



(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 201705963 A

(43) 公開日：中華民國 106 (2017) 年 02 月 16 日

(21) 申請案號：105114594

(22) 申請日：中華民國 105 (2016) 年 05 月 11 日

(51) Int. Cl. :

*A61K31/713 (2006.01)**A61K47/26 (2006.01)**A61K9/14 (2006.01)**A61P11/00 (2006.01)**A61P31/12 (2006.01)*

(30) 優先權：2015/05/11

歐洲專利局

15167129.4

(71) 申請人：健生科學愛爾蘭無限公司 (愛爾蘭) JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (IE)
愛爾蘭(72) 發明人：凡 迪克 艾力斯 亨利 VAN DIJCK, ALEX HENRI (BE)；曼奇 優爾根
MENSCH, JURGEN (BE)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：43 項 圖式數：4 共 30 頁

(54) 名稱

用於預防及／或治療上呼吸道感染之聚肌胞苷酸 (POLY (I : C)) 豌豆澱粉調配物
POLYINOSINIC-POLYCYTIDYLIC ACID (POLY (I:C)) PEA STARCH FORMULATION FOR THE
PREVENTION AND/OR TREATMENT OF UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

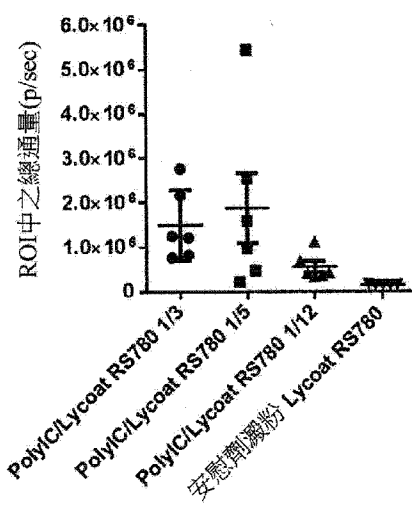
(57) 摘要

本發明係關於一種組合物，其包含聚肌胞苷酸(Poly(I:C))及豌豆澱粉之微粒，該組合物用於預防及/或治療上呼吸道病毒感染(諸如病毒性呼吸道感染或普通感冒)；以及一種包含該組合物之裝置(較佳為經鼻傳遞系統)，供有需要之患者用於預防及/或治療該等感染或普通感冒。

The present invention concerns a composition comprising micro particles of polyinosinic-polycytidylic acid (Poly (I:C)) and a pea starch for use in preventing and/or treating viral infections of the upper respiratory tract such as viral respiratory infections or the common cold and a device, preferably a nasal delivery system, comprising said composition for use by a patient in need to prevent and/or treat said infections or the common cold.

指定代表圖：

A



B

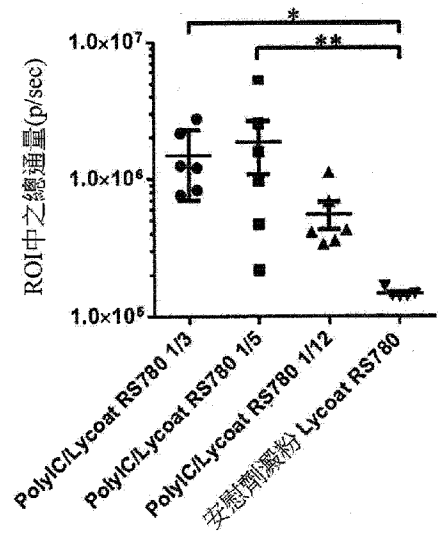


圖3

201705963

發明摘要

※ 申請案號：105114594

※ 申請日：105.5.11

※IPC 分類：A61K 31/13 (2006.01)
 A61K 47/26 (2006.01)
 A61K 9/14 (2006.01)
 A61P 1/00 (2006.01)

【發明名稱】

用於預防及/或治療上呼吸道感染之聚肌胞苷酸(POLY (I:C))豌豆澱粉調配物

POLYINOSINIC-POLYCYTIDYLIC ACID (POLY (I:C)) PEA

STARCH FORMULATION FOR THE PREVENTION AND/OR

TREATMENT OF UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

【中文】

本發明係關於一種組合物，其包含聚肌胞苷酸(Poly (I:C))及豌豆澱粉之微粒，該組合物用於預防及/或治療上呼吸道病毒感染(諸如病毒性呼吸道感染或普通感冒)；以及一種包含該組合物之裝置(較佳為經鼻傳遞系統)，供有需要之患者用於預防及/或治療該等感染或普通感冒。

【英文】

The present invention concerns a composition comprising micro particles of polyinosinic-polycytidylic acid (Poly (I:C)) and a pea starch for use in preventing and/or treating viral infections of the upper respiratory tract such as viral respiratory infections or the common cold and a device, preferably a nasal delivery system, comprising said composition for use by a patient in need to prevent and/or treat said infections or the common cold.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(3)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

(無)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

用於預防及/或治療上呼吸道感染之聚肌胞苷酸(POLY (I:C))豌豆澱粉調配物

POLYINOSINIC-POLYCYTIDYLIC ACID (POLY (I:C)) PEA

STARCH FORMULATION FOR THE PREVENTION AND/OR

TREATMENT OF UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

優先權

本申請案主張於2015年5月11日申請之歐洲專利申請案第15167129.4號之優先權，該歐洲專利申請案以全文引用的方式併入本文中。

【先前技術】

普通感冒(亦稱為鼻咽炎、急性病毒性鼻咽炎、急性鼻黏膜炎或感冒)為主要由病毒引起之上呼吸系統的病毒感染性疾病。流感或類流感疾病亦由病毒感染引起。

普通感冒為上呼吸道之病毒感染。最常涉及之病毒為鼻病毒(30%-50%)，鼻病毒為具有99種已知血清型之小核糖核酸病毒類型。其他包括冠狀病毒(10%-15%)、流感病毒(5%-15%)、人類副流感病毒、人類呼吸道合胞病毒、腺病毒、腸病毒及間質肺炎病毒。

總計，超過200種血清學不同之病毒類型會引起感冒。冠狀病毒尤其與成人感冒相關。在超過30種冠狀病毒中，有3或4種會引起人類感染，但其在實驗室中難以生長，因此不太瞭解其顯著性。由於病毒為許多不同類型且其傾向於不斷突變，所以無法獲得對普通感冒之完全免疫性。

上呼吸病毒之第一跡象常常為咽喉疼痛或刺痛。其他常見症狀為流鼻涕、鼻塞及打噴嚏。此等有時伴隨有結膜炎(粉紅色眼睛)、肌肉疼痛、疲勞、不適、頭痛、虛弱或食慾不振。咳嗽及發熱通常指示流感，而非上呼吸道病毒，具有大約80%之陽性預測值。症狀在嬰兒及幼兒中可能更嚴重，且在此等情況下，其可包括發熱及蕁麻疹。上呼吸道病毒在吸菸者中亦可更嚴重。

病毒複製在初始接觸之後2至6小時開始。症狀通常在初始感染之後2至5天開始，但偶爾在少至10小時內即存在。症狀在症狀發作之後2-3天達至峰值，而流感症狀持續且立即出現。當前沒有已知可縮短持續時間之治療；然而，症狀通常在7至10天內自發消失，其中一些症狀可能持續長達三週。在兒童中，35%-40%中咳嗽持續超過10天，且10%病例中持續超過25天。普通感冒為人類中最常見之感染性疾病，其中成人一年平均感染兩至四次感染，且6至12歲之間兒童平均每年感染若干次感染。

普通感冒在症狀頭兩天至三天期間最具感染性，然而在症狀發作前幾天其亦具感染性，且至症狀已完全消失，仍可能有點感染性。

人類鼻病毒(HRV)為小核糖核酸病毒科(*Picornaviridae*)家族中腸病毒屬(*Enterovirus genus*)一員。HRV粒子由27-30 nm無包膜衣殼構成，無包膜衣殼由4種多肽(VP1、VP2、VP3及VP4)組成。病毒衣殼含有大約7200個鹼基之單股RNA基因組。病毒編碼之蛋白質(VPg)共價連接於RNA基因組之5'端。已良好表徵感染人類鼻病毒(HRV)之臨床過程。HRV可感染上氣道及下氣道、鼻黏膜、鼻竇及中耳，且感染產生「普通感冒」之症狀(參見上文)。感染為自限性的且通常限於上呼吸道。在感染頭2-3天期間外周白血球數可能升高。

HRV感染亦可引起下氣道感染、中耳炎(尤其幼兒中)及鼻竇炎。鼻病毒感染之嚴重併發症(諸如肺炎)很少見且據報導發生在嬰兒及幼

兒中，尤其患有諸如支氣管與肺發育不良、先天性心臟病、早產及神經病狀之基礎病狀的嬰兒及幼兒及免疫抑制(骨髓移植接受者)成人。雖然小核糖核酸病毒科家族之其他成員可感染中樞神經系統(亦即脊髓灰白質炎病毒、腸病毒)，但尚未報導人類中樞神經系統感染HRV。

治療鼻病毒感染或預防普遍感冒尚無商業抗病毒劑。治療由鼻病毒引起之上呼吸道感染係基於通常使用非處方藥抗組織胺、阿司匹林(aspirin)、咳嗽抑制劑及鼻血管收縮藥管理症狀(打噴嚏、鼻塞、流鼻涕、眼發炎、喉嚨痛、咳嗽、頭痛、發熱、發冷)。使用醫學上適當之標準護理管理HRV感染之更嚴重併發症(例如肺炎)。

呼吸道上皮細胞為如鼻病毒及冠狀病毒之上呼吸道(URT)感染因子的主要目標。因為感染此等病毒在反映感染細胞之免疫系統清除的症狀發作前發生，所以直接抗病毒治療性干預不大可能證明極其有效。另外，實現及維持鼻黏膜中活性含量之直接抗病毒化合物由於其高度轉換而極其困難。另一方面，藉由利用人體自身防禦且誘導鼻上皮細胞中抗病毒狀態進行預防已展示對隨後病毒激發具有顯著保護作用，以及減弱疾病相關症狀。

雖然感冒可能僅僅持續一週或兩週，但嚴重感冒可持續長達一個月。成人平均每年感冒兩至三次，且兒童感冒六至十次，視其年齡及暴露而定。感冒病毒存在數百種不同血清型，使得無法研發出一種有效對抗所有感冒病毒之標準疫苗預防。

對症治療一般涉及使用誘導睡眠之口服抗組織胺及/或具有刺激副作用之血管收縮性解充血劑。此僅僅略微有效，且此等副作用常常與感染本身一樣令人虛弱。雖然預防為理想的解決方案，但出於上述原因，在不遠的將來，針對所有不同血清型之廣泛有效疫苗的可能性很低。因此，缺乏隔離，人常常將暴露於此等感染物，尤其在「感冒

季」期間，因此廣泛有效之無副作用的便利預防將對工作場所中公眾健康及生產力具有重大影響。

【發明內容】

本發明係關於一種組合物，其包含聚肌胞苷酸(Poly (I:C))及豌豆澱粉聚合物之微粒，用於治療及/或預防諸如病毒性呼吸道感染或普通感冒之感染；以及一種包含該組合物之裝置，較佳經鼻傳遞系統，供有需要之患者用於預防及/或治療該等感染或普通感冒。

【圖式簡單說明】

圖1由兩個圖組成，標記為圖(A)及圖(B)。各圖為描繪投與包含如下比率之聚肌胞苷酸(PolyIC)及豌豆澱粉(Lycoat RS780®)之微粒以及陰性對照(安慰劑澱粉Lycoat RS780)的小鼠之相關區域(ROI)之輻射率的圖：1:3 (PolyIC/Lycoat RS780 1/3)、1:5 (PolyIC/Lycoat RS780 1/5)或1:12 (PolyIC/Lycoat RS780 1/12)。小鼠在干擾素 β (INF- β)基因座中包含螢火蟲螢光素酶基因，因此輻射率與INF- β 表現相關。圖A及圖B描繪用線性y軸(A)或對數y軸(B)繪製之相同資料。

圖2由兩組圖組成，標記為圖(A)及圖(B)。各圖含有在投與包含聚肌胞苷酸(PolyIC)及豌豆澱粉(Lycoat RS780®)之微粒前2-3小時(圖(A))或在投與微粒之後24小時(圖(B))，投與螢光素的在干擾素 β (INF- β)基因座中包含螢火蟲螢光素酶之基因的小鼠之影像。圖(A)及圖(B)中頂行四個影像為投與包含以下比率之聚肌胞苷酸(PolyIC)及豌豆澱粉(Lycoat RS780®)之微粒的小鼠之複製品：1:3 (每個影像中左側小鼠)、1:5 (每個影像中中間小鼠)或1:12 (每個影像中右側小鼠)。中間行之四個影像描繪兩個對照小鼠，其各自分開成像(左側影像及右側-中間影像)，及各三個小鼠之兩個影像(左側-中間影像及右側影像)，順序如頂行中。底行三個影像由投與包含1:3比率之聚肌胞苷酸(PolyIC)及豌豆澱粉(Lycoat RS780®)之微粒的小鼠(左側影像及中間影

像，各描繪三個小鼠)及投與僅僅包含豌豆澱粉(Lycoat RS780®；右側影像，描繪三個小鼠)之微粒之小鼠組成。

圖3由兩個圖組成，標記為圖(A)及圖(B)。各圖為描繪投與包含如下比率之聚肌胞苷酸(PolyIC)及豌豆澱粉(Lycoat RS780®)之微粒以及陰性對照(安慰劑澱粉Lycoat RS780)的小鼠之相關區域(ROI)之輻射率的圖：1:3 (PolyIC/Lycoat RS780 1/3)、1:5 (PolyIC/Lycoat RS780 1/5)或1:12 (PolyIC/Lycoat RS780 1/12)。小鼠在干擾素 β (INF- β)基因座中包含螢火蟲螢光素酶基因，因此輻射率與INF- β 表現相關。圖A及圖B描繪用線性y軸(A)或對數y軸(B)繪製之相同資料。圖3係基於經設計以確定圖1之結果是否可再現的第二實驗。

圖4由兩個圖組成，標記為圖(A)及圖(B)。各圖為描繪投與包含如下比率之聚肌胞苷酸(PolyIC)及豌豆澱粉(Lycoat RS780®)之微粒以及陰性對照(安慰劑澱粉Lycoat RS780)的小鼠之相關區域(ROI)之輻射率的圖：1:3 (PolyIC/Lycoat RS780 1/3)、1:5 (PolyIC/Lycoat RS780 1/5)或1:12 (PolyIC/Lycoat RS780 1/12)。小鼠在干擾素 β (INF- β)基因座中包含螢火蟲螢光素酶基因，且因此輻射率與INF- β 表現相關。圖A及圖B描繪用線性y軸(A)或對數y軸(B)繪製之相同資料。圖4係基於彙集之資料，包括圖1及3中之資料點以及第三實驗。

【實施方式】

本發明之各種態樣係關於一種觸發分子(Poly (I:C))之調配物，其可以可量測及可控制之方式，例如每隔幾天、一週一次或甚至每幾週一次用於激活先天性免疫系統且預防病毒感染。以下概述之方法採用一種經證實具有功效但不實用之已存在之藥劑Poly (I:C)，及使用調配科學使其具有便利性及有效性。

Toll樣受體3 (TLR3)為人類中由TLR3基因編碼之蛋白質。TLR3為先天性免疫系統之模式識別受體之Toll樣受體家族的一員，其在先

天性免疫性之病原體識別及活化中起重要作用。TLR在果蠅與人類之間高度保守且共享結構及功能性類似性。其等可識別在感染物上表現之病原體相關分子模式(PAMP)，且介導發展有效免疫性所必需之細胞因子的產生。各種TLR展現不同表現模式。此TLR3受體亦可由氣道上皮細胞表現且受限於白細胞之樹突亞群。

TLR3識別雙股RNA (dsRNA)。雙股RNA為具有兩個可在病毒複製循環期間形成之互補股的RNA。在識別時，TLR 3誘發如NF- κ B及干擾素調節因子3 (IRF3)之轉錄因子的活化以增加發信號給其他細胞以增強其抗病毒防禦之I型干擾素的產生。

TLR3之結構形成大的馬蹄形，其與相鄰馬蹄接觸，形成兩個馬蹄之「二聚體」。許多TLR3蛋白質表面覆蓋有糖分子，使其成為醣蛋白，但在一個面(包括兩個馬蹄之間的所提出界面)上，則是沒有糖的表面。此表面亦含有富含帶正電之胺基酸的兩個不同片區，該等片區可為帶負電之雙股RNA的結合位點。

聚肌胞苷酸(Poly (I:C))為MW分佈多達例如3,600,000道爾頓(Dalton)之雙股RNA分子。Poly (I:C)為一種Toll樣受體3 (TLR3)配位體，其可模擬病毒RNA且為一種已知的先天性免疫反應刺激劑。當經鼻投與時，其會誘發鼻上皮細胞中抗病毒蛋白質樣干擾素 α 及 β 之表現。已證實其可降低鼻病毒感染之次數及嚴重程度。

Poly (I:C)通常在正常水溶液中為不穩定分子。當前，為實現有效治療或預防作用，Poly (I:C)需要在臨使用時方再溶解且每2小時投與。為改善患者順應性且降低給藥頻率，已研發一種穩定且展示增強之功效的新穎調配物。

Poly (I:C)現已在本發明中用生物黏著性聚合物豌豆澱粉調配，豌豆澱粉可延長在鼻上皮細胞上之滯留時間且向先天性免疫系統提供更有效且可控制之刺激。

本發明意外地鑑別一種獨特調配物，其可在室溫下幾乎無限地儲存且其保留其刺激先天性免疫系統之活性。

本發明之調配物含有水溶性豌豆澱粉且具有低黏度特徵之優點。

當豌豆澱粉用於包含Poly (I:C)之組合物之調配中時，此類組合物意外地展示，當小瓶、管或裝置(如噴霧器)必須填充有本發明之組合物時，與用於達成相同目的之任何其他澱粉相比，不太黏至此類小瓶、管或裝置內部之行為。更精確而言，技術優點為該Poly (I:C)之劑量可投與有需要之患者，因為相應地，更少組合物將黏至鼻噴霧裝置之內側。

另外，調配物增強Poly (I:C)之功效，且允許給藥頻率低得多，而TLR3刺激活性甚至更大。

因此，本發明係關於一種組合物，其包含1:3之Poly (I:C)比豌豆澱粉比率之聚肌胞苷酸(Poly (I:C))及豌豆澱粉聚合物的微粒。

本發明中獲得及使用之微粒為平均粒度在0.1 μm 與100 μm 之間的粒子。較佳地，載體聚合物為自植物山鰲豆屬(Lathyrus)、更具體而言自豌豆中獲得之澱粉。

組合物中所包含之Poly (I:C)-載體-聚合物微球體或另外所謂微粒藉助於諸如噴霧乾燥法之粒子形成法產生。

根據本發明之組合物中微粒之 D_v50 (=以體積計粒子之50%累積過小尺寸)在0.1 μm 至200 μm 、較佳1 μm 至50 μm 、更佳2 μm 至40 μm 、甚至更佳2 μm 至20 μm 且最佳10 μm 至20 μm 範圍內。

根據本發明之組合物中微粒之 D_v50 (=以體積計粒子之50%累積過小尺寸)為13、14或15 μm 高度較佳，以獲得最佳效能。

本發明之組合物可為包含有機溶劑之雙相懸浮液或液體組合物，其中有機溶劑係基於丙三醇或乙醇或其組合。用於達成相同目的

之其他有機溶劑為三氟醚(triflurane)或其他醚類推進劑。

本發明之組合物可用於人類及/或動物醫藥中，較佳用於預防及/或治療人類上呼吸道病毒感染，諸如稱為「普遍感冒」者。

對於動物使用，根據本發明之組合物可呈氣溶膠調配物用於例如馬廄、畜舍、雞群及其類似物中。

本發明之組合物可由罹患哮喘及/或COPD (慢性阻塞性肺病)之患者使用以潛在預防及/或治療即將來臨之普通感冒症狀或疾病且因此預防其基礎疾病/症狀之惡化。

一種預防及/或治療上呼吸道感染之較佳方式係藉由經鼻投與本發明之組合物進行。

包含聚肌胞苷酸(Poly (I:C))及豌豆澱粉聚合物之微粒的本發明組合物可用於治療及/或預防(病毒)感染或普通感冒，其中組合物藉由經鼻施加以在一天至一個月、更佳每隔幾天或甚至一週一次或每兩週一次範圍內的時間間隔投與。

其中Poly (I:C)/豌豆澱粉比率為1/3以及組合物中微粒尺寸在0.1 μm 至200 μm 、較佳1 μm 至50 μm 、更佳2 μm 至40 μm 、甚至更佳2 μm 至20 μm 且最佳10 μm 至20 μm 、高度較佳為13、14或15 μm 範圍內的上述組合物可用於治療及/或預防(病毒)感染或普通感冒，其中該組合物藉由經鼻施加以在一天至一個月、更佳每隔幾天或甚至一週一次或每兩週一次範圍內的時間間隔投與。

本發明之一部分亦為一種裝置，尤其經鼻傳遞系統，其包含根據本發明之組合物。

根據本發明，Poly (I:C)調配為乾粉用於經鼻投與。為提高穩定性，Poly (I:C)是自含有豌豆澱粉及Poly (I:C)之水性混合物經噴霧乾燥。

威信澱粉具有雙重功能：(1)在鼻中充當生物黏著劑，以及(2)充

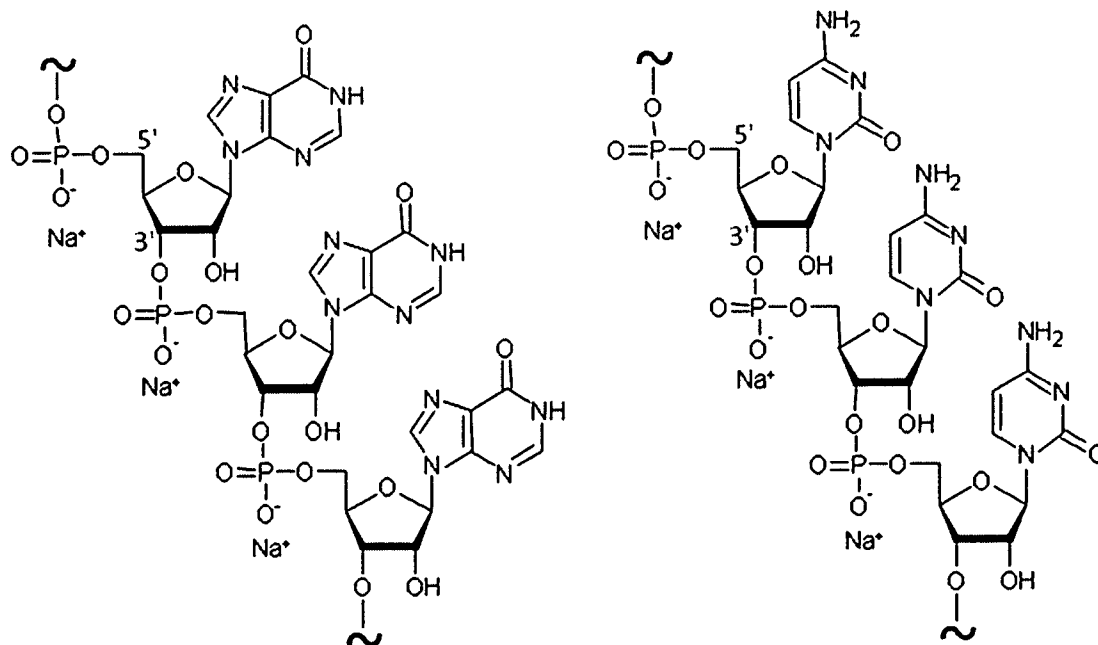
當用以穩定Poly (I:C)之保護性基質。澱粉(尤其豌豆澱粉)為經鼻施加之較佳賦形劑，因為藉由經由澱粉酶的降解作用可防止其累積。

具有高支鏈澱粉含量或具有化學改質澱粉之澱粉展現良好黏膜黏著性。確切而言，經丙基化(預膠凝化)豌豆澱粉(化學改質)用於本發明中，因為此等澱粉遇冷水膨脹且含有冷水可溶性部分，當在低剪切力下與Poly (I:C)混合時會產生均質分散液。所得澱粉分散液具有低至中等黏度，此可使得其甚至在高澱粉比率下亦可噴霧乾燥成均質粉末。

經鼻投與較佳使用單劑量鼻粉末裝置 (自Aptar Pharma Germany 供應之單位劑量裝置)實現。單位劑量裝置為一種主動性傳遞系統，意謂患者無需吸入且效能與患者無關，給藥係藉由超壓所控制之致動進行。每噴一吹之劑量由噴霧乾粉中Poly (I:C)之濃度及噴出之粉末重量決定。每噴一吹，使用新裝置，將粉末投與各鼻孔中。

如上文所提及，Poly (I:C)為一種合成性雙股RNA，其係由肌苷酸及胞苷酸鈉鹽之反向平行之聚核苷酸股構成的。該等股係藉由介於肌苷與胞嘧啶鹼基之間所形成的氫鍵以非共價方式鍵結。

Poly (I:C)之平均鏈長在300至6,000鹼基對之範圍內，對應於大約180,000至約3,600,000道爾頓。分子式為 $(C_{10}H_{10}N_4NaO_7P)_x \cdot (C_9H_{11}NaN_3O_7P)_x$ 。



聚肌苷酸

胞苷酸

Poly (I:C)可購得，但其可視情況亦使用例如以下程序內部製備。雙螺旋產物Poly (I:C)可由個別均聚物聚肌苷(I)及聚胞苷(C)製成。Poly I及Poly C藉由使二磷酸核苷肌苷及胞苷在聚核苷酸磷酸化酶(PNPase)存在下個別聚合來合成。各二磷酸核苷藉由PNPase個別聚合20-24小時以控制所得核糖核酸聚合物之長度。接著添加酶蛋白激酶以終止聚合反應。所得均聚物(亦即單股RNA分子)經水解，以控制各聚合物產物之分子量範圍在指定範圍內。水解產物經乙醇處理以使單股RNA分子(ssRNA)自溶液沈澱。沈澱與上清液分離且溶解於水中。接著過濾ssRNA溶液以移除粒子，超過濾以移除低分子量污染物，且接著凍乾。對凍乾之ssRNA產物個別測試純度、分子量及其他品質特性，以確保產物在規格內。

個別單股均聚物(Poly I及Poly C)個別溶解於0.015 M氯化鈉中，且接著組合以將形成雙股雙螺旋產物(Poly I : Poly C)之股黏接。在混合之後，過濾所得溶液。濾液進行超濾，以移除低分子量污染物。接著凍乾超濾產物。所得雙螺旋產物儲存在-20℃下。對凍乾之dsRNA產物測試純度、分子量及其他品質特性以確保產物在規格內。

在一些態樣中，本發明係關於一種組合物，其包含1/3 (w/w)比率之聚肌胞苷酸(Poly (I:C))及豌豆澱粉的微粒。可例如藉助於諸如噴霧乾燥法之粒子形成法產生Poly (I:C)-豌豆澱粉微粒。微粒之 D_v50 可在0.1 μm 至200 μm 範圍內。組合物可為包含有機溶劑，例如基於丙三醇或乙醇或其組合之液體組合物。在一些實施例中，本發明提供一種包含組合物之裝置，諸如經鼻傳遞裝置。組合物可用於醫藥中，例如治療及/或預防感染、普通感冒或類流感疾病。組合物可用於製造藉由經鼻投與預防及/或治療上呼吸道感染之藥物。

在一些態樣中，本發明係關於一種微粒，其包含聚肌胞苷酸及澱粉。

在較佳實施例中，微粒包含比率超過1:9之聚肌胞苷酸及澱粉。舉例而言，微粒可包含比率為約1:1至約1:8，諸如約1:1至約1:7、約1:1至約1:6、約1:1至約1:5、約1:1至約1:4、約1:1至約1:3、約1:2至約1:8、約1:2至約1:7、約1:2至約1:6、約1:2至約1:5、約1:2至約1:4、約1:2至約1:3、約1:3至約1:8、約1:3至約1:7、約1:3至約1:6、約1:3至約1:5或約1:3至約1:4之聚肌胞苷酸及澱粉。在較佳實施例中，微粒包含約1:1至約1:7比率之聚肌胞苷酸及澱粉。在更佳實施例中，微粒包含約1:1至約1:6比率之聚肌胞苷酸及澱粉。在甚至更佳實施例中，微粒包含約1:2至約1:5比率之聚肌胞苷酸及澱粉。在最佳實施例中，微粒包含約1:3至約1:5比率之聚肌胞苷酸及澱粉。

微粒可包含約1:1、約1:2、約1:3、約1:4、約1:5、約1:6、約1:7或約1:8比率之聚肌胞苷酸及澱粉。在較佳實施例中，微粒包含約1:1、約1:2、約1:3、約1:4、約1:5、約1:6或約1:7比率之聚肌胞苷酸及澱粉。在更佳實施例中，微粒包含約1:1、約1:2、約1:3、約1:4、約1:5或約1:6比率之聚肌胞苷酸及澱粉。在甚至更佳實施例中，微粒包含約1:2、約1:3、約1:4或約1:5比率之聚肌胞苷酸及澱粉。在最佳

實施例中，微粒包含約1:3、約1:4或約1:5比率之聚肌胞苷酸及澱粉。

澱粉可為玉米澱粉(亦即玉米澱粉)、小麥澱粉、馬鈴薯澱粉或豌豆澱粉。澱粉可為香蕉澱粉、稻穀澱粉、大麥澱粉、黑麥澱粉、粟澱粉、燕麥澱粉、山藥澱粉、甜馬鈴薯澱粉、木薯澱粉(亦即木薯澱粉)、西米澱粉、竹芋粉澱粉、蠶豆澱粉、扁豆澱粉、綠豆澱粉或鷹嘴豆澱粉。澱粉可包含來自超過一個來源之澱粉，例如澱粉可包含豌豆澱粉、馬鈴薯澱粉、小麥澱粉及/或玉米澱粉。在本發明之各實施例中以上各澱粉以及其組合可與豌豆澱粉互換，且在本發明之任何實施例中豌豆澱粉可經任何來源之澱粉(或澱粉組合)取代。在較佳實施例中，澱粉包含豌豆澱粉，或甚至由豌豆澱粉組成或基本上由豌豆澱粉組成。在一些較佳實施例中，澱粉包含玉米澱粉(例如蠟質玉米澱粉)，或甚至基本上由玉米澱粉(例如蠟質玉米澱粉)組成。

澱粉可包含至少約20%直鏈澱粉，諸如至少約25%直鏈澱粉或至少約30%直鏈澱粉。在某些實施例中，澱粉包含至少約25%直鏈澱粉。澱粉可包含約20%直鏈澱粉至約85%直鏈澱粉，諸如約20%至約40%、約30%至約50%、約40%至約60%、約50%至約70%、約60%至約80%、約20%至約30%、約25%至約35%、約30%至約40%、約35%至約45%、約40%至約50%、約45%至約55%、約50%至約60%、約55%至約65%、約60%至約70%、約65%至約75%、約70%至約80%或約75%至約85%直鏈澱粉。澱粉可包含0%至約10%直鏈澱粉，諸如0%至約5%、0%至約4%、0%至約3%、0%至約2%或0%至約1%直鏈澱粉。澱粉可包含高直鏈澱粉澱粉，諸如高直鏈澱粉玉米澱粉(例如EURYLON®)。在一些較佳實施例中，澱粉包含約15%直鏈澱粉至約50%直鏈澱粉、更佳約20%直鏈澱粉至約45%直鏈澱粉，且最佳約25%直鏈澱粉至約40%直鏈澱粉。在其他較佳實施例中，澱粉可包含小於約5%直鏈澱粉，諸如小於4%、小於約3%、小於約2%或小於約

1%直鏈澱粉。非直鏈澱粉之澱粉部分較佳為支鏈澱粉，例如包含約20%至約40%直鏈澱粉之澱粉較佳包含約60%至約80%支鏈澱粉且包含0%至約10%直鏈澱粉之澱粉較佳包含約90%至100%支鏈澱粉。

澱粉可包含約15%至約80%支鏈澱粉，諸如約20%至約40%、約30%至約50%、約40%至約60%、約50%至約70%、約60%至約80%、約15%至約25%、約20%至約30%、約25%至約35%、約30%至約40%、約35%至約45%、約40%至約50%、約45%至約55%、約50%至約60%、約55%至約65%、約60%至約70%、約65%至約75%或約70%至約80%支鏈澱粉。澱粉可包含約90%至100%支鏈澱粉，諸如約95%至100%、約96%至100%、約97%至100%或約98%至100%支鏈澱粉。在一些較佳實施例中，澱粉包含約50%至約85%支鏈澱粉，更佳約55%至約80%支鏈澱粉，且最佳約60%至約75%支鏈澱粉。在一些較佳實施例中，澱粉包含至少約90%支鏈澱粉，諸如至少約95%、約96%、約97%、約98%或至少約99%支鏈澱粉。非支鏈澱粉之澱粉部分較佳為直鏈澱粉，例如包含約60%至約70%支鏈澱粉之澱粉較佳包含約30%至約40%直鏈澱粉且包含約95%至100%支鏈澱粉之澱粉較佳包含0%至約5%直鏈澱粉。

在一些較佳實施例中，澱粉為預膠凝化澱粉。舉例而言，在某些較佳實施例中，澱粉可為預膠凝化豌豆澱粉或預膠凝化玉米澱粉(例如預膠凝化蠟質玉米澱粉)。澱粉膠凝化可增加澱粉之溶解性。

澱粉可為改質澱粉，諸如糊精、經酸處理之澱粉、經鹼處理之澱粉、漂白澱粉、氧化澱粉、經酶處理之澱粉、單澱粉磷酸酯、二澱粉磷酸酯、磷酸鹽化二澱粉磷酸酯、乙醯化二澱粉磷酸酯、澱粉乙酸酯、乙醯化二澱粉己二酸酯、羥基丙基澱粉、羥基丙基二澱粉磷酸酯、羥基丙基二澱粉丙三醇、辛烯基丁二酸澱粉鈉、辛烯基丁二酸澱粉鋁、乙醯化氧化澱粉、陽離子澱粉、羥基乙基澱粉或羧基甲基化澱

粉。改質可改變澱粉之疏水性、親水性、電荷、吸濕性、黏度及/或溶解性。舉例而言，Lycoat RS780®為一種預膠凝化羥基丙基豌豆澱粉，其中豌豆澱粉之一些羥基已經羥基丙基取代。在一些實施例中，澱粉羥基之0%至約40%經羥基丙基化，諸如1%至約20%或約2%至約10%。在一些實施例中，澱粉羥基之0%至約40%經羥基乙基化，諸如1%至約20%或約2%至約10%。在某些較佳實施例中，澱粉為羥基丙基澱粉，諸如羥基丙基豌豆澱粉。在某些較佳實施例中，澱粉為預膠凝化羥基丙基澱粉，諸如預膠凝化羥基丙基豌豆澱粉。在某些較佳實施例中，澱粉為羥基乙基澱粉，諸如羥基乙基玉米澱粉。在某些較佳實施例中，澱粉為預膠凝化羥基乙基澱粉，諸如預膠凝化羥基乙基玉米澱粉。

在一些實施例中，聚肌胞苷酸之平均鏈長為大約300鹼基對至6,000鹼基對。舉例而言，聚肌胞苷酸可包含平均鏈長為大約300個核苷酸至6,000個核苷酸之聚肌胞苷酸及平均鏈長為大約300個核苷酸至6,000個核苷酸之聚肌胞苷酸。在一些實施例中，聚肌胞苷酸之平均分子量為大約180 kDa至3,600 kDa。聚肌胞苷酸可呈鹽，諸如鈉鹽形式存在。

在一些實施例中，微粒可包含水。微粒可基本上由聚肌胞苷酸、澱粉及水組成，例如其中聚肌胞苷酸包含鈉或另一陽離子。微粒可由聚肌胞苷酸、澱粉及水組成。

微粒可具有0.1 μm 至200 μm 、較佳1 μm 至50 μm 、更佳2 μm 至40 μm 、甚至更佳2 μm 至20 μm 及最佳10 μm 至20 μm 之尺寸。微粒可具有約2 μm 至約30 μm ，諸如約4 μm 至約30 μm 、約5 μm 至約30 μm 或約6 μm 至約30 μm 之尺寸。微粒可具有約2 μm 至約27 μm ，諸如約4 μm 至約27 μm 、約5 μm 至約27 μm 或約6 μm 至約27 μm 之尺寸。微粒可具有約2 μm 至約20 μm ，諸如約4 μm 至約20 μm 、約5 μm 至約20 μm 或約6

μm 至約20 μm 之尺寸。微粒可具有約2 μm 至約10 μm ，諸如約4 μm 至約10 μm 、約5 μm 至約10 μm 或約6 μm 至約10 μm 之尺寸。

在一些態樣中，本發明係關於一種包含複數個如本文(例如上文)所述之微粒的組合物。組合物可具有約1 μm 至約200 μm ，諸如約1 μm 至約50 μm 、約2 μm 至約40 μm 、約2 μm 至約20 μm 或約10 μm 至約20 μm 之 D_{v50} 。組合物可具有約4 μm 至約20 μm 、約5 μm 至約20 μm 、約6 μm 至約20 μm 、約7 μm 至約20 μm 、約8 μm 至約20 μm 、約9 μm 至約20 μm 或約10 μm 至約20 μm 之 D_{v50} 。

包含複數個微粒之組合物可為液體或乾粉。包含複數個微粒之組合物可包含有機溶劑，諸如丙三醇、乙醇或其組合。包含複數個微粒之組合物可進一步包含磷酸鹽緩衝生理食鹽水。在較佳實施例中，包含複數個微粒之組合物在室溫下儲存至少1個月，諸如至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少7個月、至少8個月、至少9個月、至少10個月、至少11個月或至少12個月期間穩定。包含複數個微粒之組合物在室溫下儲存約1個月、約2個月、約3個月、約4個月、約5個月、約6個月、約7個月、約8個月、約9個月、約10個月、約11個月或約12個月期間可穩定。

在一些態樣中，本發明係關於一種經鼻傳遞系統，其包含含有如本文(例如上文)所述之微粒的組合物。

在一些態樣中，本發明係關於包含複數個如本文所述之微粒之組合物的用途，其用於製造供預防及/或治療上呼吸道感染之藥劑。在一些實施例中，本發明係關於包含如本文所述之微粒之組合物的用途，其用於製造供預防患有慢性阻塞性肺病(COPD)之個體之上呼吸道病毒感染的藥劑。

包含複數個如本文所述之微粒的組合物可用於治療或預防上呼吸道病毒感染，諸如鼻病毒感染或流感病毒感染。病毒感染可由小核

糖核酸病毒(例如鼻病毒)、冠狀病毒、流感病毒、人類副流感病毒、人類呼吸道合胞病毒、腺病毒、腸病毒或間質肺炎病毒引起。包含複數個如本文所述之微粒的組合物可用於預防患有慢性阻塞性肺病(COPD)之個體之上呼吸道病毒感染或其症狀。一種方法可包含例如藉由經鼻投與向個體投與組合物。個體可為人類或動物，較佳為人類。

在一些態樣中，本發明係關於一種治療或預防個體之病毒感染的方法，其包含向該個體投與包含複數個如本文所述之微粒的組合物。病毒感染可由小核糖核酸病毒(例如鼻病毒)、冠狀病毒、流感病毒、人類副流感病毒、人類呼吸道合胞病毒、腺病毒、腸病毒或間質肺炎病毒引起。在某些較佳實施例中，病毒感染為鼻病毒感染或流感病毒感染。投與組合物可包含例如經鼻投與。個體可為人類或動物，較佳為人類。

在一些態樣中，本發明係關於一種預防患有慢性阻塞性肺病(COPD)之個體之上呼吸道病毒感染的方法，其包含向該個體投與包含複數個如本文所述之微粒的組合物。投與組合物可包含例如經鼻投與。個體可為人類或動物，較佳為人類。

範例

實例1. 製備及表徵微粒之方法

Poly (I:C)與豌豆澱粉之噴霧乾燥

噴霧乾燥法在 Buchi B290 Mini噴霧乾燥器(Buchi, Flawil, Switzerland)上進行。無核酸酶之水添加至玻璃燒杯中且添加豌豆澱粉，同時使用磁性攪拌器混合，直至澱粉完全分散。使Poly (I:C)溶解於無核酸酶之水中且在磁性攪拌器上攪拌，直至Poly (I:C)完全溶解。將溶解之Poly (I:C)添加至分散之豌豆澱粉中且在室溫下攪拌隔夜。應用4.7% (w/w)之總固體濃度及Poly (I:C)/豌豆澱粉1/3 (w/w)之

比率。

藉助於蠕動泵將溶液饋入噴霧乾燥器頂部之雙流體噴嘴(直徑：0.7 mm)。噴霧乾燥器以並流氮氣流模式操作。噴霧乾燥之粒子收集在附接於旋風器之儲集器。在收集粒子之後，玻璃滾筒及旋風器冷卻至室溫。將收集之粉末轉移至琥珀色玻璃瓶中且此瓶置於鋁蒸汽自封袋中。小瓶儲存在室溫下。

掃描電子顯微法

樣品濺鍍上直徑 +/- 30-50 nm 之金粒子。使用具有 Everhart Thornley 偵測器之 FEI 掃描電子顯微鏡型 Quanta 200F 產生影像。

水含量-卡爾費雪滴定(Karl Fischer titration)

概念之水含量藉助於直接體積卡爾費雪滴定測定。使用 KF TITRATOR V30 (Mettler Toledo, US)。粉末(50-100 mg)轉移至含有 Hydranal® 無水甲醇(Sigma Aldrich)之滴定容器且攪拌300秒。滴定使用 5 ml 滴定管用濃度為 2 mg/ml 之 Hydranal® 複合物 2 (Sigma Aldrich) 進行。為終止，應用 15 $\mu\text{g}/\text{min}$ 之終止漂移。樣品一式三份地分析。

測定粒度

傾向於僅僅基於相關產物之體積分佈，評估粒度分佈資料。從而常常評估限於 D_v10 、 D_v50 及 D_v90 累積過小尺寸之比較。然而，比較 d_vx 累積過小尺寸可能不總是為直接簡單的，因為不同技術及儀器容易引起不同結果。另外，在粒度(或形狀)分佈資料以外，藉由自不同視角對資料(亦即使用其他參數)進行觀察可得到更多資訊。

為確定粒度分佈，使用雷射繞射測試法。在裝備有 Hydro2000S 濕式分散模塊(或同等系統)之 Malvern Mastersizer 2000 雷射繞射儀上進行分析。該儀器以藍光 ON 偵測模式在 20 nm 至 2 mm 之尺寸範圍下使用。本發明中按體積計量測之 D_v10 粒度分佈為 4 μm ， D_v50 為 14 μm ，而 D_v90 為 27 μm 。

實例2. 流感小鼠模型中調配物之活體內測試

所有動物研究均由道德委員會批准且根據國家及國際準則進行。使用8-12週齡雌性瑞士小鼠(Swiss mice)(Janvier)。所有鼻內處理均在異氟醚麻醉下進行。為投與一定量之液體，直接施加一小液滴在鼻孔上，且藉由閉合嘴巴，使小液滴經由鼻孔進入鼻腔中。在臨進行各實驗時新鮮製備噴霧乾燥之Poly (I:C)-豌豆澱粉粉末，且用粉末尖端裝置投與。未調配之Poly (I:C)以磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS)中1 mg/ml之濃度投與。

測試不同比率(1/3、1/5、1/12)之poly IC / Lycoat RS780 (= 豌豆澱粉)的IFN- β 誘發能力

干擾素- β (IFN- β)基因活化之螢光素酶報導子可提供對用不同poly IC調配物刺激之後IFN- β 活化之瞭解。Poly IC為一種經由模式識別受體(PRR)刺激先天性免疫系統來模擬dsRNA病毒之合成類似物。當polyIC結合於其PRR (TLR3)、RIG-1及/或MDA 5時，信號級聯開始且活化I型干擾素，其中IFN- β 為代表。異種接合IFN- β + $\Delta\beta$ -luc白化(Tyrc2J) C57BL/6小鼠由於IFN- β 基因座中之靶向突變，藉由IFN- β 啟動子驅動產生螢火蟲螢光素酶。對於光學成像，全身性投與螢光素且使用IVIS200系統(CaliperLS)監測光子發射。

在不同比率PolyIC/Lycoat RS780 (=豌豆澱粉) 1/3、1/5及1/12中測試乾粉調配物中化合物之IFN- β 誘發能力。僅僅豌豆澱粉之調配物作為陰性對照而包括。化合物鼻內投與IFN- β 報導小鼠且在投與之前及投與之後24小時進行活體內成像。

實驗方案

小鼠. 先前已描述IFN- β 報導小鼠之產生(Lienenklaus等人2009)。簡言之，由於IFN- β 基因座中靶向突變，藉由IFN- β 啟動子驅動小鼠產生螢火蟲螢光素酶。此研究中使用之小鼠為異種接合IFN-

β +/ $\Delta\beta$ -luc白化(Tyrc2J) C57BL/6小鼠。使用12週齡與14週齡之間的雄性及雌性小鼠。動物圈養在IVC擱架中其隨意取用食物及水。

投與化合物. 使用三十一隻8-12週齡之雄性及雌性異種接合IFN- β +/ $\Delta\beta$ -luc白化(Tyrc2J) C57BL/6小鼠。所有鼻內投與均在注射麻醉(氯胺酮/甲苯噻嗪)下進行。乾粉使用自製尖端裝置投與。尖端裝置用於投與2 mm粉末至左鼻孔中且投與另外2 mm粉末至鼻上。在投與粉末之後，小鼠置放在紅燈下喚醒。

小鼠成像. 對於活體內成像，小鼠靜脈內注射螢火蟲D-螢光素鉀鹽(PBS中30 mg/ml；100 μ l/20 g小鼠)。小鼠用異氟醚麻醉，且在注射螢光素之後約5分鐘使用IVIS200系統(CaliperLS)監測光子發射。在投與前4小時(背景信號)及化合物投與之後24小時進行成像。針對投與螢光素與成像之間的時間跨度，進行資料校正：校正通量=總通量+ $\Delta t[\text{min}] \times (0.0459 \times \text{總通量})$ 。

結果

實際資料之統計學分析展示組PolyIC/Lycoat RS780 (=豌豆澱粉) 1/3相對於1/12之間以及PolyIC /Lycoat RS780 1/3相對於安慰劑澱粉Lycoat RS780組之間的顯著差異(圖1)。log變換資料之統計學分析展示組PolyIC /Lycoat RS780 1/3相對於安慰劑澱粉Lycoat RS780組、1/5組相對於安慰劑組及1/12組相對於安慰劑組之間的顯著差異(圖2)。總之，調配物之活性(IFN反應)與調配物PolyIC/Lycoat RS780之比率之間存在優良相關性。當使用更高的PolyIC/Lycoat RS780澱粉之比率時，IFN反應增加。

實例3. 活體內測試之再現性

重複實例2之方法。圖2描繪在投與微粒前(圖2A)及投與微粒(圖2B)之後針對螢光素酶活性成像之小鼠。圖3描繪在投與包含1:3、1:5或1:12聚肌胞苷酸與澱粉(Lycoat RS780®)比率之微粒或陰性對照(安

慰劑澱粉Lycoat RS780)之後小鼠量測之輻射率。在輻射率之線性分析中未觀測到統計顯著性(圖3A)，但在資料上進行對數變換之後在1:3組與陰性對照之間($p=0.0002$)及1:5組與陰性對照($p=0.0006$)之間觀測到統計顯著性(圖3B)。然而，在刪除與高反應者相關之資料點後，1:5組與陰性對照之間的統計顯著性喪失($p=0.1897$)。

來自實例2及3之資料與來自第三個類似進行之實驗的資料彙集(圖4)。當使用線性分析對資料進行分析時，觀測到1:3組與陰性對照之間($p=0.0002$)、1:3組與1:12組之間($p=0.0060$)及1:5組與陰性對照之間($p=0.0020$)的統計顯著性。當在進行對數變換之後分析資料時，觀測到1:3組與陰性對照之間($p<0.0001$)、1:3組與1:12組之間($p=0.0017$)、1:5組與陰性對照之間($p<0.0001$)、1:5組與1:12組之間($p<0.0001$)及1:12組與陰性對照之間($p<0.0001$)的統計顯著性，但未觀測到1:3組與1:5組之間的統計顯著性($p=0.7064$)。

雖然本發明已參考其特定實施例加以描述，但熟習此項技術者應瞭解，在不偏離本發明之真實精神及範疇下，可進行各種改變且可替代相等物。此外，可進行許多修改以使特定情況、材料、物質組成、方法、處理步驟或步驟適合本發明之目標、精神及範疇。所有此類修改意欲在本發明之範疇內。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種微粒，其包含聚肌胞苷酸及澱粉，其中該微粒中聚肌胞苷酸與澱粉之比率為約1:1至約1:5。
2. 如請求項1之微粒，其中該微粒中聚肌胞苷酸與澱粉之比率為約1:3至約1:5。
3. 如請求項2之微粒，其中該微粒中聚肌胞苷酸與澱粉之比率為約1:3或約1:5。
4. 如前述請求項中任一項之微粒，其中該澱粉為預膠凝化澱粉。
5. 如前述請求項中任一項之微粒，其中該澱粉為豌豆澱粉。
6. 如前述請求項中任一項之微粒，其中該聚肌胞苷酸之平均鏈長為大約300鹼基對至6,000鹼基對。
7. 如前述請求項中任一項之微粒，其中該聚肌胞苷酸之平均分子量為大約180 kDa至3,600 kDa。
8. 如前述請求項中任一項之微粒，其中該聚肌胞苷酸係呈鈉鹽存在。
9. 如前述請求項中任一項之微粒，其進一步包含水。
10. 如前述請求項中任一項之微粒，其中該微粒基本上由聚肌胞苷酸、澱粉及水組成。
11. 如前述請求項中任一項之微粒，其中該微粒具有0.1 μm 與100 μm 之間的尺寸。
12. 如請求項11之微粒，其中該微粒具有4 μm 至27 μm 之尺寸。
13. 如請求項11之微粒，其中該微粒具有2 μm 至20 μm 之尺寸。
14. 一種組合物，其包含複數個如前述請求項中任一項之微粒。
15. 一種包含微粒之組合物，其中該等微粒包含聚肌胞苷酸(Poly(I:C))及澱粉。

16. 如請求項14或15之組合物，其中該組合物之該等微粒具有0.1 μm 至200 μm 之Dv50。
17. 如請求項16之組合物，其中該組合物之該等微粒具有1 μm 至50 μm 之Dv50。
18. 如請求項17之組合物，其中該組合物之該等微粒具有2 μm 至20 μm 之Dv50。
19. 如請求項14至18中任一項之組合物，其中該組合物為液體。
20. 如請求項14至19中任一項之組合物，其中該組合物包含有機溶劑。
21. 如請求項20之組合物，其中該有機溶劑為丙三醇、乙醇或其組合。
22. 如請求項14至19中任一項之組合物，其中該組合物包含磷酸鹽緩衝生理食鹽水。
23. 如請求項14至18中任一項之組合物，其中該組合物為乾粉。
24. 如請求項23之組合物，其中該等粒子在室溫下儲存一個月期間係穩定的。
25. 如請求項14至24中任一項之組合物，其用於治療或預防上呼吸道病毒感染之方法中，其中該方法包含向患者投與該組合物。
26. 如請求項25之使用之組合物，其中該病毒感染為人類鼻病毒感染或流感病毒感染。
27. 如請求項14至24中任一項之組合物，其用於預防患有慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease ; COPD)之患者之上呼吸道病毒感染的方法中，其中該方法包含向患者投與該組合物。
28. 一種用於治療或預防上呼吸道病毒感染之方法中的組合物，其中：

該組合物包含微粒；

該等微粒包含約1:1至約1:5比率之聚肌胞苷酸(Poly (I:C))及澱粉；且

該方法包含向患者投與該組合物。

29. 一種用於預防患有慢性阻塞性肺病(COPD)之個體之上呼吸道病毒感染的方法中的組合物，其中：

該組合物包含微粒；

該等微粒包含約1:1至約1:5比率之聚肌胞苷酸(Poly (I:C))及澱粉；且

該方法包含向患者投與該組合物。

30. 如請求項25至29中任一項之組合物，其中投與該組合物包含經鼻投與。

31. 一種治療或預防個體之病毒感染的方法，其包含向該個體投與如請求項14至24中任一項之組合物。

32. 如請求項31之方法，其中該病毒感染為人類鼻病毒感染或流感病毒感染。

33. 一種預防患有慢性阻塞性肺病(COPD)之個體之上呼吸道病毒感染的方法，其包含向該個體投與如請求項14至24中任一項之組合物。

34. 一種治療或預防個體之上呼吸道病毒感染之方法，其包含向該個體投與包含微粒之組合物，其中該等微粒包含約1:1至約1:5比率之聚肌胞苷酸(Poly (I:C))及澱粉。

35. 如請求項34之方法，其中該病毒感染為人類鼻病毒感染或流感病毒感染。

36. 一種預防患有慢性阻塞性肺病(COPD)之個體之上呼吸道病毒感染的方法，其包含向該個體投與包含微粒之組合物，其中該等

微粒包含約1:1至約1:5比率之聚肌胞苷酸(Poly (I:C))及澱粉。

37. 如請求項31至36中任一項之方法，其中投與該組合物包含經鼻投與。
38. 一種經鼻傳遞系統，其包含如請求項14至30中任一項之組合物。
39. 一種經鼻傳遞系統，其包含含有微粒之組合物，其中該等微粒包含約1:1至約1:5比率之聚肌胞苷酸(Poly (I:C))及澱粉。
40. 一種如請求項14至24中任一項之組合物的用途，其用於製造供預防及/或治療上呼吸道病毒感染之藥劑。
41. 一種包含微粒之組合物的用途，其用於製造供預防及/或治療上呼吸道病毒感染之藥劑，其中該等微粒包含約1:1至約1:5比率之聚肌胞苷酸(Poly (I:C))及澱粉。
42. 一種如請求項14至24中任一項之組合物的用途，其用於製造供預防患有慢性阻塞性肺病(COPD)之個體之上呼吸道病毒感染的藥劑。
43. 一種包含微粒之組合物的用途，其用於製造供預防患有慢性阻塞性肺病(COPD)之個體之上呼吸道病毒感染的藥劑，其中該等微粒包含約1:1至約1:5比率之聚肌胞苷酸(Poly (I:C))及澱粉。