



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 105307654 B

(45) 授权公告日 2022.06.07

(21) 申请号 201480034320.7
 (22) 申请日 2014.04.30
 (65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 105307654 A
 (43) 申请公布日 2016.02.03
 (30) 优先权数据
 61/817,769 2013.04.30 US
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日
 2015.12.16
 (86) PCT国际申请的申请数据
 PCT/AU2014/000478 2014.04.30
 (87) PCT国际申请的公布数据
 W02014/176632 EN 2014.11.06
 (73) 专利权人 托马斯·朱利叶斯·波洛迪
 地址 澳大利亚新南威尔士州
 (72) 发明人 托马斯·朱利叶斯·波洛迪
 (74) 专利代理机构 北京世峰知识产权代理有限公司 11713
 专利代理师 康健 王思琪

(51) Int. Cl.
 A61K 31/437 (2006.01)
 A61K 38/14 (2006.01)
 A61K 31/427 (2006.01)
 A61K 31/7036 (2006.01)
 A61K 9/28 (2006.01)
 A61P 25/00 (2006.01)
 (56) 对比文件
 WO 0207741 A1,2002.01.31
 US 2004167062 A1,2004.08.26
 US 2012252775 A1,2012.10.04
 不详.Antibiotic treatment trial for the PANDAS/PANS phenotype (AZT).《http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01617083》.2012,第1-14页.
 Demian Obregon等.Psychotropic effects of antimicrobials and immune modulation by psychotropics: implications for neuroimmune disorders.《Neuropsychiatry (London)》.2012,第2卷(第4期),331-343.
 审查员 洪梦实

权利要求书2页 说明书17页

(54) 发明名称
 用于治疗微生物区系相关的精神状况和疾病的组合物和方法

(57) 摘要
 在可选实施方案中,本发明提供了用于治疗、改善和预防哺乳动物中的多种病症和病况的组合物和方法,所述病症和病况包括具有遗传倾向的病症和慢性病症,其中肠中的微生物或细菌区系是至少一种病因因素或症状产生因素,例如,其中肠中的微生物或细菌区系产生神经毒素或神经毒性剂,其通过胃肠(GI)道(例如结肠)进入身体,并到达全身空间,例如通过神经流或者经由循环到达包括脑在内的中枢神经系统(CNS)、周围神经系统(PNS)以及其它神经系统。在可选实施方案中,本发明的方法和组合物包括

或者包括使用包含利福昔明或等同的活性剂的药剂、配制剂和药物,所述利福昔明或等同的活性剂可以抑制或根除引起各种精神病症的微生物区系重叠感染。已经发现这些组合物在大范围的病症中是有效的,特别是在强迫症群组(OCD)中。

1. 包含至少一种活性剂的配制剂在制备用于治疗、改善或预防有需要的个体中的强迫症(OCD)的药物中的用途,其中所述活性剂包括:

利福昔明或肠道缓释(EIR)利福昔明,

其中所述个体肠中的微生物区系是所述OCD的至少一种病因因素或症状产生因素,以及所述活性剂抑制或者根除所述肠中的微生物区系。

2. 如权利要求1所述的用途,其中所述配制剂被配制成可咀嚼的递送载体。

3. 如权利要求1所述的用途,其中所述药物以单位剂量提供,所述单位剂量为儿童单位剂量,以及所述单位剂量为每单位剂量10mg至1100mg。

4. 如权利要求1所述的用途,其中所述药物被配制成以每天100mg至1100mg的每日剂量施用。

5. 如权利要求1所述的用途,其中所述药物被配制成以bid(一天两次)、tid(一天三次)、一天四次、一天五次或一天六次或者更多的单位剂量施用,其中将所述单位剂量和每日剂量调整为:对于成人每天中值剂量而言,一天1000mg/70kg或者一天14mg/kg;或者对于儿童剂量而言,一天350mg/25kg或者一天15至16mg/kg。

6. 如权利要求1所述的用途,其中所述配制剂包含利福昔明和万古霉素的组合。

7. 如权利要求1所述的用途,其中所述配制剂还包含调味剂。

8. 如权利要求7的用途,其中所述调味剂为甜味剂。

9. 如权利要求1所述的用途,其中所述配制剂还包含防腐剂。

10. 如权利要求1所述的用途,其中所述配制剂还包含至少一种益生菌或益生元,

其中所述益生元包括菊粉、乳果糖、洋蓟提取物、菊苣根、燕麦、大麦、各种豆科植物、大蒜、羽衣甘蓝、豆类或药草,或者

其中所述益生菌包括培养的或粪便中提取的微生物或微生物组分,并且所述微生物或微生物组分包括或者来源于拟杆菌(Bacteroidetes)、厚壁菌(Firmicutes)、乳酸杆菌(Lactobacilli)、双歧杆菌(Bifidobacteria)、大肠杆菌(E coli)或粪链球菌(Strep fecalis)。

11. 如权利要求1所述的用途,其中所述配制剂还包含至少一种凝结剂,其中所述凝结剂包括竹芋或植物淀粉、粉状面粉、粉状马铃薯、吸收剂聚合物、或可吸收的改良聚合物。

12. 如权利要求1所述的用途,其中所述配制剂还包含至少一种抗炎剂,其中所述抗炎剂包括或者为奥沙拉秦、美沙拉嗪(也被称为马沙拉嗪或5-氨基水杨酸(5-ASA))、柳氮磺胺吡啶和/或巴柳氮或它们的组合。

13. 如权利要求1所述的用途,其中所述配制剂还包含添加剂,所述添加剂选自下述中的一种或多种:介质、消泡剂、表面活性剂、润滑剂、酸性中和剂、标志物、药物、对比剂、分散剂、缓冲剂、调味剂、pH稳定剂、酸化剂、防腐剂、脱糖剂和/或着色剂、维生素、矿物质和/或膳食补充剂或益生元营养物。

14. 如权利要求1所述的用途,其中所述配制剂还包含至少一种生物膜破坏物质,

其中所述生物膜破坏物质包括酶、N-乙酰半胱氨酸、金诺芬、糖苷水解酶分散蛋白B;群体感应抑制剂、核糖核酸III抑制肽、山柑藤(Salvadora persica)提取物、感受态刺激肽、棒曲霉素和青霉酸;抗菌肽来源的肽、小的裂解肽、PTP-7、一氧化氮、新乳液;臭氧、裂解性噬菌体、乳铁蛋白、木糖醇水凝胶、合成的铁螯合剂、蔓越莓组分、姜黄素、银纳米粒子、乙酰

基-11-酮- β -乳香脂酸(AKBA)、麦咖啡组分、益生菌、西尼霉素、S-腺苷甲硫氨酸、S-腺苷-同型半胱氨酸、栉齿藻(Delisea)呋喃酮、N-磺酰基高丝氨酸内酯或者它们的任何组合。

15. 如权利要求1所述的用途,其中所述配制剂被配制成肠内延迟或逐步释放组合物或配制剂,并且所述配制剂包含被设计成在回肠末端中在pH为7时溶解的抗胃溶包衣。

16. 如权利要求1所述的用途,其中所述配制剂还包含另外的抗菌剂,

其中所述另外的抗菌剂包括:

喹诺酮、磺胺、弗氏菌素、硝基咪唑或抗梭菌剂,

氨基糖苷类抗生素、酰胺醇、安莎霉素、 β -内酰胺抗生素或林肯胺抗生素,

多肽类抗生素、放线菌素、四环素、2,4-二氨基嘧啶类抗生素、展青霉素(patulin),或者

它们的组合。

17. 如权利要求16所述的用途,其中所述另外的抗菌剂选自由以下组成的组:

头孢菌素、碳青霉烯、单酰胺菌素、克林霉素、氟喹诺酮、甲硝唑、替硝唑、头霉素、氧头孢烯、林可霉素、万古霉素、替考拉宁、特拉万星、博来霉素、雷莫拉宁和德卡拉宁(decaplanin)。

18. 如权利要求16所述的用途,其中所述另外的抗菌剂选自亚胺培南和美罗培南。

19. 如权利要求1所述的用途,其中所述配制剂包含在递送载体、装置或包中。

20. 如权利要求1所述的用途,其中所述配制剂初始被制造或配制为溶液、悬液、凝胶、明胶包衣片、半固体、片剂、囊剂、锭剂或胶囊或者被制造或配制为肠内配制剂,或者被再配制为液体、凝胶、明胶包衣片、半固体、片剂、囊剂、锭剂或胶囊或者被再配制为肠内配制剂用于最终递送。

用于治疗微生物区系相关的精神病症和疾病的组合物和方法

技术领域

[0001] 本发明通常涉及医学、肠胃病学、药理学以及微生物学。在可选实施方案中,本发明提供了用于治疗、改善以及预防哺乳动物中多种病症和病况的组合物和方法,所述病症和病况包括具有遗传倾向的病症和慢性病症,其中肠中的微生物或细菌区系是至少一种病因因素或者症状产生因素,例如其中肠中的微生物或细菌区系产生神经毒素或神经毒性剂,其通过胃肠(GI)道(例如结肠)进入身体并到达全身空间,例如通过神经流或者经由循环到达包括脑在内的中枢神经系统(CNS)、周围神经系统(PNS)以及其它神经系统。在可选实施方案中,本发明的方法和组合物包括或者包括使用包含活性剂的药剂、配制剂和药物,所述活性剂可以抑制或者根除引起各种精神病症的微生物区系重叠感染。已经发现这些组合物在大范围的病症中是有效的,特别是在强迫症群组(OCD)中。

[0002] 发明背景

[0003] 直至最近几年,包括强迫症(OCD)在内的大部分精神病症已经并且持续被认为是由心理或精神失常引起的。Sigmund Freud指出OCD行为是由于后来表现为症状的无意识冲突。他回忆儿童早期的经历,在该经历中“需要触摸”被父母从外部禁止,产生了OCD型行为。目前大部分OCD疗法都是心理疗法,但是也可以使用药物来抑制脑内的某些神经递质的活性。

[0004] 强迫症归类于“焦虑障碍”中,其中患者具有产生旨在减轻焦虑的不安、忧惧、担忧、恐惧、重复行为的思维过程。强迫意念可以与强迫行为相关。症状可以包括重复的宗教思想、反感特定的数字、紧张仪式(nervous rituals)、开关门、过度洗涤或清洗、重复检查、极度囤积的手臂或腿部运动(extreme hoarding movements of arms or legs)或者进入和离开房间。这些症状妨碍了生活,并且可以使朋友和亲人疏远。它们可以引起严重的情绪痛苦和财务危机。然而,OCD患者能够识别他们的强迫意念和强迫行为,并且他们认识到它们是不合理的。这进一步使他们痛苦。他们中超过80%开始于童年,并且在OCD和共有此类行为的其它病症之间存在一定量的交叉,所述其它病症包括自闭症谱系障碍、ADHD、PTSD以及深度焦虑。

[0005] 患有OCD的患者不具有低于平均水平的智力,并且事实上OCD与较高的IQ相关。OCD综合征也可以与下述疾病共存:重度抑郁症、双相障碍、神经性厌食症、易饿病、广泛性焦虑障碍、妥瑞症、艾斯伯格症候群、注意缺陷多动障碍。强迫性皮肤搔抓症、拔毛症以及身体畸形恐惧症可能与OCD相关。延迟睡眠可能也是OCD患者的特征,但是特别地,抑郁是OCD患者中十分常见的综合征。在大约80%的病例中,症状在18岁之前出现,其中1%-3%的群体患有该病症。据估计,在美国,OCD的终身患病率为2.5%。一些估计还说明大约220万美国居民患有或者已经患有OCD。其它国家具有类似的比率。

[0006] 因此,患有该残疾及其相关共病的患者正在寻求疗法上的一些进步,而非继续做部分有效但是不会治愈的心理干预,如行为疗法和认知/行为疗法。药物治疗可以致使症状大幅减轻,但是在整个生命期间,症状继续维持在适中的水平。完全无症状是罕见的。

[0007] 已经注意到患有孤独症的儿童在其粪便中具有异常的梭状芽胞杆菌属

(Clostridia) 细菌和脱硫弧菌属 (Desulfovibrio) 细菌, 参见例如 Finegold (2012) Anaerobe 18:260。

[0008] 发明概述

[0009] 在可选实施方案中, 本发明提供包含至少一种活性剂的配制剂、药物或药物制剂, 其中所述活性剂包括:

[0010] (a) 利福昔明、肠道缓释 (EIR) 利福昔明、利福霉素衍生物、利福平 (rifampicin) (或利福平 (rifampin))、利福布汀、利福喷丁 (rifapentine)、利福拉齐、二环霉素、XIFAXAN™ (Salix Pharmaceuticals), 或者它们的混合物或组合,

[0011] (b) 氨基糖苷类、庆大霉素、新霉素、链霉素、巴龙霉素、甲基姿苏霉素 (verdamicin)、突变霉素 (mutamicin)、西索米星、奈替米星、瑞特米星 (retymicin) 和/或卡那霉素, 或者它们的混合物或组合,

[0012] (c) 氨曲南、AZACTAM™、CAYSTON™、氨曲南大环内酯、克拉霉素 (TRUCLAR™、CRIIXAN™、CLARITT™、CLARAC™、BIAXIN™、KLARICID™、KLACID™、KLARAM™、KLABAX™、CLARIPEN™、CLAREM™、CLARIDAR™、FROMILID™、CLACID™、CLACEE™、VIKROL™、INFEX™、CLARIWIN™、RESCLAR™、RANBAXY™ 或 CLARIHEXAL™)、地红霉素 (DYNABAC™)、罗红霉素 (XTHROCIN™、ROXL-150™、ROXO™、SURLID™)、泰利霉素 (KETEK™)、阿奇霉素、ZITHROMAX™、AZITHROCIN™), 或者它们的混合物或组合,

[0013] (d) 铋抗生素、水杨酸亚铋、PEPTO-BISMOL™、PINK BISMUTH™, 或者它们的混合物或组合,

[0014] (e) 万古霉素、链霉素、非达霉素、庆大霉素、卡那霉素、阿米卡星、阿贝卡星、新霉素、奈替米星、巴龙霉素、rhodostreptomycin、妥布霉素、阿泊拉霉素, 或者它们的混合物或组合,

[0015] (f) (a)、(b)、(c)、(d) 或 (e) 中的任何一种或几种的混合物或组合;

[0016] 其中所述配制剂、药物或药物制剂被配制成可咀嚼的递送载体,

[0017] 并且任选地单位剂量为儿童单位剂量, 且任选地所述单位剂量为每单位剂量约 10mg 至 1100mg, 或者为每单位剂量约 10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、75mg、80mg、90mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、600mg、700mg、750mg、800mg、900mg、1000mg 或 1100mg 或者更多,

[0018] 并且任选地每日剂量为每天约 100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、600mg、700mg、750mg、800mg、900mg、1000mg 或 1100mg 或者更多, 或者为每天约 100 至 1100mg,

[0019] 或者任选地将所述单位剂量设定为 bid (一天两次)、tid (一天三次)、一天四次、一天五次或一天六次或者更多, 将所述单位剂量和每日剂量调整为: 对于成人每天中值剂量而言, 一天约 1000mg/70kg 或者一天约 14mg/kg (因此对于成人使用而言, 一天五次, 或者对于 70kg 的个体而言, 每单位剂量为 200mg); 或者对于儿童剂量而言, 一天约 350mg/25kg 或者一天约 15-16mg/kg; 或者等同量 (因此对于儿童使用而言, 一天五次, 或者对于 25kg 的个体而言, 每单位剂量为 70mg),

[0020] 并且任选地所述配制剂、药物或药物制剂包含利福昔明与万古霉素的组合。

[0021] 在可选实施方案中,所述配制剂、药物或药物制剂还包含:调味剂或甜味剂、阿斯巴甜(aspartamine)、甜叶菊、罗汉果、三氯蔗糖、糖精、甜精、木糖醇、香草、人造香草或巧克力或草莓香料、人造巧克力香精或者它们的混合物或组合。在可选实施方案中,所述配制剂、药物或药物制剂还包含:防腐剂、苯甲酸、山梨酸钾。

[0022] 在可选实施方案中,所述配制剂、药物或药物制剂还包含或者添加有:至少一种益生菌或益生元,其中任选地所述益生元包括菊粉、乳果糖、洋蓟提取物、菊苣根、燕麦、大麦、各种豆科植物、大蒜、羽衣甘蓝、豆类或flacks或药草,其中任选地所述益生菌包括培养的或粪便中提取的微生物或细菌或细菌组分,并且任选地所述细菌或细菌组分包括或者来源于拟杆菌(Bacteroidetes)、厚壁菌(Firmicutes)、乳酸杆菌(Lactobacilli)、双歧杆菌(Bifidobacteria)、大肠杆菌(E coli)、粪链球菌(Strep fecalis)以及等同物。

[0023] 在可选实施方案中,所述配制剂、药物或药物制剂还包含或者添加有:至少一种凝结剂,其中任选地所述凝结剂包含竹芋或植物淀粉、粉状面粉、粉状马铃薯或马铃薯淀粉、吸收剂聚合物、可吸收的改良聚合物(AMP®),EndoClot,Santa Clara,CA)和/或玉米粉或玉米淀粉。

[0024] 在可选实施方案中,所述配制剂、药物或药物制剂还包含或者添加有:至少一种抗炎剂,其中任选地所述炎症药剂包括或者为4-氨基-水杨酸酯(盐)或5-氨基-水杨酸酯(盐)、奥沙拉秦(例如DIPENTUM™)、美沙拉嗪(也被称为马沙拉嗪或5-氨基水杨酸(5-ASA),例如ASACOL™或LIALDA™)、柳氮磺胺吡啶(例如AZULFIDINE™、SALAZOPYRIN™或SULAZINE™)和/或巴柳氮(例如COLAZAL™或COLAZIDE™),或者它们的等同物或它们的组合。

[0025] 在可选实施方案中,所述配制剂、药物或药物制剂还包含或者添加有选自下述中的一种或多种的添加剂:盐水、介质、消泡剂、表面活性剂、润滑剂、酸性中和剂、标志物、细胞标志物、药物、抗生素、对比剂、分散剂、缓冲液或缓冲剂、甜味剂、脱苦剂、调味剂、pH稳定剂、酸化剂、防腐剂、脱糖剂和/或着色剂、维生素、矿物质和/或膳食补充剂和/或益生元营养物。

[0026] 在可选实施方案中,所述配制剂、药物或药物制剂还包括或者添加有:至少一种生物膜破坏化合物(Biofilm Disrupting Compound),其中任选地所述生物膜破坏化合物包括酶、脱氧核糖核酸酶(DNA酶)、N-乙酰半胱氨酸、金诺芬、海藻酸裂解酶、糖苷水解酶分散蛋白B;群体感应抑制剂、核糖核酸III抑制肽、山柑藤(Salvadora persica)提取物、感受态刺激肽、棒曲霉素和青霉酸;肽-抗菌肽(cathelicidin)来源的肽、小的裂解肽、PTP-7、一氧化氮、新乳液(neo-emulsions);臭氧、裂解性噬菌体、乳铁蛋白、木糖醇水凝胶、合成的铁螯合剂、蔓越莓组分、姜黄素、银纳米粒子、乙酰基-11-酮-β-乳香脂酸(AKBA)、麦咖啡组分、益生菌、西尼霉素、S-腺苷甲硫氨酸、S-腺苷-同型半胱氨酸、栉齿藻(Delisea)呋喃酮、N-磺酰基高丝氨酸内酯或者它们的任何组合。

[0027] 在可选实施方案中,所述配制剂、药物或药物制剂被配制为肠内延迟或逐步释放组合物或配制剂,并且任选地所述配制剂包含被设计成在回肠末端中在pH为7时溶解的抗胃溶包衣(gastro-resistant coating),,例如用基于丙烯酸的树脂或等同物,例如聚(甲基)丙烯酸酯,例如甲基丙烯酸共聚物B、NF如EUDRAGIT S™(Evonik Industries AG,Essen, Germany),包被活性成分,所述抗胃溶包衣在pH为7或者更高时溶解,例如包括多基质(MMX)配制剂。

[0028] 在可选实施方案中,所述配制剂、药物或药物制剂还包含或者添加有:另外的抗菌剂或抗生素,其中任选地所述另外的抗菌剂或抗生素包括:氨苄西林、舒巴坦四环素、头孢菌素、碳青霉烯、亚胺培南、美罗培南、MONANTM、MERONEMTM、单酰胺菌素、林肯胺、克林霉素、DALACINTM、喹诺酮、氟喹诺酮、磺胺、弗氏菌素、NEOBIOTICTM、硝基咪唑、甲硝唑、替硝唑、抗梭菌剂或雷莫拉宁(ramoplanan)、氨基糖苷类抗生素、庆大霉素、新霉素、链霉素、巴龙霉素、甲基姿苏霉素、突变霉素、西索米星、奈替米星、瑞特米星、卡那霉素、酰胺醇(amphenicol)、安莎霉素、 β -内酰胺抗生素、碳青霉烯、头孢菌素、头霉素、单酰胺菌素、氧头孢烯、林肯胺抗生素、克林霉素或林可霉素、糖肽类抗生素、万古霉素、替考拉宁、特拉万星、博来霉素、雷莫拉宁、德卡拉宁(decaplanin)、多肽类抗生素、放线菌素、放线菌素D、杆菌肽、杆菌肽、四环素、2,4-二氨基嘧啶类抗生素、棒曲霉素(clavacin)、棒曲霉素(clairformin)、棒曲霉素(claviform)、棒曲霉素(expansin)、棒曲霉素(clavatin)、苹果菌素(expansin)、棒曲霉素(gigantin)、棒曲霉素(leucopin)、棒曲霉素(patuline)或展青霉素(patulin)或者它们的等同物或它们的组合。

[0029] 在可选实施方案中,本发明提供了包含本发明的配制剂、药物或药物制剂的递送载体、制品、容器、注射器、装置或袋或装置。

[0030] 在可选实施方案中,本发明提供了递送载体、制品、容器、注射器、装置或袋或装置,其包含最初被制备或配制为液体、悬液、凝胶、明胶包衣片(gel tab)、半固体、片剂、囊剂、锭剂或胶囊或者被制备或配制为肠内配制剂,或者被再配制为液体、悬液、凝胶、明胶包衣片、半固体、片剂、囊剂、锭剂或胶囊或者被再配制为肠内配制剂用于最终递送的本发明的配制剂、药物或药物制剂。

[0031] 在可选实施方案中,本发明提供了治疗、改善和预防强迫症群组(OCD)精神病症和病况、注意缺陷障碍(ADD和ADHD)、强迫症(OCD)、抑郁症、精神分裂症和/或心境障碍或者肝性脑病、肝性脑病或抑郁障碍、双相障碍、神经性厌食症、易饿病、广泛性焦虑障碍、妥瑞症、艾斯伯格症候群或注意缺陷多动障碍的方法,所述方法包括向需要的个体施用:

[0032] (1) 本发明的配制剂、药物或药物制剂;或

[0033] (2) 包含至少一种活性剂的配制剂、药物或药物制剂,其中所述活性剂包括:

[0034] (a) 利福昔明、肠道缓释(EIR)利福昔明、利福霉素衍生物、利福平(rifampicin)(或利福平(rifampin))、利福布汀、利福喷丁、利福拉齐、二环霉素、XIFAXANTM(Salix Pharmaceuticals),或者它们的混合物或组合,

[0035] (b) 氨基糖苷类、庆大霉素、新霉素、链霉素、巴龙霉素、甲基姿苏霉素、突变霉素、西索米星、奈替米星、瑞特米星和/或卡那霉素,或者它们的混合物或组合,

[0036] (c) 氨曲南、AZACTAMTM、CAYSTONTM、氨曲南大环内酯、克拉霉素(TRUCLARTM、CRIIXANTM、CLARITTTM、CLARACTM、BIAXINTM、KLARICIDTM、KLACIDTM、KLARAMTM、KLABAXTM、CLARIPENTM、CLAREMTM、CLARIDARTM、FROMILIDTM、CLACIDTM、CLACEETM、VIKROLTM、INFEXTM、CLARIWINTM、RESCLARTM、RANBAXYTM或CLARIHEXALTM)、地红霉素(DYNABACTM)、罗红霉素(XTHROCINTM、ROXL-150TM、ROXOTM、SURLIDTM)、泰利霉素(KETEKTM)、阿奇霉素、ZITHROMAXTM、AZITHROCINTM),或者它们的混合物或组合,

[0037] (d) 铋抗生素、水杨酸亚铋、PEPTO-BISMOLTM、PINK BISMUTHTM,或者它们的混合物或组合,

[0038] (e) 万古霉素、链霉素、非达霉素、庆大霉素、卡那霉素、阿米卡星、阿贝卡星、新霉素、奈替米星、巴龙霉素、rhodostreptomycin、妥布霉素、阿泊拉霉素,或者它们的混合物或组合,

[0039] (f) (a)、(b)、(c)、(d)或(e)中的任何一种或几种的混合物或组合;或者

[0040] (c) 本发明的递送载体、制品、容器、注射器、装置或袋,或者包含一种或多种活性剂或者(b)中的组合物的递送载体、制品、容器、注射器、装置或袋;

[0041] 其中任选地所述配制剂、药物或药物制剂被配制成可咀嚼的递送载体,

[0042] 并且任选地单位剂量为儿童单位剂量,且任选地所述单位剂量为每单位剂量约10mg至1000mg,或者为每单位剂量约10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、75mg、80mg、90mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg或500mg或者更多,

[0043] 或者任选地将所述单位剂量设定为bid(一天两次)、tid(一天三次)、一天四次、一天五次或一天六次或者更多,将所述单位剂量和每日剂量调整为:对于成人每天中值剂量而言,一天约1000mg/70kg或者一天约14mg/kg(因此对于成人使用而言,一天五次,或者对于70kg的个体而言,每单位剂量为200mg);或者对于儿童剂量而言,一天约350mg/25kg或者一天约15-16mg/kg;或者等同量(因此对于儿童使用而言,一天五次,或者对于25kg的个体而言,每单位剂量为70mg),

[0044] 在可选实施方案中,本发明提供了下述各项在制备用于治疗、改善和预防强迫症群组(OCD)精神病症和病况、注意缺陷障碍(ADD和ADHD)、强迫症(OCD)、抑郁症、精神分裂症和/或心境障碍、或肝性脑病、肝性脑病或抑郁障碍、双相障碍、神经性厌食症、易饿病、广泛性焦虑障碍、妥瑞症、艾斯伯格症候群或注意缺陷多动障碍的药剂中的用途,其包括向需要的个体施用,或者

[0045] 下述各项用于治疗、改善和预防强迫症群组(OCD)精神病症和病况、注意缺陷障碍(ADD和ADHD)、强迫症(OCD)、抑郁症、精神分裂症和/或心境障碍、或肝性脑病、肝性脑病或抑郁障碍、双相障碍、神经性厌食症、易饿病、广泛性焦虑障碍、妥瑞症、艾斯伯格症候群或注意缺陷多动障碍的用途,其包括向需要的个体施用:

[0046] (1) 本发明的配制剂、药物或药物制剂;或

[0047] (2) 包含至少一种活性剂的配制剂、药物或药物制剂,其中所述活性剂包括:

[0048] (a) 利福昔明、肠道缓释(EIR)利福昔明、利福霉素衍生物、利福平(rifampicin)(或利福平(rifampin))、利福布汀、利福喷丁、利福拉齐、二环霉素、XIFAXAN™(Salix Pharmaceuticals),或者它们的混合物或组合,

[0049] (b) 氨基糖苷类、庆大霉素、新霉素、链霉素、巴龙霉素、甲基姿苏霉素、突变霉素、西索米星、奈替米星、瑞特米星和/或卡那霉素,或者它们的混合物或组合,

[0050] (c) 氨曲南、AZACTAM™、CAYSTON™、氨曲南大环内酯、克拉霉素(TRUCLAR™、CRIXAN™、CLARITT™、CLARAC™、BIAXIN™、KLARICID™、KLACID™、KLARAM™、KLABAX™、CLARIPEN™、CLAREM™、CLARIDAR™、FROMILID™、CLACID™、CLACEE™、VIKROL™、INFEX™、CLARIWIN™、RESCLAR™、RANBAXY™或CLARIHEXAL™)、地红霉素(DYNABAC™)、罗红霉素(XTHROCIN™、ROXL-150™、ROXO™、SURLID™)、泰利霉素(KETEK™)、阿奇霉素、ZITHROMAX™、AZITHROCIN™),或者它们的混合物或组合,

[0051] (d) 铋抗生素、水杨酸亚铋、PEPTO-BISMOL™、PINK BISMUTH™, 或者它们的混合物或组合,

[0052] (e) 万古霉素、链霉素、非达霉素、庆大霉素、卡那霉素、阿米卡星、阿贝卡星、新霉素、奈替米星、巴龙霉素、rhodostreptomycin、妥布霉素、阿泊拉霉素, 或者它们的混合物或组合,

[0053] (f) (a)、(b)、(c)、(d) 或 (e) 中的任何一种或几种的混合物或组合;

[0054] (3) 本发明的递送载体、制品、容器、注射器、装置或袋, 或者包含 (b) 中的至少一种活性剂的递送载体、制品、容器、注射器、装置或袋。

[0055] 在附图和下文的描述中阐明本发明的一个或多个实施方案的细节。本发明的其它特征、目标和优势从详细描述、附图以及权利要求中是显而易见的。

[0056] 将本文引用的所有出版物、专利、专利申请为了所有目的据此以引用的方式明确并入。

[0057] 现在详细参考本发明的各种示例性实施方案, 其实例在附图中阐明。提供下文的详细描述以使读者更好地理解本发明的方面和实施方案的某些细节, 并且下文的详细描述不应解释为是对本发明的范围的限制。

[0058] 详细描述

[0059] 在可选实施方案中, 本发明提供了用于治疗、改善和预防哺乳动物中的多种病症和病况的组合物, 例如配制剂和药物制剂、制品以及容器和递送载体以及装置和递送材料, 所述病症和病况包括具有遗传倾向的病症和慢性病症, 其中肠中的微生物或细菌区系是至少一种病因因素或症状产生因素, 例如其中肠中的微生物或细菌区系产生神经毒素或神经毒性剂, 其通过胃肠 (GI) 道, 例如结肠进入身体, 并到达全身空间, 例如通过神经流或者经由循环, 以到达包括脑在内的中枢神经系统 (CNS)、周围神经系统 (PNS) 以及其它神经系统; 以及使用所述组合物例如用于治疗、改善和预防哺乳动物中的各种精神病症和病况的方法。例如, 在可选实施方案中, 本发明提供了用于治疗、改善和预防强迫症群组 (OCD) 精神病症和病况、或肝性脑病 (患有急性或慢性肝功能受损的患者的神经精神病学症状)、或肝性脑病、或抑郁障碍、双相障碍、神经性厌食症、易饿病、广泛性焦虑障碍、妥瑞症、艾斯伯格症候群或注意缺陷多动障碍的组合物和方法。

[0060] 在可选实施方案中, 本发明的方法和组合物包括或者包括使用包含利福昔明 (利福霉素的半合成衍生物) 或等同的活性剂的药剂、配制剂和药物, 所述利福昔明或等同的活性剂可以抑制或根除引起各种精神病症的微生物区系重叠感染。已经发现这些组合物在大范围的病症中是有效的, 例如在强迫症群组 (OCD) 中。

[0061] 在可选实施方案中, 为了抑制或根除病原性的或引起疾病的微生物区系, 例如腔病原体, 本发明的组合物 (例如药剂、药物或配制剂) 或方法包括或者包括使用利福昔明或各种分子形式或多态形式的利福昔明, 包括例如, 肠道缓释 (EIR) 利福昔明或其它利福霉素, 如利福霉素衍生物利福平 (rifampicin) (或利福平 (rifampin))、利福布汀、利福喷汀和/或利福拉齐或者 XIFAXAN™ (Salix Pharmaceuticals)。在可选实施方案中, 本发明的组合物 (例如药剂、药物或配制剂) 或方法包括或者包括使用 α 多态形式的多态利福昔明, 其不含有并非来源于 α 形式的通过水吸收或释放的其它多态形式的利福昔明。利福昔明主要是具有极少的全身吸收的肠选择性抗生素。它针对革兰氏阳性病原体和革兰氏阴性病原体都

具有广谱活性,并且由于其缺乏吸收,因而具有很好的耐受性。

[0062] 在可选实施方案中,除利福昔明之外,可以使用一种或多种活性剂或者将其用作利福昔明的替代物,所述活性剂具有与利福昔明相同的活性,包括其下述特性:主要是肠选择性抗生素,具有针对革兰氏阳性病原体和革兰氏阴性病原体的广谱活性,并且具有极少的全身吸收。在可选实施方案中,除利福昔明之外,可以使用一种或多种活性剂或者将其用作利福昔明的替代物,所述活性剂具有与利福昔明相同的活性,并且具有较少的通过肠的全身吸收。因此,如下文所述,可以将利福昔明或其等同物用于本发明的组合物或者用于实施本发明的方法。

[0063] 在可选实施方案中,本发明的组合物(例如药物、配制剂)以及用于实施本发明的方法的组合物被配制为递送形式,特别是适用于儿童的递送形式和/或长期使用,特别是对于儿童而言,所述组合物可以包含利福昔明、利福昔明的多态形式或类似物或等同物。在可选实施方案中,本发明的组合物以及用于实施本发明的方法的组合物可以采用下述形式:胶囊、明胶包衣片、丸剂、可溶的薄片或片剂。

[0064] 在可选实施方案中,本发明的组合物(例如药物、配制剂)以及用于实施本发明的方法的组合物包肠衣,例如以MMX肠溶缓释形式,以使活性剂(例如包含利福昔明、利福昔明的多态形式或类似物或等同物或者它们的混合物)通过小肠被递送至大肠以影响它对期望的微生物的活性,所述期望的微生物为例如引起OCD或相关病况的病原体。

[0065] 在可选实施方案中,本发明的产品、递送形式或配制剂是儿童直接摄取的,例如一天多于一次,例如每天两次或三次,以维持区系中OCD产生因子的抑制。

[0066] 也考虑其它施用形式,如片剂、胶囊、液体、冻干形式、乳膏剂、软膏剂、凝胶、粉剂以及糊剂。

[0067] 另外成分或可选成分

[0068] 本发明的组合物和方法包括使用利福霉素、其分子形式或多态形式、类似物以及利福霉素的等同物,包括肠道缓释(EIR)利福昔明、利福霉素衍生物利福平(rifampicin)(或利福平(rifampin))、利福布汀、利福喷汀以及利福拉齐或XIFAXANTM等。然而,在可选实施方案中,除利福昔明之外可以使用其它不可吸收的抗生素或药剂或者用其替代利福昔明,或者将利福平或其等同物与其它抗菌剂或其它成分组合使用。

[0069] 例如,在可选实施方案中,本发明提供了包含至少一种活性剂的配制剂、药物或药物制剂,其中所述活性剂包括:

[0070] (a) 利福昔明、肠道缓释(EIR)利福昔明、利福霉素衍生物、利福平(rifampicin)(或利福平(rifampin))、利福布汀、利福喷丁、利福拉齐、二环霉素、XIFAXANTM(Salix Pharmaceuticals),或者它们的混合物或组合,

[0071] (b) 氨基糖苷类、庆大霉素、新霉素、链霉素、巴龙霉素、甲基娑苏霉素、突变霉素、西索米星、奈替米星、瑞特米星和/或卡那霉素,或者它们的混合物或组合,

[0072] (c) 氨曲南、AZACTAMTM、CAYSTONTM,或者它们的混合物或组合,

[0073] (d) 铋抗生素、水杨酸亚铋、PEPTO-BISMOLTM、PINK BISMUTHTM,或者它们的混合物或组合,

[0074] (f) (a)、(b)、(c)或(d)中的任何一种或几种的混合物或组合。

[0075] 在可选实施方案中,在致病因子例如病原微生物(如OCD病原体)对于利福昔明具

有一定的抗性的情况下,也可以将利福昔明与其它活性剂或药剂组合。例如,在可选实施方案中,与万古霉素一同使用利福昔明。

[0076] 抗生素、抗菌剂

[0077] 在可选实施方案中,除利福昔明之外可以使用其它不可吸收的药剂,或者用其替代利福昔明;所述其它不可吸收的药剂为例如万古霉素、链霉素、非达霉素、庆大霉素、卡那霉素、阿米卡星、阿贝卡星、新霉素、奈替米星、巴龙霉素、rhodostreptomycin、妥布霉素、阿泊拉霉素以及它们的混合物。在可选实施方案中,也可以使用氨苄西林、舒巴坦或氨曲南大环内酯,例如克拉霉素和阿奇霉素。在可选实施方案中,也可以使用硝基咪唑类,如甲硝唑、替硝唑。在可选实施方案中,也可以使用或者与利福昔明组合使用其它抗梭菌剂如雷莫拉宁。

[0078] 在可选实施方案中,利福昔明、利福昔明的多态形式或类似物或等同物或者万古霉素的剂量(单位剂型)可以为约10mg或者至约10gms,或者为约100mg至500mgm,或者为10mgm、20mgm、30mgm、40mgm、50mgm、75mgm、100mgm、200mgm、300mgm、400mgm、500mgm或1000mgm。可以根据使用的活性剂的组合来调整剂量,特别是当使用两种或三种或更多种组合药时。例如,在可选实施方案中,用于实施本发明的组合物或方法的组合包括:链霉素、庆大霉素、卡那霉素以及它们的混合物;氨苄西林、舒巴坦或氨曲南以及各种大环内酯类,例如克拉霉素;硝基咪唑类如甲硝唑、替硝唑;任何抗梭菌剂如雷莫拉宁;和/或非达霉素。

[0079] 在可选实施方案中,可将本发明的组合物和方法用于治疗孤独症,例如如美国专利申请20120252775中所述的,其描述了治疗与患者胃肠道中脱硫弧菌(Desulfovibrio)的过度生长相关的孤独症的方法,但是单独使用氨曲南或者与 β -内酰胺酶抑制剂一起使用氨曲南。在可选实施方案中,本发明的组合物和方法包括使用利福昔明或其类似物或等同物,加入第二药剂以增强它的活性。在可选实施方案中,本发明的组合物和方法包括使用利福昔明和万古霉素,或者利福昔明与安达霉素(Astreonam)的组合,或者利福昔明与安达霉素以及 β -内酰胺酶抑制剂的组合。在可选实施方案中,这些抑制剂为克拉维酸、他唑巴坦、舒巴坦、LK-157或等同物。

[0080] 在可选实施方案中,本发明的组合物和方法包括使用以二联疗法或三联疗法形式组合的利福昔明、其多态形式或类似物或等同物;包括例如,安达霉素、链霉素、庆大霉素、卡那霉素或大环内酯类或者它们的任何组合。在可选实施方案中,还添加甲硝唑以确保也治疗细菌存在于粘膜下层情况下的任何神经流毒素。

[0081] 在可选实施方案中,抗生素和/或其它抗菌剂包含在本发明的组合物中,例如被加回至本发明的液体配制剂或制剂,或本发明的细胞制剂中。在可选实施方案中,所述抗菌剂或抗生素为或者包含一种或多种糖肽类抗生素,其中任选地所述糖肽类抗生素为:万古霉素、替考拉宁(例如TARGOCIDTM)、特拉万星(例如VIBATIVTM)、博来霉素(例如BLENOXANETM)、雷莫拉宁或德卡拉宁;或者非达霉素、庆大霉素、甲基姿苏霉素、突变霉素、西索米星、奈替米星、瑞特米星、新霉素、链霉素、巴龙霉素、卡那霉素或安莎霉素、格尔德霉素、安丝菌素或抗原虫剂如硝唑尼特(例如DAXONTM、DEXIDEXTM、KIDONAXTM、MITAFARTM、PACOVANTONTM、PARAMIXTM)、呋喃唑酮(例如FUROXONETM、DEPENDAL-MTM)、硝基咪唑或甲硝唑(例如5-硝基咪唑、FLAGYLTM)、硝咪齐特(例如AMBATROLTM、ANTINALTM、BACIFURANETM、DIAFURYLTM)或铋(例如水杨酸亚铋),还包括各种类型的抗生素,如青霉素(例如青霉素G、普鲁卡因青霉素、苄星青

霉素或青霉素V)、大环内酯(例如红霉素、克拉霉素(STRUCLARTM、CRIKANTM、CLARITTTM、CLARACTM、BIAXINTM、KLARICIDTM、KLACIDTM、KLARAMTM、KLABAXTM、CLARIPENTM、CLAREMTM、CLARIDARTM、FROMLIDTM、CLACIDTM、CLACEETM、VIKROLTM、INFEXTM、CLARIWINTM、RESCLARTM、RANBAXYTM或CLARIHEXALTM)、地红霉素(例如DYNABACTM)、罗红霉素(例如XTHROCINTM、ROXL-150TM、ROXOTM、SURLIDTM)、泰利霉素(例如KETEKTM)或阿奇霉素如ZITHROMAXTM、AZITHROCINTM)、四环素、头孢菌素、碳青霉烯(例如亚胺培南、美罗培南如MONANTM、MERONEMTM)、单酰胺菌素、林肯胺或克林霉素(例如DALACINTM)、喹诺酮(例如氟喹诺酮)和/或磺胺、弗氏菌素(例如NEOBIOTICTM)，或者它们的等同物或它们的组合。

[0082] 在可选实施方案中，抗菌剂或抗生素为或者包含下述中的一种或多种：氨基糖苷类抗生素(例如庆大霉素、新霉素、链霉素、巴龙霉素、甲基姿苏霉素、突变霉素、西索米星、奈替米星、瑞特米星和/或卡那霉素)、酰胺醇、安莎霉素、β-内酰胺、碳青霉烯、头孢菌素、头霉素、单酰胺菌素、氧头孢烯、林肯胺类抗生素(例如克林霉素、林可霉素)、大环内酯类抗生素(例如阿奇霉素、克拉霉素、地红霉素、红霉素)、糖肽类抗生素(例如万古霉素、替考拉宁、特拉万星、博来霉素、雷莫拉宁和/或德卡拉宁)、多肽类抗生素(例如放线菌素如放线菌素D, 杆菌肽, 杆菌肽)、四环素、或者2,4-二氨基嘧啶类抗生素、棒曲霉素(clavacin)(也被称为棒曲霉素(clairformin)、棒曲霉素(claviform)、棒曲霉素(expansine)、棒曲霉素(clavatin)、苹果菌素(expansin)、棒曲霉素(gigantin)、棒曲霉素(leucopin)、棒曲霉素(patuline)或展青霉素(patulin))，或者它们的等同物或它们的组合。

[0083] 益生菌以及益生元

[0084] 在可选实施方案中，也包含于本发明的组合物(例如液体制剂实施方案)或可用于实施本发明的组合物中的添加剂包含一种或多种益生元，如菊粉、乳果糖、洋蓟提取物、菊苣根、燕麦、大麦、各种豆科植物、大蒜、羽衣甘蓝、豆类或flacks，并且有时益生元可以包含药草。

[0085] 在可选实施方案中，添加剂可以包含区系组分，如拟杆菌(Bacteroidetes)、厚壁菌(Firmicutes)、芽孢杆菌(Bacillus)(例如苏云金杆菌(Bacillus thuringiensis))或者它们的任何组合。在可选实施方案中，培养的组分回到区系中以增强或扩增特定的属或种，例如拟杆菌(Bacteroidetes)、厚壁菌(Firmicutes)、芽孢杆菌(Bacillus)或苏云金杆菌(Bacillus thuringiensis)。有时可以包含作为单一培养组分的益生菌。它们会避免多种培养组分，因为它们丧失了它们的移植特性。

[0086] 防腐剂、冷冻保护剂、冻干保护剂

[0087] 在可选实施方案中，可向本发明的任何组合物(例如液体制剂实施方案、糖果、棒棒糖、饮品等)中添加各种防腐剂、冷冻保护剂和/或冻干保护剂，包括例如各种多糖或糖类(如蔗糖、果糖、乳糖、甘露醇)、甘油、聚乙二醇(PEG)、海藻糖、甘氨酸、葡萄糖、葡聚糖和/或赤藓醇。在可选实施方案中，可以使用的其它冷冻保护剂为乙二醇、1,2-丙二醇、甲基溶纤剂(Methylcelliosolve)、二甲基甲酰胺或二甲亚砷甲醇。在可选实施方案中，这些冷冻保护剂的含量为约1%至约50%，但是通常约5%至约15%是足够的。

[0088] 因为本发明的任何组合物能够进行冷冻和/或冷冻干燥或喷雾干燥，在可选实施方案中，存在可被制造的不同类型的终产品。在可选实施方案中，本发明的产品或配制剂为液体。在可选实施方案中，鉴于添加了冷冻保护剂，本发明的产品或配制剂为冷冻的，并且

保存在例如-80度以供随后使用。

[0089] 生物膜破坏化合物

[0090] 在可选实施方案中,将生物膜破坏化合物添加至本发明的组合物或配制剂(例如液体制剂实施方案)中,或用于实施本发明的方法。在可选实施方案中,在实施本发明的方法中,在施用本发明组合物或配制剂之前或过程中(共同施用)施用生物膜破坏化合物,或者将其与本发明的组合物或配制剂共同配制(例如在多层片剂或胶囊中)或分开配制。在可选实施方案中,将破坏生物膜用于从结肠粘膜中分离包含粘着多糖(adherent polysaccharide)/DNA的层,所谓的“生物膜”。

[0091] 在可选实施方案中,也可以使用其它生物膜破坏组分或试剂,例如酶,如脱氧核糖核酸酶(DNA酶)、N-乙酰半胱氨酸、金诺芬、海藻酸裂解酶、糖苷水解酶分散蛋白B;群体感应抑制剂,例如核糖核酸III抑制肽、山柑藤提取物、感受态刺激肽、棒曲霉素和青霉酸;肽-抗菌肽来源的肽、小的裂解肽、PTP-7(小的裂解肽,参见例如Kharidia(2011)J.Microbiol.49(4):663-8,Epub 2011 Sep 2)、一氧化氮、新乳液;臭氧、裂解性噬菌体、乳铁蛋白、木糖醇水凝胶、合成的铁螯合剂、蔓越莓组分、姜黄素、银纳米粒子、乙酰基-11-酮- β -乳香脂酸(AKBA)、麦咖啡组分、益生菌、西尼霉素、S-腺苷甲硫氨酸、S-腺苷-同型半胱氨酸、栉齿藻吡喃酮、N-磺酰基高丝氨酸内酯和/或大环内酯类抗生素,或者它们的任何组合。

[0092] 在可选实施方案中,在施用例如呈FMT的本发明的组合物之前和过程中施用生物膜破坏组分或试剂,在无论任何形式或制剂的情况下,这均可进行,例如作为胶囊。

[0093] 在可选实施方案中,在用本发明的组合物处理之前和/或处理过程中和/或处理之后添加生物膜破坏试剂。在可选实施方案中,单独或组合使用生物膜破坏试剂。

[0094] 在可选实施方案中,生物膜破坏试剂包括特定的酶和降解物质,包括N-乙酰半胱氨酸、脱氧核糖核酸酶(DNA酶)。其它的包括海藻酸、裂解酶和糖苷水解酶分散蛋白、核糖核酸-III抑制肽(RIP)、山柑藤提取物、感受态刺激肽(CSP)、棒曲霉素(PAT)和青霉酸(PA)/EDTA、抗菌肽来源的肽、小的裂解肽、PTP-7、一氧化氮、氯己定、聚维酮碘(PI)、纳米乳剂、裂解性噬菌体、乳铁蛋白/木糖醇水凝胶、合成的铁螯合剂、蔓越莓组分、姜黄素、乙酰基-11-酮-乳香脂酸(AKBA)、麦咖啡(BC)组分、银纳米粒子、阿奇霉素、克拉霉素、庆大霉素、链霉素以及EDTA二钠。也可以使用结肠内臭氧吹入来破坏生物膜。

[0095] 单位剂型和配制剂以及递送载体

[0096] 在可选实施方案中,可以通过例如喷雾干燥或等同方法,例如在惰性气体中的喷雾干燥或在类似情况下的冷冻干燥来进一步处理本发明的组合物(例如液体制剂实施方案),因而最终获得粉状产品。在可选实施方案中,将组合物制造、标记或配制为液体、悬液、喷雾、凝胶、明胶包衣片、半固体、片剂或囊剂、胶囊、锭剂、可咀嚼或可吸吮的单位剂型或者任何药学上可接受的配制剂或制剂。

[0097] 例如,如例如美国专利申请公开号20100297031中所述的,可将本发明的组合物制造、标记或配制为口腔崩解片。如美国专利(USPN)第6,979,674、6,245,740号中所述的,本发明的组合物可以是多元醇/稠化油悬液。如例如美国专利申请公开号20100289164以及USPN 7,799,341中所述的,本发明的组合物可以被封装,例如被封装进玻璃基质中。如例如美国专利申请公开号20100285164中所述的,可以将本发明的组合物制造、标记或配制为赋形剂颗粒,例如包括与二氧化硅、崩解剂和多元醇、糖类或多元醇/糖类掺合物密切结合的

纤维素材料,如微晶纤维素。如例如美国专利申请公开号20100278930中所述的,可以将本发明的组合物制造、标记或配制为口腔崩解片。如例如美国专利申请公开号20100247665中所述的,可以将本发明的组合物制造、标记或配制为球形颗粒,例如包含结晶纤维素和/或粉状纤维素。如例如美国专利申请公开号20100233278中所述的,可以将本发明的组合物制造、标记或配制为可用作例如口服崩解固体制剂的快速崩解的固体制剂。如例如美国专利申请公开号20100226866中所述的,可以将本发明的组合物制造、标记或配制为用于口服应用的固体制剂,包含黄芪胶和多聚磷酸或多聚磷酸盐。

[0098] 如例如美国专利申请公开号20100222311中所述的,可以利用可溶于水的多羟基化合物、羟基羧酸和/或多羟基羧酸来制造、标记或配制本发明的组合物。如例如美国专利申请公开号20100184785中所述的,可以将本发明的组合物制造、标记或配制为锭剂或可咀嚼以及可吸吮的片剂或者其它单位剂型。

[0099] 如例如美国专利申请公开号20100178349中所述的,可将本发明的组合物制造、标记或配制为聚结物的形式。如例如美国专利申请公开号20060275223中所述的,可将本发明的组合物制造、标记或配制为凝胶或糊剂的形式。如例如USPN 7,846,475或USPN 7,763,276中所述的,可将本发明的组合物制造、标记或配制为软胶囊的形式。

[0100] 用于本发明的组合物中的多元醇可以是微粉化的多元醇,例如如例如美国专利申请公开号20100255307中所述的微粉化的多元醇,其具有20至60 μm 的粒度分布(d_{50}),以及低于或等于5s/100g或者低于5s/100g的流动性。

[0101] 逐步或延迟释放配制剂

[0102] 在可选实施方案中,本发明提供了配制以用于肠内延迟或逐步释放的组合物,所述组合物包含用延迟释放的组合物或配制剂、包衣或封装配制的至少一种活性剂(例如本发明的配制剂或药物制剂)。在可选实施方案中,设计或配制本发明的配制剂或药物制剂,用于将活性成分(例如利福昔明或者各种分子形式或多态形式的利福昔明,包括例如肠道缓释(EIR)利福昔明或其它利福霉素,如利福霉素衍生物利福平(rifampicin)(或利福平(rifampin))、利福布汀、利福喷汀和/或利福拉齐,或XIFAXANTM)递送至远端小肠和/或结肠。因此,对于该实施方案而言,重要的是允许活性成分通过危险区域,例如胃酸和胰酶以及胆汁,并且到达未受损区域,以使在远端小肠特别是结肠中具有活性。在可选实施方案中,本发明的配制剂或药物制剂为液体配制剂、本发明的包含微生物区系的配制剂和/或其冻干或冷冻干燥形式。在可选实施方案中,优选地对于封装形式而言,所有的都是粉末形式。

[0103] 在可选实施方案中,如例如在湿法制粒生产工艺中利用CA和PEG以及碳酸钠的Defang et al. (2005) Drug Develop. & Indust. Pharm. 31:677-685所述的,利用醋酸纤维素(CA)和聚乙二醇(PEG)配制本发明的组合物以用于肠内延迟或逐步释放。

[0104] 在可选实施方案中,如例如Huang et al. (2004) European J. of Pharm. & Biopharm. 58:607-614中所述的,利用羟丙基甲基纤维素(HPMC)、微晶纤维素(MCC)以及硬脂酸镁来配制本发明的组合物,以用于肠内延迟或逐步释放。

[0105] 在可选实施方案中,如例如Kuksal et al. (2006) AAPS Pharm. 7(1), article 1, E1 to E9中所述的,利用例如聚(甲基)丙烯酸酯(盐),例如甲基丙烯酸共聚物B、甲基丙烯酸甲酯和/或甲基丙烯酸酯、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)或PVP-K90以及EUDRAGIT[®] RL POTM

来配制本发明的组合物以用于肠内延迟或逐步释放。

[0106] 在可选实施方案中,如美国专利申请公开20100239667中所述的,配制本发明的组合物以用于肠内延迟或逐步释放。在可选实施方案中,组合物包含夹在两个外层之间的固体内层。所述固体内层可以包含本发明的配制剂或药物制剂以及一种或多种崩解剂和/或爆炸剂,一种或多种发泡剂或混合物。每个外层可以包含基本可溶于水的聚合物和/或结晶聚合物或者基本可溶于水的聚合物和/或结晶聚合物的混合物,例如聚乙二醇。在本发明的示范性组合物中,这些可以被调整以实现将FMT的生物组分沿肠向远端递送。

[0107] 在可选实施方案中,如美国专利申请公开20120183612中所述的,配制本发明的组合物以用于肠内延迟或逐步释放,所述专利申请公开描述了在不可膨胀的扩散基质中包含活性剂的稳定的药物配制剂。在可选实施方案中,本发明的配制剂或药物制剂以持续的、不变的以及独立的方式(如果存在几种活性剂)从基质中释放,并且相对于通过乙基纤维素以及至少一种脂肪醇远端递送细菌的基质的基本释放特性来确定基质。

[0108] 在可选实施方案中,如美国专利第6,284,274号中所述的,配制本发明的配制剂或药物制剂以用于肠内延迟或逐步释放,所述美国专利描述了双层片剂,其中在所述双层片剂的第一层包含活性剂(例如阿片类镇痛药)、聚亚烷基氧化物(polyalkylene oxide)、聚乙烯吡咯烷酮以及润滑剂,并且第二渗透推动层包含聚氧化乙烯或羧甲基纤维素。

[0109] 在可选实施方案中,如美国专利申请公开号20030092724中所述的,配制本发明的配制剂或药物制剂以用于肠内延迟或逐步释放,所述美国专利申请公开描述了缓释剂型,其中非阿片类镇痛药和阿片类镇痛药在缓释层和立即释放层中组合,缓释配制剂包含微晶纤维素、EUDRAGIT RSPOTM、CAB-O-SILTM、十二烷基硫酸钠、聚维酮以及硬脂酸镁。

[0110] 在可选实施方案中,如美国专利申请公开20080299197中所述的,配制本发明的配制剂或药物制剂以用于肠内延迟或逐步释放,所述美国专利申请公开描述了多层片剂,用于将活性剂三重组合释放至使用环境例如GI道中。在可选实施方案中,使用多层片剂,并且其可以包含两个含有药物的外层,所述外层相对于口服剂型呈堆叠排列并且处于口服剂型的相对侧上,所述口服剂型提供至少一种活性剂的三重组合释放。在一个实施方案中,所述剂型为渗透装置或抗胃溶包衣的核心或骨架片或硬胶囊。在这些可选实施方案中,外层可以包含生物膜溶解剂,并且内层包含活细菌。

[0111] 在可选实施方案中,如例如下述专利中所述的:美国专利第6,514,531号(公开了包衣三层立即/延长释放片剂)、美国专利第6,087,386号(公开了三层片剂)、美国专利第5,213,807号(公开了口服三层片剂,所述片剂具有核心和中间包衣,所述核心包含活性剂,所述中间包衣包含对于第一活性剂的通过而言基本不可透过的/不可渗透的材料)以及美国专利第6,926,907号(公开了三层片剂,所述三层片剂将薄膜包衣中包含的第一活性剂与核心分离,所述核心包含使用控制药物释放的赋形剂配制的控释的第二活性剂,所述薄膜包衣可以是肠溶衣,配置所述肠溶衣以延迟活性剂的释放直至所述剂型到达pH高于4的环境),将本发明的配制剂或药物制剂配制为多层片剂形式,例如其中第一层提供本发明的配制剂或药物制剂的立即释放,且第二层提供本发明的另一种(或相同的)配制剂或药物制剂或者另一种活性剂的控制释放。

[0112] 在可选实施方案中,如美国专利申请公开20120064133中所述的,配制本发明的配制剂或药物制剂以用于肠内延迟或逐步释放,所述美国专利申请公开描述了延迟释放基质

材料如：丙烯酸类聚合物、纤维素、蜡、脂肪酸、虫胶、玉米蛋白、氢化植物油、氢化蓖麻油、聚乙烯吡咯烷、醋酸乙烯酯共聚物、乙醇共聚物、聚氧化乙烯、丙烯酸和甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯聚合物、甲基丙烯酸氰乙酯聚合物、甲基丙烯酸氨基酯共聚物、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、甲基丙烯酸烷基酰胺共聚物、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸酐)、甲基丙烯酸甲酯聚合物、聚甲基丙烯酸酯、聚(甲基丙烯酸甲酯)共聚物、聚丙烯酰胺、甲基丙烯酸氨基酯共聚物、甲基丙烯酸缩水甘油酯共聚物、甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、交联的羧甲基纤维素钠、交联的羟丙基纤维素、天然蜡、合成蜡、脂肪醇、脂肪酸、脂肪酸酯、脂肪酸甘油酯、氢化脂肪、烃蜡、硬脂酸、十八烷醇、蜂蜡、糖蜡(glycowax)、蓖麻蜡、巴西棕榈蜡、聚乳酸、聚乙醇酸、乳酸和乙醇酸的共聚物、羧甲基淀粉、甲基丙烯酸钾/二乙烯基苯共聚物、交联的聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚乙烯醇共聚物、聚乙二醇、非交联的聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯乙酸酯、聚乙烯乙酸酯共聚物或者任何组合。在可选实施方案中，利用挤出/滚圆技术制备球形丸剂(pellets)，其中许多技术在药物领域是众所周知的。所述丸剂可以包含本发明的一种或多种配制剂或药物制剂，例如液体制剂实施方案。

[0113] 在可选实施方案中，如美国专利申请公开20110218216中所述的，配制本发明的配制剂或药物制剂以用于肠内延迟或逐步释放，所述美国专利申请公开描述了用于口服施用的缓释药物组合物，以及将亲水聚合物、疏水材料和疏水聚合物或者它们的混合物与微环境pH改性剂一起使用。所述疏水聚合物可以是乙基纤维素、醋酸纤维素、丙酸纤维素、丁酸纤维素、甲基丙烯酸-丙烯酸共聚物或者它们的混合物。所述亲水聚合物可以是聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚氧化乙烯、丙烯酸共聚物或者它们的混合物。所述疏水材料可以是氢化植物油、氢化蓖麻油、巴西棕榈蜡、小烛树蜡、蜂蜡、石蜡、硬脂酸、甘油二十二烷酸酯、鲸蜡醇、十八醇十六醇混合物或者以及它们的混合物。所述微环境pH改性剂可以是无机酸、氨基酸、有机酸或者它们的混合物。可选地，所述微环境pH改性剂可以是月桂酸、肉豆蔻酸、乙酸、苯甲酸、棕榈酸、硬脂酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、己二酸、癸二酸、反丁烯二酸、顺丁烯二酸；乙醇酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、柠檬酸二氢钠、葡糖酸、水杨酸、对甲苯磺酸、甲磺酸或苹果酸或者它们的混合物。

[0114] 在可选实施方案中，本发明的配制剂或药物制剂是可包含于片剂或栓剂的粉末。在可选实施方案中，本发明的配制剂或药物制剂可以是“用于复溶的粉末”，复溶为饮下至鼻十二指肠管的液体，或者用作患者带回家自己施用灌肠的灌肠剂，例如对于结肠炎而言。在可选实施方案中，本发明的配制剂或药物制剂被微封装，形成片剂和/或置于胶囊内，特别是肠溶包衣胶囊内。在可选实施方案中，在实施本发明的方法时，在施用本发明的组合物或配制剂之前或在过程中(共同施用)施用生物膜破坏化合物，或者将其与本发明的组合物或配制剂共同配制。例如，在可选实施方案中，将本发明的组合物或配制剂以及生物膜破坏化合物(和/或本发明的任何其它可选组分，如本文所讨论的)共同配制，例如配制为多层片剂形式或配制为多层压片剂或胶囊。在本发明的方法的可选实施方案中，单独配制生物膜破坏化合物。

[0115] 本发明的组合物的使用方法及应用

[0116] 在可选实施方案中，将本发明的配制剂或药物制剂和/或本发明的方法或本发明

的用途用于治疗、改善、预防或逆转：神经学疾病或综合征或者具有遗传倾向的或慢性神经障碍，其中肠中的微生物或细菌区系是至少一种病因因素或症状产生因素，例如其中肠中的微生物或细菌区系产生神经毒素或神经毒性剂，其通过胃肠 (GI) 道进入身体，例如结肠，并到达全身空间，例如通过神经流或经由循环到达包括脑在内的中枢神经系统 (CNS)、周围神经系统 (PNS) 以及其它神经系统病症和病况。例如，在可选实施方案中，本发明提供用于治疗、改善和预防强迫症群组 (OCD) 精神病症和病况、注意缺陷障碍 (ADD和ADHD)、强迫症 (OCD)、抑郁症、精神分裂症和/或心境障碍、或肝性脑病 (患有急性或慢性肝脏功能损伤的患者中的神经精神病学症状) 或肝性脑病、或抑郁障碍、双相障碍、神经性厌食症、易饿病、广泛性焦虑障碍、妥瑞症、艾斯伯格症候群或注意缺陷多动障碍的组合物和方法。

[0117] 包装

[0118] 如本文所述的，本发明提供了组合物，包括包含成分组合的制剂、配制剂和/或试剂盒。在可选实施方案中，可将这些组合一起混合并施用，或者可选地，它们可以是包装的成分组合中的单个构件，例如如在单独的包装、试剂盒或容器中制造；或者，其中在单独的包装或容器中制造所有的成分组合或成分组合的子集。在可选方面中，包装、试剂盒或容器包括泡罩包装 (blister package)、吸塑包装 (clamshell)、托盘包装 (tray)、收缩包装 (shrink wrap) 等。

[0119] 在一方面，试剂盒或容器包含“泡罩包装 (blister package)” (也被称为泡罩包装 (blister pack) 或气泡袋 (bubble pack))。在一方面，泡罩包装由两个分开的元件组成：塑形为产品的透明塑料腔以及它的泡罩板背衬。然后用热封方法将这两个元件连接在一起，这允许产品被悬挂或展示。示例性的“泡罩包装”的类型包括：面密封泡罩包装 (Face seal blister packages)、多槽泡罩包装 (gang run blister packages)、模拟泡罩包装 (mock blister packages)、交互泡罩包装 (interactive blister packages)、滑动泡罩包装 (slide blister packages)。

[0120] 泡罩包装、吸塑包装或托盘包装是用于货物的包装形式；因此，本发明提供了包含本发明的组合物 (例如 (本发明的多成分药物组合) 活性成分的组合) 的泡罩包装、吸塑包装或托盘包装。可以将泡罩包装、吸塑包装或托盘包装设计为不可重新盖紧的，因而消费者能够分辨包装是否已经被打开。在产品变造 (product tampering) 为一项考虑因素的情况下，它们被用于包装出售商品，如本发明的药物。在一方面，本发明的泡罩包装包括具有凸起区域 (所述“泡罩”) 以容纳片剂、丸剂等模制的PVC基底，所述片剂、丸剂等包含被箔层压物覆盖的本发明的组合。通过剥离箔背衬或通过推挤泡罩以迫使片剂破坏箔而将片剂、丸剂等从包装中取出。在一方面，泡罩包装的特殊形式为揭取式包装 (strip pack)。在一方面，在英国，泡罩包装遵守英国标准8404。

[0121] 在一个实施方案中，本发明还提供包装的方法，其中将包含本发明的成分组合的组合物容纳于卡片与透明的PVC之间。PVC可以是透明的，从而可以容易地看见和检查物品 (丸剂、片剂、明胶包衣片等)；以及在一方面，模具周围可以是真空成形的以使其可以紧贴地容纳物品并且在购买后有被打开的空间。在一方面，卡片是明亮的颜色且根据内部的物品 (丸剂、片剂、明胶包衣片等) 进行设计，并且利用放置粘合剂的预成型标签将PVC粘贴于卡片上。所述粘合剂可以足够强以使包装可以悬挂于挂钩上，但是要足够弱以使可以撕开连接并取用物品。有时对于大物品或多个封装的丸剂、片剂、明胶包衣片等，所述卡片具有

供取用的穿孔窗。在一方面,使用例如对于本发明的物品如丸剂、片剂、明胶包衣片等而言更安全的泡罩包装,并且它们可以由边缘啮合在一起的两个真空成形的PVC板组成,其中信息卡片位于内部。这些用手难以打开,因此可能需要一把剪刀或尖刀来开启。

[0122] 在一方面,泡罩包装包括至少两个或三个或更多部件(例如是本发明的多成分组合):容纳有本发明的多成分组合的热成型的“泡罩”,然后是“泡罩卡”,所述吸塑卡为在前表面具有粘合层的印刷卡。在装配过程中,利用泡罩机将泡罩部件(最常见用PVC制造)附接于泡罩卡。该机器向泡罩的凸缘区引入了热,其激活了该特定区域的卡片上的胶水,并最终保证了PVG泡罩位于印刷的泡罩卡上。热成型的PVG泡罩以及印刷的泡罩卡可以小到或大到如你所愿,但是在制备过大的泡罩卡时存在限制和成本考虑。也可以利用常规的热密封工具将常规的泡罩包装密封(例如,利用AERGO 8 DUO™, SCA Consumer Packaging, Inc., DeKalb IL)。这一利用热密封工具的可选方面可以密封常见的热成型包装类型。

[0123] 泡罩包装

[0124] 在可选实施方案中,本发明的组合物的成分的组合或者用于实施本发明的方法的成分的组合可以单独包装或者组合包装成例如“泡罩包装”或多个封包(packettes),包括有盖的泡罩包装、有盖的泡罩或泡罩卡或封套(packet)或封包或收缩包装。

[0125] 在可选实施方案中,使用层压的铝箔泡罩包装,例如用于制备设计在患者口中立即溶解的药物。该示例性方法包括:将本发明的药物组合制备成水性溶液,将所述水性溶液分配于(例如通过测量的剂量)泡罩包装的铝(例如铝箔(alufoil))层压托盘部分。然后将该托盘冷冻干燥以形成呈现泡罩袋形状的片剂。托盘和盖的铝箔层压物充分保护了任何高度吸湿和/或敏感的单剂量。在一方面,包装掺入了不危害儿童的剥开安全层压物。在一方面,所述系统通过在当片剂从水性状态变为固体状态时片剂所占据的铝箔袋压印上设计,从而给予片剂识别标志。在一方面,使用单独的“推挤(push-through)”泡罩包装/封包,例如使用硬回火铝(例如铝箔)盖材料。在一方面,使用密封的高阻隔铝(例如铝箔)层压物。在一方面,包括试剂盒或泡罩包装在内的任何本发明的制品利用箔层压物和揭取式包装、棒包装、胶囊和小袋(pouches)、用于高阻隔包装的箔、纸以及薄膜组合的可剥离的以及不可剥离的层压物。

[0126] 在可选实施方案中,任何本发明的多成分组合或制造产品(包括试剂盒或泡罩包装)都包括有助于提醒患者何时以及如何服药的记忆辅助物。这通过保护每一片剂、明胶包衣片或丸剂直至它们被服用来维护药物的效力;赋予了产品或试剂盒可携带性,使之易于在任何时候或任何地方服用。

[0127] 将参考下述实施例进一步描述本发明;然而,应当理解本发明不限于此类实施例。

实施例

[0128] 实施例1:用利福昔明示例性治疗成人中的OCD

[0129] 一名嫁给办公室职员的43岁的女性自儿童时期已经患有OCD。在生活中用各种药剂治疗之后,她的行为模式在很大程度上得到了控制,除了下面的一种行为之外:她需要每晚检查气体出口和电源插座以防她的孩子在晚上由于一些无法预知事故受伤或受到损害。这仍是不受左洛复、氯米帕明和其它药物控制的“睡眠消耗(sleep-draining)”问题。

[0130] 她开始服用利福昔明,第一周每天两次,每次500mg胶囊,在这之后每天两次,每次

1g。

[0131] 在10天内,她注意到不再需要检查气体出口和电源插座,并且能够整晚就寝安眠,这可能是多年来的第一次。这一改善在监测其行为的接下来的3个月几乎是普遍的。她仍在长期服用利福昔明。

[0132] 实施例2:用利福昔明和万古霉素示例性治疗儿童的OCD

[0133] 一名13岁的男孩是完全健康的直至似乎持续了2-3周的海外旅行和腹泻疾病。貌似不相关地,在几个月之后,他很快发展出了被诊断为OCD的日益严重的、重复的行为模式改变。这由领先的焦虑障碍研究所(Institute for Anxiety Disorders)的药剂所控制。药物包括氟西汀和依他普仑。他具有由研究所记录的记录数量的56种重复行为模式中的一些。

[0134] 他开始服用增加剂量的万古霉素,每天两次,每次250mg以及利福昔明,每天两次,每次550mg。治疗四周之后,已经有了改善,可测量的OCD模式的减少。从不能上学或者见他学校的同龄人,他已经能够邀请朋友过来,因为症状较少干扰他。

[0135] 万古霉素药剂的剂量增加至每天两次,每次500mg,并且利福昔明药剂的剂量增加至每天两次,每次2.2g。在接下来的12个月的治疗中,重复性的行为组减少为每天2组,并且他能够减少他的药物治疗。他回到了学校,在形成他的OCD症状之前,在学校他再次到达了相同的优异水平。

[0136] 22个月之后,他继续服用相同剂量的万古霉素和利福昔明。现在已经停用氟西汀。

[0137] 实施例3

[0138] 对被诊断患有自闭症谱系障碍(ASD)的34个月大的孩子进行氨曲南治疗,每天三次,每次50mg,该34个月大的孩子具有排便习惯的改变、退出“社会”和丧失词汇能力/词语能力/发声能力以及社会化和眼神交流降低。开始氨曲南治疗之后大约两周,家长注意到与其它儿童的“社会化增强”以及腹泻降低,腹泻开始与硬排便交替。眼神交流增强,但是在该阶段词语能力没有增强。加入125mg tds的万古霉素,并且与最初相比,排便功能提高到非常大体积的排出,因此推测‘便秘’得到了处理。更相关的是,在三个月内该儿童似乎重新获得了其先前的语言技能,比之前至少多使用五个单词。重复性动作比之前较少,甚至还有了眼神交流。治疗持续了三个多月,并且尽管改善有波动,但是同样持续了。

[0139] 实施例4

[0140] 诊断患有自闭症谱系障碍(ASD)的双胞胎姐妹开始以胶囊的形式口服庆大霉素,每天三次,每次80mg,该双胞胎姐妹具有3级和4级的不同水平的阅读能力、写作和理解能力,共同具有腹部绞痛以及交替的硬/软排便变化。在她们的精神障碍中,每个都具有OCD的组分,但是在三周之内,庆大霉素的使用帮助OCD变得更少地被注意到,OCD行为发作的次数显著减少。三周之后,将利福昔明以每天两次,每次500mg的剂量加至药物混合物中,并且对使用庆大霉素和利福昔明的组合的患者进行进一步观察。当在三个月再次评估该患者时,发生了进一步的改善,词汇增加。虽然粪便质量有一些降低,但是整体的精神改善十分显著。

[0141] 实施例5

[0142] 一名七岁的男性患者被其父亲带来咨询。该患者从幼童时期就已经患有ASD,但是也具有慢性便秘和腹部不适。治疗集中于便秘问题,因为这是面谈时他抱怨的主要问题。他

开始服用万古霉素,第一周每天两次,每次50mg,增加至不被吸收的每天三次,每次250mg的口服剂量。开始随着风的增强,腹部不适有一些增加,且腹鸣增加,并且感觉试图清空肠。然而在几天之内,排便功能得到了改善,从每三到四天一次至每天一次或每天两次,甚至是每天三次排便,并且疼痛逐渐消失。在第四周面谈时,便秘和疼痛显著改善,并且家长对该结果都很满意。然而,他们也注意到了儿童行为的变化。他更平静,词汇降低和不能控诉,不再用重复性的动作尖叫和说出他的痛苦。事实上,这些降低十分显著,并且该儿童能够拥抱且实际上对他的姐妹显示出不同的态度。当他的姐妹伤到手臂时,他表现出关心,这在之前没有注意到,即他会对其他人的痛苦表现出关心。四个月之后,注意到父母和男孩之间有更好的沟通。这是既用语言沟通又用非语言沟通。该患者仍在进行九个月的治疗,在不存在来自药剂的任何不当的副反应的情况下,有时在口服750mg和1g的万古霉素变化。

[0143] 已经描述了本发明的多个实施方案。然而,应当理解,在不脱离本发明的精神和范围的情况下可以做出各种改变。相应地,其它实施方案在下述权利要求的范围之内。