 유효량을 포함할 수 있다. 제제는 목적하는 화장 효과를 국부로 및/또는 전신으로 부여하도록 제형화되고/거나 전달될 수 있다.

[0107] 일부 실시양태에서, 암모니아 산화 미생물 제제는 목적하는 치료 효과를 갖기에, 예를 들어 상태 또는 질환을 적어도 부분적으로 치료하기에 충분한 암모니아 산화 미생물의 농도 또는 양, 예를 들어 유효량을 포함할 수 있다. 제제는 목적하는 치료 효과를 국부로 및/또는 전신으로 부여하도록 제형화되고/거나 전달될 수 있다.

[0108] 일부 실시양태에서, 암모니아 산화 미생물 제제는 대상체에서 박테리아 또는 박테리아 속의 양, 농도 또는 비율을 변경시키기에, 예를 들어 감소 또는 증가시키기에 충분한 암모니아 산화 미생물의 농도 또는 양, 예를 들어

유효량을 포함할 수 있다. 박테리아는 비-병원성 또는 병원성일 수 있거나, 또는 잠재적으로 병원성일 수 있다.

[0109] 일부 실시양태에서, 암모니아 산화 미생물 제제는 대상체와 연관된 마이크로바이옴을 조정하기에 충분한 암모니아 산화 미생물의 농도 또는 양, 예를 들어 유효량을 포함할 수 있다.

[0110] 일부 실시양태에서, 암모니아 산화 미생물 제제는 대상체에게 NO를 전달하기에 충분한 암모니아 산화 미생물의 농도 또는 양, 예를 들어 유효량을 포함할 수 있다. 암모니아 산화 미생물 제제는 투여되었을 때 제제가 표적 조직 또는 순환에서 니트라이트 또는 NO의 수준을 조정하거나, 변화시키거나 또는 변경하도록 하는 암모니아 산화 미생물의 농도 또는 양, 예를 들어 유효량을 포함할 수 있다. 예를 들어, 암모니아 산화 미생물 제제는 투여되었을 때 제제가 표적 조직 또는 순환에서 니트라이트 또는 NO의 증가된 수준을 발생시키도록 하는 암모니아 산화 미생물의 농도 또는 양, 예를 들어 유효량을 포함할 수 있다.

[0111] 본 개시내용은, 특히, 암모니아 산화 미생물, 예를 들어 엔. 유트로파, 예를 들어 최적화된 엔. 유트로파의 정제된 제제를 포함하는 비제한적인 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 조성물 중의 엔. 유트로파는 최적화된 성장 속도, 최적화된 NH_4^+ 산화 속도, 및 NH_4^+에 대한 최적화된 저항성으로부터 선택된 적어도 하나의 특성을 갖는다.

[0112] 일부 측면에서, 본 개시내용은 규정된 수의 종을 갖는 조성물을 제공한다. 조성물은 단지 1종의 유형의 종, 예를 들어, 1종의 유형의 암모니아 산화 미생물을 포함할 수 있다. 본 개시내용은 또한, 예를 들어 엔. 유트로파 및 1종의 다른 유형의 유기체를 갖고, 어떠한 다른 유형의 유기체도 갖지 않는 조성물을 제공한다. 다른 예에서, 조성물은, 예를 들어, 엔. 유트로파 및 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10종의 다른 유형의 유기체를 갖고, 어떠한 다른 유형의 유기체도 갖지 않는다. 본 조성물에서 다른 유형의 유기체는, 예를 들어 박테리아, 예컨대 암모니아-산화 박테리아일 수 있다. 본 목적상 적합한 암모니아-산화 미생물은 니트로소모나스, 니트로소코쿠스, 니트로소스피라, 니트로소시스티스, 니트로솔로부스, 또는 니트로소비브리오 속의 것을 포함한다. 마찬가지로, 조성물은 또한 AOA를 포함할 수 있다.

[0113] 일부 실시양태에서, 예를 들어, 엔. 유트로파를 포함하는 조성물은 엔. 유트로파 생존능력을 지지하는 조건을 제공한다. 예를 들어, 조성물은 엔. 유트로파 성장 및 대사를 촉진할 수 있거나, 또는 생존 엔. 유트로파가 회복될 수 있는 휴면 상태 (예를 들어, 냉동)를 촉진할 수 있다. 조성물이 성장 또는 대사를 촉진하는 경우에, 이는 엔. 유트로파가 소모하는 물 및/또는 영양소를 예를 들어 암모늄, 암모니아, 우레아, 산소, 이산화탄소, 또는 미량 무기물로서 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 암모니아 산화 미생물을 포함하는 조성물은 암모니아 산화 미생물 생존능력을 지지하는 조건을 제공한다. 예를 들어, 조성물은 암모니아 산화 미생물 성장 및 대사를 촉진할 수 있거나, 또는 본원에 기재된 바와 같이 생존 암모니아 산화 미생물이 회복될 수 있는 휴면 상태 (예를 들어, 냉동) 또는 저장 상태를 촉진할 수 있다. 조성물이 성장 또는 대사를 촉진하는 경우에, 이는 암모니아 산화 미생물이 소모하는 물 및/또는 영양소를 예를 들어 암모늄 이온, 암모니아, 우레아, 산소, 이산화탄소, 또는 미량 무기물로서 함유할 수 있다.

[0114] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 다른 유기체, 예를 들어 암모니아 산화 미생물 이외의 유기체가 암모니아 산화 미생물 제제에 포함될 수 있다. 예를 들어, 락토바실루스(Lactobacillus), 스트렙토코쿠스(Streptococcus), 비피도박터(Bifidobacter), 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 속의 유기체 군락 또는 유기체가 암모니아 산화 미생물 제제에 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제제에 다른 유기체가 실질적으로 없을 수 있다.

[0115] 암모니아 산화 미생물 제제는 약 10^3 내지 약 10^{14} CFU/ml를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 암모니아 산화 미생물 제제는 적어도 약 10^3, 10^4, 10^5, 10^6, 10^7, 10^8, 10^9, 10^{10}, 10^{11}, 2×10^{11}, 5×10^{11}, 10^{12}, 2×10^{12}, 5×10^{12}, 10^{13}, 2×10^{13}, 5×10^{13}, 또는 10^{14} CFU/ml 또는 약 10^3, 10^4, 10^5, 10^6, 10^7, 10^8, 10^9, 10^{10}, 10^{11}, 2×10^{11}, 5×10^{11}, 10^{12}, 2×10^{12}, 5×10^{12}, 10^{13}, 2×10^{13}, 5×10^{13}, 또는 10^{14} CFU/ml 초과; 또는 약 10^3-10^4, 10^4-10^5, 10^6-10^7, 10^7-10^8, 10^8-10^9, 10^9-10^{10}, 10^{10}-10^{11}, 10^{11}-10^{12}, 10^{12}-10^{13}, 또는 10^{13}-10^{14} CFU/ml를 포함할 수 있다.

[0116] 일부 실시양태에서, 암모니아 산화 미생물 제제는 약 1×10^9 내지 약 10×10^9 CFU/ml를 포함할 수 있다. 일

부 실시양태에서, 제제의 투여 용량은 1일에 약 3 x 10^{10} CFU, 예를 들어, 3 x 10^{10} CFU를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제제의 투여 용량은 1일에 약 1 x 10^{9} 내지 약 10 x 10^{9} CFU, 예를 들어 1일에 약 1 x 10^{9} 내지 약 10 x 10^{9} CFU를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제제의 투여 용량은 투여당 또는 1일에 약 10^{3}, 10^{4}, 10^{5}, 10^{6}, 10^{7}, 10^{8}, 10^{9}, 10^{10}, 10^{11}, 2 x 10^{11}, 5 x 10^{11}, 10^{12}, 2 x 10^{12}, 5 x 10^{12}, 10^{13}, 2 x 10^{13}, 5 x 10^{13}, 또는 10^{14} CFU; 또는 약 10^{3}-10^{4}, 10^{4}-10^{5}, 10^{6}-10^{7}, 10^{7}-10^{8}, 10^{8}-10^{9}, 10^{9}-10^{10}, 10^{10}-10^{11}, 10^{11}-10^{12}, 10^{12}-10^{13}, 또는 10^{13}-10^{14} CFU를 포함할 수 있다.

[0117] 일부 실시양태에서, 제제의 투여 용량은 1주에 적어도 약 7 x 10^{10} CFU, 예를 들어, 21 x 10^{10} CFU를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제제의 투여 용량은 1주에 약 1 x 10^{9} 내지 약 10 x 10^{9} CFU, 예를 들어 1주에 약 1 x 10^{9} 내지 약 10 x 10^{9} CFU를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제제의 투여 용량은 1주에 약 10^{3}, 10^{4}, 10^{5}, 10^{6}, 10^{7}, 10^{8}, 10^{9}, 10^{10}, 10^{11}, 2 x 10^{11}, 5 x 10^{11}, 10^{12}, 2 x 10^{12}, 5 x 10^{12}, 10^{13}, 2 x 10^{13}, 5 x 10^{13}, 또는 10^{14} CFU 또는 약 10^{3}, 10^{4}, 10^{5}, 10^{6}, 10^{7}, 10^{8}, 10^{9}, 10^{10}, 10^{11}, 2 x 10^{11}, 5 x 10^{11}, 10^{12}, 2 x 10^{12}, 5 x 10^{12}, 10^{13}, 2 x 10^{13}, 5 x 10^{13}, 또는 10^{14} CFU 초과; 또는 약 10^{3}-10^{4}, 10^{4}-10^{5}, 10^{6}-10^{7}, 10^{7}-10^{8}, 10^{8}-10^{9}, 10^{9}-10^{10}, 10^{10}-10^{11}, 10^{11}-10^{12}, 10^{12}-10^{13}, 또는 10^{13}-10^{14} CFU를 포함할 수 있다.

[0118] 일부 실시양태에서, 제제의 투여 용량은 1개월에 적어도 약 30 x 10^{10} CFU, 예를 들어, 90 x 10^{10} CFU를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제제의 투여 용량은 1개월에 약 1 x 10^{9} 내지 약 10 x 10^{9} CFU, 예를 들어 1개월에 약 1 x 10^{9} 내지 약 10 x 10^{9} CFU를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제제의 투여 용량은 1개월에 약 10^{3}, 10^{4}, 10^{5}, 10^{6}, 10^{7}, 10^{8}, 10^{9}, 10^{10}, 10^{11}, 2 x 10^{11}, 5 x 10^{11}, 10^{12}, 2 x 10^{12}, 5 x 10^{12}, 10^{13}, 2 x 10^{13}, 5 x 10^{13}, 또는 10^{14} CFU 또는 약 10^{3}, 10^{4}, 10^{5}, 10^{6}, 10^{7}, 10^{8}, 10^{9}, 10^{10}, 10^{11}, 2 x 10^{11}, 5 x 10^{11}, 10^{12}, 2 x 10^{12}, 5 x 10^{12}, 10^{13}, 2 x 10^{13}, 5 x 10^{13}, 또는 10^{14} CFU 초과; 또는 약 10^{3}-10^{4}, 10^{4}-10^{5}, 10^{6}-10^{7}, 10^{7}-10^{8}, 10^{8}-10^{9}, 10^{9}-10^{10}, 10^{10}-10^{11}, 10^{11}-10^{12}, 10^{12}-10^{13}, 또는 10^{13}-10^{14} CFU를 포함할 수 있다.

[0119] 일부 실시양태에서, 암모니아 산화 미생물 제제는 약 0.1 밀리그램 (mg) 내지 약 1000 mg의 암모니아 산화 미생물을 포함할 수 있다. 특정 측면에서, 제제는 약 50 mg 내지 약 1000 mg의 암모니아 산화 미생물을 포함할 수 있다. 제제는 약 0.1-0.5 mg, 0.2-0.7 mg, 0.5-1.0 mg, 0.5-2 mg, 0.5-5 mg, 2.5-5 mg, 2.5-7.0 mg, 5.0-10 mg, 7.5-15 mg, 10-15 mg, 15-20 mg, 15-25 mg, 20-30 mg, 25-50 mg, 25-75 mg, 50-75 mg, 50-100 mg, 75-100 mg, 100-200 mg, 200-300 mg, 300-400 mg, 400-500 mg, 500-600 mg, 600-700 mg, 700-800 mg, 800-900 mg, 900-1000 mg, 100-250 mg, 250-500 mg, 100-500 mg, 500-750 mg, 750-1000 mg, 또는 500-1000 mg을 포함할 수 있다.

[0120] 유리하게는, 제형은 AOM, 예를 들어 엔. 유트로파 생존능력, 예를 들어 대사 활성을 촉진하는 pH 수준을 가질 수 있다. 우레아는 암모니아로 가수분해될 것이고, pH가 7 내지 8로 상승될 것이다. AOB는 이러한 pH 범위에서 매우 활성이고, NH_3이 암모늄으로 전환되어 이용불가능할 경우에는 pH가 약 6으로 저하될 것이다. 보다 낮은 pH 수준, 예를 들어 약 pH 4가 또한 허용된다.

[0121] 암모니아 산화 미생물, 예를 들어, 엔. 유트로파는 1종 이상의 제약상 또는 화장품용으로 허용되는 부형제와 조합될 수 있다. 일부 실시양태에서, "제약상 허용되는 부형제"는 제약상-허용되는 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 용매, 또는 캡슐화 물질을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 각각의 부형제는 제약 제제의 다른 성분과 상용성이고, 합리적인 이익/위험 비에 부합하는, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 면역원성, 또는 다른 문제 또는 합병증이 없이 인간 및 동물의 조직 또는 기관과 접촉하여 사용하기에 적합하다는 면에서 "제약상 허용된"다. 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa., 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, Fla.,

2009]을 참조한다.

[0122] 일부 실시양태에서, 화장품용으로 허용되는 부형제는 화장품용으로 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 용매, 또는 캡슐화 물질을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 각각의 부형제는 화장품 제제의 다른 성분과 상용성이고, 합리적인 이익/위험 비에 부합하는, 과도학 독성, 자극, 알레르기 반응, 면역원성, 또는 다른 문제 또는 합병증이 없이 인간 및 동물의 조직 또는 기관과 접촉하여 사용하기에 적합하다는 면에서 화장품용으로 허용된다.

[0123] 활성 성분, 예를 들어 암모니아 산화 미생물, 예를 들어 엔. 유트로파를 단독으로 투여하는 것이 가능하지만, 많은 실시양태에서 이는 제약 제형 또는 조성물 중에 존재한다. 따라서, 본 개시내용은 암모니아 산화 미생물, 예를 들어 엔. 유트로파 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 제제를 제공한다. 제약 조성물은 하기 기재된 바와 같은 제약 제형의 형태를 취할 수 있다.

[0124] 하나 이상의 실시양태에 따르면, 암모니아 산화 미생물 제제는 목적하는 전달 메카니즘 또는 그의 투여 방식을 용이하게 하기 위해 제형화될 수 있다. 본원에 기재된 제형, 예를 들어 제약 또는 화장품 제제는 예를 들어 경구, 경장 (협측, 설하, 구순하, 및 직장 포함), 비경구 (피하, 피내, 근육내, 정맥내, 및 관절내 포함), 흡입 (다양한 유형의 계량 용량, 가압 에어로졸, 네뷸라이저 또는 취입기에 의해 생성될 수 있는 미립자 분진 또는 미스트 포함, 및 비강내로 또는 폐를 통하는 것 포함), 비강내, 눈, 귀, 직장, 주사, 비뇨생식기, 및 국소 (피부, 경피, 경점막, 협측, 설하, 및 안내 포함) 투여에 적합한 것을 포함하지만, 가장 적합한 경로는 예를 들어 수용자의 상태 또는 장애에 좌우될 수 있다.

[0125] 하나 이상의 비제한적 실시양태에 따르면, 암모니아 산화 미생물을 포함하는 제제는 대상체에게, 예를 들어 화장 또는 치료 목적상, 용액, 현탁액, 파우더, 액체, 드롭, 스프레이, 에어로졸, 미스트, 에멀젼, 발포체, 크림, 연고, 겔, 히드로겔, 수지, 정제, 캡슐, 필름, 좌제, 관장제, 관수기, 페사리, 삽입물, 패치, 예를 들어 경피 패치, 또는 이식형 장치, 예를 들어 스텐트, 카테터, 질 링, 또는 자궁내 장치로서 투여될 수 있다.

[0126] 목적하는 투여 방식을 통해 또는 달리 표적화된 전달을 통해 살아있는 암모니아 산화 미생물을 포함하는 제제를 전달하기 위해 구성된 장치가 또한 개시된다.

[0127] 하나 이상의 실시양태에 따르면, 제제는 대상체, 예를 들어 대상체의 표적 조직, 영역, 시스템, 또는 기관에의 표적화된 전달을 위해 제형화될 수 있다. 예를 들어, 제제는 대상체의 눈, 귀, 코, 비뇨생식기계, 호흡기계, 또는 위장계로의 전달을 위해 제형화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 표적화된 전달은 대상체의 상태 또는 장애에 기초할 수 있다. 예를 들어, 표적화된 전달을 위한 제형은 달성하고자 하는 목적하는 국부 또는 전신 효과, 예를 들어 국부 또는 전신 치료 또는 화장 효과에 기초할 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체의 표적 조직, 영역, 시스템, 또는 기관은 목적하는 국부 또는 전신 효과와 그의 연관성에 대해 선택될 수 있다.

[0128] 제형은 편리하게는 단위 투여 형태로 제시될 수 있고 제약 기술분야에 공지된 방법 중 임의의 것에 의해 제조될 수 있다. 전형적으로, 방법은 활성 성분 (예를 들어, 암모니아 산화 미생물, 예를 들어, 엔. 유트로파)을 1종 이상의 보조 성분을 구성하는 제약 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로 제형은 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 다와 균일하고 긴밀하게 회합시킨 다음, 필요한 경우에 생성물을 목적하는 제형으로 성형함으로써 제조된다.

[0129] 제형은 각각 미리 결정된 양의 예를 들어 엔. 유트로파를 함유하는 이산 단위, 예컨대 캡슐, 카쉐 또는 정제로서; 파우더 또는 과립으로서; 수성 액체 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 현탁액으로서; 또는 수중유 액체 에멀젼 또는 유중수 액체 에멀젼으로 제시될 수 있다. 제형, 예를 들어 용액, 에어로졸, 스프레이, 및 미스트는 다중-투여 형태, 예를 들어 미리 결정된 수의 투여량을 포함하는 포장된 단위로, 또는 단일 투여 형태, 예를 들어 단일 용량을 포함하는 포장된 단위로 제시될 수 있다. 활성 성분은 또한 볼루스, 연약 또는 페이스트로서 제시될 수 있다. 다양한 제약상 허용되는 담체 및 그의 제형은 표준 제형 학술지, 예를 들어 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences by E. W. Martin]에 기재되어 있다. 또한 문헌 [Wang, Y. J. and Hanson, M. A., Journal of Parenteral Science and Technology, Technical Report No. 10, Supp. 42:2 S, 1988]을 참조한다.

[0130] 암모니아 산화 미생물, 예를 들어, 엔. 유트로파 조성물은 예를 들어 즉시 방출 또는 연장 방출에 적합한 형태로 투여될 수 있다. 지속 방출 시스템의 적합한 예는 적합한 중합체 물질, 예를 들어 성형품, 예를 들어 필름 또는 마이크로캡슐 형태의 반투과성 중합체 매트릭스; 적합한 소수성 물질, 예를 들어 허용되는 오일 중의 에멀젼; 또는 이온 교환 수지를 포함한다. 지속 방출 시스템은 경구로; 직장으로; 비경구로; 수조내로; 질내로; 복

강내로; 국소로, 예를 들어 파우더, 연고, 겔, 드롭 또는 경피 패치로서; 협측으로; 또는 스프레이로서 투여될 수 있다.

[0131] 투여를 위한 제제는 암모니아 산화 미생물, 예를 들어 엔. 유트로파의 제어 방출을 제공하도록 적합하게 제형화될 수 있다. 예를 들어, 제약 조성물은 생분해성 중합체, 폴리사카라이드 젤리화 및/또는 생체접착성 중합체, 또는 친양쪽성 중합체 중 1종 이상을 포함하는 입자의 형태일 수 있다. 이들 조성물은 활성 물질의 제어 방출을 가능하게 하는 특정 생체적합성 특색을 나타낸다. 미국 특허 번호 5,700,486을 참조한다.

[0132] 예시적인 조성물은 예를 들어 벌크 부여를 위한 미세결정질 셀룰로스, 현탁화제로서 알긴산 또는 알긴산나트륨, 점도 증진제로서 메틸셀룰로스, 인산이칼슘, 전분, 스테아르산마그네슘 및/또는 락토스 및/또는 다른 부형제, 결합제, 증량제, 붕해제, 희석제 및 윤활제, 만니톨, 락토스, 수크로스 및/또는 시클로덱스트린을 함유할 수 있는 현탁액을 포함한다. 이러한 제형에 또한 고분자량 부형제, 예컨대 셀룰로스 (아비셀(avicel)) 또는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)이 포함될 수 있다. 이러한 제형은 또한 점막 접착을 보조하기 위한 부형제, 예컨대 히드록시 프로필 셀룰로스 (HPC), 히드록시 프로필 메틸 셀룰로스 (HPMC), 나트륨 카르복시 메틸 셀룰로스 (SCMC), 말레산 무수물 공중합체 (예를 들어, 간트레즈(Gantrez)), 및 방출을 제어하기 위한 작용제, 예컨대 폴리아크릴산 공중합체 (예를 들어, 카르보폴 934(Carbopol 934))를 포함할 수 있다. 윤활제, 활택제, 향미제, 착색제 및 안정화제가 또한 제조 및 사용의 용이성을 위해 첨가될 수 있다. 계면활성제는 쯔비터이온성 계면활성제, 비이온성 계면활성제, 또는 음이온성 계면활성제일 수 있다.

[0133] 본 개시내용의 실시양태에서 사용될 수 있는 부형제, 예컨대 계면활성제는 코카미도프로필 베타인 (콜라테릭 COAB), 폴리에틸렌 소르비톨 에스테르 (예를 들어, 트윈 80), 에톡실화 라우릴 알콜 (로다수르프 6 NAT), 소듐 라우레트 술페이트/라우릴 글루코시드/코카미도프로필 베타인 (플란타폰 611 L UP), 소듐 라우레트 술페이트 (예를 들어, 로다펙스 ESB 70 NAT), 알킬 폴리글루코시드 (예를 들어, 플란타렌 2000 N UP), 소듐 라우레트 술페이트 (플란타렌 200), 닥터 브로너스 캐스틸 비누, 닥터 브로너스 캐스틸 아기용 비누, 라우라민 옥시드 (콜라룩스 로), 소듐 도데실 술페이트 (SDS), 폴리술포네이트 알킬 폴리글루코시드 (폴리수파네이트 160 P), 소듐 라우릴 술페이트 (스테파놀-WA 엑스트라 K), 및 그의 조합 중 1종 이상을 포함할 수 있다. 닥터 브로너스 캐스틸 비누 및 닥터 브로너스 아기용 비누는 물, 유기 코코넛 오일, 수산화칼륨, 유기 올리브 오일, 유기 공정 거래 대마 오일, 유기 호호바 오일, 시트르산, 및 토코페롤을 포함한다.

[0134] 일부 실시양태에서, 계면활성제는 니트라이트 생산이 일어나게 하는 양으로 암모니아 산화 미생물과 함께 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제제는 약 0.0001 % 미만 내지 약 10%의 계면활성제를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 제제는 약 0.1 % 내지 약 10 % 계면활성제를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 사용되는 계면활성제의 농도는 약 0.0001% 내지 약 10%일 수 있다. 일부 실시양태에서, 제제에 계면활성제가 실질적으로 없을 수 있다.

[0135] 일부 실시양태에서, 제형, 예를 들어 제제는 암모니아 산화 미생물의 유효성, 그의 전달을 증진시킬 수 있거나, 또는 치료 또는 적응증을 증진시킬 수 있는 다른 성분을 포함할 수 있다.

[0136] 일부 실시양태에서, 킬레이트화제가 제제에 포함될 수 있다. 킬레이트화제는 또 다른 화합물, 예를 들어 금속과 결합할 수 있는 화합물일 수 있다. 킬레이트화제는 원치않는 화합물을 환경으로부터 제거하는데 도움을 제공할 수 있거나, 또는 특정한 화합물과 환경, 예를 들어 암모니아 산화 미생물, 예를 들어 암모니아 산화 미생물 제제, 예를 들어 부형제의 접촉을 감소시키거나 제거하기 위해 보호 방식으로 작용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제제에 킬레이트화제가 실질적으로 없을 수 있다.

[0137] 제형은 또한 항산화제, 완충제, 원치않는 미생물의 성장을 방지하는 정박테리아제, 용질, 및 현탁화제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액을 함유할 수 있다. 제형은 단위 용량 또는 다중 용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알 내에 제공될 수 있고, 사용 직전에 멸균 액체 담체, 예를 들어 염수 또는 주사용수의 첨가만을 필요로 하는 냉동 건조 (동결 건조) 상태로 저장될 수 있다. 즉석 용액 및 현탁액을 이전에 기재된 종류의 파우더, 과립 및 정제로부터 제조할 수 있다. 예시적인 조성물은 예를 들어 적합한 비-독성, 제약상 허용되는 희석제 또는 용매, 예컨대 만니톨, 1,3-부탄디올, 물, 링거액, 등장성 염화나트륨 용액, 또는 다른 적합한 분산화제 또는 습윤제 및 현탁화제, 예컨대 합성 모노- 또는 디글리세리드, 및 지방산, 예컨대 올레산, 또는 크레마포르를 함유할 수 있는 용액 또는 현탁액을 포함한다. 수성 담체는 예를 들어 약 3.0 내지 약 8.0의 pH, 약 3.5 내지 약 7.4, 예를 들어 3.5 내지 6.0, 예를 들어 3.5 내지 약 5.0의 pH의 등장성 완충제 용액일 수 있다. 유용한 완충제는 시트르산나트륨-시트르산 및 인산나트륨-인산, 및 아세트산나트륨/아세트산 완충제를 포함한다. 일부 실시양태에서 조성물은 산화제를 포함하지 않는다.

[0138] 포함될 수 있는 부형제는 예를 들어 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민 또는 혈장 제제이다. 원하는 경우에, 제약 조성물은 또한 미량의 비-독성 보조 물질, 예컨대 습윤제 또는 유화제, 보존제, 및 pH 완충화제 등, 예를 들어 아세트산나트륨 또는 소르비탄 모노라우레이트를 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 부형제, 예를 들어 제약상 허용되는 부형제 또는 화장품용으로 허용되는 부형제는 부착방지제, 결합제, 코트, 붕해제, 충전제, 향미제, 착색제, 윤활제, 활택제, 흡착제, 보존제, 또는 감미제를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제제에 부형제가 실질적으로 없을 수 있다.

[0139] 일부 실시양태에서, 개시내용에서 열거된 화합물 또는 물질 중 1종 이상이 제제에 실질적으로 없을 수 있다.

[0140] 스프레이, 에어로졸, 또는 미스트 투여를 위한 예시적인 조성물은 예를 들어 벤질 알콜 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률 증진을 위한 흡수 촉진제, 및/또는 다른 가용화제 또는 분산제를 함유할 수 있는 염수 중의 용액을 포함한다. 편리하게는 에어로졸 투여를 위한 조성물 중 암모니아 산화 미생물, 예를 들어, 엔. 유트로파는 적합한 추진제, 예를 들어 디클로로디플루오로-메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소, 또는 다른 적합한 기체를 사용하는 가압식 팩 또는 네뷸라이저로부터의 에어로졸 스프레이 제제의 형태로 전달된다. 가압 에어로졸의 경우에, 투여 단위는 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 예를 들어 젤라틴 캡슐 및 카트리지는 엔. 유트로파 및 적합한 파우더 베이스, 예를 들어 락토스 또는 전분의 파우더 믹스를 함유하도록 제형화될 수 있다. 특정 실시양태에서, 엔. 유트로파는 작동기로도 공지된 에어로졸 어댑터를 통해 계량 용량 밸브로부터 에어로졸로서 투여된다. 임의로, 안정화제가 또한 포함되고/거나 심부 폐 전달을 위한 다공성 입자가 포함된다 (예를 들어, 미국 특허 번호 6,447,743 참조).

[0141] 제형은 담체, 예컨대 코코아 버터, 합성 글리세리드 에스테르 또는 폴리에틸렌 글리콜과 함께 제공될 수 있다. 이러한 담체는 전형적으로 통상의 온도에서 고체이지만, 체온에서는 액화 및/또는 용해되어 암모니아 산화 박테리아, 예를 들어 엔. 유트로파를 방출한다.

[0142] 국소 투여를 위한 예시적인 조성물은 국소 담체 예컨대 플라스티베이스 (폴리에틸렌에 의해 겔화된 미네랄 오일)를 포함한다. 일부 측면에서, 조성물 및/또는 부형제는 액체, 고체 또는 겔 중 하나 이상의 형태로 존재할 수 있다. 예를 들어, 액체 현탁액은 물, 염수, 포스페이트-완충 염수, 또는 암모니아 산화 저장 완충제를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 겔 제형은 한천, 실리카, 폴리아크릴산 (예를 들어 카르보폴®), 카르복시메틸 셀룰로스, 전분, 구아 검, 알기네이트, 또는 키토산을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 제형은 염화암모늄 또는 황산암모늄을 포함하나 이에 제한되지는 않는 암모니아 공급원으로 보충될 수 있다.

[0143] 일부 실시양태에서, 암모니아 산화 미생물, 예를 들어, 엔. 유트로파 조성물은, 예를 들어, 피부 또는 다른 표적 조직 내로의 NO 침투를 개선시키기 위해 제형화된다. 겔-형성 물질 예컨대 KY 젤리 또는 다양한 헤어 겔은 주위 공기로의 NO 손실에 대한 확산 장벽을 제공할 것이고, 따라서 NO의 피부 흡수를 개선시킬 것이다. 피부에서 NO 수준은 일반적으로 20 nM/L를 크게 초과하지는 않을 것이며, 이는 그러한 수준은 GC를 활성화하고 국부 혈관확장 및 과량의 NO의 산화적 파괴를 유발할 것이기 때문이다.

[0144] 상기에서 특별히 언급된 성분에 더하여, 본원에 기재된 바와 같은 제형은 해당 제형의 유형과 관련하여 관련 기술분야에서 통상적인 다른 작용제를 포함할 수 있음을 이해해야 한다.

[0145] 제형, 예를 들어 제제, 예를 들어 조성물은 용기의 내용물을 포함하거나 포함하지 않고, 약 50, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 또는 2000 그램 미만일 수 있는 중량을 갖는 용기, 전달 시스템 또는 전달 장치에 제공될 수 있다.

[0146] 적합한 단위 투여 제형은 암모니아 산화 미생물, 예를 들어, 엔. 유트로파의 상기 언급된 바와 같은 유효 용량 또는 그의 적절한 분획을 함유하는 것이다.

[0147] 암모니아 산화 미생물, 예를 들어, 엔. 유트로파의 치료 유효량은 단일 펄스 용량으로서, 볼루스 용량으로서, 또는 시간의 경과에 따라 투여되는 펄스 용량으로서 투여될 수 있다. 따라서, 펄스 용량에서는 암모니아 산화 미생물, 예를 들어, 엔. 유트로파의 볼루스 투여가 제공되고, 일정 기간 후에 암모니아 산화 미생물, 예를 들어, 엔. 유트로파가 대상체에게 투여된 후, 제2 볼루스 투여가 제공된다. 구체적인, 비제한적 예에서, 펄스 용량은 1일 과정 동안, 1주 과정 동안, 또는 1개월 과정 동안 투여된다.

[0148] 일부 실시양태에서, 암모니아 산화 미생물 제제, 예를 들어 제형, 예를 들어 조성물은 미리 결정된 일수 동안 적용될 수 있다. 이는 예를 들어 적어도 부분적으로 상태 또는 질환의 중증도, 치료에 대한 반응, 적용된 투여

량 및 투여 빈도에 기초할 수 있다. 예를 들어, 제제는 약 1-3, 3-5, 5-7, 7-9, 5-10, 10-14, 12-18, 12-21, 21-28, 28-35, 35-42, 42-49, 49-56, 46-63, 63-70, 70-77, 77-84, 84-91일 동안, 약 1개월 동안, 약 2개월 동안, 약 3개월 동안 적용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 암모니아 산화 박테리아는 규정되지 않은 기간 동안, 예를 들어 1년 초과, 5년 초과, 10년 초과, 15년 초과, 30년 초과, 50년 초과, 75년 초과 동안 투여된다. 특정 측면에서, 제제는 약 16일 동안 적용될 수 있다.

[0149] 일부 실시양태에서, 암모니아 산화 미생물 제제, 예를 들어 제형, 예를 들어 조성물은 1일에 미리 결정된 횟수로 적용될 수 있다. 이는 예를 들어 적어도 부분적으로 상태 또는 질환의 중증도, 치료에 대한 반응, 적용된 투여량 및 투여 빈도에 기초할 수 있다. 예를 들어, 제제는 1일에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24회 적용될 수 있다.

[0150] 일부 실시양태에서, 제제는 1일에 1회 적용될 수 있다. 다른 실시양태에서, 제제는 1일에 2회 적용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제제는 특정 일수 동안 제1의 미리 결정된 양, 및 후속 특정 일수 동안 제2의 미리 결정된 양으로 적용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제제는 약 16일 동안 적용될 수 있다.

[0151] 하나 이상의 실시양태에 따르면, 제제는 일반적으로 대상체와 연관된 생리학적 환경과 상용성일 수 있다. 적어도 일부 실시양태에서, 조성물은 실질적으로 중성 pH 또는 생리학적 pH, 예를 들어 의도된 전달, 투여 또는 목적하는 효과를 위한 표적 부위에서 통상적으로 우세한 pH를 갖도록 제형화된다. 조성물은 pH 약 5.5 내지 약 8.5를 갖도록 제형화될 수 있다. 조성물은 대상체와 연관된 생리학적 환경의 표적 부위와 상용성인 조건, 예를 들어 pH, 장성을 포함하도록 제형화될 수 있다.

[0152] 제제는 예를 들어 국부로 또는 전신으로의 경점막 전달 및/또는 순환을 위해 제형화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제제는 암모니아 산화 미생물, 그의 생성물, 또는 그의 부산물 (예를 들어, 니트레이트, 니트라이트, NO, 또는 CoQ8)이 침착 또는 표적 조직을 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 침투하도록 제형화될 수 있다. 제제는 암모니아 산화 미생물, 그의 생성물, 또는 그의 부산물의 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%가 침착 또는 표적 조직을 침투하거나 순환에 진입하도록 제형화될 수 있다.

[0153] 하나 이상의 실시양태에 따르면, 제제는 대상체에의 투여를 위한 용액, 현탁액, 에멀젼, 크림, 연고, 겔, 히드로겔, 또는 액체, 예를 들어 드롭, 스프레이, 에어로졸, 또는 미스트, 정제, 캡슐 또는 장치의 형태로 존재할 수 있다.

[0154] 하나 이상의 실시양태에 따르면, 암모니아 산화 미생물을 포함하는 제제, 조성물, 제형, 또는 제품은 또한, 그것이 제조되고 있는 동안 및/또는 그의 완성 시 품질 관리 및/또는 시험을 거칠 수 있다. 모든 목적상 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 국제 (PCT) 특허 출원 공개 번호 WO2015/179669 (2015년 5월 21일에 출원된 바와 같은 국제 (PCT) 특허 출원 일련 번호 PCT/US2015/032017)는 암모니아 산화 미생물을 함유하는 물질의 다양한 제조 방법 및 이러한 물질의 다양한 시험 방법을 기재한다. 예를 들어, 1개 이상의 파라미터 예컨대 OD 수준, pH 수준, 폐기물 수준, 영양소 수준, 오염물 수준, 산화 속도, 니트라이트 수준, 단백질 농도는 암모니아 산화 미생물을 포함하는 제제를 평가하고 검토하기 위해 미리 결정된 값과 비교될 수 있다.

[0155] 본 개시내용은, 특히, 본원에 개시된 바와 같은 암모니아 산화 미생물 제제를 포함하는 키트를 제공한다. 제형은 암모니아 산화 미생물의 이산 단위, 예를 들어, 고체, 액체 또는 기체 제형을 포함할 수 있다. 제형, 예를 들어, 용액, 에어로졸, 스프레이, 및 미스트는 다중-투여 형태 (다중 사용), 예를 들어, 미리 결정된 수의 투여량을 포함하는 포장된 단위로, 또는 단일 투여 형태 (단일 사용), 예를 들어, 단일 용량을 포함하는 포장된 단위로 제공될 수 있다. 암모니아 산화 미생물 제제는 적어도 약 1 ml, 1 ml, 5 ml, 10 ml, 20 ml, 25 ml, 40 ml, 50 ml, 60 ml, 70 ml, 80 ml, 90 ml, 100 ml 미만, 또는 약 100 ml 초과의 부피를 수용하도록 구성된 장치 또는 용기 내에 포장될 수 있다.

[0156] 키트는 제제의 투여를 위한 1개 이상의 장치, 예를 들어, 시린지, 바늘, 카테터, 관장기, 구, 피펫 (눈 또는 귀 점적기), 및 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 약물 투여를 위한 다른 장치를 추가로 포함할 수 있다. 키트는 사용에 대한 지침서, 예를 들어 본원에 개시된 바와 같은 암모니아 산화 미생물의 투여에 대한 지침서 또는 암모니아 산화 미생물의 투여를 포함하는 조합 요법에 대한 지침서를 포함할 수 있다. 키트는 본원에 개시된 바와 같은 암모니아 산화 제제와 함께 투여하기 위한 제2 또는 후속 조성물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 키트는 암모니아 산화 미생물의 생성물 또는 부산물을 포함하는 보충물 또는 조성물, 암모니아 산화 미생물의 성장 또는 대사를 촉진하는 조성물, 암모니아 산화 미생물의 생성물 또는 부산물의 생산을 촉진하는 조성물, 우레아제 활성을 촉진하는 조성물, 또는 암모니아 산화 미생물과 상승작용적 효과를 갖는 조성물, 또는 관련 질환, 장

애, 또는 관련 질환 또는 장애의 증상을 치료하는, 예를 들어 이를 치료하도록 승인된, 또는 이를 치료하는데 통상적으로 사용되는 조성물 또는 제약 작용제, 예를 들어 항염증 조성물을 포함할 수 있다. 키트는 본원에 개시된 바와 같은 "바이옴-친화적" 또는 "바이옴-상용성" 제품, 예를 들어 1종 이상의 마이크로바이옴-상용성 화장 제품을 포함할 수 있다. 키트에 함유되는 제품 중 임의의 것은, 본원에 기재된 바와 같이, 특히 표적 적응증을 치료하기 위해 제형화될 수 있고/거나 목적하는 전달 방식을 위해 제형화될 수 있다.

[0157] 천연 제품; 소비자 제품

[0158] 일부 구체적 실시양태에서, 본원에 논의된 바와 같은 암모니아 산화 미생물을 포함하는 제제는 천연 제품 또는 소비자 제품일 수 있다. 다른 실시양태에서, 암모니아 산화 미생물 제제는 대신에 천연 제품 또는 소비자 제품과 함께 사용될 수 있다.

[0159] 암모니아 산화 미생물, 예를 들어, 엔. 유트로파는 다양한 천연 제품과 회합될 수 있고, 이러한 제품의 예가 하기 제시된다. 이들 천연 제품은 본 개시내용 전반에 개시된 제형, 조성물 또는 제제로 구성될 수 있다.

[0160] 천연 제품은 상업적 목적을 위한 제품일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있고, 화장품, 식이성 보충제, 및 식품, 예를 들어 천연 공급원으로 생산되는 식품, 식품 보충제, 의료용 식품, 식품 첨가제, 기능식품 또는 드링크를 지칭할 수 있다. 천연 제품은, 예를 들어 질환 또는 상태를 치료하는데 있어서 치료 이익을 가질 수 있는 약리학적 또는 생물학적 활성을 가질 수 있다. 천연 제품은 종래 의약, 화장품학적 목적을 위한 치료, 및 스파 치료에 포함될 수 있다. 본원에서 언급되는 천연 제품은 1종 이상의 다른 성분, 예를 들어 부형제를 포함하는 제제 또는 제형에 혼입되는, 천연 제품으로 기재된 성분 중 어느 1종 이상을 포함할 수 있다. 천연 제품으로 지칭되는 제제 또는 제형은 본원에 정의된 천연 제품 및 1종 이상의 추가의 성분 또는 요소를 포함할 수 있다. 본 개시내용에 걸쳐 논의된 임의의 조성물, 제제 또는 제형은 1종 이상의 천연 제품일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다.

[0161] 일부 실시양태에서, 천연 제품 또는 강화된 천연 제품은 머드, 물, 식품-유래 제품, 식물-유래 제품, 추출물 및 오일 중 적어도 하나를 포함할 수 있다. 천연 제품 또는 강화된 천연 제품은 스파 치료에 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 천연 제품 또는 강화된 천연 제품은 파우더, 크림, 로션, 랩, 스크럽, 아이 마스크, 페이셜 마스크, 바디 마스크, 에어로졸, 예를 들어 미스트, 스프레이, 살브, 와이프, 스틱, 붕대 또는 침지액 중 적어도 하나에 혼입될 수 있다.

[0162] 일부 실시양태에서, 천연 제품 또는 강화된 천연 제품은 아기용 제품, 예를 들어 아기용 샴푸, 아기용 로션, 아기용 오일, 아기용 파우더, 아기용 크림; 목욕 제제, 예를 들어 목욕 오일, 정제, 소금, 거품 목욕제, 목욕 캡슐; 아이 메이크업 제제, 예를 들어 아이브로우 펜슬, 아이라이너, 아이섀도우, 아이 로션, 아이 메이크업 리무버, 마스카라; 향료 제제, 예를 들어 퀼른, 화장수, 퍼퓸, 파우더 (더스팅 및 탈쿰), 사쉐; 헤어 제제, 예를 들어, 헤어 컨디셔너, 헤어 스프레이, 헤어 스트레이트너, 퍼머넌트 웨이브, 린스, 샴푸, 토닉, 드레싱, 헤어 그루밍 보조기, 웨이브 세트; 헤어 착색 제제, 예를 들어 헤어 염료 및 착색제, 헤어 틴트, 착색 헤어 린스, 착색 헤어 샴푸, 헤어 착색 라이트너, 헤어 블리치; 메이크업 제제, 예를 들어 페이스 파우더, 파운데이션, 레그 및 바디 페인트, 립스틱, 메이크업 베이스, 루즈, 메이크업 고정제; 매니큐어 제제, 예를 들어 베이스코트 및 언더코트, 큐티클 연화제, 네일 크림 및 로션, 네일 익스텐더, 네일 폴리시 및 에나멜, 네일 폴리시 및 에나멜 리무버; 구강 위생 제품, 예를 들어 치약, 구강세정제 및 구강 청정제; 목욕 비누 및 세제, 탈취제, 관수제, 여성 위생용 탈취제; 면도 제제, 예를 들어 애프터쉐이브 로션, 수염 연화제, 탈쿰, 프리쉐이브 로션, 쉐이빙 크림, 쉐이빙 솝; 피부 관리 제제, 예를 들어 클렌징제, 제모제, 페이스 및 넥, 바디 및 핸드, 풋 파우더 및 스프레이, 보습제, 야간용 제제, 페이스트 마스크, 피부 프레쉬너; 및 선탠용 제제, 예를 들어 겔, 크림 및 액체, 및 실내 태닝용 제제 중 적어도 하나로서 제공될 수 있거나, 또는 그 안에 배치될 수 있다.

[0163] 암모니아 산화 미생물, 예를 들어, 엔. 유트로파는 다양한 소비자 제품과 회합될 수 있고, 이러한 제품의 예는 하기 제시되며 이는 본 개시내용에 걸쳐 개시된 제형, 조성물 또는 제제로 구성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제품과 회합된 암모니아 산화 박테리아, 예를 들어 엔. 유트로파는 제품과 혼합되고, 예를 들어 제품을 통해 균일하게 전개되고, 일부 실시양태에서 제품과 회합된 암모니아 산화 박테리아, 예를 들어 엔. 유트로파는 제품 상에 층화된다.

[0164] 일부 실시양태에서, 제제는 파우더, 화장품, 크림, 스틱, 에어로졸, 예를 들어 미스트, 살브, 와이프 또는 붕대 안에 배치될 수 있거나, 또는 그것으로서 제공될 수 있다.

[0165] 일부 실시양태에서, 암모니아 산화 박테리아, 예를 들어 엔. 유트로파는 파우더와 회합된다. 파우더는 전형적

으로 서로 부착되지 않고 기울였을 때 자유롭게 유동할 수 있는 작은 미립자 고체이다. 소비자 사용을 위한 예시적인 파우더는 탈쿰 파우더 및 일부 화장품 (예를 들어, 파우더 파운데이션)을 포함한다.

[0166] 일부 실시양태에서, 암모니아 산화 박테리아는 화장품과 회합된다. 화장품은 개인의 외관을 변경시키기 위해 의도된 국소 적용 물질, 예를 들어 리퀴드 파운데이션, 파우더 파운데이션, 블러쉬 또는 립스틱일 수 있고, 제제로서 지칭될 수 있다. 화장품은 예를 들어 21 C.F.R. § 720.4 하에 미국 식품 의약품국 규정에 인용된 임의의 물질일 수 있다.

[0167] 일부 실시양태에서, 암모니아 산화 박테리아, 예를 들어 엔. 유트로파는 화장품과 회합된다. 화장품은 개인의 외관을 변경시키기 위해 의도된 국소 적용 물질, 예를 들어 리퀴드 파운데이션, 파우더 파운데이션, 블러쉬 또는 립스틱일 수 있다. 화장품 제형, 예컨대 예를 들어 물, 미네랄 오일, 착색제, 퍼퓸, 알로에, 글리세린, 염화나트륨, 중탄산나트륨, pH 완충제, UV 차단제, 실리콘 오일, 천연 오일, 비타민 E, 허브 농축물, 락트산, 시트르산, 활석, 점토, 탄산칼슘, 탄산마그네슘, 산화아연, 전분, 우레아, 및 에리토르브산 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 다른 부형제, 예컨대 본원에 개시된 것들 중에서 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 선택된 다른 성분이 이들 화장품 제제에 첨가될 수 있다.

[0168] 제제, 예를 들어 화장품은 아기용 제품, 예를 들어 아기용 샴푸, 아기용 로션, 아기용 오일, 아기용 파우더, 아기용 크림; 목욕 제제, 예를 들어 목욕 오일, 정제, 소금, 거품 목욕제, 목욕 캡슐; 아이 메이크업 제제, 예를 들어 아이브로우 펜슬, 아이라이너, 아이섀도우, 아이 로션, 아이 메이크업 리무버, 마스카라; 향료 제제, 예를 들어 콜른, 화장수, 퍼퓸, 파우더 (더스팅 및 탈쿰), 사쉐; 헤어 제제, 예를 들어, 헤어 컨디셔너, 헤어 스프레이, 헤어 스트레이트너, 퍼머넌트 웨이브, 린스, 샴푸, 토닉, 드레싱, 헤어 그루밍 보조기, 웨이브 세트; 헤어 착색 제제, 예를 들어 헤어 염료 및 착색제, 헤어 틴트, 착색 헤어 린스, 착색 헤어 샴푸, 헤어 착색 라이트너, 헤어 블리치; 메이크업 제제, 예를 들어 페이스 파우더, 파운데이션, 레그 및 바디 페인트, 립스틱, 메이크업 베이스, 루즈, 메이크업 고정제; 매니큐어 제제, 예를 들어 베이스코트 및 언더코트, 큐티클 연화제, 네일 크림 및 로션, 네일 익스텐더, 네일 폴리시 및 에나멜, 네일 폴리시 및 에나멜 리무버; 구강 위생 제품, 예를 들어 치약, 구강세정제 및 구강 청정제; 목욕 비누 및 세제, 탈취제, 관수제, 여성 위생용 탈취제; 면도 제제, 예를 들어 애프터쉐이브 로션, 수염 연화제, 탈쿰, 프리쉐이브 로션, 쉐이빙 크림, 쉐이빙 솝; 피부 관리 제제, 예를 들어 클렌징제, 제모제, 페이스 및 넥, 바디 및 핸드, 풋 파우더 및 스프레이, 보습제, 야간용 제제, 페이스트 마스크, 피부 프레쉬너; 및 선탠용 제제, 예를 들어 겔, 크림 및 액체, 및 실내 태닝용 제제 중 적어도 하나일 수 있다.

[0169] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제형, 조성물, 또는 제제는 아기용 제품, 예를 들어 아기용 샴푸, 아기용 로션, 아기용 오일, 아기용 파우더, 아기용 크림; 목욕 제제, 예를 들어 목욕 오일, 정제, 소금, 거품 목욕제, 목욕 캡슐; 파우더 (더스팅 및 탈쿰), 사쉐; 헤어 제제, 예를 들어, 헤어 컨디셔너, 린스, 샴푸, 토닉, 페이스 파우더, 큐티클 연화제, 네일 크림 및 로션, 구강 위생 제품, 구강세정제, 목욕 비누, 관수제, 여성 위생용 탈취제; 면도 제제, 예를 들어 애프터쉐이브 로션, 피부 관리 제제, 예를 들어 클렌징제, 페이스 및 넥, 바디 및 핸드, 풋 파우더 및 스프레이, 보습제, 야간용 제제, 페이스트 마스크, 피부 프레쉬너; 및 선탠용 제제, 예를 들어 겔, 크림 및 액체 중 적어도 하나를 포함할 수 있거나, 그것으로서 제공될 수 있거나, 또는 그 안에 배치될 수 있다.

[0170] 일부 실시양태에서, 암모니아 산화 미생물, 예를 들어 엔. 유트로파는 에어로졸, 스프레이 또는 미스트와 회합되고, 이들 용어는 상호교환가능하게 사용될 수 있다. 에어로졸은 전형적으로 기체, 예컨대 공기 중 미세 고체 입자 또는 미세 액체 액적의 콜로이드이다. 에어로졸은 엔. 유트로파 (및 임의로 담체)를 압력 하에 용기에 넣은 다음, 내용물의 방출을 위해 밸브를 개방시킴으로써 생성될 수 있다. 용기는 엔. 유트로파 생존능력과 상용성인 압력 수준만을 발휘하도록 설계될 수 있다. 예를 들어, 높은 압력은 오직 단시간 동안만 발휘될 수 있고/거나, 압력은 생존능력을 손상시키지 않을 정도로 충분히 낮을 수 있다. 에어로졸의 소비자 사용의 예는 선스크린, 탈취제, 퍼퓸, 헤어스프레이 및 곤충 기피제를 포함한다. 에어로졸은 스프레이 또는 미스트로서 지칭될 수 있다.

[0171] 암모니아 산화 미생물, 예를 들어, 엔. 유트로파를 포함하는 조성물은 또한 보습제, 탈취제, 향수, 착색제, 곤충 기피제, 클렌징제, 또는 UV-차단제 중 1종 이상을 포함할 수 있다.

[0172] 일부 실시양태에서, 암모니아 산화 미생물, 예를 들어, 엔. 유트로파는 의류, 가닥, 또는 실과 회합된다. 의류 물품, 예컨대 예를 들어 신발, 신발 깔창, 파자마, 스니커즈, 벨트, 모자, 셔츠, 속옷, 운동복, 헬멧, 타월, 글로브, 양말, 붕대 등이 또한 암모니아 산화 박테리아, 예를 들어 엔. 유트로파로 처리될 수 있다. 시트, 베개,

베갯잇 및 담요를 포함한 침구류도 또한 암모니아 산화 박테리아, 예를 들어 엔. 유트로파로 처리될 수 있다. 일부 실시양태에서, 일정 기간 동안 씻을 수 없는 피부 영역 또한 암모니아 산화 박테리아, 예를 들어 엔. 유트로파와 접촉될 수 있다. 예를 들어, 치유 과정 동안 손상된 사지를 고정시키는 정형외과 캐스트에 둘러싸인 피부, 및 적절한 치유를 위해 건조하게 유지되어야 하는 손상부, 예컨대 봉합된 상처에 근접한 영역은 암모니아 산화 박테리아, 예를 들어 엔. 유트로파와의 접촉으로부터 이익을 얻을 수 있다.

[0173] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 암모니아 산화 미생물을 포함하는 착용가능한 물품을 제공한다. 착용가능한 물품은 보행을 방해하지 않는 방식으로 사용자의 신체와 밀접하게 회합될 수 있는 가벼운 물품일 수 있다. 착용가능한 물품의 예는 손목시계, 손목밴드, 헤드밴드, 헤어 엘라스틱, 헤어 네트, 샤워 캡, 모자, 헤어피스, 및 장신구를 포함한다. 본원에 기재된 암모니아 산화 박테리아, 예를 들어 엔. 유트로파 균주를 포함하는 착용가능한 물품은 예를 들어 피부 장애의 치료 또는 예방, 낮은 니트라이트 수준과 연관된 질환 또는 상태의 치료 또는 예방, 체취의 치료 또는 예방, 대상체에게 산화질소를 공급하는 치료, 또는 미생물 성장을 억제하는 치료 중 하나 이상을 제공하는 농도로 제공될 수 있다.

[0174] 일부 실시양태에서, 암모니아 산화 미생물, 예를 들어 엔. 유트로파는 모발과 접촉시키는 것이 의도되는 제품, 예를 들어 브러쉬, 빗, 샴푸, 컨디셔너, 헤드밴드, 헤어 엘라스틱, 헤어 네트, 샤워 캡, 모자, 및 헤어피스와 회합된다. 피부 표면과 떨어진 모발 상에 형성된 산화질소는 모자, 스카프 또는 페이스 마스크에 포획되어 흡입된 공기로 향하게 될 수 있다.

[0175] 인간 대상체의 표면과 접촉하는 물품, 예컨대 기저귀는 암모니아 산화 미생물, 예를 들어 엔. 유트로파와 회합될 수 있다. 기저귀는 실금 개체에 의해 생성된 소변 및 대변을 보유 및 함유하도록 설계된 것이기 때문에, 소변 및 대변 내의 우레아는 피부 및 대변 박테리아에 의해 가수분해되어 자극성인 유리 암모니아를 형성하고, 이는 기저귀 발진을 유발할 수 있다. 우레아를 니트라이트 또는 니트레이트로 대사하는 박테리아, 예컨대 암모니아 산화 박테리아, 예를 들어 엔. 유트로파의 혼입은 유리 암모니아의 방출을 피하게 할 수 있고, 소아 및 실금성인 둘 다에 대해 건강한 피부를 유지하는데 도움이 될 수 있는 니트라이트 및 궁극적으로 NO를 방출할 수 있다. 기저귀에서 산화질소의 방출은 또한 인간 대변에 존재하는 질환 유발 유기체에 대한 항미생물 효과를 가질 수 있다. 이러한 효과는 일회용 기저귀를 폐기물로서 폐기한 후에도 계속될 수 있고, 오염된 일회용 기저귀와의 접촉을 통한 질환 전염의 발생을 감소시킬 수 있다.

[0176] 일부 실시양태에서, 암모니아 산화 미생물, 예를 들어 엔. 유트로파를 포함하는 제품은 포장된다. 포장은 제품을 소형화하거나 손상, 더러움 또는 분해로부터 보호하는 역할을 할 수 있다. 포장은 예를 들어 플라스틱, 종이, 카드보드 또는 목재를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 포장은 박테리아에 대해 불투과성이다. 일부 실시양태에서, 포장은 산소 및/또는 이산화탄소에 대해 투과성이다.

[0177] 암모니아 산화 미생물을 사용한 치료 방법

[0178] 하나 이상의 실시양태에 따르면, 대상체는 암모니아 산화 미생물, 예를 들어 암모니아 산화 미생물을 포함하는 제제의 투여를 통해 치료될 수 있다. 본원에 사용된 대상체의 치료는 화장 또는 치료 결과를 위해 암모니아 산화 미생물 조성물을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 치료는 상태, 증상, 또는 상태와 연관된 부작용을 치료 또는 완화하는 것 또는 목적하는 화장 효과를 달성하는 것을 포함할 수 있다.

[0179] 대상체는 동물, 포유동물, 인간, 비-인간 동물, 가축 동물 또는 반려 동물을 포함할 수 있다. 대상체는 여성 또는 남성일 수 있다. 대상체는 다양한 피부 유형을 가질 수 있다. 대상체는 건강 이력 및/또는 유전적 소인을 포함한, 다양한 건강-관련 프로파일을 가질 수 있다. 대상체는 일반적으로, 정상적 마이크로바이옴, 예를 들어 생리학적 마이크로바이옴 또는 파괴된 마이크로바이옴을 가질 수 있다. 대상체는 하기 민족/인종 중 하나를 특징으로 할 수 있다: 아시아계, 흑인 또는 아프리카계 미국인, 히스패닉 또는 라티노, 백인, 또는 다인종. 대상체는 1세 미만, 또는 1-5, 5-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60세, 또는 60세 초과의 연령일 수 있다.

[0180] 대상체를 치료하는데 사용될 수 있는 암모니아 산화 미생물은 본 출원에 기재된 모든 암모니아 산화 미생물, 예를 들어 엔. 유트로파 조성물, 예를 들어 최적화된 암모니아 산화 미생물, 예를 들어 균주 D23의 정제된 제제를 포함한다.

[0181] 치료 제품 또는 화장 제품을 투여하거나 전달하기 위한 방법이 제공될 수 있다. 방법은 살아있는 암모니아 산화 미생물을 포함하는 제제를 대상체에게 투여하거나 도입하는 것을 포함할 수 있다. 제제는 표적 적응증을 치료하기 위해 제형화될 수 있고/거나, 목적하는 전달의 방식을 위해 제형화될 수 있다.

[0182] 하나 이상의 실시양태에 따르면, 살아있는 암모니아 산화 미생물을 포함하는 제제는 대상체의 제1 조직에 투여될 수 있다. 제1 조직은 침착 조직일 수 있다. 제1 조직은 표적 조직 또는 표적 조직 이외의 다른 조직일 수 있다. 살아있는 암모니아 산화 미생물 또는 그의 생성물, 예를 들어, 니트라이트 및/또는 산화질소는 이어서, 예를 들어 확산을 통해 제2 조직으로 움직이거나 수송될 수 있다. 제2 조직은 표적 조직일 수 있다. 표적 조직은 목적하는 국부 또는 전신 효과와 연관될 수 있다. 표적 조직은 치료될 적응증, 장애 또는 상태와 연관될 수 있다.

[0183] 암모니아 산화 미생물 제제는 화장 또는 치료 효과를 위해, 예를 들어 피부에 투여될 수 있다. 예를 들어, 투여는 화장 치료, 이익 또는 효과를 제공할 수 있다. 일부 실시양태에서, 투여는 지성 외관, 모공 외관, 광채, 얼룩덜룩함, 피부 색조 균일성, 시각적 매끄러움, 및 촉각적 매끄러움 중 하나 이상의 치료 또는 개선을 제공할 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체의 미용 외관은 변경될 수 있고, 예컨대 개선된 피부 건강으로부터 발생할 수 있다. 노화의 징후는 감소되거나, 지연되거나, 또는 반전될 수 있다. 투여는 피부 및/또는 두피 상태 및/또는 품질에서 질적 개선을 발생시킬 수 있다. 대상체의 피부 매끄러움, 수화, 견고함, 및/또는 부드러움이 개선될 수 있다. 본 개시내용은 또한 체취를 감소시키는 방법을 제공한다.

[0184] 투여는 치유적 치료, 이익 또는 효과를 제공할 수 있다. 본 개시내용은 대상체에게 니트라이트 및 산화질소를 공급하는 방법을 제공한다. 본 개시내용은 암모니아 산화 미생물을 사용하여 질환, 장애, 감염, 및 상태를 억제, 치료 또는 예방하는 다양한 방법을 제공한다. 암모니아 산화 미생물은 예를 들어 낮은 니트라이트 수준과 연관된 다양한 질환, 피부 질환, 및 병원성 박테리아에 의해 유발된 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 투여는 염증의 감소를 제공할 수 있다. 실제로, 국부 또는 전신 항염증 효과가 입증될 수 있다. 일부 비제한적 실시양태에서, 염증은 하향조절될 수 있다. 적어도 일부 실시양태에서, 미생물 성장은 억제될 수 있다. 피부 및 전반적 건강은 개선될 수 있다. 불충분한 순환이 증대될 수 있다. 내피 기능이 촉진될 수 있다. 표적 조직 또는 순환에서 니트라이트 또는 NO의 수준의 변화가 입증될 수 있다. 일부 실시양태에서, 투여, 예를 들어 유효량의 투여는 표적 조직 또는 순환에서 니트라이트 또는 NO의 수준을 조정하거나, 변화시키거나, 또는 변경시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 투여, 예를 들어 유효량의 투여는 표적 조직 또는 순환에서 니트라이트 또는 NO의 증가된 수준을 발생시킬 수 있다.

[0185] 본원에 개시된 조성물의 투여는, 예를 들어 국부로 또는 전신으로의 경점막 전달 및/또는 순환을 제공할 수 있다. 일부 실시양태에서, 투여는 암모니아 산화 미생물, 그의 생성물, 또는 그의 부산물 (예를 들어, 니트레이트, 니트라이트, NO, 또는 CoQ8)이 침착 또는 표적 조직을 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 침투하는 것을 제공할 수 있다. 적어도 일부 실시양태에서, 암모니아 산화 미생물, 그의 생성물, 또는 그의 부산물의 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100%는 본원에 개시된 조성물의 투여 시 침착 또는 표적 조직을 침투하거나 순환에 진입한다.

[0186] 본 개시내용의 제제 및 방법은 대상체와 연관된 환경으로부터 바람직하지 않은 미생물의 양을 감소시키는 것을 제공할 수 있다. 본원에 기재된 암모니아 산화 미생물은 예를 들어 희소한 영양소를 소모함으로써 또는 다른 유기체에 해로운 부산물을 생성함으로써, 예를 들어 바람직하지 않은 유기체의 성장에 도움이 되지 않는 pH 수준으로 변화시킴으로써, 다른 유기체와의 경쟁에서 우위에 있을 수 있다.

[0187] 본 개시내용은 또한 예컨대 손상된 치유 능력을 갖는 환자, 예를 들어 당뇨병 환자에서 만성 상처를 포함한 상처의 치유를 촉진하는 방법을 제공한다. 암모니아 산화 미생물을 포함하는 붕대가 상처에 임의로 적용될 수 있다.

[0188] 많은 현대 변성 질환이 NO 종의 부족에 의해 유발될 수 있고 AOM은 그러한 종을 공급하기 위해 표적 조직에 직접적으로 또는 표적 조직에의 확산을 통해 투여될 수 있는 것으로 인지된다. AOM의 적용은 장기간 지속되는 의학적 상태를 해결할 수 있다. 특정 실시양태에서, AOM은 외부 피부로부터 AOM을 제거하는 특히 음이온성 세제에 의한 현대 목욕 관행을 상쇄하기 위해 대상체에게 적용된다.

[0189] 하나 이상의 실시양태에 따르면, AOM은 암모니아를 항미생물 화합물인 니트라이트로, 및 널리-문서화된 염증 과정의 신호전달 분자인 산화질소로 전환시킨다.

[0190] 본 개시내용은, 특히, 마이크로바이옴 조성을 조정하는 방법, 예를 들어 환경, 예를 들어 표면, 예를 들어 대상체의 표면에서 마이크로바이옴의 비율을 조정하거나 변화시키는 방법을 제공한다. 이는 차례로, 건강-관련 이익을 나타낼 수 있다. 방법은 대상체에게 암모니아 산화 미생물을 포함하는 제제를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 투여, 예를 들어 적용의 양 및 빈도는 병원성 미생물의 비율을 감소시키기에 충분할

수 있다.

[0191] 대상체, 예를 들어 인간 대상체에의 암모니아 산화 미생물의 적용은 마이크로바이옴의 예상외의 변화로 이어질 수 있다. 이는 정상적인 공생 비병원성 종의 비율의 증가 및 잠재적으로 병원성, 병원성, 또는 질환 유발 유기체의 비율의 감소로 이어질 수 있다.

[0192] 비병원성 박테리아의 비율의 증가는 미리 결정된 기간, 예를 들어 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 1주, 2주, 3주 또는 4주 미만 내에, 또는 1-3, 3-5, 5-7, 7-9, 5-10, 10-14, 12-18, 12-21, 21-28, 28-35, 35-42, 42-49, 49-56, 46-63, 63-70, 70-77, 77-84, 84-91일 미만 내에 일어날 수 있다.

[0193] 비병원성 박테리아의 비율의 감소는 미리 결정된 기간, 예를 들어 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 1주, 2주, 3주 또는 4주 미만 내에, 또는 1-3, 3-5, 5-7, 7-9, 5-10, 10-14, 12-18, 12-21, 21-28, 28-35, 35-42, 42-49, 49-56, 46-63, 63-70, 70-77, 77-84, 84-91일 미만 내에 일어날 수 있다.

[0194] 하나 이상의 실시양태에 따르면, 대상체는 치료의 필요에 대해 평가될 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 치료를 필요로 하는 대상체에 기초하여 선택될 수 있다. 본 개시내용은 대상체로부터 샘플을 수득하는 것 및 샘플을 분석하는 것을 추가로 제공할 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 치료 전, 치료 동안, 및/또는 치료 후에 예컨대 미리 결정된 시간 간격으로 평가될 수 있다.

[0195] 하나 이상의 실시양태에 따르면, 투여는 건강-관련 상태의 발생 전, 발생 동안, 또는 그에 후속하여, 또는 경고 징후, 촉발, 또는 그의 증상에 대한 반응으로 수행될 수 있다. 하나 이상의 실시양태에 따르면, 제제의 제2의 양, 예를 들어 제2 용량이 대상체에게 투여될 수 있다.

[0196] 특정 측면에서, 본 개시내용은 암모니아 산화 미생물, 예를 들어 엔. 유트로파 및 제2 치료, 예를 들어 치료제를 포함하는 조합 요법을 제공한다. 예를 들어, 개시내용은 2종 (또는 그 초과)의 요법이 물리적으로 혼합된 물리적 혼합물을 제공한다. 다른 실시양태에서, 2종 (또는 그 초과)의 요법은 개별 제형으로서 조합되어 투여된다. 제2 요법은 관련 질환, 장애, 또는 관련 질환 또는 장애의 증상을 치료하는, 예를 들어 이를 치료하도록 승인된, 또는 이를 치료하는데 통상적으로 사용되는, 예를 들어 제약 작용제, 수술, 진단, 또는 임의의 다른 의학적 접근법일 수 있다. 제2 치료는 투여 전 또는 후에 투여될 수 있다. 유효량은 제2 치료와 공동으로 투여될 수 있다. 제2 치료는 동일하거나 상이한 전달 방식을 통해 투여될 수 있다. 대상체는 제제의 투여 시 치유적 수준의 제2 치료를 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, 제2 치료는 항염증 효과를 제공할 수 있거나 또는 표적 부위에서 염증을 감소시키기 위해 투여될 수 있다. 적어도 일부 실시양태에서, 제제는 암모니아 산화 미생물의 생성물 또는 부산물, 예를 들어, 니트라이트, 니트레이트, 산화질소, CoQ8과 공동으로 또는 그와 함께 투여될 수 있다. 적어도 일부 실시양태에서, 제제는 암모니아 산화 미생물의 성장 또는 대사를 촉진하거나, 암모니아 산화 미생물의 생성물 또는 부산물의 생산을 촉진하거나, 우레아제 활성을 촉진하거나, 또는 암모니아 산화 미생물과 상승작용적 효과를 갖는, 예를 들어, 암모니아, 암모늄 염, 우레아, 및 우레아제를 갖는 조성물과 공동으로 또는 그와 함께 투여될 수 있다.

[0197] 제제는 마이크로바이옴 세정 제제, 예를 들어 국부 또는 전신 항생제와 함께 투여될 수 있다. 제제는 세정 제제 또는 장 세정제의 투여 후에 투여될 수 있다. 제제는 외과적 절차, 진단 절차, 또는 자연적 사건, 예를 들어 출산 전 또는 후에 투여될 수 있다. 제제는 이식가능한 또는 침습 장치의 침착 전, 침착 동안, 또는 침착 후에 투여될 수 있다.

[0198] 하나 이상의 실시양태에 따르면, 제제는 진통제 또는 예방제로서 투여될 수 있다. 제제는 자기-투여될 수 있다. 제제의 투여는 장치-보조될 수 있다.

[0199] 일부 실시양태에서, 암모니아 산화 미생물, 예를 들어 암모니아 산화 미생물 제제는 적용당, 1일에, 1주에, 또는 1개월에 약 10^3 - 10^4 CFU, 10^4 - 10^5 CFU, 10^5 - 10^6 CFU, 10^6 - 10^7 CFU, 10^7 - 10^8 CFU, 10^8 - 10^9 CFU, 10^9 - 10^{10} CFU, 10^{10} - 10^{11} CFU, 10^{11}-10^{12} CFU, 10^{12}-10^{13} CFU, 또는 10^{13}-10^{14} CFU 또는 약 10^3 - 10^4 CFU, 10^4 - 10^5 CFU, 10^5 - 10^6 CFU, 10^6 - 10^7 CFU, 10^7 - 10^8 CFU, 10^8 - 10^9 CFU, 10^9 - 10^{10} CFU, 10^{10} - 10^{11} CFU, 10^{11}-10^{12} CFU, 10^{12}-10^{13} CFU, 또는 10^{13}-10^{14} CFU 초과의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 암모니아 산화 미생물은 적용당 또는 1일에 약 10^9-10^{10} CFU, 예를 들어, 약 1 x 10^9 - 5 x 10^9, 1 x 10^9 - 3 x 10^9, 또는 1 x 10^9 - 10 x 10^9 CFU의 용량으로 투여된다.

[0200] 일부 실시양태에서, 암모니아 산화 미생물은 용량당 약 1-2, 2-5, 5-10, 10-15, 12-18, 15-20, 20-25, 또는 25-50 ml의 부피로 투여된다. 일부 실시양태에서, 용액은 약 10^8-10^9, 10^9-10^{10}, 또는 10^{10}-10^{11} CFU/ml의 농도이다. 일부 실시양태에서, 암모니아 산화 미생물은 1일에 2회의 15 ml 용량으로 투여되고, 여기서 각각의 용량은 10^9 CFU/ml의 농도이다.

[0201] 일부 실시양태에서, 암모니아 산화 미생물은 1일에 1회, 2회, 3회, 또는 4회 투여된다. 일부 실시양태에서, 암모니아 산화 미생물은 1주에 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 또는 6회 투여된다. 일부 실시양태에서, 암모니아 산화 미생물은 목욕 직후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 암모니아 산화 미생물은 잠들기 직전에 투여된다.

[0202] 일부 실시양태에서, 암모니아 산화 미생물은 약 1-3, 3-5, 5-7, 7-9, 5-10, 10-14, 12-18, 12-21, 21-28, 28-35, 35-42, 42-49, 49-56, 46-63, 63-70, 70-77, 77-84, 84-91일 동안, 예를 들어 약 1개월 동안, 약 2개월 동안, 약 3개월 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 암모니아 산화 미생물은 규정되지 않은 기간 동안, 예를 들어 1년 초과, 5년 초과, 10년 초과, 15년 초과, 30년 초과, 50년 초과, 75년 초과 동안 투여된다.

[0203] 암모니아 산화 미생물의 비강내 시스템으로의 투여

[0204] 본원에 기재된 제형 (예를 들어, 제제 또는 조성물)은 비강내 전달, 예를 들어 국소 투여, 흡입, 및 후각 전달을 통하는 것에 적합한 것을 포함할 수 있다. 암모니아 산화 미생물 제제는 화장 또는 치료 목적으로 비강에 투여될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 화장 또는 치료 용도를 위해 제형화된 것을 포함한다.

[0205] 비도에서 생존할 수 있는 한 임의의 암모니아 산화 미생물 (AOM)이 사용될 수 있다. 일반적으로, 비도는 온도가 약 38℃일 수 있고, 비즙의 삼투 강도를 갖는 유체를 함유할 수 있다.

[0206] 본원에 개시된 조성물은 비도, 인후, 또는 폐에 비-자극성인 유체, 예를 들어 본원에서 이전에 개시된 바와 같은 염수, 공기, 완충 염수, 또는 AOM 저장 완충제 중에 현탁되거나 분산된 AOM을 포함할 수 있다. 공기 중에 분산된, 동결건조된 AOM이 또한 사용될 수 있다. 등장성 염수 (예를 들어, 증류수 중 약 0.9% NaCl), 희석된 해수, 및 비희석된 해수는 통상적인 비강 자극제이고, 본원에 개시된 조성물을 위한 비히클로서 사용될 수 있다.

[0207] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물은 적은 니트라이트 담체 유체를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 니트라이트는 보존제, 완충제로서, 또는 비즙의 정상 니트라이트 수준을 보충하기 위해 첨가될 수 있다. 비강 상피가 nNOS로부터 NO를 생성하는 경우에, NO의 상당한 부분은 비강 점액 층에 니트라이트로서 포획될 수 있다. AOM은 니트라이트뿐만 아니라 NO도 생성할 수 있고, 이에 따라 니트라이트는 AOM의 살아있는 배양물에 암모니아 공급원을 첨가하는 것에 의해 조성물에서 자기-생성될 수 있다.

[0208] 비강내 제형 (예를 들어, 제제 또는 조성물)은 편리하게는 단위 투여 형태로 제공될 수 있고, 제약 또는 화장 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 전형적으로, 방법은 활성 성분 (예를 들어, 암모니아 산화 미생물)을 1종 이상의 보조 성분을 구성하는 제약 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제약 또는 화장품 제형은 활성 성분이 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 다와 균일하고 친밀하게 회합되도록 한 다음, 필요에 따라, 생성물을 목적하는 제형으로 성형하여 제조된다.

[0209] 비강내 제형은 이산 단위로서 제공될 수 있고, 각각은 미리 결정된 양의 활성 성분을 수성 또는 비-수성 액체 중 용액 또는 현탁액으로서, 파우더 또는 과립으로서, 또는 수중유 또는 유중수 액체 에멀젼으로서 함유한다. 다양한 제약상 허용되는 담체 및 그의 제형은 표준 제형 학술지, 예를 들어 [Remington's Pharmaceutical Sciences by E.W. Martin]에 기재되어 있다. 또한, 문헌 [Wang, Y.J. and Hanson, M.A., Journal of Parenteral Science and Technology, Technical Report No. 10, Supp. 42:2 S, 1988; Aulton, M. and Taylor, K., Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines, 5th Edition, 2017; Antoine, A., Gupta M.R., and Stagner, W.C., Integrated Pharmaceutics: Applied Preformulation, Product Design, and Regulatory Science, 2013; and Williams, R., Taft, D., 및 McConville, J., Advanced Drug Formulation Design to Optimize Therapeutic Outcomes, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, vol. 172, 2007]을 참조한다.

[0210] 본원에 개시된 조성물은 비강내 투여 제형으로 제조될 수 있다. 암모니아 산화 미생물은 화장 또는 치료 목적으로 비강내로 투여될 수 있다. 비강내 제형은 일반적으로 비강의 다양한 상피 및 점막을 통한 흡수가 의도된다. 예를 들어, 조성물은 정제, 캡슐, 용액, 현탁액, 에멀젼 또는 좌제로서 제조될 수 있다. 각각의 투여 형

태는 하기에서 보다 상세하게 기재되는 바와 같은, 1종 이상의 담체 또는 부형제를 포함하도록 제형화될 수 있다. 일반적으로, 액체 분산액 형태, 예를 들어 비강내 분산액 형태는 비히클 중 활성제의 용액, 현탁액 또는 에멀젼을 포함할 수 있다.

[0211] 비강내 투여를 위해 제조된 조성물은 용액, 현탁액, 에멀젼, 연고, 부우지, 파우더, 겔, 히드로겔, 또는 액체로서 제형화될 수 있다. 전형적으로, 비강내 액체 또는 용액은 활성제의 수용액, 예를 들어 수성 분산액일 수 있다. 비강내 제형은 드롭, 스프레이, 에어로졸, 또는 미스트일 수 있다. 비강내 연고는 활성제의, 예를 들어, 미네랄 오일-백색 석유 베이스 중의 무수 분산액을 포함할 수 있다. 비강내 겔은 중합체, 예를 들어, 폴록사머, 크산탄 검, 겔란 검, 로커스트 빈 검, 및 카라기난을 포함할 수 있다. 비강 연고 및 겔은 예를 들어 수용액보다 더 긴 체류 시간을 제공할 수 있다. 더 긴 체류 시간은 생체접착에 의해 제공될 수 있고, 추가로, 투여 간격의 감소를 가능하게 할 수 있다. 비강내 에멀젼은 마이크로구체, 마이크로캡슐, 나노입자, 나노캡슐, 미셀, 리포솜, 니오솜, 덴드리머 또는 시클로덱스트린 복합체를 포함할 수 있다. 비강내 파우더는 예를 들어 투여되었을 때 비강 내에 잔류하는, 예를 들어 약 5 μm 내지 약 20 μm의 직경을 갖는 고체 입자일 수 있다. 비강내 부우지는, 예를 들어 겔 또는 젤라토-글리세린 베이스를 갖는 좌제로서 제형화될 수 있다. 임의의 상기 언급된 제형은 투여가 용이하도록 냉동-건조 또는 동결건조될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 표적 조직, 예를 들어 표적 비강 조직에 직접적으로 전달될 수 있다. 적어도 일부 실시양태에서, 표적 비강 조직은 대상체의 비강의 유입구에 근접할 수 있다.

[0212] 본원에 개시된 암모니아 산화 조성물은, 예를 들어 비강의 적어도 일부에서 점액 두께를 증가시키기 위해, 대상체의 비강의 표적 조직을 콜로니화하기 위해, 대상체에서 허혈성 사전조건화 촉발-방지를 유도하기 위해, 신경원성 염증 또는 신경원성 염증의 증상을 치료하기 위해, 신경계 장애 또는 신경계 장애의 증상을 치료하기 위해, 비강 또는 부비동 장애 또는 비강 또는 부비동 장애의 증상을 치료하기 위해, 충혈제거를 위해, 부비동 압력을 감소시키기 위해, 또는 대상체에서 염증 반응을 변화시키거나 조정하기 위해, AOM의 유효량을 포함할 수 있다. 조성물은 대상체의 비강에 투여될 수 있다. 조성물은 비강 세정제 또는 항생제 처리 후에 투여될 수 있다. 제제가 투여될 때, 비강은 예를 들어 세정제 또는 충혈제거제 처리에 의해 실질적으로 깨끗하게 될 수 있다. 일부 실시양태에서, 암모니아 산화 미생물 조성물의 투여 후 물 또는 완충제가 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 물 또는 완충제를 대상체에게 투여하거나 또는 대상체의 비강을 세정하기 전에 수시간 대기한다. 적어도 일부 실시양태에서, AOM은 대상체를 위해 스트레스 상태 동안은 투여되지 않는다.

[0213] 이러한 조성물은 국소 적용, 흡입, 후각 전달 투여, 또는 장치-보조 적용을 위해 제형화될 수 있다. 국소 적용 제형은, 예를 들어, 부우지, 파우더, 겔, 드롭, 스프레이, 에어로졸, 및 미스트를 포함할 수 있다. 흡입 제형은, 예를 들어, 파우더, 미세 스프레이, 에어로졸, 또는 미스트를 포함할 수 있다. 드롭주입 제형은, 예를 들어, 드롭, 세척제, 겔 또는 히드로겔을 포함할 수 있다. 후각 전달 제형은 특히, 비강의 후각 영역과 접촉하여 후각 경로를 통해 및 결과적으로는 혈액 뇌 장벽 (BBB)을 통해 중추 신경계 (CNS) 내로 활성 성분을 확산시키기 위해 제형화될 수 있다. 적용 또는 투여는 장치의 보조 하에 또는 보조 없이 제형을 비강 내로 삽입함으로써 달성될 수 있다. 장치-보조 적용은, 예를 들어, 어플리케이터 또는 삽입가능한 어플리케이터, 카테터, 흡입기, 네뷸라이저를 통한 전달, 또는 내시경 또는 초음파 연계 전달을 포함할 수 있다. 적합한 어플리케이터는 액체 제제구, 압착 병, 계량-용량 스프레이, 스프레이 펌프, 네티 팟, 및 무공기 스프레이 펌프 및 고체 제제 계량-용량 어플리케이터, 예를 들어 파우더 전달용, 및 삽입가능한 어플리케이터를 포함한다.

[0214] 본원에 개시된 제형의 경우 작용 개시 시간은 제형에 따라 다를 수 있고, 수초 내지 수분 내지 수시간의 범위일 수 있다. 좌제, 용액, 및 현탁액은 수분 또는 수시간 내에 작용을 제공할 수 있다. 파우더, 과립, 정제, 및 캡슐은 수분 내지 수시간 내에 작용을 제공할 수 있다. 변형 방출 제형은 수분 내지 수시간 내에 작용을 제공할 수 있다. 본원에 개시된 제형의 경우 방출 시간은 제형에 따라 다를 수 있고, 수분 내지 수시간 내지 수일의 범위일 수 있다. 예를 들어, 투여 형태는 수분 내의 신속-방출 또는 수시간 내의 연장 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 특정 투여 형태는 수일 또는 수개월 내의 연장 방출을 제공할 수 있다.

[0215] 비강내 투여는 본원에 개시된 AOM 조성물에 대해 특정 이익을 제공할 수 있다. 구체적으로, 비강내 투여는 통증이 없고, 투여가 용이하고 (예를 들어, 자기-투여할 수 있음), 침습적 절차를 필요로 하지 않고, (예를 들어, 위장계를 통한) 1차 통과 대사를 회피하고, 제제의 멸균화를 필요로 하지 않고, 후각 경로를 통해 CNS로의 직접 전달을 가능하게 한다. 비강의 풍부한 혈관계는 전신 효과를 위한 혈류로의 직접 경로를 제공할 수 있다. 그러나, 활성제는 비강 혈관계에 도달하기 위해 점막을 가로지르도록 제형화되어야 한다. 또한, 비강에서의 신속한 점액섬모 통과 속도는 비강내 약물 흡수에 대한 주요 장벽일 수 있다. 일부 실시양태에서, 제제는 대상체의 비강의 점막과 상용성이도록 제형화된다. 제제는 예를 들어, 국부 또는 전신 경점막 전달을 위해 제형화될 수

있다.

[0216] 본원에 개시된 암모니아 산화 미생물 조성물은 비점막 층을 가로질러 물질의 흡수를 증가시키기 위해, 흡수 증진제, 예를 들어, 담즙 염 또는 푸시데이트 유도체를 포함할 수 있다. 적합한 담즙 염은 콜레이트, 타우로콜산나트륨, 글리코콜산나트륨, 및 데옥시콜산나트륨을 포함한다. 담즙 염은 막의 투과성을 증가시키거나, 단백질 분해 효소를 억제하거나, 막에서 수성 기공 경로를 형성하거나, 또는 그의 계면활성제 특성의 결과로서 수용액 중 약물을 가용화함으로써 흡수를 촉진할 수 있다. 푸시데이트 유도체는 활성제의 흡수를 증진시키기 위해 유사한 메카니즘을 사용할 수 있다. 적합한 푸시데이트 유도체는 소듐 푸시데이트, 소듐 디히드로타우로푸시데이트, 및 푸시드산의 나트륨 염을 포함한다.

[0217] 본원에 개시된 조성물은 추가로 생체접착제, 예를 들어, 키토산 중합체를 포함할 수 있다. 생체접착제는 점막층의 투과성을 증가시킴으로써 흡수를 증진시킬 수 있다. 활성 성분과의 포접 복합체를 형성하기 위해 시클로덱스트린이 추가로 본원에 개시된 조성물에 포함될 수 있다. 포접 복합체는 약물의 흡수를 개선시키기 위해 제형화될 수 있다. 적합한 시클로덱스트린 흡수 촉진제는 디메틸-β-시클로덱스트린 인지질 (DMβC), 예를 들어, 포스포티딜콜린, 예를 들어, 리소포스파티딜콜린 및 디데카노일-L-포스파티딜콜린을, 임의로, 분해성 전분 마이크로구체와 조합하여 포함한다. 비점막 부착 및 침투 증진제로서의 역할을 하도록 본원에 개시된 제제에 포함될 수 있는 다른 화합물은 멘톨, 글리시리진산암모늄 및 글리시레틴산, 아미노화 젤라틴, 효소 억제제 (예를 들어, 아미노보론산 유도체, 아마스타틴), 마이크로입자 수지, 알킬 말토시드, 및 알킬 수크로스 에스테르 (예를 들어, 글리코푸롤, 폴리아크릴산 겔, 알긴산, 미세결정질 셀룰로스)를 포함한다.

[0218] 부우지는 비강 내로의 도입을 위해 의도되는 고체 투여 형태일 수 있다. 부우지는, 일단 비강 내로 도입되면, 용융되어 활성제를 방출할 수 있다. 활성제의 전달률은 제약상 허용되는 담체 또는 기재의 선택에 의해 영향을 받을 수 있다. 적합한 기재는 지방 기재 및 물 기재를 포함한다. 적합한 지방 기재 제형은 테오브로마 오일 (코코아 버터), 경랍 (밀랍), 합성 트리글리세리드 또는 수소화 식물성 오일로부터의 트리글리세리드, 팜, 팜핵, 또는 코코넛 오일을 포함할 수 있다. 적합한 물 기재 제형은 글리세린화 젤라틴 또는 폴리에틸렌 글리콜 중합체를 포함할 수 있다. 부우지는 다양한 형상으로 제조될 수 있고, 예를 들어 원뿔 형상화될 수 있다. 부우지는 충전제, 결합제, 벌킹제, 희석제, 붕해제, 윤활제, 부착방지제 및 점착방지제, 활택제 및 유동제, 습윤제, 가용화제, 약물-방출 변형제, 안정화제, 및 착색제 중 1종 이상을 포함하도록 제형화될 수 있다.

[0219] 연고, 발포체, 및 겔은 일반적으로 수용액보다 더 점성이고 비강 내에서 보다 긴 체류 시간을 제공하도록 제형화될 수 있다. 이러한 점성 액체 제형은 겔 또는 겔화제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 겔화제는 열가역성 겔일 수 있다. 열가역성 겔은 보다 저온 또는 실온에서 액체일 수 있고, 비강 내로 삽입되면 겔로 변할 수 있다. 겔 또는 겔화제는 보다 용이한 투여 및 투여 형태의 위치설정을 가능하게 할 수 있다. 예를 들어, 겔 또는 겔화제는 투여 형태가 체강에서 누출되는 것을 방지할 수 있다. 열가역성 중합체는 폴록사머를 포함한다. 점막 접착제 중합체는 알긴산나트륨을 포함한다. 겔 또는 겔화제는 추가로 용해도 증진제, 예를 들어, 히드록시프로필-베타시클로덱스트린을 포함할 수 있다. 겔 제형은 한천, 실리카, 폴리아크릴산 (예를 들어 카르보폴(Carbopol)®), 카르복시메틸 셀룰로스, 전분, 구아 검, 알기네이트 또는 키토산을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0220] 본원에 개시된 조성물을 함유하는 용액은, 예를 들어, 드롭, 스프레이, 에어로졸, 미스트, 또는 세척제로서 제형화될 수 있다. 일반적으로, 이들 용액은 활성제를 포함하는 수용액일 수 있다. 용액은 투여되어 심부 비강 조직, 예를 들어 후각 영역, 또는 표재성 비강 조직, 예를 들어, 중격 벽에 도달할 수 있다. 용액은 어플리케이터, 예를 들어, 압착 병, 계량-용량 스프레이, 스프레이 펌프, 무공기 스프레이 펌프, 네티 팟, 및 구에 의해 투여될 수 있다. 비강 세척 동안 사용되는 특정 방부제는 비강 내 미생물의 자연적인 균형을 방해하여, 감염을 유발할 수 있다. 이러한 세척제는 미생물의 균형을 복원시키기 위해 본원에 개시된 암모니아 산화 미생물 조성물과 조합되어 투여될 수 있다. 또한, 본원에 개시된 암모니아 산화 미생물 조성물은, 예를 들어 1종 이상의 추가의 치료와 조합되어, 1차 또는 2차 요법으로서 용액으로 투여될 수 있다.

[0221] 비강내 파우더는 고체 입자일 수 있다. 파우더 입자는 약 5 μm 미만, 약 10 μm 미만, 약 15 μm 미만, 약 20 μm 미만, 약 25 μm 미만, 약 30 μm 미만, 약 50 μm 미만, 또는 약 100 μm 미만의 직경을 가질 수 있다. 파우더 입자는 약 1 μm 내지 약 50 μm, 약 1 μm 내지 약 30 μm, 또는 약 5 μm 내지 약 20 μm의 직경을 가질 수 있다. 고체 파우더 입자는 투여 시 비강 내에 잔류하거나 또는 호흡기계 내로 흡입되도록 제형화될 수 있다. 고체 입자는, 예를 들어 AOM을 포함하는 조성물을 냉동-건조하거나 또는 동결건조하는 것에 의해 제조될 수 있다.

[0222] 예시적인 조성물은 1종 이상의 부형제, 예를 들어, 흡수 및 침투 증진제, 진통제, 국부 진통제, 항진균제, 항염증제, 스테로이드 및 코르티코스테로이드, 열가역성 겔, 보존제, 항산화제, 완충제, 킬레이트화제, 이온 교환 작용제, 가용화제, 현탁화제, 증점제, 계면활성제, 습윤제, 장성-조정제, 및 적절한 약물 전달을 위한 비히클을 포함할 수 있다. 흡수 및 침투 증진제는 수많은 상이한 메카니즘에 의해 활성제가 흡수되는 능력을 개선시킬 수 있다. 진통제 및 국부 진통제는 통증을 완화시키고/거나 대상체 불편을 감소시키는데 사용될 수 있다. 스테로이드 및 코르티코스테로이드는 염증을 감소시키는 것을 도울 수 있다. 열가역성 겔은 활성제의 위치설정 및 보유 시간을 개선시킬 수 있다. 항산화제는 활성제의 산화성 분해를 감소시킬 수 있다. 완충제는 조성물의 목적하는 pH를 유지시킬 수 있고/거나 조성물의 용해도 또는 안정성을 증진시킬 수 있다. 킬레이트화제는 조성물의 산화 반응을 촉매하는 복합 미량 금속을 포함할 수 있다. 이온 교환 작용제는 이온 교환 메카니즘에 의해 활성제의 방출을 제어할 수 있다. 가용화제는 활성제 또는 또 다른 부형제의 용해도를 증가시킬 수 있다. 현탁화제 및 증점제는 조성물의 점도 또는 밀도를 증가시켜 위장계, 예를 들어 경구 또는 직장강에서의 활성제의 보유 시간 및 체류 시간을 증가시킬 수 있다. 양이온성, 음이온성을 포함한 계면활성제, 및 비-이온성 계면활성제, 및 습윤제는 불용성 소수성 활성제 또는 다른 부형제를 습윤시키는 작용을 할 수 있다. 장성-조정제는 비뇨생식 유체와 등장성인 용액을 제공할 수 있다. 비히클, 예를 들어 물 또는 지방 기재는 적절한 활성제 전달을 위해 벌크를 제공할 수 있다.

[0223] 포함될 수 있는 부형제는, 예를 들어 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민 또는 혈장 제제이다. 원하는 경우에, 제약 조성물은 또한 미량의 비-독성 보조 물질, 예컨대 습윤제 또는 유화제, 보존제, 및 pH 완충제 등, 예를 들어 아세트산나트륨 또는 소르비탄 모노라우레이트를 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 부형제, 예를 들어, 제약상 허용되는 부형제 또는 화장품용으로 허용되는 부형제는 부착방지제, 결합제, 코팅제, 붕해제, 충전제, 향미제, 착색제, 윤활제, 활택제, 흡착제, 보존제, 또는 감미제를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제제는 부형제를 실질적으로 함유하지 않을 수 있다. 일부 실시양태에서, 제제는 개시내용에 열거된 화합물 또는 물질 중 1종 이상을 실질적으로 함유하지 않을 수 있다.

[0224] 암모니아 산화 미생물 조성물은, 예를 들어 즉시 방출 또는 연장 방출에 적합한 형태로 투여될 수 있다. 즉시 방출을 위한 국소 제형은, 예를 들어 용액, 현탁액, 에멀젼, 발포체, 겔 및 연고를 포함할 수 있다. 국소 제형은 체액 또는 섬모 세포에 의한 클리어런스로부터의 합병증을 피하기 위해 즉시 방출용으로 제형화될 수 있다. 비강내 전달 제형은 비강 내 체액과 접촉 시 상 변화를 거쳐 활성제를 방출하도록 제형화될 수 있다. 예를 들어, 부우지 및 용액은 투여 형태 배출 및 비강 점막에의 낮은 부착에 의해 유발되는 도전과제를 피하기 위해 즉시 방출용으로 제형화될 수 있다. 비점막은 경점막 전달을 위해 제형화된 조성물의 신속한 활성제 흡수를 가능하게 하는 한편, 풍부한 국재화된 혈관계는 체순환으로 용이하게 업데이트될 수 있다.

[0225] 제어 방출 비강 제형은 액체 분산 또는 고체 분산 형태로서 제조될 수 있다. 지속-방출 시스템의 적합한 예는 적합한 겔화 또는 중합체 물질 (중합체 기반 코어 또는 코팅 막), 예를 들어 성형품 형태의 반투과성 중합체 매트릭스, 예를 들어, 중합체 겔 또는 마이크로캡슐, 예를 들어 허용되는 오일 중 에멀젼으로서의 적합한 소수성 물질, 또는 이온 교환 수지를 포함한다. 제약 조성물은 생분해성 중합체, 폴리사카라이드 젤리화 및/또는 생체접착성 중합체, 또는 친양쪽성 중합체 중 1종 이상을 포함하는 입자 형태로 존재할 수 있다. 이들 조성물은 활성 물질의 제어 방출을 가능하게 하는 특정 생체적합성 특색을 나타낸다.

[0226] 제어 방출 비강 제형은 1종 이상의 점막접착 작용제, 예를 들어, 점막접착 겔 또는 건조 점막접착제와 함께 제형화될 수 있다. 점막접착 작용제는 비강 조직, 예를 들어 비강 점막에의 부착을 보조할 수 있다. 점막접착 작용제는 비강 내 투여 형태 위치설정을 증진시킬 수 있거나, 또는 고체 투여 형태의 일부가 용해되거나 붕해될 때 잔류할 수 있다. 예를 들어, 고체 투여 형태는 체액과 접촉 시 신속하게 용해되어, 비점막에 부착되고 제거할 필요 없이 점차적으로 세척되는 점막접착 점성 용액으로 변하도록 제형화될 수 있다. 점막접착 작용제는 비점막에 부착되어, 약물이 장기간에 걸쳐 비강 혈관계로 직접적으로 느리게 방출되는 것을 허용할 수 있다.

[0227] 일부 비제한적 실시양태에서, 제제는 하기 중 1종 이상일 수 있다: 실질적으로 무취일 수 있고, 무색일 수 있고, 실질적 부작용과 연관되지 않을 수 있고, 비-독성일 수 있고, 잘 허용될 수 있고, 환경으로 방출될 경우 유해 효과를 갖지 않을 수 있고, 항생제 내성을 촉진할 위험이 없고, 정상 및 질환 상태 하에 다양한 인간 장 마이크로바이옴과 긍정적으로 상호작용할 수 있도록 하는 생리학을 가질 수 있다.

[0228] 암모니아 산화 미생물 조성물은, 예를 들어, 국부 치료 또는 전신 치료를 제공하는데 적합한 형태로 투여될 수 있다. 국부 효과는 예를 들어 비강내 시스템의 조직을 통한 신속한 흡수에 의해 달성될 수 있고, 전신 효과는 예를 들어 비강 조직의 다양한 상피 및 점막을 통한 약물 흡수에 의해 달성될 수 있다. 본원에 개시된 조성물

은 국부 염증성 질환, 국부 또는 전신 염증성 질환의 증상, 또는 국부 또는 전신 염증성 질환에 의해 유발된 부작용을 치료하기 위해 투여될 수 있다. 조성물은 1차 염증성 질환 또는 증상, 또는 2차 염증성 질환 또는 증상을 치료할 수 있다. 염증성 상태는 의학 사건, 예를 들어, 손상, 암 또는 감염과 연관될 수 있다. 일부 실시양태에서, 염증성 질환은 손상, 예를 들어, 척수 손상, 두부 외상 또는 뇌 손상에 후속할 수 있다. 염증성 상태는 비강 또는 부비동 상태 또는 장애 또는 비강 또는 부비동 상태 또는 장애의 증상 또는 부작용과 연관될 수 있다. 본원에 개시된 조성물에 의해 치료될 수 있는 국부 비강 또는 부비동 상태 또는 장애의 적합한 예는 알레르기성 비염일 수 있다. 비강 또는 부비동 상태 또는 장애는 알레르겐, 박테리아 감염, 또는 바이러스 감염, 예를 들어, 코로나바이러스, 리노바이러스, 수막염 또는 인플루엔자와 연관될 수 있다. 비강 또는 부비동 상태 또는 장애는 울혈 또는 부비동 압력을 특징으로 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 비강 또는 부비동 상태 또는 장애는 울혈, 부비동 압력, 재채기, 부비동염, 천식 또는 불편을 특징으로 하거나 또는 이를 동반한다.

[0229] 본원에 개시된 조성물은 신경계 장애, 신경계 장애의 증상 또는 부작용을 치료하기 위해 투여될 수 있다. 신경계 장애는 신경원성 염증과 연관될 수 있다. 신경원성 염증은 두통, 신경병증 (예를 들어, 당뇨병성 신경병증, 말초 신경병증, 루이 소체 신경병증), 간질, 전신 경화증, 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증, 알츠하이머병, 파킨슨병, 백질 과다집중, 당뇨병성 망막병증, 불안, 외상후 스트레스 장애, 만성 피로 증후군, 섬유근육통, 우울증, 불면증, 관절염, 류마티스 관절염, 알레르기성 비염, 확장성 심근병증, 아테롬성동맥경화증, 심장보호, 심부전, 고혈압 (예를 들어, 폐고혈압, 임신성 고혈압, 문맥 고혈압), 자간증, 전자간증, 모세관 희박화, 말초 혈관병증, 임신성 당뇨병, 제2형 당뇨병, 비만, 대사 증후군, 신부전, 간부전, 췌장염, 또는 간염과 연관될 수 있거나, 또는 이를 동반할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물은 퇴행성 신경계 장애, 유전적 신경계 장애, 심리적 신경계 장애, 또는 그의 증상 또는 부작용을 치료하기 위해 투여된다. 본원에 개시된 조성물은 두통 또는 고혈압을 치료하기 위해 투여될 수 있다.

[0230] 대상체의 비강내 또는 신경계 상태는, 예컨대 비강 또는 CNS와 같은 내부의 미생물의 비율을 변화시키는 것에 의해 영향을 받을 수 있고, 예를 들어 비강내 시스템 또는 CNS 마이크로바이옴 조성이 변화되거나, 변경되거나, 또는 조정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 마이크로바이옴의 전신 조성은, 예를 들어 위장계, 내분비계, 다른 시스템, 또는 전신에서 미생물의 비율을 변화시키는 것에 의해 변화되거나, 변경되거나, 또는 조정될 수 있다.

[0231] 일부 실시양태에서, 암모니아 산화 미생물 조성물은 특정 감염 및 염증성 장애, 예를 들어 박테리아 감염, 진균 감염, 바이러스 감염, 가려움증, 국부 염증, 및 상처 치유를 치료하는데 적합한 형태로 투여될 수 있다. 예를 들어, 암모니아 산화 미생물 조성물은 외과적 또는 진단 절차, 치과 치료, 카테터-기반 전달 (예를 들어, 안, 밖, 또는 신체 내 2개의 위치 사이에서의 물질 전달)과 연관된 염증, 또는 일반적으로 비강내 시스템 내로 도입된 임의의 이물과 관련된 염증을 치료하기 위해 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물의 투여는 의학적 또는 외과적 절차, 예를 들어, 카테터삽입, 내시경검사, 삽관, (예를 들어, 코위 삽관), 비강 캐뉼라의 배치, 또는 치과 절차에 선행하거나 또는 그에 후속할 수 있다. 본원에 개시된 조성물은 전신 상태 또는 장애의 국재화된 증상 또는 부작용을 치료하기 위해 투여될 수 있다. 예를 들어, 암모니아 산화 미생물 조성물은 전신 또는 원격 상태 또는 장애와 연관된 울혈, 부비동 압력, 재채기, 불편, 부비동염, 천식 또는 두통을 치료하기 위해 투여될 수 있다.

[0232] 본원에 개시된 조성물에 의해 치료될 수 있는 전신 상태의 예는 두통, 심혈관 질환, 결합 조직 장애, 염증, 면역 반응 및 자가면역 장애, 간 질환, 감염, 신경계 질환, 정신 장애, 산화질소 장애, 우레아 사이클 장애, 울혈, 혈관확장 장애, 피부 질환, 상처 치유, 장 장애, 곤충 교상에 대한 반응, 안과 장애, 및 특정 바이러스, 박테리아 및 진균 감염을 포함한다. 예를 들어, 본원에 개시된 조성물에 의해 치료될 수 있는 전신 상태는 심혈관 질환 예컨대 심장보호, 심부전, 고혈압, 폐동맥 고혈압; 면역 반응 및 자가면역 장애 예컨대 탈모증 및 백반증; 간 질환 예컨대 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비-알콜성 지방간염 (NASH); 신경계 질환 및 심리 장애 예컨대 우울증, 불면증, 및 당뇨병성 신경병증; 산화질소 장애 예컨대 발기 기능장애; 예를 들어, 와창 및 가정 간호, 화상, 당뇨병성 궤양 예를 들어 족부 궤양, 정맥 하지 궤양, 바이오필름 및 구강염으로부터의 상처 치유; 피부 질환 및 장애 예컨대 다한증, 소양증, 티눈, 및 티눈의 하위유형; 안과 장애 예컨대 안검염, 안구 건조, 황반 변성, 및 녹내장; 장 장애 예컨대 글루텐 감수성, 과민성/염증성 장 질환, 크론병, 결장염 및 괴사성 소장결장염; 및 혈관확장 장애 예컨대 레이노병, 체온조절, 및 편두통을 포함한다. 인간 유두종바이러스 (HPV)에 의해 유발된 감염, 효모 감염, 전풍, 조갑 백선, 족부 백선/진균, 고부 백선, 완선, 조갑진균증, 비듬, 무좀, 부비동염, 중이염, 메티실린-저항성 스타필로코쿠스 아우레우스(Staphylococcus aureus) (MRSA), 스타필로코쿠스 및 박테리아성 질증을 포함한 특정 바이러스, 박테리아 및 진균 감염은 본원에 개시된 제형에 의해 치료될 수 있다. 본원에 개시된 조성물에 의해 치료될 수 있는 추가의 전신 상태는 전신 염증, 예컨대 습진, 예를 들

어 성인 및 소아 습진, 심마진, 특발성 두드러기, 편평 태선, 곤충 교상에 대한 알레르기 반응을 포함한 곤충 교상, 예를 들어 모기 및 데모덱스 폴리쿠로룸(demodex folliculorum) 응애, 덩굴 옻나무에 대한 반응, 가려움, 모공 각화증, 후두염, 천포창, 건선, 장미증, 모낭염 및 모낭염의 하위유형, 화농성 한선염, 입주위 피부염, 루푸스 발진, 지루성 피부염, 예를 들어 성인 및 영아 지루성 피부염, 여드름, 예를 들어 청소년 여드름, 성인 여드름, 및 낭포성 여드름, 기저귀 발진, 직업성 손 피부염, 일광화상, 및 피부근염을 포함한다. 추가적으로, 본원에 개시된 조성물은 접촉성 피부염, 기저귀 냄새, 예를 들어 성인 및 소아, 체취, 여성 냄새, 박편화, 네일 경도, 체취, 지성 피부, 면도 화상, 피부 외관, 얼룩덜룩한 피부, 피부 수화, 및 일광 반점을 포함하나 이에 제한되지는 않는 특정 화장품 적응증을 치료하기 위해 전달되거나 적용될 수 있다. 본원에 개시된 조성물은 벌레 기피제 또는 항미생물제로서 적용될 수 있다.

[0233] 본원에 개시된 조성물은 추가로 조합 요법으로서 제형화될 수 있다. 예를 들어, 부우지는 조합 요법을 위해 제형화된 별개의 섹션을 포함할 수 있다. 초기 및 후속 치유적 치료는 단일 투여 형태로 제공될 수 있거나, 개별 투여 형태로 제조될 수 있거나, 공동으로 투여될 수 있거나, 또는 개별적으로 투여될 수 있다. 개별 투여 형태는 동일한 투여 방식을 통해, 예를 들어 비강내 시스템을 통해, 또는 대안적 투여 방식을 통해, 예를 들어 경구로, 경장으로, 국소로, 안구로, 청각계를 통해, 비뇨생식기계를 통해, 호흡기계를 통해, 또는 주사를 통해 투여될 수 있다. 예를 들어, 조합 요법은 염증성 질환 또는 상태의 치료를 위해 암모니아 산화 미생물을 포함할 수 있다. 개별 투여 형태는 외과적 또는 진단 절차에 의해 투여될 수 있다. 개별 투여 형태는 외과적 또는 진단 절차와 조합되어 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 예를 들어 비강내 투여를 위해 제조된 암모니아 산화 미생물 조성물은 항염증과의 조합 요법을 위해 제형화된다. 일반적으로, 본원에 개시된 조성물은 질환, 장애, 상태, 그의 증상, 또는 그의 부작용, 예를 들어 신경계, 비강, 또는 부비동 질환, 장애, 상태, 그의 증상, 또는 그의 부작용을 치료하도록 승인되었거나 또는 그의 치료를 위해 통상적으로 사용되는 약물 또는 화합물과의 조합 요법을 위해 제형화될 수 있다. 적어도 일부 실시양태에서, 제제는 "영역을 개간하여" 암모니아 산화 미생물 콜로니화가 가능하게 하기 위해 비강 세정제 또는 항생제와 조합된 투여를 위해 제형화될 수 있다. 본원에 개시된 암모니아 산화 미생물 조성물은 두통, 신경병증 (예를 들어, 당뇨병성 신경병증, 말초 신경병증, 루이소체 신경병증), 간질, 전신 경화증, 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증, 알츠하이머병, 파킨슨병, 백질 과다집중, 당뇨병성 망막병증, 불안, 외상후 스트레스 장애, 만성 피로 증후군, 섬유근육통, 우울증, 불면증, 관절염, 류마티스 관절염, 알레르기성 비염, 확장성 심근병증, 아테롬성동맥경화증, 심장보호, 심부전, 고혈압 (예를 들어, 폐고혈압, 임신성 고혈압, 문맥 고혈압), 자간증, 전자간증, 모세관 희박화, 말초 혈관병증, 임신성 당뇨병, 제2형 당뇨병, 비만, 대사 증후군, 신부전, 간부전, 췌장염, 또는 간염 중 1종 이상을 위한 치유적 치료와 조합되어 투여될 수 있다. 본원에 개시된 조성물은 추가적으로 또는 대안적으로 알레르기성 비염, 박테리아 감염, 바이러스 감염, 예를 들어 코로나바이러스, 리노바이러스, 수막염, 또는 인플루엔자, 또는 그의 증상 또는 부작용, 예를 들어 울혈, 부비동 압력, 재채기, 부비동염, 천식, 불편 또는 두통을 위한 치유적 치료와 조합되어 투여될 수 있다.

[0234] 비강내 시스템에의 투여를 위한 제제는 특정 침착 조직 또는 표적 조직에의 표적화된 전달을 위해 제형화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제제는 제제 또는 제제의 생성물, 예를 들어 암모니아 산화 미생물 또는 산화질소가 제2 조직으로 수송되도록 제1 조직에 투여될 수 있다. 제1 조직은 침착 조직일 수 있다. 제2 조직은 표적 조직일 수 있다. 침착 조직 및 표적 조직은 동일하거나 상이한 조직일 수 있다. 일부 실시양태에서, 침착 조직, 표적 조직, 또는 둘 다는 비강내 시스템의 조직일 수 있다. 제제 또는 제제의 생성물은 국부로 또는 전신으로, 예를 들어 침착 또는 표적 조직에 또는 순환에 전달될 수 있다. 일부 실시양태에서, 침착 조직 또는 표적 조직은 목적하는 전신 효과와 연관된다.

[0235] 비강내 경로는 소아 및 노인 군 및 오심, 구토, 및 무의식으로 인해 경구 의약을 섭취할 수 없는 환자에서 유용할 수 있다. 비강내 투여는 수술 전 및 후의 감염을 예방하고 염증을 치료하기 위한 약물을 전달하는데 사용될 수 있다. 비강내 투여를 위한 제제는 특정 비강 조직에의 표적화된 전달을 위해 제형화될 수 있다. 비강내 침착 또는 표적 조직은 대상체의 비강, 중격 벽, 비밸브, 비공, 비인두, 전정 구역, 비갑개 (하비갑개, 중비갑개, 상비갑개), 비도 (하비도, 중비도, 상비도), 갑개 (하갑개, 중갑개, 상갑개), 상악동, 접형동, 접형사골 함요, 사골포, 반월 열공, 비루관, 전두비관, 또는 후각 영역을 포함한다. 조성물은 비강의 점막을 우회하고 또 다른 표적 조직에, 예를 들어 전신에 활성제를 전달하기 위해 특이적으로 제형화될 수 있다. 일반적으로, 비강내 경로는 비강 조직의 큰 이용가능한 표면적 및 혈액 공급을 통해 전신 효과를 제공할 수 있다. 조성물은, 이전에 기재된 바와 같이, 후각 영역과 접촉하고 후각 전달을 통해 BBB를 통과하여 CNS에 활성제를 전달하기 위해 특이적으로 제형화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 후각 전달은 신경계 장애를 치료하고/거나 AOM을 CNS에 전달하

기 위해 제형화된 조성물에 유익할 수 있다.

[0236] 하나 이상의 실시양태에 따르면, AOM을 포함하는 제제의 투여는 대상체에서 허혈성 사전조건화의 촉발을 방지하거나 또는 ATP 수준을 조정한다. 비도에서, 소포외 공간의 암모늄은 AOM에 대한 기질을 제공할 수 있고, 이에 따라 AOM은 NO 및 니트라이트를 생산하고, 이는 허혈성 사전조건화 상태의 촉발을 방지할 수 있다. 어떠한 특정한 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 비강내 AOM이 허혈성 사전조건화의 촉발-방지자로서 작용할 수 있는 하나의 메카니즘은 허혈, 저산소증, 산화성 스트레스 또는 ATP 고갈이 ATP 감수성 칼륨 채널을 어떻게 활성화하는지와 관련이 있는 것으로 여겨진다. 이환 세포 내 ATP 수준이 강하하면 채널이 개방되어, 칼륨 이온이 세포외 공간으로 방출된다. 칼륨 이온의 방출은 탈분극파를 전파하며, 그에 의해 인접 세포는 ATP 수준의 유사한 강하를 겪어, 관련 조직 구획 (예를 들어, 뇌)에 걸쳐 허혈성 사전조건화 상태를 전파한다. 이러한 파동안, AOM은 칼륨 채널에 의해 세포외 공간으로 방출된 암모니아를 NO 및 니트라이트로 전환하고, 이는 허혈성 사전조건화의 진행 중인 확산 상태를 켄칭하는 역할을 하여, 반응의 촉발을 방지할 수 있다.

[0237] 어떠한 특정한 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 장기간의 허혈성 사전조건화 상태는 만성 스트레스를 갖는 개체가 나타내는 유해한 건강 영향에 기여하는 것으로 여겨진다. 구체적으로, 허혈성 사전조건화의 촉발은 삼차신경-심장 반사의 촉발과 중첩되는 것으로 여겨진다. 삼차신경-심장 반사는 산소 소모의 감소 및 산소 보존 경로의 활성화를 신호전달할 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 생리학은 추가로, 산화성 스트레스 메카니즘, 예를 들어 원치않는 반응성 산소 종, 예를 들어 슈퍼 옥시드를 신호전달함으로써 장기간의 변성 효과에 기여할 수 있다. 본원에 개시된 조성물은 허혈성 사전조건화 상태의 촉발을 방지함으로써 만성 스트레스 및 산화성 스트레스의 효과를 완화시킬 수 있다.

[0238] 급성 스트레스 사건 동안, 생리학은 유기체 생존능력을 시험하고 보존하기 위해 염증을 촉발할 수 있다. 일반적으로, 급성 스트레스 사건의 성공적인 해결 후, 생리학은 허혈성 사전조건화 상태를 벗어나고 신체를 휴식 상태로 되돌리기 위해 염증방지를 촉발한다. 특정한 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 만성 및 산화성 스트레스는, 결과적인 허혈성 사전조건화의 지속되는 상태와 함께, 신경원성 염증과 연관된 장애에 기여하는 것으로 여겨진다. 신경원성 염증과 연관된 것으로 확인된 장애는 신경계 장애, 그의 증상 및 부작용, 예를 들어, 두통, 신경병증 (예를 들어, 당뇨병성 신경병증, 말초 신경병증, 루이 소체 신경병증), 간질, 전신 경화증, 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증, 알츠하이머병, 파킨슨병, 백질 과다집중, 당뇨병성 망막병증, 불안, 외상 후 스트레스 장애, 만성 피로 증후군, 섬유근육통, 우울증, 불면증, 관절염, 류마티스 관절염, 알레르기성 비염, 확장성 심근병증, 아테롬성동맥경화증, 심장보호, 심부전, 고혈압 (예를 들어, 폐고혈압, 임신성 고혈압, 문맥 고혈압), 자간증, 전자간증, 모세관 희박화, 말초 혈관병증, 임신성 당뇨병, 제2형 당뇨병, 비만, 대사 증후군, 신부전, 간부전, 췌장염 또는 간염을 포함한다.

[0239] 어떠한 특정한 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 이전에 기재된 바와 같이, 염증 또는 허혈성 사전조건화의 저산소성 촉발 동안, 세포는 ATP, ADP, 및 AMP를 방출할 수 있다. ATP, ADP, 및 AMP는 포스파타제에 의해 활성화되며, 이는 포스페이트를 제거하여 아데노신을 남긴다. 아데노신은 세포 표면 상에서 데아미나제 효소에 의해 탈아미노화되어, AOM이 NO 및 니트라이트를 생성하는데 사용하는 또 다른 공급원 또는 암모니아를 생산할 수 있다. 이전에 기재된 바와 같이, AOM, NO, 및 니트라이트는 허혈성 사전조건화 상태의 촉발 방지에 기여하여, 대상체에서 신경원성 염증을 포함한 염증 상태를 감소시킬 수 있다.

[0240] 또한, 특정한 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, NO는 혈류, 미토콘드리아 생물발생, ATP 상태, 및 즉각적 소모 또는 복구에 대한 자원 할당의 정상 조절제일 수 있는 것으로 여겨진다. 신경원성 염증은 면역계 신호에 대한 반응에 의해 전신 염증을 촉발할 수 있다. 신경계는 국부로 촉발된 염증 (1차 염증)을 검출할 수 있고, 1차 염증에서 원격인 영역에서 염증 (2차 염증)을 촉발할 수 있다. 예를 들어 신경원성으로 촉발된 전신 염증성 상태는 유해 간 효과 예컨대 문맥 고혈압, 원발성 경화성 담관염, 비-알콜성 지방간염, 비-감염성 간염 및 또한 다발성 전신 염증성 상태 예컨대 천식, 다발성 경화증, 만성 신질환, 건선, 심막염, 및 관절염과 연관될 수 있다. 유사하게, 당뇨병, 졸중, 및 심장 질환은 만성 전신 염증성 장애, 예를 들어 위장계의 염증성 장애와 연관될 수 있다. 예컨대 내장계에서 팽창된 혈액량 및/또는 과다동적 순환 상태가 발생할 수 있다. 감소된 신장 혈류가 유발될 수 있고, 이는 신부전으로 이어질 수 있다. 다양한 실시양태에 따른 AOM에 의한 콜로니화에 의한 전신 염증의 예방은 또한 다른 전신 염증성 상태의 발생을 감소시킬 수 있다.

[0241] 적어도 일부 실시양태에서, 오용, 외상 또는 낮은 사회경제적 상태에 의해 영향을 받는 소아는 그의 유해 면역계 효과에 대한 위험에 처할 수 있다. 소아에서, 비강내 시스템에의 AOM의 투여 및 산화성 스트레스의 연관된 감소는 생성된 신경원성 염증과 연관된 신경발달 문제를 완화시킬 수 있다.

[0242] 암모니아 산화 미생물의 투여와 함께 마이크로바이옴 상용성 제품의 사용

[0243] 마이크로바이옴 상용성 제품은 본원에 개시된 제제 및 방법과 함께 사용될 수 있다. 다양한 제품이 "바이옴-친화적" 또는 "바이옴-상용성"인 것으로 간주될 수 있다. 바이옴-친화적 제품의 예는 국제 (PCT) 특허 출원 공개 번호 WO2017/004534 (2016년 7월 1일에 출원된 바와 같은 국제 (PCT) 특허 출원 일련 번호 PCT/US/2016/040723)에 개시되어 있고, 이는 모든 목적상 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 일부 바이옴-친화적 제품은 속성상 화장품 또는 치료제일 수 있다. 하나 이상의 실시양태에 따르면, 바이옴-친화적 제품은 미생물, 예를 들어 비병원성 미생물, 예를 들어 암모니아 산화 미생물과 조합되어 사용될 수 있고, 이는 차례로 대상체에 적용될 제제 또는 조성물의 형태로 사용될 수 있다. 본원에 개시된 암모니아 산화 조성물은 바이옴-친화적 또는 바이옴-상용성 제품과 함께 화장품 또는 치료 적응증에 투여될 수 있다.

[0244] 하나 이상의 실시양태에 따르면, 예를 들어 화장 또는 치료 용도를 위한 암모니아 산화 미생물을 포함하는 제제, 조성물, 제형 또는 제품은 그 자체가 바이옴-친화적으로 간주될 수 있다. 다른 실시양태에서, 암모니아 산화 미생물을 포함하는 제제는 바이옴-친화적 제품과 함께 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 암모니아 산화 미생물을 포함하는 제제는 바이옴-친화적 제품과 혼합될 수 있거나 또는 달리 공동으로 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 암모니아 산화 미생물을 포함하는 제제는 바이옴-친화적 제품과 구분되거나 별개의 것일 수 있지만, 잠재적으로는 함께 사용된다. 일부 실시양태에서, 바이옴-친화적 제품은 단독으로 사용된다. 바이옴-친화적 제품과 함께 사용하기 위한 암모니아 산화 미생물 조성물 제제는 화장 또는 치료 용도를 위해 제형화될 수 있다.

[0245] 바이옴-친화적 또는 바이옴-상용성 제품은 임의의 전달 방식을 위해 제형화된, 예를 들어 대상체에의, 예를 들어 대상체의 표적 조직, 영역, 시스템, 또는 기관에의 표적화된 전달을 위해 제형화된 암모니아 산화 미생물 제제와 함께 사용될 수 있다. 예를 들어, 바이옴-친화적 제품과 함께 사용될 암모니아 산화 미생물 제제는 대상체의 눈, 귀, 코, 비뇨생식기계, 호흡기계 또는 위장계로의 전달을 위해 제형화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 바이옴-친화적 제품과 함께 사용하기 위한 암모니아 산화 미생물 조성물은 대상체의 상태 또는 장애에 기초한 표적화된 전달을 위해 제형화될 수 있다. 예를 들어, 표적화된 전달을 위한 제형은 달성하고자 하는 목적하는 국부 또는 전신 효과, 예를 들어 국부 또는 전신 치료 또는 화장 효과에 기초할 수 있다.

[0246] 본 개시내용과 함께 사용될 수 있는 바이옴-친화적 화장 제품은 아기용 제품, 예를 들어 아기용 샴푸, 아기용 로션, 아기용 오일, 아기용 파우더, 아기용 크림; 목욕 제제, 예를 들어 목욕 오일, 정제, 소금, 거품 목욕제, 목욕 캡슐; 아이 메이크업 제제, 예를 들어 아이브로우 펜슬, 아이라이너, 아이섀도우, 아이 로션, 아이 메이크업 리무버, 마스카라; 향료 제제, 예를 들어 콜론, 화장수, 퍼퓸, 파우더 (더스팅 및 탈쿰), 사쉐; 헤어 제제, 예를 들어, 헤어 컨디셔너, 헤어 스프레이, 헤어 스트레이트너, 퍼머넌트 웨이브, 린스, 샴푸, 토닉, 드레싱, 헤어 그루밍 보조기, 웨이브 세트; 헤어 착색 제제, 예를 들어 헤어 염료 및 착색제, 헤어 틴트, 착색 헤어 린스, 착색 헤어 샴푸, 헤어 착색 라이트너, 헤어 블리치; 메이크업 제제, 예를 들어 페이스 파우더, 파운데이션, 레그 및 바디 페인트, 립스틱, 메이크업 베이스, 루즈, 메이크업 고정제; 매니큐어 제제, 예를 들어 베이스코트 및 언더코트, 큐티클 연화제, 네일 크림 및 로션, 네일 익스텐더, 네일 폴리시 및 에나멜, 네일 폴리시 및 에나멜 리무버; 구강 위생 제품, 예를 들어 치약, 구강세정제 및 구강 청정제; 목욕 비누, 예를 들어 포밍 바디 클렌저, 및 세제, 탈취제, 관수제, 여성 위생용 탈취제; 면도 제제, 예를 들어 애프터쉐이브 로션, 수염 연화제, 탈쿰, 프리쉐이브 로션, 쉐이빙 크림, 쉐이빙 솝; 피부 관리 제제, 예를 들어 클렌징제, 제모제, 페이스 및 넥, 바디 및 핸드, 풋 파우더 및 스프레이, 보습제, 야간용 제제, 페이스트 마스크, 피부 프레쉬너; 및 선탠용 제제, 예를 들어 겔, 크림, 및 액체, 및 실내 태닝용 제제 중 어느 하나 이상일 수 있거나, 또는 그를 포함할 수 있거나, 또는 그 안에 배치될 수 있다.

[0247] 본원에 기재된 바와 같은 제품, 예를 들어 마이크로바이옴-상용성 화장 제품, 예를 들어 샴푸, 컨디셔너, 및 클렌저는 상태, 질환, 또는 장애의 치료와 함께 사용될 수 있다. 이들 화장 제품은 치료 또는 화장 목적을 위해 암모니아 산화 미생물의 투여와 함께 사용될 수 있다. 예를 들어, 대상체에게 암모니아 산화 박테리아를 투여하는 치료 기간 또는 화장 기간 내내 마이크로바이옴-상용성 화장 제품이 사용될 수 있다. 마이크로바이옴-상용성 화장 제품은 대상체에게 암모니아 산화 박테리아의 투여를 통해 치유적 또는 미용 상태의 치료를 시작하기 전 일정 기간 동안 사용될 수 있다. 마이크로바이옴-상용성 화장 제품은 대상체에게 암모니아 산화 박테리아의 투여를 통해 치유적 또는 미용 상태의 치료를 시작한 후 일정 기간 동안 사용될 수 있다. 마이크로바이옴-상용성 화장 제품은 대상체에게 암모니아 산화 박테리아의 투여를 통해 상태의 치유적 또는 화장품적 치료를 중단한 후 일정 기간 동안 사용될 수 있다.

[0248] 일부 실시양태에서, 대상체는 1종 이상의 화장 제품을 적용할 수 있고, 암모니아 산화 미생물의 투여 전 일정 기간 동안 대기할 수 있다. 다른 실시양태에서, 대상체는 암모니아 산화 미생물을 투여할 수 있고, 1종 이상의 화장 제품의 적용 전 일정 기간 동안 대기할 수 있다.

[0249] 대상체가 대기할 수 있는 기간은 1종 이상의 화장 제품의 적용 후 및 암모니아 산화 미생물의 투여 전 약 1분, 5분, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 90, 120분, 또는 3시간, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 18, 24시간일 수 있다.

[0250] 대상체가 대기할 수 있는 기간은 암모니아 산화 미생물의 투여 후 및 1종 이상의 화장 제품의 적용 전 약 1분, 5분, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 90, 120분, 또는 3시간, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 18, 24시간일 수 있다.

[0251] 예측 실시예

[0252] 천식 알레르기성 비염 및 알레르기성 비부비동염을 갖는 대상체에게 비강내 스프레이로서 전달된 AOM의 효능을 평가하기 위해 전향적, 대조, 이중 맹검, 단기관, 무작위화, 3 부문 연구가 수행될 것이다. 비공당 140 μL (1x109개 세포/mL)의 용량이 제1 군에게 7일 동안 1일 2회 투여될 것이다. 비공당 140 μL (4x109개 세포/mL)의 용량이 제2 군에게 7일 동안 1일 2회 투여될 것이다. 제3 군은 비히클 (비공당 140 μL)을 7일 동안 1일 2회 제공받을 것이다. 연구는 기도 염증의 인간 모델에서 돼지풀 입자 공격의 염증유발 효과에 의해 유도될 것이다.

[0253] 연구는, 비강액 내 시토카인 농도에서의 변화에 의해 입증될 바와 같이, AOM이 돼지풀 공격 단독에 의해 유도된 기도 염증을 억제한다는 것을 입증할 것으로 예상된다. 효과는 보다 낮은 농도 및 비히클 집단 둘 다와 비교하여 보다 높은 농도 집단에서 더 클 것으로 예상된다.

[0254] 본 발명의 구체적 실시양태가 논의되었지만, 상기 명세서는 예시적인 것이고 제한적인 것이 아니다. 본 발명의 많은 변형은 본 명세서 및 하기 청구범위를 검토하는 경우 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 분명해질 것이다. 본 발명의 전체 범주는 청구범위를 그의 전체 등가물 범주와 함께 참조하고, 본 명세서를 이러한 변형과 함께 참조함으로써 결정되어야 한다.

[0255] 특정 실시양태는 하기 청구항의 범주 내에 있다.