

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2019111715, 21.09.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
21.09.2016 US 62/397,642

(43) Дата публикации заявки: 26.10.2020 Бюл. № 30

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 22.04.2019(86) Заявка РСТ:
US 2017/052671 (21.09.2017)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2018/057710 (29.03.2018)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

АОБИОМ ЛЛК (US)

(72) Автор(ы):

**УИТЛОК, Дэвид, Р. (US),
КРЮГЕР, Тодд (US)**(54) **ОКИСЛЯЮЩИЕ АММИАК МИКРООРГАНИЗМЫ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОСТАВКИ В
ИНТРАНАЗАЛЬНОЙ СИСТЕМЕ**

(57) Формула изобретения

1. Способ введения окисляющих аммиак микроорганизмов (АОМ) субъекту, включающий: интраназальное введение препарата, содержащего АОМ, субъекту.
2. Способ по п.1, где интраназальное введение включает местное нанесение, ингаляцию, инстилляцию или введение посредством транспорта в органы обоняния.
3. Способ доставки АОМ в носовую полость субъекта, включающий:
введение эффективного количества препарата, содержащего АОМ, в носовую полость субъекта,
где АОМ колонизируют ткань-мишень носовой полости.
4. Способ лечения нейрогенного воспаления, например, окислительного стресса, у субъекта, включающий: введение субъекту эффективного количества препарата, содержащего АОМ,
таким образом, лечение нейрогенного воспаления у субъекта.
5. Способ лечения неврологического нарушения у субъекта, включающий: введение субъекту эффективного количества препарата, содержащего АОМ,
таким образом, лечение неврологического нарушения у субъекта.
6. Способ лечения повреждения носовой полости или околоносовой пазухи у субъекта, включающий: введение субъекту эффективного количества препарата, содержащего АОМ,

таким образом, лечение повреждения носовой полости или околоносовой пазухи у субъекта.

7. Способ лечения системного воспалительного состояния у субъекта, включающий: интраназальное введение субъекту эффективного количества препарата, содержащего АОМ,

таким образом, лечение системного воспалительного состояния у субъекта.

8. Способ по любому из предшествующих пунктов, где системное воспалительное состояние ассоциировано с одним или несколькими из: головных болей (например, мигреней), сердечно-сосудистых заболеваний (например, гипертензии), воспаления, иммунных ответов, аутоиммунных нарушений, заболеваний печени, инфекций, неврологических заболеваний, психиатрических нарушений, ассоциированных с оксидом азота нарушений, ассоциированных с циклом мочевины нарушений, заложенности, нарушений вазодилатации, заболеваний кожи, заживления ран, реакций на укусы насекомых, офтальмологических нарушений, нарушений соединительной ткани и определенных вирусных, бактериальных или грибковых инфекций.

9. Способ лечения головной боли или мигренозной головной боли у субъекта, включающий: интраназальное введение субъекту эффективного количества препарата, содержащего АОМ,

таким образом, лечение головной боли или мигренозной головной боли у субъекта.

10. Способ по любому из предшествующих пунктов, где количество и/или частота введения являются достаточными для увеличения густоты слизи по меньшей мере в части носовой полости субъекта.

11. Способ по любому из предшествующих пунктов, где введение препарата, содержащего АОМ, противодействует возникновению способствующих ишемии условий или модулирует уровень АТФ у субъекта.

12. Способ по любому из предшествующих пунктов, где количество и/или частота введения являются достаточными для противодействия запуску ишемии у субъекта.

13. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат, содержащий АОМ, вводят интраназально в носовую полость субъекта.

14. Способ по любому из предшествующих пунктов, где носовая полость субъекта является в основном очищенной при введении препарата.

15. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат вводят после введения антибиотика или очищающего носовую полость препарата.

16. Способ по любому из предшествующих пунктов, где целевой процент введенного АОМ транспортируют к центральной нервной системе (ЦНС) субъекта.

17. Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий введение воды или буферного раствора, например, водного буферного раствора, субъекту после введения препарата.

18. Способ по любому из предшествующих пунктов, где введение препарата приводит к снятию заложенности, уменьшению давления в околоносовой пазухе или модуляции воспалительного ответа.

19. Способ по любому из предшествующих пунктов, где неврологическое нарушение представляет собой воспалительное состояние.

20. Способ по любому из предшествующих пунктов, где воспалительное состояние представляет собой повреждение носовой полости или околоносовой пазухи.

21. Способ по любому из предшествующих пунктов, где повреждение носовой полости или околоносовой пазухи представляет собой аллергический ринит.

22. Способ по любому из предшествующих пунктов, где воспалительное состояние представляет собой нейрогенное воспаление, например, ассоциированное с головной болью, невропатией (например, диабетической невропатией, периферической

невропатией, невропатией с тельцами Леви), эпилепсией, системной склеродермией, рассеянным склерозом, боковым амиотрофическим склерозом, болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, видами гиперинтенсивности белого вещества мозга, диабетической ретинопатией, тревожностью, посттравматическим стрессовым расстройством, синдромом хронической усталости, фибромиалгией, депрессией, бессонницей, артритом, ревматоидным артритом, аллергическим ринитом, дилатационной кардиомиопатией, атеросклерозом, кардиопротекцией, сердечной недостаточностью, гипертензией (например, легочной гипертензией, гестационной гипертензией, портальной гипертензией), эклампсией, пре-эклампсией, разреженностью капилляров, периферической васкулопатией, гестационным диабетом, диабетом типа 2, ожирением, метаболическим синдромом, почечной недостаточностью, печеночной недостаточностью, панкреатитом или гепатитом.

23. Способ по любому из предшествующих пунктов, где повреждение носовой полости или околоносовой пазухи связано с аллергеном, бактериальной инфекцией или вирусной инфекцией, например, коронавирусом, риновирусом, менингитом или гриппом.

24. Способ по любому из предшествующих пунктов, где воспалительное состояние является ассоциированным с повреждением, злокачественной опухолью или инфекцией.

25. Способ по любому из предшествующих пунктов, где введение проводят до или после медицинской процедуры, например, катетеризации, эндоскопии, интубации, например, назогастральной интубации, введения носовой канюли или стоматологической процедуры.

26. Способ по любому из предшествующих пунктов, где воспалительное состояние следует за повреждением, например, повреждением спинного мозга, травмой головы или повреждением головного мозга.

27. Способ по любому из предшествующих пунктов, где повреждение носовой полости или околоносовой пазухи характеризуется заложенностью или давлением в околоносовых пазухах.

28. Способ по любому из предшествующих пунктов, где неврологическое нарушение представляет собой дегенеративное нарушение или генетическое нарушение.

29. Способ по любому из предшествующих пунктов, где неврологическое нарушение включает психологическое нарушение.

30. Способ по любому из предшествующих пунктов, где депонирующая ткань, ткань-мишень, или обе представляют собой слизистую оболочку у субъекта.

31. Способ по любому из предшествующих пунктов, где депонирующая ткань, ткань-мишень, или обе ассоциированы с носовой полостью субъекта.

32. Способ по любому из предшествующих пунктов, где депонирующая ткань, ткань-мишень, или обе представляют собой носовую полость, стенку носовой перегородки, носовой клапан, ноздрю, носоглотку, вестибулярное поле, носовую раковину (например, нижнюю, среднюю, верхнюю), носовой проход (например, нижний, средний, верхний), ушную раковину (например, нижнюю, среднюю, верхнюю), верхнечелюстную пазуху, клиновидную пазуху, клиновидно-решетчатое углубление, решетчатый пузырь, полулунную расщелину, слезно-носовой проток, лобно-носовой ход или обонятельную область субъекта.

33. Способ по любому из предшествующих пунктов, где ткань-мишень является ассоциированной с желательным местным эффектом.

34. Способ по любому из предшествующих пунктов, где ткань-мишень является ассоциированной с желательным системным эффектом.

35. Способ по любому из предшествующих пунктов, где желательный системный эффект включает лечение одного или нескольких из: головных болей, сердечно-сосудистых заболеваний, воспаления, иммунных ответов, аутоиммунных нарушений,

заболеваний печени, инфекции, неврологических заболеваний, психиатрических нарушений, ассоциированных с оксидом азота нарушений, ассоциированных с циклом мочевины нарушений, заложенности, нарушений вазодилатации, заболеваний кожи, заживления ран, реакций на укусы насекомых, офтальмологических нарушений, нарушений соединительной ткани и определенных вирусных, бактериальных или грибковых инфекций.

36. Способ по любому из предшествующих пунктов, где введение эффективного количества препарата стимулирует функцию эндотелия.

37. Способ по любому из предшествующих пунктов, где введение эффективного количества препарата изменяет или модифицирует уровень нитрита или NO в ткани-мишени или в кровотоке.

38. Способ по любому из предшествующих пунктов, где введение эффективного количества препарата модулирует микробиом, ассоциированный с интраназальной системой субъекта.

39. Способ по любому из предшествующих пунктов, где введение эффективного количества препарата модулирует микробиом, ассоциированный с ЦНС субъекта.

40. Способ по любому из предшествующих пунктов, где введение эффективного количества препарата модулирует системный микробиом, ассоциированный с отдаленной системой, например, желудочно-кишечной системой, системой кровообращения, дыхательной системой, эндокринной системой или иммунной системой субъекта.

41. Способ по любому из предшествующих пунктов, где введение можно проводят с помощью устройства.

42. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат вводят до начала воспалительного состояния.

43. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат вводят во время приступа воспалительного состояния.

44. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат вводят после облегчения воспалительного состояния.

45. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат вводят в ответ на симптом воспаления, возбудитель или вызывающий беспокойство признак, например, дискомфорт, изменение давления в околоносовых пазухах или состояние стресса.

46. Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий определение того, нуждается ли субъект в лечении неврологического нарушения.

47. Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий определение того, нуждается ли субъект в лечении повреждение носовой полости или околоносовой пазухи.

48. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат вводят в форме раствора, суспензии, эмульсии, мази, бужа, порошка, геля, гидрогеля или жидкости, например, капель, спрея, аэрозоля или тумана.

49. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат составлен в форме капель, спрея, аэрозоля или тумана.

50. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат включает микросферы или микрокапсулы.

51. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат составлен, чтобы являться совместимым со слизистой оболочкой носовой полости субъекта.

52. Способ по любому из предшествующих пунктов, где введение уменьшает воспаление, заложенность, синусит, астму, чихание, давление в околоносовых пазухах или дискомфорт у субъекта.

53. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат составлен для

немедленного высвобождения или замедленного высвобождения.

54. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат составлен для доставки нитрита или NO в ткань-мишень, местно или системно.

55. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат составлен для доставки через слизистые оболочки и/или в кровоток, например, местно или системно.

56. Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий введение второго количества препарата субъекту.

57. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат вводят в качестве части комбинированной терапии.

58. Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий введение второго лекарственного средства в комбинации с препаратом.

59. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат вводят в течение некоторого периода времени до начала второго лечения.

60. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат вводят одновременно с вторым лечением.

61. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат вводят в течение некоторого периода времени после прекращения второго лечения.

62. Способ по любому из предшествующих пунктов, где второе лекарственное средство вводят посредством альтернативного способа введения, например, посредством ингаляции или энтерального способа.

63. Способ по любому из предшествующих пунктов, где субъект имеет терапевтический уровень второго лекарственного средства.

64. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат вводят в сочетании с противовоспалительным средством.

65. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат вводят в сочетании с медицинским способом, который применяют для лечения, например, который одобрен для лечения или является общепринятым для лечения соответствующего заболевания или нарушения, или симптома соответствующего заболевания или нарушения.

66. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат вводят до или после хирургической или диагностической процедуры.

67. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат вводят в сочетании с противозастойным средством, пробиотиком, лекарственным средством, физическими упражнениями или средством для снижения стресса.

68. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат вводят в комбинации с лекарственным средством против головной боли, невропатии (например, диабетической невропатии, периферической невропатии, невропатии с тельцами Леви), эпилепсии, системной склеродермии, рассеянного склероза, бокового амиотрофического склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, видов гиперинтенсивности белого вещества мозга, диабетической ретинопатии, тревожности, посттравматического стрессового расстройства, синдрома хронической усталости, фибромиалгии, депрессии, бессонницы, артрита, ревматоидного артрита, аллергического ринита, дилатационной кардиомиопатии, атеросклероза, для кардиопротекции, против сердечной недостаточности, гипертензии (например, легочной гипертензии, гестационной гипертензии, портальной гипертензии), эклампсии, пре-эклампсии, разреженности капилляров, периферической васкулопатии, гестационного диабета, диабета типа 2, ожирения, метаболического синдрома, почечной недостаточности, печеночной недостаточности, панкреатита или гепатита.

69. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат вводят в сочетании с нитритом, нитратом и/или NO.

70. Способ по любому из предшествующих пунктов, где эффективное количество

представляет собой терапевтически эффективную дозу АОМ.

71. Способ по любому из предшествующих пунктов, где терапевтически эффективная доза АОМ составляет приблизительно или более, чем приблизительно 1×10^3 , 10^4 , 10^5 , 10^6 , 10^7 , 10^8 , 10^9 , 10^{10} , 10^{11} , 10^{12} , 10^{13} или 10^{14} КОЕ.

72. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат вводят в качестве анальгетического средства.

73. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат вводят в качестве профилактического средства.

74. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат вводят самостоятельно.

75. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат вводят приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 раза в сутки.

76. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат вводят в течение в течение 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 или 84-91 суток.

77. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат вводят в пределах 30, 60, 90, 120, 150 или 180 минут после пробуждения субъекта.

78. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат вводят в пределах 30, 60, 90, 120, 150 или 180 минут до отхода субъекта ко сну.

79. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат вводят в пределах 30, 60, 90, 120, 150 или 180 минут от принятия субъектом пищи.

80. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат вводят за 30, 60, 90, 120, 150 или 180 минут до принятия субъектом гигиенических процедур или душа.

81. Способ по любому из предшествующих пунктов, где субъект представляет собой женщину.

82. Способ по любому из предшествующих пунктов, где субъект представляет собой мужчину.

83. Способ по любому из предшествующих пунктов, где субъекта характеризуют как относящегося к одной из следующих этнических групп/рас: азиат, черный или афроамериканец, испанец или латиноамериканец, белый или смешанной расы.

84. Способ по любому из предшествующих пунктов, где субъект имеет поврежденный микробиом.

85. Способ по любому из предшествующих пунктов, где субъект имеет возраст менее 1 года или между 1-5, 5-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60 годами, или более 60 лет.

86. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат содержит АОМ в буферном растворе, например, водном буферном растворе.

87. Способ по любому из предшествующих пунктов, где буферный раствор, например, водный буферный раствор, содержит дифосфат натрия и хлорид магния, например, 50 mM Na_2HPO_4 и 2 mM MgCl_2 в воде.

88. Способ по любому из предшествующих пунктов, где буферный раствор, например, водный буферный раствор, в основном состоит из дифосфата натрия и хлорида магния, например, 50 mM Na_2HPO_4 и 2 mM MgCl_2 в воде.

89. Способ по любому из предшествующих пунктов, где буферный раствор, например, водный буферный раствор, состоит из дифосфата натрия и хлорида магния, например, 50 mM Na_2HPO_4 и 2 mM MgCl_2 в воде.

90. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат характеризуется физиологическим уровнем pH.

91. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат дополнительно

содержит соединение, или его вводят одновременно с соединением, стимулирующим рост или метаболизм АОМ, продукцию NO и/или активность уреазы.

92. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат содержит по меньшей мере одно из аммиака, солей аммония и мочевины.

93. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат содержит материал для контролируемого высвобождения, например, материал для замедленного высвобождения.

94. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат дополнительно содержит наполнитель, например, фармацевтически приемлемый наполнитель.

95. Способ по любому из предшествующих пунктов, где наполнитель содержит усилитель абсорбции или проницаемости, консервант, антиоксидант, буфер, хелатирующий агент, ионообменный агент, солюбилизующее средство, суспендирующее средство, загуститель, поверхностно-активное вещество, увлажняющее средство, регулирующее тоничность средство, ингибитор фермента, или носитель для соответствующей доставки лекарственного средства.

96. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат содержит мукоадгезивное средство.

97. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат включает дезинтегрирующее средство, хелатирующий агент, покрывающее средство, продукт с модифицированным высвобождением или наполнитель.

98. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат является в основном свободным от других организмов.

99. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат содержит между приблизительно 1×10^3 КОЕ/мл и приблизительно 1×10^{14} КОЕ/мл АОМ.

100. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат содержит между приблизительно 1×10^9 КОЕ/мл и приблизительно 10×10^9 КОЕ/мл АОМ.

101. Способ по любому из предшествующих пунктов, где АОМ содержат окисляющие аммиак бактерии (АОВ).

102. Способ по любому из предшествующих пунктов, где АОМ в основном состоят из АОВ.

103. Способ по любому из предшествующих пунктов, где АОМ состоят из АОВ.

104. Способ по любому из предшествующих пунктов, где АОМ содержат *Nitrosomonas*, *Nitrosococcus*, *Nitrospira*, *Nitrosocystis*, *Nitrosolobus*, *Nitrosovibrio* и их комбинации.

105. Способ по любому из предшествующих пунктов, где АОМ представляет собой *Nitrosomonas eutropha* (*N. eutropha*).

106. Способ по любому из предшествующих пунктов, где АОМ представляет собой *N. eutropha* D23, имеющие номер доступа в ATCC PTA-121157.

107. Способ по любому из предшествующих пунктов, где АОМ содержат окисляющие аммиак археи (АОА).

108. Способ по любому из предшествующих пунктов, где АОМ являются способными переводить аммиак или аммоний в нитрит со скоростью по меньшей мере приблизительно 1 пмоль/мин/мг белка, например, по меньшей мере приблизительно 0,1 нмоль/мин/мг белка.

109. Способ по любому из предшествующих пунктов, где препарат вводят, например, интраназально в первую ткань, например, депонирующую ткань.

110. Способ по любому из предшествующих пунктов, где первая ткань представляет собой ткань-мишень.

111. Способ по любому из предшествующих пунктов, где первая ткань является отличной от ткани-мишени, например, препарат вводят в первую ткань, и препарат,

или продукт препарата, например, NO, подвергается транспорту, например, посредством диффузии, во вторую ткань, например, ткань-мишень.

112. Способ по любому из предшествующих пунктов, где второе лечение включает хирургическую процедуру.

113. Способ по любому из предшествующих пунктов, где наполнитель содержит антиадгезивное средство, связующее, покрытие, дезинтегрирующее средство, наполнитель, ароматизатор, краситель, смазывающее вещество, вещество, способствующее скольжению, сорбент консервант или подсластитель.

114. Способ по любому из предшествующих пунктов, где не оказывающий неблагоприятного воздействия на биом продукт применяют в сочетании с введением препарата, содержащего АОМ.

115. Препарат, содержащий АОМ, как указано в любом из предшествующих пунктов, для интраназального введения субъекту.

116. Препарат по п. 115, представляющий собой назальные капли, спрей, аэрозоль или туман.

117. Препарат по п. 115 или 116, где препарат упакован для однократного применения.

118. Препарат по п. 115 или 116, где препарат упакован для многократного применения.

119. Препарат по любому из пп. 115-118, включающий АОМ и другие организмы, например, сообщество организмов.

120. Применение препарата, содержащего АОМ, как указано в любом из пп. 115-119, для лечения неврологического нарушения у субъекта.

121. Применение препарата, содержащего АОМ, как указано в любом из пп. 115-119, для лечения повреждения носовой полости или околоносовой пазухи у субъекта.

122. Устройство, имеющее конфигурацию для введения препарата, содержащего АОМ, как указано в любом из предшествующих пунктов, в ткань-мишень носовой полости субъекта.

123. Набор, содержащий препарат, содержащий АОМ, как указано в любом из пп. 115-119.