



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110191716 A

(43)申请公布日 2019.08.30

(21)申请号 201780071609.X

(72)发明人 T.克鲁格 D.R.惠特洛克

(22)申请日 2017.09.21

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105

(30)优先权数据

62/397,642 2016.09.21 US

代理人 涂滔

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.05.20

(51)Int.Cl.

A61K 35/74(2015.01)

A61P 25/00(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/052671 2017.09.21

A61P 29/00(2006.01)

A61P 11/02(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/057710 EN 2018.03.29

A61P 25/06(2006.01)

(83)生物保藏信息

PTA-121157 2014.04.08

(71)申请人 A0生物医学有限责任公司

地址 美国马萨诸塞州

权利要求书6页 说明书34页

(54)发明名称

用于鼻内系统使用和递送至鼻内系统的氨
氧化微生物

(57)摘要

提供了用于递送至鼻内系统的氨氧化微生物制剂,包括用于递送至鼻内系统的氨氧化制剂的试剂盒,以及用于向鼻内系统施用氨氧化制剂的装置。提供了将氨氧化微生物引入鼻内系统的方法。提供了用氨氧化微生物制剂治疗病症,包括神经病症、鼻或窦病症和炎性病症的方法。

1. 将氨氧化微生物 (AOM) 引入至受试者的方法, 其包括:
将包含AOM的制剂鼻内施用至所述受试者。
2. 前述权利要求中任一项的方法, 其中鼻内施用包括局部应用、吸入、滴注或嗅觉转移施用。
3. 将AOM递送至受试者的鼻腔的方法, 其包括:
将有效量的包含AOM的制剂施用至所述受试者的鼻腔,
其中所述AOM定殖于所述鼻腔的靶组织。
4. 治疗受试者的神经源性炎症 (例如氧化应激) 的方法, 其包括:
将有效量的包含AOM的制剂施用至所述受试者,
从而治疗所述受试者的神经源性炎症。
5. 治疗受试者的神经病症的方法, 其包括:
将有效量的包含AOM的制剂施用至所述受试者,
从而治疗所述受试者的神经病症。
6. 治疗受试者的鼻或窦病症的方法, 其包括:
将有效量的包含AOM的制剂施用至所述受试者,
从而治疗所述受试者的鼻或窦病症。
7. 治疗受试者的全身性炎性状况的方法, 其包括:
将有效量的包含AOM的制剂鼻内施用至所述受试者,
从而治疗所述受试者的全身性炎性状况。
8. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述全身性炎性状况与以下各项的一个或多个相关: 头痛 (如偏头痛)、心血管疾病 (如高血压)、炎症、免疫应答、自身免疫性病症、肝病、感染、神经疾病、精神病症、一氧化氮紊乱、尿素循环障碍、充血、血管舒张障碍、皮肤病、伤口愈合、对昆虫叮咬的反应、眼科病症、结缔组织病症以及某些病毒、细菌或真菌感染。
9. 治疗受试者的头痛或偏头痛的方法, 其包括:
将有效量的包含AOM的制剂鼻内施用至所述受试者,
从而治疗所述受试者的头痛或偏头痛。
10. 前述权利要求中任一项的方法, 其中施用的量和/或频率足以增加所述受试者的鼻腔的至少一部分中的粘液稠度。
11. 前述权利要求中任一项的方法, 其中包含AOM的制剂的施用反触发 (anti-trigger) 缺血性预调理 (pre-conditioning) 或调控所述受试者中的ATP水平。
12. 前述权利要求中任一项的方法, 其中施用的量和/或频率足以在所述受试者中诱导缺血性反触发。
13. 前述权利要求中任一项的方法, 其中将所述包含AOM的制剂鼻内施用至受试者的鼻腔。
14. 前述权利要求中任一项的方法, 其中当施用所述制剂时, 所述受试者的鼻腔大体上得以清除干净。
15. 前述权利要求中任一项的方法, 其中在抗生素或鼻腔清洁制剂的施用后施用所述制剂。
16. 前述权利要求中任一项的方法, 其中将目标百分比的施用的AOM转移至所述受试者

的中枢神经系统(CNS)。

17. 前述权利要求中任一项的方法,其进一步包括在施用所述制剂后将水或缓冲溶液,例如水性缓冲溶液施用至所述受试者。

18. 前述权利要求中任一项的方法,其中施用所述制剂导致充血减轻、降低的窦压力或炎症反应的调控。

19. 前述权利要求中任一项的方法,其中所述神经病症为炎性状况。

20. 前述权利要求中任一项的方法,其中所述炎性状况为鼻或窦病症。

21. 前述权利要求中任一项的方法,其中所述鼻或窦病症为过敏性鼻炎。

22. 前述权利要求中任一项的方法,其中所述炎性状况为神经源性炎症,例如与以下各项相关:头痛、神经病变(如糖尿病神经病变、周围神经病变、路易体神经病变)、癫痫、系统性硬化症、多发性硬化症、肌萎缩侧索硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病、白质高信号、糖尿病视网膜病变、焦虑、创伤后应激障碍、慢性疲劳综合征、纤维肌痛、抑郁、失眠、关节炎、类风湿性关节炎、过敏性鼻炎、扩张性心肌病、动脉粥样硬化、心脏保护、心力衰竭、高血压(如肺动脉高血压、妊娠期高血压、门静脉高血压)、子痫、先兆子痫、毛细血管稀疏、外周血管病变、妊娠糖尿病、2型糖尿病、肥胖、代谢综合征、肾衰竭、肝功能衰竭、胰腺炎或肝炎。

23. 前述权利要求中任一项的方法,其中所述鼻或窦病症涉及过敏原、细菌感染或病毒感染,例如冠状病毒、鼻病毒、脑膜炎或流感。

24. 前述权利要求中任一项的方法,其中所述炎性状况与损伤、癌症或感染相关。

25. 前述权利要求中任一项的方法,其中施用在医疗程序之前或之后进行,所述医疗程序例如导管插入术、内窥镜检查、插管(例如鼻胃管插管)、鼻套管的施用或牙科程序。

26. 前述权利要求中任一项的方法,其中所述炎性状况在损伤之后,所述损伤例如脊髓损伤、头部创伤或脑损伤。

27. 前述权利要求中任一项的方法,其中所述鼻或窦病症的特征在于充血或窦压力。

28. 前述权利要求中任一项的方法,其中所述神经病症为退行性病症或遗传性病症。

29. 前述权利要求中任一项的方法,其中所述神经病症包含心理障碍。

30. 前述权利要求中任一项的方法,其中沉积组织(deposit tissue)、靶组织或两者为所述受试者的粘膜。

31. 前述权利要求中任一项的方法,其中沉积组织、靶组织或两者与所述受试者的鼻腔相关。

32. 前述权利要求中任一项的方法,其中沉积组织、靶组织或两者为所述受试者的鼻腔、中隔壁、鼻瓣、鼻孔、鼻咽、前庭区,鼻甲骨(turbinate)(例如,下、中、上)、道(例如,下、中、上)、鼻甲(concha)(例如,下、中、上)、上颌窦、蝶窦、蝶筛隐窝、筛泡、半月裂孔、鼻泪管、额鼻管或嗅觉区。

33. 前述权利要求中任一项的方法,其中所述靶组织与期望的局部效应相关。

34. 前述权利要求中任一项的方法,其中所述靶组织与期望的全身效应相关。

35. 前述权利要求中任一项的方法,其中所述期望的全身效应涉及以下各项的一个或多个的治疗:头痛、心血管疾病、炎症、免疫应答、自身免疫性病症、肝病、感染、神经疾病、精神病症、一氧化氮紊乱、尿素循环障碍、充血、血管舒张障碍、皮肤病、伤口愈合、对昆虫叮咬的反应、眼科病症、结缔组织病症以及某些病毒、细菌或真菌感染。

36. 前述权利要求中任一项的方法,其中施用有效量的所述制剂促进内皮功能。
37. 前述权利要求中任一项的方法,其中施用有效量的所述制剂改变或更改靶组织处或循环中的亚硝酸盐或NO的水平。
38. 前述权利要求中任一项的方法,其中施用有效量的所述制剂调控与所述受试者的鼻内系统相关的微生物组(microbiome)。
39. 前述权利要求中任一项的方法,其中施用有效量的所述制剂调控与所述受试者的CNS相关的微生物组。
40. 前述权利要求中任一项的方法,其中施用有效量的所述制剂调控与所述受试者的远程系统相关的系统性微生物组,所述远程系统例如胃肠系统、循环系统、呼吸系统、内分泌系统或免疫系统。
41. 前述权利要求中任一项的方法,其中施用是装置辅助的。
42. 前述权利要求中任一项的方法,其中在炎性状况的发作之前施用所述制剂。
43. 前述权利要求中任一项的方法,其中在炎性状况的发生期间施用所述制剂。
44. 前述权利要求中任一项的方法,其中在炎性状况的消退之后施用所述制剂。
45. 前述权利要求中任一项的方法,其中响应于炎症症状、触发或警告标志(例如,不适、窦压力的变化或应激状态)施用所述制剂。
46. 前述权利要求中任一项的方法,其进一步包括确定所述受试者是否需要治疗神经病症。
47. 前述权利要求中任一项的方法,其进一步包括确定所述受试者是否需要治疗鼻或窦病症。
48. 前述权利要求中任一项的方法,其中所述制剂作为溶液、悬浮液、乳液、软膏、栓剂、粉末、凝胶、水凝胶或液体(例如,滴剂、喷雾剂、气雾剂或雾剂)施用。
49. 前述权利要求中任一项的方法,其中所述制剂配制为滴剂、喷雾剂、气雾剂或雾剂。
50. 前述权利要求中任一项的方法,其中所述制剂包括微球体或微胶囊。
51. 前述权利要求中任一项的方法,其中所述制剂配制为与所述受试者的鼻腔的粘膜相容。
52. 前述权利要求中任一项的方法,其中施用减少所述受试者中的炎症、充血、鼻窦炎、哮喘、打喷嚏、窦压力或不适。
53. 前述权利要求中任一项的方法,其中所述制剂配制为用于立即释放或延长释放。
54. 前述权利要求中任一项的方法,其中所述制剂配制为局部或全身递送亚硝酸盐或NO至靶组织。
55. 前述权利要求中任一项的方法,其中所述制剂配制为用于例如局部或全身跨粘膜递送和/或循环。
56. 前述权利要求中任一项的方法,其进一步包括将第二量的所述制剂施用至所述受试者。
57. 前述权利要求中任一项的方法,其中作为组合治疗的一部分施用所述制剂。
58. 前述权利要求中任一项的方法,其进一步包括与所述制剂组合施用第二治疗。
59. 前述权利要求中任一项的方法,其中在开始所述第二治疗之前施用所述制剂一段时间。

60. 前述权利要求中任一项的方法,其中与所述第二治疗同时施用所述制剂。
61. 前述权利要求中任一项的方法,其中在停止所述第二治疗之后施用所述制剂一段时间。
62. 前述权利要求中任一项的方法,其中经由交替施用方式施用所述第二治疗,例如经由吸入或肠内技术。
63. 前述权利要求中任一项的方法,其中所述受试者具有治疗水平的第二治疗。
64. 前述权利要求中任一项的方法,其中与抗炎剂联合施用所述制剂。
65. 前述权利要求中任一项的方法,其中与治疗(例如经批准治疗或常用于治疗)相关的疾病或病症,或相关的疾病或病症的症状的医疗方法联合施用所述制剂。
66. 前述权利要求中任一项的方法,其中在手术或诊断程序之前或之后施用所述制剂。
67. 前述权利要求中任一项的方法,其中与减充血剂、益生菌(probiotic)、治疗剂、运动或压力管理联合施用所述制剂。
68. 前述权利要求中任一项的方法,其中与用于以下各项的治疗性治疗组合施用所述制剂:头痛、神经病变(如糖尿病神经病变、周围神经病变、路易体神经病变)、癫痫、系统性硬化症、多发性硬化症、肌萎缩侧索硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病、白质高信号、糖尿病视网膜病变、焦虑、创伤后应激障碍、慢性疲劳综合征、纤维肌痛、抑郁、失眠、关节炎、类风湿性关节炎、过敏性鼻炎、扩张性心肌病、动脉粥样硬化、心脏保护、心力衰竭、高血压(如肺动脉高血压、妊娠期高血压、门静脉高血压)、子痫、先兆子痫、毛细血管稀疏、外周血管病变、妊娠糖尿病、2型糖尿病、肥胖、代谢综合征、肾衰竭、肝功能衰竭、胰腺炎或肝炎。
69. 前述权利要求中任一项的方法,其中与亚硝酸盐、硝酸盐和/或NO联合施用所述制剂。
70. 前述权利要求中任一项的方法,其中所述有效量为AOM的治疗有效剂量。
71. 前述权利要求中任一项的方法,其中所述AOM的治疗有效剂量为约 1×10^3 、 10^4 、 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 、 10^{10} 、 10^{11} 、 10^{12} 、 10^{13} 或 10^{14} CFU或大于约 1×10^3 、 10^4 、 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 、 10^{10} 、 10^{11} 、 10^{12} 、 10^{13} 或 10^{14} CFU。
72. 前述权利要求中任一项的方法,其中作为镇痛剂施用所述制剂。
73. 前述权利要求中任一项的方法,其中作为预防剂施用所述制剂。
74. 前述权利要求中任一项的方法,其中所述制剂是自我施用的。
75. 前述权利要求中任一项的方法,其中每天施用所述制剂约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24次。
76. 前述权利要求中任一项的方法,其中施用所述制剂约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或84-91天。
77. 前述权利要求中任一项的方法,其中在所述受试者从睡眠中醒来的30、60、90、120、150或180分钟内施用所述制剂。
78. 前述权利要求中任一项的方法,其中在所述受试者睡觉之前的30、60、90、120、150或180分钟内施用所述制剂。
79. 前述权利要求中任一项的方法,其中在所述受试者进食的30、60、90、120、150或180分钟内施用所述制剂。

80. 前述权利要求中任一项的方法, 其中在所述受试者清洁或淋浴前的30、60、90、120、150或180分钟施用所述制剂。

81. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述受试者为女性。

82. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述受试者为男性。

83. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述受试者表征为以下民族/种族之一: 亚洲人、黑人或非裔美国人、西班牙裔或拉丁裔、白人或多种族。

84. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述受试者具有被破坏的微生物组。

85. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述受试者的年龄小于1岁, 或在1-5、5-10、10-20、20-30、30-40、40-50、50-60岁之间, 或超过60岁。

86. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述制剂包含在缓冲溶液, 例如水性缓冲溶液中的AOM。

87. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述缓冲溶液, 例如水性缓冲溶液, 包含在水中的磷酸二钠和氯化镁, 例如, 50mM Na_2HPO_4 和 2mM MgCl_2 。

88. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述缓冲溶液, 例如水性缓冲溶液, 基本上由在水中的磷酸二钠和氯化镁组成, 例如, 50mM Na_2HPO_4 和 2mM MgCl_2 。

89. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述缓冲溶液, 例如水性缓冲溶液, 由在水中的磷酸二钠和氯化镁组成, 例如, 50mM Na_2HPO_4 和 2mM MgCl_2 。

90. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述制剂的特征在于生理pH水平。

91. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述制剂进一步包含促进所述AOM的生长或代谢、NO产生和/或脲酶活性的化合物或与所述化合物同时施用。

92. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述制剂包含氨、铵盐和尿素的至少一种。

93. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述制剂包含控释材料, 例如缓释材料。

94. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述制剂进一步包含赋形剂, 例如药学上可接受的赋形剂。

95. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述赋形剂包含吸收或渗透增强剂、防腐剂、抗氧化剂、缓冲剂、螯合剂、离子交换剂、增溶剂、悬浮剂、增稠剂、表面活性剂、湿润剂、张力调节剂、酶抑制剂或用于适当药物递送的载体。

96. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述制剂包含粘膜粘附剂。

97. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述制剂包括崩解剂、螯合剂、包衣剂、改良释放产品或填充剂。

98. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述制剂大体上不含其他生物体。

99. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述制剂包含约 1×10^3 CFU/mL 至约 1×10^{14} CFU/mL 之间的AOM。

100. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述制剂包含约 1×10^9 CFU/mL 至约 10×10^9 CFU/mL 之间的AOM。

101. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述AOM包含氨氧化细菌(AOB)。

102. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述AOM基本上由AOB组成。

103. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述AOM由AOB组成。

104. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述AOM包含亚硝化单胞菌属、亚硝化球菌

属、亚硝化螺菌属、亚硝化囊菌属、亚硝化叶菌属、亚硝化弧菌属及其组合。

105. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述AOM为*Nitrosomonas eutropha* (N.eutropha)。

106. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述AOM为N.eutropha D23, 其具有ATCC登录号PTA-121157。

107. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述AOM包含氨氧化古生菌(AOA)。

108. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述AOM能够以至少约1pmol/min/mg蛋白质的速率, 例如, 至少约0.1nmol/min/mg蛋白质的速率将氨或铵转化为亚硝酸盐。

109. 前述权利要求中任一项的方法, 其中将所述制剂施用例如鼻内施用至第一组织, 例如沉积组织。

110. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述第一组织是所述靶组织。

111. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述第一组织不是所述靶组织, 例如, 将所述制剂应用于第一组织, 并且将所述制剂或所述制剂的产物, 例如NO运输(例如通过扩散)至第二组织, 例如靶组织。

112. 前述权利要求中任一项的方法, 其中所述第二治疗包含手术程序。

113. 前述权利要求中任一项的方法、其中所述赋形剂包含抗粘附剂、结合剂、包衣剂、崩解剂、填充剂、调味剂、着色剂、润滑剂、助流剂、吸附剂防腐剂或增甜剂。

114. 前述权利要求中任一项的方法, 其中生物组友好的产品与所述施用的包含AOM的制剂一起使用。

115. 如前述权利要求任一项中所述的包含AOM的制剂, 其用于鼻内施用至受试者。

116. 前述权利要求中任一项的制剂, 其中所述制剂为鼻滴剂、喷雾剂、气雾剂或雾剂。

117. 如前述权利要求任一项中所述的包含AOM的制剂, 其用于治疗受试者的神经病症。

118. 如前述权利要求任一项中所述的包含AOM的制剂, 其用于治疗受试者的鼻或鼻窦病症。

119. 前述权利要求中任一项的制剂, 其中所述制剂经包装用于单次使用。

120. 前述权利要求中任一项的制剂, 其中所述制剂经包装用于多次使用。

121. 前述权利要求中任一项的制剂, 其包含AOM和其他生物体, 例如生物体的群落。

122. 装置, 其配置为将如前述权利要求任一项中所述的包含AOM的制剂施用至受试者的鼻腔的靶组织。

123. 试剂盒, 其包含如前述权利要求任一项中所述的包含AOM的制剂。

用于鼻内系统使用和递送至鼻内系统的氨氧化微生物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据35 U.S.C. §119 (e) 要求2016年9月21日提交的美国临时专利申请序列号62/397,642的优先权,其全部公开内容以其整体在此通过引用并入本文以用于所有目的。

技术领域

[0003] 方面通常涉及微生物组 (microbiome), 以及更具体地涉及与微生物组相关的氨氧化微生物的恢复。

背景技术

[0004] 细菌和其他微生物在环境中无处不在。致病性细菌的发现和疾病的细菌学说理论对于健康和疾病状况具有极大的影响。微生物是所有生物的环境的正常部分并且可以是有益的。在鼻通道中,吸入的空气通过专门的鼻结构。微生物、环境分子和颗粒在鼻通道中引起反应并被困在一层高粘度粘液中。内部鼻表面的特征在于纤毛细胞的群,其作用以运输高粘度粘液层用于局部或全身递送。

[0005] 发明概述

[0006] 根据一个或多个方面,公开了将氨氧化微生物 (AOM) 引入至受试者的方法。该方法可以包括将包含AOM的制剂鼻内施用至受试者。

[0007] 在一些方面,鼻内施用可以包含局部应用、吸入、滴注或嗅觉转移施用。

[0008] 根据一个或多个方面,公开了将AOM递送至受试者的鼻腔的方法。该方法可以包括将有效量的包含AOM的制剂施用至受试者的鼻腔,其中AOM定殖于鼻腔的靶组织。

[0009] 根据一个或多个方面,公开了治疗受试者的神经源性炎症的方法。神经源性炎症可以包含例如氧化应激。该方法可以包括将有效量的包含AOM的制剂施用至受试者,从而治疗受试者的神经源性炎症。

[0010] 根据一个或多个方面,公开了治疗受试者的神经病症的方法。该方法可以包括将有效量的包含AOM的制剂施用至受试者,从而治疗受试者的神经病症。

[0011] 根据一个或多个方面,公开了治疗受试者的鼻或窦病症的方法。该方法可以包括将有效量的包含AOM的制剂施用至受试者,从而治疗受试者的鼻或窦病症。

[0012] 根据一个或多个方面,公开了治疗受试者的全身性炎性状况的方法。该方法可以包括将有效量的包含AOM的制剂鼻内施用至受试者,从而治疗受试者的全身性炎性状况。在一些实施方案中,全身性炎性状况与以下各项的一个或多个相关:头痛(如偏头痛)、心血管疾病(如高血压)、炎症、免疫应答、自身免疫性病症、肝病、感染、神经疾病、精神病症、一氧化氮紊乱、尿素循环障碍、充血、血管舒张障碍、皮肤病、伤口愈合、对昆虫叮咬的反应、眼科病症、结缔组织病症以及某些病毒、细菌或真菌感染。

[0013] 根据一个或多个方面,公开了治疗受试者的头痛或偏头痛的方法。该方法可以包括将有效量的包含AOM的制剂鼻内施用至受试者,从而治疗受试者的头痛或偏头痛。

[0014] 在一些方面,施用的量和/或频率足以增加受试者的鼻腔的至少一部分中的粘液稠度。施用制剂可以导致反触发缺血性预调理或调控受试者中的ATP水平。施用的量和/或频率可以足以在受试者中诱导缺血性反触发。

[0015] 在至少一些方面,将包含AOM的制剂鼻内施用至受试者的鼻腔。当施用制剂时,受试者可以具有大体上得以清除干净的鼻腔。可以在抗生素或鼻腔清洁制剂的施用后施用制剂。在一些实施方案中,将目标百分比的施用的AOM转移至受试者的中枢神经系统(CNS)。该方法可以进一步包括在施用制剂后将水或缓冲溶液,例如水性缓冲溶液施用至受试者。

[0016] 在一些方面,施用制剂导致充血减轻、降低的窦压力或炎症反应的调控。在至少一些实施方案中,神经病症为炎性状况。炎性状况可以是鼻或窦病症。鼻或窦病症可以是过敏性鼻炎。

[0017] 炎性状况可以是神经源性炎症,例如与以下各项相关:头痛、神经病变(如糖尿病神经病变、周围神经病变、路易体神经病变)、癫痫、系统性硬化症、多发性硬化症、肌萎缩侧索硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病、白质高信号、糖尿病视网膜病变、焦虑、创伤后应激障碍、慢性疲劳综合征、纤维肌痛、抑郁、失眠、关节炎、类风湿性关节炎、过敏性鼻炎、扩张性心肌病、动脉粥样硬化、心脏保护、心力衰竭、高血压(如肺动脉高血压、妊娠期高血压、门静脉高血压)、子痫、先兆子痫、毛细血管稀疏、外周血管病变、妊娠糖尿病、2型糖尿病、肥胖、代谢综合征、肾衰竭、肝功能衰竭、胰腺炎或肝炎。

[0018] 在一些实施方案中,鼻或窦病症可以涉及过敏原、细菌感染或病毒感染,例如冠状病毒、鼻病毒、脑膜炎或流感。炎性状况可以与损伤、癌症或感染相关。

[0019] 在一些方面,施用可以在医疗程序之前或之后,医疗程序例如导管插入术、内窥镜检查、插管(例如鼻胃管插管)、鼻套管的施用或牙科程序。炎性状况可以与损伤相关或在损伤之后,损伤例如脊髓损伤、头部创伤或脑损伤。

[0020] 在一些实施方案中,鼻或窦病症的特征可以在于充血或窦压力。在一些实施方案中,神经病症可以是退行性病症或遗传性病症。神经病症可以包含心理障碍。

[0021] 在一些方面,可以向沉积组织(deposit tissue)或直接地向靶组织施用。沉积组织、靶组织或两者可以是受试者的粘膜。沉积组织、靶组织或两者可以与受试者的鼻腔相关。沉积组织、靶组织或两者可以是受试者的鼻腔、中隔壁、鼻瓣、鼻孔、鼻咽(nasopharynx)、前庭区,鼻甲骨(turbinate)(例如,下、中、上)、道(例如,下、中、上)、鼻甲(concha)(例如,下、中、上)、上颌窦、蝶窦、蝶筛隐窝、筛泡、半月裂孔、鼻泪管、额鼻管或嗅觉区。

[0022] 在一些方面,靶组织可以与期望的局部效应相关。靶组织可以与期望的全身效应相关。例如,期望的全身效应可以涉及以下各项的一个或多个的治疗:头痛、心血管疾病、炎症、免疫应答、自身免疫性病症、肝病、感染、神经疾病、精神病症、一氧化氮紊乱、尿素循环障碍、充血、血管舒张障碍、皮肤病、伤口愈合、对昆虫叮咬的反应、眼科病症、结缔组织病症以及某些病毒、细菌或真菌感染。在一些方面,施用有效量的制剂可以促进内皮功能。施用有效量的制剂可以改变或更改靶组织处或循环中的亚硝酸盐或NO的水平。施用有效量的制剂可以调控与受试者的鼻内系统相关的微生物组。施用有效量的制剂可以调控与受试者的CNS相关的微生物组。施用有效量的制剂可以调控与受试者的远程系统相关的系统性微生物组,远程系统例如胃肠系统、循环系统、呼吸系统、内分泌系统或免疫系统。

[0023] 在一些方面,施用可以是装置辅助的。可以在胃肠状况的发作之前、发生期间或消退之后施用制剂。可以响应于炎症症状、触发或警告标志(例如,不适、窦压力的变化或应激状态)施用制剂。方法可以涉及确定受试者是否需要治疗神经病症。方法可以涉及确定受试者是否需要治疗鼻或窦病症。

[0024] 在一些方面,制剂可以作为溶液、悬浮液、乳液、软膏、栓剂(bougie)、粉末、凝胶、水凝胶或液体(例如,滴剂、喷雾剂、气雾剂或雾剂)施用。制剂可以配制为滴剂、喷雾剂、气雾剂或雾剂。制剂可以包括微球体或微胶囊。制剂可以配制为与受试者的鼻腔的粘膜相容。制剂可以配制为用于立即释放或延长释放。制剂可以配制为局部或全身递送亚硝酸盐或NO至靶组织。制剂可以配制为用于例如局部或全身跨粘膜递送和/或循环。

[0025] 在一些实施方案中,施用可以减少受试者中的炎症、充血、鼻窦炎、哮喘、打喷嚏、窦压力或不适。

[0026] 在一些方面,治疗方法可以进一步包括将第二量的制剂施用至受试者。在至少一些方面,可以作为组合治疗的一部分施用制剂。该方法可以进一步包括与制剂组合施用第二治疗。可以在开始第二治疗之前施用制剂一段时间、与第二治疗同时施用制剂或在停止第二治疗之后施用制剂一段时间。可以经由交替施用方式施用第二治疗,例如经由吸入或肠内技术。受试者可以具有治疗水平的第二治疗。可以与抗炎剂联合施用制剂。可以与治疗(例如经批准治疗或常用于治疗)相关的疾病或病症,或相关的疾病或病症的症状的医疗方法联合施用制剂。可以在手术或诊断程序之前或之后施用制剂。第二治疗可以包含手术程序。可以与减充血剂、益生菌、治疗剂、运动或压力管理联合施用制剂。

[0027] 在至少一些方面,可以与用于以下各项的治疗性治疗组合施用制剂:头痛、神经病变(如糖尿病神经病变、周围神经病变、路易体神经病变)、癫痫、系统性硬化症、多发性硬化症、肌萎缩侧索硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病、白质高信号、糖尿病视网膜病变、焦虑、创伤后应激障碍、慢性疲劳综合征、纤维肌痛、抑郁、失眠、关节炎、类风湿性关节炎、过敏性鼻炎、扩张性心肌病、动脉粥样硬化、心脏保护、心力衰竭、高血压(如肺动脉高血压、妊娠期高血压、门静脉高血压)、子痫、先兆子痫、毛细血管稀疏、外周血管病变、妊娠糖尿病、2型糖尿病、肥胖、代谢综合征、肾衰竭、肝功能衰竭、胰腺炎或肝炎。可以与亚硝酸盐、硝酸盐和/或NO联合施用制剂。

[0028] 在一些方面,有效量为AOM的治疗有效剂量。AOM的治疗有效剂量为约 1×10^3 、 10^4 、 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 、 10^{10} 、 10^{11} 、 10^{12} 、 10^{13} 或 10^{14} CFU或大于约 1×10^3 、 10^4 、 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 、 10^{10} 、 10^{11} 、 10^{12} 、 10^{13} 或 10^{14} CFU。可以作为镇痛剂和/或预防剂施用制剂。制剂可以是自我施用的。可以每天施用制剂约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24次。可以施用制剂约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或84-91天。可以在受试者从睡眠中醒来的30、60、90、120、150或180分钟内施用制剂。可以在受试者睡觉之前的30、60、90、120、150或180分钟内施用制剂。可以在受试者进食的30、60、90、120、150或180分钟内施用制剂。可以在受试者清洁或淋浴前的30、60、90、120、150或180分钟施用制剂。

[0029] 在一些方面,受试者可以是女性。在其他方面,受试者可以是男性。受试者的特征可以为以下民族/种族之一:亚洲人、黑人或非裔美国人、西班牙裔或拉丁裔、白人或多种族。受试者可以具有被破坏的微生物组。受试者的年龄可以小于1岁,或在1-5、5-10、10-20、

20-30、30-40、40-50、50-60岁之间,或超过60岁。

[0030] 在一些方面,制剂可以包含在缓冲溶液,例如水性缓冲溶液中的AOM。缓冲溶液,例如水性缓冲溶液,包含在水中的磷酸二钠和氯化镁,例如,50mM Na_2HPO_4 和2mM MgCl_2 。缓冲溶液,例如水性缓冲溶液,基本上由在水中的磷酸二钠和氯化镁组成,例如,50mM Na_2HPO_4 和2mM MgCl_2 。缓冲溶液,例如水性缓冲溶液,由在水中的磷酸二钠和氯化镁组成,例如,50mM Na_2HPO_4 和2mM MgCl_2 。制剂的特征可以在于生理pH水平。制剂可以进一步包含促进AOM的生长或代谢、NO产生和/或脲酶活性的化合物或与化合物同时施用。在至少一些方面,制剂可以包含氨、铵盐和尿素的至少一种。制剂可以包含控释材料,例如缓释材料。制剂可以进一步包含赋形剂,例如药学上可接受的赋形剂。赋形剂可以包含吸收或渗透增强剂、防腐剂、抗氧化剂、缓冲剂、螯合剂、离子交换剂、增溶剂、悬浮剂、增稠剂、表面活性剂、湿润剂、张力调节剂、酶抑制剂或用于适当药物递送的载体。在至少一些方面,制剂可以包含粘膜粘附剂、崩解剂、螯合剂、包衣剂、改良释放产品或填充剂。制剂可以大体上不含其他生物体。

[0031] 在一些方面,制剂可以包含约 1×10^3 CFU/mL至约 1×10^{14} CFU/mL之间的AOM。制剂可以包含约 1×10^9 CFU/mL至约 10×10^9 CFU/mL之间的AOM。AOM可以包含氨氧化细菌(AOB)。在一些方面,AOM可以基本上由AOB组成。在至少一些方面,AOM可以由AOB组成。AOM可以包含亚硝化单胞菌属(Nitrosomonas)、亚硝化球菌属(Nitrosococcus)、亚硝化螺菌属(Nitrospira)、亚硝化囊菌属(Nitrosocystis)、亚硝化叶菌属(Nitrosolobus)、亚硝化弧菌属(Nitrovibrio)及其组合。AOM可以是Nitrosomonas eutropha (N.eutropha)。AOM可以是N.eutropha D23,其具有ATCC登录号PTA-121157。在至少一些方面,AOM可以包含氨氧化古生菌(AOA)。AOM可以能够以至少约1pmol/min/mg蛋白质的速率将氨或铵转化为亚硝酸盐。AOM可以能够以至少约0.1nmol/min/mg蛋白质的速率将氨或铵转化为亚硝酸盐。

[0032] 在一些方面,可以将制剂例如鼻内施用至第一组织,例如沉积组织。第一组织可以是靶组织。在至少一些方面,第一组织不是靶组织,例如,可以将制剂应用于第一组织,并且可以将制剂或制剂的产物,例如NO运输(例如通过扩散)至第二组织,例如靶组织。

[0033] 在一些方面,治疗可以包含手术程序。赋形剂可以包含抗粘附剂、结合剂、包衣剂、崩解剂、填充剂、调味剂、着色剂、润滑剂、助流剂、吸附剂防腐剂或增甜剂。

[0034] 在一些方面,生物组友好的产品可以与施用的包含AOM的制剂一起使用。

[0035] 根据一个或多个方面,如前述权利要求任一项中所述的包含AOM的制剂可以用于鼻内施用至受试者。

[0036] 在一些方面,制剂可以是鼻滴剂、喷雾剂、气雾剂或雾剂。

[0037] 根据一个或多个方面,制剂可以包含AOM。制剂可以用于治疗受试者的神经病症。制剂可以用于治疗受试者的鼻或窦病症。

[0038] 在一些方面,制剂可以包装用于单次使用。在一些方面,制剂可以包装用于多次使用。

[0039] 在一些实施方案中,制剂可以进一步包含其他生物体,例如生物体的群落。

[0040] 根据一个或多个方面,装置可以配置为将包含AOM的制剂施用至受试者的鼻腔的靶组织。

[0041] 根据一个或多个方面,试剂盒可以包括包含AOM的制剂,例如用于递送至受试者的鼻内系统或用于治疗受试者的神经病症或鼻或窦病症。

[0042] 本公开考虑了任何一个或多个前述方面和/或实施方案的所有组合,以及与详述和任何实施例中阐述的任何一个或多个实施方案的组合。

[0043] 发明详述

[0044] 根据一个或多个实施方案,本公开提供了将氨氧化微生物引入受试者的多种方法或模式。这些方法或模式包括向受试者施用氨氧化微生物,例如,包含氨氧化微生物的制剂、组合物、配制物或产品。在至少一些实施方案中,氨氧化微生物因此通常可以恢复至受试者的微生物组。在至少一些实施方案中,氨氧化微生物可以包含活氨氧化微生物或基本上由活氨氧化微生物组成。

[0045] 公开了制剂、组合物和/或配制物,例如包括美容产品、治疗产品、消费品、非天然产品、天然产品和强化的天然产品,其包含氨氧化微生物,基本上由氨氧化微生物组成或由氨氧化微生物组成。这些制剂、组合物和/或配制物在此公开用于各种应用,例如美容和/或治疗应用。该制剂、组合物和/或配制物可以以有效量施用用于预期用途,例如美容或治疗应用。提供了包含氨氧化微生物的制剂、组合物和/或配制物,用于向受试者以各种施用方式施用。提供了包含氨氧化微生物的制剂、组合物和/或配制物,其用于治疗受试者的各种状况和/或病症。公开了经由施用氨氧化微生物治疗受试者各种状况和/或病症的方法。还提供了用于向受试者施用氨氧化微生物的装置。

[0046] 微生物学

[0047] 根据一个或多个实施方案,基本上可以使用或实施任何氨氧化微生物(AOM)。氨氧化微生物通常可以是自养的。氨氧化微生物可以由氨产生亚硝酸盐和/或一氧化氮。

[0048] 例如,Whitlock在美国专利号7,820,420中充分描述了自养氨氧化细菌(AOB)的性质。自该申请以来,用于氧化氨以生产ATP的自养微生物类别已经扩展到包括氨氧化古生菌(AOA),并且古生菌已经从这类细菌中移出并进入它们自己独特的类别。出于本公开的目的,可以使用具有氨氧化特性以产生ATP的任何和所有自养氨氧化微生物。AOM,包括AOB和AOA,具有将氨氧化成NO和亚硝酸盐的必要性质,并且所有已知的AOM都缺乏毒力,因为它们不能使用有机底物来产生ATP。细菌可以利用较高浓度的氨,而古生菌可以利用较低浓度的氨。氨的生理水平在细菌(AOB)和古生菌(AOA)都可以利用的范围内。在整个公开中任何具体提及氨氧化细菌的参考应被认为同样适用于任何氨氧化微生物,例如任何氨氧化古生菌,并且这些术语在本文中可全部互换使用。

[0049] 氨氧化细菌(AOB)是普遍存在的革兰氏阴性专性细菌,具有独特的能力可以仅通过氨转化为亚硝酸盐来产生能量。在一些实施方案中,亚硝化单胞菌属的氨氧化细菌(AOB)是革兰氏阴性专性自养(化能自养)细菌,其具有仅由氨作为能源产生亚硝酸盐和一氧化氮的独特能力。它们广泛存在于土壤和水环境中,是环境硝化过程的重要组成部分。根据本文描述的一个或多个实施方案,这些细菌具有有益的性质,例如,与各种美容和治疗用途有关。不希望受任何特定理论束缚,由于亚硝酸盐和一氧化氮作为若干生理功能(例如血管舒张、炎症和伤口愈合)的重要组分的作用,这些细菌可以对健康和免疫病理学状况具有多种有益特性。这些细菌可以安全地用于人类,因为它们生长缓慢,不能在有机碳源上生长,可以对肥皂和抗生素敏感,并且从未与动物或人类的任何疾病或感染相关。

[0050] 氨氧化微生物产生辅酶Q8(CoQ8)作为其产生亚硝酸盐和一氧化氮的过程的副产物。CoQ8是在其类异戊二烯侧链中具有8个碳的辅酶Q。不希望受任何特定理论束缚,由于辅

酶Q作为若干细胞功能的重要组成部分的作用,例如介导细胞信号传导和防止细胞死亡(抗衰老),这些微生物的有益特性可以进一步通过它们生成CoQ8的特定能力而增强。

[0051] 在一些实施方案中,氨氧化细菌可以催化以下反应。

[0052] 在中性pH水平,从中性pH条件附近由铵产生的氨是初始反应的底物。如下在分别由氨单加氧酶(AMO)和羟胺氧化还原酶(HAO)催化的两步中发生氨至亚硝酸盐的转化:

[0053] $\text{NH}_3 + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- + \text{O}_2 \rightarrow \text{NH}_2\text{OH} + \text{H}_2\text{O}$ (A)

[0054] $\text{NH}_2\text{OH} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{NO}_2^- + 4\text{e}^- + 5\text{H}^+$ (B)

[0055] 在一些情况中,报告了以下反应B,以指示在低pH形成亚硝酸(HNO_2):

[0056] $\text{NH}_2\text{OH} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{HNO}_2 + 4\text{e}^- + 4\text{H}^+$

[0057] 在某些实施方案中,在本公开的全文中, NH_4^+ 和 NH_3 可以可互换使用。

[0058] 氨氧化细菌的实例包括*Nitrosomonas eutropha*菌株,例如本文所讨论的D23和C91,以及亚硝化单胞菌属、亚硝化球菌属、亚硝化螺菌属、亚硝化囊菌属、亚硝化叶菌属和亚硝化弧菌属中的其他细菌。D23*Nitrosomonas eutropha*菌株是指被命名为AOB D23-100的菌株,其在2014年4月8日保藏于美国组织培养物保藏中心(ATCC)(10801 University Blvd., Manassas, VA, USA),登记号为PTA-121157。登记号PTA-121157的核酸序列(例如基因组序列)在此通过引用整体并入用于所有目的。贯穿本公开,“AOB D23-100”也可以称为D23或B244。

[0059] 氨氧化古生菌的实例包括甲烷短杆菌属(*Methanobrevibacter*)、甲烷球形菌属(*Methanosphaera*)、甲烷八叠球菌属(*Methanosarcina*)、*Nitrosocaldus*、氨氧化古菌(*Nitrosopumilus*)和亚硝化球菌(例如维也纳亚硝化球菌(*Nitrososphaera viennensis*)、加尔加亚硝化球菌(*Nitrososphaera gargensis*))中的古生菌。不同种系型的古生菌,例如,产甲烷菌和halophilic archaeon,可以包括在本文公开的制剂中。古生菌的实例还包括以下谱系的古生菌:广古菌门(Euryarchaeota)(例如甲烷八叠球菌属)、泉古菌门(Crenarchaeota)、曙古菌门(Aigarchaeota)和奇古菌门(Thaumarchaeota)(例如*Giganthauma karukerense*、*Giganthauma insulaporcus*、*Caldiararchaeum subterraneum*、*Cenarchaeum symbiosum*)。

[0060] 国际(PCT)专利申请公开号W02015/160911(2015年4月15日提交的国际(PCT)专利申请序列号PCT/US2015/025909)公开的每个和各个核酸序列以及氨基酸序列,出于所有目的以其整体在此引入作为参考。同样,国际(PCT)专利申请公开号W02015/160911(2015年4月15日提交的国际(PCT)专利申请序列号PCT/US2015/025909)公开的任何氨氧化细菌,也出于所有目的以其整体在此引入作为参考。在某些实施方案中,氨氧化微生物为其中所述的菌株。

[0061] 根据一个或多个实施方案,氨氧化微生物可以以几种代谢状态存在,例如,生长状态、储存状态和/或多磷酸盐负载状态。

[0062] 根据一个或多个实施方案,氨氧化微生物可以具有所需的性质,例如优化的性质,例如抑制病原菌生长的能力,以及增强的产生一氧化氮和一氧化氮前体的能力。

[0063] 当术语优化的*Nitrosomonas eutropha*(*N.eutropha*)在本文中使用是指具有:优化的生长速率;优化的 NH_4^+ 氧化速率;或优化的 NH_4^+ 抗性的*N.eutropha*。在一个实施方案中,它与天然存在的*N.eutropha*的差异在于至少一个核苷酸,例如选自氨单加氧酶、羟胺氧

化还原酶、细胞色素c554或细胞色素_cm552的基因中的核苷酸。差异可以例如通过选择*N.eutropha*的自发产生的突变、诱发型突变或定向基因工程而产生。在一个实施方案中,它与天然存在的*N.eutropha*的差异在于其具有在自然中不是一起存在的一群等位基因。这些差异可以提供一种或多种疾病或状况的治疗或预防,例如但不限于与低亚硝酸盐水平相关的疾病或病症。

[0064] 任何氨氧化细菌,例如,*N.eutropha*,例如称为“D23”,也称为“B244”或“A0B D23-100”的*N.eutropha*可以具有上述性质的几种。任何氨氧化古生菌(AOA)也可以具有上述性质的几种。

[0065] 本公开中涵盖的A0B可以包含相对于野生型A0B的突变。例如,这些突变可以自发发生,通过随机诱变引入,或者通过靶向诱变引入。例如,A0B可以缺乏野生型A0B通常包含的一种或多种基因或调节DNA序列。相对于测序菌株或野生型菌株,A0B也可以包含点突变、取代、插入、缺失、和/或重排。A0B可以是优化的A0B的纯化的制剂。

[0066] 在某些实施方案中,A0B是转基因的。例如,它可以包含野生型氨氧化细菌缺乏的一种或多种基因或调节DNA序列。更具体地,氨氧化细菌可以包含例如报告基因、选择性标志物、编码酶的基因或启动子(包括诱导型启动子或阻抑型启动子)。在一些实施方案中,将另外的基因或调节DNA序列整合到细菌染色体中;在一些实施方案中,另外的基因或调节DNA序列位于质粒上。

[0067] 在一些实施方案中,A0B与天然存在的细菌的不同之处在于至少一个核苷酸。例如,A0B可以与天然存在的细菌在基因或蛋白质上不同,所述基因或蛋白质是相关途径,例如氨代谢途径、尿素代谢途径或用于产生一氧化氮或一氧化氮前体的途径的一部分。更具体地,A0B可以包含提高途径活性的突变,例如通过提高所述途径的元件的水平或活性而实现。

[0068] 可以使用任何合适的技术引入上文提及的突变。用于将突变引入给定位置中的多种方法是已知的。例如,可以使用定点诱变、寡核苷酸指导的诱变、或位点特异性诱变。特异性诱变方案的非限制性实例记载于例如Mutagenesis, pp.13.1-13.105 (Sambrook and Russell, eds., Molecular Cloning A Laboratory Manual, Vol.3, 3rd ed. 2001)。另外,可购自商业售主的充分表征的诱变方案的非限制性实例包括但不限于: Altered Sites.RTM. II体外诱变系统(Promega Corp., Madison, Wis.); Erase-a-Base.RTM. 系统(Promega, Madison, Wis.); GeneTailor.TM. 定点诱变系统(Invitrogen, Inc., Carlsbad, Calif.); QuikChange.RTM. II定点诱变试剂盒(Stratagene, La Jolla, Calif.); 和Transformer.TM. 定点诱变试剂盒(BD-Clontech, Mountain View, Calif.)。

[0069] 在本公开的某些实施方案中,所述氨氧化微生物可以是纯性的(axenic)。氨氧化微生物的制剂(配制物或组合物)可以包含纯性氨氧化微生物、基本上由纯性氨氧化微生物组成或由纯性氨氧化微生物组成。

[0070] 本公开的氨氧化细菌可以来自选自由亚硝化单胞菌属、亚硝化球菌属、亚硝化螺菌属、亚硝化囊菌属、亚硝化叶菌属、亚硝化弧菌属和其组合所组成的组的属。

[0071] 本公开尤其提供了*N.eutropha*菌株D23,一种独特的(例如,优化的)氨氧化细菌菌株,其可以增加受试者(例如,人类受试者)的表面上一氧化氮和一氧化氮前体的产生。本公开还提供了施用和使用所述细菌和包含所述细菌的制剂、组合物、配制物和产品的的方法。

[0072] 在实施方案中,氨氧化细菌,例如*N.eutropha*是非天然存在的。例如,它可以已经在选择期间积累了所需的突变。在其他实施方案中,所需的突变可以由实验者引入。在一些实施方案中,*N.eutropha*可以是纯化的制剂,并且可以是优化的*N.eutropha*。

[0073] 在优选的实施方案中,*N.eutropha*菌株是自养的且因此不能引起感染。优选的菌株利用尿素以及氨,所以汗水中的尿素在被所述细菌吸收和利用之前不需要水解。另外,为了在低pH下生长,所述细菌可以吸收 NH_4^+ 离子或尿素。选定的菌株还应该能够在受试者(例如,人类)的外皮肤上生存并且耐受该处的条件。

[0074] 尽管本公开详细地涉及*N.eutropha*菌株D23,但所述制剂、方法、组合物、治疗方法、配制物和产品可以与下列中的一个或多个一起使用:一种或多种其他*N.eutropha*菌株、亚硝化单胞菌属的一种或多种其他物种以及一种或多种其他氨氧化微生物,例如氨氧化细菌或其他氨氧化古生菌。

[0075] 在某些实施方案中,具有上述序列特征的细菌具有下列中的一个或多个:(1)由倍增时间测得的优化的生长速率;(2)由OD600测得的优化的生长速率;(3)优化的 NH_4^+ 氧化速率;(4)优化的 NH_4^+ 抗性;和(4)优化的 NO_2^- 抗性。在以下段落中详细说明了这些特性的特定非限制性子组合。

[0076] 在一些实施方案中,氨氧化细菌,例如本文所描述的*N.eutropha*或其纯性组合物具有下列中的一个或多个:(1)由倍增时间测得的优化的生长速率;(2)由OD600测得的优化的生长速率;(3)优化的 NH_4^+ 氧化速率;(4)优化的 NH_4^+ 抗性;和(4)优化的 NO_2^- 抗性。例如,该细菌可以具有在本段的开头所列出的特性(1)和(2);(2)和(3);(3)和(4);或(4)和(5)。作为另一个实例,该细菌可以具有在本段的开头所列出的特性(1)、(2)和(3);(1)、(2)和(4);(1)、(2)和(5);(1)、(3)和(4);(1)、(3)和(5);(1)、(4)和(5);(2)、(3)和(4);(2)、(3)和(5);或(3)、(4)和(5)。作为进一步的实例,该细菌可以具有在本段的开头所列出的特性(1)、(2)、(3)和(4);(1)、(2)、(3)和(5);(1)、(2)、(4)和(5);(1)、(3)、(4)和(5);或(2)、(3)、(4)和(5)。在一些实施方案中,该细菌具有在本段的开头所列出的特性(1)、(2)、(3)、(4)和(5)。

[0077] 在某些实施方案中,*N.eutropha*菌株包含与国际(PCT)专利申请公开号W02015160911(2015年4月15日提交的国际(PCT)专利申请序列号PCT/US2015/025909)的SEQ ID NO:1或与D23菌株(在2014年4月8日以25个小瓶的形式保藏于ATCC专利保藏所,命名为A0B D23-100,登记号为PTA-121157)的基因组或其补体在低严格度、中等严格度、高严格度或极高严格度或其他杂交条件下杂交的核酸序列,例如基因组。

[0078] D23菌株不被认为是自然的产物,而是在实验室的长时间的培养和选择期间已经获得某些突变和特征。例如,D23具有在大于约200或250mM NH_4^+ 的条件下生长超过24小时的能力。

[0079] 在一些实施方案中,本文所公开的*N.eutropha*与天然存在的细菌的不同之处在于铁载体(siderophores)的丰度。例如,*N.eutropha*相比于*N.eutropha* C91可以具有升高或降低的铁载体水平。通常,铁载体是分泌的铁螯合化合物,其帮助细菌从其环境中清除铁。一些铁载体是肽,而其他是有机小分子。

[0080] 除非另有指示,否则本发明的实施可以采用本领域的技术范围内的常规免疫学、分子生物学和重组DNA技术的方法。文献中全面阐释此类技术。参见例如Sambrook等人

Molecular Cloning: A Laboratory Manual (最新版本); 和 Current Protocols in Molecular Biology (F.M. Ausubel 等人编, 现行版)。

[0081] 选择定义

[0082] 氨氧化微生物, 例如氨氧化细菌, 是指能够以例如实质速率 (例如预定速率) 的速率将氨或铵氧化成亚硝酸盐的微生物。速率, 例如预定速率, 可以是针对铵离子 (NH_4^+) (例如, 在约 200mM) 至亚硝酸盐 (NO_2^-) 的转化, 例如, 如在体外测试中或当施用于受试者例如人时测定或测量的。该速率可以是对于连续培养例如具有约 0.5 的 OD, 至少约 1 皮摩尔/分钟/mg 蛋白质的转化速率, 0.01、0.1、1、10、25、50、75、125 或 150 纳摩尔 NO_2^- /分钟/mg 蛋白质, 例如, 约 0.01–1、0.1–50、50–100、100–150、75–175、75–125、100–125、125–150 或 125–175 纳摩尔/分钟/mg 蛋白质, 例如约 125 纳摩尔 NO_2^- /分钟/mg 蛋白质。转化速率可以是约 1 皮摩尔/分钟/mg 蛋白质至约 1 毫摩尔/分钟/mg 蛋白质。转化速率可以是至多约 1 摩尔 NO_2^- /分钟/mg 蛋白质, 例如至少约、约、或至多约 1 分摩尔、1 厘摩尔、1 毫摩尔、或 1 微摩尔 NO_2^- /分钟/mg 蛋白质。

[0083] 如本文中所用, “纯性的”是指包含生物体的组合物基本上不含其他生物体。例如, 氨氧化细菌的纯性培养物是基本上不含除氨氧化细菌以外的生物体的培养物。例如, *N. eutropha* 的纯性培养物是基本上不含除 *N. eutropha* 以外的生物体的培养物。在一些实施方案中, “基本上不含”表示不能被用于检测其他生物体的方法 (例如, 平板接种培养物并检查菌落形态, 或针对保守基因如 16S RNA 的 PCR) 检测到。纯性组合物可以包含不是生物体的元素, 例如, 它可以包含营养物或赋形剂。本文所讨论的氨氧化细菌的任何实施方案、制剂、组合物或配制物可以任选包含纯性的氨氧化细菌、任选基本上由纯性的氨氧化细菌组成或任选由纯性的氨氧化细菌组成。

[0084] 贯穿本公开, 配制物可以指组合物或制剂或产品。

[0085] 如本文中所使用, “自养生物”例如自养细菌是能够通过使用无机材料作为营养源以及使用光合作用或化学合成作为能量来源进行自营养的任何生物体。自养细菌可以从二氧化碳和衍生自其他来源的 ATP、通过使氨氧化成亚硝酸盐、通过使硫化氢氧化和通过使 Fe^{2+} 氧化成 Fe^{3+} 而合成有机化合物。本公开的自养细菌不能引起感染。

[0086] 如本文中所使用, “组合”施用意指在受试者罹患病症的过程中将两种 (或更多种) 不同的治疗递送给受试者, 例如, 在受试者已被诊断为患有所述病症之后以及在所述病症已经被治愈或消除之前递送两种或更多种治疗。在一些实施方案中, 一种治疗的递送在第二治疗的递送开始时仍然在发生, 从而存在重叠。这有时在本文中被称为“同时”或“伴随”或“共同递送”。在其他实施方案中, 一种治疗的递送在开始另一种治疗的递送之前结束。这有时在本文中被称为“连续”或“顺序递送”。在任一种情况的实施方案中, 治疗都因为组合施用而更有效。例如, 相比于如果在缺少第一治疗的情况下施用第二治疗将观察到的情况, 第二治疗是更有效的, 例如, 利用更少的第二治疗观察到同等的效果, 或第二治疗在更大程度上减少症状, 或者对于第一治疗将观察到类似的情况。在一些实施方案中, 递送使得症状或与病症相关的其他参数的减少比在递送一种治疗而缺少另一种治疗的情况下将会观察到的减少更大。两种治疗的作用可以部分相加、全部相加或比相加更大 (即, 协同)。所述递送可以使得递送的第一治疗的作用在递送第二治疗时仍然是可检测的。在一些实施方案中, 可以在诊断具有病症的患者前递送一种或多种治疗。

[0087] 如本文中所使用, 术语“分离的”是指从其原始或天然环境 (例如, 如果它是天然存

在的,则为天然环境)中移出的物质。例如,存在于活动物中的天然存在的多核苷酸或多肽是未分离的,但通过人类干预与天然系统中的一些或全部共存物质隔绝的相同的多核苷酸或多肽是分离的。此类多核苷酸可以是载体的一部分和/或此类多核苷酸或多肽可以是组合物的一部分,且它们仍然是分离的,因为此类载体或组合物不是其所处的自然环境的一部分。

[0088] 如本文中所用,术语“优化的生长速率”是指下列中的一个或多个:当如本文的实施例2中所述在分批条件下培养时,倍增时间小于约4、5、6、7、8、9或10小时;当如本文的实施例2中所述在恒化器条件下生长时,倍增时间小于约16、18、20、22、24或26小时;或在约1天或2天内从约0.15的OD₆₀₀生长到至少约0.3、0.4、0.5、0.6、0.7或0.8的OD₆₀₀。在一个实施方案中,优化的生长速率是其倍增时间比天然存在的*N. eutropha*的倍增时间短至少10%、20%、30%、40%或50%的生长速率。

[0089] 如本文中所用,“优化的NH₄⁺氧化速率”是指NH₃或NH₄⁺转化为NO₂⁻的速率为至少约50、75、125或150微摩尔/分钟。例如,所述速率可以为每分钟至少约50、75、125或150微摩尔的NH₄⁺(例如,约200mM)转化为NO₂⁻。在一个实施方案中,优化的NH₄⁺氧化速率是其中NH₃或NH₄⁺转化为NO₂⁻的速率比在天然存在的*N. eutropha*中所见的速率快至少10%、20%、30%、40%或50%。

[0090] 如本文中所使用,“优化的NH₄⁺抗性”是指能够在大于50、75、100、125、150、175、200、225、250、275或300mM NH₃或NH₄⁺的条件下生长至少约24或48小时。在一个实施方案中,优化的NH₄⁺抗性是指能够在选定浓度的NH₃或NH₄⁺下比天然存在的*N. eutropha*生长快至少10%、20%、30%、40%或50%,或存在时间长至少10%、20%、30%、40%或50%。

[0091] 如本文中所用,“转基因”意指包含DNA的一个或多个外源性部分。外源性DNA衍生自另一种生物体,例如,另一种细菌、噬菌体、动物或植物。

[0092] 如本文中所用,疾病或状况的治疗是指与类似的但未经治疗的患者相比,降低所述疾病或状况的至少一种症状的严重程度或频率。治疗还可以指与类似的但未经治疗的患者相比,阻止、减缓或逆转疾病或状况的进展。治疗可以包括解决疾病和/或一种或多种症状的根本原因。

[0093] 如本文中所用,治疗有效量是指足以防止疾病或状况的推进或引起疾病或状况的消退,或能够缓解疾病或状况的症状,或能够实现所需结果的剂量。治疗有效剂量可以被测量为例如细菌的数量或活菌的数量(例如,以CFU计)或细菌的质量(例如,以毫克、克或千克计),或细菌的体积(例如,以mm³计)。

[0094] 如本文中所用,术语“活力”是指自养细菌(例如,氨氧化细菌)以预定速率将氨、铵或尿素氧化为亚硝酸盐的能力。在一些实施方案中,速率是指铵离子(NH₄⁺)(例如,约200mM)转化为亚硝酸盐(NO₂⁻)的速率,为至少约1皮摩尔、0.01、0.1、1、10、25、50、75、125或150纳摩尔NO₂⁻/分钟,例如约0.01-1、0.1-50、50-100、100-150、75-175、75-125、100-125、125-150或125-175纳摩尔/分钟,例如,约125纳摩尔NO₂⁻/分钟。转化速率可以为至多约1摩尔NO₂⁻/分钟,例如至少约、约、或至多约1分摩尔、1厘摩尔、1毫摩尔或1微摩尔NO₂⁻/分钟。活的氨氧化微生物通常可以包含可培养的AOM或以其他方式能够产生NO、硝酸盐或亚硝酸盐的AOM。

[0095] 如本文中所用,“受试者”可以包括动物、哺乳动物、人、非人动物、家畜动物或伴侣动物。术语“受试者”旨在包括人和非人动物,例如脊椎动物、大型动物和灵长类。在某些实

施方案中,受试者是哺乳动物受试者,并且在具体的实施方式中,受试者是人受试者。尽管已经清楚预见人的应用,但是在此也设想了例如非人动物的兽医应用。本公开的术语“非人动物”包括所有脊椎动物,例如非哺乳动物(例如鸟,例如鸡;两栖类;爬行类)和哺乳动物,如非人类灵长类动物,驯化的和农业上有用的动物,例如绵羊、狗、猫、牛、猪、大鼠等。

[0096] “微生物组”指存活在受试者表面(如肠道,口腔,皮肤)上和/或受试者的其他地方的群体,如一种或多种微生物。该群体可以具有与支持受试者寿命有关的一种或多种有利功能和/或益处。

[0097] “生物组友好的”指可以允许受试者的微生物组最小程度破坏的某物,例如产品,例如美容产品,例如美容产品成品。例如,生物组友好的是指可以向受试者应用的产品,其可以允许在应用时的微生物组得到维持、最小程度破坏和/或能够在应用所述产品后的一段时间后恢复到微生物组。在实施方案中,生物组友好的可以指氨氧化微生物友好的,例如氨氧化细菌友好的,因为所述产品可以允许对受试者的氨氧化细菌的最小程度破坏。在实施方案中,“生物组友好的”可以指“生物组相容的”。

[0098] “天然产品”是或者可以包含可至少部分源自自然界的产物。它可以是任何事物,或包括由活生物体产生的任何事物,并且可以包括生物体本身。天然产品可以包括或包含整个生物体和生物体的一部分(例如,植物的一部分)、来自于生物体的提取物、来自于生物体的有机化合物、来自于生物体的纯化有机化合物。天然产品可以是或包含发现的有机物和细胞,包括初级代谢物(氨基酸、碳水化合物和核酸)和次级代谢产物(在有限范围的物种中找到的有机化合物,例如,聚酮、脂肪酸、萜类、类固醇、苯丙烷类、生物碱、专用氨基酸和肽、专用碳水化合物)。天然产品可以是或包含聚合有机材料,例如纤维素、木质素和蛋白质。

[0099] 如本文中所用,“存在”或“水平”可以指组分,例如氨氧化微生物、氨、铵离子、尿素、亚硝酸盐或一氧化氮中的任何一种或多种的定性或定量的量。存在或水平可以包括零值或缺乏组分的存在。

[0100] 如本文中所用,术语“表面活性剂”包括可以降低两种液体之间或液体和固体之间的表面张力或界面张力的化合物。表面活性剂可以作为洗涤剂、润湿剂、乳化剂、发泡剂和分散剂。表面活性剂可以包括下列中的一种或多种,单独或与所列那些或其他表面活性剂或表面活性剂样化合物组合:椰油酰胺丙基甜菜碱(ColaTeric COAB)、聚乙烯山梨醇酯(例如,Tween 80)、乙氧基化月桂醇(RhodaSurf 6NAT)、月桂基醚硫酸钠(sodium laureth sulfate)/月桂基葡萄糖苷/椰油酰胺丙基甜菜碱(Plantapon 611L UP)、月桂基醚硫酸钠(例如,RhodaPex ESB 70NAT)、烷基聚葡萄糖苷(例如,Plantaren 2000N UP)、月桂基醚硫酸钠(Plantaren 200)、布朗纳博士的卡斯蒂利亚(Castile)肥皂、布朗纳博士的婴儿肥皂、月桂胺氧化物(ColaLux Lo)、十二烷基硫酸钠(SDS)、聚磺酸酯烷基聚葡萄糖苷(PolySufanate 160P)、月桂基硫酸钠(Stepanol-WA Extra K)及其组合。布朗纳博士的卡斯蒂利亚肥皂和婴儿肥皂包含水、有机椰子油、氢氧化钾、有机橄榄油、有机公平交易(fair deal)麻油、有机荷荷巴油、柠檬酸和生育酚。表面活性剂可以包括月桂基葡萄糖苷羟基丙基磺酸钠(Suga® nate160NC)、月桂酰胺丙基甜菜碱(Cola® Teric LMB);椰油酰胺丙基羟基磺基甜菜碱(Cocamidopropyl hydroxysultaine)(Cola® Teric CBS);椰油酰两性基二乙酸二钠(disodium cocoamphodiacetate)(Cola® Teric CDCX-LV);月桂基葡萄糖苷羟基丙基磺

酸钠(Suga® Fax D12)。表面活性剂可以包括月桂酰甲基羟乙基磺酸钠(sodium lauroyl methyl isethionate) (Iselux® LQ-CLR-SB); 甲基椰油酰牛磺酸钠(sodium methyl cocoyl taurate) (Pureact WS Conc.); 水(和) 月桂酰甲基羟乙基磺酸钠(和) 椰油酰胺丙基甜菜碱(和) 椰油酰羟乙基磺酸钠(和) 甲基油酰牛磺酸钠(Iselux® SFS-SB)。本公开考虑了其他表面活性剂。

[0101] 包含氨氧化微生物的制剂、组合物、配制物和产品

[0102] 本公开尤其提供包含氨氧化微生物的组合物, 包含AOM的制剂, 例如纯化和/或优化的制剂, 包含AOM的配制物, 和包含AOM的各种产品, 例如天然产品、非天然产品、强化天然产品、消费品、治疗产品或美容产品。术语制剂、组合物、配制物和产品在本文中可互换使用。

[0103] 本文讨论的氨氧化微生物的任何实施方案、制剂、组合物、配制物或产品可以包含(任选纯性的)氨氧化微生物(例如活氨氧化微生物), 基本上由其组成或由其组成。

[0104] 制剂可以包含或补充有氨氧化微生物的产物或副产物, 例如亚硝酸盐、硝酸盐、一氧化氮、CoQ8。在至少一些实施方案中, 制剂可以包含或补充有促进氨氧化微生物的生长或代谢、促进氨氧化微生物的产物或副产物的产生、促进脲酶活性或与氨氧化微生物具有协同效果的组合物, 例如, 氨、铵盐、尿素和脲酶。例如, 该制剂可以补充有NO、亚硝酸盐、硝酸盐、CoQ8、氨、铵盐、尿素和脲酶中的一种或多种。补充剂可以与氨氧化微生物包含在相同的配制物中, 或者包含在单独的配制物中用于同时或组合施用。补充配制物可以制备为通过任何递送方式递送, 例如吸入形式的NO、亚硝酸盐或硝酸盐。该制剂尤其可以包含氨、铵盐和尿素中的至少一种。该制剂可以包含或补充有抗炎剂或提供抗炎作用的组合物。

[0105] 本公开提供用于美容用途的包含氨氧化微生物的制剂。

[0106] 本公开提供用于治疗用途的包含氨氧化微生物的制剂。

[0107] 在一些实施方案中, 氨氧化微生物的制剂可以包含足以具有所需美容效果的浓度或量(例如, 有效量)的氨氧化微生物。可以配制和/或递送制剂以局部和/或全身地赋予所需的美容效果。

[0108] 在一些实施方案中, 氨氧化微生物的制剂可以包含足以具有所需治疗效果的浓度或量(例如, 有效量)的氨氧化微生物, 例如, 以至少部分地治疗状况或疾病。可以配制和/或递送制剂以局部和/或全身地赋予所需治疗效果。

[0109] 在一些实施方案中, 氨氧化微生物的制剂可以包含足以改变, 例如, 减少或增加受试者中细菌或细菌属的量、浓度或比例的浓度或量(例如, 有效量)的氨氧化微生物。细菌可以是非致病性的或致病性的, 或是潜在致病性的。

[0110] 在一些实施方案中, 氨氧化微生物的制剂可以包含足以调控与受试者相关的微生物组的浓度或量(例如, 有效量)的氨氧化微生物。

[0111] 在一些实施方案中, 氨氧化微生物的制剂可以包含足以向受试者递送NO的浓度或量(例如, 有效量)的氨氧化微生物。氨氧化微生物的制剂可以包含一定浓度或量(例如, 有效量)的氨氧化微生物, 使得当施用时, 该制剂在靶组织或循环中调控、改变或更改亚硝酸盐或NO的水平。例如, 氨氧化微生物的制剂可以包含一定浓度或量(例如, 有效量)的氨氧化微生物, 使得当施用时, 该制剂导致在靶组织或循环中增加水平的亚硝酸盐或NO。

[0112] 本公开尤其提供了包含氨氧化微生物, 例如, N.eutropha的非限制性组合物, 例如

优化的*N. eutropha*的纯化制剂。在一些实施方案中,所述组合物中的*N. eutropha*具有选自以下的至少一种特性:优化的生长速率、优化的 NH_4^+ 氧化速率和优化的 NH_4^+ 抗性。

[0113] 在一些方面,本公开提供了具有限定数量的物种的组合物。组合物可以仅包含一个类型的物种,例如,一个类型的氨氧化微生物。本公开还提供具有例如*N. eutropha*和另一种类型的生物体且没有其他类型的生物体的组合物。在其他实例中,所述组合物具有例如*N. eutropha*和2、3、4、5、6、7、8、9或10种其他类型的生物体,并且不含其他类型的生物体。该组合物中的其他类型的生物体可以是例如细菌,如氨氧化细菌。适用于此目的的氨氧化微生物包括亚硝化单胞菌属、亚硝化球菌属、亚硝化螺菌属、亚硝化囊菌属、亚硝化叶菌属或亚硝化弧菌属中的氨氧化细菌。同样,该组合物还可以包括AOA。

[0114] 在一些实施方案中,包含例如*N. eutropha*的组合物提供支持*N. eutropha*活力的条件。例如,所述组合物可以促进*N. eutropha*生长和代谢,或者可以促进休眠状态(例如,冷冻),使得活的*N. eutropha*可以从所述休眠状态恢复。当所述组合物促进生长或代谢时,其可以包含水和/或*N. eutropha*消耗的营养物,例如铵、氨、尿素、氧、二氧化碳或微量矿物质。在一些实施方案中,包含氨氧化微生物的组合物提供支持氨氧化微生物活力的条件。例如,该组合物可以促进氨氧化微生物的生长和代谢,或者可以促进如本文所述的休眠状态(例如,冷冻)或储存状态,从中可以回收有活力的氨氧化微生物。当组合物促进生长或代谢时,它可以含有水和/或氨氧化微生物消耗的营养物,例如铵离子、氨、尿素、氧、二氧化碳或微量矿物质。

[0115] 在一些实施方案中,在氨氧化微生物的制剂中可以包含一种或多种其他生物体,例如除了氨氧化微生物以外的生物体。例如,可以在氨氧化微生物的制剂中提供选自由乳酸杆菌属、链球菌属、双歧杆菌属及其组合所组成的组的属的生物体的群落或生物体。在一些实施方案中,所述制剂可以基本上不含其他生物体。

[0116] 氨氧化微生物的制剂可以包含约 10^3 至约 10^{14} CFU/ml。在一些实施方案中,氨氧化微生物的制剂可以包含至少约或大于约 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} 、或 10^{14} ;或约 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} 、或 10^{13} – 10^{14} CFU/ml。

[0117] 在一些实施方案中,氨氧化微生物的制剂可以包含约 1×10^9 至约 10×10^9 CFU/ml。在一些实施方案中,该制剂的施用剂量可以包括约 3×10^{10} CFU,例如,每天 3×10^{10} CFU。在一些实施方案中,该制剂的施用剂量可以包括每天约 1×10^9 至约 10×10^9 CFU,例如,每天约 1×10^9 至约 10×10^9 CFU。在一些实施方案中,该制剂的施用剂量可以包括每次施用或每天约 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} 、或 10^{14} ;或约 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} 或 10^{13} – 10^{14} CFU。

[0118] 在一些实施方案中,该制剂的施用剂量可以包括每周至少约 7×10^{10} CFU,例如, 21×10^{10} CFU。在一些实施方案中,该制剂的施用剂量可以包括每周约 1×10^9 至约 10×10^9 CFU,例如,每周约 1×10^9 至约 10×10^9 CFU。在一些实施方案中,该制剂的施用剂量可以包括每周约为或大于约 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} 、或 10^{14} CFU;或约 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} 或 10^{13} – 10^{14} CFU。

[0119] 在一些实施方案中,该制剂的施用剂量可以包括每个月至少约 30×10^{10} CFU,例如, 90×10^{10} CFU。在一些实施方案中,该制剂的施用剂量可以包括每个月约 1×10^9 至约 10×10^9 CFU,例如,每个月约 1×10^9 至约 10×10^9 CFU。在一些实施方案中,该制剂的施用剂量可以包括每个月约为或大于约 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} 、或 10^{14} CFU;或约 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} 、或 10^{13} – 10^{14} CFU。

[0120] 在一些实施方案中,氨氧化微生物的制剂可以包含约0.1毫克(mg)至约1000mg氨氧化微生物。在某些方面,制剂可以包含约50mg至约1000mg氨氧化微生物。制剂可以包含约0.1–0.5mg、0.2–0.7mg、0.5–1.0mg、0.5–2mg、0.5–5mg、2.5–5mg、2.5–7.0mg、5.0–10mg、7.5–15mg、10–15mg、15–20mg、15–25mg、20–30mg、25–50mg、25–75mg、50–75mg、50–100mg、75–100mg、100–200mg、200–300mg、300–400mg、400–500mg、500–600mg、600–700mg、700–800mg、800–900mg、900–1000mg、100–250mg、250–500mg、100–500mg、500–750mg、750–1000mg或500–1000mg。

[0121] 有利地,配制物可以具有促进AOM(例如,*N. eutropha*)活力(例如,代谢活性)的pH水平。尿素将水解为氨并且将使pH提高到7至8。AOB在该pH范围下极具活性并且将使pH降低至约6,在此pH下 NH_3 转化为铵并且不可利用。较低的pH水平(例如,约pH4)也是可接受的。

[0122] 氨氧化微生物(例如,*N. eutropha*)可以与一种或多种药学上或美容上可接受的赋形剂组合。在一些实施方案中,“药学上可接受的赋形剂”是指药学上可接受的物质、组合物或媒介物,诸如液体或固体填充剂、稀释剂、溶剂或封装材料。在一些实施方案中,每种赋形剂从与药物配制物的其他成分相容的意义上说是“药学上可接受的”,并且适用于接触人类和动物的组织或器官,而没有过度的毒性、刺激、过敏反应、免疫原性或其他问题或并发症,与合理的效益/风险比相称。参见Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版;Lippincott Williams&Wilkins:Philadelphia,Pa.,2005;Handbook of Pharmaceutical Excipients,第6版;Rowe等人编辑;The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association:2009;Handbook of Pharmaceutical Additives,第3版;Ash和Ash编辑;Gower Publishing Company:2007;Pharmaceutical Preformulation and Formulation,第2版;Gibson编辑;CRC Press LLC:Boca Raton, Fla.,2009。

[0123] 在一些实施方案中,美容上可接受的赋形剂是指美容上可接受的物质、组合物或媒介物,诸如液体或固体填充剂、稀释剂、溶剂或封装材料。在一些实施方案中,每种赋形剂从与美容配制物的其他成分相容的意义上说是美容上可接受的,并且适用于接触人类和动物的组织或器官,而没有过度的毒性、刺激、过敏反应、免疫原性或其他问题或并发症,与合理的效益/风险比相称。

[0124] 虽然活性成分(例如,氨氧化微生物,例如*N. eutropha*)可以单独施用,但在许多实施方案中,其存在于药物配制物或组合物中。因此,本公开提供药物配制物,其包含氨氧化微生物例如*N. eutropha*,以及药学上可接受的赋形剂。药物组合物可以采用如下所述的药物配制物的形式。

[0125] 根据一个或多个实施方案,可以配制氨氧化微生物的制剂,以促进所需的递送机制或其施用方式。本文所述的配制物,例如药物或美容配制物包括适合于例如,口服、肠内

(包括颊、舌下、唇下和直肠)、肠胃外(包括皮下、皮内、肌内、静脉内和关节内)、吸入(包括可通过各种计量剂量、加压气雾剂、喷雾器或吹入器产生的细颗粒粉尘或雾,且包括鼻内或通过肺部)、鼻内、眼、耳、直肠、注射、泌尿生殖器和局部的(包括皮肤、经皮、跨粘膜、颊、舌下和眼内)施用的那些,然而最合适的途径可以决于例如接受者的状况或病症。

[0126] 根据一个或多个非限制性实施方案,包含氨氧化微生物的制剂可以施用于受试者,例如用于美容或治疗目的,其作为溶液、悬浮液、粉末、液体、滴剂、喷雾剂、气雾剂、雾剂、乳液、泡沫、霜、软膏、凝胶、水凝胶、树脂、片剂、胶囊、薄膜、塞剂(suppository)、灌肠剂、冲洗剂、子宫托、插入剂、贴片例如透皮贴剂、或可植入设备,例如,支架、导管、阴道环、或子宫内设备。

[0127] 还公开了配置成通过所需的施用方式或通过靶向递送来递送包含活氨氧化微生物的制剂的装置。

[0128] 根据一个或多个实施方案,制剂可以配制用于靶向递送至受试者,例如,递送至受试者的靶组织、区域、系统或器官。例如,制剂可以配制用于递送至受试者的眼、耳、鼻、泌尿生殖系统、呼吸系统或胃肠系统。在一些实施方案中,靶向递送可以基于受试者的状况或病症。例如,用于靶向递送的配制物可以基于要实现的期望的局部或全身效应,例如局部或全身治疗或美容效果。在一些实施方案中,可以选择受试者的靶组织、区域、系统或器官,以使其与期望的局部或全身效应相关联。

[0129] 配制物可以方便地以单位剂型呈现,并且可以通过药学领域中已知的任何方法来制备。通常,方法包括使活性成分(例如,氨氧化微生物,例如*N. eutropha*)与组成一种或多种辅助成分的药物载体缔合的步骤。通常,通过使活性成分与液体载体或微细固体载体或两者均匀和紧密地缔合且然后在必要时使产品成型为所期望的配制物来制备配制物。

[0130] 配制物可以呈现为离散单位如:胶囊剂、扁囊剂或片剂,每个单位包含预定量的例如*N. eutropha*;散剂或颗粒剂;在水性液体或非水性液体中的溶液或悬浮液;或呈现为水包油液体乳液或油包水液体乳液。配制物,例如溶液、气雾剂、喷雾剂和雾剂,可以多剂量形式存在,例如包括预定数量剂量的包装单位,或单剂量形式,例如包括单剂量的包装单位。活性成分还可以呈现为大丸剂、药糖剂或糊剂。各种药学上可接受的载体和它们的配制物描述于标准配制物论文例如E.W.Martin所著的Remington's Pharmaceutical Sciences中。还参见Wang,Y.J.和Hanson,M.A.,Journal of Parenteral Science and Technology, Technical Report No.10,Supp.42:2S,1988。

[0131] 氨氧化微生物(例如,*N. eutropha*)组合物可以例如以适于立即释放或长期释放的形式来施用。合适的缓释系统的实例包括合适的聚合物材料,例如呈成型制品的形式(例如,薄膜或微胶囊)的半渗透性聚合物基质;合适的疏水性材料,例如作为在可接受的油中的乳液;或离子交换树脂。缓释系统的施用方式可以为:口服;经直肠;肠胃外;脑池内;阴道内;腹膜内;局部,例如作为粉末、软膏、凝胶、滴剂或透皮贴剂;口腔;或作为喷雾剂。

[0132] 可以适当地配制用于施用的制剂以提供氨氧化微生物(例如,*N. eutropha*)的控制释放。例如,药物组合物可以为包含生物可降解聚合物、多糖胶凝和/或生物粘附聚合物或两亲性聚合物中的一种或多种的颗粒的形式。这些组合物表现出允许活性物质的控制释放的某些生物相容性特征。参见美国专利号5,700,486。

[0133] 示例性组合物包括混悬液,其可以含有例如用于赋予体积的微晶纤维素、作为悬

浮剂的藻酸或藻酸钠、作为粘度增强剂的甲基纤维素、磷酸二钙、淀粉、硬脂酸镁和/或乳糖和/或其他赋形剂、粘合剂、增量剂、崩解剂、稀释剂和润滑剂、甘露醇、乳糖、蔗糖和/或环糊精。还包括在此类配制物中的可以是高分子量赋形剂如纤维素 (avicel) 或聚乙二醇 (PEG)。此类配制物还可以包括用于辅助粘膜粘附的赋形剂,如羟丙基纤维素 (HPC)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羧甲基纤维素钠 (SCMC)、马来酸酐共聚物 (例如, Gantrez), 以及用于控制释放的试剂如聚丙烯酸类共聚物 (例如, Carbopol 934)。还可以添加润滑剂、助流剂、香料、着色剂和稳定剂以便于制造和使用。表面活性剂可以是两性离子型表面活性剂、非离子型表面活性剂或阴离子型表面活性剂。

[0134] 可以用于本公开的实施方案的赋形剂如表面活性剂可以包括下列中的一种或多种: 椰油酰胺丙基甜菜碱 (ColaTeric COAB)、聚山梨醇酯 (例如, Tween80)、乙氧基化月桂醇 (RhodaSurf 6NAT)、月桂基醚硫酸钠/月桂基葡萄糖苷/椰油酰胺丙基甜菜碱 (Plantapon 611L UP)、月桂基醚硫酸钠 (例如, RhodaPex ESB 70NAT)、烷基聚葡萄糖苷 (例如, Plantaren 2000N UP)、月桂基醚硫酸钠 (Plantaren 200)、布朗纳博士的卡斯蒂利亚肥皂、布朗纳博士的婴儿肥皂、月桂胺氧化物 (ColaLux Lo)、十二烷基硫酸钠 (SDS)、聚磺酸酯烷基聚葡萄糖苷 (PolySufanate 160P)、月桂基硫酸钠 (Stepanol-WA Extra K) 及其组合。布朗纳博士的卡斯蒂利亚肥皂和布朗纳博士的婴儿肥皂包含水、有机椰子油、氢氧化钾、有机橄榄油、有机公平交易麻油 (organic fair deal hemp oil)、有机荷荷巴油、柠檬酸和生育酚。

[0135] 在一些实施方案中, 表面活性剂可以以允许亚硝酸盐产生发生的量与氨氧化微生物一起使用。在一些实施方案中, 所述制剂可以具有少于约0.0001%至约10%的表面活性剂。在一些实施方案中, 所述制剂可以具有约0.1%至约10%的表面活性剂。在一些实施方案中, 所用的表面活性剂的浓度可以在约0.0001%至约10%之间。在一些实施方案中, 所述制剂可以基本上不含表面活性剂。

[0136] 在一些实施方案中, 配制物例如制剂可以包括可增强氨氧化微生物的有效性、增强其递送, 或增强治疗或指示的其他组分。

[0137] 在一些实施方案中, 制剂中可以包含螯合剂。螯合剂可以是可以与另一种化合物 (例如, 金属) 结合的化合物。螯合剂可以帮助从环境中去除不想要的化合物, 或可以以保护方式起到减少或消除特定化合物与环境 (例如, 氨氧化微生物, 例如氨氧化微生物的制剂, 例如赋形剂) 的接触的作用。在一些实施方案中, 所述制剂可以基本上不含螯合剂。

[0138] 配制物还可以包含抗氧化剂、缓冲剂、防止非所需微生物的生长的制菌剂、溶质以及可以包含悬浮剂和增稠剂的水性和非水性无菌混悬液。配制物可以呈现在单位剂量或多剂量容器 (例如, 密封的安瓿和小瓶) 中, 并且可以储存在仅需要在使用前立即加入无菌液体载体 (例如, 盐水或注射用水) 的冷冻干燥 (冻干) 条件下。临时性溶液和悬浮液可以由先前所描述的种类的粉末、颗粒和片剂制备。示例性组合物包括溶液或悬浮液, 其可以含有例如合适的无毒的药理学上可接受的稀释剂或溶剂, 如甘露醇、1,3-丁二醇、水、林格氏溶液、等渗氯化钠溶液或其他合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂, 包括合成的单甘油酯或二甘油酯, 以及脂肪酸, 包括油酸或Cremaphor。水性载体可以是例如在约3.0至约8.0的pH、约3.5至约7.4 (例如3.5至6.0, 例如3.5至约5.0) 的pH下的等渗缓冲溶液。有用的缓冲剂包括柠檬酸钠-柠檬酸和磷酸钠-磷酸, 以及乙酸钠/乙酸缓冲剂。在一些实施方案中, 组合物不包含氧化剂。

[0139] 可以被包含的赋形剂是例如蛋白质,如人血清白蛋白或血浆制剂。必要时,药物组合物还可以含有少量的无毒辅助物质,诸如润湿剂或乳化剂、防腐剂和pH缓冲剂等,例如乙酸钠或山梨糖醇酐单月桂酸酯。在一些实施方案中,赋形剂(例如,药学上可接受的赋形剂或美容上可接受的赋形剂)可以包括抗粘附剂、粘合剂、涂层剂、崩解剂、填充剂、调味剂、着色剂、润滑剂、助流剂、吸附剂、防腐剂或增甜剂。在一些实施方案中,所述制剂可以基本上不含赋形剂。

[0140] 在一些实施方案中,制剂可以基本上不含本公开中所列的化合物或物质中的一种或多种。

[0141] 用于喷雾剂、气雾剂或雾剂施用的示例性组合物包括盐水溶液,其可以含有例如苄醇或其他合适的防腐剂、用于提高生物利用度的吸收促进剂和/或其他增溶剂或分散剂。方便的是,在用于气雾剂施用的组合物中,氨氧化微生物例如*N.eutropha*是以来自加压包装或喷雾器的气雾剂喷雾表现的形式、使用合适的推进剂(例如,二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适的气体)来递送。在加压气雾剂的情况下,剂量单位可以通过提供阀以递送计量的量来确定。可以将由例如明胶制成的胶囊和药盒配制成包含*N.eutropha*和合适的粉末基质(例如,乳糖或淀粉)的粉末混合物。在某些实施方案中,*N.eutropha*是作为气雾剂,通过气雾剂适配器(又称促动器)从计量剂量阀施用。任选地,还包括稳定剂,且/或包括用于深肺递送的多孔颗粒(例如,参见美国专利号6,447,743)。

[0142] 配制物可以与载体如可可脂、合成甘油酯或聚乙二醇一起呈现。此类载体在常温下通常为固体,但在体温下液化和/或溶解以释放氨氧化细菌,例如*N.eutropha*。

[0143] 用于局部施用的示例性组合物包括局部载体如Plastibase(与聚乙烯一起胶化的矿物油)。在一些方面,所述组合物和/或赋形剂可以是液体、固体或凝胶中的一种或多种的形式。例如,液体混悬剂可以包括但不限于水、盐水、磷酸盐缓冲盐水或氨氧化储存缓冲液。凝胶配制物可以包括但不限于琼脂、二氧化硅、聚丙烯酸(例如Carbopol®)、羧甲基纤维素、淀粉、瓜耳胶、藻酸盐或壳聚糖。在一些实施方案中,配制物可以补充有氮源,包括但不限于氯化铵或硫酸铵。

[0144] 在一些实施方案中,氨氧化微生物(例如,*N.eutropha*)组合物被配制来提高NO渗透,例如向皮肤或其他靶组织中的渗透。凝胶形成材料如KY胶或各种发胶将对损失到环境空气中的NO形成扩散障碍,从而提高NO的皮肤吸收。皮肤中的NO水平一般不会大大超过20nM/L,因为该水平激活GC并且将会引起局部血管舒张和过量NO的氧化破坏。

[0145] 应当理解的是,除了上文特别提到的成分,如本文所述的配制物可以包括在涉及所讨论的配制物的类型的领域中常用的其他试剂。

[0146] 配制物(例如,制剂,例如组合物)可以提供在容器、递送系统或递送设备中,所述容器、递送系统或递送设备的重量(包括或不包括容器的内容物)可以小于约50、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、1500或2000克。

[0147] 合适的单位剂量配制物是含有如前文所述的有效剂量或其适当分数的氨氧化微生物(例如,*N.eutropha*)的那些单位剂量制剂。

[0148] 治疗有效量的氨氧化微生物(例如,*N.eutropha*)可以作为单脉冲剂量、作为团注剂量(bolus dose)或作为随时间施用的脉冲剂量来施用。因此,在脉冲剂量中,提供氨氧化微生物(例如,*N.eutropha*)的推注施用,在随后的时间段中将氨氧化微生物(例如,

N.eutropha)施用给受试者,接着进行第二次推注施用。在具体的非限制性实例中,在一天期间、在一周期间或在一个月期间施用脉冲剂量。

[0149] 在一些实施方案中,可以应用氨氧化微生物的制剂(例如,配制物,例如组合物)达预定的天数。这可以至少部分基于例如状况或疾病的严重程度、对治疗的反应、应用剂量和给药频率。例如,可以应用所述制剂约1-3天、3-5天、5-7天、7-9天、5-10天、10-14天、12-18天、12-21天、21-28天、28-35天、35-42天、42-49天、49-56天、46-63天、63-70天、70-77天、77-84天、84-91天,例如达约1个月、约2个月、约3个月。在一些实施方案中,施用氨氧化细菌无限期的时间,例如,大于一年、大于5年、大于10年、大于15年、大于30年、大于50年、大于75年。在某些方面,可以应用制剂约16天。

[0150] 在一些实施方案中,可以每天应用氨氧化微生物的制剂(例如,配制物,例如组合物)达预定的次数。这可以至少部分基于例如状况或疾病的严重程度、对治疗的反应、应用剂量和给药的频率。例如,可以每天应用所述制剂达1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24次。

[0151] 在一些实施方案中,所述制剂可以每天应用一次。在其他实施方案中,所述制剂可以每天应用两次。在一些实施方案中,可以在某几天应用第一预定量的所述制剂,且在随后的某几天施用第二预定量的所述制剂。在一些实施方案中,可以应用所述制剂约16天。

[0152] 根据一个或多个实施方案,制剂通常可与受试者相关的生理环境相容。在至少一些实施方案中,将组合物配制成具有基本上中性的pH或生理pH,例如通常在靶位中存在的pH,以用于预期的递送、施用或期望的效果。组合物可以配制成具有约5.5至约8.5的pH。组合物可以配制成包含与受试者相关的生理环境的靶位点的相容条件,例如pH、张力。

[0153] 该制剂可配制用于跨粘膜递送和/或循环,例如局部或全身性地。在一些实施方案中,可配制所述制剂使得氨氧化微生物、其产物或其副产物(例如,硝酸盐、亚硝酸盐、NO或CoQ8)渗透沉积组织或靶组织达至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%。可配制所述制剂使得10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%的氨氧化微生物、其产物、或其副产物渗透沉积组织或靶组织或进入循环。

[0154] 根据一个或多个实施方案,该制剂可为溶液、悬浮液、乳液、乳膏、软膏、凝胶、水凝胶或液体(例如滴剂、喷雾剂、气雾剂或雾剂)、片剂、胶囊、或用于施用于受试者的装置的形式。

[0155] 根据一个或多个实施方案,包含氨氧化微生物的制剂、组合物、配制物或产品可在制备和/或完成时对其进行质量控制和/或测试。国际(PCT)专利申请公开号W02015/179669(2015年5月21日提交的国际(PCT)专利申请序列号PCT/US2015/032017),其全部内容通过引用结合于此用于所有目的,描述了各种用氨氧化微生物制备材料和测试此类材料的方法。例如,可以将诸如OD水平、pH水平、废物水平、营养物水平、污染物水平、氧化速率、亚硝酸盐水平、蛋白质浓度的一个或多个参数与预定值进行比较,以评估或评价包含氨氧化微生物的制剂。

[0156] 本公开尤其提供了包含如本文所公开的氨氧化微生物制剂的试剂盒。配制物可以包含离散单元,例如氨氧化微生物的固体、液体或气体配制物。配制物,例如溶液、气雾剂、喷雾剂和雾剂,可以多剂量形式(多次使用)呈现,例如包括预定数量剂量的包装单位,或以单剂量形式呈现(单次使用),例如包括单剂量的包装单位。氨氧化微生物的制剂可以包装

在设备或容器中,所述设备或容器配置成至少容纳约少于1ml、1ml、5ml、10ml、20ml、25ml、40ml、50ml、60ml、70ml、80ml、90ml、100ml或多于约100ml的体积。

[0157] 试剂盒可以进一步包含一种或多种用于施用制剂的装置,例如注射器、针头、导管、灌肠剂、球管、移液管(眼或耳滴管),以及本领域已知的用于药物施用的其他装置。试剂盒可以包括使用说明书,例如本文公开的用于施用氨氧化微生物的说明书或用于组合疗法的说明书,该组合疗法包括施用氨氧化微生物。试剂盒可以包含第二种或后续的组合,用于与氨氧化制剂一起施用,如本文所公开的。例如,试剂盒可以包含含有氨氧化微生物的产物或副产物的补充剂或组合、促进氨氧化微生物的生长或代谢的组合、促进氨氧化微生物的产物或副产物的产生的组合、促进脲酶活性的组合或与氨氧化微生物具有协同作用的组合,或治疗(例如被批准用于治疗或常用于治疗)相关疾病、病症或相关疾病或病症的症状的组合或药剂,例如抗炎组合。试剂盒可以包含如本文所公开的“生物组友好的”或“生物组相容的”产品,例如一种或多种微生物组相容的美容产品。如本文所述,试剂盒中包含的任何产品都可以被特别配制以治疗目标适应症和/或配制成所需的递送模式。

[0158] 天然产品;消费产品

[0159] 在一些具体实施方案中,如本文所讨论的包含氨氧化微生物的制剂可以是天然产物或消费产品。或者,在其他实施方案中,氨氧化微生物的制剂可以与天然产物或消费产品结合使用。

[0160] 氨氧化微生物,例如*N.eutropha*,可以与各种天然产品结合,此类产品的实例如下所述。这些天然产品可以包括贯穿本公开内容公开的配制物、组合物或制剂。

[0161] 天然产品可以是或包含用于商业目的的产品,并且可以指由天然来源产生的美容产品、膳食补充剂和食品,例如,食物、食品补充剂、医疗食品、食品添加剂、营养品或饮料。天然产品可具有可例如在治疗疾病或状况中具有治疗益处的药理学或生物学活性。天然产品可以包括在传统医药、用于美容目的的治疗和水疗法中。本文提到的天然产品可以包含被描述为天然产品的任何一种或多种组分以掺入包含一种或多种其他组分例如赋形剂的制剂或配制物中。称为天然产品的制剂或配制物可以包含本文定义的天产品一种或多种另外的组分或成分。贯穿本公开所讨论的任何组合物、制剂或配制物可以是或包含一种或多种天然产品。

[0162] 在一些实施方案中,天然产品或强化的天然产品可以包含下列至少一种:泥、水、食物衍生的产品、植物衍生的产品、提取物和油。可以在水疗中使用天然产品或强化的天然产品。在一些实施方案中,天然产品或强化的天然产品可以掺入到以下至少一种中:粉末、乳霜、洗剂、围巾、擦洗物、眼膜、面膜、体膜、气雾剂(例如雾剂)、喷雾剂、药膏、擦拭物、棒状物、绷带或浸泡物。

[0163] 在一些实施方案中,天然产品或强化的天然产品可以以下列至少一项提供或者可以布置在下列至少一项中:婴儿产品,例如,婴儿洗发剂、婴儿润肤露、婴儿油、婴儿粉、婴儿霜;浴用制剂,例如,沐浴油、片剂、浴盐、泡泡浴、浴胶囊;眼妆制剂,例如,眉笔、眼线、眼影、眼霜、眼部卸妆液、睫毛膏;香料制剂,例如,古龙香水、花露水、香水、粉末(粉尘和滑石)、香囊;发用制剂,例如,护发素、发胶、直发膏、烫发水、冲洗液、洗发剂、生发液、敷料、毛发梳理助剂、卷发液;毛发着色制剂,例如,染发剂和颜色、毛发着色剂、染发漂洗剂、染发洗发剂、

有色的头发提亮剂、头发漂白剂；化妆制剂，例如，粉饼、粉底、腿部和身体涂料、唇膏、妆前底霜、胭脂、化妆固定剂；美甲制剂，例如，底漆和内涂层、角质层软化剂、指甲霜和指甲乳液、指甲延长、指甲油、指甲油去除剂；口腔卫生产品，例如，牙粉、漱口水和口气清新剂；浴用香皂和清洁剂、除臭剂、冲洗液、女性卫生除臭剂；剃须制剂，例如，剃须后润肤液、胡须软化剂、滑石粉、剃须前洗剂、剃须膏、剃须皂；护肤制剂，例如，清洗、脱毛、面部及颈部、身体和手部、足部的粉末和喷雾、保湿、夜用制剂、粘贴面罩、皮肤清新剂；以及晒黑制剂，例如，凝胶、乳膏和液体和室内晒黑制剂。

[0164] 氨氧化微生物，例如*N.eutropha*，可以与各种消费产品相关联，此类产品的实例如下所述，并且包括贯穿本公开内容公开的配制物、组合物或制剂。在一些实施方案中，将氨氧化细菌（例如与产品相关的*N.eutropha*）与产品混合，例如，均匀地涂布在整个产品上，并且在一些实施方案中，氨氧化细菌，例如与产品相关的*N.eutropha*，在产品上分层。

[0165] 在一些实施方案中，所述制剂可以布置在粉末、美容产品、乳霜、棒状物、气雾剂例如雾剂、药膏、擦拭物或绷带中，或作为这些来提供。

[0166] 在一些实施方案中，氨氧化细菌（例如，*N.eutropha*）与粉末相关。粉末通常是小颗粒固体，它们彼此不粘附并且在倾斜时可以自由流动。消费用途的示例性粉末包括滑石粉和一些美容产品（例如，粉底霜）。

[0167] 在一些实施方案中，氨氧化细菌与美容产品相关。美容产品可以是旨在改变个人的外观的供局部应用的物质，例如，粉底液、粉底霜、腮红或唇膏，并且可以成为制剂。美容产品可以是在食品和药物管理法规中例如根据21C.F.R. §720.4所列举的任何物质。

[0168] 在一些实施方案中，氨氧化细菌（例如，*N.eutropha*）与美容产品相关。美容产品可以是旨在改变个人的外观的供局部应用的物质，例如，粉底液、粉底霜、腮红或唇膏。可以向这些美容产品制剂中添加由美容产品配制物领域的技术人员选择的其他组分，诸如（例如）水、矿物油、着色剂、香料、芦荟、甘油、氯化钠、碳酸氢钠、pH缓冲剂、防紫外线剂、硅油、天然油、维生素E、草药浓缩物、乳酸、柠檬酸、滑石、粘土、碳酸钙、碳酸镁、氧化锌、淀粉、尿素和异抗坏血酸，或本领域技术人员已知的任何其他赋形剂（包括本文中所公开的那些）。

[0169] 该制剂，例如，美容产品，可以为下列至少一项：婴儿产品，例如，婴儿洗发剂、婴儿润肤露、婴儿油、婴儿粉、婴儿霜；浴用制剂，例如，沐浴油、片剂、浴盐、泡泡浴、浴胶囊；眼妆制剂，例如，眉笔、眼线、眼影、眼霜、眼部卸妆液、睫毛膏；香料制剂，例如，古龙香水、花露水、香水、粉末（粉尘和滑石）、香囊；发用制剂，例如，护发素、发胶、直发膏、烫发水、冲洗液、洗发剂、生发液、敷料、毛发梳理助剂、卷发液；毛发着色制剂，例如，染发剂和颜色、毛发着色剂、染发漂洗剂、染发洗发剂、有色头发提亮剂、头发漂白剂；化妆制剂，例如，粉饼、粉底、腿部和身体涂料、唇膏、妆前底霜、胭脂、化妆固定剂；美甲制剂，例如，底漆和内涂层、角质层软化剂、指甲霜和指甲乳液、指甲延长、指甲油、指甲油去除剂；口腔卫生产品，例如，牙粉、漱口水和口气清新剂；浴用香皂和清洁剂、除臭剂、冲洗液、女性卫生除臭剂；剃须制剂，例如，剃须后润肤液、胡须软化剂、滑石粉、剃须前洗剂、剃须膏、剃须皂；护肤制剂，例如，清洗、脱毛、面部及颈部、身体和手部、足部的粉末和喷雾剂、保湿、夜用制剂、粘贴面罩、皮肤清新剂；以及晒黑制剂，例如，凝胶、乳膏和液体和室内晒黑制剂。

[0170] 在一些实施方案中，本文所述的配制物、组合或制剂，可以包含下列至少一项、以下列至少一项提供或者可以布置在下列至少一项中：婴儿产品，例如，婴儿洗发剂、婴儿

润肤露、婴儿油、婴儿粉、婴儿霜；浴用制剂，例如，沐浴油、片剂、浴盐、泡泡浴、浴胶囊；粉末（粉尘和滑石）、香囊；发用制剂，例如，护发素、冲洗液、洗发剂、生发液、粉饼、角质层软化剂、指甲霜和指甲乳液、口腔卫生产品、漱口水、浴用香皂、冲洗液、女性卫生除臭剂；剃须制剂，例如，剃须后润肤液、护肤制剂，例如，清洗、面部及颈部、身体和手部、足部的粉末和喷雾、保湿、夜用制剂、粘贴面罩、皮肤清新剂；以及晒黑制剂，例如，凝胶、乳膏和液体。

[0171] 在一些实施方案中，氨氧化微生物，例如，*N. eutropha*与气雾剂、喷雾剂或雾剂相关，且这些术语可互换使用。气雾剂通常是微细固体颗粒或微细液滴在气体如空气中的胶体。气雾剂可以通过将*N. eutropha*（和任选的载体）放置在处于压力下的容器中且然后打开阀门以释放内容物来产生。所述容器可以被设计为仅施加与*N. eutropha*活力相容的压力水平。例如，仅可以短时间施加高压，且/或压力可以足够低而不损害活力。气雾剂的消费用途的实例包括用于防晒霜、脱臭剂、香料、发胶和驱虫剂。气雾剂可以称为喷雾剂或雾剂。

[0172] 包含氨氧化微生物（例如，*N. eutropha*）的组合物还可以包含保湿剂、脱臭剂、香味剂、着色剂、驱虫剂、清洁剂或防紫外线剂中的一种或多种。

[0173] 在一些实施方案中，氨氧化微生物，例如，*N. eutropha*与布料、纱线或线相关。还可以用氨氧化细菌（例如，*N. eutropha*）处理服装制品，如（例如）鞋类、鞋垫、睡衣、运动鞋、皮带、帽子、衬衫、内衣、运动服装、头盔、毛巾、手套、袜子、绷带等。还可以用氨氧化细菌（例如，*N. eutropha*）处理床上用品，包括床单、枕头、枕套和毛毯。在一些实施方案中，氨氧化细菌（例如，*N. eutropha*）还可以接触在一段时间内不能清洗的皮肤区域。例如，封闭在矫形铸件（其在愈合过程中固定受伤肢体）中的皮肤，以及为了适当愈合而必须保持干燥的接近受伤处的区域（如缝合伤口）可以受益于与氨氧化细菌（例如，*N. eutropha*）的接触。

[0174] 在一些方面，本公开提供了可穿戴制品，其包含如本文所述的氨氧化微生物。可穿戴制品可以是能够与使用者的身体密切相连而不妨碍行走的轻质制品。可穿戴制品的实例包括手表、腕带、头带、头筋、发网、浴帽、帽子、假发和珠宝。包含氨氧化细菌（例如，本文所述的*N. eutropha*菌株）的可穿戴制品可以例如在提供下列中的一个或多个的浓度下提供：治疗或预防皮肤病症、治疗或预防与低亚硝酸盐水平有关的疾病或状况、治疗或预防体味、用于向受试者供应一氧化氮的治疗或用于抑制微生物生长的治疗。

[0175] 在一些实施方案中，氨氧化微生物（例如，*N. eutropha*）与旨在接触毛发的产品（例如，刷子、梳子、洗发剂、护发素、头带、头筋、发网、浴帽、帽子和假发）相关。在头发上形成的远离皮肤表面的一氧化氮可以被捕获在帽子、头巾或面罩内并引导至吸入的空气中。

[0176] 接触人类受试者的表面的制品如尿布可以与氨氧化微生物（例如，*N. eutropha*）相关。因为尿布被设计成保持和容纳由失禁个体产生的尿液和粪便，尿液和粪便中的尿素可以被皮肤和粪便细菌水解而形成游离氨，所述游离氨具有刺激性且可导致尿布疹。掺入将尿素代谢成亚硝酸盐或硝酸盐的细菌（如氨氧化细菌，例如，*N. eutropha*）可以避免游离氨的释放，并且可以释放亚硝酸盐和最终NO，它们可以有助于维持儿童和失禁成年人的健康皮肤。一氧化氮在尿布中的释放还可以对存在于人类粪便中的致病生物体具有抗微生物作用。这种作用即使在一次性尿布被作为废物处置后仍可以持续，并且可以通过接触弄脏的一次性尿布而减少疾病传播的发生。

[0177] 在一些实施方案中，将包含氨氧化微生物（例如，*N. eutropha*）的产品包装。包装可以用于压缩产品或保护其免受损坏、污垢或降解。包装可以包括例如塑料、纸、纸板或木材。

在一些实施方案中,包装是不透细菌的。在一些实施方案中,包装可渗透氧气和/或二氧化碳。

[0178] 用氨氧化微生物处理的方法

[0179] 根据一个或多个实施方案,可以通过施用氨氧化微生物例如,包含氨氧化微生物的制剂来治疗受试者。如本文所用,受试者的治疗可以包括施用氨氧化微生物组合物以用于美容或治疗结果。例如,治疗可以包括治疗或缓解状况、与病症相关的状况或副作用或实现所期望的美容效果。

[0180] 受试者可以包括动物、哺乳动物、人、非人动物、家畜或伴侣动物。受试者可以是女性或男性。受试者可具有各种皮肤类型。受试者可具有各种与健康相关的概况,包括健康史和/或遗传倾向。受试者通常可具有正常的微生物组,例如生理微生物组,或破坏的微生物组。该受试者可以被表征为以下种族/民族之一:亚洲人、黑人或非裔美国人、西班牙裔或拉丁裔,白人或多种族。受试者的年龄可以是小于1岁、或1-5岁、5-10岁、10-20岁、20-30岁、30-40岁、40-50岁、50-60岁或60岁以上。

[0181] 可用于治疗受试者的氨氧化微生物包括所有氨氧化微生物,例如本申请中描述的 *N.eutropha* 组合物,例如,优化的氨氧化微生物例如菌株D23的纯化制剂。

[0182] 可以提供所述方法以施用或递送治疗产品或美容产品。所述方法可以包括向受试者施用或引入包含活氨氧化微生物的制剂。可以配制制剂以治疗目标适应症和/或配制用于所需的递送模式。

[0183] 根据一个或多个实施方案,可以将包含活氨氧化微生物的制剂施用于受试者的第一组织。第一组织可以是沉积组织。第一组织可以是靶组织或除靶组织之外的组织。然后,活氨氧化微生物或其产物,例如亚硝酸盐和/或一氧化氮,可以例如通过扩散移动或被输送到第二组织。第二组织可以是靶组织。靶组织可以与期望的局部或全身效应相关联。靶组织可以与待治疗的适应症、病症或状况相关。

[0184] 氨氧化微生物制剂可以施用于例如皮肤,用于美容或治疗效果。例如,施用可以提供美容治疗、益处或效果。在一些实施方案中,施用可以提供油性外观、毛孔外观、光泽、斑点、肤色均匀度、视觉平滑度和触觉光滑度中的一种或多种的治疗或改善。在一些实施方案中,受试者的美容外观可以改变,例如可由改善皮肤健康所致。衰老的迹象会减少、延迟或逆转。施用可以导致皮肤和/或头皮状况和/或质量的定性改善。可以改善受试者的皮肤光滑度、水合作用、紧致度和/或柔软度。本公开还提供了减少体味的方法。

[0185] 施用可以提供治疗性的处理、益处或效果。本公开提供了向受试者供应亚硝酸盐和一氧化氮的方法。本公开提供了使用氨氧化微生物抑制、治疗或预防疾病、病症、感染和状况的各种方法。氨氧化微生物可用于例如治疗与低亚硝酸盐水平相关的各种疾病、皮肤病和由病原菌引起的疾病。在一些实施方案中,施用可以提供炎症的减轻。事实上,可证明局部或全身抗炎作用。在一些非限制性实施方案中,炎症可以被下调。在至少一些实施方案中,可以抑制微生物生长。可改善皮肤和整体健康。可增加循环不足。可促进内皮功能。可证明靶组织或循环中亚硝酸盐或NO水平的变化。在一些实施方案中,施用(例如施用有效量)可以调控、改变或更改靶组织或循环中亚硝酸盐或NO的水平。在一些实施方案中,施用(例如施用有效量)可导致靶组织或循环中亚硝酸盐或NO水平增加。

[0186] 施用本文的组合物可提供跨粘膜递送和/或循环,例如局部或全身性地。在一些实

施方案中,施用可使得氨氧化微生物、其产物或其副产物(例如,硝酸盐、亚硝酸盐、NO或CoQ8)渗透沉积组织或靶组织达至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%。在至少一些实施方案中,在施用本文的组合物后,10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%的氨氧化微生物、其产物或其副产物渗透沉积组织或靶组织或进入循环。

[0187] 本公开的制剂和方法可以提供从与受试者相关的环境中减少不期望的微生物的量。本文所述的氨氧化微生物可以通过例如消耗稀缺的营养物或产生对其他生物有害的副产物而胜过其他生物体,例如,改变pH水平使其不利于不期望生物体生长。

[0188] 本公开还提供促进伤口(包括慢性伤口)愈合的方法,例如愈合能力受损的患者,例如糖尿病患者。可任选地将包含氨氧化微生物的绷带应用于伤口。

[0189] 应当理解,许多现代退行性疾病可由缺乏NO物质引起,并且可以施用AOM以将这些物种直接供应至靶组织或通过扩散供应至靶组织。AOM的应用可以解决长期的医疗状况。在某些实施方案中,将AOM应用于受试者以抵消现代沐浴实践,尤其是使用从外皮肤除去AOM的阴离子洗涤剂。

[0190] 根据一个或多个实施方案,AOM将氨转化为亚硝酸盐(一种抗微生物化合物)和一氧化氮(一种经充分证明的炎症过程中的信号传递分子)。

[0191] 本公开尤其提供了调控微生物组组成的方法,例如,调控或改变环境例如表面(例如受试者的表面)中微生物组的比例。反过来,这可表现出与健康相关的益处。该方法可以包括向受试者施用包含氨氧化微生物的制剂。在一些实施方案中,施用(例如应用)的量和频率可足以减少病原微生物的比例。

[0192] 将氨氧化微生物应用于受试者(例如人受试者)可以导致微生物组的意外变化。它可导致正常共生非病原性物种的比例增加,并导致潜在病原性、致病性或引起疾病的生物体的比例减少。

[0193] 非病原菌比例的增加可在预定时间段发生,例如,在少于1天、2天、3天、4天、5天、1周、2周、3周或4周内,或在少于1-3天、3-5天、5-7天、7-9天、5-10天、10-14天、12-18天、12-21天、21-28天、28-35天、35-42天、42-49天、49-56天、46-63天、63-70天、70-77天、77-84天、84-91天内。

[0194] 病原菌比例的减少可在预定时间段发生,例如,在少于1天、2天、3天、4天、5天、1周、2周、3周、或4周内,或在少于1-3天、3-5天、5-7天、7-9天、5-10天、10-14天、12-18天、12-21天、21-28天、28-35天、35-42天、42-49天、49-56天、46-63天、63-70天、70-77天、77-84天、84-91天内。

[0195] 根据一个或多个实施方案,可评估受试者的治疗需要。在一些实施方案中,可以基于需要治疗的受试者来选择受试者。本公开可以进一步提供从受试者获得样品并分析样品。在一些实施方案中,可以在治疗之前、期间和/或之后,例如以预定的时间间隔评估受试者。

[0196] 根据一个或多个实施方案,可以在健康相关状况发生之前、期间或之后,或响应于其警告标志、触发或症状,进行施用。根据一个或多个实施方案,可以向受试者施用第二量的制剂,例如第二剂量。

[0197] 在某些方面,本公开提供了组合疗法,其包含氨氧化微生物例如*N. eutropha*和第

二治疗,例如,治疗剂。例如,本公开提供了物理混合两种(或更多种)疗法的物理混合物。在其他实施方案中,两种(或更多种)疗法作为单独的配制物组合施用。第二疗法可以是例如药剂、手术、诊断剂或任何其他医学方法,其治疗(例如被批准治疗或常用于治疗)相关疾病、障碍或相关疾病或障碍的症状。第二治疗可以在施用之前或之后施用。有效量可以与第二治疗同时施用。第二治疗可以通过相同或不同的递送方式施用。在施用制剂后,受试者可具有治疗水平的第二治疗。在某些实施方案中,第二治疗可以提供抗炎作用或者被施用以减少靶部位的炎症。在至少一些实施方案中,制剂可以与氨氧化微生物的产物或副产物例如亚硝酸盐、硝酸盐、一氧化氮、CoQ8同时或与其一起施用。在至少一些实施方案中,制剂可以与以下组合物同时施用或一起施用:促进氨氧化微生物的生长或代谢,促进氨氧化微生物的产物或副产物的产生,促进脲酶活性,或与氨氧化微生物具有协同作用的组合物,例如氨、铵盐、尿素和脲酶。

[0198] 制剂可以与微生物组清洁剂例如局部或全身抗生素一起施用。可以在施用清洁剂或肠清洁后施用制剂。制剂可以在手术程序、诊断程序或自然事件(例如分娩)之前或之后施用。可以在可植入或侵入性设备的沉积之前、期间或之后施用制剂。

[0199] 根据一个或多个实施方案,制剂可以作为镇痛剂或预防剂施用。制剂可以是自我施用的。制剂的施用可以是设备辅助的。

[0200] 在一些实施方案中,所述氨氧化微生物,例如,氨氧化微生物的制剂,以每次应用、每天、每周或每个月约为或大于约 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、或 10^{13} - 10^{14} CFU的剂量施加。在一些实施方案中,所述氨氧化微生物以每次应用或每天约 10^9 - 10^{10} CFU,例如,约 1×10^9 - 5×10^9 、 1×10^9 - 3×10^9 、或 1×10^9 - 10×10^9 CFU的剂量施加。

[0201] 在一些实施方案中,所述氨氧化微生物以每剂约1-2、2-5、5-10、10-15、12-18、15-20、20-25、或25-50ml的体积施加。在一些实施方案中,溶液的浓度为约 10^8 - 10^9 、 10^9 - 10^{10} 、或 10^{10} - 10^{11} CFU/ml。在一些实施方案中,氨氧化微生物以每天两个15ml剂量施用,其中每剂的浓度为 10^9 CFU/ml。

[0202] 在一些实施方案中,氨氧化微生物每天施用一次、两次、三次或四次。在一些实施方案中,氨氧化微生物每周施用一次、两次、三次、四次、五次或六次。在一些实施方案中,氨氧化微生物在沐浴后不久施用。在一些实施方案中,氨氧化微生物在睡眠前不久施用。

[0203] 在一些实施方案中,氨氧化微生物施用约1-3天、3-5天、5-7天、7-9天、5-10天、10-14天、12-18天、12-21天、21-28天、28-35天、35-42天、42-49天、49-56天、46-63天、63-70天、70-77天、77-84天、84-91天,例如施用约1个月、约2个月、约3个月。在一些实施方案中,氨氧化微生物施用无限期,例如,大于1年、大于5年、大于10年、大于15年、大于30年、大于50年、大于75年。

[0204] 氨氧化微生物向鼻内系统的施用

[0205] 本文所述的配制物(例如制剂或组合物)可以包括适于鼻内递送例如局部施用、吸入和经由嗅觉转移的那些。氨氧化微生物制剂可以施用于鼻腔用于美容或治疗目的。例如,组合物包括配制用于美容或治疗用途的那些。

[0206] 可以使用任何氨氧化微生物(AOM),条件是其可以在鼻通道中存活。通常,鼻通道可以处于约38°的温度并且含有具有鼻分泌物的渗透强度的流体。

[0207] 本文公开的组合物可以包含悬浮或分散在对鼻通道、咽喉或肺无刺激的流体(例如盐水、空气、缓冲盐水或AOM储存缓冲液,如本文先前所公开的)中的AOM。也可以使用分散在空气中的冻干AOM。等渗盐水(例如,蒸馏水中约0.9%NaCl)、稀释的海水和未稀释的海水是常见的鼻冲洗剂,并且可以用作本文公开的组合物的载体。

[0208] 在一些实施方案中,本文公开的组合物可以包含低亚硝酸盐载体流体。在其他实施方案中,亚硝酸盐可以作为防腐剂、缓冲剂加入,或用于补充鼻分泌物的正常亚硝酸盐水平。当鼻上皮细胞从nNOS产生NO时,显著部分的NO可以在鼻粘膜层被捕获为亚硝酸盐。AOM可以产生亚硝酸盐以及NO,使得通过向AOM的活体培养物中添加氮源,可以在组合物中自身产生亚硝酸盐。

[0209] 鼻内配制物(例如制剂或组合物)可以方便地以单位剂型存在,并且可以通过药学或美容学领域中已知的任何方法制备。通常,方法包括使活性成分(例如氨氧化微生物)与构成一种或多种辅助成分的药物载体结合的步骤。通常,药物或美容产品配制物通过将活性成分与液体载体或细碎的固体载体或两者均匀且紧密地结合在一起,然后在需要时将产品成型为所期望的配制物而制备。

[0210] 鼻内配制物可以作为离散单位存在,每个单位含有预定量的活性成分,作为水性或非水性液体中的溶液或悬浮液,作为粉末或颗粒,或作为水包油或油包水液体乳液。各种药学上可接受的载体及其配制物描述于标准配制物论文中,例如Remington's Pharmaceutical Sciences by E.W.Martin。也参见Wang,Y.J.and Hanson,M.A.,Journal of Parenteral Science and Technology,Technical Report No.10,Supp.42:2S,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.,and McConville,J.,Advanced Drug Formulation Design to Optimize Therapeutic Outcomes,Drugs and the Pharmaceutical Sciences,vol.172,2007。

[0211] 本文公开的组合物可以以鼻内剂量配制物制备。可以鼻内施用氨氧化微生物用于美容或治疗目的。鼻内配制物通常意图用于通过鼻腔的各种上皮和粘膜吸收。例如,组合物可以制备为片剂、胶囊、溶液、悬浮液、乳液或塞剂。每种剂型可以配制成包含一种或多种载体或赋形剂,如下面更详细描述。通常,液体分散体形式,例如鼻内分散体形式,可以包含载体中活性剂的溶液、悬浮液或乳液。

[0212] 制备用于鼻内施用的组合物可以配制成溶液、悬浮液、乳液、软膏、栓剂、粉末、凝胶、水凝胶或液体。通常,鼻内液体或溶液可以是水溶液,例如活性剂的水分散体。鼻内配制物可以是滴剂、喷雾剂、气雾剂或雾剂。鼻内软膏可以包含活性剂的无水分散体,例如在矿物油-白色石油基质中。鼻内凝胶可以包含聚合物,例如泊洛沙姆、黄原胶、结冷胶、刺槐豆胶和角叉菜胶。鼻软膏和凝胶可以提供比例如水溶液更长的停留时间。可以通过生物粘附提供更长的停留时间,并且可以进一步允许减少给药间隔。鼻内乳液可以包含微球体、微胶囊、纳米颗粒、纳米胶囊、胶束、脂质体、囊泡(noisome)、树枝状大分子或环糊精复合物。鼻内粉末可以是固体颗粒,例如,当施用,其具有约5 μ m至约20 μ m之间的直径,其保留在鼻腔中。鼻内栓剂可以配制成塞剂,例如具有凝胶或gelato-甘油基质。可以将任何上述配制物

冷冻干燥或冻干以便于施用。在一些实施方案中,组合物可以直接递送至靶组织,例如靶鼻腔组织。在至少一些实施例中,靶鼻腔组织可以靠近受试者的鼻腔的入口。

[0213] 本文公开的氨氧化组合物可以包含有效量的AOM,例如,以增加至少一部分鼻腔中的粘液稠度,以定殖受试者的鼻腔的靶组织,诱导受试者中缺血性预调理反触发,治疗神经源性炎症或神经源性炎症的症状,治疗神经病症或神经病症的症状,治疗鼻或窦病症或鼻或窦病症的症状,充血减轻,降低窦压力,或改变或调控受试者中的炎症反应。可以将组合物施用至受试者的鼻腔。可以在鼻腔清洁或抗生素治疗后施用组合物。当施用制剂时,鼻腔可以基本上得以清除,例如通过清洁或减充血剂治疗。在一些实施方案中,在施用氨氧化微生物组合物后向受试者施用水或缓冲液。在一些实施方案中,在向受试者施用水或缓冲液或清洁受试者的鼻腔之前等待数小时。在至少一些实施方案中,在受试者的应激状态期间不施用AOM。

[0214] 可以配制此类组合物用于局部应用、吸入、嗅觉转移施用或设备辅助应用。局部应用配制物可以包括例如栓剂、粉末、凝胶、滴剂、喷雾剂、气雾剂和雾剂。吸入配制物可以包括例如粉末、细喷雾剂、气雾剂和雾剂。滴注配制物可以包括例如滴剂、洗涤剂、凝胶或水凝胶。嗅觉转移配制物可以特别配制以接触鼻腔的嗅觉区域,通过嗅觉途径扩散活性成分并最终通过血脑屏障(BBB)扩散到中枢神经系统(CNS)中。应用或施用可以通过将配制物插入鼻腔中来实现,有或没有设备的辅助。设备辅助的应用可以包括,例如,经由涂药器或可插入的涂药器、导管、吸入器、喷雾器的递送或与内窥镜或超声波联合递送。合适的涂药器包括液体配制物球、挤压瓶、计量剂量喷雾器、喷雾泵、洗鼻壶和无空气喷雾泵以及固体配制物计量剂量涂药器,例如用于递送粉末和可插入的涂药器。

[0215] 本文公开的配制物的起效时间可以取决于配制物,并且范围可以为数秒至数分钟至数小时。塞剂、溶液和悬浮液可以在数分钟或数小时内提供作用。粉末、颗粒、片剂和胶囊可以在数分钟至数小时内起作用。改良释放配制物可以在数分钟至数小时内提供作用。本文公开的配制物的释放时间可以取决于配制物,并且范围可以为数分钟至数小时至数天。例如,剂型可以配制为在数分钟内提供快速释放或在数小时内提供延长释放。某些剂型可以在数天或数月内提供延长释放。

[0216] 鼻内施用可以为本文公开的AOM组合物提供某些益处。具体而言,鼻内施用是无痛的,易于施用(例如,可以是自我施用的),不需要侵入性操作,避免首过代谢(例如,通过胃肠系统),不需要配制物的无菌,并且允许通过嗅觉途径直接递送至NS。鼻腔的丰富脉管系统可以提供进入血流中的直接途径用于全身效应。然而,必须配制活性剂以穿过粘膜到达鼻腔脉管系统。此外,鼻腔中粘膜纤毛转运的快速率可能是鼻内药物吸收的主要障碍。在一些实施方案中,将制剂配制与受试者的鼻腔的粘膜相容。制剂可以配制用于透粘膜递送,例如局部或全身。

[0217] 本文公开的氨氧化微生物组合物可以包含吸收增强剂,例如胆汁盐或夫西地酸衍生物,以增加物质穿过鼻粘膜层的吸收。合适的胆汁盐包括胆酸盐、牛磺胆酸钠、甘氨酸胆酸钠和脱氧胆酸钠。胆汁盐可以通过增加膜的渗透性,抑制蛋白水解酶,在膜中形成水性孔途径,或由于其表面活性剂性质使药物增溶于水溶液中来促进吸收。夫西地酸衍生物可以采用类似的机制来增强活性剂的吸收。合适的夫西地酸衍生物包括夫西地酸钠、二氢罗哌啶酸钠和夫西地酸的钠盐。

[0218] 本文公开的组合物可以进一步包含生物粘附剂,例如壳聚糖聚合物。生物粘附剂可以通过增加粘膜层的渗透性来增强吸收。环糊精可以进一步包括在本文公开的组合物中以与活性成分形成包合复合物。可以配制包合复合物以改善药物的吸收。合适的环糊精吸收促进剂包括二甲基- β -环糊精磷脂(DMBC),例如磷脂酰胆碱,例如溶血磷脂酰胆碱和二癸酰基-L-磷脂酰胆碱,任选地与可降解淀粉微球体组合。可以包括在本文公开的配制物中以用作鼻粘膜粘附和渗透增强剂的其他化合物包括薄荷醇、甘草酸铵和甘草次酸、胺化明胶、酶抑制剂(例如氨基硼酸衍生物、氨肽酶抑制剂)、微粒树脂、烷基麦芽糖苷和烷基蔗糖酯(例如,糖原质、聚丙烯酸凝胶、海藻酸、微晶纤维素)。

[0219] 栓剂可以是用于引入鼻腔的固体剂型。一旦引入鼻腔,栓剂可以熔化,释放活性剂。通过选择药学上可接受的载体或基质可以影响活性剂的递送速率。合适的基质包括脂肪基和水基。合适的脂肪基配制物可以包含可可豆油(可可脂)、鲸蜡(蜂蜡)、合成甘油三酯或来自氢化植物油的甘油三酯、棕榈、棕榈仁或椰子油。合适的水基配制物可以包含甘油化明胶或聚乙二醇聚合物。栓剂可以制备成各种形状,例如锥形。栓剂可以配制成包括填充剂、粘合剂、增量剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、抗粘附剂和抗粘剂、助流剂和流动剂、润湿剂、增溶剂、药物释放改性剂、稳定剂和着色剂中的一种或多种。

[0220] 软膏、泡沫和凝胶通常可以配制成比水溶液更粘稠,并在鼻腔内提供更长的停留时间。此类粘性液体配制物可以包含凝胶或胶凝剂。例如,胶凝剂可以是热可逆性凝胶。热可逆性凝胶在较低温度或室温下可以是液体,并且一旦插入鼻腔中就变成凝胶。凝胶或胶凝剂可以允许剂型更容易施用和定位。例如,凝胶或胶凝剂可以防止剂型从体腔泄漏。热可逆聚合物包括泊洛沙姆。粘膜粘附聚合物包括海藻酸钠。凝胶或胶凝剂可以进一步包含溶解度增强剂,例如羟丙基- β -环糊精。凝胶配制物可以包括但不限于琼脂、二氧化硅、聚丙烯酸(例如Carbopol®)、羧甲基纤维素、淀粉、瓜尔胶、藻酸盐或壳聚糖。

[0221] 含有本文公开的组合物的溶液可以配制成例如滴剂、喷雾剂、气雾剂、雾剂或洗涤剂。通常,这些溶液可以是包含活性剂的水溶液。可以施用溶液以到达深部鼻腔组织,例如嗅觉区域,或浅表鼻腔组织,例如中隔壁。溶液可以用涂药器(例如挤压瓶、计量剂量喷雾器、喷雾泵、无空气喷雾泵、洗鼻壶和球(bulb))施用。在鼻洗过程中使用的某些消毒剂可以扰乱鼻腔中微生物的自然平衡,导致感染。此类洗涤可以与本文公开的氨氧化微生物组合物组合施用,以恢复微生物的平衡。此外,本文公开的氨氧化微生物组合物可以作为一级或二级疗法(例如,与一种或多种另外的治疗组合)在溶液中施用。

[0222] 鼻内粉末可以是固体颗粒。粉末颗粒可以具有小于约5 μ m、小于约10 μ m、小于约15 μ m、小于约20 μ m、小于约25 μ m、小于约30 μ m、小于约50 μ m或小于约100 μ m的直径。粉末颗粒可以具有约1 μ m和约50 μ m之间、约1 μ m和约30 μ m之间或约5 μ m和约20 μ m之间的直径。固体粉末颗粒可以配制成在施用时保留在鼻腔中或者被吸入到呼吸系统中。固体颗粒可以通过例如冷冻干燥或冻干包含AOM的组合物来制备。

[0223] 示例性组合物可以包括一种或多种赋形剂,例如,吸收和渗透增强剂、镇痛剂、局部镇痛剂、抗真菌剂、抗炎剂、类固醇和皮质类固醇、热可逆性凝胶、防腐剂、抗氧化剂、缓冲剂、螯合剂、离子交换剂、增溶剂、悬浮剂、增稠剂、表面活性剂、润湿剂、张力调节剂和用于适当药物递送的载体。吸收和渗透增强剂可以改善活性剂被许多不同机制吸收的能力。镇痛剂和局部镇痛剂可以用于缓解疼痛和/或减轻受试者的不适。类固醇和皮质类固醇可以

有助于减轻炎症。热可逆凝胶可以改善活性剂的定位和保留时间。抗氧化剂可以减少活性剂的氧化降解。缓冲剂可以维持组合物的所期望的pH和/或增强组合物的溶解度或稳定性。螯合剂可以包括催化组合物的氧化反应的复合痕量金属。离子交换剂可以通过离子交换机制控制活性剂的释放。增溶剂可以增加活性剂或另一种赋形剂的溶解度。悬浮剂和增稠剂可以增加组合物的粘度或密度,以增加活性剂在胃肠系统(例如口腔或直肠腔)中的保留时间和停留时间。表面活性剂,包括阳离子、阴离子和非离子表面活性剂,和润湿剂,可以用于润湿不溶性疏水活性剂或其他赋形剂。张力调节剂可以提供与泌尿生殖液等渗的溶液。载体,例如水或脂肪基,可以提供用于适当活性剂递送的体积。

[0224] 可以包括的赋形剂为,例如,蛋白质,如人血清白蛋白或血浆制剂。如果需要的话,药物组合物还可以包含少量的无毒的辅助物质,如润湿或乳化剂、防腐剂和pH缓冲剂等,例如乙酸钠或脱水山梨醇单月桂酸酯。在一些实施方案中,赋形剂,例如,药学上可接受的赋形剂或美容学可接受的赋形剂,可以包含抗粘着剂、结合剂、包衣剂、崩解剂、填充剂、调味剂、着色剂、润滑剂、助流剂、吸着剂、防腐剂或增甜剂。在一些实施方案中,制剂可以基本上无赋形剂。在一些实施方案中,制剂可以基本上无本公开中所列的一种或多种化合物或物质。

[0225] 氨氧化微生物组合物可以例如以适于立即释放或延长释放的形式施用。用于立即释放的局部配制物可以包括例如溶液、悬浮液、乳液、泡沫、凝胶和软膏。局部配制物可以配制用于立即释放,以避免通过体液或纤毛细胞清除的并发症。鼻内递送配制物可以配制成在与鼻腔内的体液接触时经历相变并释放活性剂。例如,可以配制栓剂和溶液用于立即释放,以避免由剂型排出和对鼻腔粘膜的低粘附性引起的攻击。鼻粘膜可以允许配制用于经粘膜递送的组合物的快速活性剂吸收,而丰富的局部脉管系统使得能够容易地更新为全身循环。

[0226] 控释鼻配制物可以制备成液体分散体或固体分散体形式。持续释放系统的合适实例包括合适的凝胶化或聚合物材料(基于聚合物的芯或涂膜),例如成形制品形式的半透性聚合物基质,例如聚合物凝胶或微胶囊,合适的疏水材料,例如在可接受的油中作为乳液,或离子交换树脂。药物组合物可以是包含一种或多种可生物降解的聚合物、多糖胶凝和/或生物粘附聚合物或两亲聚合物的颗粒的形式。这些组合物表现出某些生物相容性特征,其允许活性物质的控释。

[0227] 控释鼻配制物可以用一种或多种粘膜粘附剂配制,例如粘膜粘附凝胶或干粘膜粘附剂。粘膜粘附剂可以帮助附着到鼻腔组织,例如鼻粘膜。粘膜粘附剂可以增强鼻腔内的剂型定位,或者当部分固体剂型熔化或崩解时可以保持存在。例如,可以配制固体剂型以在与体液接触时快速溶解并转变成附着于鼻粘膜的粘膜粘附性粘稠溶液并逐渐洗去而不需要除去。粘膜粘附剂可以附着在鼻粘膜上,允许药物在很长一段时间内直接缓慢释放到鼻脉管系统。

[0228] 在一些非限制性实施方案中,制剂可以是以下一种或多种:基本上无气味、无色、与实质性副作用无关、无毒、耐受性良好、如果释放到环境中无不利影响、没有培养抗生素抗性的风险、并具有使其在正常和疾病状态下可以与各种人肠道微生物组积极相互作用的生理学。

[0229] 氨氧化微生物组合物可以例如以适于提供局部治疗或全身治疗的形式施用。例

如,可以通过鼻内系统的组织的快速吸收实现局部效应,并且例如,可以通过鼻腔组织的各种上皮和粘膜的药物吸收实现全身效应。可以施用本文公开的组合物以治疗局部炎性疾病,局部或全身性炎性疾病的症状,或由局部或全身性炎性疾病引起的副作用。组合物可以治疗原发性炎性疾病或症状,或继发性炎性疾病或症状。炎性状况可以与医学事件有关,例如,损伤、癌症或感染。在一些实施方案中,炎性疾病可以伴随损伤,例如脊髓损伤、头部创伤或脑损伤。炎性状况可以与鼻或窦状况或病症或鼻或窦状况或病症的症状或副作用有关。可以用本文公开的组合物治疗的局部鼻或窦状况或病症的合适实例可以是过敏性鼻炎。鼻或窦状况或病症可以与过敏原、细菌感染或病毒感染有关,例如冠状病毒、鼻病毒、脑膜炎或流感。鼻或窦状况或病症的特征可以在于充血或窦压力。在一些实施方案中,鼻或窦状况或病症的特征在于或伴有充血、窦压力、打喷嚏、鼻窦炎、哮喘或不适。

[0230] 可以施用本文公开的组合物以治疗神经病症、神经病症的症状或副作用。神经病症可以与神经源性炎症有关。神经源性炎症可以与以下各项相关或伴有以下各项:头痛、神经病变(如糖尿病神经病变、周围神经病变、路易体神经病变)、癫痫、系统性硬化症、多发性硬化症、肌萎缩侧索硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病、白质高信号、糖尿病视网膜病变、焦虑、创伤后应激障碍、慢性疲劳综合征、纤维肌痛、抑郁、失眠、关节炎、类风湿性关节炎、过敏性鼻炎、扩张性心肌病、动脉粥样硬化、心脏保护、心力衰竭、高血压(如肺动脉高血压、妊娠期高血压、门静脉高血压)、子痫、先兆子痫、毛细血管稀疏、外周血管病变、妊娠糖尿病、2型糖尿病、肥胖、代谢综合征、肾衰竭、肝功能衰竭、胰腺炎或肝炎。在一些实施方案中,施用本文公开的组合物以治疗退行性神经病症、遗传性神经病症、心理神经病症或其症状或副作用。可以施用本文公开的组合物以治疗头痛或高血压。

[0231] 受试者的鼻内或神经系统状态可以受到影响,例如,可以改变、更改或调控鼻内系统或CNS微生物组的组合物,例如通过改变其中的微生物的比例,例如在鼻腔或CNS中。在一些实施方案中,可以改变、更改或调控微生物组的全身组合物,例如通过改变胃肠系统、内分泌系统、其他系统或全身性微生物的比例。

[0232] 在一些实施方案中,氨氧化微生物组合物可以以适于治疗某些感染和炎性病症(例如细菌感染、真菌感染、病毒感染、痒、局部炎症和伤口愈合)的形式施用。例如,可以施用氨氧化微生物组合物以治疗与手术或诊断程序、牙科治疗、基于导管的转移相关的炎症(例如,物质在体内的两个位置之内、之外或之间转移),或通常与引入鼻内系统的任何异物相关的炎症。在一些实施方案中,本文公开的组合物的施用可以在医疗或手术之前或之后进行,例如导管插入术、内窥镜检查、插管、(例如鼻胃管插管),鼻插管的放置或牙科程序。可以施用本文公开的组合物以治疗全身性状况或病症的局部症状或副作用。例如,可以施用氨氧化微生物组合物以治疗与全身或远程状况或病症相关的充血、窦压力、打喷嚏、不适、鼻窦炎、哮喘或头痛。

[0233] 可以用本文公开的组合物治疗的全身性状况的实例包括头痛、心血管疾病、结缔组织病症、炎症、免疫应答和自身免疫性病症、肝病、感染、神经疾病、精神病症、一氧化氮紊乱、尿素循环障碍、充血、血管舒张障碍、皮肤病、伤口愈合、肠病、对昆虫叮咬的反应、眼科病症以及某些病毒、细菌和真菌感染。例如,可以用本文公开的组合物治疗的全身性状况包括心血管疾病,例如心脏保护、心力衰竭、高血压、肺动脉高血压;免疫应答和自身免疫性病症如脱发和白癜风;肝病如非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH);神

经疾病和心理障碍如抑郁、失眠和糖尿病神经病变；一氧化氮紊乱如勃起功能障碍；伤口愈合，例如来自褥疮和护理院护理、烧伤、糖尿病溃疡例如足溃疡、静脉性腿部溃疡、生物膜和口疮；皮肤病和病症如多汗症、瘙痒、鸡眼和鸡眼的亚型；眼科病症如睑缘炎、干眼症、黄斑变性和青光眼；肠道病症如谷蛋白敏感、肠易激/炎性肠病、克罗恩病、结肠炎和坏死性小肠结肠炎；和血管舒张病症如雷诺氏病、体温调节和偏头痛。某些病毒、细菌和真菌感染可以用本文公开的配制物治疗，包括由人乳头瘤病毒 (HPV) 引起的感染、酵母感染、花斑癣、甲癣、脚癣/真菌、股癣、股癣 (jock itch)、甲癣 (onychomycosis)、头皮屑、足癣、鼻窦炎、中耳炎、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA)、葡萄球菌和细菌性阴道病。可以用本文公开的组合物治疗的另外的全身性状况包括全身性炎症，例如湿疹，例如成人和小儿湿疹、荨麻疹、特发性荨麻疹、扁平苔藓、昆虫叮咬 (包括对昆虫叮咬的过敏反应，例如蚊子和毛囊蠕形螨)、对毒葛的反应、痒、毛发角化病、喉炎、天疱疮、牛皮癣、酒渣鼻、毛囊炎和毛囊炎亚型、化脓性汗腺炎、口周皮炎、狼疮皮疹、脂溢性皮炎如成人和婴儿脂溢性皮炎、痤疮如青少年痤疮、成人痤疮和囊性痤疮、尿布疹、职业性手部皮炎、晒伤和皮炎。另外，本文公开的组合物可以递送或应用于治疗某些美容适应症，包括但不限于接触性皮炎、尿布气味 (例如成人和儿科)、体味、女性气味、剥落、指甲硬度、体味、油性皮肤、剃刀烧伤、皮肤外观、短暂的斑点、皮肤水合作用和太阳斑。本文公开的组合物可以作为驱虫剂或抗微生物剂应用。

[0234] 本文公开的组合物可以进一步配制为组合疗法。例如，栓剂可以包含配制用于组合疗法的不同部分。初始和后续治疗处理可以以单一剂型提供，以单独剂型制备，同时施用或分开施用。单独的剂型可以经由相同的施用方式施用，例如通过鼻内系统，或经由替代的施用方式施用，例如口服、肠、局部、眼部、经由听觉系统、经由泌尿生殖系统、经由呼吸系统或经由注射。例如，组合疗法可以包含氨氧化微生物以用于治疗炎症性疾病或状况。单独的剂型可以通过手术或诊断程序施用。单独的剂型可以与手术或诊断程序组合施用。在一些实施方案中，将氨氧化微生物组合物 (例如制备用于鼻内施用) 配制用于与抗炎剂的组合疗法。通常，本文公开的组合物可以配制用于与批准或通常用于治疗疾病、病症、状况、其症状或其副作用 (例如神经、鼻或鼻窦疾病、病症、状况、其症状或其副作用) 的药物或化合物的组合疗法。在至少一些实施方案中，制剂可以配制用于与鼻清洁或抗生素组合施用以“耕田”并允许氨氧化微生物定殖。可以与用于以下一种或多种的治疗处理组合施用本文公开的氨氧化微生物组合物：头痛、神经病变 (如糖尿病神经病变、周围神经病变、路易体神经病变)、癫痫、系统性硬化症、多发性硬化症、肌萎缩侧索硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病、白质高信号、糖尿病视网膜病变、焦虑、创伤后应激障碍、慢性疲劳综合征、纤维肌痛、抑郁、失眠、关节炎、类风湿性关节炎、过敏性鼻炎、扩张性心肌病、动脉粥样硬化、心脏保护、心力衰竭、高血压 (如肺动脉高血压、妊娠期高血压、门静脉高血压)、子痫、先兆子痫、毛细血管稀疏、外周血管病变、妊娠糖尿病、2型糖尿病、肥胖、代谢综合征、肾衰竭、肝功能衰竭、胰腺炎或肝炎。本文公开的组合物可以另外或替代地与用于过敏性鼻炎、细菌感染、病毒感染 (例如冠状病毒，鼻病毒，脑膜炎或流感) 或其症状或副作用 (例如充血、窦压力、打喷嚏、鼻窦炎、哮喘、不适或头痛) 的治疗处理组合施用。

[0235] 可以配制用于施用于鼻内系统的制剂，用于靶向递送至特定沉积组织或靶组织。在一些实施方案中，可以将制剂施用于第一组织，使得制剂或制剂的产物 (例如氨氧化微生物或一氧化氮) 转运至第二组织。第一组织可以是沉积组织。第二组织可以是靶组织。沉积

组织和靶组织可以是相同或不同的组织。在一些实施方案中,沉积组织、靶组织或两者可以是鼻内系统的组织。制剂或制剂的产物可以局部或全身递送,例如在沉积组织或靶组织中或循环中递送。在一些实施方案中,沉积组织或靶组织与期望的全身效应相关。

[0236] 鼻内途径可以用于儿科和老年组以及由于恶心、呕吐和意识不清而无法服用口服药物的患者。鼻内施用可以用于递送药物以预防术前和术后感染以及治疗炎症。可以配制用于鼻内施用的制剂,用于靶向递送至特定的鼻腔组织。鼻内沉积组织或靶组织包括受试者的鼻腔、中隔壁、鼻瓣、鼻孔、鼻咽、前庭区,鼻甲(turbinate)(例如,下、中、上)、道(例如,下、中、上)、鼻甲(concha)(例如,下、中、上)、上颌窦、蝶窦、蝶筛隐窝、筛泡、半月裂孔、鼻泪管、额鼻管或嗅觉区。组合物可以特别配制成绕过鼻腔的粘膜并将活性剂递送至另一个靶组织,例如全身性。通常,鼻内途径可以通过大的可用表面积和鼻腔组织的血液供应提供全身效应。如前所述,组合物可以具体地配制以接触嗅觉区域并经由嗅觉转移通过BBB将活性剂递送至CNS。在一些实施方案中,嗅觉转移可以有益于配制用于治疗神经病症和/或将AOM转移至CNS的组合物。

[0237] 根据一个或多个实施方案,施用包含AOM的制剂反触发缺血性预调理或调控受试者中的ATP水平。在鼻通道中,囊泡外空间中的铵可以为AOM提供底物,使得AOM产生NO和亚硝酸盐,其可以反触发缺血性预调理状态。虽然不希望受任何特定理论的束缚,但据信鼻内AOM可以充当缺血性预调理的反触发因素的一种机制涉及缺血、缺氧、氧化应激或ATP消耗如何激活ATP敏感性钾通道。当受影响的细胞内的ATP水平下降时,通道打开,将钾离子释放到细胞外空间中。钾离子的释放传播去极化波,由此相邻细胞经历ATP水平的类似下降,将缺血性预调理的状态传播穿过相关的组织隔室(例如,脑)。在这波期间,AOM将通过钾通道释放到细胞外空间的氮转化为NO和亚硝酸盐,其可以用于淬灭缺血性预调理的持续扩散状态,从而反触发反应。

[0238] 虽然不希望受任何特定理论的束缚,但据信缺血性预调理的延长状态有助于慢性应激个体表现出的不良健康影响。具体地,认为缺血性预调理的触发与三叉神经-心脏反射的触发重叠。三叉神经-心脏反射可以发信号指示氧消耗的减少和氧保存途径的激活。因此,本文所述的生理学可以通过发信号指示氧化应激机制,例如不需要的活性氧物质,例如超氧化物,来进一步有助于长期退行性作用。本文公开的组合物可以通过反触发缺血性预调理状态来减轻慢性应激和氧化应激的作用。

[0239] 在急性应激事件期间,生理学可以触发炎症以试图并保持生物体活力。通常,在成功解决急性应激事件后,生理学触发抗炎症以退出缺血性预调理状态并使身体恢复到休息状态。虽然不希望受特定理论的束缚,但据信慢性和氧化应激以及由此导致的缺血性预调理的延长状态导致与神经源性炎症相关的病症。已发现与神经源性炎症相关的疾病包括神经病症、其症状和副作用,例如头痛、神经病变(如糖尿病神经病变、周围神经病变、路易体神经病变)、癫痫、系统性硬化症、多发性硬化症、肌萎缩侧索硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病、白质高信号、糖尿病视网膜病变、焦虑、创伤后应激障碍、慢性疲劳综合征、纤维肌痛、抑郁、失眠、关节炎、类风湿性关节炎、过敏性鼻炎、扩张性心肌病、动脉粥样硬化、心脏保护、心力衰竭、高血压(如肺动脉高血压、妊娠期高血压、门静脉高血压)、子痫、先兆子痫、毛细血管稀疏、外周血管病变、妊娠糖尿病、2型糖尿病、肥胖、代谢综合征、肾衰竭、肝功能衰竭、胰腺炎或肝炎。

[0240] 不希望受任何特定理论的束缚,如前所述,在炎症或缺血性预调理的缺氧触发期间,细胞可以释放ATP、ADP和AMP。ATP、ADP和AMP被磷酸酶激活,磷酸酶除去磷酸盐,留下腺苷。腺苷可以通过细胞表面上的脱氨酶得以脱氨基,产生另一种来源或氨用于AOM以产生NO和亚硝酸盐。如前所述,AOM、NO和亚硝酸盐可一有助于缺血性预调理的状态的反触发,从而减少受试者中的炎症状态,包括神经源性炎症。

[0241] 此外,不希望受特定理论的束缚,据信NO可以是血流、线粒体生物发生、ATP状态以及立即消耗或修复的资源分配的正常调节剂。神经源性炎症可以通过对免疫系统信号的应答触发全身性炎症。神经系统可以在远离原发性炎症的区域中检测局部触发的炎症(原发性炎症)并触发炎症(继发性炎症)。全身性炎性状况例如神经性地触发可以与肝脏不良反应有关,如门静脉高血压、原发性硬化性胆管炎、非酒精性脂肪性肝炎、非传染性肝炎以及多种全身性炎症,如哮喘、多发性硬化症、慢性肾病、牛皮癣、心包炎和关节炎。类似地,糖尿病、中风和心脏病可以与慢性全身性炎性病,例如胃肠系统中的炎性病有关。可以导致扩大的血液量和/或高动力循环状态,例如在内脏系统中。可以导致减少的肾血流,其可以导致肾衰竭。通过根据各种实施方案的AOM定殖来预防全身性炎症也可以降低其他全身性炎性状况的发生率。

[0242] 在至少一些实施方案中,受虐待、创伤或低社会经济状况影响的儿童可能具有其免疫系统不良反应的风险。在儿童中,将AOM施用至鼻内系统以及相关的氧化应激减少可以减轻与所产生的神经源性炎症相关的神经发育问题。

[0243] 施用氨氧化微生物的微生物组相容产品的用途

[0244] 微生物组相容产物可以与本发明公开的制剂和方法联合使用。多种产品可被认为是“生物组友好的”或“生物组相容的”。生物组友好产品的实例公开在国际(PCT)专利申请公开号W02017/004534(国际(PCT)专利申请序列号PCT/US/2016/040723中,在2016年7月1日提交),其全部内容通过引用并入本发明用于所有目的。一些生物组友好的产品本质上可以是美容或治疗性的。根据一个或多个实施方案,生物组友好产品可以与微生物例如非病原微生物,例如氨氧化微生物组合使用,其可以以待应用于受试者的制剂或组合物的形式使用。本发明公开的氨氧化组合物可以与生物组友好或生物组相容的产品一起用于美容或治疗适应症。

[0245] 根据一个或多个实施方案,包含氨氧化微生物的制剂、组合物、配制物或产品,例如,用于美容或治疗用途,本身可被认为是生物组友好的。在其他实施方案中,包含氨氧化微生物的制剂可与生物组友好的产品联合使用。在一些实施方案中,包含氨氧化微生物的制剂可与生物组友好的产品混合或同时施用。在其他实施方案中,包含氨氧化微生物的制剂可以与生物组友好的产品不同或独立,但可与其一起使用。在一些实施方案中,生物组友好的产品单独使用。用于与生物组友好的产品联合使用的氨氧化微生物组合物制剂可以用于美容或治疗用途。

[0246] 生物组友好或生物组相容的产品可以与为任何递送模式配制的氨氧化微生物制剂联合使用,例如,配制用于靶向递送至受试者,例如,递送至受试者的靶组织、区域、系统或器官。例如,可以配制与生物组友好产品联合使用的氨氧化微生物制剂,用于递送至受试者的眼、耳、鼻、泌尿生殖系统、呼吸系统或胃肠系统。在一些实施方案中,可以基于受试者的病症或疾病配制用于与生物组友好产品一起使用的氨氧化微生物组合物用于靶向递送。

例如,用于靶向递送的配制物可以基于要实现的期望的局部或全身效应,例如局部或全身的治疗或美容效果。

[0247] 可以与本发明一起使用的生物组友好的美容产品可以是或包括下列一项或多项或者布置在下列一项或多项中:婴儿产品,例如,婴儿洗发剂、婴儿润肤露、婴儿油、婴儿粉、婴儿霜;浴用制剂,例如,沐浴油、片剂、浴盐、泡泡浴、浴胶囊;眼妆制剂,例如,眉笔、眼线、眼影、眼霜、眼部卸妆液、睫毛膏;香料制剂,例如,古龙香水、花露水、香水、粉末(粉尘和滑石)、香囊;发用制剂,例如,护发素、发胶、直发膏、烫发水、冲洗液、洗发剂、生发液、敷料、毛发梳理助剂、卷发液;毛发着色制剂,例如,染发剂和颜色、毛发着色剂、染发漂洗剂、染发洗发剂、有色头发提亮剂、头发漂白剂;化妆制剂,例如,粉饼、粉底、腿部和身体涂料、唇膏、妆前底霜、胭脂、化妆固定剂;美甲制剂,例如,底漆和内涂层、角质层软化剂、指甲霜和指甲乳液、指甲延伸、指甲油、指甲油去除剂;口腔卫生产品,例如,牙粉、漱口水和口气清新剂;浴用香皂,例如泡沫沐浴露和清洁剂、除臭剂、冲洗液、女性卫生除臭剂;剃须制剂,例如,剃须后润肤液、胡须软化剂、滑石粉、剃须前洗剂、剃须膏、剃须皂;护肤制剂,例如,清洗、脱毛、面部及颈部、身体和手部、足部的粉末和喷雾、保湿、夜用制剂、粘贴面罩、皮肤清新剂;以及晒黑制剂,例如,凝胶、乳膏和液体和室内晒黑制剂。

[0248] 如本发明所述的产品,例如与微生物组相容的美容产品,例如洗发剂、护发素和清洁剂,可以与病症、疾病或障碍的治疗联合使用。这些美容产品可以与氨氧化微生物的施用一起使用,用于治疗或美容目的。例如,在将氨氧化细菌施用于受试者的整个治疗期或美容期内,可以使用与微生物组相容的美容产品。在通过向受试者施用氨氧化细菌开始治疗性或美容性的病症的处理之前,微生物组相容的美容产品可以使用一段时间。通过向受试者施用氨氧化细菌,可以在开始治疗或美容性病症的处理之后的一段时间内使用与微生物组相容的美容产品。微生物组相容的美容产品可以在中断通过向受试者施用氨氧化细菌进行治疗或美容处理之后的一段时间内使用。

[0249] 在一些实施方案中,受试者可以应用一种或多种美容产品,并在施用氨氧化微生物之前等待一段时间。在其他实施方案中,受试者可施用氨氧化微生物,并在应用一种或多种美容产品之前等待一段时间。

[0250] 受试者可等待的时间段可为在应用一种或多种美容产品之后约1分钟、5分钟、10、15、20、25、30、45、60、90、120分钟、或3小时、4、5、6、7、8、12、18、24小时且在施用氨氧化微生物之前。

[0251] 受试者可等待的时间段可为在施用氨氧化微生物后约1分钟、5分钟、10、15、20、25、30、45、60、90、120分钟、或3小时、4、5、6、7、8、12、18、24小时,且在应用一种或多种美容产品之前。

[0252] 预见性实施例

[0253] 将进行前瞻性、受控的、双盲、单中心,随机的、3臂研究,以评估作为鼻内喷雾剂递送的AOM对患有哮喘性过敏性鼻炎和过敏性鼻炎的受试者的功效。将每个鼻孔140 μ L的剂量(1×10^9 个细胞/mL)每天两次持续7天施用至第一组。将每个鼻孔140 μ L的剂量(4×10^9 个细胞/mL)每天两次持续7天施用至第二组。第三组将每天两次持续7天接受载体(每个鼻孔140 μ L)。该研究将受到气道炎症的人模型中豚草颗粒攻击的促炎作用的驱动。

[0254] 该研究预期证明AOM抑制由豚草攻击单独驱动的气道炎症,如通过鼻液中细胞因

子浓度的变化所证明的。与较低浓度和载体群体两者相比,在较高浓度群体中预期效果更大。

[0255] 虽然已经讨论了本发明的具体实施方案,但是上述说明书是说明性的而非限制性的。通过阅读本说明书和下面的权利要求,本发明的许多变化对于本领域技术人员而言将变得显而易见。本发明的全部范围应该通过参考权利要求及其等同物的全部范围和说明书以及这些变化来确定。

[0256] 某些实施方案在以下权利要求的范围内。