

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-513959

(P2007-513959A)

(43) 公表日 平成19年5月31日(2007.5.31)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 33/30 (2006.01)	A 6 1 K 33/30	4 C 0 7 6
A 6 1 K 33/24 (2006.01)	A 6 1 K 33/24	4 C 0 8 6
A 6 1 K 33/26 (2006.01)	A 6 1 K 33/26	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/785 (2006.01)	A 6 1 K 31/785	
A 6 1 K 31/722 (2006.01)	A 6 1 K 31/722	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-543955 (P2006-543955)  
 (86) (22) 出願日 平成16年12月8日 (2004. 12. 8)  
 (85) 翻訳文提出日 平成18年7月27日 (2006. 7. 27)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/041117  
 (87) 国際公開番号 W02005/074947  
 (87) 国際公開日 平成17年8月18日 (2005. 8. 18)  
 (31) 優先権主張番号 60/528, 843  
 (32) 優先日 平成15年12月10日 (2003. 12. 10)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 11/003, 302  
 (32) 優先日 平成16年12月3日 (2004. 12. 3)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

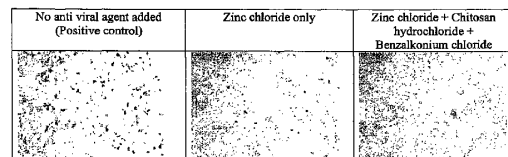
(71) 出願人 506200290  
 エスディー ファーマシューティカルズ  
 インコーポレイティッド  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サン  
 ディエゴ メサ リッジ ロード 67  
 25 スイート 100 アドヴェントリ  
 クス ファーマシューティカルズ インコ  
 ーポレイティッド内  
 (74) 代理人 100102978  
 弁理士 清水 初志  
 (74) 代理人 100128048  
 弁理士 新見 浩一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗ウイルス性薬学的組成物

(57) 【要約】

本発明は、イオン性亜鉛または鉄三価塩といったイオン性多価金属成分、キトサンまたはポリ(ジメチルアミノエチルメタクリレート)といった陽イオン性ポリマー、および、塩化ベンザルコニウムまたはベンゼトニウムといった陽イオン界面活性剤のうち1つまたは複数を含む抗ウイルス性組成物を提供する。本発明はまた、このような抗ウイルス性組成物の作製および使用のための方法も提供する。



抗ウイルス薬を添加せず (陽性対照)	塩化亜鉛のみ	塩化亜鉛+キトサン塩酸塩+塩化ベンザルコニウム

- 【特許請求の範囲】
- 【請求項1】  
イオン性多価金属成分、陽イオン性ポリマーおよび陽イオン界面活性剤からなる群より選択される成分のうち2つまたはすべてを含む、抗ウイルス性組成物。
- 【請求項2】  
イオン性多価金属成分および陽イオン界面活性剤を含む、請求項1記載の組成物。
- 【請求項3】  
イオン性多価金属成分および陽イオン性ポリマーを含む、請求項1記載の組成物。
- 【請求項4】  
陽イオン界面活性剤および陽イオン性ポリマーを含む、請求項1記載の組成物。 10
- 【請求項5】  
イオン性多価金属成分、陽イオン性ポリマーおよび陽イオン界面活性剤を含む、請求項1記載の組成物。
- 【請求項6】  
水をさらに含む、請求項1～5のいずれか一項記載の組成物。
- 【請求項7】  
保存料をさらに含む、請求項1～6のいずれか一項記載の組成物。
- 【請求項8】  
保存料がエチレンジアミン四酢酸（EDTA）またはその塩である、請求項7記載の組成物。 20
- 【請求項9】  
イオン性多価金属成分がイオン性亜鉛成分である、請求項1～8のいずれか一項記載の組成物。
- 【請求項10】  
イオン性亜鉛成分が塩化亜鉛である、請求項9記載の組成物。
- 【請求項11】  
陽イオン性ポリマーがキトサンである、請求項1～10のいずれか一項記載の組成物。
- 【請求項12】  
陽イオン界面活性剤が塩化ベンザルコニウムである、請求項1～11のいずれか一項記載の組成物。 30
- 【請求項13】  
イオン性多価金属成分の濃度（w/w）が約0.01%～約20%である、請求項1～12のいずれか一項記載の組成物。
- 【請求項14】  
陽イオン性ポリマーの濃度（w/w）が約0.001%～約20%である、請求項1～13のいずれか一項記載の組成物。
- 【請求項15】  
陽イオン界面活性剤の濃度（w/w）が約0.001%～約2%である、請求項1～14のいずれか一項記載の組成物。
- 【請求項16】  
イオン性多価金属成分が水溶性鉄三価塩である、請求項1～8および11～15のいずれか一項記載の組成物。 40
- 【請求項17】  
陽イオン性ポリマーがポリ（ジメチルアミノエチルメタクリレート）（EUDRAGIT（登録商標）E）である、請求項1～10および12～18のいずれか一項記載の組成物。
- 【請求項18】  
イオン性多価金属成分が塩化亜鉛であり、陽イオン性ポリマーがキトサンであり、陽イオン界面活性剤が塩化ベンザルコニウムまたはベンゼトニウムである、請求項5記載の組成物。
- 【請求項19】 50

亜鉛イオンが0.01%～10%の濃度範囲にあり、キトサンが0.1%～5%の濃度範囲にあり、塩化ベンザルコニウムまたはベンゼトニウムが0.01%～1%の濃度範囲にある、請求項18記載の組成物。

【請求項20】

イオン性多価金属成分が塩化亜鉛であり、陽イオン性ポリマーがポリ(ジメチルアミノエチルメタクリレート(EUDRAGIT(登録商標)E))であり、陽イオン界面活性剤が塩化ベンザルコニウムまたはベンゼトニウムである、請求項5記載の組成物。

【請求項21】

亜鉛イオンが0.01%～10%の濃度範囲にあり、ポリ(ジメチルアミノエチルメタクリレート)(EUDRAGIT(登録商標)E)が0.1%～5%の濃度範囲にあり、塩化ベンザルコニウムが0.01%～1%の濃度範囲にある、請求項20記載の組成物。

10

【請求項22】

イオン性多価金属成分が水溶性鉄三価塩であり、陽イオン性ポリマーがキトサンであり、陽イオン界面活性剤が塩化ベンザルコニウムまたはベンゼトニウムである、請求項5記載の組成物。

【請求項23】

鉄三価イオンが0.01%～10%の濃度範囲にあり、キトサンが0.1%～5%の濃度範囲にあり、塩化ベンザルコニウムまたはベンゼトニウムが0.01%～1%の濃度範囲にある、請求項22記載の組成物。

【請求項24】

イオン性多価金属成分が水溶性鉄三価塩であり、陽イオン性ポリマーがポリ(ジメチルアミノエチルメタクリレート)(EUDRAGIT(登録商標)E)であり、陽イオン界面活性剤が塩化ベンザルコニウムまたはベンゼトニウムである、請求項5記載の組成物。

20

【請求項25】

鉄三価イオンが0.01%～10%の濃度範囲にあり、ポリ(ジメチルアミノエチルメタクリレート)(EUDRAGIT(登録商標)E)が0.1%～5%の濃度範囲にあり、塩化ベンザルコニウムまたはベンゼトニウムが0.01%～1%の濃度範囲にある、請求項24記載の組成物。

【請求項26】

薬学的に許容される賦形剤をさらに含み、局所投与用に製剤されている、請求項1～25のいずれか一項記載の組成物。

30

【請求項27】

局所投与用に製剤化されている、請求項26記載の組成物。

【請求項28】

粘膜投与用に製剤化されている、請求項26記載の組成物。

【請求項29】

眼科的投与(ophthalmic administration)のための、請求項26記載の組成物。

【請求項30】

鼻内噴霧薬として製剤化されている、請求項26記載の組成物。

【請求項31】

軟膏、溶液、ペースト、ゲル、懸濁液、ローション、クリーム、エアロゾル、ドレッシング、包帯またはラッカーとして製剤化されている、請求項26記載の組成物。

40

【請求項32】

抗ウイルス性組成物が広域スペクトル(broad-spectrum)の抗ウイルス性組成物である、請求項1～31のいずれか一項記載の組成物。

【請求項33】

抗ウイルス性タンパク質を含まない、請求項1～32のいずれか一項記載の組成物。

【請求項34】

ウイルス抗原を含まない、請求項1～32のいずれか一項記載の組成物。

【請求項35】

イオン性多価金属成分、陽イオン性ポリマーおよび陽イオン界面活性剤からなる群より

50

選択される成分のうち、実質的に、2つまたはすべてからなる、抗ウイルス性組成物。

【請求項36】

ウイルス感染を改善するための方法であって、それを必要とする対象に対して、請求項1~35のいずれか一項記載の組成物を、ウイルス感染を改善するのに有効な量投与する段階を含む、方法。

【請求項37】

ウイルス感染が、インフルエンザウイルス、ライノウイルス、アデノウイルス、コロナウイルス、パラインフルエンザウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、HIVウイルスおよびヘルペスウイルスからなる群より選択されるウイルスによって引き起こされる、請求項36記載の方法。

10

【請求項38】

ウイルス感染が感冒をもたらす、請求項36記載の方法。

【請求項39】

ウイルス感染がインフルエンザをもたらす、請求項36記載の方法。

【請求項40】

ウイルス感染が性感染症をもたらす、請求項36記載の方法。

【請求項41】

ウイルス感染が口内炎（アフタ潰瘍）をもたらす、請求項36記載の方法。

【請求項42】

組成物が局所的に投与される、請求項36記載の方法。

20

【請求項43】

組成物が口腔膜に対して投与される、請求項36記載の方法。

【請求項44】

組成物が生殖器膜に対して投与される、請求項42記載の方法。

【請求項45】

ウイルス感染が上気道にある、請求項42記載の方法。

【請求項46】

ウイルス感染が生殖器領域にある、請求項36記載の方法。

【請求項47】

投与が、組成物による治療部位への噴霧、塗布、擦り込み、クレンジング（cleansing）、すすぎ洗いはまたは浸漬によって行われる、請求項36記載の方法。

30

【請求項48】

ウイルス感染を改善するための方法であって、それを必要とする対象に対して、

(a) 陽イオン性ポリマー；

(b) 陽イオン界面活性剤；または

(c) 陽イオン性ポリマーおよび陽イオン界面活性剤

を、ウイルス感染を改善するのに有効な量含む抗ウイルス性組成物を投与する段階を含む、方法。

【請求項49】

組成物がさらにイオン性多価金属成分を含む、請求項48記載の方法。

40

【請求項50】

陽イオン性ポリマーがキトサンである、請求項48または請求項49記載の方法。

【請求項51】

陽イオン界面活性剤が塩化ベンザルコニウムである、請求項48または請求項49記載の方法。

【請求項52】

イオン性多価金属成分がイオン性亜鉛成分である、請求項49~51のいずれか一項記載の方法。

【請求項53】

イオン性多価金属成分が水溶性鉄三価塩である、請求項49~51のいずれか一項記載の方

50

法。

【請求項 5 4】

組成物が、陽イオン性ポリマー、陽イオン界面活性剤またはイオン性多価金属成分以外のいかなる活性抗ウイルス成分もさらには含まない、請求項48または請求項49記載の方法。

【請求項 5 5】

ウイルス感染が、インフルエンザウイルス、ライノウイルス、アデノウイルス、コロナウイルス、パラインフルエンザウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、HIVウイルスおよびヘルペスウイルスからなる群より選択されるウイルスによって引き起こされる、請求項48または請求項49記載の方法。

10

【請求項 5 6】

ウイルス感染が感冒をもたらす、請求項48または請求項49記載の方法。

【請求項 5 7】

ウイルス感染がインフルエンザをもたらす、請求項48または請求項49記載の方法。

【請求項 5 8】

ウイルス感染が性感染症をもたらす、請求項48または請求項49記載の方法。

【請求項 5 9】

ウイルス感染が口内炎（アフタ潰瘍）をもたらす、請求項48または請求項49記載の方法。

【請求項 6 0】

組成物がイオン性亜鉛成分および塩化ベンザルコニウムを含む、請求項48または請求項49記載の方法。

20

【請求項 6 1】

請求項1～35のいずれか一項記載の組成物を含む、ウイルス感染を改善するためのキット。

【請求項 6 2】

組成物が、容器またはアプリケーター（applicator）に含まれる、請求項61記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

発明の分野

本発明は一般に抗ウイルス薬に関する。より具体的には、本発明は、安全で実質的に刺激性がなく、広域スペクトルの抗ウイルス活性を有すると一般に特徴づけられる薬学的組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

関連技術の説明

上気道（URT）および生殖器は、ウイルス感染を招くウイルスによって用いられる頻度が最も高い経路である。URTにおけるウイルス感染はインフルエンザおよび感冒を最大の特徴とし、生殖器領域におけるウイルス感染は単純ヘルペス感染、HIV感染およびその他の性感染症（肝炎およびエプスタイン-バー（Epstein-Barr）ウイルスによって引き起こされるものを含む）によって代表される。

40

【0003】

AIDSの到来までは、インフルエンザまたはインフルエンザウイルスが、抑えられない世界的流行性の致死性ヒト疾患として最も新しいものであった。米国では、インフルエンザは現在、AIDSよりも高い罹病率および死亡率をもたらしている。1990～1991年から1998～1999年までのシーズンに関しては、平均死亡数はインフルエンザA型ウイルスに伴うものが最多であり、肺炎およびインフルエンザによる死亡については、年間平均（SD）で8097（3084）件であった（Thompson et al., JAMA 289: 179-86, 2003）。

50

## 【0004】

通常、インフルエンザウイルスは、A型、B型およびC型と呼ばれる一群のRNAウイルスであり、インフルエンザA型ウイルスが最も毒性が高い。これは、インフルエンザA型ウイルスが、ヒト免疫系から逃れて広範囲にわたる感染を促進するように断続的に抗原不連続変異を行うためである。

## 【0005】

インフルエンザウイルスはまず、URTにおける上皮細胞に感染する。これは膜融合のプロセスによって宿主細胞の内部に入り込む。これは細胞の原形質膜で起こることもあれば、エンドサイトーシスの小胞系の内部で起こることもある。細胞表面にある糖タンパク質および糖脂質のシアル酸残基と結合すると、ウイルスは被覆小窩および小胞を介したエンドサイトーシスを受け、続いてエンドソームへと送られる。

10

## 【0006】

米国では現在、4種類の既承認薬剤をインフルエンザウイルスの全身的な予防および治療のために用いることができる：A型インフルエンザの予防または治療のためのアマンタジン（SYMMETREL（登録商標））、小児におけるA型インフルエンザの予防または治療のためのリマンタジン（FLUMADINE（登録商標））、A型およびB型のインフルエンザ感染の治療のためのザナミビル（RELENZA（登録商標））、ならびにインフルエンザの治療のためのオセルタミビル（TAMIFLU（登録商標））である。この4種類の抗ウイルス薬はいずれも、非インフルエンザウイルス性感染症および重篤なインフルエンザ関連合併症（例えば、細菌性もしくはウイルス性の肺炎または慢性疾患の増悪）の予防のための広域抗ウイルス薬としては有効でないことが示されている。さらに好ましくないことに、これらの抗ウイルス薬の全身投与は、CNSに関係するもの（例えば、神経過敏、不安、集中力障害および頭部膨満感など）および消化管刺激作用といった望ましくない影響を引き起こした。このため、薬学的に許容性があり、しかも安全な成分を含む、安全で刺激性がなく広域スペクトルの抗ウイルス組成物に対しては需要がある。

20

## 【0007】

感冒は、最も高い頻度で起こるヒト疾患の1つであり、かなり重大な病的状態の原因となる。感冒の原因はライノウイルス（RV）および（それよりも程度は落ちるが）アデノウイルスに起因すると考えられている。ライノウイルスは一本鎖リボ核酸（RNA）ゲノムを含む非外包性ウイルスである。RVは、エンテロウイルス属（ポリオウイルス、コクサッキーウイルスA群およびB群、エコーウイルス、番号付けされたエンテロウイルス）およびヘパトウイルス（A型肝炎ウイルス）を含むピコルナウイルス科に属する。約101種の血清型が現時点で同定されている。

30

## 【0008】

RVはエアロゾル感染または直接接触によって伝染しうる。主要な播種部位は鼻粘膜であるが、程度は落ちるものの、結膜が関係する場合もある。RVは気道上皮に付着して局所的に広がる。主なヒトRV受容体は細胞間接着分子-1（ICAM-1）であり、これは例えば、内皮細胞と白血球との結合を助長することにより、損傷に対するヒト防御系の自然な反応に関与する。RVは、ICAM-1を、接着のための受容体として用いることによって利用する。さらに、RVはその後の細胞侵入時のウイルス脱外被のためにもICAM-1を用いる。いくつかのRV血清型はヒト上皮細胞上でのICAM-1発現もアップレギュレートし、それによって感染感受性を高める。

40

## 【0009】

RVは、個体にとって、さまざまな上気道感染（URTI）および下気道感染（LRTI）（こちらの方が頻度は低い）の直接的な原因となることもあれば、間接的にそれに対する素因となることもある。

## 【0010】

現在は、鎮痛薬、鬱血除去薬、抗ヒスタミン薬および鎮咳薬を用いた対症療法が、RVに起因するウイルス感染の治療法の主流である。臨床医の中にはビタミンCの補充を提唱する者もいる；しかし、小児における高用量のビタミンCは勧められない。亜鉛トローチ剤

50

は金属味のため実用的でない。治験中の薬剤であるプレコナリル (PICOVIR(商標)) はRV複製の阻害に有効であることが判明しているが、使用はまだ承認されていない。感冒の予防または治療のために承認されている有効な薬剤はない。

【0011】

URT感染を引き起こすことが知られている一般的なウイルスを以下の表に列挙する。

インフルエンザ様の疾患を引き起こすウイルス

インフルエンザA

インフルエンザB

その他の上気道感染を引き起こすウイルス

ライノウイルス

アデノウイルス

コロナウイルス

パラインフルエンザウイルス

呼吸器合胞体ウイルス

その他のウイルス

10

【0012】

以上に考察した種類のウイルスに加えて、性器ヘルペスおよび単純ヘルペスといった性的接触によって伝染するその他の種類の致死性ウイルス疾患も、その治療に関しては大きな懸念がある。これらの疾患は、単純ヘルペスウイルス1型 (HSV-1) および単純ヘルペスウイルス2型 (HSV-2) と呼ばれるウイルスによって引き起こされる。

20

【0013】

単純ヘルペスウイルスはウイルスの標準からみると複雑である。これは概ね70,000塩基対の二本鎖DNAである。DNAはタンパク質分子でできたキャプシドの内部に封入されており、キャプシドは脂質二重層でできたエンベロープの内部に封入されている。ウイルスが特定の種類の細胞と結合してそれを感染させるのを補助するタンパク質分子が、エンベロープの外表面から外向きに突出している。このようなタンパク質分子はグリコシル化されており、すなわち糖分子が結合しており、これは感染した動物がウイルスに対して有効な免疫応答を生じるのを困難にする。

【0014】

いったん罹患すると、性器ヘルペスは難治性であり、再発性の有痛性病変を引き起こすことに加えて、重大な健康上の脅威をもたらす。これは動物細胞およびヒト細胞における悪性転換の原因となることがあるほか、女性における子宮頸癌および外陰癌のリスク増大とも関連づけられている。このウイルスはまた、出産時に新生児を感染させて新生児ヘルペスを引き起こすこともあり、これはしばしば致死性であり、新生児が生き延びたとしても失明、遅滞ならびにその他の重大かつ永続的な健康障害を引き起こすことがある。

30

【0015】

性器ヘルペスはまた、後天性免疫不全症候群 (AIDS、これはヒト免疫不全ウイルス、HIVによって引き起こされる) を含む、他の性行為感染ウイルスの伝染にも重要な役割を果たすと考えられている。實際上、ヘルペス病変は皮膚および粘膜の保護層における創傷または裂け目として作用し、侵入性ウイルスに対する脆弱な侵入部分となる。性器ヘルペスを有する者がHIVまたは他の何らかの性行為感染ウイルスを有する別の者と性交渉を持った場合、ヘルペスを有する者はヘルペスを持たない者よりもAIDSまたは別の疾患に結果として罹患する可能性が高いと考えられる。さらに、ヘルペスウイルスおよびHIVウイルスの両方に感染した人々において、ヘルペス病変内部の液体にはHIVウイルスに感染した白血球が存在する可能性が高いことから、ヘルペス病変は感染者によって放出される感染性HIVウイルス粒子の数をおそらく増加させると考えられる。このため、性器ヘルペスの伝播を予防するためのあらゆる方法が、AIDSおよびその他の性感染ウイルスの伝播を遅らせる一助になりうると考えられる。

40

【0016】

ヘルペスおよびAIDSの伝播を抑制する手段の必要性は特に深刻である。精力的な取り組

50

みにもかかわらず、奏功する有効な予防方法の開発における進展はほとんどない。

【0017】

上気道感染症、性感染症またはその他の種類のウイルス感染の予防および治療が直面しているこれらの問題に鑑みれば、当技術分野には、安全で刺激性がなく、広域スペクトルの抗ウイルス活性を有することを一般的な特徴とする薬学的組成物に対する需要が存在することが見出されうる。

【発明の開示】

【0018】

発明の概要

本発明は、抗ウイルス性組成物、ならびにこのような組成物の作製および使用のための方法を提供する。本発明の組成物は一般に安全で刺激性がなく、広域スペクトルの抗ウイルス活性を有する。

10

【0019】

1つの局面において、本発明は、イオン性多価金属成分、陽イオン性ポリマーおよび陽イオン界面活性剤からなる群より選択される成分の1つ、2つまたはすべてを含む、抗ウイルス性組成物を提供する。

【0020】

ある態様において、本発明の組成物は、イオン性多価金属成分（例えば、イオン性亜鉛成分および水溶性鉄三価塩）を含む。このような組成物がさらに、陽イオン性ポリマーまたは陽イオン界面活性剤を含んでもよい。ある態様において、組成物が、イオン性亜鉛成分、陽イオン性ポリマーおよび陽イオン界面活性剤を含んでもよい。また別の特定の態様において、組成物が、水溶性鉄三価塩、陽イオン性ポリマーおよび陽イオン界面活性剤を含んでもよい。

20

【0021】

ある態様において、本発明の組成物は、陽イオン性ポリマーまたは陽イオン界面活性剤を含む。また別の特定の態様において、組成物が、陽イオン性ポリマーおよび陽イオン界面活性剤の両方を含んでもよい。

【0022】

ある態様において、本発明の組成物は、イオン性多価金属成分、陽イオン性ポリマー、陽イオン界面活性剤および水を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。

30

【0023】

ある態様において、本発明の組成物は、イオン性多価金属成分、陽イオン性ポリマー、陽イオン界面活性剤、保存料および水を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。

【0024】

ある態様において、多価金属成分はイオン性亜鉛成分（例えば、塩化亜鉛）である。また別の特定の態様において、多価金属成分は水溶性鉄三価塩である。

【0025】

ある態様において、陽イオン性ポリマーはキトサンである。

40

【0026】

ある態様において、陽イオン界面活性剤は塩化ベンザルコニウムである。

【0027】

ある態様において、保存料はエチレンジアミン四酢酸（EDTA）またはその塩である。

【0028】

ある態様において、抗ウイルス性組成物は、亜鉛、キトサンおよびベンザルコニウムの塩酸塩を含む。

【0029】

ある態様において、本発明の抗ウイルス性組成物は、イオン性多価金属成分（例えば、イオン性亜鉛成分）、陽イオン性ポリマー（例えば、キトサン）または陽イオン界面活性

50

剤（塩化ベンザルコニウム）以外の活性抗ウイルス成分を含まない。

【0030】

ある態様においては、抗ウイルス性組成物がさらに、抗ウイルスタンパク質を含んでもよい。また別の特定の態様において、抗ウイルス性組成物は抗ウイルス性タンパク質を含まない。

【0031】

ある態様においては、抗ウイルス性組成物がさらに、ウイルス抗原を含んでもよい。また別の特定の態様において、抗ウイルス性組成物はウイルス抗原を含まない。

【0032】

ある態様において、本発明の抗ウイルス性組成物中の各成分は、薬学的組成物の局所適用物においてこれまで安全に用いられている。 10

【0033】

ある態様において、本発明の抗ウイルス性組成物はさらに、pH調整剤、pH緩衝剤、粘度調整剤、浸透圧剤、香味物質、甘味料、着色剤および接着剤といった薬学的に許容される賦形剤を含む。

【0034】

本発明のある特定の組成物において、イオン性多価金属成分の濃度(w/w)は約0.01%～約20%であってよく（例えば、約0.01%、0.02%、0.03%、0.04%または0.05%～約0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、12%、14%、15%、16%、18%または20%）、陽イオン性ポリマー成分の濃度(w/w)は約0.001%～約20%であってよく（例えば、約0.001%、0.005%、0.01%、0.02%、0.03%、0.04%または0.05%～約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、12%、14%、15%、16%、18%または20%）、陽イオン界面活性剤成分の濃度は(w/w)約0.001%～約2%であってよい（例えば、約0.001%、0.002%、0.004%、0.005%、0.006%、0.008%、0.01%～約0.02%、0.05%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、1.2%、1.4%、1.6%、1.8%または2.0%）。以上の範囲および本出願書の他の部分に開示されているその他の範囲には、その間の任意の値が含まれる。 20

【0035】

組成物は、ウイルス感染の治療または予防を目的とする局所適用のために適した溶液、ゲル、ローション、懸濁液、クリーム、軟膏またはその他の製剤として製剤化することができる。 30

【0036】

本発明の組成物は、意図した治療の部位への抗ウイルス性組成物の噴霧、擦り込み、塗布、滴下、クレンジング、すすぎ洗または浸漬によって適用しうる。

【0037】

本発明はまた、上記のような抗ウイルス性組成物を含む、ウイルス感染を改善するためのキットも提供する。ある態様において、抗ウイルス性組成物は、容器またはアプリケーション（applicator）内に含まれる。

【0038】

もう1つの局面において、本発明は、ウイルス感染を改善するための方法を提供する。 40  
このような方法は、それを必要とする対象（例えば、ヒトを含む哺乳動物）に対して、本発明の組成物を、ウイルス感染を改善するのに有効な量投与する段階を含む。

【0039】

ある態様において、ウイルス感染は、インフルエンザウイルス、ライノウイルス、アデノウイルス、コロナウイルス、パラインフルエンザウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、H1Vウイルスおよびヘルペスウイルスからなる群より選択されるウイルスによって引き起こされる。

【0040】

ある態様において、ウイルス感染は、感冒、インフルエンザ、口内炎または性感染症をもたらす。

## 【0041】

ある態様において、本発明の抗ウイルス性組成物は、皮膚、口腔膜、鼻腔膜または生殖器膜などに対して、局所的に投与される。

## 【0042】

ある態様において、ウイルス感染は上気道または生殖器領域にある。

## 【0043】

発明の詳細な説明抗ウイルス性組成物

本発明は、抗ウイルス性組成物を提供する。「抗ウイルス性」とは、感染した対象（例えば、細胞株、ヒトまたは動物）におけるウイルス粒子の数を減少させる、および/または、感染の可能性のあるウイルス粒子に曝露された対象がウイルス性疾患に罹患する可能性を低下させる能力のことを指す。言い換えれば、対象を感染させるウイルス粒子の数または対象がウイルス粒子に感染する可能性が、抗ウイルス性化合物または組成物の投与を行わない場合に比べて、抗ウイルス性化合物または組成物の投与によって統計学的に有意に低下する。ある態様において、抗ウイルス性化合物または組成物は、ウイルス粒子と対象との接触、および/またはウイルス粒子の複製もしくは放出を阻害するか、または低下させる。

10

## 【0044】

亜鉛イオンに抗ウイルス活性があることは公知であり（米国特許第4,956,385号および第6,321,750号を参照されたい）、この性質をさまざまな種類の感染症の治療に応用しようとする数多くの取り組みがなされているが、このような応用が非常に有効であるということはいまだに実証されていない。

20

## 【0045】

本発明は、ある態様において、イオン性多価金属成分（例えば、亜鉛塩）を陽イオン界面活性剤（例えば、ベンザルコニウムイオン）および陽イオン性ポリマー（例えば、キトサン）との配合物として含む組成物を提供する。このような組成物は、これまでに公知の亜鉛含有製剤（例えば、有効成分として亜鉛イオンのみを含むもの）よりも優れた抗ウイルス活性を有する。

## 【0046】

ある態様において、本発明はまた、陽イオン性ポリマー、陽イオン界面活性剤、または陽イオン性ポリマーおよび陽イオン界面活性剤の両方を含む、抗ウイルス性組成物も提供する。ある態様において、本発明はまた、陽イオン性ポリマー、陽イオン界面活性剤、または陽イオン性ポリマーおよび陽イオン界面活性剤の両方を含むが、亜鉛などの多価金属成分は含まない、抗ウイルス性組成物も提供する。

30

## 【0047】

ある態様において、抗ウイルス性組成物は、陽イオン性ポリマー、陽イオン界面活性剤またはイオン性多価金属成分以外の活性抗ウイルス成分をさらには含まない。

## 【0048】

「活性抗ウイルス成分」とは、個別に、または抗ウイルス活性を有しない1つもしくは複数の他の化合物と組み合わせて投与された場合に、抗ウイルス活性を有する化合物のことを指す。

40

## 【0049】

「抗ウイルス活性」とは、感染した対象におけるウイルス粒子の数を低下させる、および/または、感染の可能性のあるウイルス粒子に曝露された対象がウイルス性疾患に罹患する可能性を低下させる能力のことを指す。

## 【0050】

ある態様において、本発明の組成物は、抗ウイルス活性を有することがこれまでに公知ではなく、このため従来は「不活性成分」または「薬学的賦形剤」とみなされてきた成分のみを含む。

## 【0051】

50

「不活性成分」とは、抗ウイルス性組成物に含まれるが、抗ウイルス活性を有しない化合物のことを指す。

【0052】

「薬学的賦形剤」とは、抗ウイルス性組成物に含まれ、薬学的に許容されるが、通常は活性抗ウイルス成分としては用いられない化合物のことを指す。

【0053】

「薬学的に許容される」とは、正しい医学的判断の範囲内で、ヒトおよび下等動物と接触させて用いるのに適しており、過度の毒性、刺激性、アレルギー応答などを伴わない、化合物の性質のことを指す。

【0054】

ある態様において、本発明の製剤はさらに1つまたは複数の抗ウイルス性タンパク質を含む。また別の特定の態様において、本発明の製剤は抗ウイルス性タンパク質を含まない。「抗ウイルス性タンパク質」という用語は、細胞間接着分子(ICAM-1)などの、抗ウイルス活性を有するタンパク質のことを指す。

【0055】

ある態様において、本発明の製剤はさらに1つまたは複数のウイルス抗原を含む。また別の特定の態様において、本発明の製剤はウイルス抗原を含まない。「ウイルス抗原」という用語は、ウイルス感染に対して特異的な免疫応答を誘導しうる分子のことを指す。ウイルス抗原には、ウイルス粒子、またはウイルス核酸によってコードされるタンパク質中に存在する、またはそれらに由来する抗原が含まれる。ウイルス抗原の例には、インフルエンザウイルス抗原(例えば、血球凝集素抗原およびノイラミニダーゼ抗原)、HIV抗原(例えば、GP-120、G-160)およびその他のウイルスタンパク質が非制限的に含まれる。

【0056】

ある態様において、本発明の製剤はさらに、全身的な吸収または効果を意図した1つまたは複数の活性薬物(例えば、モルヒネ)を含む。また別の特定の態様において、本発明の製剤はさらに、全身的な吸収または効果を意図した1つまたは複数の活性薬物(例えば、モルヒネ)を含む。

【0057】

ある態様において、本発明の製剤は安全で実質的に刺激性がなく、しかも広域スペクトルの抗ウイルス活性を有する。本明細書で用いる場合、「安全な」とは、全身毒性が実質的にみられない組成物(または化合物)の性質のことを指す;「刺激性がない(non-irritating)」とは、適用領域にける反応を引き起こさないか、または許容される程度の低レベルな反応しか引き起こさない、組成物(または化合物)の性質のことを指す;「広域スペクトルの抗ウイルス活性」とは、複数の種類のウイルス株の感染性を抑制または低下させる組成物(または化合物)の能力のことを指す。

【0058】

イオン性多価金属成分

本抗ウイルス性組成物の「イオン性多価金属成分」とは、多価金属陽イオンを放出しうる任意の化合物または組成物のことを指す。これは多価金属塩(有機塩および無機塩の両方を含む)であってもよく、または塩でない多価金属化合物および塩でない多価金属化合物に多価金属陽イオンを放出させる可溶化剤を含む組成物であってもよい。

【0059】

「多価金属塩」とは、水溶性であって、水溶液中に溶解させた場合に、遊離多価金属陽イオンを少なくとも1つの種類のウイルス感染を治療または予防するのに有効な量(インビトロ試験において)放出する、任意の多価金属化合物のことを指す。多価金属陽イオンには、 $Mg^{++}$ 、 $Co^{++}$ 、 $Ca^{++}$ 、 $Cu^{++}$ 、 $Fe^{++}$ 、 $Fe^{+++}$ 、 $Ni^{++}$ 、 $Ni^{+++}$ 、 $Al^{+++}$ 、 $Mn^{++}$ 、 $Mn^{+++}$ 、 $Ti^{++}$ 、 $Ti^{+++}$ 、 $Mo^{++}$  および  $Mo^{+++}$  が非制限的に含まれる。

【0060】

ある態様において、イオン性多価成分は、イオン性亜鉛成分であってもよい。本抗ウイ

10

20

30

40

50

ルス性組成物の「イオン性亜鉛成分」とは、亜鉛イオンを放出しうる任意の化合物または組成物のことを指す。これは亜鉛塩であってもよく（有機塩および無機塩の両方を含む）、または塩でない亜鉛化合物および塩でない亜鉛化合物に亜鉛イオンを放出させる可溶化剤を含む組成物であってもよい。

【0061】

「亜鉛塩」とは、水溶性であって、水溶液中に溶解させた場合に遊離亜鉛イオン（ $Zn^{+}$ ）を少なくとも1つの種類のウイルス感染を治療または予防するのに有効な量（インビトロ試験において）放出する、任意の化合物のことを指す。

【0062】

有機亜鉛塩は、抗ウイルス活性を目的として本発明の組成物中に用いるのに適した候補である。これらには、酢酸亜鉛、プロピオン酸亜鉛、酪酸亜鉛、ギ酸亜鉛、グルコン酸亜鉛、グリセリン酸亜鉛（ジヒドロキシプロピオン酸塩）、グリコール酸亜鉛（ヒドロキシ酢酸塩）、乳酸亜鉛、ピルビン酸亜鉛および没食子酸亜鉛が非制限的に含まれる。所望された場合に用いる、もう1つのクラスの有機亜鉛塩には、マレイン酸、マロン酸およびコハク酸といったジカルボン酸（これは2つのカルボキシ基を単一の分子上に有する）から生じうる塩が含まれる。対応する亜鉛塩は、マレイン酸亜鉛、マロン酸亜鉛およびコハク酸亜鉛である。溶液中に比較的溶けにくい、および/またはpK値が相対的に高い、その他の有機塩候補には、サリチル酸亜鉛、クエン酸亜鉛、オレイン酸亜鉛、安息香酸亜鉛、ラウリン酸亜鉛、ステアリン酸亜鉛、吉草酸亜鉛および酒石酸亜鉛が含まれる。

10

【0063】

無機塩を本発明に用いることもできる。このような無機塩には、塩化亜鉛、硫酸亜鉛およびその他の類似の塩が非制限的に含まれる。

20

【0064】

遊離亜鉛イオンを放出する組成物を、本抗ウイルス性組成物に用いることもできる。例えば、塩でない亜鉛化合物（酸化亜鉛）を、本明細書に開示した本発明の抗ウイルス性組成物に対して、亜鉛と化合物中の共有結合分子との間の化学結合を弱めるか別の様式で変化させる可溶化剤とともに添加し、それによって可溶化剤の存在下で亜鉛化合物からかなりの量の遊離亜鉛イオンの放出を生じさせる場合には、その正味の結果は、亜鉛塩を単一の初期成分として与えることと機能的に等価である。したがって、このような試薬の混合物（すなわち、塩でない亜鉛化合物+可溶化剤）を、本明細書に開示した本発明の製剤組成物に対して添加する場合、このような組み合わせは抗ウイルス性組成物に対するイオン性亜鉛成分の添加とみなされる。

30

【0065】

陽イオン性ポリマー

「陽イオン性ポリマー」とは、反復単位（ホモポリマー、コポリマーおよびヘテロポリマーを含む）でできた、正に荷電した薬理的に許容される任意の分子のことを指す。本発明の陽イオン性ポリマーは直鎖状、分枝鎖状または架橋性のいずれでもよい。

【0066】

本明細書に開示する抗ウイルス性組成物のために用いられる陽イオン性ポリマーには、以下のものが非制限的に含まれる：（1）ポリアミノ酸の群、例えば、ポリ-（D、LまたはDL）-リジン塩、ポリ-（D、LまたはDL）-アルギニン塩および他のすべての形態のポリ陽イオン性アミノ酸塩など；（2）ポリアミンの群、例えば、ポリメチルアミン、ポリエチルアミン、ポリ-n-プロピルアミン、ポリ-イソ-プロピルアミン、ポリエタノールアミン、ポリメチルエタノールアミン、ポリエチルエタノールアミン、エチルジエタノールアミン、ジメチルエタノールアミン、ポリモルフィン、ポリ-N-メチルモルホリン、ポリ-N-エチルモルホリンおよびそれらの混合物など；（3）反復性のモノマー単位上に陽イオン基を有するポリ（アクリル（メタクリル）酸）を基にしたコポリマーの群（すなわち、第一級、第二級、第三級、第四級アミン）、例えば、ポリ（ジメチルアミノエチルメタクリレート）（Degussa社によりEUDRAGIT（登録商標）Eとして市販）、ポリ（アクリル酸-b-メチルメタクリレート）、ポリ（メチルメタクリレート-b-ナトリウムアクリレート）、ポ

40

50

リ（メタクリル酸-b-ネオペンチルメタクリレート）、ポリ（t-ブチルメタクリレート-b-エチレンオキシド）、ポリ（メチルメタクリレート-b-メタクリル酸ナトリウム）、ポリ（メチルメタクリレート-b-N-メチル-4-ビニルピリジニウムヨージド）およびポリ（メチルメタクリレート-b-N,N-ジメチルアクリルアミドなど；（4）陽イオン交換樹脂の群、たとえば強酸陽イオン性スチレン-DVDゲルマトリックス（Dowex G-26（H）として市販、Dow Chemical社）および弱酸陽イオン性ポリアクリル酸マクロポーラス（macroporous）マトリックス（Dowex Mac-3として市販、Dow Chemical社）など；（5）タンパク質またはペプチドの群、例えばプロタミンなど；ならびに（6）多糖類、例えばキトサンなど。

#### 【0067】

キトサンは陽イオン性多糖の1つであり、甲殻類（例えば、カニおよびエビ）の殻に由来するキチンの部分的脱アセチル処理によって慣例的に得られる（Muzzarelli, Chitin. Muzzarelli, ed. Natural chelating polyers: Alginic acid, chitin, and chotosanを参照、New York: Pergamon Press; p83-252, 1973）。キトサンは健康管理および消費者向けの分野で広く用いられている。米国では、これは栄養補助食品および痩身支援用の経口大衆薬として市販されている。世界的には、これは廃水の浄化（Sandford et al., Yalpani, ed. Industrial polysaccharides: Genetics engineering, structure/properties relations and applicationsを参照、Amsterdam: Elsevier Science; p363-76, 1987）、有害廃棄物の無毒化、飲料の浄化、殺カビ剤の製造、コンタクレンズコーティングの作製、および創傷治癒用スカフォールド（scaffolding）材料の製造のために利用されている。

#### 【0068】

正味で正の電荷があり、分子量が大きく、ゲル化および皮膜形成の特性を有することから、キトサンはまた、薬学的賦形剤としても検討されている。最近、キトサンはその生体接着性の点から、経粘膜吸収を高めるため（ChiSys（商標）、West Pharmaceutical Services, Inc.）、特にペプチドおよびタンパク質を含む極性薬物の鼻送達のために用いられている。キトサンの正電荷と粘液中に存在するムチンの負に荷電したシアル酸残基との相互作用のため、キトサンは強力な生体接着剤となる。本発明者は、キトサンを単独で抗ウイルス薬として用いることに関する過去の報告を把握していない。

#### 【0069】

キトサンは、リゾチーム、キチナーゼおよびグリコサミナーゼを含む多数の酵素によってインビボで分解されて、グルコサミンおよびグルコサミンオリゴマー化合物となる。このような化合物はすでにヒト体内に存在しており、このため無害かつ非毒性である。

#### 【0070】

#### 陽イオン界面活性剤

「陽イオン界面活性剤」とは、液体の表面張力を低下させることができる、正に荷電した化合物のことを指す。

#### 【0071】

本発明の抗ウイルス性組成物に対して有用な陽イオン界面活性剤の候補には、アルキルアミン塩および第四級アンモニウム塩の形態にあるものが非制限的に含まれる。このような界面活性剤の例には、ココナッツアルキルアミンアセテート、ステアリルアミンアセテート、塩化ラウリルトリメチルアンモニウム、塩化ステアリルトリメチルアンモニウム、塩化セチルトリメチルアンモニウム、塩化ジステアリルジメチルアンモニウム、セトリミドおよび塩化アルキルベンジルジメチルアンモニウム（ベンザルコニウムまたはベンゼトニウム系の保存料、消毒薬および抗真菌薬）。

#### 【0072】

アルキルアミン塩および第四級アンモニウム塩に加えて、陽イオン性脂質を、本明細書に開示する製剤組成物に用いることもできる。本発明の組成物と組み合わせることができる適した陽イオン性脂質種には、以下のものが非制限的に含まれる：1,2ビス（オレオイルオキシ）-3-（トリメチルアンモニオ）プロパン（DOTAP）；N-[1,-（2,3-ジオレオイルオキシ）プロピル]-N,N,N-トリメチルアンモニウムクロリド（DOTMA）またはその他の

10

20

30

40

50

N-(N,N-1-ジアルコキシ)アルキル-N,N,N-三置換アンモニウム系界面活性剤；1,2ジオレオイル-3-(4'-トリメチルアンモニオ)ブタノイル-sn-グリセロール(DOBT)またはコレステロール(4'-トリメチルアンモニオ)ブタノエート(ChOTB)、ここではトリメチルアンモニウム基がブタノイルスペーサーアームを介して二重鎖(DOTBの場合)またはコレステロール基(ChOTBの場合)と結合している；DORI(DL-1,2ジオレオイル-3-ジメチルアミノプロピル-B-ヒドロキシエチルアンモニウム)またはDORIE(DL-1,2-0-ジオレオイル-3-ジメチルアミノプロピル--ヒドロキシエチルアンモニウム)(DORIE)または国際公開公報第93/03709号に開示されているようなその類似体；1,2-ジオレオイル-3-スクシニル-sn-グリセロールコリンエステル(DOSC)；コレステロールヘミスクシネートエステル(ChOSC)；リポポリアミン、例えばドクタデシルアミドグリシルスペルミン(doctadecylamidoglycylspermine)(DOGS)およびジパルミトイルホスファチジルエタノールアミドスペルミン(DPPES)、コレステロール-3--カルボキシアミドエチレントリメチルアンモニウムヨージド、1-ジメチルアミノ-3-トリメチルアンモニオ-DL-2-プロピル-コレステロールカルボキシレートヨージド、コレステロール-3--カルボキシアミドエチレンアミン、コレステロール-3--オキシスクシニアミドエチレントリメチルアンモニウムヨージド、1-ジメチルアミノ-3-トリメチルアンモニオ-DL-2-プロピル-コレステロール-3--オキシスクシネートヨージド、2-[ (2-トリメチルアンモニオ)-エチルメチルアミノ ]エチル-コレステロール-3--オキシスクシネートヨージド、3 [ N-(N',N'-ジメチルアミノエタン)-カルバモイル ]-コレステロール(DC-choI)および3-[ N-(ポリエチレンイミン)-カルバモイル ]コレステル。

#### 【0073】

塩化ベンザルコニウム(すなわち、塩化アルキルジメチル(フェニルメチル)アンモニウム[CAS 8001-54-5])またはその類縁化合物ベンゼトニウムは、病原性で非孢子形成性の多くの細菌および真菌に対する界面活性剤系殺菌剤である。この薬剤の水溶液は表面張力が低く、組織表面の浸透性および湿潤化を助ける洗浄作用、角質溶解作用および乳化作用を有する。商業的に、塩化ベンザルコニウムは、眼用、耳用、鼻用および注射用の製剤、さらには化粧品において保存料として広く用いられている。さらに、塩化ベンザルコニウムは、受胎調節のための避妊薬の一種である殺精子剤としても用いられている。その上、塩化ベンザルコニウムは、皮膚および粘膜に対する外用殺菌剤(ZEPHIRAN(登録商標)、Sanofi社)ならびに外科、産科および婦人科、泌尿器科、眼科、耳鼻咽喉科および一般診療における消毒剤としても製剤化されている。

#### 【0074】

一般に、塩化ベンザルコニウムはほとんど、局所適用が適応とされてきた。本発明者は、ベンザルコニウムを抗ウイルス薬として用いることに関する過去の報告は把握していない。

#### 【0075】

##### 陽イオン性成分の濃度

「重量比での濃度」または「w/w」は、別に指示する場合を除き、組成物の総重量に対する組成物(例えば、抗ウイルス性組成物)の成分(例えば、イオン性亜鉛成分)の重量比(百分率)のことを指す。

#### 【0076】

ある態様において、イオン性多価金属成分(例えば、イオン性亜鉛成分または水溶性鉄三価塩)は、本発明の組成物の総重量の約0.01%~約20%、例えば、本発明の組成物の総重量の約0.01%~約10%、約0.02%~約5%または約0.05%~約0.5%などの量(塩化物当量)において存在する。

#### 【0077】

ある態様において、イオン性亜鉛成分は、重量比にして多くとも約0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、1.2%、1.4%、1.6%、1.8%、2%、2.2%、2.4%、2.6%、2.8%、3.0%、3.5%、4.0%、4.5%または5%の量(塩化物当量)において存在する。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 7 8 】

ある態様において、陽イオン性ポリマー成分は、本発明の組成物の総重量の約0.001% ~ 約20%、例えば本発明の組成物の総重量の約0.001% ~ 約10%、約0.01% ~ 約5%、約0.1% ~ 約5%または約0.05% ~ 約2%の量（塩化物当量）において存在する。

## 【 0 0 7 9 】

ある態様において、陽イオン界面活性剤成分は、本発明の組成物の総重量の約0.001% ~ 約2%、例えば、本発明の組成物の総重量の約0.001% ~ 約1%、約0.001% ~ 約0.1%、約0.01% ~ 約1%または約0.002% ~ 0.02%の量において存在する。

## 【 0 0 8 0 】

その他の任意の成分

本発明の組成物は、任意で、pH調整剤、pH緩衝剤、粘度調整剤、浸透圧剤、香味物質、甘味料、保存料（例えば、金属キレート剤）、接着剤および着色剤を非制限的に含む、1つまたは複数の薬学的に有用な賦形剤を含んでもよい。それぞれの薬剤の選択および使用は、当業者に公知の慣例に基づいて決定される。種々の賦形剤に関する一般的な濃度は、"Handbook of Pharmaceutical Excipients" 3<sup>rd</sup> edition, ed. Kibbe, Ph.P. pressに記載されている。

## 【 0 0 8 1 】

保存料の一例は、EDTAまたはその塩（エデト酸二ナトリウム）である。ある態様において、エデト酸二ナトリウムの濃度は、本発明の組成物の総重量の約0.001% ~ 約2%、例えば、本発明の組成物の総重量の約0.001% ~ 約1%、約0.001% ~ 約0.1%または約0.05% ~ 0.1%の量であってよい。

## 【 0 0 8 2 】

本発明の例示的な抗ウイルス性組成物には、以下の組成物が非制限的に含まれる：

## 【 0 0 8 3 】

抗ウイルス性組成物1（実施例1に用いた組成物と同じ）

<u>成分</u>	<u>重量比（%）</u>
キトサン塩酸塩	1.50%
塩化亜鉛	0.10%
塩化ベンザルコニウム	0.02%
水を添加し、	100%
NaCl/HClでpH調整	pH 4.5-6.5

30

抗ウイルス性組成物2

<u>成分</u>	<u>重量比（%）</u>
キトサン塩酸塩	1.50%
塩化亜鉛	0.10%
塩化ベンザルコニウム	0.02%
エデト酸二ナトリウム	0.10%
水を添加し、	100%
NaCl/HClでpH調整	pH 4.5-6.5

40

抗ウイルス性組成物3

<u>成分</u>	<u>重量比（%）</u>
キトサン塩酸塩	1.50%
塩化ベンザルコニウム	0.02%
水を添加し、	100%
NaCl/HClでpH調整	pH 4.5-6.5

抗ウイルス性組成物4

<u>成分</u>	<u>重量比（%）</u>
-----------	---------------

50

キトサン塩酸塩	1.50%
塩化亜鉛	0.10%
エデト酸二ナトリウム	0.10%
水を添加し、	100%
NaCl/HClでpH調整	pH 4.5-6.5

## 抗ウイルス性組成物5

<u>成分</u>	<u>重量比 (%)</u>	
塩化亜鉛	0.10%	
塩化ベンザルコニウム	0.02%	10
水を添加し、	100%	
NaCl/HClでpH調整	pH 7.4	

## 抗ウイルス性組成物6

<u>成分</u>	<u>重量比 (%)</u>	
キトサングルタミン酸塩	1.50%	
グルコン酸亜鉛	0.10%	
塩化ベンザルコニウム	0.02%	
水を添加し、	100%	
NaCl/HClでpH調整	pH 4.5-6.5	20

## 抗ウイルス性組成物7

<u>成分</u>	<u>重量比 (%)</u>	
塩化キトサン	1.50%	
塩化鉄(三価)	0.10%	
塩化ベンザルコニウム	0.02%	
水を添加し、	100%	
NaCl/HClでpH調整	pH 4.5-6.5	

## 抗ウイルス性組成物8

<u>成分</u>	<u>重量比 (%)</u>	
塩化キトサン	1.50%	
グルコン酸鉄(二価)	0.10%	
塩化ベンザルコニウム	0.02%	
水を添加し、	100%	
NaCl/HClでpH調整	pH 4.5-6.5	30

## 抗ウイルス性組成物9

<u>成分</u>	<u>重量比 (%)</u>	
EUDRAGIT(登録商標) E100*	1.50%	40
塩化亜鉛	0.10%	
塩化ベンザルコニウム	0.02%	
水を添加し、	100%	
NaCl/HClでpH調整	pH 5.5-6.5	

\* ポリ(ジメチル-アミノエチルメタクリレート)、Degussa社から市販

## 抗ウイルス性組成物10

<u>成分</u>	<u>重量比 (%)</u>	
Dowex G-26(H)**	1.50%	50

塩化亜鉛	0.10%
塩化ベンザルコニウム	0.02%
水を添加し、	100%
NaCl/HClでpH調整	pH 6.5-7.5

\*\*強酸陽イオン性スチレン-DVDゲルマトリックス、Dow chemical社より市販

#### 抗ウイルス性組成物11

<u>成分</u>	<u>重量比(%)</u>	
塩化キトサン	1.50%	10
塩化亜鉛	0.10%	
塩化ベンザルコニウム	0.02%	
塩化ナトリウム	0.27	
水を添加し、	100%	
NaCl/HClでpH調整	pH 5.6	

#### 抗ウイルス性組成物12

<u>成分</u>	<u>重量比(%)</u>	
EUDRAGIT(登録商標) E100*	1.50%	20
塩化亜鉛	0.10%	
塩化ベンザルコニウム	0.02%	
塩化ナトリウム	0.27	
水を添加し、	100%	
NaCl/HClでpH調整	pH 6	

#### 抗ウイルス性組成物13

<u>成分</u>	<u>重量比(%)</u>	
塩化キトサン	0.15%	30
塩化亜鉛	0.10%	
塩化ベンザルコニウム	0.02%	
塩化ナトリウム	0.27	
水を添加し、	100%	
NaCl/HClでpH調整	pH 5.6	

#### 抗ウイルス性組成物14

<u>成分</u>	<u>重量比(%)</u>	
EUDRAGIT(登録商標) E100*	0.15%	40
塩化亜鉛	0.10%	
塩化ベンザルコニウム	0.02%	
塩化ナトリウム	0.27	
水を添加し、	100%	
NaCl/HClでpH調整	pH 6.2	

#### 抗ウイルス性組成物15

<u>成分</u>	<u>重量比(%)</u>	
塩化キトサン	0.05%	50
塩化亜鉛	0.10%	
塩化ベンザルコニウム	0.02%	
塩化ナトリウム	0.27	
水を添加し、	100%	

NaCl/HClでpH調整           pH 5.6

#### 抗ウイルス性組成物16

成分	重量比(%)
塩化キトサン	0.15%
塩化亜鉛	0.10%
塩化ベンザルコニウム	0.02%
塩化ナトリウム	0.27
水を添加し、	100%
NaCl/HClでpH調整	pH 5.6

10

#### 【0084】

本発明の組成物は、一般に、まず種々の成分（例えば、イオン性多価金属成分、陽イオン性ポリマーおよび/または陽イオン界面活性剤）の適切な量を水に溶かし、任意で、成分の溶解を助長するためにpHを調整し、溶液を適切な膜孔径のフィルターで濾過し、pHを標的pH範囲に調整して（必要に応じて）、水を最終重量となるまで添加することによって調製される。組成物をさらに滅菌して（例えば、オートクレーブ処理による）適切な容器内に保存することもできる。

#### 【0085】

抗ウイルス性組成物を調製するための方法の一例は、以下の一般的な段階を含みうる：

1. イオン性多価金属、陽イオン性ポリマーおよび/または陽イオン界面活性剤を秤量して清浄な容器に入れる。
2. 精製水を最終重量の90%となるまで添加し、混合してすべての成分を溶解する。
3. 必要に応じて、塩酸溶液を添加し、すべての成分が溶解されるまでpHを調整する。
4. 膜孔径0.8~1.2ミクロンのフィルターを通過させて溶液を濾過する。
5. 水酸化ナトリウムおよび/または塩酸溶液を添加し、標的pH範囲とする。
6. 精製水を最終重量となるように添加する。
7. 調製物を121℃で20~30分間オートクレーブ処理する。
8. 最終的な容器（鼻内噴霧用の瓶など）に充填する。

20

#### 【0086】

#### 抗ウイルス性組成物の使用法

本発明はまた、ウイルス感染を改善するための方法であって、それを必要とする対象に対して、本明細書に記載した組成物を、ウイルス感染を改善するのに有効な量投与する段階を含む方法をも提供する。ウイルス感染を改善するとは、以下を含むものと解釈される：（1）感染の可能性のあるウイルス粒子に曝露されたヒトまたは動物がウイルス粒子に感染する可能性を低下または消失させる、（2）ウイルス感染の進行を低下または消失させる（例えば、宿主内部のウイルス粒子の数を減少させる）。「それを必要とする対象」は、ウイルス感染を発症するリスクを有する（例えば、感染の可能性のあるウイルス粒子に曝露された）、またはすでにウイルス感染に罹患している、ヒトまたは動物（例えば、哺乳動物）でありうる。

30

#### 【0087】

本発明の組成物は、対象に対して局所的に投与することができる。「局所的」という用語は、意図した治療の部位の内側または周辺への適用を含み、全身的適用として分類される経口的、皮下、静脈内および筋肉内投与は除外される。局所投与の例には、以下のものが非制限的に含まれる：（1）「局所（topical）」適用、これにはヒトの皮膚、毛および爪の表面に対する投与が含まれる；（2）「粘膜」適用、これには鼻粘膜、口内粘膜（口腔とも呼ばれる）、膣粘膜または一般に生殖器領域の表面に対する投与が含まれる；ならびに（3）「眼科的（ophthalmic）」適用、これには眼内への投与が含まれる。

40

#### 【0088】

本発明の組成物は、局所投与に適した任意の形態にあってよい。例えば、組成物は、局所適用のための溶液、ペースト、ゲル、懸濁液、ローション、クリーム、エアロゾル、ド

50

レッシング、包帯、ラッカーまたは軟膏製剤の形態にあってよい。ある態様において、本発明の組成物は、鼻腔を介してウイルス感染を予防または治療するように製剤化（または適合化）されており、例えば鼻用軟膏、点鼻薬、鼻洗浄液、鼻腔タンポンまたは鼻内噴霧薬の形態にある。

#### 【0089】

対象に対して薬学的組成物を局所投与するために適した、当技術分野で公知の任意の方法を、本発明に用いることができる。このような方法は一般に、製剤をコーティングし、膜または皮膚表面と一定期間にわたって接触した状態を保たせる（その部位での化学的障壁のように）。

#### 【0090】

鼻粘膜、口腔または生殖器表面に対して本発明の抗ウイルス性製剤を適用する方法の一例は、溶液、ゲル、懸濁液、ローション、クリーム、軟膏または類似の製剤の少量（数ミリリットルなど）を容器から取り出し、続いて、関心対象の領域に対して直接的に噴霧することもしくは所望の量があらかじめ設定された容器を絞り出すこと、または製剤を指もしくはアプリケーションナーを用いて粘膜もしくは皮膚の領域に広げることを含む。

#### 【0091】

本発明の組成物は、インフルエンザウイルスA型、インフルエンザウイルスB型、アデノウイルス、コロナウイルス、パラインフルエンザウイルス、ライノウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、単純ヘルペスウイルス、HIVなどによる感染症といった、さまざまなウイルス感染を改善するために用いることができる。これは、感冒、インフルエンザ、その他の呼吸器ウイルス感染および性感染症の予防、持続期間の短縮または症状の緩和のために有用な可能性がある。

#### 【0092】

ある態様において、本明細書に開示した製剤は、重症急性呼吸器症候群（SARS）の伝播を防止しうる。SARSは、SARSを有する者が咳またはくしゃみをして空気中に飛沫を放出し、別の者がそれを吸入した場合に広がる。鼻粘膜を覆うように粘性の膜を形成させ、接触したウイルスを失活させることにより、本発明の製剤はウイルスの伝播を防止する有効な手段を提供しうると思われる。この製剤は、SARS患者と密に接する人々、医療従事者または飛行機旅行者において特に有用である。

#### 【0093】

本発明による任意の抗ウイルス性組成物の有効性は、ウイルスをトランスフェクトしたインビトロ培養細胞（以下の実施例に記載したものなど）を用いて評価しうる。または、有効性を、インビボ動物モデルおよび/または患者を用いて判定することもできる。このような動物モデル、ならびに動物モデルおよび/または患者における抗ウイルス性組成物の有効性を測定するための方法は、当技術分野で公知である（例えば、Cheng et al., *Retina* 19: 325-31, 1999; Lee et al., *Pharm. Res.* 9: 979-89, 1992; Polas et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 34: 1414-21, 1990; Saito et al., *Ann. Neuro.* 15: 548-58, 1984; Birch et al., *J. Infect. Dis.* 162: 731-4, 1990を参照されたい）。

#### 【0094】

##### 実施例

以下の実施例は本発明の特定の態様を例示することを目的として提示されており、本発明の範囲を限定するためのものではない。

#### 【0095】

##### 実施例1

表1.1に示された組成物は、1.5% (w/w)キトサン塩酸塩、0.1% (w/w)塩化亜鉛、0.02% 塩化ベンザルコニウムおよび98.38% (w/w)水から構成された。このような組成の製剤は、この3種の陽イオン性成分のすべてを水相（水）中で混合し、それらを室温で完全に溶解させるために攪拌することによって調製した。塩化亜鉛および塩化ベンザルコニウムはいずれも塩形態にあったため、それらの溶解過程は急速であった。キトサンに関しては、その溶解過程は緩やかであった。調製した最終的な製剤はゲルの形態にあった。

10

20

30

40

50

## 【0096】

(表1.1)

成分	重量比(%)
キトサン塩酸塩	1.50%
塩化亜鉛	0.10%
塩化ベンザルコニウム	0.02%
水	98.38%
	pH 4.5 ~ 6.5

## 【0097】

このような様式で調製したゲルの形態にある製剤を、アデノウイルスを標的ウイルスとして用いて、有効抗ウイルス活性に関してインビトロで試験した。このゲルは相乗的に大きく増強された抗ウイルス効果を示すことが見いだされた：すなわち、このゲルは、塩化亜鉛のみを同じ亜鉛濃度で含む組成物よりもはるかに強い抗ウイルス活性を示した。図1に提示された写真は、ガラクトシダーゼ遺伝子を有するアデノウイルスに感染させたヒト胚性腎細胞を表している。細胞培養液に対しては、何も添加物を加えないか(左図)、塩化亜鉛(中央図)および上記のように調製したゲル(右図)を加えて処理した。ゲルは処理前に重量比にして20倍に希釈した。その結果、希釈形態では、適用された塩化亜鉛濃度は重量比で0.005%であった。ウイルス感染細胞は青色となっている(x-gal染色による)。このゲルはアデノウイルス感染を予防するのに非常に有効であった。アデノウイルスに加えて、このゲルは単純ヘルペス1型ウイルスに対しても同程度のインビトロ阻害効果を示した。

10

20

## 【0098】

本発明の製剤に関して本明細書に開示した塩化亜鉛および塩化ベンザルコニウムはいずれも、米国食品医薬品局(U.S. Food and Drug Administration)(FDA)による承認済み製品としては不活性成分として挙げられており、このことはヒト使用に関して優れた安全性の記録があることを示している。さらに、キトサンは、上述したように、ヒト摂取用の医薬品および栄養補助食品の製品に広く用いられている。

## 【0099】

本明細書において調製したゲル製剤は粘性ゲルであり、これは粘膜を覆う物理的障壁を長期間にわたって形成することにより、優れた粘膜接着性を与える。

30

## 【0100】

## 実施例2

ゲルの形態にある製剤をキトサンのみを用いて調製し(実施例1に記載したものと類似した様式で)、ヒト胚性腎細胞株においてガラクトシダーゼ遺伝子を有するアデノウイルスを標的ウイルスとして用いて、有効抗ウイルス活性に関してインビトロで試験した。製剤におけるキトサンの濃度は1.5%(w/w)であり、98.5%は水(w/w)とした。このようなゲル製剤を細胞株培養物に適用する前に、ゲル製剤を希釈して0.015%、0.0375%および0.075%(w/w)という3種類のキトサン濃度を、細胞培養液中にある感染ヒト胚性腎細胞を処理する前に得た。ブランク対照(キトサンの添加なし)を比較のために用いた。その結果を、固定した顕微鏡視野におけるキトサン濃度の関数としての感染細胞の数としてまとめ、図2に提示している。

40

## 【0101】

結果は、キトサンのみでも一定レベルの抗ウイルス活性を有したことを示している；感染細胞の数はキトサン濃度の上昇に伴って減少した。

## 【0102】

## 実施例3

保存料としての塩化亜鉛、キトサン、塩化ベンザルコニウムおよびエドト酸二ナトリウムのさまざまな組み合わせとともに、一連の製剤を調製した(実施例1に記載したものと類似の様式で)。これらの製剤を、ヒト胚性腎細胞株においてアデノウイルス(ガラクトシダーゼ)を標的ウイルスとして用いて、有効抗ウイルス活性に関してインビトロで試

50

験した。ブランク対照（抗ウイルス薬を添加せず）を比較のために用いた。キトサンを含む製剤に関しては、その濃度は1.5% (w/w)とした。感染したヒト胚性腎細胞株培養物に対して製剤を適用する前に、キトサンを含む製剤を希釈し、キトサン濃度を、実施例2でアデノウイルス感染を阻害するのに最も有効な濃度であることが判明した0.075% (w/w)とした。他のものは適用前に20倍に希釈した。製剤の設計については表3.1に示されている。

## 【0103】

(表3.1)

成分	処方 (% w/w)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	C
キトサン 塩酸塩	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	-	-	-	-	-
塩化亜鉛 (ZC)	-	0.1	-	-	0.1	0.1	-	-	0.1	-
塩酸ベンザル コニウム (BC)	-	-	0.02	-	0.02	-	0.02	-	0.02	-
エデト酸二 ナトリウム (DE)	-	-	-	0.1	0.1	-	-	0.1	0.1	-
精製水	98.5	98.4	98.48	98.4	98.28	99.9	99.98	99.9	99.78	100

10

20

## 【0104】

結果は、固定した顕微鏡視野における適用した製剤の関数としての感染細胞の平均数をまとめたものとして表3.2に提示し、図3にグラフ表示している。

## 【0105】

表3.2から、製剤5における塩化亜鉛 (ZC)、塩化ベンザルコニウム (BC) およびキトサンの組み合わせによる相乗的能力が、塩化亜鉛のみ (製剤6) および他の組み合わせによって生じた効果に比して、アデノウイルスを阻害するのに最も有効であったことが見出されうる。

## 【0106】

(表3.2)

製剤	成分	顕微鏡視野における 感染細胞の 平均数
1	1.5%キトサン	37.5
2	1.5%キトサン+0.1% ZC	60
3	1.5%キトサン+0.02%BC	5.5
4	1.5%キトサン+0.1%DE	77.5
5	1.5%キトサン+0.1%ZC+0.02%BC+0.1%DE	3
6	0.1%ZC	18
7	0.02%BC	49.5
8	0.1%DE	116.5
9	0.1%ZC+0.02%BC+0.1%DE	119.5
対照	何も添加せず	181.5

30

40

## 【0107】

## 実施例4

本実施例は、例示的な本発明の抗ウイルス性製剤が、インビトロ細胞保護アッセイにおいて、ライノウイルスおよびインフルエンザB型ウイルスの感染に対して有効であったことを示す。

50

## 【0108】

この検討の目的は、本発明の2種類の抗ウイルス性組成物による、ライノウイルスおよびインフルエンザB型ウイルス感染に対するインビトロ細胞保護効果を亜鉛のみの調製物と比較して評価することであった。

## 【0109】

本発明の2種類の抗ウイルス性組成物（抗ウイルス性製剤Iおよび抗ウイルス性製剤II）および亜鉛のみ調製物を滅菌溶液として用意した。これらの3種類の調製物の組成は以下の通りである。

## 【0110】

被験物の組成

% w/w	抗ウイルス性製剤I (抗ウイルス性組成物11と同じ)	抗ウイルス性製剤II (抗ウイルス性組成物12と同じ)	亜鉛のみ
塩化キトサン(Chimarin(登録商標) M-010、Carmeda AB, Swedenによる)	1.5		
塩化亜鉛、USP	0.1	0.1	0.1
塩化ベンザルコニウム、SigmaUltra	0.02	0.02	
塩化ナトリウム、USP	0.27	0.27	
EUDRAGIT(登録商標)E100		1.5	
NaCl/HClでpH調整	5.6	6.25	6.0
脱イオン水、適切量	100	100	100

10

20

## 【0111】

ヒトH1-Hela細胞株（カタログ番号CRL-1958）およびMDCK細胞株（カタログ番号CCL-34）はATCC（Manassas, VA）から購入した。ヒトライノウイルス15型（カタログ番号VR-285）およびインフルエンザB型ウイルス（カタログ番号VR-1535）はATCC（Manassas, VA）から購入した。細胞培養用の試薬はすべてGIBCO/Invitrogen社から購入した。

30

## 【0112】

細胞培養については、H1-HeLa細胞は10% FBSを加えたDMEM中で維持し、MDCK細胞は2% FBSを加えた改変（advanced）MEM中で維持した。どちらの細胞株も、5% CO<sub>2</sub> を含む湿度100%の下で37℃で培養した。

## 【0113】

ウイルス増殖に関しては、標的H1-hela細胞に対する連続感染により、ライノウイルスを高力価となるまで増幅させた。ウイルス感染は、20mM HEPES（pH 7.4）-10mM MgCl<sub>2</sub>を加えた培養液中で開始させた。35℃で48時間感染させた後に、-80℃および37℃での3回の凍結-融解サイクルによって細胞からウイルスを放出させた。細胞片を廃棄し、増幅されたライノウイルスを含む上清を分取して-80℃で凍結させた。

40

## 【0114】

インフルエンザB型ウイルスは、順応性MDCK細胞の感染によって増殖させた。ウイルス感染は、10mM HEPES（pH 7.4）、2mMグルタミン、0.15% BSAおよび2ug/ml TPCK処理トリプシンを加えた無血清MEM培地中で行った。35℃で48時間感染させた後に、-80℃および37℃での3回の凍結融解サイクルによって細胞からウイルスを放出させた。細胞片を廃棄し、増幅されたインフルエンザB型ウイルスを含む上清を分取して-80℃で凍結した。

## 【0115】

ウイルス感染に対する抗ウイルス性製剤IおよびIIの保護活性を検討する目的で、ライノウイルス感染に起因する細胞死のレベルを、陽性対照および陰性対照のもの、ならびに

50

ウイルス溶解物を種々の濃度のいずれかの製剤で前処理した後の非感染細胞のものと比較した。

【0116】

典型的なアッセイでは、H1-HeLa細胞をアッセイの18時間前に24ウェルプレートに細胞集密度70~80%で播いた。ウイルス溶解物を等容積の非希釈製剤、さまざまな希釈製剤、またはPBSを希釈試薬として用いた陽性対照溶液と混合した。

【0117】

これらの混合物を室温で30分間インキュベートした後に、3つずつの各ウェル(n=3)から培養液を除去した後にPBSで1回洗浄した細胞に添加した。それぞれの抗ウイルス性製剤または亜鉛のみ調製物のウェル内での最終濃度は、当初の強度の1/2、1/4および1/8とした。

【0118】

感染は35℃で48時間進行させた。ウェル内に残存した生細胞を0.5%クリスタルバイオレット(20%メタノール中)により室温で5分間染色し、染色後に水で十分に洗浄した。

【0119】

この染色方法は生細胞とウイルス感染細胞を識別するために用いた。ウイルス感染細胞または死細胞はこの方法によっては染色されない(ウェルは無色のままである)が、生細胞または保護された細胞を含むウェルは青色に染色される。各プレートの染色ウェルのカラー画像をSonyデジタルカメラを用いて記録した。

【0120】

細胞保護アッセイは、ウイルス溶解物に1μg/mlのTPCK処理トリプシンを加えた点を除き、MDCK細胞にインフルエンザB型ウイルスを用いて同じ様式で行った。

【0121】

図4は各々のウェルプレートのレイアウトを示している。各プレートにおいて、左上角の横列にある3つのウェルを「ウイルス非添加」または「陰性対照」として用い、そこでは細胞を健全な状態で増殖させ、ウイルスに感染させなかった。右上角の横列にある3つのウェルは「抗ウイルス薬非添加」または「陽性対照」用とし、ここでは細胞をウイルスに感染させたが、細胞を保護するための抗ウイルス性製剤も亜鉛のみの調製物も添加しなかった。ウイルスを感染させて抗ウイルス物質を添加するウェルは、陰性対照および陽性対照のウェルの横列の下に縦方向(「縦列」)に配置した。それぞれ3ウェルずつの縦列が、指定強度の1つの被験物に相当する。

【0122】

図5および6は、染色されたウェルプレートのカラー画像を示している。2種類のウイルスに対する2種のLPI-004製剤が以下の配置で図示されている。

【0123】

図5は、インフルエンザB型ウイルスに対する抗ウイルス性製剤I(パネルA)およびインフルエンザB型ウイルスに対する抗ウイルス性製剤II(パネルB)を示している。

【0124】

図6は、ライノウイルスに対する抗ウイルス性製剤I(パネルA)およびライノウイルスに対する抗ウイルス性製剤IIを示している。

【0125】

まず第一に、生細胞(青色)とウイルス感染細胞(非呈色)との差異が容易に認められる。2種の抗ウイルス性製剤は細胞をヒトライノウイルスおよびヒトインフルエンザウイルスの両方の感染から保護できたことが明らかに示されている。さらに、細胞は、添加した同量のウイルスに対して2倍希釈(1/2の強度)から8倍希釈(または1/2の強度)でも、両方のウイルスによる感染から保護された。

【0126】

抗ウイルス性製剤とは対照的に、亜鉛のみの調製物は、インフルエンザB型ウイルスおよびMDCK細胞株を用いた細胞保護アッセイにおいて、LPI-004製剤に対して用いたのと同じ条件下では抗ウイルス感染活性を示さなかった(図5および図6)。同様に、亜鉛のみの

調製物は、ライノウイルスおよびH1-HeLa細胞を用いた細胞保護アッセイにおいて、抗ウイルス感染活性を2倍希釈（1/2の強度）の場合にのみ示し、4倍希釈（1/4の強度）および8倍希釈（1/8の強度）では示さなかった。これらの結果は、亜鉛のみの調製物の抗ライノウイルス能力は濃度依存性が高く、有効濃度範囲が狭いと思われることを示している。

#### 【0127】

図5および6に示されたデータは、本発明の抗ウイルス性製剤がヒトインフルエンザB型ウイルスおよびライノウイルスの両方に対して幅広い濃度範囲で細胞を保護する効果があり、一方、亜鉛のみの調製物はライノウイルスからの保護にのみ有効であったことを示している。さらに、亜鉛のみの調製物による保護は高い亜鉛濃度（亜鉛イオン0.024%）でのみ観察された。

10

#### 【0128】

亜鉛のみの調製物は、その組成が市販の感冒治療薬（Zicam（商標）鼻内噴霧薬）に類似しており、本発明の2種類の例示的な抗ウイルス性製剤と同濃度の亜鉛イオンを含むという理由から、比較のために用いた。亜鉛に加えて本発明の抗ウイルス性製剤に製剤された抗ウイルス成分は、亜鉛濃度に基づく抗ウイルス活性を増強しただけでなく、ヒトインフルエンザB型ウイルスを有効範囲に含むように抗ウイルス性スペクトルを広域化したように考えられる。

#### 【0129】

この細胞保護アッセイは、組織が病原性ウイルスに感染するのを予防するために製剤が鼻粘膜、その他の皮膚または粘膜組織といったヒト組織の表面に適用される状況を模すようにデザインされた。3種類の被験物はすべて（2種類の抗ウイルス性製剤および亜鉛のみの調製物）は粘膜接着性があり、粘膜または皮膚表面を覆う接着物の層を形成すると予想されることから、これらは侵入ウイルスに対する物理的障壁を形成すると考えられる。

20

#### 【0130】

このインビトロアッセイは、インフルエンザB型ウイルスまたはライノウイルスが本発明の抗ウイルス性製剤と接触すると、たとえそれがかなり希釈されていても失活されうること示している。細胞とともに短時間（通常は2時間）インキュベートした後にウイルスを除去する他の細胞タンパク質アッセイとは異なり、この試験では、本発明の抗ウイルス性製剤の存在下で、ウイルスを細胞と48時間にわたって一緒に保った。細胞がこの条件下で保護されうれば、本発明の抗ウイルス性製剤は、インビボで細胞表面に対して適用されてから少なくとも48時間にわたって細胞をウイルス感染から保護しうることが示唆される。したがって、これらの結果は、本発明の2種類の例示的な製剤は、鼻内噴霧薬として適用された場合、上気道を介した感冒またはインフルエンザウイルスの感染を予防しうることが高いことを示唆している。

30

#### 【0131】

以上を要約すると、本発明の例示的な抗ウイルス性製剤はいずれも、ヒトライノウイルス15型およびインフルエンザB型ウイルスに対してインビトロでの細胞保護効果を示した。

#### 【0132】

##### 実施例5

本実施例は、雄性Sprague-Dawleyラットに対する毎日の鼻内投与による刺激作用を評価するための14日間の試験を示している。

40

#### 【0133】

この試験の目的は、連続14日間にわたる雄性Sprague-Dawleyラットに対する毎日の鼻内投与後の4種類の製剤の刺激作用を調べて比較することであった。

#### 【0134】

3種類の例示的な本発明の抗ウイルス性組成物および1種の市販されている抗ウイルス性鼻内噴霧薬製品（Zicam Nasal Spray、MATRIX INITIATIVES, INC.による）を含む、4種類の組成物の試験を行った。

50

## 【0135】

## 被験物の組成

% w/w	抗ウイルス性 製剤I	抗ウイルス性 製剤II	抗ウイルス性 製剤III	Zicam Nasal Spray
塩化キトサン(Chimarin (登録商標)M-010、 Carmeda AB, Sweden による)	1.5		0.5	Matrixx Initiatives, Inc. により 販売される 2%グルコン 酸亜鉛を含有
塩化亜鉛、USP	0.1	0.1	0.1	
塩化ベンザルコニウム、 SigmaUltra	0.02	0.02	0.02	
塩化ナトリウム、USP	0.27	0.27	0.27	
EUDRAGIT(登録商標)E100		0.15		
NaCl/HClでpH調整	5.6	6.2	5.6	
脱イオン水、適切量	100	100	100	

10

## 【0136】

実験デザインは以下の通りとした。

群	被験物	投与容積 ( $\mu$ L/鼻孔/日)	動物数 (雄)
1	LPI-004 (製剤1)	30	5
2	LPI-004 (製剤2)	30	5
3	LPI-004 (製剤3)	30	5
4	Zicam Nasal Spray	30	5

20

## 【0137】

計画した殺処理の時点で、ラットをCO<sub>2</sub>により安楽死させ、その後に瀉血を行った。試験対象のすべてのラットに対して肉眼的な剖検検査を行った。組織および病変は剖検の時点で中性緩衝10%ホルマリン中に保存した。組織標本は段階的アルコールおよび組織透明化剤によって処理し、パラフィン中での浸透および包埋を行い、切片化した上でヘマトキシリンおよびエオシン/フロキシニンで染色した。切片は鼻腔の前後方向の3つのレベルで調製した。組織切片は処理に関係した変化を検出するには十分なサイズおよび質であった。試験プロトコル、肉眼的な剖検観察の記録および組織学的処理の記録を組織学的検査の時点で再検討した。

30

## 【0138】

組織学的検査は、試験対象のすべての個体からの鼻腔の切片に対して行った。組織学的観察、および検査した組織の記録は、組織学的検査の時点でコンピュータ利用データ検索システム(Starpath, Graham Laboratories, Adkins, TX)に入力した。検査した組織の添付作成表およびそれらの組織における組織学的所見がこの記述報告の基盤をなしている。

40

## 【0139】

すべての個体が計画した最終剖検時まで生き延びた。抗ウイルス性製剤2を投与されたラット2匹(第2群)の鼻甲介には、鼻甲介を覆う上皮の軽度の局在性萎縮がみられた。影響がみられた1匹における上皮萎縮にはリンパ球および好中球の軽度の局在性浸潤が伴ってみられ、これは軽度の局在性亜急性炎症として記録された。抗ウイルス性製剤3を投与されたラット1匹(第3群)の鼻甲介には最少の局在性亜急性炎症がみられた。

## 【0140】

鼻組織の亜急性炎症は実験用ラットにおいて一般的な偶発所見であり、このため、この

50

試験で認められた炎症の所見が被験物の投与に明らかに起因することは言えない。鼻甲介上皮の局在性萎縮はそれほど一般的ではなく、処理に関係した影響であることが疑われる。しかし、影響のみられたラット1匹に存在した上皮萎縮は局在性の亜急性炎症を伴っており、このことはこの2つの組織学的変化に因果関係がある可能性を示唆する。さらに、製剤の説明では抗ウイルス性製剤1が1.5%の天然陽イオン性ポリマーを含むが、抗ウイルス性製剤2は0.5%しか天然陽イオン性ポリマーを含まないことが示されている。より高い用量レベルではなく、より低用量レベルの陽イオン性ポリマーを投与されたラットに鼻甲介病変が存在したことからみて、鼻甲介病変と被験物の投与との間に関係があることは疑わしい。

#### 【0141】

以上を要約すると、本実施例の結果は、雄性Sprague-Dawleyラットに対する3種類の例示的な本発明の抗ウイルス性製剤またはZicam Nasal Gelの、用量レベル30 $\mu$ L/鼻腔/日での連続14日間にわたる毎日の点鼻投与が、確定的な組織学的変化を伴わないことを示している。

#### 【0142】

本明細書中に参照される、かつ/または出願データシート中に列記した、以上の米国特許、米国特許出願公報、米国特許出願、外国特許、外国特許出願および非特許文献はすべて、その全体が参照として本明細書に組み入れられる。

#### 【0143】

本発明の具体的な態様を例示の目的で説明してきたが、本発明の精神および範囲を逸脱することなく、さまざまな変更を加えることは以上より理解されると考えられる。したがって、本発明は、添付した特許請求の範囲以外によっては制限されない。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0144】

【図1】 ガラクトシダーゼ遺伝子を有するアデノウイルスに感染させたヒト胚性腎細胞の、未処理（左図）、0.1%塩化亜鉛による処理（中央図）および表1.1に記載した本発明の組成物による処理後の写真である。ウイルス感染細胞はx-gal染色のために青色となっている。

【図2】 キトサンによる、ヒト胚性腎細胞株におけるアデノウイルスのインビトロトランスフェクションの阻害を示している（ガラクトシダーゼをコードする遺伝子を有するウイルスのガラクトシダーゼ活性に基づく）。ここでの阻害により、インビトロでのアデノウイルスのトランスフェクションに対する抗ウイルス活性をある程度示すというキトサン単独での有効性が示された。

【図3】 キトサン配合製剤による、ヒト胚性腎細胞株におけるアデノウイルスのインビトロトランスフェクションの阻害を示している（ガラクトシダーゼをコードする遺伝子を有するウイルスのガラクトシダーゼ活性に基づく）。製剤はすべて使用前に20倍に希釈した。

【図4】 例示的な抗ウイルス性製剤を用いて行った抗ウイルスアッセイを示している。各被験試料に関して、細胞をアッセイの前日に3つずつのウェルに分割した。被験試料およびウイルスを混合した後に、細胞を35 $^{\circ}$ Cに48時間保った。「陰性対照」ウェル：ウイルスを添加しなかった。「陽性対照」ウェル：ウイルスを添加し、抗ウイルス性試薬は加えなかった。「亜鉛のみの調製物」ウェル：Zicam（登録商標）組成物に類似したイオン性亜鉛を含む。最大の強度では、亜鉛イオン濃度は0.048%である。「LPI-004製剤」：これも「亜鉛のみの調製物」におけるものと同じ濃度で亜鉛イオンを含む。「抗ウイルス性製剤1」および「抗ウイルス性製剤2」は、陽イオン性ポリマーに違いがある。

【図5】 インフルエンザB型ウイルスに対する細胞保護アッセイを示している。青色はクリスタルバイオレット色素により染色された保護細胞を表している。青色が存在しないことは、すべての細胞がウイルスに感染して死滅したことを示している。パネルAに関しては抗ウイルス製剤1を用いた；パネルBは抗ウイルス製剤2を用いた点を除いてパネルAと同じである。抗ウイルス製剤1および抗ウイルス製剤2は、その当初の強度の1/8であっても

10

20

30

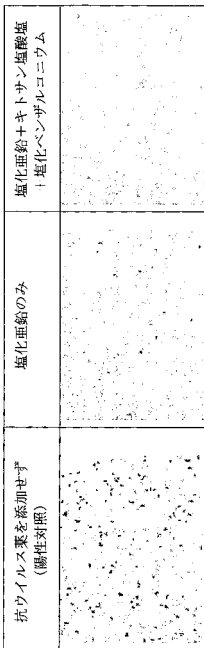
40

50

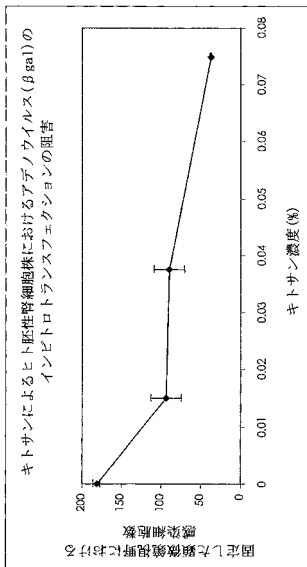
細胞をウイルス感染から完全に保護することができた。これに対して、亜鉛のみの調製物は、検討したいずれの強度でも細胞を保護することができなかった。

【図6】ライノウイルスに対する細胞保護アッセイを示している。青色はクリスタルバイオレット色素により染色された保護細胞を表している。青色が存在しないことは、すべての細胞がウイルスに感染して死滅したことを示している。パネルAに関しては抗ウイルス製剤1を用いた；パネルBは抗ウイルス製剤2を用いた点を除いてパネルAと同じである。同様に、抗ウイルス製剤1および抗ウイルス製剤2は、その当初の強度の1/8であっても細胞をライノウイルス感染から完全に保護することができた。しかし、亜鉛のみの調製物は、その1/2の強度（すなわち、0.024%の亜鉛イオン濃度）でのみ保護が得られ、その1/4および1/8の強度では保護が得られなかった。

【図1】

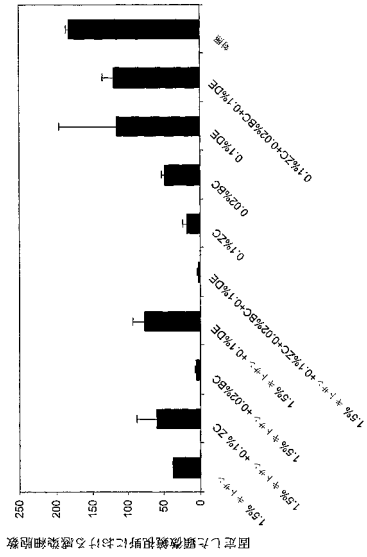


【図2】



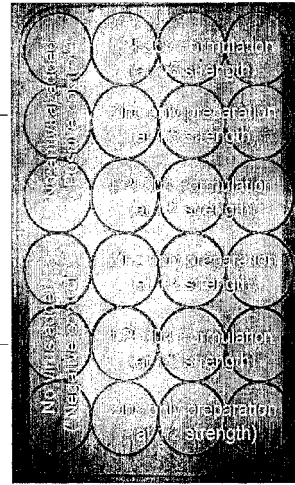
【 図 3 】

キトサン配合製剤(製剤はすべて使用前に20倍希釈)によるヒト胎盤幹細胞におけるアノウィルス(βgal)のインビトロトランスフェクションの阻害



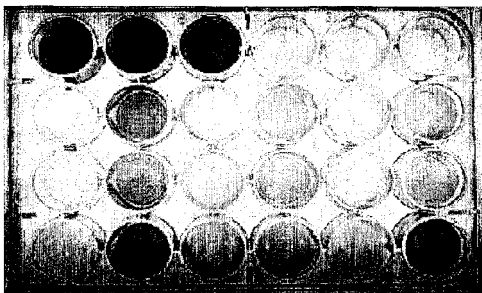
【 図 4 】

抗ウィルスを非添加 (陽性対照)  
ウィルスを添加せず (陰性対照)

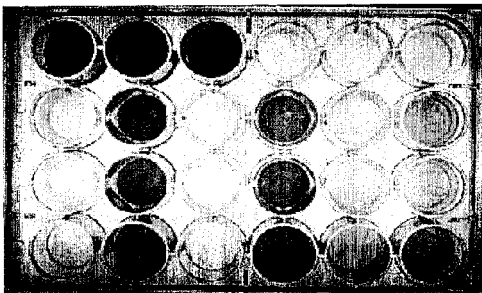


- LPI-004製剤 (強度1/8)
- 亜鉛のみの調製物 (強度1/8)
- LPI-004製剤 (強度1/4)
- 亜鉛のみの調製物 (強度1/4)
- LPI-004製剤 (強度1/2)
- 亜鉛のみの調製物 (強度1/2)

【 図 5 】

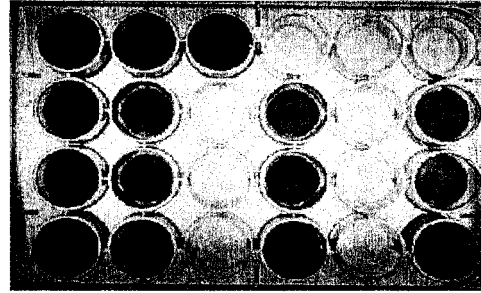


A

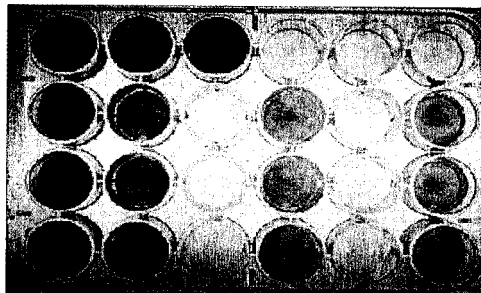


B

【 図 6 】



A



B

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int	onal Application No
	PCT/US2004/041117

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K31/722 A61K33/00 A61K31/14 A61P31/12 A61P31/16		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, EMBASE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 661 354 A (FINNERTY ET AL) 28 April 1987 (1987-04-28)  column 1, line 15 - line 27 page 2, line 38 - line 51	2,5-10, 12-16, 26-62
X	US 4 548 950 A (BAXENDALE ET AL) 22 October 1985 (1985-10-22)  column 3, paragraph 1	2,5-10, 12-16, 26-62
X	WO 03/060003 A (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 24 July 2003 (2003-07-24)  page 8, line 17 page 2, line 9 - line 33 page 6, line 5	1,2,4-8, 11,14, 18,22, 23,26-62
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
4 August 2005		19/08/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Büttner, U

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intel	nal Application No
PCT/US2004/041117	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 692 253 A (NIPPON SODA CO., LTD) 17 January 1996 (1996-01-17)  page 4; table 1 page 5; table 2	4,6-8, 11,12, 14,15, 26-62
X	WO 95/28158 A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V; FRANCOIS, MARC, KAREL, JOZEF; EMBRECHTS, RO) 26 October 1995 (1995-10-26) examples 1-7	4,6-8, 11,12, 14,15
A	RABEA ENTSAR I ET AL: "Chitosan as antimicrobial agent: Applications and mode of action." BIOMACROMOLECULES, vol. 4, no. 6, 3 September 2003 (2003-09-03), pages 1457-1465, XP002339032 ISSN: 1525-7797 page 1463, column 2, paragraph 3 - page 1464, column 1, paragraph 3	1,2,4-8, 11,14, 26-62
A	WO 00/15192 A (ZONAGEN, INC) 23 March 2000 (2000-03-23)  page 16; table 5	1,2,4-8, 11,14, 18,22, 23,26-62
A	VARADINOVA T L ET AL: "Mode of action of Zn-complexes on Herpes simplex virus typ 1 infection in vitro" JOURNAL OF CHEMOMETRICS, WILEY, CHICHESTER, SUSSEX, ENGLAND, GB, vol. 5, no. 1, 1993, pages 3-9, XP002097723 ISSN: 0886-9383 page 9, column 1, last paragraph	
A	GEIST F C ET AL: "IN VITRO ACTIVITY OF ZINC SALTS AGAINST HUMAN RHINOVIRUSES" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, DC, US, vol. 31, no. 4, April 1987 (1987-04), pages 622-624, XP000998499 ISSN: 0066-4804 table 1	1,2,4-8, 11,14, 18,22, 23,26-62
	----- -/-	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Intel  
 International Application No  
 PCT/US2004/041117

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	AKIHAMA S ET AL: "ANTIVIRAL EFFECT OF ZINC COMPLEXES ON JAPANESE B ENCEPHALITIS VIRUS" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, JP, vol. 10, no. 12, 1962, pages 1254-1261, XP008042423 ISSN: 0009-2363 page 1255; table 1 page 1256; table 2	1,2, 5-10, 12-16, 26-62
A	US 5 798 391 A (LAGNY ET AL) 25 August 1998 (1998-08-25)  column 4; table 1	1,2,4, 6-8,12, 15,18, 26-62
X	CHANDY T ET AL: "Effect of liposome-albumin coatings on ferric ion retention and release from chitosan beads" BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB, vol. 17, no. 1, 1996, pages 61-66, XP004032828 ISSN: 0142-9612 abstract	1,2,4-7, 16
P,X	WO 2004/080210 A (BOEHRINGER INGELHEIM DANMARK A/S; HOEGH, LISBETH; HOEJVANG-NIELSEN, LE) 23 September 2004 (2004-09-23) examples 1,2 claim 15	1,2,4-8, 11,14, 18,22-62

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2004/041117**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Although claims 36-60 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2004/041117

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1 (in part), 2 and dependent claims (in part)

antiviral compositions comprising an ionic multivalent metal component and a cationic surfactant  
---

2. claims: 1 (in part), 3 and dependent claims (in part)

antiviral compositions comprising an ionic multivalent metal component and a cationic polymer  
---

3. claims: 1 (in part), 4 and dependent claims (in part)

antiviral compositions comprising a cationic polymer and a cationic surfactant  
---

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2004/041117

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4661354	A	28-04-1987	NONE	
US 4548950	A	22-10-1985	AU 553789 B2 AU 1480883 A BE 897133 A1 CA 1203168 A1 CH 655242 A5 DE 3322617 A1 ES 8600051 A1 FR 2529460 A1 GB 2122893 A , B IT 1162879 B JP 1765162 C JP 4054646 B JP 59027815 A SE 454481 B SE 8303696 A ZA 8303781 A	24-07-1986 05-01-1984 17-10-1983 15-04-1986 15-04-1986 05-01-1984 01-01-1986 06-01-1984 25-01-1984 01-04-1987 11-06-1993 31-08-1992 14-02-1984 09-05-1988 31-12-1983 29-02-1984
WO 03060003	A	24-07-2003	AU 2002357346 A1 CN 1608104 A EP 1456292 A1 JP 2005514510 T WO 03060003 A1 US 2003152632 A1 US 2005154361 A1	30-07-2003 20-04-2005 15-09-2004 19-05-2005 24-07-2003 14-08-2003 14-07-2005
EP 0692253	A	17-01-1996	WO 9520968 A1 JP 6056675 A EP 0692253 A1	10-08-1995 01-03-1994 17-01-1996
WO 9528158	A	26-10-1995	AT 194915 T AU 684360 B2 AU 2305495 A BG 62197 B1 BG 100889 A BR 9507369 A CA 2184822 A1 CN 1146151 A CZ 9602920 A3 DE 69518149 D1 DE 69518149 T2 WO 9528158 A1 EP 0755253 A1 FI 964095 A HR 950149 A1 HU 75939 A2 IL 113341 A JP 2921988 B2 JP 9505606 T KR 219952 B1 NO 964333 A NZ 284454 A PL 316756 A1 RO 115414 B SI 9500121 A SK 129896 A3 US 6054462 A	15-08-2000 11-12-1997 10-11-1995 31-05-1999 31-07-1997 23-09-1997 26-10-1995 26-03-1997 12-02-1997 31-08-2000 22-03-2001 26-10-1995 29-01-1997 11-10-1996 30-06-1997 28-05-1997 31-08-2000 19-07-1999 03-06-1997 01-09-1999 11-10-1996 19-12-1997 03-02-1997 28-02-2000 31-10-1995 07-05-1997 25-04-2000

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/US2004/041117

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9528158	A	ZA 9503038 A	14-10-1996
WO 0015192	A	AU 3565799 A WO 0015192 A1	03-04-2000 23-03-2000
US 5798391	A	FR 2715300 A1 AT 194075 T AU 1580695 A BR 9506639 A CA 2181885 A1 DE 69517672 D1 DE 69517672 T2 EP 0732918 A1 ES 2150553 T3 WO 9519766 A1 RU 2128507 C1 ZA 9500483 A	28-07-1995 15-07-2000 08-08-1995 16-09-1997 27-07-1995 03-08-2000 01-03-2001 25-09-1996 01-12-2000 27-07-1995 10-04-1999 20-03-1996
WO 2004080210	A	WO 2004080210 A1	23-09-2004

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 K 31/14 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/14	
<b>A 6 1 P 1/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 1/02	
<b>A 6 1 P 11/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 11/02	
<b>A 6 1 P 13/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 13/02	1 0 5
<b>A 6 1 P 17/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 17/00	1 0 1
<b>A 6 1 P 31/12 (2006.01)</b>	A 6 1 P 31/12	
<b>A 6 1 P 31/16 (2006.01)</b>	A 6 1 P 31/16	
<b>A 6 1 P 31/18 (2006.01)</b>	A 6 1 P 31/18	
<b>A 6 1 P 31/22 (2006.01)</b>	A 6 1 P 31/22	
<b>A 6 1 P 27/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 27/02	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 2 1
<b>A 6 1 K 47/18 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/18	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 チェン アンドリュー シーアン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サン ディエゴ ブライソン テラス 4 6 4 6

Fターム(参考) 4C076 AA07 AA09 AA12 AA16 AA24 AA93 BB21 BB31 CC35 DD51  
FF11  
4C086 AA01 AA02 EA23 FA03 MA03 MA04 MA05 MA56 MA57 MA58  
MA59 MA63 NA05 NA10 NA14 ZA33 ZA34 ZA67 ZA82 ZA90  
ZB33 ZC51 ZC55 ZC75  
4C206 AA01 AA02 FA41 KA11 MA03 MA04 MA05 MA76 MA77 MA78  
MA79 MA83 NA05 NA10 NA14 ZA33 ZA34 ZA67 ZA82 ZA90  
ZB33 ZC51 ZC55 ZC75