



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 202019447 A

(43) 公開日：中華民國 109 (2020) 年 06 月 01 日

(21) 申請案號：108125137

(22) 申請日：中華民國 108 (2019) 年 07 月 16 日

(51) Int. Cl. : *A61K35/74 (2015.01)**A61P11/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2018/07/16 歐洲專利局

18183619.8

(71) 申請人：英商 4 D 製藥研究有限公司 (英國) 4D PHARMA RESEARCH LIMITED (GB)  
英國(72) 發明人：慕得 映姆科 MULDER, IMKE (NL)；史蒂芬森 亞力山卓 STEVENSON,  
ALEXANDER (GB)；薩維尼亞克 伊蓮娜 SAVIGNAC, HELENE (FR)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：3 共 55 頁

(54) 名稱

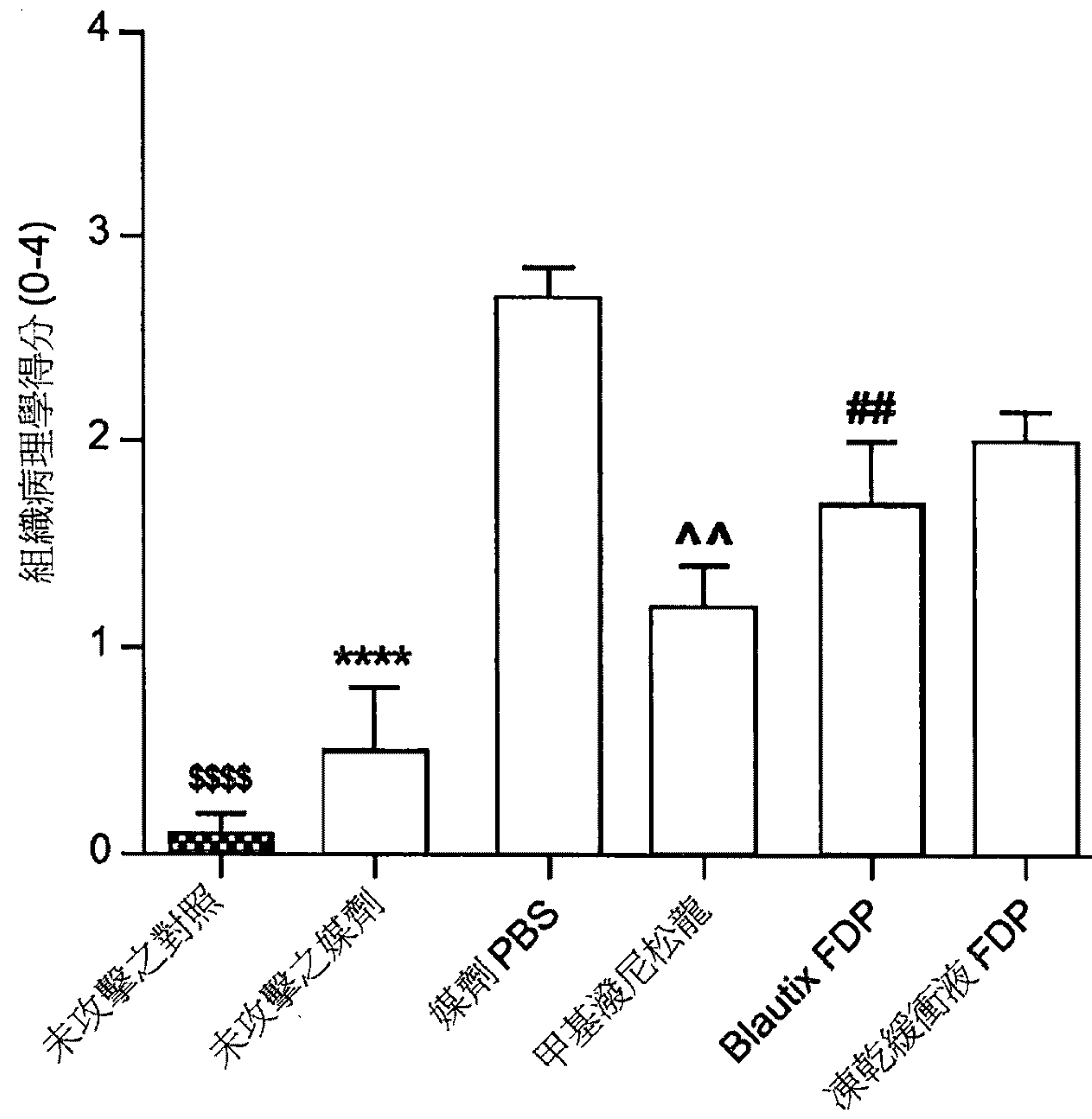
包含細菌菌株之組合物

(57) 摘要

本發明提供包含細菌菌株之組合物，其係用於治療及預防肺損傷或肺病。

The invention provides compositions comprising bacterial strains for treating and preventing lung injury or lung disease.

指定代表圖：



【圖 2】

## 【發明摘要】

【中文發明名稱】 包含細菌菌株之組合物

【英文發明名稱】 COMPOSITIONS COMPRISING BACTERIAL STRAINS

【中文】

本發明提供包含細菌菌株之組合物，其係用於治療及預防肺損傷或肺病。

【英文】

The invention provides compositions comprising bacterial strains for treating and preventing lung injury or lung disease.

【指定代表圖】 圖2

【代表圖之符號簡單說明】

無

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 包含細菌菌株之組合物

【英文發明名稱】 COMPOSITIONS COMPRISING BACTERIAL STRAINS

【技術領域】

【0001】 本發明係在包含自哺乳動物消化道分離之細菌菌株的組合物及此類組合物在疾病治療中之用途的領域內。

【先前技術】

【0002】 人類腸道在子宮內被認為為無菌的，但其在出生後即刻暴露於各種各樣之母體及環境微生物。此後，出現微生物定殖及演替之動態期，此受諸如遞送模式、環境、膳食及宿主基因型之因素影響，所有該等因素均影響腸道微生物群之組成，尤其在早期生活期間。隨後，微生物群穩定且變得像成人一樣[1]。人類腸道微生物群含有超過 1500 種不同種系型，豐度水準由兩個主要菌門(門)主導，擬桿菌門及厚壁菌門[2-3]。由人類腸道之細菌定殖產生之成功共生關係已產生多種代謝功能、結構功能、保護功能及其他有益功能。定殖腸道之代謝活性增強確保以其他方式難消化之膳食組分得以降解，並且副產物之釋放為宿主提供重要營養來源及其他健康益處。類似地，腸道微生物群之免疫重要性得到充分認識且例示於具有受損免疫系統之無菌動物中，該受損免疫系統在引入共生細菌之後在功能上得以重建[4-6]。

【0003】 在諸如炎性腸道疾病(IBD)之胃腸道病症中已記錄微生物群組成之顯著變化。舉例而言，在 IBD 患者中梭菌屬(*Clostridium*)簇 XIVa 細菌及梭菌屬簇 XI (普拉梭菌(*F. prausnitzii*))之含量減少，而大腸桿菌(*E. coli*)之數目增加，表明腸道內共生有機體與致病有機體之平衡發生變化[7-11]。

【0004】 認識到某些細菌菌株可能對動物腸道及其他組織產生潛在積極影響，已建議將各種菌株用於治療各種疾病(參見例如[12-15])。已建議將主要包括

乳桿菌屬(*Lactobacillus*)及雙歧桿菌屬(*Bifidobacterium*)菌株之許多菌株用於治療各種腸道病症(綜述參見[16])。亦已建議將嗜氫布勞特氏菌(*Blautia hydrogenotrophica*)種之菌株用於治療腸道病症[17-19]。亦已建議將布勞特氏菌屬(*Blautia*)之菌株用於調節消化生態系統之微生物平衡[20]且已建議將特定種用於治療遠離腸道之全身性疾病[21]。然而，不同細菌菌株與不同疾病之間的關係以及特定細菌菌株在全身水準對腸道及其他組織以及對任何特定類型之疾病的精確影響未得到充分表徵。

**【0005】** 需要表徵腸道細菌之潛在效應，以使得可開發使用腸道細菌之新療法。

**【發明內容】**

**【0006】** 本發明人已研發出用於治療肺損傷或肺病之新療法。特定而言，本發明人已確定嗜氫布勞特氏菌種之菌株可有效治療肺損傷或肺病。如實例中所描述，投與包含嗜氫布勞特氏菌種之菌株的組合物使脂多醣(LPS)誘導之肺損傷小鼠模型中之肺組織的炎症減輕。因此，包含嗜氫布勞特氏菌種之菌株的組合物可治療肺損傷或肺病。

**【0007】** 在第一態樣中，本發明提供一種包含嗜氫布勞特氏菌種之細菌菌株的組合物，其用於治療肺損傷或肺病之方法中。本發明亦提供一種治療肺損傷或肺病之方法，該方法包括向有需要之患者投與包含嗜氫布勞特氏菌種之細菌菌株的組合物。此外，本發明提供一種包含嗜氫布勞特氏菌種之細菌菌株的組合物之用途，其用於製造用於治療肺損傷或肺病之藥物。

**【0008】** 在一較佳實施例中，本發明提供一種包含嗜氫布勞特氏菌種之細菌菌株的組合物，其用於治療肺損傷或肺病之方法中，其中該肺損傷或肺病係由炎症介導。在一較佳實施例中，本發明提供一種包含嗜氫布勞特氏菌種之細菌菌株的組合物，其用於治療肺損傷或肺病之方法中，其中該組合物減輕肺組織

之炎症。在一較佳實施例中，本發明提供一種包含嗜氫布勞特氏菌種之細菌菌株的組合物，其用於治療哮喘之方法中。在一較佳實施例中，本發明提供一種包含嗜氫布勞特氏菌種之細菌菌株的組合物，其用於治療急性呼吸窘迫症候群 (ARDS) 之方法中。在一較佳實施例中，本發明提供一種包含嗜氫布勞特氏菌種之細菌菌株的組合物，其用於治療慢性阻塞性肺病(COPD)之方法中。

**【0009】** 嗜氫布勞特氏菌種之細菌菌株可具有與嗜氫布勞特氏菌之細菌菌株之 16s rRNA 序列至少 95%、96%、97%、98%、99%、99.5%或 99.9%一致之 16s rRNA 序列。本發明中亦可使用與嗜氫布勞特氏菌種之細菌菌株緊密相關之菌株，諸如具有與 SEQ ID NO:1 至少 95%、96%、97%、98%、99%、99.5%或 99.9%一致之 16s rRNA 基因序列的細菌菌株。在其他實施例中，組合物中之細菌菌株具有與 SEQ ID NO: 1 至少 95%、96%、97%、98%、99%、99.5%或 99.9%一致之 16s rRNA 序列。較佳地，用於本發明中之細菌菌株具有由 SEQ ID NO:1 表示之 16s rRNA 基因序列。最佳地，用於本發明中之組合物中之細菌菌株為以登錄號 DSM 14294 寄存之嗜氫布勞特氏菌菌株。亦可使用以登錄號 DSM 14294 寄存之嗜氫布勞特氏菌菌株之衍生物。

**【0010】** 在某些實施例中，本發明之組合物係用於經口投與。經口投與本發明之菌株可有效治療肺損傷或肺病。另外，經口投與對於患者及從業者來說為方便的且允許遞送至腸道及/或部分或全部定殖於腸道。

**【0011】** 在某些實施例中，本發明之組合物包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。

**【0012】** 在某些實施例中，本發明之組合物包含已凍乾之細菌菌株。本發明之組合物亦可包含嗜氫布勞特氏菌種之凍乾細菌菌株。凍乾為用於製備允許遞送細菌之穩定組合物的有效且方便之技術。

**【0013】** 在某些實施例中，本發明提供一種包含如上文所描述之組合物的食

物產品。

【0014】 在某些實施例中，本發明提供一種包含如上文所描述之細菌菌株的疫苗組合物。

【0015】 另外，本發明提供一種治療肺損傷或肺病之方法，該方法包括向有需要之患者投與包含嗜氫布勞特氏菌之細菌菌株的組合物。

#### 【圖式簡單說明】

【0016】 圖 1：組 1-6 體重；資料以平均值±SEM 形式呈現。

【0017】 圖 2：組 1-6 之組織病理學評分分析。按 0-4 之尺度對肺切片之嗜中性球炎症、出血、水腫、壞死及肺不張各自進行評分。顯示組 1-6 各自之平均總組織病理學得分。\$\$\$\$及\*\*\*\*：相較於媒劑組  $p<0.0001$ 。^^及##：相較於媒劑組  $p<0.01$ 。

【0018】 圖 3：肺組織病理學代表圖。圖 3A：小鼠 1.1，x10；正常肺(總分為 0)；圖 3B：小鼠 4.3，x10 (總分為 3)；具有細支氣管周、血管周及肺泡內分佈之炎症聚集物；圖 3C：小鼠 5.8，x10 (總分為 2)；如上文關於 4.3 之炎症變化；圖 3D 及 3E：小鼠 6.6，x10 及 x40 (總分為 5)；細支氣管周、血管周及肺泡內炎症；高放大率顯示具有壁纖維素樣壞死之退化動脈血管及劇烈肺泡內炎症區附近之浸潤粒細胞；圖 3F：小鼠 6.10，x10 (總分為 5)；大範圍肺泡內出血，但具有最小炎症變化；圖 3G：小鼠 7.10，x10 (總分為 3)；多灶性炎症變化；圖 3H：小鼠 8.8，x10 (總分為 2)；多灶性炎症變化。

#### 【實施方式】

##### 細菌菌株

【0019】 本發明之組合物包含嗜氫布勞特氏菌種之細菌菌株。實例證實此類細菌菌株適用於治療肺損傷或肺病，尤其由炎症介導之肺損傷或肺病。

【0020】 布勞特氏菌屬為革蘭氏反應陽性非運動細菌，其可為球形或卵形

的，且全部為專性厭氧微生物，其產生乙酸作為葡萄糖發酵之主要終產物[22]。

【0021】 已自哺乳動物之腸道分離之嗜氫布勞特氏菌(先前稱為嗜氫瘤胃球菌(*Ruminococcus hydrogenotrophicus*))為嚴格厭氧性非產孢子球桿菌，且將 $H_2/CO_2$ 代謝為乙酸鹽，乙酸鹽對於人體營養而言可為重要的。嗜氫布勞特氏菌之標準菌株為 S5a33 = JCM 14656。嗜氫布勞特氏菌菌株 S5a36 之 16S rRNA 基因序列之 GenBank 登錄號為 X95624.1 (在本文中以 SEQ ID NO:1 形式揭示)。此示例性嗜氫布勞特氏菌菌株描述於[22]及[23]中。S5a33 菌株及 S5a36 菌株對應於自健康個體之糞便樣品分離之菌株的兩個亞純系。其顯示相同形態、生理學及代謝且具有相同 16S rRNA 基因序列。因此，在一些實施例中，用於本發明中之嗜氫布勞特氏菌具有 SEQ ID NO:1 之 16S rRNA 基因序列。

【0022】 實例中測試了以登錄號 DSM 14294 寄存之嗜氫布勞特氏菌細菌且其在本文中亦稱為菌株 BH 及 Blautix。菌株 BH 為本發明之較佳菌株。菌株 BH 由德國微生物保藏中心(Deutsche Sammlung von Mikroorganismen) [German Microorganism Collection] (Mascheroder Weg 1b, 38124 Braunschweig, Germany) 於 2001 年 5 月 10 日作為「嗜氫瘤胃球菌」以「S5a33」寄存於登錄號 DSM 14294 下。寄存者為 INRA Laboratoire de Microbiologie CR de Clermont-Ferrand/Theix 63122 Saint Genès Champanelle, France。已通過分配將寄存物之所有權轉給 4D Pharma Plc。4D Pharma Plc 已通過協議批准 4D Pharma Research Limited 在申請案中提及所寄存之生物材料且已無保留且不可撤回地同意使得所寄存之材料為公眾可獲得的。DSM 14294 寄存物在[20]中提及。

【0023】 與實例中所測試之菌株緊密相關之細菌菌株亦預期有效治療肺損傷或肺病，尤其由炎症介導之肺損傷或肺病。在某些實施例中，用於本發明中之細菌菌株具有與 SEQ ID NO:1 至少 95%、96%、97%、98%、99%、99.5%或 99.9% 一致之 16s rRNA 基因序列。較佳地，細菌菌株具有由 SEQ ID NO:1 表示之 16s



rRNA 基因序列。最佳地，細菌菌株為以登錄號 DSM 14294 寄存之嗜氫布勞特氏菌菌株。

**【0024】** 在某些實施例中，本發明之組合物包含以登錄號 DSM 14294 寄存之細菌的生物型。以登錄號 DSM 14294 寄存之菌株的生物型為具有相同或非常類似之生理及生物化學特徵之緊密相關菌株。生物型將具有與原始 DSM 14294 類似之免疫調節活性。因此，生物型將有效治療肺損傷或肺病，尤其由炎症介導之肺損傷或肺病，包括哮喘、ARDS 或 COPD。

**【0025】** 生物型將對肺損傷或肺病引發與實例中所示之效應類似的效應，此可藉由使用實例中所描述之培養及投與方案來確定。特定而言，生物型將引起類似於以登錄號 DSM 14294 寄存之細菌的肺部炎症減輕。

**【0026】** 作為以登錄號 DSM 14294 寄存之細菌之生物型且適合用於本發明中的菌株可藉由對以登錄號 DSM 14294 寄存之細菌的其他核苷酸序列進行測序來鑑定。舉例而言，實質上可對整個基因組進行測序，且用於本發明中之生物型菌株可在其整個基因組之至少 80% 中(例如在至少 85%、90%、95% 或 99% 中，或在其整個基因組中)具有至少 95%、96%、97%、98%、99%、99.5% 或 99.9% 之序列一致性。舉例而言，在一些實施例中，生物型菌株在其基因組之至少 98% 中具有至少 98% 的序列一致性或在其基因組之 99% 中具有至少 99% 的序列一致性。其他適合用於鑑定生物型菌株之序列可包括 hsp60 或重複序列，諸如 BOX、ERIC、(GTG)<sub>5</sub> 或 REP[24]。生物型菌株可具有此類序列，該等序列與以登錄號 DSM 14294 寄存之細菌的對應序列具有至少 95%、96%、97%、98%、99%、99.5% 或 99.9% 的序列一致性。在一些實施例中，生物型菌株可具有與 SEQ ID NO:1 之 16S rRNA 序列具有至少 95%、96%、97%、98%、99%、99.5% 或 99.9% 序列一致性的 16S rRNA 基因序列。

**【0027】** 或者，作為以登錄號 DSM 14294 寄存之細菌的生物型且適合用於本

發明中之菌株可藉由使用登錄號 DSM 14294 寄存物及限制片段分析及/或 PCR 分析，例如藉由使用螢光擴增片段長度多態性(FAFLP)及重複 DNA 元件(rep)-PCR 指紋分析或蛋白質表現譜分析或部分 16S 或 23s rDNA 測序來鑑定。在較佳實施例中，此類技術可用於鑑定其他嗜氫布勞特氏菌菌株。

【0028】 在某些實施例中，作為以登錄號 DSM 14294 寄存之細菌之生物型且適合用於本發明中的菌株為如下菌株，該等菌株當藉由擴增核糖體 DNA 限制分析(ARDRA)進行分析時，例如當使用 *Sau3AI* 限制酶時提供與以登錄號 DSM 14294 寄存之細菌相同的模式(關於示例性方法及指導參見例如[25])。或者，生物型菌株經鑑定為如下菌株，該等菌株具有與以登錄號 DSM 14294 寄存之細菌相同之碳水化合物發酵模式。

【0029】 在一些實施例中，用於本發明中之細菌菌株為：

- (i) 對  $\alpha$ -葡萄糖苷酶及鹼性磷酸酶中之一或兩者呈陽性；及/或
- (ii) 對以下中之至少一者(例如至少 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26 者或全部)呈陰性：脲酶、精胺酸雙水解酶、 $\alpha$ -半乳糖苷酶、 $\beta$ -半乳糖苷酶、 $\beta$ -半乳糖苷酶 6 磷酸鹽、 $\beta$ -葡萄糖苷酶、 $\alpha$ -阿拉伯糖苷酶、 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶、N-乙酰基- $\beta$ -胺基葡萄糖苷酶、甘露糖發酵、棉子糖發酵、麩胺酸脫羧酶、 $\alpha$ -岩藻糖苷酶、硝酸鹽還原、吲哚產生、精胺酸芳基醯胺酶、脯胺酸芳基醯胺酶、白胺醯基甘胺酸芳基醯胺酶、苯丙胺酸芳基醯胺酶、白胺酸芳基醯胺酶、焦麩胺酸芳基醯胺酶、酪胺酸芳基醯胺酶、丙胺酸芳基醯胺酶、甘胺酸芳基醯胺酶、組胺酸芳基醯胺酶、麩胺醯基麩胺酸芳基醯胺酶及絲胺酸芳基醯胺酶；

較佳如藉由碳水化合物、胺基酸及硝酸鹽代謝之分析及視情況進行之鹼性磷酸酶活性之分析所測定，更佳如藉由快速 ID 32A 分析(較佳使用來自 bioMérieux 之快速 ID 32A 系統)所測定。

**【0030】** 適合用於本發明之組合物及方法中之其他嗜氫布勞特氏菌菌株，諸如以登錄號 DSM 14294 寄存之細菌的生物型可使用包括實例中所描述之分析的任何適當之方法或策略來鑑定。特定而言，具有與以登錄號 DSM 14294 寄存之細菌類似的生長模式、代謝類型及/或表面抗原之細菌菌株可適用於本發明中。適用菌株將具有與 DSM 14294 菌株類似之微生物群調節活性。特定而言，生物型菌株將對肺損傷或肺病引發與實例中所示之效應類似的效應，此可藉由使用實例中所描述之培養及投與方案來確定。

**【0031】** 本發明之尤其較佳菌株為以登錄號 DSM 14294 寄存之嗜氫布勞特氏菌菌株。此為在實例中測試且顯示有效治療肺損傷或肺病之示例性 BH 菌株。因此，本發明提供一種以登錄號 DSM 14294 寄存之嗜氫布勞特氏菌菌株或其衍生物之細胞，諸如經分離之細胞，其用於特定而言用於本文所描述之損傷及疾病的療法中。

**【0032】** 在某些實施例中，本發明之組合物包含以登錄號 DSM 14294 寄存之細菌的衍生物。以登錄號 DSM 14294 寄存之菌株的衍生物可為子代菌株(子代)或自原始菌株培養(亞選殖)之菌株。本發明之菌株的衍生物可例如在不消除生物活性之情況下在基因層面上經修飾。特定而言，本發明之衍生菌株具治療活性。衍生菌株將具有與原始 DSM 14294 菌株類似之免疫調節活性。衍生菌株將具有與原始 DSM 14294 菌株類似之微生物群調節活性。因此，衍生菌株將有效治療肺損傷或肺病，尤其由炎症介導之肺損傷或肺病，包括哮喘、ARDS 或 COPD。

**【0033】** 衍生菌株將對肺損傷或肺病引發與實例中所示之效應類似的效應，此可藉由使用實例中所描述之培養及投與方案來確定。特定而言，衍生菌株將對肺部炎症引發類似於以登錄號 DSM 14294 寄存之細菌的效應。DSM 14294 菌株之衍生物通常將為 DSM 14294 菌株之生物型。

**【0034】** 細菌菌株亦可為具有與以登錄號 DSM 14294 寄存之菌株相同之安全

性及治療功效特徵的菌株，且此類細胞由本發明涵蓋。因此，組合物可包含不為以登錄號 DSM 14294 寄存之菌株但與以登錄號 DSM 14294 寄存之菌株具有相同安全性及治療功效特徵的嗜氫布勞特氏菌菌株。菌株之安全性特徵可例如藉由測試菌株對抗生素之抗性，例如區別對抗生素之固有抗性與可傳遞抗性來確定。菌株之安全性特徵亦可藉由評估菌株在活體外之病原特性，例如毒素產生水準來確定。其他安全性測試包括測試細菌菌株在大鼠及小鼠模型中之急性或慢性毒性。菌株之治療功效可藉由使用相關模型在活體外及活體內對細菌菌株之功能表征來確定。

**【0035】** 在較佳實施例中，本發明之組合物中之細菌菌株為有活力的且能夠部分或完全定殖於腸道。較佳地，本文所揭示之組合物係要投與至胃腸道以使本發明之細菌菌株能夠遞送至及/或部分或完全定殖於腸道。換言之，細菌可已定殖於一些或全部胃腸道及/或此類定殖可為暫時的或永久的。

**【0036】** 更特定而言，在一些實施例中，「完全定殖於腸道」意謂細菌已定殖於腸道之所有部分(亦即小腸、大腸及直腸)。另外又或者，術語「完全定殖」意謂細菌永久定植於腸道之一些或所有部分中。

**【0037】** 在一些實施例中，「部分定殖於腸道」意謂細菌已定殖於腸道之一些但並非所有部分。另外又或者，術語「部分定殖」意謂細菌短暫定植於腸道之一些或所有部分中。

**【0038】** 短暫定植可如下確定，藉由在給藥間隔結束之後週期性地(例如每天)評估(例如在糞便樣品中)本發明細菌菌株之豐度以確定清除期，亦即給藥間隔結束與不存在可偵測含量之本發明細菌菌株之間的時期。在本發明之實施例中，清除期為 14 天或更短時間、12 天或更短時間、10 天或更短時間、7 天或更短時間、4 天或更短時間、3 天或更短時間、2 天或更短時間或者 1 天或更短時間。

**【0039】** 在本發明之實施例中，本發明之細菌短暫定植於大腸中。

## 治療用途

### 肺損傷或肺病

【0040】 本發明之細菌組合物係用於治療肺病或肺損傷。本發明之細菌組合物亦用於預防肺病或肺損傷。

【0041】 如實例中所展現，本發明之細菌組合物有效減輕肺組織中之炎症。如合格組織病理學家所量測用本發明之組合物處理使得肺部炎症之跡象減少。因此，本發明之組合物可適用於治療肺損傷或肺病，尤其由炎症介導之肺損傷或肺病。特定而言，本發明之組合物可適用於藉由減輕肺組織中之炎症來治療肺損傷或肺病。特定而言，本發明之組合物可適用於藉由減輕由肺損傷或肺病引起之損害來治療肺損傷或肺病。

【0042】 肺損傷及肺病涵蓋影響在較高級有機體中產生氣體交換可能性之器官及組織的所有病理學條件。肺損傷及肺病可影響例如以下中之一或多者：上呼吸道、下呼吸道、氣管、支氣管、細支氣管、肺泡、間質、胸膜、胸膜腔以及呼吸之神經及肌肉。

【0043】 在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療影響上呼吸道之肺損傷或肺病。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療影響下呼吸道之肺損傷或肺病。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療影響氣管之肺損傷或肺病。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療影響支氣管之肺損傷或肺病。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療影響細支氣管之肺損傷或肺病。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療影響肺泡之肺損傷或肺病。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療影響間質之肺損傷或肺病。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療影響胸膜之肺損傷或肺病。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療影響胸膜腔之肺損傷或肺病。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療影響呼吸之神經及肌肉的肺損傷或肺病。較

佳地，本發明之組合物係用於治療不為哮喘之肺損傷或肺病。

**【0044】** 在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療 ARDS、哮喘、支氣管擴張、細支氣管炎、支氣管炎、慢性咳嗽、COPD、囊性纖維化、肺氣腫、人類偏肺病毒(hMPV)感染、流感、廣泛流行之流感、百日咳、胸膜炎、胸膜腔疾病、肺炎、呼吸道合胞病毒(RSV)、類肉瘤病、重度急性呼吸道症候群(SARS)、結核病或上呼吸道感染(諸如普通感冒、竇炎、扁桃腺炎、咽炎及喉炎)。

**【0045】** 在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療 ARDS。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療哮喘。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療支氣管擴張。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療細支氣管炎。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療支氣管炎。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療慢性咳嗽。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療 COPD。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療囊性纖維化。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療肺氣腫。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療 hMPV。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療流感。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療廣泛流行之流感。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療百日咳。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療胸膜炎。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療胸膜腔疾病。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療肺炎。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療 RSV。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療類肉瘤病。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療 SARS。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療結核病。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療上呼吸道感染，諸如普通感冒、竇炎、扁桃腺炎、咽炎或喉炎。

**【0046】** 在一些實施例中，本發明之組合物係用於減輕由 ARDS 引起之損害。在一些實施例中，本發明之組合物係用於減輕由哮喘引起之損害。在一些

實施例中，本發明之組合物係用於減輕並非由哮喘引起之損害。在一些實施例中，本發明之組合物係用於減輕由支氣管擴張引起之損害。在一些實施例中，本發明之組合物係用於減輕由細支氣管炎引起之損害。在一些實施例中，本發明之組合物係用於減輕由支氣管炎引起之損害。在一些實施例中，本發明之組合物係用於減輕由慢性咳嗽引起之損害。在一些實施例中，本發明之組合物係用於減輕由 COPD 引起之損害。在一些實施例中，本發明之組合物係用於減輕由囊性纖維化引起之損害。在一些實施例中，本發明之組合物係用於減輕由肺氣腫引起之損害。在一些實施例中，本發明之組合物係用於減輕由 hMPV 引起之損害。在一些實施例中，本發明之組合物係用於減輕由流感引起之損害。在一些實施例中，本發明之組合物係用於減輕由廣泛流行之流感引起之損害。在一些實施例中，本發明之組合物係用於減輕由百日咳引起之損害。在一些實施例中，本發明之組合物係用於減輕由胸膜炎引起之損害。在一些實施例中，本發明之組合物係用於減輕由胸膜腔疾病引起之損害。在一些實施例中，本發明之組合物係用於減輕由肺炎引起之損害。在一些實施例中，本發明之組合物係用於減輕由 RSV 引起之損害。在一些實施例中，本發明之組合物係用於減輕由類肉瘤病引起之損害。在一些實施例中，本發明之組合物係用於減輕由 SARS 引起之損害。在一些實施例中，本發明之組合物係用於減輕由結核病引起之損害。在一些實施例中，本發明之組合物係用於減輕由諸如普通感冒、竇炎、扁桃腺炎、咽炎或喉炎之上呼吸道感染引起的損害。

**【0047】** 實例表明如由合格組織病理學家所量測用本發明之組合物處理使得肺部炎症之跡象減少。在一些實施例中，本發明之組合物藉由減輕嗜中性球炎症來治療肺損傷或肺病。在一些實施例中，本發明之組合物藉由減少出血來治療肺損傷或肺病。在一些實施例中，本發明之組合物藉由減輕水腫來治療肺損傷或肺病。在一些實施例中，本發明之組合物藉由減少壞死來治療肺損傷或肺

病。在一些實施例中，本發明之組合物藉由減輕肺不張來治療肺損傷或肺病。

### 哮喘

【0048】 本發明之細菌組合物係用於治療哮喘。本發明之細菌組合物亦用於預防哮喘。

【0049】 在較佳實施例中，本發明之組合物係用於治療哮喘。在較佳實施例中，本發明之組合物包含嗜氫布勞特氏菌種之菌株且用於治療哮喘。

【0050】 如實例中所展現，如由合格組織病理學家所量測用本發明之組合物處理使得肺部炎症之跡象減少，因此本發明之組合物可適用於治療哮喘。

【0051】 哮喘為以氣道之慢性炎症及限制為特徵之疾病。最通常地，哮喘之特徵為支氣管及細支氣管之慢性炎症，從而導致其變窄。哮喘之症狀包括喘鳴、咳嗽、胸悶及/或呼吸短促。症狀在某些時間可能更嚴重，例如在晚上、在清晨或在運動之後。

【0052】 哮喘主要根據症狀之嚴重程度及頻率進行歸類。舉例而言，哮喘可歸類為間歇性哮喘、輕度持久性哮喘、中度持久性哮喘或重度持久性哮喘。哮喘亦可更簡單地歸類為輕度、中度或重度。哮喘亦可歸類為由產生一系列由 T 輔助型 2 淋巴細胞(Th2)過程介導之炎性事件的過敏原觸發的，稱為 Th2-高哮喘，或歸類為由不為 Th2 介導之過程觸發的，稱為非 Th2 哮喘或 Th2-低哮喘。非 Th2 或 Th2-低哮喘典型地不對吸入型皮質類固醇療法作出反應。基於症狀是否由過敏原促成，亦可將哮喘歸類為過敏性(亦稱為異位性或外源性)的或非過敏性(亦稱為非異位性或內源性)的。過敏性哮喘為一種形式之 Th2-高哮喘。非過敏性哮喘為一種形式之非 Th2 或 Th2-低哮喘。

【0053】 哮喘可進一步歸類為各種亞型。嗜中性球性哮喘、肥胖相關哮喘、吸菸相關哮喘及寡粒細胞性哮喘全部為非 Th2 或 Th2-低哮喘之亞型。嗜中性球性哮喘亦為非過敏性哮喘及/或重度哮喘之亞型。嗜伊紅球性哮喘為重度哮喘、



過敏性哮喘及/或非過敏性哮喘之亞型。

【0054】嗜伊紅球性哮喘之特徵為外周血、肺組織及氣道分泌物中之嗜伊紅球數目增加。嗜中性球性哮喘為可能對皮質類固醇治療不敏感之重度哮喘。其特徵為外周血、肺組織及氣道分泌物中之嗜中性球數目增加。

【0055】當前用於哮喘之治療涉及通常經由吸入器投與之藥物組合。常常針對各患者視其特定需要而定製定個別治療計劃。治療計劃一般將包括用於治療急性症狀之快速緩解藥物與用於防止病狀進一步加劇之長期控制藥物兩者。對用於治療哮喘之新療法存在需要。

【0056】在某些實施例中，本發明之組合物係用於治療間歇性哮喘、輕度持久性哮喘、中度持久性哮喘或重度持久性哮喘。在某些實施例中，本發明之組合物係用於治療重度、中度或輕度哮喘。在某些實施例中，本發明之組合物係用於治療 Th2-高哮喘。在某些實施例中，本發明之組合物係用於治療非 Th2 哮喘或 Th2-低哮喘。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療過敏性、異位性或外源性哮喘。誘發性過敏原可為一或多種吸入過敏原，諸如花粉、塵蟎、寵物毛屑、黴菌及/或蟑螂粒子。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療不為過敏性、異位性或外源性哮喘之哮喘。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療非過敏性、非異位性或內源性哮喘。在某些實施例中，本發明之組合物係用於治療嗜伊紅球性哮喘。在某些實施例中，本發明之組合物係用於治療嗜中性球性哮喘。在某些實施例中，本發明之組合物係用於治療嗜伊紅球性與嗜中性球性哮喘。在某些實施例中，本發明之組合物係用於治療不為嗜伊紅球性哮喘之哮喘。在某些實施例中，本發明之組合物係用於治療不為嗜中性球性哮喘之哮喘。在某些實施例中，本發明之組合物係用於治療既不為嗜伊紅球性亦不為嗜中性球性哮喘之哮喘。在某些實施例中，本發明之組合物係用於治療肥胖相關哮喘。在某些實施例中，本發明之組合物係用於治療吸菸相關哮喘。

在某些實施例中，本發明之組合物係用於治療寡粒細胞性哮喘。

**【0057】** 哮喘之特徵為特定病理生理學性狀。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療已存在嗜伊紅球性發炎反應之哮喘。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療已存在嗜中性球性發炎反應之哮喘。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療已存在淋巴細胞浸潤之哮喘。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療已存在肥大細胞活化之哮喘。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療已存在上皮細胞損傷之哮喘。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療已存在細支氣管周浸潤之哮喘。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療已存在血管周浸潤之哮喘。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療已存在此等病理生理學性狀中之一或多者(諸如此等病理生理學性狀中之兩者、三者、四者或超過四者)的哮喘。在某些實施例中，本發明之組合物使得此等病理生理學性狀中之一或多者減輕。在某些實施例中，本發明之組合物使得嗜伊紅球性及/或嗜中性球性發炎反應減輕。在某些實施例中，本發明之組合物使得細支氣管周浸潤及/或血管周浸潤減少。

**【0058】** 哮喘家族史、病毒性呼吸道感染、過敏症、吸菸、肥胖症、空氣污染、職業性暴露於某些刺激劑、在妊娠期間母體吸菸及早產全部被視為哮喘之危險因素。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療具有至少一種哮喘危險因素之個體的哮喘。在一些實施例中，個體具有兩種哮喘危險因素。在一些實施例中，個體具有三種哮喘危險因素。在一些實施例中，個體具有四種哮喘危險因素。在一些實施例中，個體具有超過四種哮喘危險因素。在一些實施例中，個體具有哮喘家族史。在一些實施例中，個體具有/有過病毒性呼吸道感染。在一些實施例中，個體具有/有過過敏症。在一些實施例中，個體吸菸/吸過菸。在一些實施例中，個體曾經肥胖/現在肥胖。在一些實施例中，個體曾經暴露於/正在暴露於空氣污染。在一些實施例中，個體曾經暴露於/正在暴露於工作場所

中之某些刺激劑，諸如工業粉塵、木屑、化學煙霧、蒸氣及/或黴菌。在一些實施例中，個體之母親在其妊娠期間吸菸。在一些實施例中，個體過早出生。

**【0059】** 在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療由過敏原引起之哮喘。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療由長期暴露於非類固醇消炎藥(諸如阿司匹林)引起之哮喘。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療由肥胖症引起之哮喘。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療由長期暴露於胃腸道回流引起之哮喘。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療由污染引起之哮喘。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療由香菸煙霧引起之哮喘。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療由鼻炎引起之哮喘。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療由應力、焦慮及/或抑鬱引起之哮喘。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療由嗜伊紅球炎症及/或嗜中性球炎症引起之哮喘。在某些實施例中，所要治療之患者例如如通過血液採樣或痰液分析所鑑定具有或先前經鑑定具有升高之嗜中性球或嗜伊紅球含量。

**【0060】** 實例表明用本發明之組合物處理使肺組織中之炎症減輕。在一些實施例中，本發明之組合物藉由減輕肺組織中之炎症來治療哮喘。在一些實施例中，本發明之組合物藉由減輕諸如支氣管及細支氣管之氣道的慢性炎症及限制來治療哮喘。

**【0061】** 實例表明如由合格組織病理學家所量測用本發明之組合物處理使得肺部炎症之跡象減少。在一些實施例中，本發明之組合物藉由減輕嗜中性球炎症來治療哮喘。在一些實施例中，本發明之組合物藉由減少出血來治療哮喘。在一些實施例中，本發明之組合物藉由減輕水腫來治療哮喘。在一些實施例中，本發明之組合物藉由減少壞死來治療哮喘。在一些實施例中，本發明之組合物藉由減輕肺不張來治療哮喘。

**【0062】** 實例證實本發明之組合物可適用於治療哮喘且當在發生損傷事件之

前投與時輔助恢復。本發明之用於治療哮喘之組合物例如在經鑑定為處於哮喘風險中之患者中可在哮喘發作之前提供給個體。或者，本發明之用於治療哮喘之組合物可在個體罹患哮喘時提供給個體。或者，本發明之用於治療哮喘之組合物可在哮喘發生之後，例如在恢復期間提供。

**【0063】** 本發明之組合物當向新生兒或向妊娠女性投與時可適用於預防在新生兒中產生哮喘。該等組合物可適用於預防兒童中產生哮喘。本發明之組合物可適用於治療成年發作性哮喘。本發明之組合物可適用於管理或緩解哮喘之症狀。

**【0064】** 哮喘之治療可包括例如實現疾病之改良、症狀嚴重程度之緩解、所引起之損害的減輕或加劇頻率之降低或作為患者之問題的觸發物之範圍的減小。

**【0065】** 在某些實施例中，本發明之組合物係用於實現哮喘之改良。在某些實施例中，本發明之組合物係用於緩解哮喘症狀之嚴重程度。在某些實施例中，本發明之組合物係用於減輕由哮喘引起之損害。在某些實施例中，本發明之組合物係用於降低哮喘加劇之頻率。在某些實施例中，本發明之組合物係用於減小作為哮喘患者之問題的觸發物之範圍。

**【0066】** 如實例中所展現，本發明之細菌組合物可有效治療哮喘。在某些實施例中，組合物可呈細菌培養物形式。在一些實施例中，組合物可較佳為凍乾物。

**【0067】** 在某些實施例中，本發明之組合物係用於與第二活性劑組合使用。在某些實施例中，本發明之組合物係用於與支氣管擴張劑組合使用。在一些實施例中，本發明之組合物係用於與以下中之一或多者組合使用：短效  $\beta_2$ -腎上腺素受體促效劑、長效  $\beta_2$ -腎上腺素受體促效劑、抗膽鹼能劑、皮質類固醇、白細胞三烯抑制劑、肥大細胞穩定劑、抗毒蕈鹼劑、黃嘌呤、奧馬珠單抗(omalizumab)

及免疫調節劑。本發明之組合物可改良患者對第二活性劑之反應。

### ARDS

【0068】 本發明之細菌組合物係用於治療 ARDS。本發明之細菌組合物亦用於預防 ARDS。

【0069】 在較佳實施例中，本發明之組合物係用於治療 ARDS。在較佳實施例中，本發明之組合物包含嗜氫布勞特氏菌種之菌株且用於治療 ARDS。

【0070】 如實例中所展現，如由合格組織病理學家所量測用本發明之組合物處理使得肺部炎症之跡象減少，因此本發明之組合物可適用於治療 ARDS。

【0071】 ARDS 亦稱為急性肺損傷(ALI)，其為與彌漫性肺泡損害(DAD)以及肺內皮及上皮障壁之破碎相關的急性炎症之病症。在 ARDS 之早期階段，存在由微血管內皮及肺泡上皮形成之肺泡-毛細管障壁之滲透率增加，此導致富蛋白質流體流入肺泡腔中。因此，ARDS 為肺中流體累積之一種形式。引起對微血管內皮及/或肺泡上皮之損害的任何觸發物或事件均可引起 ARDS。像肺泡-毛細管膜完整性喪失一樣，過量跨上皮嗜中性球遷移及促炎性細胞因子之釋放使 ARDS 中之炎症及肺損害增強[26]。然而，ARDS 可在不存在循環嗜中性球之情況下產生，因此非嗜中性球依賴性路徑亦可引起 ARDS[27]。

【0072】 ARDS 之症狀常常在觸發事件兩小時內開始，但亦可在 1-3 天之後出現。跡象及症狀可包括呼吸短促、呼吸急促、因通風異常引起之血液中氧含量低、低血壓、意識模糊及/或極度疲勞。

【0073】 歐美共識會議委員會 (American-European Consensus Conference Committee) 在 1994 年推薦採用 ALI/ARDS 之共同定義。該定義依賴於患者動脈血中之氧分壓( $\text{PaO}_2$ )與所吸入空氣中之氧氣分數( $\text{FiO}_2$ )的比率。此定義要求急性發作、胸放射照片上具有彌漫性雙側肺浸潤物、ALI 之  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  比率  $\leq 300$  mmHg (40 kPa) 且 ARDS 為  $\leq 200$  mmHg ( $\leq 26.7$  kPa)，且沒有左心房高血壓之臨床證據

[28]。

【0074】 然而，此針對 ARDS 之國際共同準則隨後在 2012 年更新且現稱為「柏林定義(Berlin definition)」或「柏林準則(Berlin criteria)」。柏林準則為對在先 1994 年共識會議定義之改良。根據柏林準則，ARDS 之特徵為以下各項：

- 在明顯臨床損害 1 週內急性發作之肺損傷且伴有呼吸道症狀之進展；
- 放射照相變化(藉由積液、實變或肺不張未充分解釋之雙側不透明性)；
- 藉由心臟衰竭或流體過多未得到解釋之呼吸衰竭；
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  比率降低。

【0075】 柏林準則不鼓勵使用術語 ALI，而是建議僅使用術語 ARDS，其中 ARDS 根據動脈氧飽和度歸類為輕度、中度或重度。輕度 ARDS 定義為  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  比率為 201-300 mmHg ( $\leq 39.9$  kPa)；中度 ARDS 定義為  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  比率為 101-200 mmHg ( $\leq 26.6$  kPa)；且重度 ARDS 定義為  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  比率為  $\leq 100$  mmHg ( $\leq 13.3$  kPa)。柏林準則在考慮  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  比率時要求最小呼氣末正壓(PEEP)為 5 cmH<sub>2</sub>O。柏林準則呈現用於 ARDS 之臨床與研究分類兩者之當前國際共同準則。

【0076】 ARDS 之治療係藉由通風與非通風策略兩者。迄今為止，治療中最顯著之進步與改良之機械通風相關。若干研究及臨床試驗已表明大量藥理學策略在降低由 ARDS 引起之死亡率中並不有效(例如表面活性劑療法、吸入之氧化氮及皮質類固醇)。對用於治療 ARDS 之新非通風策略存在需要。

【0077】 在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療 ARDS。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療如歐美共識會議委員會所定義之 ARDS。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療如歐美共識會議委員會所定義之 ALI。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療 ALI，其中個體具有急性發作、胸放射照片上之彌漫性雙側肺浸潤、 $\leq 300$  mmHg (40 kPa)之  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  比率且沒有左心房高血壓之臨床證據。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療

ARDS, 其中個體具有急性發作、胸放射照片上之彌漫性雙側肺浸潤、 $\leq 200$  mmHg ( $\leq 26.7$  kPa)之  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  比率且沒有左心房高血壓之臨床證據。

【0078】 在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療如柏林準則所定義之 ARDS。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療如柏林準則所定義之輕度、中度及/或重度 ARDS。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療輕度 ARDS，其中個體具有 201-300 mmHg ( $\leq 39.9$  kPa)之  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  比率。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療中度 ARDS，其中個體具有 101-200 mmHg ( $\leq 26.6$  kPa)之  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  比率。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療重度 ARDS，其中個體具有  $\leq 100$  mmHg ( $\leq 13.3$  kPa)之  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  比率。

【0079】 ARDS 之特徵為特定病理生理學性狀[29]。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療肺內皮及上皮障壁已破碎，從而導致肺泡-毛細管膜完整性喪失之 ARDS。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療存在肺泡-毛細管障壁之滲透率增加之 ARDS。在一些實施例中，肺泡-毛細管障壁之滲透率增加使得流體流入肺泡中。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療存在 DAD 之 ARDS，其特徵可為肺組織之彌漫性炎症。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療釋放促炎性細胞因子之 ARDS。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療存在過量跨上皮嗜中性球遷移之 ARDS。嗜中性球接著變得活化且釋放毒性介體，諸如反應性氧物質及蛋白酶，從而引起氧化性細胞損害及炎症。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療已存在此等病理生理學性狀中之一或多者(諸如此等病理生理學性狀中之兩者、三者、四者或超過四者)的 ARDS。

【0080】 敗血病、肺部感染、肺部高血壓、肺炎、吸引術、外傷、胰腺炎、輸血、灼傷、接近淹死、煙或毒性氣體吸入、其他吸入損傷及服藥過量全部被視為 ARDS 之危險因素。ARDS 之最高發病率與重度敗血病及多次輸血相關，而最低發病率與具有外傷或服藥過量之患者相關[30-31]。

【0081】 在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療具有或有過至少一種 ARDS 危險因素之個體的 ARDS。在一些實施例中，個體具有或有過兩種 ARDS 危險因素。在一些實施例中，個體具有或有過三種 ARDS 危險因素。在一些實施例中，個體具有或有過四種 ARDS 危險因素。在一些實施例中，個體具有或有過超過四種 ARDS 危險因素。在一些實施例中，個體患有或患過敗血病。在一些實施例中，個體患有或患過重度敗血病。在一些實施例中，個體患有或患過肺部感染。在一些實施例中，個體患有或患過肺部高血壓。在一些實施例中，個體患有或患過肺炎。在一些實施例中，個體現在或曾經進行了吸引術。在一些實施例中，個體罹患或罹患過外傷。在一些實施例中，個體患有或患過胰腺炎。在一些實施例中，個體有過輸血。在一些實施例中，個體有過多次輸血，亦即一或多次、兩次或更多次、三次或更多次或四次或更多次輸血。在一些實施例中，個體具有或有過灼傷。在一些實施例中，個體已有過接近淹死事故。在一些實施例中，個體已吸入煙或毒性氣體。在一些實施例中，個體具有或有過吸入損傷。在一些實施例中，個體已過量使用藥物。

【0082】 在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療由敗血病引起之 ARDS。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療由重度敗血病引起之 ARDS。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療由肺部感染引起之 ARDS。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療由肺部高血壓引起之 ARDS。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療由肺炎引起之 ARDS。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療由吸引術引起之 ARDS。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療由外傷引起之 ARDS。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療由胰腺炎引起之 ARDS。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療由輸血引起之 ARDS。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療由多次輸血(亦即一或多次、兩次或更多次、三次或更多次或四次或更多次輸



血)引起之 ARDS。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療由灼傷引起之 ARDS。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療由接近淹死事故引起之 ARDS。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療由吸入之煙或毒性氣體引起之 ARDS。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療由吸入損傷引起之 ARDS。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療由服藥過量引起之 ARDS。

**【0083】** 實例表明用本發明之組合物處理使肺組織中之炎症減輕。在一些實施例中，本發明之組合物藉由減輕肺組織中之炎症來治療 ARDS。

**【0084】** 實例表明如由合格組織病理學家所量測用本發明之組合物處理使得肺部炎症之跡象減少。在一些實施例中，本發明之組合物藉由減輕嗜中性球炎症來治療 ARDS。在一些實施例中，本發明之組合物藉由減少出血來治療 ARDS。在一些實施例中，本發明之組合物藉由減輕水腫來治療 ARDS。在一些實施例中，本發明之組合物藉由減少壞死來治療 ARDS。在一些實施例中，本發明之組合物藉由減輕肺不張來治療 ARDS。

**【0085】** 實例證實本發明之組合物可適用於治療 ARDS 且當在發生損傷事件之前投與時輔助恢復。本發明之用於治療 ARDS 之組合物例如在經鑑定為處於 ARDS 風險中之患者中可在 ARDS 發作之前提供給個體。或者，本發明之用於治療 ARDS 之組合物可在個體罹患 ARDS 時提供給個體。或者，本發明之用於治療 ARDS 之組合物可在 ARDS 發生之後，例如在恢復期間提供。

**【0086】** 本發明之組合物當向新生兒或向妊娠女性投與時可適用於預防在新生兒中產生 ARDS。該等組合物可適用於預防兒童中產生 ARDS。本發明之組合物可適用於治療成年發作性 ARDS。本發明之組合物可適用於管理或緩解 ARDS 之症狀。

**【0087】** ARDS 之治療可包括例如實現疾病之改良、症狀嚴重程度之緩解、由 ARDS 引起之損害的減輕或加劇頻率之降低或作為患者之問題的觸發物之範

圍的減小。

【0088】 在某些實施例中，本發明之組合物係用於實現 ARDS 之改良。在某些實施例中，本發明之組合物係用於緩解症狀之嚴重程度。在某些實施例中，本發明之組合物係用於減輕由 ARDS 引起之損害。在某些實施例中，本發明之組合物係用於降低加劇頻率或減小作為患者之問題的觸發物的範圍。

【0089】 如實例中所展現，本發明之細菌組合物可有效治療 ARDS。在某些實施例中，組合物可呈細菌培養物形式。在一些實施例中，組合物可較佳為凍乾物。

【0090】 在某些實施例中，本發明之組合物係用於與第二活性劑組合使用。在某些實施例中，本發明之組合物係用於與非侵入性通風、機械通風及保守流體管理組合使用。其他第二藥劑包括表面活性劑療法、吸入之氧化氮、酮康唑、辛伐他汀(simvastatin)、布洛芬(ibuprofen)、抗生素療法及皮質類固醇。本發明之組合物可改良患者對第二活性劑之反應。

### *COPD*

【0091】 本發明之細菌組合物係用於治療 COPD。本發明之細菌組合物亦用於預防 COPD。

【0092】 在較佳實施例中，本發明之組合物係用於治療 COPD。在較佳實施例中，本發明之組合物包含嗜氫布勞特氏菌種之菌株且用於治療 COPD。

【0093】 如實例中所展現，如由合格組織病理學家所量測用本發明之組合物處理使得肺部炎症之跡象減少，因此本發明之組合物可適用於治療 COPD。

【0094】 COPD 為以長期呼吸問題及呼吸不暢為特徵之進行性疾病。COPD 之症狀包括呼吸短促、咳嗽、喘鳴、痰液產生及/或胸悶。COPD 前面可為慢性支氣管炎或肺氣腫。其典型地由長期暴露於諸如菸草煙霧、空氣污染或工作場所刺激劑之刺激劑引起，該等刺激劑引起肺中之發炎反應，發炎反應又使得氣道

變窄且最終破壞肺組織。遺傳易感性亦可為一個因素。

【0095】 不同於哮喘，支氣管擴張劑對 COPD 不為有效治療，從而提供極少之益處。事實上，當前不存在已知用於 COPD 之治療，除了肺移植或肺體積縮小手術，其僅常見於患有極重度 COPD 之極幼小個體中。實際上，一般為 COPD 患者提供針對其特定症狀之治療及/或用於減慢疾病進展之方法。舉例而言，可為 COPD 患者提供補充氧、非侵入性通風、抗生素、嗎啡、肺部復健、流感接種及(在重度情況下)皮質類固醇以治療與 COPD 相關之各種症狀。到目前為止用於減慢疾病進展之最佳方法為減少或消除患者暴露於經鑑定為病因之刺激劑。舉例而言，治療通常集中於幫助患者戒菸，或者改良其工作場所或其家中之空氣狀況。對用於治療 COPD 之新療法存在需要。

【0096】 家族史及長期暴露於各種刺激劑被視為 COPD 之危險因素。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療具有或有過至少一種 COPD 危險因素之個體的 COPD。在一些實施例中，個體具有或有過兩種 COPD 危險因素。在一些實施例中，個體具有或有過三種 COPD 危險因素。在一些實施例中，個體具有或有過四種 COPD 危險因素。在一些實施例中，個體具有或有過超過四種 COPD 危險因素。在一些實施例中，個體具有 COPD、肺氣腫及/或慢性支氣管炎之家族史。在一些實施例中，個體吸菸/吸過菸。在一些實施例中，個體曾經暴露於空氣污染，諸如通風不良之烹飪用火，特定而言為由煤或生物質燃料提供燃料之烹飪用火；及/或城市空氣污染，特定而言為廢氣。在一些實施例中，個體曾經暴露於工作場所中之某些刺激劑，諸如以下中之一或多者：工業粉塵、木屑、化學煙霧、化學蒸氣及/或黴菌，特定而言為鎘、異氰酸酯、石英粉塵、玻璃纖維粉塵及/或來自焊接之煙霧。

【0097】 在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療由肺氣腫引起之 COPD。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療由慢性支氣管炎引起之

COPD。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療由吸菸引起之 COPD。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療由暴露於空氣污染物引起之 COPD。在一些實施例中，本發明之組合物係用於治療由暴露於工作場所中之刺激劑引起之 COPD。

**【0098】** 實例表明用本發明之組合物處理使肺組織中之炎症減輕。在一些實施例中，本發明之組合物藉由減輕肺組織中之炎症來治療 COPD。

**【0099】** 實例表明如由合格組織病理學家所量測用本發明之組合物處理使得肺部炎症之跡象減少。在一些實施例中，本發明之組合物藉由減輕嗜中性球炎症來治療 COPD。在一些實施例中，本發明之組合物藉由減少出血來治療 COPD。在一些實施例中，本發明之組合物藉由減輕水腫來治療 COPD。在一些實施例中，本發明之組合物藉由減少壞死來治療 COPD。在一些實施例中，本發明之組合物藉由減輕肺不張來治療 COPD。

**【0100】** 實例證實本發明之組合物可適用於治療 COPD 且當在發生損傷事件之前投與時輔助恢復。本發明之用於治療 COPD 之組合物例如在經鑑定為處於 COPD 風險中之患者中可在 COPD 發作之前提供給個體。或者，本發明之用於治療 COPD 之組合物可在個體罹患 COPD 時提供給個體。或者，本發明之用於治療 COPD 之組合物可在 COPD 發生之後，例如在恢復期間提供。

**【0101】** 本發明之組合物當向新生兒或向妊娠女性投與時可適用於預防在新生兒中產生 COPD。該等組合物可適用於預防兒童中產生 COPD。本發明之組合物可適用於治療成年發作性 COPD。本發明之組合物可適用於管理或緩解 COPD 之症狀。

**【0102】** COPD 之治療可包括例如實現疾病之改良、症狀嚴重程度之緩解、所引起之損害的減輕或加劇頻率之降低或作為患者之問題的觸發物之範圍的減小。

【0103】 在某些實施例中，本發明之組合物係用於實現 COPD 之改良。在某些實施例中，本發明之組合物係用於緩解 COPD 症狀之嚴重程度。在某些實施例中，本發明之組合物係用於減輕由 COPD 引起之損害。在某些實施例中，本發明之組合物係用於降低 COPD 加劇之頻率。在某些實施例中，本發明之組合物係用於減小作為 COPD 患者之問題的觸發物之範圍。

【0104】 如實例中所展現，本發明之細菌組合物可有效治療 COPD。在某些實施例中，組合物可呈細菌培養物形式。在一些實施例中，組合物可較佳為凍乾物。

【0105】 在某些實施例中，本發明之組合物係用於與第二活性劑組合使用。在某些實施例中，本發明之組合物係用於與以下中之一或多者組合使用：短效  $\beta_2$ -腎上腺素受體促效劑、長效  $\beta_2$ -腎上腺素受體促效劑、抗膽鹼能劑、皮質類固醇、白細胞三烯抑制劑、肥大細胞穩定劑、抗毒蕈鹼劑、黃嘌呤、奧馬珠單抗及免疫調節劑。本發明之組合物可改良患者對第二活性劑之反應。

### **投與模式**

【0106】 較佳地，本發明之組合物係要投與至胃腸道以使本發明之細菌菌株能夠遞送至及/或部分或完全定殖於腸道。在一些實施例中，術語「完全定殖於腸道」意謂細菌已定殖於腸道之所有部分(亦即小腸、大腸及直腸)。在一些實施例中，「部分定殖於腸道」意謂細菌已定殖於腸道之一些但並非所有部分。在本發明之其他實施例中，術語「完全定殖」或「部分定殖」分別意謂細菌永久地或暫時地保留在腸道中。通常，本發明之組合物係經口投與，但其亦可經直腸、經鼻內或經由經頰或經舌下途徑投與。

【0107】 在某些實施例中，可以泡沫形式、以噴霧或凝膠形式投與本發明之組合物。

【0108】 在某些實施例中，可以栓劑(諸如直腸栓劑)形式，例如以可可豆油(可

可脂)、合成硬脂(例如 suppcire、witepsol)、甘油基-明膠、聚乙二醇或肥皂甘油組合物形式投與本發明之組合物。

**【0109】** 在某些實施例中，本發明之組合物係經由管子，諸如鼻胃管、口胃管、胃管、空腸造口管(J形管)、經皮內鏡胃造口術(PEG)；或孔口，諸如提供到達胃、空腸之入口的胸壁孔口及其他適合之入口孔投與至胃腸道。

**【0110】** 本發明之組合物可一次投與，或其可作為治療方案之一部分依序投與。在某些實施例中，本發明之組合物係要每天(一次或若干次)投與。實例證實投與在肺損傷或肺病之治療中提供成功定殖及臨床益處。

**【0111】** 在某些實施例中，本發明之組合物係定期投與，諸如每天、每兩天或每週投與，持續延長之時間段，諸如持續至少一週、兩週、一個月、兩個月、六個月或一年。投與可能不產生腸道之永久性定殖，因此定期投與持續延長之時間段可提供更大治療益處。

**【0112】** 在一些實施例中，本發明之組合物係投與 7 天、14 天、16 天、21 天或 28 天或者不超過 7 天、14 天、16 天、21 天或 28 天。舉例而言，在一些實施例中，本發明之組合物係投與 16 天。在一些實施例中，本發明之組合物係投與 1、2、3、4、5 或 6 個月、超過 6 個月或超過 1 年。

**【0113】** 在本發明之某些實施例中，伴隨根據本發明之治療進行患者腸道微生物群之評估。若未達成本發明之菌株的遞送及/或部分或完全定殖，以致未觀測到功效，則可將治療重複，或者若遞送及/或部分或完全定殖為成功的且觀測到功效，則可停止治療。

**【0114】** 在某些實施例中，本發明之組合物可向妊娠動物(例如哺乳動物，諸如人類)投與，以治療其孩子在子宮內及/或其出生後發展之肺損傷或肺病。

**【0115】** 本發明之組合物可向已經診斷具有肺損傷或肺病或者與肺損傷或肺病相關之疾病或病狀或者已經鑑定處於肺損傷或肺病風險中之患者投與。

【0116】 本發明之組合物可向已經鑑定具有異常腸道微生物群之患者投與。舉例而言，患者可具有減少之嗜氫布勞特氏菌定殖或不存在嗜氫布勞特氏菌定殖。

【0117】 本發明之組合物可以諸如營養補充物之食物產品形式投與。

【0118】 通常，本發明之組合物係用於治療人類，不過其亦可用於治療動物，包括單胃哺乳動物，諸如禽類、豬、貓、狗、馬或兔。本發明之組合物可適用於增強動物之生長及表現。若向動物投與，則可使用口服灌胃。

【0119】 在一些實施例中，要投與組合物之個體為成年人類。在一些實施例中，要投與組合物之個體為嬰兒人類。

### 組合物

【0120】 通常，本發明之組合物包含細菌。在本發明之較佳實施例中，組合物經調配呈冷凍乾燥之形式。舉例而言，本發明之組合物可包含包含本發明之細菌菌株之顆粒或明膠膠囊，例如硬明膠膠囊。

【0121】 較佳地，本發明之組合物包含經凍乾之細菌。細菌之凍乾為充分確定之程序且相關指導可在例如參考文獻[32-34]中獲得。凍乾物組合物可能特別有效。在較佳實施例中，本發明之組合物包含經凍乾之細菌且用於治療肺損傷或肺病。

【0122】 或者，本發明之組合物可包含活的活性細菌培養物。在一些實施例中，本發明之組合物中之細菌菌株尚未滅活，例如尚未加熱滅活。在一些實施例中，本發明之組合物中之細菌菌株尚未殺死，例如尚未加熱殺死。在一些實施例中，本發明之組合物中之細菌菌株尚未減毒，例如尚未加熱減毒。舉例而言，在一些實施例中，本發明之組合物中之細菌菌株尚未殺死、滅活及/或減毒。舉例而言，在一些實施例中，本發明之組合物中之細菌菌株為活的。舉例而言，在一些實施例中，本發明之組合物中之細菌菌株為有活力的。舉例而言，在一

些實施例中，本發明之組合物中之細菌菌株能夠部分或完全定殖於腸道。舉例而言，在一些實施例中，本發明之組合物中之細菌菌株為有活力的且能夠部分或完全定殖於腸道。

**【0123】** 在一些實施例中，組合物包含活細菌菌株及已殺死之細菌菌株的混合物。

**【0124】** 在較佳實施例中，本發明之組合物經囊封以使細菌菌株能夠遞送至腸道。囊封防止組合物降解直至通過例如可由 pH 值變化觸發之在諸如壓力、酶活性或物理崩解之化學或物理刺激下破裂而遞送至目標位置。可使用任何適當之囊封方法。示例性囊封技術包括包埋於多孔基質內、附著或吸附於固體載劑表面、藉由絮凝或在交聯劑存在下自聚集及機械容納於微孔膜或微膠囊後。關於可適用於製備本發明之組合物之封裝的指導可在例如參考文獻[35]及[36]中獲得。

**【0125】** 組合物可經口投與且可呈錠劑、膠囊或粉末形式。囊封產品為較佳的，因為嗜氫布勞特氏菌為厭氧菌。

**【0126】** 本發明之組合物包括治療有效量之本發明之細菌菌株。治療有效量之細菌菌株足以對患者發揮有益作用。治療有效量之細菌菌株可足以使得遞送至及/或部分或完全定殖於患者腸道。

**【0127】** 舉例而言，對於成年人類，適合之細菌日劑量可為約  $1 \times 10^3$  至約  $1 \times 10^{11}$  個菌落形成單位(CFU)；例如約  $1 \times 10^7$  至約  $1 \times 10^{10}$  CFU；在另一實例中為約  $1 \times 10^6$  至約  $1 \times 10^{10}$  CFU；在另一實例中為約  $1 \times 10^7$  至約  $1 \times 10^{11}$  CFU；在另一實例中為約  $1 \times 10^8$  至約  $1 \times 10^{10}$  CFU；在另一實例中為約  $1 \times 10^8$  至約  $1 \times 10^{11}$  CFU。

**【0128】** 在某些實施例中，細菌之劑量為每天至少  $10^9$  個細胞，諸如每天至少  $10^{10}$ 、至少  $10^{11}$  或至少  $10^{12}$  個細胞。



【0129】 在某些實施例中，組合物含有相對於組合物之重量約  $1 \times 10^6$  至約  $1 \times 10^{11}$  CFU/g 之量的細菌菌株。舉例而言，組合物可包含約  $1 \times 10^3$  至約  $1 \times 10^{11}$  CFU/g；例如約  $1 \times 10^7$  至約  $1 \times 10^{10}$  CFU/g；在另一實例中為約  $1 \times 10^6$  至約  $1 \times 10^{10}$  CFU/g；在另一實例中為約  $1 \times 10^7$  至約  $1 \times 10^{11}$  CFU/g；在另一實例中為約  $1 \times 10^8$  至約  $1 \times 10^{10}$  CFU/g；在另一實例中為約  $1 \times 10^8$  至約  $1 \times 10^{11}$  CFU/g、約  $1 \times 10^8$  至約  $1 \times 10^{10}$  CFU/g 之細菌菌株。劑量可為例如 1 g、3g、5g 或 10g。

【0130】 組合物可調配成益生菌形式。益生菌由 FAO/WHO 定義為當以充足量投與時賦予宿主健康益處之活微生物。

【0131】 典型地，益生菌(諸如本發明之組合物)視情況與至少一種適合之益菌生化合物組合。在某些實施例中，本發明之益生菌組合物包括相對於組合物總重量約 1 至約 30 重量% (例如 5 至 20 重量%) 之量的益菌生化合物。已知益菌生包括諸如菊粉及轉半乳-寡糖之商業產品。

【0132】 益菌生化合物通常為不易消化之碳水化合物(諸如寡糖或多糖)或糖醇，其在上部消化道中不降解或吸收。碳水化合物可選自由以下組成之群：果糖-寡糖(或 FOS)、短鏈果糖-寡糖、菊粉、異麥芽糖醇-寡糖、果膠、木糖-寡糖(或 XOS)、殼聚糖-寡糖(或 COS)、 $\beta$ -葡聚糖、阿拉伯膠改質及抗性澱粉、聚糊精、D-塔格糖、阿拉伯膠纖維、角豆樹、燕麥及柑桔纖維。在一個態樣中，益菌生為短鏈果糖-寡糖(為簡單起見在下文中顯示為 FOSs-c.c)；該 FOSs-c.c. 不為可消化之碳水化合物，通常藉由甜菜糖轉化而獲得且包括與三個葡萄糖分子鍵結之蔗糖分子。

【0133】 可包括其他益菌生化合物(諸如維生素 C)作為除氧劑且用於改良遞送及/或部分或完全定殖及活體內存活。或者，本發明之益生菌組合物可以食物或營養產品(諸如基於奶或乳清之醃酵乳製品)形式或以醫藥產品形式經口投與。

【0134】 本發明之組合物可包含醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。此類適合

之賦形劑之實例可見於參考文獻[37]中。用於治療用途之可接受之載劑或稀釋劑為醫藥技術中熟知的且描述於例如參考文獻[38]中。適合之載劑的實例包括乳糖、澱粉、葡萄糖、甲基纖維素、硬脂酸鎂、甘露糖醇、山梨糖醇及類似物。適合之稀釋劑的實例包括乙醇、甘油及水。醫藥載劑、賦形劑或稀釋劑之選擇可考慮預期投藥途徑及標準醫藥實踐來進行選擇。醫藥組合物可包含作為載劑、賦形劑或稀釋劑或除載劑、賦形劑或稀釋劑之外的任何適合之黏合劑、潤滑劑、懸浮劑、包衣劑、增溶劑。適合之結合劑的實例包括澱粉、明膠、天然糖(諸如葡萄糖)、無水乳糖、自由流動之乳糖、 $\beta$ -乳糖、玉米甜味劑、天然及合成樹膠(諸如阿拉伯膠、黃耆膠或海藻酸鈉)、羧甲基纖維素及聚乙二醇。適合之潤滑劑的實例包括油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及類似物。防腐劑、穩定劑、染料及甚至調味劑可提供於醫藥組合物中。防腐劑之實例包括苯甲酸鈉、山梨酸、半胱胺酸及對羥基苯甲酸之酯，例如在一些實施例中，防腐劑係選自苯甲酸鈉、山梨酸及對羥基苯甲酸之酯。亦可使用抗氧化劑及懸浮劑。適合之載劑的另一實例為蔗糖。防腐劑之另一實例為半胱胺酸。

**【0135】** 本發明之組合物可調配成食物產品形式。舉例而言，除本發明之治療作用之外食物產品亦可提供營養益處，諸如在營養補充物中。類似地，食物產品可經配製以增強本發明之組合物的味道或使得組合物因更類似於常見食物項目而非醫藥組合物而更具消費吸引力。在某些實施例中，本發明之組合物係調配成基於奶之產品形式。術語「基於奶之產品」意謂具有不同脂肪含量之任何液體或半固體之基於奶或乳清之產品。基於奶之產品可為例如奶牛奶、山羊奶、綿羊奶、脫脂奶、全脂奶、由奶粉再製之奶及未經任何加工之乳清或經加工產品，諸如酸乳、凝結奶、凝乳、酸奶、酸全脂奶、白脫奶及其他酸奶產品。另一重要群包括奶飲料，諸如乳清飲料、醱酵奶、濃縮奶、嬰兒或寶寶奶；調

味奶、冰淇淋、含奶食物，諸如甜食。

**【0136】** 在一些實施例中，本發明之組合物包含嗜氫布勞特氏菌且不含任何其他種之細菌，或僅包含微量或生物學不相關量之另一種之細菌。在一些實施例中，本發明之組合物包含嗜氫布勞特氏菌之單一菌株且不含任何其他菌株之細菌，或僅包含微量或生物學不相關量之另一菌株之細菌。此類組合物可為實質上不含其他種之有機體的培養物。在一些實施例中，此類組合物可為實質上不含其他種之有機體的凍乾物。

**【0137】** 在一些實施例中，本發明之組合物包含超過一個細菌菌株。舉例而言，在一些實施例中，本發明之組合物包含相同種內之超過一個菌株(例如超過 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40 或 45 個菌株)，且視情況不含任何其他種之細菌。在一些實施例中，本發明之組合物包含相同種內之不到 50 個菌株(例如不到 45、40、35、30、25、20、15、12、10、9、8、7、6、5、4 或 3 個菌株)，且視情況不含任何其他種之細菌。在一些實施例中，本發明之組合物包含相同種內之 1-40、1-30、1-20、1-19、1-18、1-15、1-10、1-9、1-8、1-7、1-6、1-5、1-4、1-3、1-2、2-50、2-40、2-30、2-20、2-15、2-10、2-5、6-30、6-15、16-25 或 31-50 個菌株，且視情況不含任何其他種之細菌。本發明包含前述各項之任何組合。

**【0138】** 在一些實施例中，組合物包含微生物菌群。舉例而言，在一些實施例中，組合物包含嗜氫布勞特氏菌細菌菌株作為微生物菌群之一部分。舉例而言，在一些實施例中，嗜氫布勞特氏菌細菌菌株與來自與其可在活體內在腸道中共生生活之其他屬的一或多個(例如至少 2、3、4、5、10、15 或 20 個)其他細菌菌株組合存在。舉例而言，在一些實施例中，組合物包含嗜氫布勞特氏菌之細菌菌株與來自不同屬之細菌菌株的組合。在另一實例中，組合物包含嗜氫布勞特氏菌之細菌菌株與來自布勞特氏菌屬之細菌菌株的組合，或者組合物包含

嗜氫布勞特氏菌之細菌菌株與來自布勞特氏菌屬之細菌菌株及來自不同屬之細菌菌株的組合。在一些實施例中，微生物菌群包含自單一有機體(例如人類)之糞便樣品獲得之兩個或更多個細菌菌株。在一些實施例中，微生物菌群不一起存在於自然界中。舉例而言，在一些實施例中，微生物菌群包含獲自至少兩個不同有機體之糞便樣品之細菌菌株。在一些實施例中，該兩個不同有機體係來自相同物種，例如兩個不同人類。在一些實施例中，該兩個不同有機體為嬰兒人類及成年人類。在一些實施例中，該兩個不同有機體為人類及非人類哺乳動物。

**【0139】** 在一些實施例中，本發明之組合物另外包含具有與以登錄號 DSM 14294 寄存之嗜氫布勞特氏菌菌株相同之安全性及治療功效特徵的細菌菌株，但其不為以登錄號 DSM 14294 寄存之嗜氫布勞特氏菌菌株，或其不為嗜氫布勞特氏菌或其不為布勞特氏菌屬。

**【0140】** 在本發明之組合物包含超過一個細菌菌株、種或屬之一些實施例中，個別細菌菌株、種或屬可用於分開、同時或依序投與。舉例而言，組合物可包含該超過一個細菌菌株、種或屬中之全部，或該等細菌菌株、種或屬可分開儲存且分開、同時或依序投與。在一些實施例中，該超過一個細菌菌株、種或屬係分開儲存，但在使用之前混合在一起。

**【0141】** 在一些實施例中，用於本發明中之細菌菌株係獲自成年人類糞便。在本發明之組合物包含超過一個細菌菌株之一些實施例中，所有細菌菌株係獲自成年人類糞便，或若存在其他細菌菌株則其僅以微量存在。可在自成年人類糞便獲得且用於本發明之組合物中之後對細菌進行培養。

**【0142】** 在一些實施例中，一或多個嗜氫布勞特氏菌細菌菌株為本發明之組合物中僅有之治療活性劑。在一些實施例中，組合物中之細菌菌株為本發明之組合物中僅有之治療活性劑。

**【0143】** 根據本發明使用之組合物可能需要或可能不需要市場批准。

【0144】 在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組合物，其中該細菌菌株經凍乾。在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組合物，其中該細菌菌株經噴霧乾燥。在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組合物，其中細菌菌株經凍乾或噴霧乾燥且其中細菌菌株為活的。在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組合物，其中細菌菌株經凍乾或噴霧乾燥且其中細菌菌株為有活力的。在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組合物，其中細菌菌株經凍乾或噴霧乾燥且其中細菌菌株能夠部分或完全定殖於腸道。在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組合物，其中細菌菌株經凍乾或噴霧乾燥且其中其為有活力的且能夠部分或完全定殖於腸道。

【0145】 在一些情況下，在投與之前使經凍乾或噴霧乾燥之細菌菌株復原。在一些情況下，復原係藉由使用本文所描述之稀釋劑來進行。

【0146】 本發明之組合物可包含醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0147】 在某些實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含：本發明之細菌菌株；及藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑；其中細菌菌株呈當向有需要之個體投與時足以治療病症之量；且其中病症為肺損傷或肺病，特定而言為哮喘、ARDS 或 COPD。

【0148】 在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組合物，其中細菌菌株之量為相對於組合物之重量約  $1 \times 10^3$  至約  $1 \times 10^{11}$  個菌落形成單位/公克。

【0149】 在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組合物，其中組合物係以 500mg 與 1000mg 之間、600mg 與 900mg 之間、700mg 與 800mg 之間、500mg 與 750mg 之間或 750mg 與 1000mg 之間的劑量投與。在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組合物，其中醫藥組合物中之經凍乾之細菌係以 500mg 與 1000mg 之間、600mg 與 900mg 之間、700mg 與 800mg 之間、500mg 與 750mg 之間或 750mg 與 1000mg 之間的劑量投與。

【0150】 在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組合物，其中組合物係藉由選自由經口、經直腸、經皮下、經鼻、經頰及經舌下組成之群的方法來投與。

【0151】 在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組合物，其包含選自由以下各項組成之群的載劑：乳糖、澱粉、葡萄糖、甲基纖維素、硬脂酸鎂、甘露糖醇及山梨糖醇。

【0152】 在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組合物，其包含選自由以下組成之群的稀釋劑：乙醇、甘油及水。

【0153】 在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組合物，其包含選自由以下組成之群的賦形劑：澱粉、明膠、葡萄糖、無水乳糖、自由流動之乳糖、 $\beta$ -乳糖、玉米甜味劑、阿拉伯膠、黃蓍膠、海藻酸鈉、羧甲基纖維素、聚乙二醇、油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉及氯化鈉。

【0154】 在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組合物，其進一步包含以下中之至少一者：防腐劑、抗氧化劑及穩定劑。

【0155】 在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組合物，其包含選自由以下組成之群的防腐劑：苯甲酸鈉、山梨酸及對羥基苯甲酸之酯。

【0156】 在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組合物，其中該細菌菌株經凍乾。

【0157】 在某些實施例中，本發明提供以上醫藥組合物，其中當將組合物在約 4°C 或約 25°C 下儲存於密封容器中且將容器放置於具有 50% 相對濕度之氛圍中時，在至少約 1 個月、3 個月、6 個月、1 年、1.5 年、2 年、2.5 年或 3 年之時間之後如以菌落形成單位所測量剩餘至少 80% 之細菌菌株。

【0158】 在一些實施例中，本發明之組合物係提供於包含如本文所描述之組合物的密封容器中。在一些實施例中，密封容器為香囊或瓶子。在一些實施例中，本發明之組合物係提供於包含如本文所描述之組合物的注射器中。

【0159】 在一些實施例中，本發明之組合物可以醫藥調配物形式提供。舉例而言，組合物可以錠劑或膠囊形式提供。在一些實施例中，膠囊為明膠膠囊(「gel-cap」)。膠囊可為硬膠囊或軟膠囊。在一些實施例中，調配物為軟膠囊。軟膠囊為可由於添加存在於膠囊殼中之軟化劑(諸如甘油、山梨糖醇、麥芽糖醇及聚乙二醇)而具有某一彈性及軟度的膠囊。軟膠囊可例如基於明膠或澱粉而製備。基於明膠之軟膠囊可自各種供應商商購獲得。視投藥方法(諸如經口或經直腸)而定，軟膠囊可具有各種形狀，其可為例如圓形、橢圓形、長方形或魚雷狀。軟膠囊可藉由習知方法來製備，諸如藉由謝勒法(Scherer process)、艾可傑爾法(Accogel process)或者液滴或吹製法。

【0160】 在一些實施例中，本發明之組合物係投與經口。經口投與可涉及吞嚥，使得化合物進入胃腸道；及/或經頰、經舌或經舌下投與，藉此化合物自口腔直接進入血流。

【0161】 適合用於經口投與之醫藥調配物包括固體塞劑、固體微粒、半固體及液體(包括多個相或分散系統)，諸如錠劑；含有多微粒或奈米微粒、液體(例如水溶液)、乳液或粉末之軟膠囊或硬膠囊；糖錠(包括液體填充的)；咀嚼物；凝膠；快速分散劑型；膜劑；珠劑；噴霧；及頰/黏膜黏附貼片。

【0162】 在一些實施例中，醫藥調配物為腸溶調配物，亦即胃部抗性調配物(例如對胃部 pH 值具抗性)，其適合用於藉由經口投與將本發明之組合物遞送至腸道。當細菌或組合物之另一組分具酸敏性，例如傾向於在胃部條件下降解時，腸溶調配物可特別適用。

【0163】 在一些實施例中，腸溶調配物包含腸溶衣。在一些實施例中，調配物為腸溶包衣劑型。舉例而言，調配物可為腸溶包衣錠劑或腸溶包衣膠囊或類似物。腸溶衣可為習知腸溶衣，例如用於供經口遞送之錠劑、膠囊或類似物的習知包衣。調配物可包含薄膜包衣，例如腸溶聚合物(例如酸不溶性聚合物)之薄

膜層。

【0164】 在一些實施例中，腸溶調配物在不需要腸溶衣之情況下固有地為腸溶性的，例如具胃部抗性。因此，在一些實施例中，調配物為不包含腸溶衣之腸溶調配物。在一些實施例中，調配物為由熱凝膠材料製成之膠囊。在一些實施例中，熱凝膠材料為纖維素材料，諸如甲基纖維素、羥甲基纖維素或羥丙基甲基纖維素(HPMC)。在一些實施例中，膠囊包含不含任何成膜聚合物之外殼。在一些實施例中，膠囊包含外殼且外殼包含羥丙基甲基纖維素且不包含任何成膜聚合物(例如參見[39])。在一些實施例中，調配物係提供於固有腸溶膠囊(例如來自 Capsugel 之 Vcaps<sup>®</sup>)中。

### 培養方法

【0165】 用於本發明中之細菌菌株可使用如例如參考文獻[40-42]中詳述之標準微生物學技術進行培養。

【0166】 用於培養之固體或液體培養基可例如為 YCFA 瓊脂或 YCFA 培養基。YCFA 培養基可包括(每 100ml，近似值)：酪朊(1.0 g)、酵母萃取物(0.25 g)、NaHCO<sub>3</sub> (0.4 g)、半胱胺酸(0.1 g)、K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (0.045 g)、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0.045 g)、NaCl (0.09 g)、(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.09 g)、MgSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O (0.009 g)、CaCl<sub>2</sub> (0.009 g)、刃天青(0.1 mg)、氯化血紅素(1 mg)、生物素(1 μg)、鈷胺(1 μg)、對胺基苯甲酸(3 μg)、葉酸(5 μg)及吡哆胺(15 μg)。

### 用於疫苗組合物中之細菌菌株

【0167】 本發明人已確定本發明之細菌菌株適用於治療肺病或肺損傷。本發明之細菌組合物亦適用於預防肺病或肺損傷。此可為本發明之細菌菌株對宿主免疫系統產生之效應的結果。因此，當作為疫苗組合物投與時本發明之組合物亦可適用於預防此類疾病或病症。在某些此類實施例中，本發明之細菌菌株為有活力的。在某些此類實施例中，本發明之細菌菌株能夠部分或完全定殖於腸



道。在某些此類實施例中，本發明之細菌菌株為有活力的且能夠部分或完全定殖於腸道。在其他某些此類實施例中，本發明之細菌菌株可經殺死、滅活或滅毒。在某些此類實施例中，組合物可包含疫苗佐劑。在某些實施例中，組合物係用於經由注射，諸如經由皮下注射來投與。

### 一般性

【0168】 除非另外指出，否則本發明之實踐將採用此項技術範圍內之習知化學、生物化學、分子生物學、免疫學及藥理學方法。此類技術在文獻中有充分解釋。參見例如參考文獻[43]及[44-50]等。

【0169】 術語「包含」涵蓋「包括」以及「由.....組成」，例如「包含」X之組合物可排他地由 X 組成或可包括其他東西，例如 X + Y。

【0170】 關於數值 x 之術語「約」為視情況存在的且意謂例如  $x \pm 10\%$ 。

【0171】 字語「實質上」不排除「完全」，例如「實質上不含」Y 之組合物可為完全不含 Y 的。必要時，字語「實質上」可自本發明之定義中略去。

【0172】 提及兩個核苷酸序列之間的序列一致性百分比意謂當比對時，該百分比之核苷酸在比較該兩個序列時為相同的。此比對及同源性或序列一致性百分比可使用此項技術中已知之軟體程式(例如描述於參考文獻[51]之章節 7.7.18 中的彼等軟體程式)來測定。較佳比對係藉由史密斯-沃特曼同源性檢索算法 (Smith-Waterman homology search algorithm) 使用仿射空隙檢索來確定，空隙開口罰分為 12 且空隙延伸罰分為 2，BLOSUM 矩陣為 62。史密斯-沃特曼同源性檢索算法揭示於參考文獻[52]中。

【0173】 其他可能之電腦程式為 BLAST 或 FASTA，其中兩個序列經比對以獲得其各別殘基之最佳匹配(沿一個或兩個序列之全長或沿一個或兩個序列之預定部分)。程式提供預設開口罰分及預設空隙罰分，且諸如 PAM 250 [53]之評分矩陣可與電腦程式結合使用。舉例而言，可接著如下計算一致性百分比：用一

致匹配之總數目乘以 100 且接著除以匹配跨度內較長序列之長度與為比對兩個序列而引入較短序列中之空隙數目的總和。

【0174】 除非特別陳述，否則包括許多步驟之製程或方法可在方法開始或結束時包括其他步驟，或可包括其他中間步驟。另外，若適當，則可將步驟組合、省去或以替代順序進行。

【0175】 本文描述了本發明之各種實施例。應瞭解，可將各實施例中所規定之特徵與其他所規定之特徵組合，以提供其他實施例。特定而言，可將本文中強調為適合、典型或較佳之實施例彼此組合(除了當其互相排斥時)。

【0176】 本說明書中引用之所有專利及參考文獻以全文引用之方式併入本文中。

【0177】 任何提及包括向患者投與藥劑之治療方法亦涵蓋用於該治療方法中之該藥劑，以及該藥劑在該治療方法中之用途，以及該藥劑在藥物製造中之用途。

【0178】 以下實例僅為說明目的而提供，且不旨在以任何方式限制本發明之範疇。

## 用於執行本發明之模式

### *實例 1-在小鼠模型中對肺損傷或肺病之影響*

【0179】 為小鼠投與包含根據本發明之細菌菌株的組合物且隨後用充分確定之發炎反應觸發物 LPS 攻擊。肺中對 LPS 之發炎反應為用於肺損傷或肺病之模型。將用本發明之組合物處理之小鼠所展現的發炎反應之量值與對照組相比較。發現本發明之組合物使肺組織之炎症減輕，表明其可適用於治療肺病或肺損傷。

### *處理時間表*

【0180】 根據以下所示之時間表施以處理：

表 1：處理時間表

組	N	劑量	途徑	方案	疾病誘發	屍檢
1	10	n/a	n/a	n/a	第 0 天： 鹽水 IN	第 1 天
2	10	n/a	PO	SID：第-14天-第 0 天		
3	10	n/a	PO	SID：第-14天-第 0 天	第 0 天： LPS IN	
4	10	30 mg/kg	PO IV	SID：第-14天-第 0 天(媒劑，WFI) LPS 後-0.5 h、6 h 及 12 h (甲基潑尼松龍)		
5	10	2x10 <sup>8</sup>	PO	SID：第-14天-第 0 天		
6	10	n/a	PO	SID：第-14天-第 0 天		

投與體積為每個小鼠 100  $\mu$ l。n/a：不適用，SID：每天一次，PO：經口投與(灌胃)，LPS：脂多醣，IN：鼻內，IV：靜脈內，WFI：注射用水

【0181】 當處置動物時，在各處理組之間更換手套且在同一組之各籠之間噴灑 70%乙醇溶液以使任何污染風險最小化。所有處理均隨機投與且每天輪流進行以防止每一天在相同時間處理相同組。

【0182】 根據體重將成年雌性 C57BL/6 小鼠隨機化至六個實驗組(組 1、2、3、4、5 及 6；每組十隻小鼠)中，且允許其適應一週。第一個給藥日為第-14 天(處理前基線)。如表 1 中所概述每天對組 2-6 隨機施以處理，且每天輪流進行以防止每一天在相同時間處理相同組。在第 0 天，組 3-6 接受藉由鼻內途徑投與之含脂多醣(LPS，Sigma)之鹽水(NaCl 0.9%)；組 1 及 2 僅接受藉由鼻內途徑投與之鹽水(NaCl 0.9%)。鼻內投與係在異氟烷麻醉下進行。接著在 LPS 投與之後六、十二及二十四小時時針對急性肺損傷之臨床跡象對小鼠進行評分。

### 肺解剖

【0183】 對於組 1-6，在第 1 天，將肺解剖出來，轉移至組織固定劑中，接著包埋於石蠟中並儲存直至進行組織病理學分析。

### 盲腸解剖

【0184】 對於組 1-6，在第 1 天，將整個盲腸(及其內容物)及兩公分之以下切片中之每一者在 4°C 下儲存在 Qiagen 預填充管(5ml)中隔夜，接著儲存在 -80°C 下：十二指腸、空腸、盲腸上游之迴腸、升結腸、橫結腸及降結腸。

#### 體重

【0185】 對於組 1-6，自第-14 天起，將動物每週稱重三次直至第 1 天。在第 0 天及第 1 天亦將所有動物稱重。隨機進行動物操縱及處置，每天輪流進行，以防止在相同時間點處置相同動物。

#### 糞便球粒

【0186】 對於組 1-6，在第-14 天及第-2 天自各動物收集糞便球粒，且即刻快速冷凍並儲存在 -80°C 下。

#### 血液採樣

【0187】 對於組 1-6，在第-14 天及第 1 天，自各動物之尾側(尾部)靜脈收集血液樣品，一半體積置於 EDTA 中且一半體積置於鋰-肝素管中。將管在 2000g + 4°C 下離心 10min，且將血漿移出並放入 2 個等分試樣中。在第 1 天，自眶竇收集末端血液樣品且收集於 EDTA 管中且亦進行加工以分離血漿。在每個時間點取樣時對各組進行隨機化。將樣品儲存在 -80°C 下。

#### 菌株

【0188】 以登錄號 DSM 14294 寄存之嗜氫布勞特氏菌細菌。以冷凍乾燥粉末形式提供且復原。

#### 讀出

#### 臨床觀察

【0189】 對於組 1-6，在第 0 天，在 T = 0 小時、6 小時、12 小時時且在第 1 天在 T = 24 小時時，針對臨床跡象對動物進行評分，包括異常姿勢(弓起背部)、異常皮毛狀況(豎毛)及異常活動水準(活動減少或增加)。

### 肺組織病理學

【0190】 對於組 1-6，製備肺切片，用蘇木精及曙紅染色，接著由合格組織病理學家針對炎症跡象進行評分。自各組肺取兩個標準切片：來自一個前葉及對側後葉。評分系統係改編自 Su 等人[54]。對受影響最嚴重之肺切片進行評分。按以下所示量表對嗜中性球炎症、出血、水腫、壞死及肺不張各自進行評分：

- (0) 正常；
- (1) 0 - 25%之區域受影響；
- (2) 25 - 50%之區域受影響；
- (3) 50 - 75%之區域受影響；
- (4) 75-100%之區域受影響。

### 結果

【0191】 體重(公克)顯示於圖 1 中。圖 1 中第 1 天觀測到之體重變化正如對於此模型所料。資料以平均值 $\pm$ SEM 呈現。

【0192】 總的說來，正如在此模型中所料，在 LPS 攻擊之動物中，在大多數情況下，與後葉相比組織病理學變化更嚴重地影響前葉。此等變化包括具有細支氣管周、血管周、間質及肺泡內分佈之嗜中性球性炎症；局灶性肺泡內或血管周出血及局灶性肺不張及肺氣腫。

【0193】 正如在未攻擊之動物中所料，在組 1 及 2 之肺中存在零至可忽略之病變。如藉由單因素 ANOVA 繼之以鄧尼特事後檢驗(Dunnett's post-test)所評估，此等組與媒劑組之間的差異為顯著的( $p < 0.0001$ )。其餘組全部顯示不同程度之病理變化；在組 3 中此最為嚴重，且在甲基潑尼松龍組(組 4)、Blautix FDP 組(組 5)及凍乾緩衝液 FDP 組(組 6)中較不嚴重(圖 2)。如藉由單因素 ANOVA 分別繼之以鄧尼特事後檢驗及未配對雙尾史都登氏 t 檢驗(unpaired two-tailed Student's t-test)所評估，在甲基潑尼松龍組( $p < 0.01$ )及 Blautix FDP 組( $p < 0.01$ )中組織病理學

評分顯著改良。與媒劑相比，甲基潑尼松龍及 Blautix FDP 使組織病理學得分顯著降低。代表性組織病理學圖像參見圖 3。

### 實例 2-穩定性測試

【0194】 在 25°C 或 4°C 下將含有本文所描述之至少一個細菌菌株的本文所描述之組合物儲存於密封容器中且將容器放置於具有 30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90% 或 95% 相對濕度之氛圍中。在 1 個月、2 個月、3 個月、6 個月、1 年、1.5 年、2 年、2.5 年或 3 年之後，如藉由標準方案所測定以菌落形成單位所量測至少 50%、60%、70%、80% 或 90% 之細菌菌株將保留。

### 序列

SEQ ID NO:1 (嗜氫布勞特氏菌菌株 S5a36 16S 核糖體 RNA 基因，部分序列 -X95624.1)

```

1 gatgaacgct ggcggcgtgc ttaacacatg caagtcgaac gaagcgatag agaacggaga
61 tttcggttga agttttctat tgactgagtg gcgacgggt gagtaacgcg tgggtaacct
121 gccctataca gggggataac agttagaaat gactgctaata accgcataag cgcacagctt
181 cgcatagaagc ggtgtgaaaa actgaggtgg tataggatgg acccgcttg gattagctag
241 ttggtgaggt aacggcccac caaggcgacg atccatagcc ggcctgagag ggtgaacggc
301 cacattggga ctgagacacg gcccaaactc ctacgggagg cagcagtggg gaatattgca
361 caatggggga aaccctgatg cagcgacgcc gcgtgaagga agaagtatct cggtatgtaa
421 acttctatca gcaggaaga aagtgacggt acctgactaa gaagccccgg ctaattacgt
481 gccagcagcc gcggtaatac gtaaggggca agcgttatcc ggatttactg ggtgtaaagg
541 gagcgtagac ggtttggcaa gtctgatgtg aaaggcatgg gctcaacctg tggactgcat
601 tggaaactgt cagacttgag tgccggagag gcaagcggaa ttcttagtgt agcggtgaaa
661 tgcgtagata ttaggaggaa caccagtggc gaaggcggcc tgctggacgg taactgacgt
721 tgaggctcga aagcgtgggg agcaaacagg attagatacc ctggtagtcc acgctgtaaa
781 cgatgaatac taggtgtcgg gtggcaaagc cattcgggtg cgcagcaaac gcaataagta
841 ttcccacctg gggagtacgt tcgcaagaat gaaactcaa ggaattgacg gggacccgca
901 caagcgggtg agcatgtggt ttaattcgaa gcaacgcgaa gaaccttacc aaatcttgac
961 atccctctga ccgggaagta atgttcctt ttcttcggaa cagaggagac aggtggtgca
1021 tggttgtcgt cagctcgtgt cgtgagatgt tgggttaagt cccgcaacga gcgcaaccct
1081 tattcttagt agccagcagg tagagctggg cactctaggg agactgccag ggataacctg
1141 gaggaagggt gggatgacgt caaatcatca tgccccttat gatttgggct acacacgtgc
1201 tacaatggcg taaacaaagg gaagcgaagg ggtgacctgg agcaaatctc aaaaataacg
1261 tctcagttcg gattgtagtc tgcaactcga ctacatgaag ctggaatcgc tagtaatcgc
1321 gaatcagaat gtcgcggtga atacgttccc gggctcttga cacaccgcc gtcacacat
1381 gggagtcagt aacgcccga gtcagtgacc caaccnaag gagggagctg ccgaagggtg
1441 gactgataac tggggtga

```

## 參考文獻

- [1] Spor *et al.* (2011) *Nat Rev Microbiol.* 9(4):279-90.
- [2] Eckburg *et al.* (2005) *Science.* 10;308(5728):1635-8.
- [3] Tap *et al.* (2009) *Environ Microbiol,* 11(10):2574-84
- [4] Macpherson *et al.* (2001) *Microbes Infect.* 3(12):1021-35
- [5] Macpherson *et al.* (2002) *Cell Mol Life Sci.* 59(12):2088-96.
- [6] Mazmanian *et al.* (2005) *Cell* 15;122(1):107-18.
- [7] Frank *et al.* (2007) *PNAS* 104(34):13780-5.
- [8] Scanlan *et al.* (2006) *J Clin Microbiol.* 44(11):3980-8.
- [9] Kang *et al.* (2010) *Inflamm Bowel Dis.* 16(12):2034-42.
- [10] Machiels *et al.* (2013) *Gut.* 63(8):1275-83.
- [11] Lopetuso *et al.* (2013), *Gut Pathogens,* 5: 23
- [12] WO 2013/050792
- [13] WO 03/046580
- [14] WO 2013/008039
- [15] WO 2014/167338
- [16] Lee and Lee (2014) *World J Gastroenterol.* 20(27): 8886-8897.
- [17] WO 2017/148596
- [18] WO 2018/011593
- [19] WO 2018/011594
- [20] WO 01/85187
- [21] WO 2016/203218
- [22] Liu *et al.* (2008) *Int J Syst Evol Microbiol* 58, 1896–1902.
- [23] Bernalier *et al.* (1996) *Arch. Microbiol.* 166 (3), 176-183.

- [24] Masco *et al.* (2003) *Systematic and Applied Microbiology*, 26:557-563.
- [25] Srůtková *et al.* (2011) *J. Microbiol. Methods*, 87(1):10-6.
- [26] Ware and Matthay (2000) *N Engl J Med.* 342:1334–1349.
- [27] Martin *et al.* (1989) *J Clin Invest.* 84:1609–1619.
- [28] Bernard *et al.* (1994) *J Crit Care.* 9:72–81.
- [29] Pierrakos *et al.* (2012) *J Clin Med Res.* 4(1): 7–16.
- [30] Rubenfeld *et al.* (2005) *N Engl J Med.* 353:1685–1693.
- [31] Hudson and Steinberg (1999) *Chest.* 116:74S–82S.
- [32] Miyamoto-Shinohara *et al.* (2008) *J. Gen. Appl. Microbiol.*, 54, 9–24.
- [33] Cryopreservation and Freeze-Drying Protocols, ed. by Day and McLellan, Humana Press.
- [34] Leslie *et al.* (1995) *Appl. Environ. Microbiol.* 61, 3592–3597.
- [35] Mitropoulou *et al.* (2013) *J Nutr Metab.* (2013) 716861.
- [36] Kailasapathy *et al.* (2002) *Curr Issues Intest Microbiol.* 3(2):39-48.
- [37] Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition, (1994), Edited by A Wade and PJ Weller
- [38] Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985)
- [39] US 2016/0067188
- [40] *Handbook of Microbiological Media, Fourth Edition* (2010) Ronald Atlas, CRC Press.
- [41] *Maintaining Cultures for Biotechnology and Industry* (1996) Jennie C. Hunter-Cevera, Academic Press
- [42] Strobel (2009) *Methods Mol Biol.* 581:247-61.



- [43] Gennaro (2000) *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. 20th edition, ISBN: 0683306472.
- [44] *Molecular Biology Techniques: An Intensive Laboratory Course*, (Ream *et al.*, eds., 1998, Academic Press).
- [45] *Methods In Enzymology* (S. Colowick and N. Kaplan, eds., Academic Press, Inc.)
- [46] *Handbook of Experimental Immunology*, Vols. I-IV (D.M. Weir and C.C. Blackwell, eds, 1986, Blackwell Scientific Publications)
- [47] Sambrook *et al.* (2001) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 3rd edition (Cold Spring Harbor Laboratory Press).
- [48] *Handbook of Surface and Colloidal Chemistry* (Birdi, K.S. ed., CRC Press, 1997)
- [49] Ausubel *et al.* (eds) (2002) *Short protocols in molecular biology*, 5th edition (Current Protocols).
- [50] *PCR (Introduction to Biotechniques Series)*, 2nd ed. (Newton & Graham eds., 1997, Springer Verlag)
- [51] *Current Protocols in Molecular Biology* (F.M. Ausubel *et al.*, eds., 1987) Supplement 30
- [52] Smith & Waterman (1981) *Adv. Appl. Math.* 2: 482-489.
- [53] Dayhoff *et al.* (1978) *Atlas of Protein Sequence and Structure*, vol. 5, supp. 3
- [54] Su *et al.* (2004) *Intensive Care Medicine* 30, 133-140.

## 【序列表】

<110> 4D 製藥研究有限公司 (4D PHARMA RESEARCH LIMITED)

<120> 包含細菌菌株之組合物

<130> P076008W0

<141> 2019-07-16

<160> 1

<170> SeqWin2010, version 1.0

<210> 1

<211> 1458

<212> DNA

<213> 嗜氫布勞特氏菌菌株 S5a36 (*Blautia hydrogenotrophica* strain S5a36)

<220>

<221> misc\_feature

<222> 1416

<223> n 為 a、t、c 或 g 中之任一者

<400> 1

```

gatgaacgct ggcggcgtgc ttaacacatg caagtcgaac gaagcgatag agaacggaga 60
tttcggttga agttttctat tgactgagtg gcggacgggt gagtaacgcg tgggtaacct 120
gccctataca gggggataac agttagaaat gactgctaat accgcataag cgcacagett 180
cgcatgaagc ggtgtgaaaa actgaggtgg tataggatgg accgcgcttg gattagctag 240
ttggtgaggt aacggcccac caaggcgacg atccatagcc ggccctgagag ggtgaacggc 300
cacattggga ctgagacacg gcccaaactc ctacgggagg cagcagtggg gaatattgca 360
caatggggga aaccctgatg cagcgcgcc gcgtgaagga agaagtatct cggtatgtaa 420
acttctatca gcagggaaga aagtgcggt acctgactaa gaagccccgg ctaattacgt 480
gccagcagcc gcggtataac gtaaggggca ageggtatcc ggatttactg ggtgtaaagg 540
gagcgtagac ggtttgcaa gtctgatgtg aaaggcatgg gctcaacctg tggactgcat 600
tggaaactgt cagacttgag tgccggagag gcaagcggaa ttctagtgt agcggtgaaa 660
tgcgtagata ttaggaggaa caccagtggc gaaggcggcc tgctggacgg taactgacgt 720
tgaggctcga aagcgtgggg agcaaacagg attagatacc ctggtagtcc acgctgtaa 780
cgatgaatac taggtgtcgg gtggcaaagc cattcgggtc cgcagcaaac gcaataagta 840
tcccacctg gggagtacgt tcgcaagaat gaaactcaa ggaattgacg gggacccgca 900
caagcgggtg agcatgtggt ttaattcgaa gcaacgcgaa gaaccttacc aaatcttgac 960
atccctctga ccgggaagta atgttccett ttcttcggaa cagaggagac aggtggtgca 1020
tggttgctgt cagctcgtgt cgtgagatgt tgggttaagt cccgcaacga gcgcaacct 1080
tattcttagt agccagcagg tagagctggg cactctaggg agactgccag ggataacctg 1140
gaggaaggtg gggatgacgt caaatcatca tgccccttat gatttgggct acacacgtgc 1200
tacaatggcg taaacaaagg gaagcgaagg ggtgacctgg agcaaatctc aaaaataacg 1260
tctcagttcg gattgtagtc tgcaactcga ctacatgaag ctggaatcgc tagtaatcgc 1320
gaatcagaat gtcgcggtga atacgttccc gggctttgta cacaccgccc gtcacacat 1380
gggagtcagt aacgcccga gtcagtgacc caaccnaaag gagggagctg ccgaaggtgg 1440
gactgataac tggggtga

```

## 【發明申請專利範圍】

- 【第 1 項】一種包含嗜氫布勞特氏菌(*Blautia hydrogenotrophica*)種之細菌菌株的組合物，其係用於治療肺損傷或肺病之方法中。
- 【第 2 項】如申請專利範圍第 1 項之供使用的組合物，其中該肺損傷或肺病係由炎症介導。
- 【第 3 項】如申請專利範圍第 1 項或申請專利範圍第 2 項之供使用的組合物，其中該組合物減輕肺組織之炎症或減輕由肺損傷或肺病引起之損害。
- 【第 4 項】如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之供使用的組合物，其中該肺損傷或肺病為：
- (a) 哮喘；
  - (b) 急性呼吸窘迫症候群(ARDS)；或
  - (c) 慢性阻塞性肺病(COPD)。
- 【第 5 項】如申請專利範圍第 4(a)項之供使用的組合物，其中該哮喘為：
- (a) 輕度或中度哮喘；
  - (b) 過敏性哮喘，視情況其中誘發性過敏原為花粉、塵蟎、寵物毛屑、黴菌或蟑螂粒子；或
  - (c) 非過敏性哮喘。
- 【第 6 項】如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之供使用的組合物，其中該肺損傷或肺病不為哮喘。
- 【第 7 項】如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之供使用的組合物，其中該肺損傷或肺病不為以下中之任一者：過敏性哮喘、非過敏性哮喘、嗜伊紅球性哮喘及嗜中性球性哮喘。
- 【第 8 項】如申請專利範圍第 4(a)項或申請專利範圍第 5 項之供使用的組合物，其中該組合物減輕諸如支氣管及細支氣管之氣道的慢性炎症及限制。

【第 9 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 8 項中任一項之供使用的組合物，其中該組合物減輕肺組織中嗜中性球炎症、出血、水腫、壞死及肺不張中之一或多者，視情況其中該組合物使肺組織中之嗜中性球炎症、出血、水腫、壞死及肺不張全部減輕。

【第 10 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 9 項中任一項之供使用的組合物，其中該細菌菌株具有與 SEQ ID NO:1 至少 95%、96%、97%、98%、99%、99.5% 或 99.9%一致之 16s rRNA 基因序列。

【第 11 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 10 項中任一項之供使用的組合物，其中該細菌菌株具有 SEQ ID NO:1 之 16s rRNA 基因序列。

【第 12 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 11 項中任一項之供使用的組合物，其中該組合物包含以登錄號 DSM 14294 寄存於德國微生物保藏中心 (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen, German Microorganism Collection) 之嗜氫布勞特氏菌，或其衍生物。

【第 13 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 12 項中任一項之供使用的組合物，其中：

- (a) 該組合物係用於經口投與；
- (b) 該組合物包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑或載劑；
- (c) 該細菌菌株經凍乾；及/或
- (d) 該細菌菌株為有活力的。

【第 14 項】 如申請專利範圍第 13(d)項之供使用的組合物，其中該細菌菌株能夠部分或完全定殖於腸道。

【第 15 項】 如申請專利範圍第 1 項至第 14 項中任一項之供使用的組合物，其中該組合物包含：

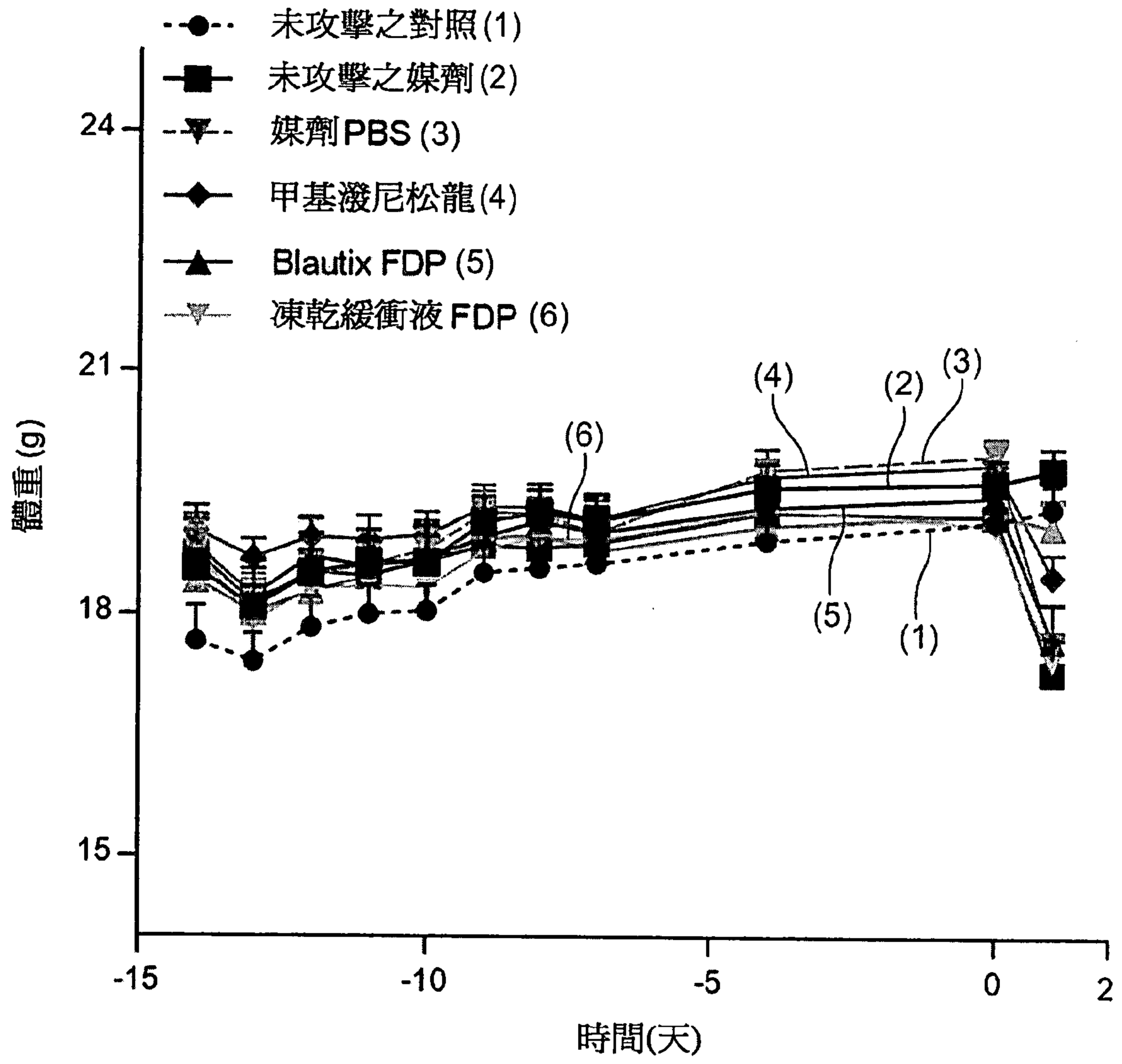
- (a) 屬於嗜氫布勞特氏菌種之單一菌株；或

(b) 作為微生物菌群之一部分的嗜氫布勞特氏菌菌株。

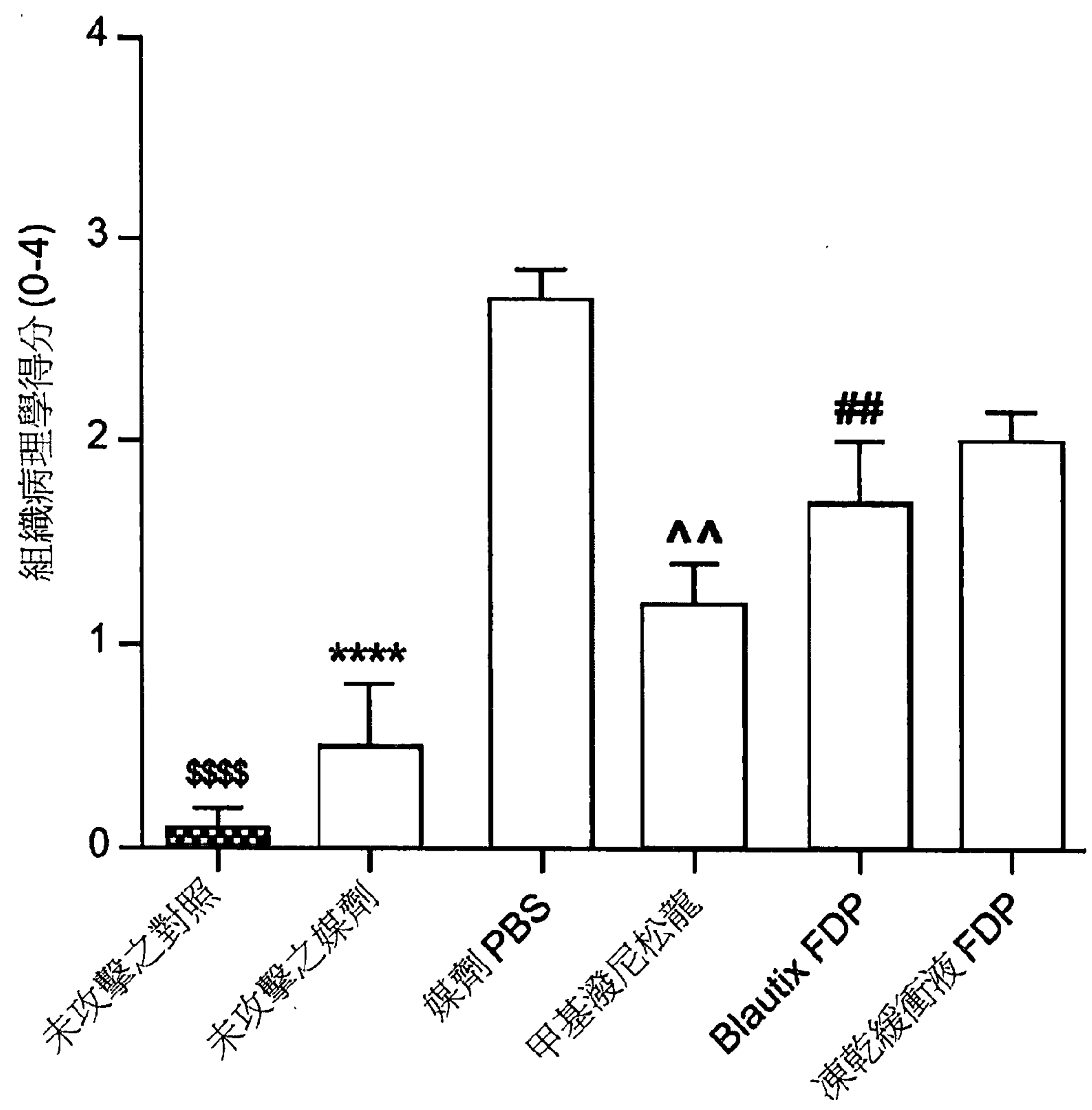
**【第 16 項】** 一種包含如申請專利範圍第 1 項至第 15 項中任一項之組合物的食物產品，其係用於如申請專利範圍第 1 項至第 15 項中任一項之用途。

**【第 17 項】** 一種包含如申請專利範圍第 1 項至第 15 項中任一項之組合物的疫苗組合物，其係用於如申請專利範圍第 1 項至第 15 項中任一項之用途。

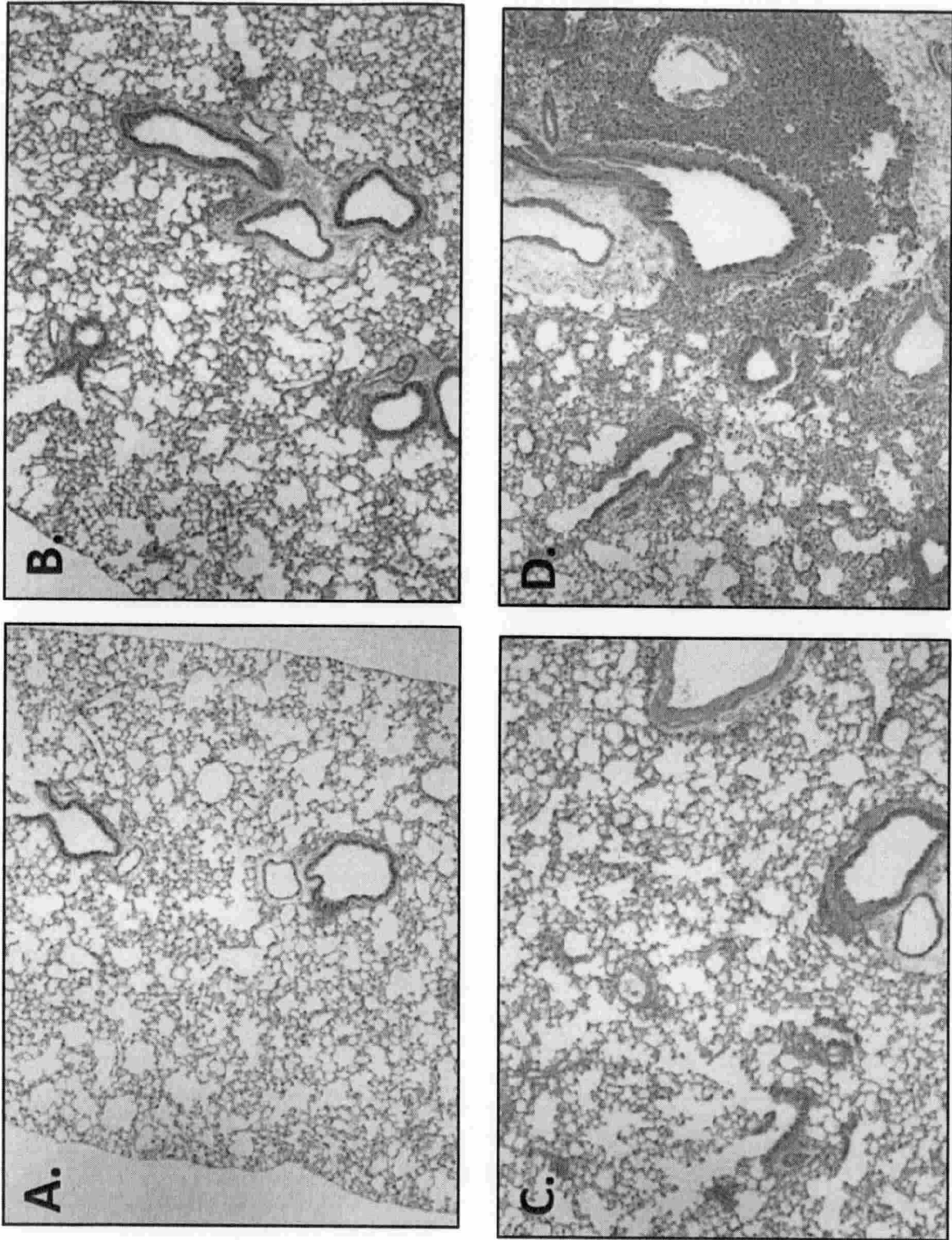
### 【發明圖式】



【圖 1】

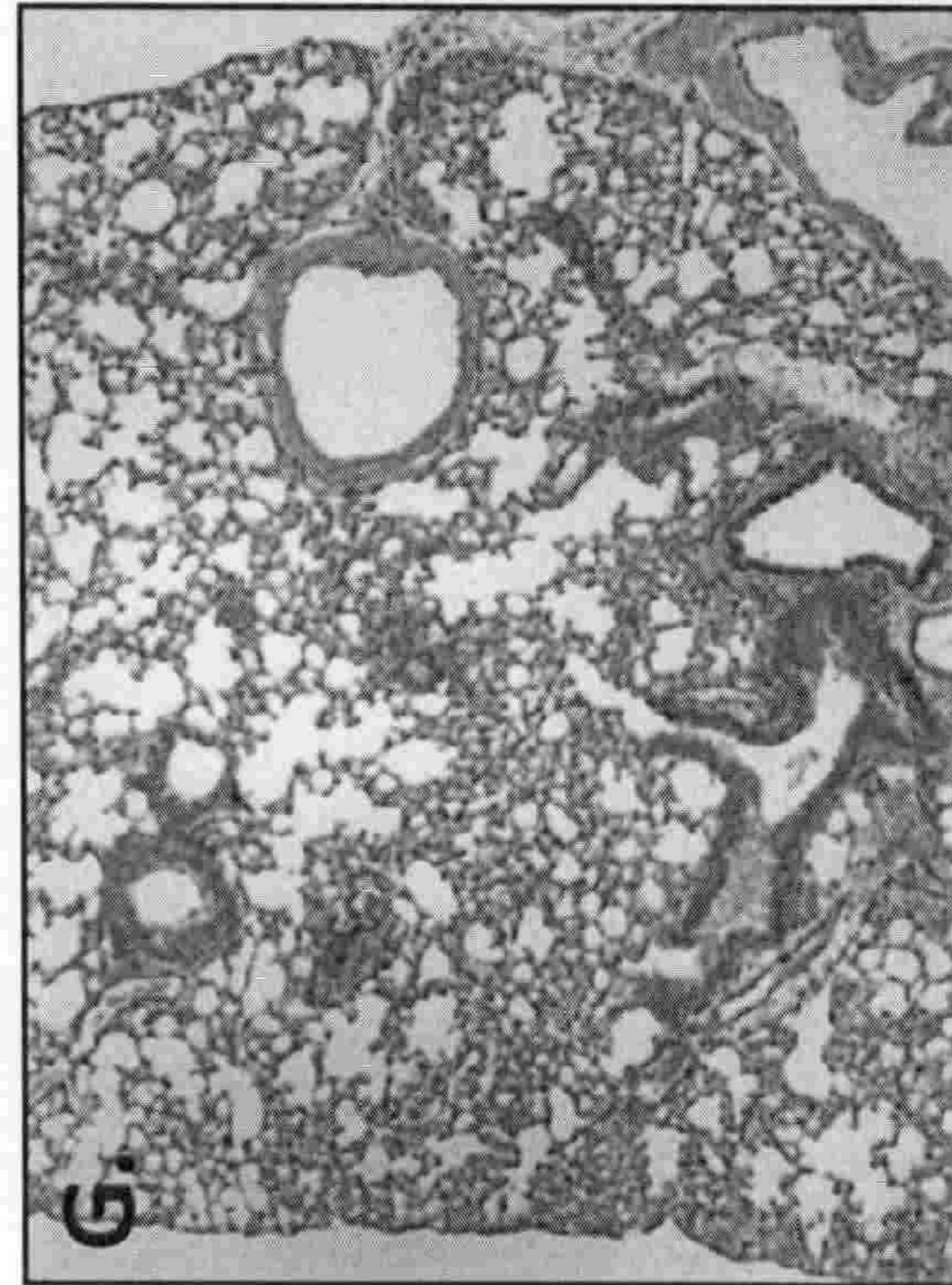
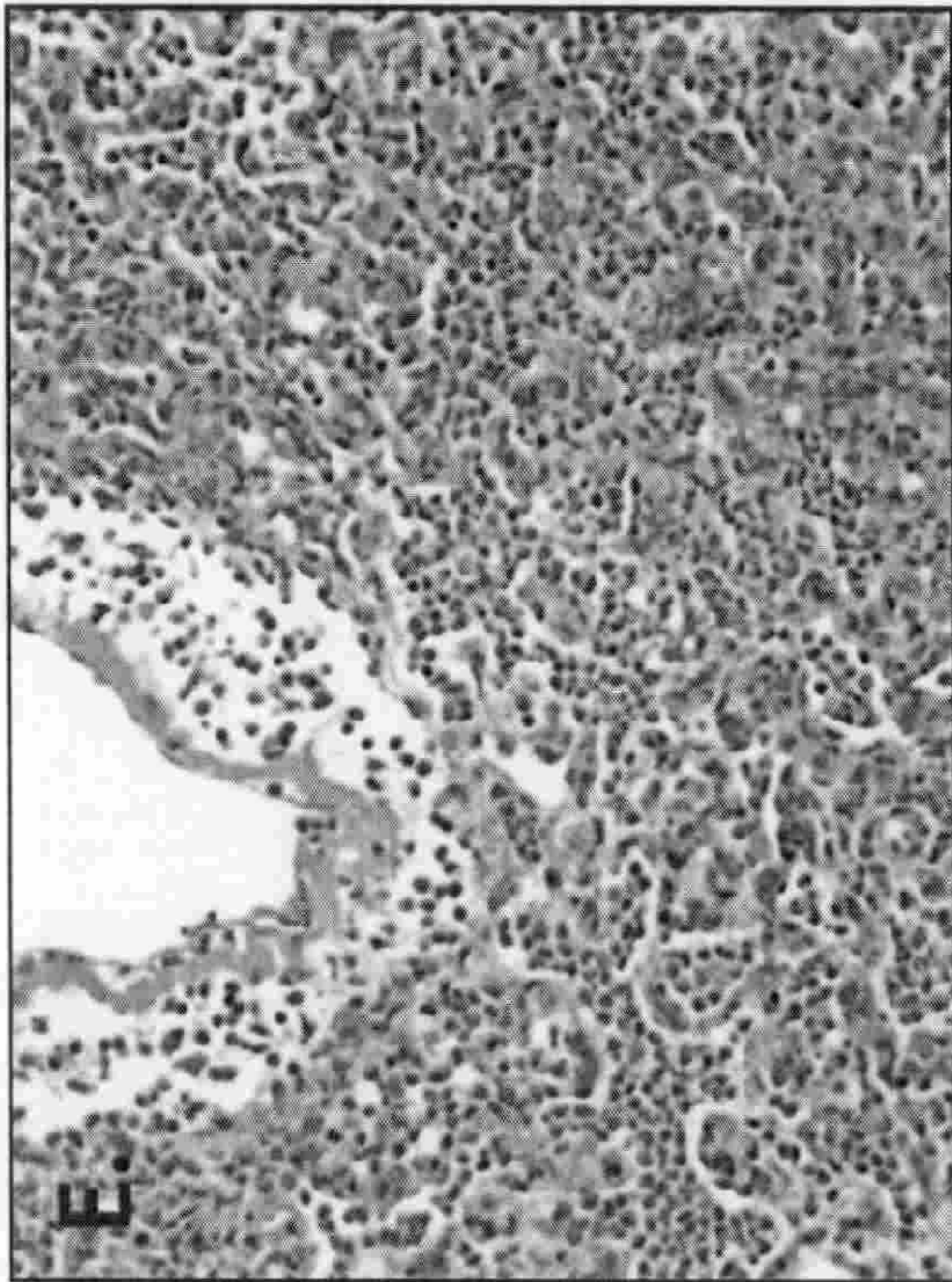
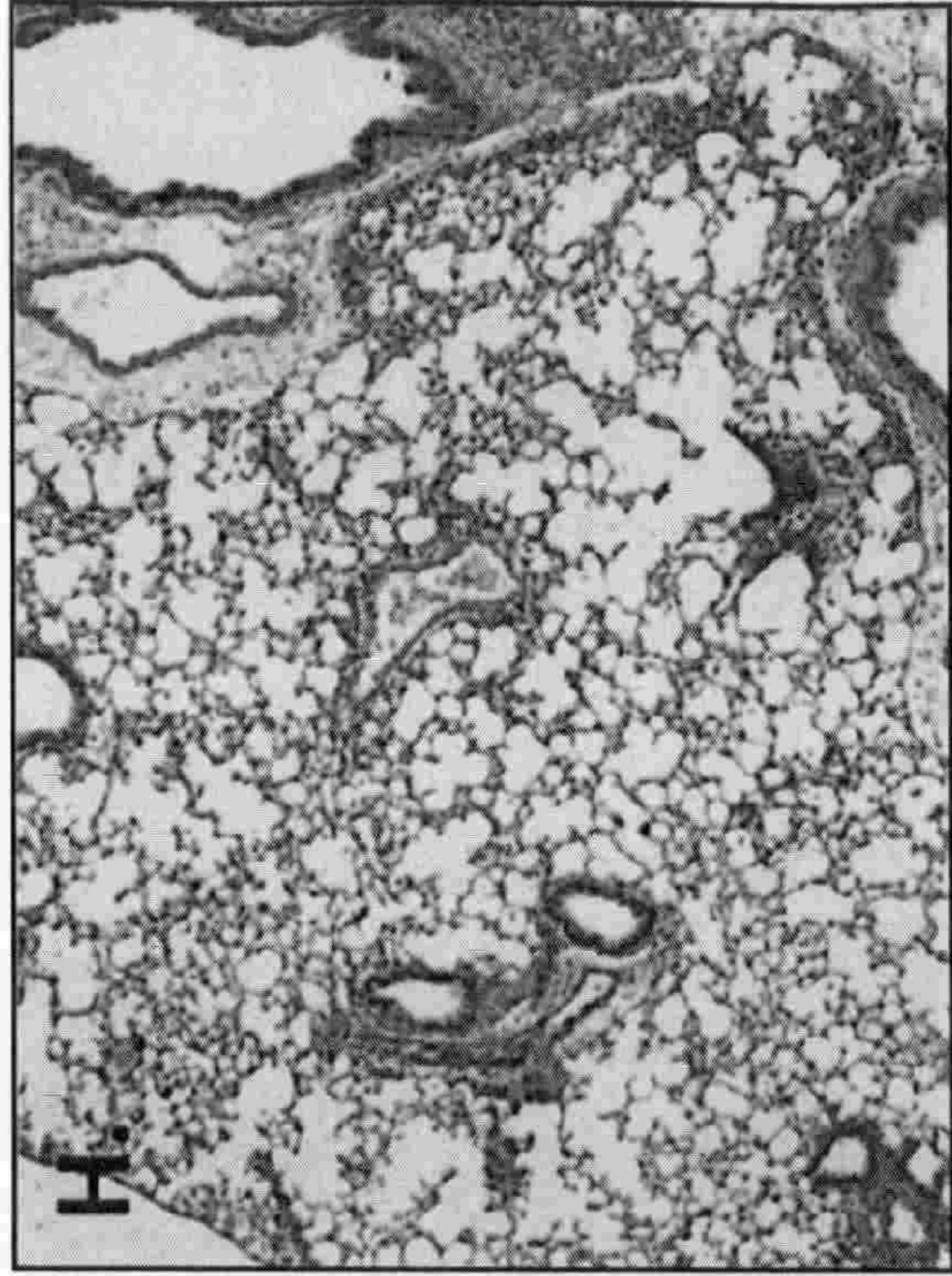
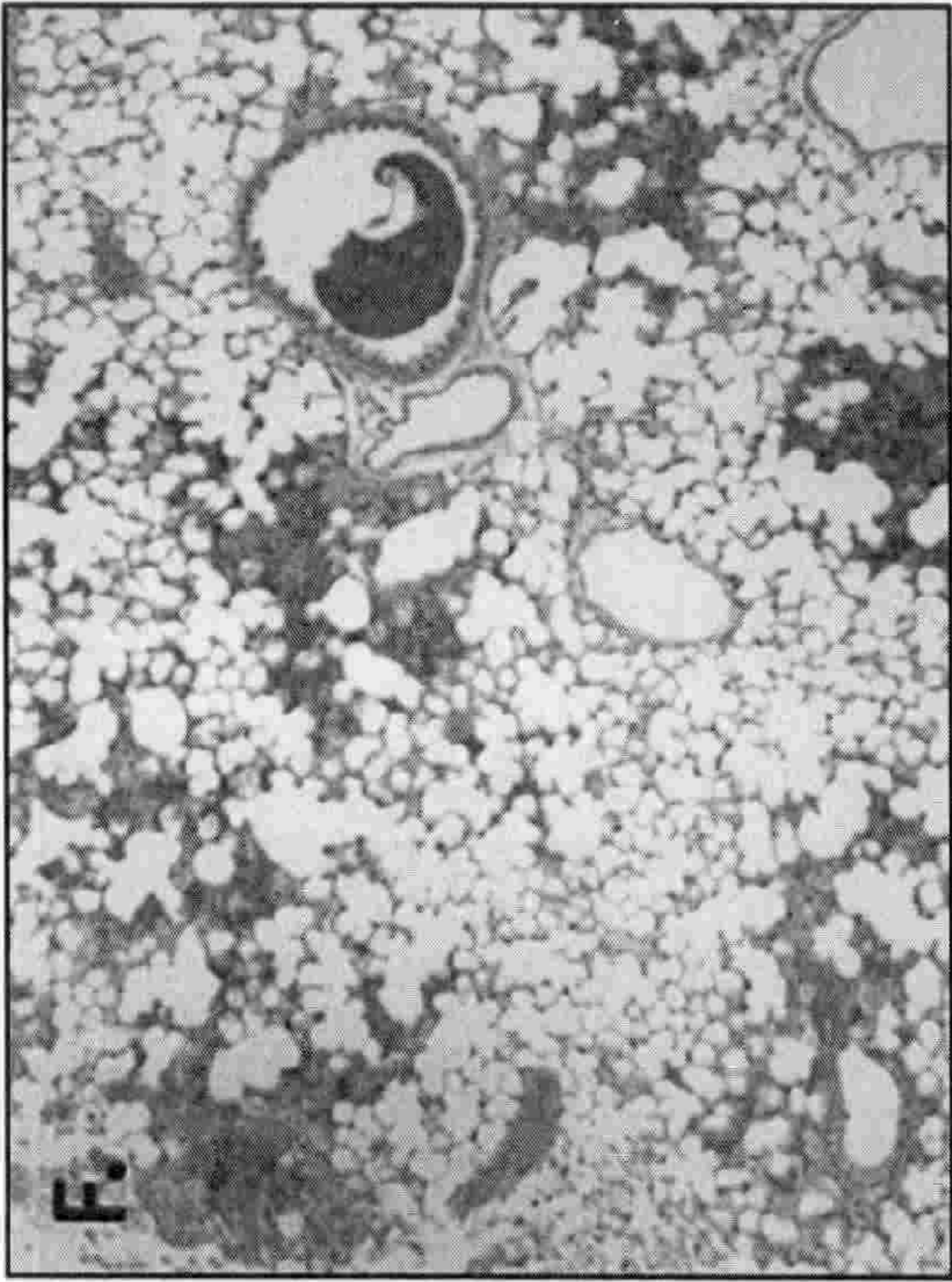


【圖 2】



【圖 3】





【圖3(續)】