(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-528097
(P2024-528097A)
(43)公表日　令和6年7月26日(2024.7.26)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*38/48*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/48	１００	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ	*31/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/00		４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*1/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/02		
Ａ６１Ｐ	*29/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00		
Ａ６１Ｐ	*31/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/04		

審査請求　未請求　予備審査請求　有　（全45頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-505421(P2024-505421)
(86)(22)出願日　令和4年8月3日(2022.8.3)
(85)翻訳文提出日　令和6年1月29日(2024.1.29)
(86)国際出願番号　PCT/EP2022/071842
(87)国際公開番号　WO2023/012224
(87)国際公開日　令和5年2月9日(2023.2.9)
(31)優先権主張番号　21189429.0
(32)優先日　令和3年8月3日(2021.8.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　522442652
ジーミキュー テクノロジー アクチエボラグ
スウェーデン国，２２３ ６３ ルンド，スチーレヴァーゲン ３２
(74)代理人　100114775
弁理士　高岡 亮一
(74)代理人　100121511
弁理士　小田 直
(74)代理人　100202751
弁理士　岩堀 明代
(74)代理人　100208580
弁理士　三好 玲奈
(74)代理人　100191086
弁理士　高橋 香元
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　上気道における微生物感染の治療のためのペプチダーゼ製剤

(57)【要約】
本開示は、安定なペプチダーゼ組成物、ならびに微生物感染の治療及び／または予防におけるそれらの使用に関する。
【選択図】なし

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
組成物であって、
ｉ．０．００５～１．０％ｗ／ｗのトリプシン、
ｉｉ．２０～７０％ｗ／ｗのグリセロール、及び
ｉｉｉ．１．０～６５％ｗ／ｗのキシリトール、を含む、前記組成物。
【請求項２】
前記組成物が、０．００５～１．０％ｗ／ｗのトリプシン、例えば、０．０１～０．０７５％ｗ／ｗのトリプシン、例えば、０．０１５～０．０５５％ｗ／ｗのトリプシンを含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
前記トリプシンが、トリプシン、その機能的相同体、またはその官能化誘導体である、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項４】
前記組成物が、二価カチオンを含む０．００３～０．２％ｗ／ｗの塩、例えば、二価カチオンを含む０．００３～０．１５％ｗ／ｗ、例えば、０．００３～０．１％ｗ／ｗの塩をさらに含む、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項５】
前記トリプシンが、トリプシン、その機能的相同体、またはその官能化誘導体であり、前記組成物が、二価カチオンを含む０．００３～０．２％ｗ／ｗの塩、例えば、二価カチオンを含む０．００３～０．１５％ｗ／ｗ、例えば、０．００３～０．１％ｗ／ｗの塩をさらに含む、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項６】
前記組成物が、３５～７０％ｗ／ｗの糖アルコール、例えば、４０～６５％ｗ／ｗの糖アルコール、例えば、４５～６０％ｗ／ｗの糖アルコールを含む、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項７】
前記糖アルコールが、グリセロール、エリスリトール、キシリトール、マンニトール、アラビトール、マルチトール、ラクチトール、イソマルト、ソルビトール、水素化デンプン加水分解物もしくはプロピレングリコール、または他の関連するポリオールである、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項８】
前記組成物が、２０～７０％ｗ／ｗのグリセロール、例えば、２５～６５％ｗ／ｗのグリセロール、例えば、２７～５７％ｗ／ｗのグリセロールを含む、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項９】
前記組成物が、１．０～６５％ｗ／ｗのキシリトール、例えば、３．０～５０％ｗ／ｗのキシリトール、例えば、４．５～３０％ｗ／ｗのキシリトールを含む、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１０】
グリセロールとキシリトールを合わせた量が、少なくとも４０％ｗ／ｗ、例えば、少なくとも４５％ｗ／ｗ、例えば、少なくとも５０％ｗ／ｗである、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１１】
前記組成物が、緩衝液をさらに含む、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１２】
前記組成物が、０．０１～２．４％ｗ／ｗの緩衝液、例えば、０．０７～０．３％ｗ／ｗの緩衝液、例えば、０．０９～０．２％ｗ／ｗの緩衝液を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１３】

前記緩衝液の濃度が、１～２００ｍＭ、例えば、５～２５ｍＭ、例えば、８～１５ｍＭである、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１４】
前記緩衝液が、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（Ｔｒｉｓ）、３－（Ｎ－モルホリノ）プロパンスルホン酸（ＭＯＰＳ）またはリン酸塩からなる群から選択される、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１５】
ｐＨが、５．５～８．５である、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１６】
ｐＨが、６．２～７．０、例えば、６．４～６．６である、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１７】
ｐＨが、７．２～８．５、例えば、７．４～７．６である、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１８】
前記組成物が、水をさらに含む、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１９】
前記組成物が、最大でも５０％ｗ／ｗの水、例えば、最大でも４０％ｗ／ｗ、例えば、最大でも３０％ｗ／ｗの水を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２０】
前記組成物が、ヒアルロン酸、例えば、０．０００１～２．０％ｗ／ｗのヒアルロン酸、例えば、０．０００１～１．５％ｗ／ｗ、例えば、０．０００１～１．０％ｗ／ｗ、例えば、０．００１～１．５％ｗ／ｗ、例えば、０．０１～１．０％ｗ／ｗ、例えば、０．０２～０．５％ｗ／ｗ、例えば、０．０００１～０．１％ｗ／ｗ、例えば、０．０００１～０．０１％のヒアルロン酸をさらに含む、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２１】
前記組成物が、二価カチオンをさらに含む、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２２】
前記二価カチオンが、カルシウムである、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２３】
前記二価カチオンを含む塩が、薬学的に許容されるカルシウムの塩であり、その水和物を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２４】
前記組成物が、０．００３～０．２％ｗ／ｗのカルシウム塩、例えば、０．００３～０．１５％ｗ／ｗのカルシウム塩、例えば、０．００３～０．１％ｗ／ｗのカルシウム塩をさらに含む、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２５】
前記組成物が、カルシウムイオン、例えば、０．００２～０．２％ｗ／ｗのカルシウムイオン、例えば、０．００３～０．１５％ｗ／ｗのカルシウムイオン、例えば、０．００３～０．１％ｗ／ｗのカルシウムイオンをさらに含む、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２６】
前記二価カチオンを含む塩が、$CaCl_2$である、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２７】
前記二価カチオンを含む塩が、薬学的に許容されるカルシウムの無機塩であり、その水和物を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２８】
前記組成物が、０．００３～０．２％ｗ／ｗの二価カルシウム、例えば、０．００３～

０．１５％ｗ／ｗ、例えば、０．００３～０．１％の二価カルシウムを含む、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項２９】

前記組成物が、０．００２～０．２％ｗ／ｗの塩化カルシウム、例えば、０．００５～０．０２％ｗ／ｗの塩化カルシウム、例えば、０．０１０～０．０１５％ｗ／ｗの塩化カルシウムを含む、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項３０】

前記組成物が、

ｉ．０．００５～１．０％ｗ／ｗのトリプシン、

ｉｉ．２０～７０％ｗ／ｗのグリセロール、

ｉｉｉ．１．０～６５％ｗ／ｗのキシリトール、

ｉｖ．０．０００１～１．５％ｗ／ｗのヒアルロン酸、

ｖ．０．００２～０．２％ｗ／ｗの$CaCl_2$、及び

ｖｉ．０．０１～１．２％ｗ／ｗの緩衝液を含むか、またはそれらから本質的になる、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項３１】

前記組成物が、

ｉ．０．０１５～０．０５５％ｗ／ｗのトリプシン、

ｉｉ．２７～５７％ｗ／ｗのグリセロール、

ｉｉｉ．４．５～３０％ｗ／ｗのキシリトール、

ｉｖ．０．０００２～０．０２％ｗ／ｗのヒアルロン酸、

ｖ．０．０１０～０．０１５％ｗ／ｗの$CaCl_2$、及び

ｖｉ．０．１～０．１４％ｗ／ｗの緩衝液を含むか、またはそれらから本質的になる、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項３２】

カラギーナンをさらに含む、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項３３】

前記組成物が、１％ｗ／ｗ以下のカラギーナン、例えば、０．５％ｗ／ｗ以下のカラギーナン、例えば、０．１％ｗ／ｗ以下のカラギーナンを含む、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項３４】

香味剤をさらに含む、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項３５】

前記香味剤が、天然または非天然である、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項３６】

前記香味剤が、スペアミントまたはユーカリである、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項３７】

前記組成物が、０．０１～０．４％ｗ／ｗの香味剤、例えば、０．０２～０．１％ｗ／ｗの香味剤、例えば、０．０３５～０．０５５％ｗ／ｗの香味剤化合物を含む、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項３８】

前記組成物が、

ｉ．０．０２～０．０５％ｗ／ｗのトリプシン、

ｉｉ．２９～５６％ｗ／ｗのグリセロール、

ｉｉｉ．４～２５％ｗ／ｗのキシリトール、

ｉｖ．０．０００２～０．０００４％ｗ／ｗのヒアルロン酸、

ｖ．０．０１～０．０２％ｗ／ｗの$CaCl_2$、

ｖｉ．０．１～０．２％ｗ／ｗの緩衝液、

ｖｉｉ．０～０．１％ｗ／ｗのカラギーナン、及び

ｖｉｉｉ．０～０．０５％ｗ／ｗの香味剤を含むか、またはそれらから本質的になる、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項３９】
前記組成物が、スプレー、ロゼンジ、トローチ、チューインガム、ゲル、または液体の形態で送達される、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項４０】
前記組成物が、噴霧可能な組成物である、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項４１】
前記組成物が、スプレーの形態である、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項４２】
前記スプレーが、点鼻スプレーまたは喉スプレーである、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項４３】
粘度が、最大でも０．０１５Ｐａ．ｓ、例えば、２５℃で幾何学的半径２０ｍｍのプレートを用いる制御応力Ｍａｌｖｅｒｎ　Ｒｈｅｏｍｅｔｅｒ（Ｍａｌｖｅｒｎ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ）を使用して評価される最大でも０．０１５Ｐａ．ｓである、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項４４】
医薬に使用するための、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項４５】
哺乳動物における及び／または哺乳動物に対する、微生物感染、及び歯肉炎もしくは歯周病等の口腔疾患からなる群から選択される疾患、障害、または状態の予防及び／または治療における使用のための、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項４６】
前記微生物感染が、ウイルス感染、細菌感染、真菌感染、及び酵母感染からなる群から選択される、先行請求項のいずれか１項に記載の使用のための組成物。
【請求項４７】
前記微生物感染が、ウイルス感染である、先行請求項のいずれか１項に記載の使用のための組成物。
【請求項４８】
前記ウイルス感染が、ウイルス性上気道感染である、先行請求項のいずれか１項に記載の使用のための組成物。
【請求項４９】
前記ウイルス性上気道感染が、風邪、インフルエンザ、鼻炎、副鼻腔炎、オミクロン変異株等のＣＯＶＩＤ－１９、またはウイルス性上気道感染によって引き起こされる疾患をもたらす、先行請求項のいずれか１項に記載の使用のための組成物。
【請求項５０】
前記ウイルス感染が、ライノウイルス、Ａ型インフルエンザウイルス等のインフルエンザウイルス、呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）、コロナウイルス、パラインフルエンザウイルス、アデノウイルス、エンテロウイルス、メタニューモウイルス、及び他の感染性ウイルスからなる群から選択されるウイルスによるものである、先行請求項のいずれか１項に記載の使用のための組成物。
【請求項５１】
前記ウイルス感染が、風邪、インフルエンザ、鼻炎、副鼻腔炎、気管支炎、重症急性呼吸器症候群（ＳＡＲＳ）、中東呼吸器症候群（ＭＥＲＳ）、ＣＯＶＩＤ－１９オミクロン変異株等のコロナウイルス疾患２０１９（ＣＯＶＩＤ－１９）、肺炎、ウイルス性髄膜炎、ヘルパンギーナ、ヘルペスウイルス、パピローマウイルス等の感染性疾患、またはウイルス感染によって引き起こされる任意の他の疾患を引き起こす、先行請求項のいずれか１項に記載の使用のための組成物。
【請求項５２】

前記予防及び／または治療が、喉の痛み、倦怠感、鼻漏、鼻づまり、頭痛、咳、くしゃみ、及び／または発熱等の、ウイルス感染に関連する症状の予防及び／または治療である、先行請求項のいずれか１項に記載の使用のための組成物。
【請求項５３】
前記組成物が、鼻用である、先行請求項のいずれか１項に記載の使用のための組成物。
【請求項５４】
前記組成物が、経鼻投与用に製剤化されている、先行請求項のいずれか１項に記載の使用のための組成物。
【請求項５５】
前記組成物が、経口用である、先行請求項のいずれか１項に記載の使用のための組成物。
【請求項５６】
微生物感染、皮膚疾患、及び口腔疾患からなる群から選択される疾患、障害、または状態の治療及び予防のための薬物の製造における、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物の使用。
【請求項５７】
微生物感染、皮膚疾患、及び口腔疾患からなる群から選択される疾患、障害、または状態の治療及び／または予防方法であって、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物を、それを必要とする個体に投与することを含む、前記方法。
【請求項５８】
ウイルス感染の予防及び／または低減のための方法であって、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物を投与することを含む、前記方法。
【請求項５９】
微生物多様性を増加させるための方法であって、先行請求項のいずれか１項に記載の組成物を投与することを含む、前記方法。
【請求項６０】
先行請求項のいずれか１項に記載の組成物の製造方法であって、
ｉ．トリプシン、
ｉｉ．グリセロール、及び
ｉｉｉ．キシリトールを混合することを含む、前記方法。
【請求項６１】
先行請求項のいずれか１項に記載の組成物の製造方法であって、
ｉ．グリセロール、
ｉｉ．キシリトール、
ｉｉｉ．緩衝液、
ｉｖ．ヒアルロン酸、及び
ｖ．トリプシンを混合することを含む、前記方法。
【請求項６２】
先行請求項のいずれか１項に記載の方法であって、
ｉ．カラギーナン、及び／または
ｉｉ．香味剤を混合することをさらに含む、前記方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、上気道における微生物感染の治療及び予防のための安定なペプチダーゼ製剤に関する。
【背景技術】
【０００２】
上気道感染は、鼻、副鼻腔、咽頭、または喉頭を含む上気道に関与する急性感染によって引き起こされる。上気道感染は、一般集団で最も多く見られる感染の１つであり、望ま

しくない職場及び学校の欠席の主な原因である風邪及びインフルエンザを引き起こす。上気道感染の大部分は、ウイルスによって引き起こされる。ライノウイルス、インフルエンザウイルス、呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）、コロナウイルス、パラインフルエンザウイルス、アデノウイルス、エンテロウイルス、メタニューモウイルス及び未知のウイルス等の２００を超える異なるウイルスが、上気道感染の患者において単離されている（Ｈｅｉｋｋｉｎｅｎ　ｅｔ　ａｌ，２００３）。

【０００３】

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２患者の場合、鼻ぬぐい液で喉ぬぐい液よりも高いウイルス量が得られたことから、鼻粘膜上皮が最初の感染及び伝播の入り口であることが示唆される（Ｓｕｎｇｎａｋ　ｅｔ　ａｌ，２０２０）。鼻腔保菌がＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の伝播の重要な特徴である可能性が高いことを考えると、鼻腔内に投与される薬物／ワクチンは、拡散を制限するのに非常に効果的であり得る。

【０００４】

ウイルス感染は、風邪等の比較的軽度の短期的な感染、または季節性の流行で世界中に拡散するインフルエンザ等のより重度のウイルス感染から、攻撃的な生命を脅かす感染まで様々である。季節性の流行に加えて、いくつかのパンデミックが起こっており、最も壊滅的なのは１９１８年のスペイン風邪で、世界中で２，０００万人～４，０００万人が死亡した。パンデミック中のインフルエンザ関連死亡のほぼ半数は、依然として明らかではないが、二次細菌感染に関連していると疑われる理由により、若い健康な成人の間で発生した（Ｍａｌｌｉａ　ａｎｄ　Ｊｏｈｎｓｔｏｎ，２００７）。ウイルス性呼吸器疾患における細菌重複感染は、臨床的に十分に裏付けられており、ウイルス感染の結果としての呼吸器細胞への物理的損傷は、日和見性の細菌付着につながる可能性がある。

【０００５】

ＭＥＲＳ（中東呼吸器症候群）及びＣＯＶＩＤ－１９等の治療が困難な新たに出現したウイルス感染に加えて、風邪、インフルエンザ及びインフルエンザによる健康問題の大きさを考えると、ウイルス感染に対する新規治療法の必要性が明らかである。

【０００６】

ワクチン接種は現在、インフルエンザウイルスの拡散を防ぐための主要な焦点であるが、変異のために、毎年新しいワクチンを開発する必要がある。風邪に対する抗ウイルス薬の開発は、この疾患の原因となるウイルスの多様性のために困難である。そのような治療薬は、多様な範囲のウイルスに対する抗ウイルス対策として好適であるために、広域スペクトル活性を有するべきである。

【０００７】

風邪感染を予防することが実証されている予防薬剤が存在するが、これらは、鼻腔内出血等の副作用を示す。他の抗ウイルス化学療法剤（例えば、ＩＣＡＭ－１遮断薬、キャプシド結合剤、及びプロテアーゼ阻害剤）も同様に、有望なリスク対効果比を示すことができなかった（Ａｌｌａｎ　ｅｔ　ａｌ，２０１４）。

【０００８】

ウイルスの細胞への結合を低減及び／または防止する、広域スペクトル活性を有する抗ウイルス組成物（すなわち、様々なエンベロープ及び非エンベロープウイルス、ＲＮＡ及びＤＮＡベースのゲノムに対して有効であり、異なるウイルスタンパク質（変異しているまたはしていない）に依存しない）等の、新しい非常に安定な局所抗菌組成物を開発することが緊急に必要である。そのような組成物は、理想的には、非毒性化合物に基づく。さらに、そのような抗ウイルス組成物は、細菌及び真菌によって引き起こされる上気道における二次感染に対しても有効であるべきであり、耐性を誘導しない微生物／細菌付着を標的とするべきであり、さらに、患者の自然な微生物叢に対して影響を与えないか、または影響が少ない。

【発明の概要】

【０００９】

本発明の発明者は、新規製剤を開発した。当該製剤は、上気道におけるウイルス感染の

予防及び治療のための安定なペプチダーゼ製剤である。製剤は、経鼻投与によって上気道に投与することができ、それによって鼻咽頭に到達するだけでなく、咽頭に到達するように経口投与によっても投与することができる。

【００１０】

本開示は、ワクチン及び全身性抗ウイルス薬を補完するものとして機能する生成物を記載する。それは、鼻腔及び／または喉（咽頭）に薄い保護性の広域スペクトル抗ウイルスゲルを形成し、上気道におけるウイルスの局所的な取り込みを防止するか、またはウイルス感染の伝播を低減する。ウイルスは捕捉され、ゲルに結合し、次いで広域スペクトルペプチダーゼによって不活性化される。製剤は、有効な障壁を構成し、鼻腔に適用されたときに刺痛をほぼまったく引き起こさない。

【００１１】

当該製剤は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ウイルスをインビトロで＞９９．９％減少させることができる。

【００１２】

本発明はまた、ウイルスと同じ毒性因子、すなわち、微生物と細胞との間の結合相互作用を標的とすることによって、細菌及び真菌に対しても活性である。当該製剤は、微生物耐性を誘導せず、したがって、抗生物質の良好な代替物である。このように、本明細書に記載の製剤は、臨床用途に高い可能性を有し、抗生物質の使用を廃止するという課題に対する解決策を提供する。

【００１３】

一態様では、本開示は、

ｉ．ペプチダーゼ、

ｉｉ．糖アルコールを含む安定な組成物に関する。

【００１４】

別の態様では、本開示は、

ｉ．ペプチダーゼ、

ｉｉ．グリセロール、

ｉｉｉ．キシリトール、

ｉｖ．ヒアルロン酸、及び

ｖ．緩衝液を含む組成物に関する。

【００１５】

別の態様では、本開示は、医薬に使用するための当該組成物に関する。

【００１６】

また別の態様では、本開示は、

ｉ．トリプシン、

ｉｉ．グリセロール、

ｉｉｉ．キシリトール、

ｉｖ．ヒアルロン酸、

ｖ．$CaCl_2$、及び

ｖｉ．緩衝液を含むか、またはそれらから本質的になる組成物に関する。

【００１７】

一態様は、哺乳動物における及び／または哺乳動物に対する、微生物感染、皮膚疾患、及び口腔疾患からなる群から選択される状態の治療に使用するための、本明細書に開示される組成物を提供する。

【００１８】

一態様は、上気道感染の治療及び／または予防に使用するための本明細書に開示される組成物を提供し、当該組成物は、経鼻及び／または経口投与用に製剤化される。

【００１９】

一態様では、本開示は、微生物感染の予防及び／または低減のための方法を提供し、方法は、本明細書に開示される組成物を投与することを含む。

【００２０】
また別の態様では、本開示は、微生物多様性を増加させるための方法に関し、方法は、本明細書に開示される組成物を投与することを含む。
【００２１】
一態様では、本開示は、本明細書に開示される組成物の製造方法に関し、当該方法は、
ｉ．グリセロール、
ｉｉ．キシリトール、
ｉｉｉ．緩衝液、
ｉｖ．ヒアルロン酸、及び
ｖ．ペプチダーゼを混合することを含む。
【図面の簡単な説明】
【００２２】
【図１】希釈の関数としての酵素活性。最も高い活性は、２５～３０重量％のグリセロール濃度で見られた。
【図２】カラギーナン濃度の増加が酵素活性に及ぼす影響。＞０．２ｍｇ／ｍｌのカラギーナン濃度は、活性に影響を及ぼす。
【図３】様々な製剤における酵素安定性。高い安定性を達成するために、２５～３０％グリセロールへの＞１０％キシリトールの添加が必要であった。ＣＸは、市販のトリプシン含有マウススプレーである。
【図４】様々な製剤における酵素安定性。製剤Ｎ２及びＮ４は、カラギーナンを添加せずに、高い安定性を発現した。ＣＸは、市販のトリプシン含有マウススプレーである。
【図５】増加する濃度のカラギーナンを含有するグリセロールの瞬間粘度。
【図６】キシリトールを含まないＴＳ０１、ＴＳ０２、ＴＳ０２、及びＣＸにおける酵素安定性。ＣＸは、市販のトリプシン含有マウススプレーである。
【発明を実施するための形態】
【００２３】
定義
本明細書で使用される「微生物感染」という用語は、真菌、細菌、またはウイルス等の微生物による感染を指す。「ウイルス感染」という用語は、ウイルス感染の任意の段階を指し、これには、潜伏期、潜伏感染期もしくは休眠期、急性期、ならびにウイルスに対する免疫の発達及び維持が含まれる。
【００２４】
「上気道」には、口、鼻、副鼻腔、中耳、喉、咽頭、喉頭、及び気管が含まれる。
【００２５】
本明細書で使用される場合、「ウイルス感染を予防する」及び「ウイルス感染を治療する」等の用語は、特定のウイルスの複製を阻害すること、ウイルス伝播を阻害すること、またはウイルスがその宿主内でそれ自体を確立するのを防止すること、及びウイルス感染によって引き起こされる疾患の症状、例えば、喉の痛み、鼻づまり及び／または鼻水、咳及び／または体温上昇を改善または緩和することを意味する。治療は、ウイルス量の減少、及び／または罹患率及び／または死亡率の減少がある場合、治療的であるとみなされる。
【００２６】
本明細書で使用される「ペプチダーゼ」という用語は、例えば、ペプチド結合を加水分解することによって、ペプチド結合において、任意の長さの、短いまたは長いポリペプチドを切断することができる、プロテアーゼ、プロテイナーゼ及びタンパク質分解酵素、その機能的相同体または官能化誘導体を含む。したがって、ペプチダーゼの基質はポリペプチドである。
【００２７】
本明細書で使用される「糖アルコール」という用語は、カルボニル基（アルデヒドまたはケトン、還元糖）が一級または二級ヒドロキシル基に還元された、糖誘導体、単糖、二

糖、オリゴ糖を指す。糖アルコールの非限定的な例としては、エチレングリコール（２炭素）、グリセロール（３炭素）、エリスリトール（４炭素）、トレイトール（４炭素）、アラビトール（５炭素）、キシリトール（５炭素）、リビトール（５炭素）、マンニトール（６炭素）、ソルビトール（６炭素）、ドルシトール（６炭素）、イジトール（６炭素）、イソマルト（１２炭素）、マルチトール（１２炭素）、ラクチトール（１２炭素）、ポリグリシトール及び他の関連するポリオール誘導体が挙げられる。

【００２８】

本明細書で使用される「ポリオール」という用語は、プロピレングリコール等の複数のアルコール基を含む化合物を指す。本明細書で使用される場合、ポリオールは、必ずしも各炭素原子上に１つのヒドロキシ基を有するわけではない。

【００２９】

本明細書で使用される「緩衝液」という用語は、ｐＨを安定化する目的で酸塩基混合物を含有する水溶液を指す。

【００３０】

本明細書で使用される「ヒアルロン酸」（ＨＡ）という用語は、ヒアルロナンの繰り返し二糖サブユニットを含むポリマーを指す。この用語はまた、二糖サブユニットが、Ｄ－グルクロン酸及び／またはＤ－Ｎ－アセチルグルコサミン繰り返しサブユニットの１つ以上の位置で誘導体化され得るポリマーを含む。したがって、ヒアルロン酸という用語は、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸の架橋形態、誘導体化形態、及びその薬理学的に許容される塩を包含する。

【００３１】

本明細書で使用される「薬学的に許容される」という用語は、一般に、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を伴わない、妥当な利益／リスク比に見合った、ヒト及び動物の組織、臓器、及び／または体液と接触させて使用するのに好適な化合物、材料、組成物、及び／または剤形を指す。

【００３２】

本明細書で使用される「安定性」という用語は、インビボ安定性または貯蔵安定性（例えば、室温でのペプチダーゼの貯蔵安定性）を指すことができる。

【００３３】

本明細書で使用される「香味剤」という用語は、特に４重量％未満、より好ましくは２重量％未満の濃度で、検出可能な香味の影響を与えることができる、天然または非天然の任意の物質を指す。

【００３４】

本明細書で使用される「カラギーナン」という用語は、通常、紅海藻から抽出される直鎖硫酸化多糖類のファミリーを指す。全てのカラギーナンは、硫酸化及び非硫酸化の両方の繰り返しガラクトース単位及び３，６アンヒドロガラクトースからなる多糖である。様々な種類のカラギーナンが存在する。それらの中でも主な種類は、カッパ、ラムダ、及びイオタである。カラギーナンは、典型的には、粘度制御のために、または生体付着を達成するために使用される。

【００３５】

本明細書で使用される「生体付着」という用語は、ポリマー等の特定の材料が生体組織または体組織に付着する能力を指す。本明細書で使用される「粘膜付着」という用語は、特定の材料が、化学的及び／または物理的結合の形成を通じて、粘膜または粘膜組織（例えば、鼻粘膜）に付着する能力を指す。

【００３６】

本明細書で使用される「粘度」という用語は、流れに対する流体の抵抗を指す。粘度の単位は、パスカル秒（Ｐａ・ｓまたはＰａｓ）である。

【００３７】

「経口」、「喉」、及び「経口投与によって」等の用語は、本明細書で使用される場合、口腔を介して対象に医薬組成物を導入することを指す。好ましい実施形態において、医

薬組成物は、液体組成物である。

【００３８】

本明細書で使用される「経鼻」及び「経鼻投与によって」等の用語は、鼻腔を介して対象に医薬組成物を導入することを指す。好ましい実施形態において、医薬組成物は、液体組成物である。

【００３９】

本明細書で使用される「忍容性を示す」という用語は、例えば、組成物が経鼻投与のために使用されたときに観察される刺激、刺痛感、及び分泌刺激を指す。忍容性は、本明細書において、被験者によって評価されたときに、容認できないから快適までで評価される。

【００４０】

本明細書で一般的に使用される場合、「二価カチオン」という用語は、２の原子価を有する、周期表からの任意の金属の正電荷を帯びたイオンを指す。例えば、水溶液中の、二価カチオンの量が、％ｗ／ｗ等のパーセンテージ濃度で与えられる場合、二価カチオンの濃度は、カチオンが一部を形成する組成物の総重量に対するカチオンの重量に基づく。

【００４１】

本開示の文脈において、「ｗ／ｗ」という用語は、「重量／重量」を意味する。「％ｗ／ｗ」という表現は、「重量％」または「重量パーセント」と同義である。例として、５０％ｗ／ｗのＡを含む１０ｇの組成物は、５ｇのＡを含む。

【００４２】

本開示の文脈では、「Ｘ～Ｙ％のＡを含む組成物」等の句は、両方の閾値を含む、Ｘ～Ｙ％の範囲のＡを含む組成物を意味すると解釈される。すなわち、組成物は、Ｘ％未満のＡを含まず、ＸがＹよりも小さい場合、組成物は、Ｙ％超のＡを含まない。

【００４３】

鼻の解剖学的構造及び忍容性

ウイルス侵入の最も一般的な経路は、気道を通過することである。気道は、肺に空気を運ぶ経路を指し、上部と下部に分割することができる。上気道は、鼻、副鼻腔、喉（咽頭）及び発声器（喉頭）を含む。機械的障壁は、上気道の抗ウイルス防御において重要な役割を果たす。例えば、気道は、繊毛細胞、粘液を分泌するゴブレット細胞、及び上皮下の粘膜分泌腺からなる粘膜毛様体で裏打ちされている。鼻腔または上気道に沈着した異物粒子は、粘液に閉じ込められ、喉の後ろに運ばれ、飲み込まれる。下気道では、粘液に閉じ込められた粒子が繊毛作用によって肺から喉に持ち上げられる。気道の最も低い部分である肺胞は、繊毛または粘液を欠いているが、肺胞を裏打ちするマクロファージが、粒子を摂取して破壊する。他の細胞性免疫応答及び体液性免疫応答も介在する。気道にうまく感染するためには、ウイルスは、粘液によって一掃されてはならない、抗体によって中和されてはならない、または肺胞マクロファージによって破壊されてはならない。

【００４４】

全ての風邪ウイルス、及び他の気道の感染性ウイルスが共有する共通因子は、それらが気道の機械的防御機構を回避しなければならないということである。微生物表面タンパク質が細胞表面タンパク質を認識する微生物付着は、宿主における感染を確立する最も一般的な様式である（Ｍｅｅｎａ　ｅｔ　ａｌ，２０２０）。

【００４５】

本発明は、微生物感染に対する天然の機械的障壁を強化することを目的とする。特定の宿主細胞受容体に到達するためのウイルスの移動をブロックまたは妨害することは、ウイルスに対する安全かつ有効な保護を提供する魅力的な方法である。

【００４６】

上気道におけるウイルス感染に対する最良の広域スペクトル保護のためには、鼻腔及び口腔の両方を保護する必要がある。

【００４７】

一般に、鼻腔の粘膜は、中咽頭と比べて高浸透圧溶液に対してより敏感である。局所的

な刺激及び鼻灼熱感／疼痛は、例えば、Ｎａｓａｌｉｄｅ（登録商標）点鼻スプレーの経鼻投与後に報告されており、患者の最大４５％が鼻灼熱感を認めている（Ｔｒａｎｇｓｒｕｄ　ｅｔ　ａｌ，２００２）。

【００４８】

本発明は、迅速なクリアランス及び鼻腔の感度の両方を考慮に入れる。

【００４９】

ペプチダーゼ

風邪ウイルスに対する抗ウイルス薬の開発は、この疾患の原因となるウイルスの多様性のために困難である。本開示では、微生物感染の予防のためのペプチダーゼ組成物が用いられる。本明細書で使用される場合、「ペプチダーゼ」という用語は、哺乳動物（例えば、ヒト）の体内で、タンパク質分解をインビボで触媒することができ、それによって、例えば、ペプチド結合を加水分解することによって、ペプチド結合において、任意の長さの、短いまたは長いポリペプチドを切断することができる、プロテアーゼ、プロテイナーゼ及びタンパク質分解酵素、ならびにその機能的相同体または官能化誘導体を含む。基質は、天然に存在するポリペプチドまたは合成ポリペプチドであり得る。ペプチダーゼは、特異的であり、選択されたペプチド結合のみを加水分解することができるか、または非特異的であり、多くの異なるペプチド結合を加水分解することができるかのいずれかであり得る。

【００５０】

ウイルス及び細菌は、呼吸器症状を引き起こすことなく、鼻咽頭に存在し得る。上気道には、複雑な微生物群集を形成する広範囲の共生細菌及び潜在的な病原性細菌が宿っている。この群集は、常に、相乗的かつ競争的な種間相互作用の対象であると考えられる。例えば、新しい細菌またはウイルスの獲得による、平衡の乱れは、過剰成長及び侵入につながる可能性がある。

【００５１】

ペプチダーゼは、ウイルス付着等の不要な微生物付着の低減または阻害に非常に好適であり、さらにペプチダーゼは非毒性であり、忍容性が高く、耐性を誘導しない。ペプチダーゼを含む組成物は、所望の健康な微生物叢を妨げることなく、微生物感染に対する治療における抗生物質の代替物として、治療剤として使用することができる。

【００５２】

安定なペプチダーゼ組成物

本開示は、微生物感染の予防及び／または治療のための安定なペプチダーゼ組成物に関する。当該組成物は、ウイルスに対する保護を高めるために固有の障壁を強化する手段を提供する。開示される組成物は、微生物表面タンパク質を加水分解することができ、それによって微生物の付着及び微生物感染の確立を防止するペプチダーゼを含む。さらに、組成物は、経鼻投与に忍容性を示す安定な組成物を提供することができる、糖アルコールまたはポリオールの混合物を含む。

【００５３】

本開示の組成物は、ウイルスに対してより効率的であり、他の既知のペプチダーゼ製剤（例えば、市販のペプチダーゼ製剤）と比較して、改善された貯蔵寿命及び活性を有する。さらに、組成物は、ヒト及び他の哺乳動物への経鼻投与に好適であり（開示される実施例４から結論づけられた）、これは、経口投与のみに忍容性を示す他の既知のペプチダーゼ製剤と比較して有意な改善である。

【００５４】

実験結果は、本開示の組成物が微生物感染の低減に非常に有効であることを示す。殺ウイルス効果試験（結果が実施例５に提示される）では、インビトロアッセイにおいて、選択された両方の製剤（喉及び鼻用）が、トリプシンを含む市販のマウススプレーと比べて、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ウイルスに対してより効率的であることが見出された。

【００５５】

本開示の一実施形態は、

ｉ．０．００５～１．０％ｗ／ｗのペプチダーゼ、
ｉｉ．１．０～７０％ｗ／ｗの糖アルコールを含む組成物を提供する。
【００５６】
一実施形態において、組成物は、
ｉ．０．００５～１．０％ｗ／ｗのペプチダーゼ、
ｉｉ．２０～７０％ｗ／ｗのグリセロール、及び
ｉｉｉ．１．０～６５％ｗ／ｗのキシリトールを含む。
【００５７】
一実施形態において、組成物は、
ｉ．０．００５～１．０％ｗ／ｗのペプチダーゼ、
ｉｉ．２０～７０％ｗ／ｗのグリセロール、及び
ｉｉｉ．１．０～６５％ｗ／ｗのキシリトールを含み、
当該組成物の成分の組み合わせは１００％を超えない。
【００５８】
一実施形態において、組成物は、０．００５～１．０％ｗ／ｗのペプチダーゼ、例えば、０．０１～０．０７５％ｗ／ｗのペプチダーゼ、例えば、０．０１５～０．０５５％ｗ／ｗのペプチダーゼを含む。
【００５９】
一実施形態において、当該ペプチダーゼは、セリンプロテアーゼ（トリプシン及びキモトリプシン等）、スレオニンプロテアーゼ、システインプロテアーゼ、アスパラギン酸プロテアーゼ、グルタミン酸プロテアーゼ及びメタロプロテアーゼ、その機能的相同体、及びその官能化誘導体からなる群から選択される。一実施形態において、当該ペプチダーゼは、単一種類のペプチダーゼ、または異なる種類のペプチダーゼの混合物である。
【００６０】
本開示の一実施形態において、当該組成物の成分の組み合わせは１００％を超えない。
【００６１】
ペプチダーゼ活性
ペプチダーゼ活性は、ペプチダーゼの量当たりの所与の条件に従って定められた時間の間に形成された生成物を測定することによって決定することができる。ペプチダーゼの比活性は、タンパク質濃度当たりの酵素活性である。したがって、総ペプチダーゼ活性は、比活性及び純度によって決定される。例として、所望の活性は、比較的高い濃度で比較的不純なペプチダーゼを使用することによって達成することができるか、または比較的低い濃度で比較的純粋なペプチダーゼを使用して達成することができる。使用されるペプチダーゼの最適濃度は、酵素活性を測定することによって評価することができる。
【００６２】
トリプシン
当該ペプチダーゼは、アミノ酸リジン及びアルギニンのカルボキシル側で主にペプチド鎖を切断するトリプシン等のプロテアーゼであり得る。
【００６３】
一実施形態において、ペプチダーゼは、プロテアーゼである。別の実施形態において、当該プロテアーゼは、トリプシンである。また別の実施形態において、プロテアーゼは、タンパク質分解活性を有するトリプシンの機能的相同体または官能化誘導体である。
【００６４】
本開示の一実施形態において、組成物は、０．００５～１．０％ｗ／ｗのプロテアーゼ、例えば、０．００５～１．０％ｗ／ｗのプロテアーゼを含む。本開示のさらなる実施形態において、組成物は、０．０１５～０．０５５％ｗ／ｗのプロテアーゼを含む。本開示の特定の実施形態において、組成物は、本質的に０．０１５～０．０５５％ｗ／ｗのプロテアーゼ、例えば、０．０１５～０．０５５％ｗ／ｗのプロテアーゼを含む。
【００６５】
本開示の一実施形態において、組成物は、０．００５～１．０％ｗ／ｗのトリプシン、

その機能的相同体または官能化誘導体、例えば、０．００５～１．０％ｗ／ｗのトリプシン、その機能的相同体または官能化誘導体を含む。

【００６６】

本開示のさらなる実施形態において、組成物は、０．０１５～０．０５５％ｗ／ｗのトリプシン、その機能的相同体または官能化誘導体を含む。本開示の特定の実施形態において、組成物は、本質的に０．０１５～０．０５５％ｗ／ｗ、例えば、０．０１５～０．０５５％ｗ／ｗのトリプシン、その機能的相同体または官能化誘導体を含む。

【００６７】

カルシウム等のカチオン

本開示の組成物は、安定なペプチダーゼ製剤である。ペプチダーゼは、塩によって安定化され得る。

【００６８】

一実施形態において、組成物は、塩をさらに含む。別の実施形態において、当該組成物は、二価カチオンを含む。

【００６９】

本明細書で使用される場合、「二価カチオン」という用語は、カルシウム等の２の原子価を有する、周期表からの任意の金属の正電荷を帯びたイオンを指す。

【００７０】

一実施形態において、本発明は、トリプシンを含む組成物を開示し、当該組成物は、塩をさらに含む。別の実施形態において、本発明は、トリプシンを含む組成物を開示し、当該組成物は、二価カチオンを有する塩をさらに含む。

【００７１】

より特定の実施形態において、本発明は、ペプチダーゼを含む組成物を開示し、当該組成物は、二価カチオンを有する塩、例えば、二価カチオンを含む０．００３～０．２％ｗ／ｗの塩、例えば、二価カチオンを含む０．００３～０．１５％ｗ／ｗ、例えば、０．００３～０．１％ｗ／ｗの塩をさらに含む。

【００７２】

別のより特定の実施形態において、トリプシン、その機能的相同体、またはその官能化誘導体を含む組成物は、二価カチオンを含む０．００３～０．２％ｗ／ｗの塩、例えば、二価カチオンを含む０．００３～０．１５％ｗ／ｗ、例えば、０．００３～０．１％ｗ／ｗの塩をさらに含む。

【００７３】

本開示の一実施形態において、二価カチオンは、カルシウム（Ca^{2+}）である。別の実施形態において、二価カチオンを含む塩は、薬学的に許容されるカルシウムの塩であり、水和物を含む。

【００７４】

別の実施形態において、薬学的に許容されるカルシウムの塩は、$CaCl_2$である。また別の実施形態において、二価カチオンを含む塩は、塩化カルシウム二水和物等の、薬学的に許容されるカルシウムの無機塩であり、その水和物を含む。別の実施形態において、二価カチオンを含む塩は、酢酸カルシウムまたはクエン酸カルシウム等の、薬学的に許容されるカルシウムの有機塩である。

【００７５】

一実施形態において、組成物は、０．００３～０．２％ｗ／ｗのカルシウム、例えば、０．００３～０．１５％ｗ／ｗ、例えば、０．００３～０．１％のカルシウムを含む。

【００７６】

一実施形態において、組成物は、０．００３～０．２％ｗ／ｗのカルシウムイオン、例えば、０．００３～０．１５％ｗ／ｗのカルシウムイオン、例えば、０．００３～０．１％ｗ／ｗのカルシウムイオンをさらに含む。カルシウムイオンはCa^{2+}を意味する。

【００７７】

別の実施形態において、組成物は、０．００２～０．２％ｗ／ｗの塩化カルシウム、例

えば、０．００５～０．０２％ｗ／ｗの塩化カルシウム、例えば、０．０１０～０．０１５％ｗ／ｗの塩化カルシウムを含む。

【００７８】

また別の実施形態において、組成物は、０．００２～０．２％ｗ／ｗの塩化カルシウム二水和物、例えば、０．００５～０．０２％ｗ／ｗ塩化カルシウム二水和物、例えば、０．０１０～０．０１５％ｗ／ｗの塩化カルシウム二水和物を含む。

【００７９】

本開示の一実施形態において、組成物は、

ｉ．０．００５～１．０％ｗ／ｗのトリプシン、

ｉｉ．１．０～７０％ｗ／ｗの糖アルコール、及び

ｉｉｉ．０．０１０～０．０１５％ｗ／ｗの二塩化カルシウム二水和物を含む。

【００８０】

糖アルコール／ポリオール

本開示の組成物は、安定なペプチダーゼ製剤である。ペプチダーゼの不活性化は、組成物におけるその安定性を改善する。ペプチダーゼを不活性化する１つの方法は、組成物の水分活性を低下させることによるものである。水溶液の水分活性は、イオン及び／または他の分子の存在によって低下させることができる。

【００８１】

本発明は、塩、糖アルコール、及び／またはポリオールを含み、これらは一部、組成物の水分活性を低下させるように作用する。水分活性を低下させると、ペプチダーゼが不活性化する。さらに、当該組成物が高浸透圧性であることは、本開示の目的にとって有益である。高浸透圧組成物は、一般に、細胞または細胞マトリックスにいずれの毒性作用も及ぼすことなく、ウイルス粒子及び自由に浮遊する細菌等の全ての汚染物質の感染表面を洗浄する、鼻粘膜の洗い流し効果を有する鼻汁分泌を刺激する。

【００８２】

本開示の一実施形態において、組成物は、ジオール、トリオール、またはポリオール、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、または糖アルコールのうちの１つ以上を含む。

【００８３】

別の実施形態において、組成物は、３５～７０％ｗ／ｗの糖アルコール、例えば、４０～６５％ｗ／ｗの糖アルコール、例えば、４５～６０％ｗ／ｗの糖アルコールを含む。

【００８４】

糖アルコールは、グリセロール、エリスリトール、キシリトール、マンニトール、アラビトール、マルチトール、ラクチトール、イソマルト、ソルビトール、水素化デンプン加水分解物またはプロピレングリコール、及びペプチダーゼの安定な溶液を提供する任意の他の好適なポリオールまたはそれらの混合物であり得る。

【００８５】

口腔は、高濃度のグリセロールに十分耐性があるが、高濃度のグリセロールは、より薄く、より敏感な鼻粘膜に対しては、辛い刺痛作用を有する。５０％のグリセロールを含む組成物は、グリセロールの高浸透圧効果のために激しく刺すように痛むため、鼻腔に噴霧することができない。１０～２５％のグリセロールは、少量で容認され得る。しかしながら、希釈後の低グリセロール濃度（２５％）では、本明細書に開示される酵素は、長期保存のために安定ではなく、感染の治療及び／または予防におけるそれらの用途が著しく減少する。

【００８６】

鼻粘膜は、中咽頭と比べて高浸透圧溶液に対してより敏感であるため、安定な組成物を維持しながら、当該鼻用製剤中のグリセロール濃度を経口用製剤と比較して希釈する必要がある。

【００８７】

鼻腔の刺激を最小限に抑えるために、糖及び糖アルコールの様々な組み合わせ及び濃度

を適用性についてスクリーニングしたところ、驚くべきことに、糖アルコールであるグリセロール及びキシリトールの混合物を含む開示される組成物が安定な組成物を提供し、当該安定な組成物が鼻腔投与に忍容性を示すことが見出された。

【００８８】

キシリトールは、グリセロールと同様の性質を有する糖アルコールである。キシリトールは、タンパク質安定化効果を有することができる。キシリトールはさらに、スクロースに等しい甘味強度を有する。

【００８９】

一実施形態において、組成物は、２０～７０重量％ｗ／ｗのグリセロール、例えば、２５～６５重量％ｗ／ｗのグリセロールを含む。１つの特定の実施形態において、組成物は、２７～５７％ｗ／ｗのグリセロールを含む。

【００９０】

別の実施形態において、組成物は、１．０～６５％ｗ／ｗのキシリトール、例えば、３．０～５０％ｗ／ｗのキシリトール、例えば、４．５～３０％ｗ／ｗのキシリトールを含む。

【００９１】

また別の実施形態において、組成物は、少なくとも４０％ｗ／ｗ、例えば、少なくとも４５％ｗ／ｗ、例えば、少なくとも５０％ｗ／ｗのグリセロールとキシリトールを合わせた量を含む。

【００９２】

好ましい実施形態において、本発明の組成物は、

ｉ．０．００５～１．０％ｗ／ｗのペプチダーゼ、

ｉｉ．２０～７０％ｗ／ｗのグリセロール、及び

ｉｉｉ．１．０～６５％ｗ／ｗのキシリトールを含む。

【００９３】

点鼻スプレーを服用している患者のコンプライアンスのために、生成物の味及び忍容性は特に重要である。本発明は、甘くて心地よい味を有する、忍容性のある製剤を提示する。

【００９４】

緩衝液

「緩衝液」という用語は、ｐＨを安定化する目的で酸塩基混合物を含有する水溶液を意味することが意図される。ｐＨは、ペプチダーゼの安定性、ペプチダーゼの活性の両方にとって、ならびに口腔及び鼻腔内の微生物感染の治療に使用される場合、組成物の忍容性にとって重要である。

【００９５】

緩衝剤の例は、Ｔｒｉｚｍａ、Ｂｉｃｉｎｅ、Ｔｒｉｃｉｎｅ、ＭＯＰＳ、ＭＯＰＳＯ、ＭＯＢＳ、Ｔｒｉｓ、Ｈｅｐｅｓ、ＨＥＰＢＳ、ＭＥＳ、リン酸、炭酸、酢酸、クエン酸、グリコール酸、乳酸、ホウ酸、ＡＣＥＳ、ＡＤＡ、酒石酸、ＡＭＰ、ＡＭＰＤ、ＡＭＰＳＯ、ＢＥＳ、ＣＡＢＳ、カコジル酸、ＣＨＥＳ、ＤＩＰＳＯ、ＥＰＰＳ、エタノールアミン、グリシン、ＨＥＰＰＳＯ、イミダゾール、イミダゾール乳酸、ＰＩＰＥＳ、ＳＳＣ、ＳＳＰＥ、ＰＯＰＳＯ、ＴＡＰＳ、ＴＡＢＳ、ＴＡＰＳＯ、及びＴＥＳである。緩衝液は、２つ以上の緩衝液系の混合物であり得る。一実施形態において、緩衝液は、２つ以上の緩衝液の混合物を含む、上記の任意の緩衝液である。本開示の一実施形態において、組成物は、組成物のｐＨを安定化する緩衝液を含む。緩衝液は、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（Ｔｒｉｓ）、３－（Ｎ－モルホリノ）プロパンスルホン酸（ＭＯＰＳ）、リン酸塩、または薬学的に許容される緩衝液等の任意の他の好適な緩衝液からなる群から選択され得る。

【００９６】

一実施形態において、本開示の組成物は、０．０１～２．４％ｗ／ｗの緩衝液、例えば、０．０７～０．３％ｗ／ｗの緩衝液、例えば、０．０９～０．２％ｗ／ｗの緩衝液を含

む。
【００９７】
別の実施形態において、組成物は、１～２００ｍＭ、例えば、５～２５ｍＭ、例えば、８～１５ｍＭの範囲の緩衝液の濃度を含む。
【００９８】
組成物のｐＨは、鼻腔及び口腔のそれぞれにおける使用に好適であるように調整される。鼻腔は、５．５～６．５のｐＨ範囲を有する。喉のｐＨは、７．２～８．５の範囲を有する。組成物は、５．５～８．５、例えば、６．０～７．０、例えば、６．３～６．７の範囲のｐＨを有する。
【００９９】
一実施形態において、組成物は、６．２～７．０、例えば、６．４～６．６の範囲のｐＨを有する。別の実施形態において、組成物は、７．２～８．５、例えば、７．４～７．６の範囲のｐＨを有する。
【０１００】
溶液のｐＨは、いくつかの方法で評価することができる。例えば、ｐＨは、ｐＨ電極またはｐＨインジケータを使用して評価することができる。
【０１０１】
好ましい実施形態において、組成物は、
ｉ．０．００５～１．０％ｗ／ｗのペプチダーゼ、
ｉｉ．２０～７０％ｗ／ｗのグリセロール、
ｉｉｉ．１．０～６５％ｗ／ｗのキシリトール、及び
ｉｖ．０．０１～１．２％ｗ／ｗの緩衝液を含む。
【０１０２】
一実施形態において、組成物は、最大でも５０％ｗ／ｗの水、例えば、最大でも４０％ｗ／ｗ、例えば、最大でも３０％ｗ／ｗの水をさらに含む。
【０１０３】
ポリマー
粘膜適用のために、組成物は、有利には、組成物に粘膜付着特性を与える成分を含み得る。
【０１０４】
開示される組成物は、組成物（例えばゲル）の滞留時間を増加させるためにポリマーを含んでもよい。ある特定の実施形態において、ポリマー（複数可）、相対量、及び濃度は、粘膜付着性であるフィルムを提供するように選択される。粘膜付着性能は、典型的には、水素結合を形成することができる荷電基または非イオン性官能基を有するポリマーに観察される。ヒアルロン酸のヒアルロン酸塩等の負電荷を帯びた多糖類、及びカラギーナン等の硫酸化多糖類が有効であることが分かっている。
【０１０５】
本開示の一実施形態において、組成物は、粘膜における組成物の滞留時間を増加させることができるポリマーを含む。一実施形態において、組成物は、ヒアルロン酸及びヒアルロン酸誘導体からなる群から選択されるポリマーを含む。そのようなポリマーは、鼻腔内で、ゲルを強化する、粘膜付着を増加させる、及び刺激を低下させる手段として機能する。
【０１０６】
一実施形態において、ポリマーは、ゲルを形成することによって組成物を強化し、鼻腔における刺激の可能性を低減するために含まれる。
【０１０７】
ヒアルロン酸
本開示の一実施形態において、組成物は、ヒアルロン酸を含む。
【０１０８】
一実施形態において、組成物は、ヒアルロン酸、例えば、０．０００１～２．０％ｗ／

ｗのヒアルロン酸、例えば、０．００１～１．５％ｗ／ｗ、例えば、０．０１～１．０％ｗ／ｗ、例えば、０．０２～０．５％ｗ／ｗのヒアルロン酸を含む。

【０１０９】

本開示の一実施形態において、組成物は、

ｉ．０．００５～１．０％ｗ／ｗのペプチダーゼ、

ｉｉ．２０～７０％ｗ／ｗのグリセロール、

ｉｉｉ．１．０～６５％ｗ／ｗのキシリトール、

ｉｖ．０．０００１～１．５％ｗ／ｗのヒアルロン酸、及び

ｖ．０．０１～１．２％ｗ／ｗの緩衝液を含むか、またはそれらから本質的になる。

【０１１０】

本開示の別の実施形態において、組成物は、

ｉ．０．００５～１．０％ｗ／ｗのトリプシン、

ｉｉ．２０～７０％ｗ／ｗのグリセロール、

ｉｉｉ．１．０～６５％ｗ／ｗのキシリトール、

ｉｖ．０．０００１～１．５％ｗ／ｗのヒアルロン酸、

ｖ．０．００２～０．２％ｗ／ｗの$CaCl_2$、及び

ｖｉ．０．０１～１．２％のｗ／ｗの緩衝液を含むか、またはそれらから本質的になる。

【０１１１】

別の実施形態において、組成物は、

ｉ．０．０１５～０．０５５％ｗ／ｗのトリプシン、

ｉｉ．２７～５７％ｗ／ｗのグリセロール、

ｉｉｉ．４．５～３０％ｗ／ｗのキシリトール、

ｉｖ．０．０００２～０．０２％ｗ／ｗのヒアルロン酸、

ｖ．０．０１０～０．０１５％ｗ／ｗの$CaCl_2$、及び

ｖｉ．０．１～０．１４％ｗ／ｗのＴｒｉｓ緩衝液を含むか、またはそれらから本質的になる。

【０１１２】

一実施形態において、当該組成物のｐＨは、５．５～８．５、例えば、６．０～７．０、例えば、６．３～６．７である。一実施形態において、当該組成物のｐＨは、６．２～７．０、例えば、６．４～６．６である。一実施形態において、当該組成物のｐＨは、７．２～８．５、例えば、７．４～７．６である。

【０１１３】

一実施形態において、組成物は、水を含む。本開示の特定の実施形態において、組成物の水の少なくとも一部は、緩衝液に由来する。遊離水の存在は、ペプチダーゼを活性化及び／または不安定化し得る。組成物中の水は、例えば、グリセロール及び本明細書に記載される他のアルコール等の他の成分によって不活性化され得る。したがって、一実施形態において、組成物は、最大でも５０％ｗ／ｗの水、例えば、最大でも４０％ｗ／ｗの水、例えば、最大でも３０％ｗ／ｗの水を含む。ペプチダーゼの安定性を向上させるためには、組成物中の水分活性が低いことが重要である。組成物を、例えば、鼻腔、口腔、創傷、または皮膚に適用すると、当該記鼻腔、口腔、創傷または皮膚からの水が組成物と混合し、水分活性が増加する。これにより、ペプチダーゼが活性化する。

【０１１４】

別の実施形態において、組成物は、スプレー、ロゼンジ、トローチ、チューインガム、ゲル、または液体の形態である。

【０１１５】

カラギーナン

一実施形態において、組成物は、カラギーナンを含む。

【０１１６】

カラギーナンは、典型的には、粘度制御のために、または生体付着を達成するために使

用される。「カラギーナン」という用語は、通常、紅海藻から抽出される直鎖硫酸化多糖類のファミリーを指す。カラギーナンは、硫酸化及び非硫酸化の両方の繰り返しガラクトース単位及び３，６アンヒドロガラクトースからなる多糖である。

【０１１７】

一実施形態において、組成物は、１％ｗ／ｗ以下のカラギーナン、例えば、０．５％ｗ／ｗ以下のカラギーナン、例えば、０．１％ｗ／ｗ以下のカラギーナンを含む。

【０１１８】

香味剤

開示される組成物を投与される患者のコンプライアンスのために、生成物の香り及び味は特に重要である。本発明は、キシリトールの存在に一部起因して、甘くて心地よい味を有する忍容性のある製剤を提示する。組成物が香味剤をさらに含む場合、香り及び味はさらに改善され得る。

【０１１９】

「香味剤」という用語は、特に４％ｗ／ｗ未満、より好ましくは２％ｗ／ｗ未満の濃度で、検出可能な香味の影響を与えることができる、天然または非天然の任意の物質を指す。好適な香味または香味剤としては、ユーカリ、ペパーミント及びスペアミント等のミント、メントール、チョコレート、リコリス、柑橘類及び他の果実の香味、ガンマオクタラクトン、バニリン、エチルバニリン、口臭清涼剤の香味、シナモン、サリチル酸メチル、リナロール、ベルガモットオイル、ゼラニウムオイル、レモンオイル、及びジンジャーオイル等の香辛料の香味が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１２０】

一実施形態において、組成物は、香味剤を含む。

【０１２１】

別の実施形態において、香味剤は、天然であるか、または非天然、例えば合成である。

【０１２２】

また別の実施形態において、天然または非天然の香味剤は、スペアミントまたはユーカリである。

【０１２３】

さらなる実施形態において、組成物は、０．０１～０．４％ｗ／ｗの香味剤、例えば、０．０２～０．１％ｗ／ｗの香味剤、例えば、０．０３５～０．０５５％ｗ／ｗの香味剤化合物を含む。

【０１２４】

一実施形態において、組成物は、

ｉ．０．０２～０．０５％ｗ／ｗのペプチダーゼ、

ｉｉ．２９～５６％ｗ／ｗのグリセロール、

ｉｉｉ．４～２５％ｗ／ｗのキシリトール、

ｉｖ．０．０００２～０．０００４％ｗ／ｗのヒアルロン酸、

ｖ．０．１～０．２％ｗ／ｗの緩衝液、

ｖｉ．０～０．１％ｗ／ｗのカラギーナン、及び

ｖｉｉ．０～０．０５％ｗ／ｗの香味剤を含むか、またはそれらから本質的になる。

【０１２５】

製剤

本発明の開示は、微生物感染、具体的には、上気道におけるウイルス感染の治療のための安定な組成物である。

【０１２６】

ウイルス複製は、上気道で起こる。現在開発されている口腔スプレーは、中咽頭に到達するが、経口投与経路では鼻咽頭を含む鼻腔に到達しない。したがって、点鼻スプレーを使用して鼻腔及び鼻咽頭に到達するように、鼻から投与することができる噴霧可能な組成物を開発することが非常に望ましい。組成物が噴霧可能であるために、組成物は、最大でも０．０１５Ｐａ・ｓである粘度を有することが好ましい。組成物が上気道における微生

物感染に対して活性であるためには、上気道への投与が必要である。

【０１２７】

一実施形態において、組成物は、スプレー、ロゼンジ、トローチ、チューインガム、ゲル、または液体として製剤化される。

【０１２８】

一実施形態において、組成物は、噴霧可能な組成物である。別の実施形態において、組成物は、スプレーの形態である。好ましい実施形態において、組成物は、点鼻スプレーまたは喉スプレーである。

【０１２９】

点鼻スプレーまたは喉スプレーを使用して組成物を投与するためには、組成物の粘度が、組成物が噴霧可能であることを可能にしなければならない。

【０１３０】

一実施形態において、組成物は、最大でも０．０１５Ｐａ．ｓの粘度を有する。これは、本明細書に開示される実施例６の知見によって支持される。

【０１３１】

口腔スプレーと比較して、点鼻スプレーは、上気道感染の原発部位である鼻腔を標的とする。

【０１３２】

医学的用途

本発明の開示は、微生物感染、具体的には、上気道におけるウイルス感染の治療のための安定な組成物である。

【０１３３】

本開示の組成物は、ワクチン及び全身性抗ウイルス薬を補完することができる。それは、鼻腔及び喉に薄い保護性の広域スペクトル抗ウイルスゲルを形成し、ウイルス感染の伝播を防止または低減する。ウイルスは捕捉され、ゲルに結合し、次いで広域スペクトルペプチダーゼによって不活性化される。複製系を阻害するために全身的に及び細胞内で作用する抗ウイルス薬と比較して、本開示の組成物は、上気道におけるウイルスの局所的な取り込みを低減及び／または防止する。これらの作用機序は、感染のより効率的な治療及び／または予防を達成するように互いに補完する。本発明はまた、ウイルスと同じ毒性因子、すなわち、微生物と細胞との間の付着を担うタンパク質を標的とすることによって、細菌及び真菌に対しても活性を有する。

【０１３４】

一実施形態において、ウイルス感染は、風邪、肺炎、気管支炎、重症急性呼吸器症候群（ＳＡＲＳ）、中東呼吸器症候群（ＭＥＲＳ）、副鼻腔炎、中耳炎、及び咽頭炎からなる群から選択される。一実施形態は、ペプチダーゼ活性を有する治療有効量のポリペプチドを対象に投与することを含む、哺乳動物におけるウイルス感染の治療及び／または予防方法を提供する。

【０１３５】

風邪は、喉の痛み、倦怠感、鼻漏、鼻づまり、頭痛、咳、くしゃみ、時には軽度の発熱を特徴とする、軽度の急性呼吸器感染症である（Ｊａｃｋｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ，１９５８）。インフルエンザは、より重篤なウイルス感染であり、季節性流行で世界中に拡散し、人口の最大２０％に感染し、循環ウイルスに応じて相当な死亡率を引き起こす可能性がある。

【０１３６】

一実施形態において、本開示の組成物は、医薬に使用するためのものである。

【０１３７】

一実施形態において、本開示は、微生物感染の治療及び／または予防に使用するための組成物に関する。

【０１３８】

一実施形態において、本開示は、ウイルス感染、細菌感染、真菌感染、及び／または酵

母感染の治療及び／または予防に使用するための組成物に関する。
【０１３９】
一実施形態において、本開示は、ウイルス感染の治療及び／または予防に使用するための組成物に関する。
【０１４０】
一実施形態において、本開示は、ライノウイルス、Ａ型インフルエンザウイルス等のインフルエンザウイルス、呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）、コロナウイルス、パラインフルエンザウイルス、アデノウイルス、エンテロウイルス、メタニューモウイルス、及び他の感染性ウイルスからなる群から選択されるウイルスからのウイルス感染の治療及び／または予防に使用するための組成物に関する。
【０１４１】
一実施形態において、本開示は、風邪、インフルエンザ、鼻炎、副鼻腔炎、気管支炎、重症急性呼吸器症候群（ＳＡＲＳ）、中東呼吸器症候群（ＭＥＲＳ）、コロナウイルス疾患２０１９（ＣＯＶＩＤ－１９）、肺炎、ウイルス性髄膜炎、ヘルパンギーナ、ヘルペスウイルス、パピローマウイルス等の感染性疾患、またはウイルス感染によって引き起こされる任意の他の疾患の治療及び／または予防に使用するための組成物に関する。
【０１４２】
一実施形態において、本開示は、ウイルス性上気道感染の治療及び／または予防に使用するための組成物に関する。
【０１４３】
一実施形態において、本開示は、風邪、インフルエンザ、鼻炎、副鼻腔炎、ＣＯＶＩＤ－１９をもたらすウイルス性上気道感染、またはウイルス性上気道感染によって引き起こされる他の疾患の治療及び／または予防に使用するための組成物に関する。
【０１４４】
一実施形態において、本明細書に開示される組成物は、喉の痛み、倦怠感、鼻漏、鼻づまり、頭痛、咳、くしゃみ、及び／または発熱等のウイルス感染に関連する症状の予防及び／または治療に使用するためのものである。
【０１４５】
一実施形態において、本明細書に開示される組成物は、微生物感染及び／または口腔疾患からなる群から選択される疾患、障害または状態の予防及び／または治療に使用するためのものである。
【０１４６】
一実施形態において、本明細書に開示される組成物は、ウイルス感染、細菌感染、真菌感染、及び酵母感染からなる群から選択される微生物感染の予防及び／または治療に使用するためのものである。
【０１４７】
別の実施形態において、本明細書に開示される組成物は、哺乳動物における及び／または哺乳動物に対する、微生物感染及び／または歯周病等の口腔疾患の予防及び／または治療に使用するためのものである。
【０１４８】
別の実施形態において、本明細書に開示される組成物は、哺乳動物における及び／または哺乳動物に対する、微生物感染及び／または歯肉炎等の口腔疾患の予防及び／または治療に使用するためのものである。
【０１４９】
一実施形態において、本開示は、医薬に使用するための、
ｉ．ペプチダーゼ、
ｉｉ．グリセロール、
ｉｉｉ．キシリトール、
ｉｖ．ヒアルロン酸、及び
ｖ．緩衝液を含む組成物を提供する。

一実施形態において、当該組成物のペプチダーゼは、トリプシンである。一実施形態において、トリプシンを含む組成物は、カルシウム（Ca^{2+}）等の二価カチオンをさらに含む。

【０１５０】

一実施形態は、微生物感染及び／または口腔疾患からなる群から選択される疾患、障害または状態の予防及び／または治療に使用するための、

ｉ．ペプチダーゼ、

ｉｉ．グリセロール、

ｉｉｉ．キシリトール、

ｉｖ．ヒアルロン酸、及び

ｖ．緩衝液を含む組成物を提供する。

【０１５１】

一実施形態において、微生物感染及び／または口腔疾患は、哺乳動物における及び／または哺乳動物に対する歯肉炎または歯周病である。

【０１５２】

一実施形態は、微生物感染、及び口腔疾患からなる群から選択される疾患、障害または状態の予防及び／または治療における使用のための、

ｉ．０．００５～１．０％ｗ／ｗのペプチダーゼ、

ｉｉ．２０～７０％ｗ／ｗのグリセロール、

ｉｉｉ．１．０～６５％ｗ／ｗのキシリトール、

ｉｖ．０．０００１～１．５％ｗ／ｗのヒアルロン酸、及び

ｖ．０．０１～１．２％ｗ／ｗの緩衝液を含む組成物を提供する。

【０１５３】

一実施形態は、微生物感染、及び口腔疾患からなる群から選択される疾患、障害または状態の予防及び／または治療における使用のための、

ｉ．０．０１５～０．０５５％ｗ／ｗのトリプシン、

ｉｉ．２７～５７％ｗ／ｗのグリセロール、

ｉｉｉ．４．５～３０％ｗ／ｗのキシリトール、

ｉｖ．０．０００２～０．０２％ｗ／ｗのヒアルロン酸、

ｖ．０．０１０～０．０１５％ｗ／ｗの$CaCl_2$、及び

ｖｉ．０．１～０．１４％ｗ／ｗの緩衝液を含む組成物を提供する。

【０１５４】

一実施形態は、ウイルス感染、細菌感染、真菌感染、及び酵母感染からなる群から選択される微生物感染の予防及び／または治療に使用するための、本明細書に開示される組成物を提供する。

【０１５５】

一実施形態は、ウイルス感染である微生物感染の予防及び／または治療に使用するための、本明細書に開示される組成物を提供する。別の実施形態において、組成物はウイルス性上気道感染の治療に使用するためのものである。別のより特定の実施形態において、微生物感染は、ウイルス性上気道感染である。

【０１５６】

一実施形態は、風邪、インフルエンザ、鼻炎、副鼻腔炎、ＣＯＶＩＤ－１９をもたらす上気道感染、または上気道感染によって引き起こされる別の疾患の予防及び／または治療に使用するための、本明細書に開示される組成物を提供する。

【０１５７】

一実施形態は、ライノウイルス、インフルエンザウイルス、呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）、コロナウイルス、パラインフルエンザウイルス、アデノウイルス、エンテロウイルス、メタニューモウイルス、及び他の感染性ウイルスからなる群から選択されるウイルスからのウイルス感染の予防及び／または治療に使用するための、本明細書に開示される組成物を提供する。

【０１５８】
一実施形態において、細胞に感染及び／または侵入することができる他の感染性ウイルスは、コリネバクテリウムジフテリア、ラッサ熱ウイルス（アレナウイルス）、アストロウイルス、ハンタウイルス、リフトバレー熱ウイルス（フレボウイルス）、カリシウイルス、エボラウイルス、マールブルグウイルス、日本脳炎ウイルス、デングウイルス、黄熱病ウイルス、Ｃ型肝炎ウイルス、Ｇ型肝炎ウイルス、Ｂ型肝炎ウイルス、Ｄ型肝炎ウイルス、単純ヘルペスウイルス、単純ヘルペスウイルス）、サイトメガロウイルス、エプスタインバーウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、ヒトヘルペスウイルス、ヒトヘルペスウイルス、風疹ウイルス、ムンプスウイルス、モルビリウイルス、麻疹ウイルス、パピローマウイルス、ＪＣウイルス（ポリオーマウイルス）、ＢＫウイルス（ポリオーマウイルス）、パルボウイルス、コクサッキーウイルス（Ａ及びＢ）、Ａ型肝炎ウイルス、ポリオウイルス、レオウイルス、狂犬病ウイルス（リッサウイルス）、ヒト免疫不全ウイルス１及び２、ヒトＴ細胞白血病ウイルス等のウイルスである。

【０１５９】
一実施形態は、風邪、インフルエンザ、鼻炎、副鼻腔炎、気管支炎、重症急性呼吸器症候群（ＳＡＲＳ）、中東呼吸器症候群（ＭＥＲＳ）、コロナウイルス疾患２０１９（ＣＯＶＩＤ－１９）、肺炎、ウイルス性髄膜炎、ヘルパンギーナ、ヘルペスウイルス、パピローマウイルス等の感染性疾患、またはウイルス感染によって引き起こされる任意の他の疾患を引き起こすウイルス感染の予防及び／または治療に使用するための、本明細書に開示される組成物を提供する。

【０１６０】
一実施形態は、喉の痛み、倦怠感、鼻漏、鼻づまり、頭痛、咳、くしゃみ、及び／または発熱等のウイルス感染に関連する症状の予防及び／または治療に使用するための、本明細書に開示される組成物を提供する。

【０１６１】
一実施形態は、微生物感染、皮膚疾患、及び口腔疾患からなる群から選択される疾患、障害、または状態を予防及び／または治療するための薬物の製造に使用するための、本明細書に開示される組成物を提供する。

【０１６２】
一実施形態において、組成物は、経口用である。別の実施形態において、本組成物は、鼻用である。

【０１６３】
一実施形態において、鼻用組成物は、６．２～７．０、例えば、６．４～６．６の範囲のｐＨを有する。別の実施形態において、経口用組成物は、７．２～８．５、例えば、７．４～７．６の範囲のｐＨを有する。

【０１６４】
一実施形態は、微生物感染、皮膚疾患、及び口腔疾患からなる群から選択される疾患、障害、または状態の治療または予防方法を提供し、当該方法は、本明細書に開示される組成物を、それを必要とする個体に投与することを含む。

【０１６５】
一実施形態は、微生物感染、皮膚疾患、及び口腔疾患からなる群から選択される疾患、障害または状態の治療または予防方法を提供し、当該方法は、
ｉ．ペプチダーゼ、
ｉｉ．グリセロール、
ｉｉｉ．キシリトール、
ｉｖ．ヒアルロン酸、及び
ｖ．緩衝液を含む組成物を投与することを含む。

【０１６６】
一実施形態において、当該組成物のペプチダーゼは、トリプシンである。一実施形態において、トリプシンを含む組成物は、カルシウム（Ca^{2+}）等の二価カチオンをさらに

含む。
【０１６７】
一実施形態は、ウイルス感染を予防及び／または低減する方法を提供し、当該方法は、本明細書に開示される組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む。
【０１６８】
一実施形態は、微生物多様性を増加させる方法を提供し、組成物を投与することを含む当該方法は、本明細書に開示される組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む。
【０１６９】
一実施形態は、本明細書に開示される組成物の製造方法を提供し、当該方法は、
ｉ．糖アルコール
ｉｉ．緩衝液、
ｉｉｉ．ヒアルロン酸、及び
ｉｖ．ペプチダーゼを混合することを含む。
【０１７０】
１つのさらなる実施形態は、
ｉ．カラギーナン、及び／または
ｉｉ．香味剤を混合することをさらに含む、本明細書に開示される組成物の製造方法を提供する。
【０１７１】
一実施形態は、微生物多様性を増加させる方法を提供し、当該方法は、本明細書に開示される組成物を投与することを含む。
【実施例】
【０１７２】
実施例１　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ緩衝液における希釈の関数としての酵素活性
実験の目的は、Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ緩衝液における希釈の関数として酵素活性を測定することであった。さらに、酵素活性に対するカラギーナン濃度を評価した。
【０１７３】
方法
４０～１５重量％のグリセロール濃度を有する７つの異なる製剤を、カラギーナン濃度を増加させた製剤とともに調製した。酵素活性を測定した。所定の時点で試料を取り出し、酵素活性を測定することによって直接分析した。４０５ｎｍの分光光度計でＺ－Ｇｌｙ－Ｐｒｏ－Ａｒｇ－ｐＮＡを基質として用いて、３０℃で活性を測定した。１分当たりの吸光度の減少を活性パラメータとして使用した。ゼロ時点に対する残りの活性を決定し、安定性を説明するために使用した。
【０１７４】
結果及び結論
グリセロール希釈の結果を図１に示す。酵素活性は、緩衝液で希釈すると増加する。絶対最大活性は、２５～３０％のグリセロールで得られた。
【０１７５】
添加するカラギーナンの濃度を増加させた製剤（０～０．８ｍｇ／ｍｌ）の結果を図２に示す。＞０．２ｍｇ／ｍｌの濃度が活性を低下させると考えられる。
【０１７６】
実施例２　点鼻スプレー製剤の安定性
実験の目的は、様々な点鼻スプレー製剤における酵素安定性を測定することであった。
【０１７７】
方法
様々な組み合わせを混合し、Ｔｒｉｓ緩衝液を使用してｐＨをｐＨ６．５に調整した。表１に記載される製剤を試験した。

【表１】

表１：点鼻スプレーの安定性試験に使用された製剤。Ｎ０１～Ｎ０４は、$CaCl_2$ １ｍＭ、トリプシン０．２ｍｇ／ｍｌ、ヒアルロン酸２μｇ／ｍｌ、カラギーナン０．５ｍｇ／ｍｌを含有していた。Ｎ０５は、$CaCl_2$ １ｍＭ、トリプシン０．２ｍｇ／ｍｌ、ヒアルロン酸２μｇ／ｍｌを含有していた。

番号	グリセロール (重量%)	キシリトール (重量%)
N01	30	0
N02	30	10
N03	30	25
N04	25	25
N05	30	25

【０１７８】

製剤を密封されたポリプロピレン製ボトルに入れた。各製剤組成物からの生成物の安定性は、最長１１５日間、それらをストレス状態（４０±２℃／１００％ＲＨ）に置くことによって試験した。実施例１に記載したのと同じ方法を用いて酵素活性を測定した。

【０１７９】

結果及び結論

結果を図３に示す。２５～３０％グリセロールへの＞１０％キシリトールの添加は、高い安定性をもたらし、これは製剤ＮＯ３、ＮＯ４及びＮＯ５によって例示される。

【０１８０】

これらの知見は、４０℃のストレス条件で酵素の安定性を改善するために、グリセロールの一部をキシリトールに置き換えることの可能性を示唆している。３０％グリセロール（製剤ＮＯ１）を含有する製剤の予想される貯蔵寿命は、２５℃で＜３～６ヶ月であるが、ＮＯ５の予想される貯蔵寿命は、２年を超えると予想される。過剰量のカラギーナンの存在は、安定性を低下させた。

【０１８１】

実施例３．喉スプレー製剤の安定性

実験の目的は、様々な喉スプレー製剤における酵素安定性を測定することであった。

【０１８２】

方法

表２に記載されるように、様々な製剤を試験した。Ｔｒｉｓ緩衝液を使用して、ｐＨをｐＨ７．５に調整した。

【表２】

表２：喉スプレーの安定性試験で使用された製剤。

番号	カラギーナン (mg/ml)	ヒアルロン酸 (μg/ml)	キシリトール (重量%)	香味
N1	0.5	2	5	
N2	0	2	0	
N3	0.5	0	0	
N4	0	0	5	
N5	0.5	2	5	スペアミント、0.05%
N6	0.5	2	5	ユーカリ、0.05%

全て、５５重量％のグリセロール、１ｍＭの$CaCl_2$、０．４５ｍｇ／ｍｌのトリプシンを含有していた。

【０１８３】

製剤を密封されたポリプロピレン製ボトルに保管した。各製剤組成物からの生成物の安定性は、最長１１５日間、それらをストレス状態（４０±２℃／１００％ＲＨ）下に置くことによって試験した。実施例１に記載したのと同じ方法を用いて酵素活性を測定した。

【０１８４】

結果及び結論

結果を図４に示す。製剤Ｎ２及びＮ４は、最も高い安定性を示した。０．５％カラギーナンの添加は安定性を低下させたが、ヒアルロン酸及びキシリトールの存在は、安定性に悪影響を示さなかった。

【０１８５】

実施例４．点鼻スプレー製剤の忍容性

実験の目的は、鼻腔内に製剤を噴霧することによって、様々な点鼻スプレー製剤の忍容性、刺激／刺痛感、及び経験された分泌刺激を評価することであった。点鼻スプレーは高浸透圧性であり、したがって、鼻粘膜の洗い流し効果を有する鼻汁分泌を刺激することが意図される。鼻腔の刺激を最小限に抑えるために、鼻粘膜が口腔粘膜と比べて高浸透圧溶液に対してより敏感であるという観察に基づいて、鼻用製剤中のグリセロール濃度を経口用製剤と比較して希釈した。

【０１８６】

方法

表３に記載される製剤を調製し、試験した。

【表３】

表３．喉スプレーの忍容性試験に使用された製剤。

製剤	グリセロール (重量%)	キシリトール (重量%)	所見
1	30	5	*
2	30	10	*
3	30	20	*
4	30	25	*
5	30	25	**
6	54	0	*
CX	54	0	***

*製剤１～４及び６は、グリセロール、キシリトール、水を含有していた。**製剤５は、グリセロール、キシリトール、Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ、ヒアルロン酸、$CaCl_2$及びトリプシン（実施例２のＮ０３に相当する濃度）を含有していた。***ＣＸは、市販のトリプシンを含むマウススプレーである。

【０１８７】

２人の健康なボランティアの左右の鼻孔の鼻腔に、点鼻スプレーを使用して５０μｌの溶液を噴霧した。

【０１８８】

４段階のスケールを使用して、噴霧直後に忍容性を決定した。

０：容認できない、１：不快、２：容認できる、３：快適。

【０１８９】

３段階のスケールを使用して、２分後に分泌刺激を決定した。

０：分泌なし、１：分泌あり、２、鼻水。

【０１９０】

鼻への噴霧を２回繰り返し、各噴霧後に忍容性及び分泌刺激を認めた。

【０１９１】

結果及び結論

平均結果を表４に示す。製剤６及びＣＸの両方は、５４重量％のグリセロール濃度を有し、鼻腔内に噴霧されると激しく刺すように痛み、重度の鼻水を引き起こす。グリセロー

ル濃度を３０重量％に低下させ、濃度を５～２５重量％（製剤１～５）に増加させてキシリトールを添加することで、刺痛感を完全に排除し、忍容性は、容認できる～快適として経験された。さらに、製剤４及び５で、わずかな分泌刺激が観察された。

【０１９２】

これらの知見は、グリセロール３０重量％溶液中のキシリトール濃度を２５重量％に増加させることが、そのような溶液を鼻腔内に噴霧したときに刺痛感を増加させることなく、可能であることを示している。これは、トリプシンがそのような溶液中で安定化されるために、グリセロール／キシリトールベースの製剤が鼻腔へのトリプシンの送達に好適であることを支持する（実施例２）。

【表４】

表４．点鼻スプレー製剤の忍容性

製剤	忍容性	分泌刺激
1	3	0
2	3	0
3	3	0
4	2,3	1
5	2,7	0,5
6	0	2
CX*	0	2

*ボランティア１名。

【０１９３】

実施例５．喉スプレー製剤及び点鼻スプレー製剤の殺ウイルス効果

実験の目的は、喉スプレー製剤（経口用）及び点鼻スプレー製剤のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ウイルスに対する殺ウイルス効果を決定することであった。喉スプレーとは対照的に、点鼻スプレーは、ウイルス性上気道感染の原発部位である鼻腔を標的とする。

【０１９４】

方法

本試験は、開示される製剤の殺ウイルス効果を測定し、それによって、製剤が懸濁液中の標的ウイルス－ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２を不活性化する可能性を判定するように設計された。試験は、Ｅ１０５２「懸濁液中のウイルスに対する殺菌剤の活性を評価するための標準試験法」と称されるＡＳＴＭ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌの試験方法に従った。重症急性呼吸器症候群関連コロナウイルス２（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２、ＣＯＶＩＤ－１９ウイルス）、株：ＵＳＡ－ＷＡ１／２０２０、供給源：ＢＥＩリソース、ＮＲ－５２２８１を使用した。ウイルスストックを使用前に超低温で保管し、試験当日に解凍した。チャレンジウイルスのストックは、５．０％の血清を含有していた。試験した製剤の組成を、表５に記載するように調製した。試験製剤は、試験前に試験温度に予め平衡化した。試験溶液は、１回の複製で、１回の接触時間で評価した。実験ごとに、０．３ｍＬのウイルスストックのアリコートを、１．４ｍＬの試験溶液＋１．３ｍＬのリン酸緩衝液の混合物に添加し、ボルテックスによって混合した。混合物を３５～３７℃で３０分間インキュベートした。インキュベーション後、反応混合物のアリコートまたは反応混合物全体を取り出し、直ちに等体積の新生仔牛血清（ＮＣＳ）と混合し、次いでボルテックスした。選択された希釈物を宿主細胞に接種して、感染性ウイルス単位の量をアッセイした。

【０１９５】

対照実験

ウイルス回収対照実験、中和剤有効性／ウイルス干渉対照実験、細胞毒性対照実験、培地陰性対照実験及びウイルスストック力価対照実験を含む複数の対照実験を行った。中和剤有効性／ウイルス干渉対照実験は、中和後に残留活性成分が存在したかどうか、及び中

和された被験物質がウイルス感染性に干渉したかどうかを決定するために実施した。全ての対照実験を試験と同時に行い、同じ条件下でインキュベートし、試験と同じ方法でアッセイした。

【０１９６】

ｉ．ウイルス回収対照実験：

最小必須培地（ＭＥＭ）＋２％ＮＣＳの２．７ｍＬのアリコートに、０．３ｍＬのウイルスを加え、ボルテックスによって混合した。ウイルスを添加してから３０分（接触時間）後に、反応混合物のアリコートまたは反応混合物全体を、ボルテックスにより等体積のＮＣＳと混合した。「感染性アッセイ」の項に記載されるように、選択された希釈物を宿主細胞に接種して、感染性ウイルスの量をアッセイした。この対照実験の結果を入力ウイルス量として使用し、被験物質の結果と比較して、被験物質によるウイルスの減少を評価した。

【０１９７】

ｉｉ．中和剤有効性／ウイルス干渉対照実験：

この対照実験により、中和後に残留活性成分が存在したかどうか、及び中和された被験物質がウイルス感染性に干渉したかどうかを決定した。２．７ｍＬの被験物質のアリコート（１．４ｍＬの試験溶液＋１．３ｍＬのリン酸緩衝液）に、０．３ｍＬの最小必須培地（ＭＥＭ）＋２％のＮＣＳを加え、ボルテックスによって混合し、接触時間にわたって保持した。接触時間が終了してから、反応混合物のアリコートまたは反応混合物全体を、ボルテックスにより等体積の最小必須培地（ＭＥＭ）＋２％　ＮＣＳ培地と直ちに混合し、細胞毒性対照実験用と、中和剤有効性／ウイルス干渉対照実験用の２つの部分に分け、試験として処理した。

【０１９８】

ｉｉｉ．細胞毒性対照実験：

中和剤有効性／ウイルス干渉対照試験の設定から得られた試料の選択された希釈物を宿主細胞に接種し、試験手順について記載されているように試料とともにインキュベートした。宿主細胞の状態をインキュベーション期間の終了時に記録した。細胞毒性効果は、ウイルス特異的細胞変性効果とは区別されるべきであり、これは、ストック力価及びウイルス回収対照の培養物において顕著であろう。

【０１９９】

ｉｖ．細胞生存率対照実験：

試験のインキュベーション段階中に、少なくとも４つのウェルに適切な培地を接種した。この対照実験は、細胞がアッセイ期間を通して生存可能であるかどうかを実証する。加えて、アッセイ期間を通して培地の無菌性が用いられるかどうかを確認する。

【０２００】

ｖ．ウイルスストック力価対照実験：

試験で使用されるウイルスストックのアリコートを直接段階希釈し、宿主細胞に接種して、ストックウイルスの力価を確認した。この対照実験は、ストックウイルスの力価が使用に適切であるかどうか、及びウイルス感染性アッセイが適切に実施され得るかどうかを実証する。

【０２０１】

感染性アッセイ：

被験物質及び対照における残留感染性ウイルスは、ウイルス誘発性細胞変性効果（ＣＰＥ）によって検出した。

【０２０２】

試験する混合物の選択された希釈物を、試料当たりの希釈ごとに少なくとも４ウェルで培養細胞単層に添加した。接種したプレートを、５±３％のCO_2中、３６±２℃で４～９日間インキュベートした。接種前に、宿主細胞をリン酸緩衝生理食塩水で２回洗浄した。宿主細胞培養物を観察し、必要に応じて、インキュベーション期間中に再供給した。インキュベーション期間の終了後、宿主細胞を感染性ウイルスの存在について調べた。得ら

れたウイルス特異的ＣＰＥ及び被験物質特異的細胞毒性効果は、存在する場合、被験物質及び対照の両方を調べることによってスコア化した。必要に応じて、ウイルス特異的抗体で染色することによってウイルスを検出した。

【０２０３】

計算：

１ｍＬ当たり５０％の組織培養感染用量（ＴＣＩＤ５０／ｍＬ）は、Ｓｐｅａｒｍａｎ－Ｋａｒｂｅｒ（Ｋａｒｂｅｒ　Ｇ．ｅｔａｌ，１９３１）またはＲｅｅｄ　ａｎｄ　Ｍｕｅｎｃｈ（Ｒｅｅｄ　ａｎｄ　Ｍｕｅｎｃｈ，１９３８）等の他の適切な方法を用いて決定した。

【０２０４】

Ｌｏｇ１０減少係数（ＬＲＦ）は、以下の方法で計算した：

Ｌｏｇ１０減少係数＝ウイルス回収対照（Ｌｏｇ１０　ＴＣＩＤ５０）－被験物質（Ｌｏｇ１０　ＴＣＩＤ５０）

式中：

ウイルス量（Ｌｏｇ１０　ＴＣＩＤ５０）＝ウイルス力価（Ｌｏｇ１０　ＴＣＩＤ５０／ｍＬ）＋Ｌｏｇ１０［体積（ｍＬ）×体積補正（例えば、中和）］。

【０２０５】

結果及び結論

ＴＳ０１及びＴＳ０２の配合を表５に示す。点鼻スプレーのみがカラギーナンを含有する。喉スプレー（ＴＳ０１）及び点鼻スプレー（ＴＳ０２）の殺ウイルス効果を６に示す。

【表５】

表５．本明細書の実施例で用いられるＴＳ０１（口腔スプレー）及びＴＳ０２（点鼻スプレー）の配合。

	TS01(重量%) (口腔)	TS02(重量%) (点鼻)
グリセロール	55.2	29.6
Tris-HCl	0.12	0.12
$CaCl_2$	0.014	0.014
水	39.4	45.6
ヒアルロン酸	0.00022	0.00022
キシリトール	4.9	24.4
カラギーナン	-	0.01
スペアミント	0.05	-
トリプシン	0.05	0.02
pH	7.5	6.5

【０２０６】

各アッセイのウイルスストック力価対照実験により、適切な力価が実験に使用されたこと、及びウイルス回収対照実験のために十分な量のウイルスが回収されたことを確認した。いずれの希釈度でも細胞毒性は検出されなかった。全ての対照実験は、有効な試験の基準を満たしていた。

【０２０７】

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ウイルス減少試験からのデータを６に示す。データから、点鼻スプレー製剤及び喉スプレー製剤の両方が、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ウイルスをインビトロで＞９９．９％減少させることは明らかである。

【０２０８】
これは、鼻スプレーまたはマウススプレー等の抗菌スプレーで鼻及び口をそれぞれ標的とすることが、ウイルスに感染する可能性を防止または低減するのに効率的であることを示している。
【表６】

表６．ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ウイルスの減少。

製剤	対数減少	不活性化(%)
TS01(喉スプレー)	3.25 $\log_{10}$	99.9
TS02(点鼻スプレー)	3.12 $\log_{10}$	99.9
市販のトリプシンを含むマウススプレー	1.76 $\log_{10}$*	98.3*

＊Ｇｕｄｍｕｎｄｓｄｏｔｔｉｒ　ｅｔ　ａｌ．２０２１．

【０２０９】
実施例６．レオロジー実験
この実験の目的は、カラギーナンを添加したときに粘度がどのように変化したかを測定することであった。
【０２１０】
方法
グリセロール（５５重量％）及びカラギーナン（０～１重量％）を含有する異なる製剤を混合し、溶液の瞬間粘度を測定した。喉スプレー溶液ＴＳ０３（ＴＳ０１＋０．０５重量％のカラギーナン）も評価した。
【０２１１】
レオロジー測定－回転レオメータ：
製剤のレオロジー特性は、連続剪断技術を使用して高い剪断速度で調べ、幾何学的半径２０ｍｍのプレートを用いる制御応力Ｍａｌｖｅｒｎ　Ｒｈｅｏｍｅｔｅｒ（Ｍａｌｖｅｒｎ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ）を用いて実施した。周波数スイープ法は、２５℃で、０．８％の剪断ひずみを用いて、０．１Ｈｚ～１０Ｈｚで実施し、剪断速度法の表は、２５℃で剪断速度を０．１s^{-1}から１００s^{-1}に増加させることによって実施した。この方法により剪断応力を測定し、剪断応力を剪断速度で除すことにより見かけの粘度を計算した。
【０２１２】
結果及び結論
結果を図５に示す。粘度に影響を与えることなく、少なくとも０．１重量％のカラギーナンを添加することが可能であった。ＴＳ０１へのカラギーナンの添加（ＴＳ０３を提供する）は、粘度を著しく増加させなかったため、製剤をスプレーに使用することができる。観察された粘度の増加は、粘膜付着性の増加を示唆する。
【０２１３】
実施例７．Ａ型インフルエンザウイルスに対する喉スプレーの殺ウイルス効果
実験の目的は、Ａ型インフルエンザウイルス株Ｈ３Ｎ２に対する喉スプレー製剤の殺ウイルス効果を決定することであった。
【０２１４】
材料及び方法
本試験は、実施例５に十分に記載されているのと同じ実験設定を有していた。本試験はまた、Ｅ１０５２「懸濁液中のウイルスに対する殺菌剤の活性を評価するための標準試験法」と称されるＡＳＴＭ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌの試験方法に従った。実施例５の実験設定に対して以下の具体的な変更を行った。試験したウイルス：Ａ型インフルエンザウイルス株、Ｈ３Ｎ２、Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ。宿主細胞株：ＭＤＣＫ細胞、ＡＴＣＣ　ＣＣＬ－３４。希釈培地：最小必須培地（ＭＥＭ）＋１．０μｇ／ｍｌのトリプシン。中和剤：ＭＥＭ＋１％ウシ胎児血清（ＦＢＳ）。インキ

ュベーション期間６日。
【０２１５】
結果及び結論
喉スプレー溶液（表５）を、Ａ型インフルエンザウイルス（Ｈ３Ｎ２）を不活性化する能力について試験し、懸濁液中のＴＳ０１喉スプレー溶液に３６℃で３０分間曝露した。アッセイのウイルスストック力価対照実験により、適切な力価が実験に使用されたこと、及びウイルス回収対照実験のために十分な量のウイルスが回収されたことを確認した。いかなる希釈度でも細胞毒性は検出されなかった。全ての対照実験は、有効な試験の基準を満たしていた。
【０２１６】
Ａ型インフルエンザウイルス（Ｈ３Ｎ２）に対するＴＳ０１溶液でのウイルス減少は、９４．４％の減少に対応する１．２５の対数減少であった。ＴＳ０１溶液は、インビトロでインフルエンザウイルスに対しても有効である。
【０２１７】
実施例８．呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）の細胞変性効果の阻害
ＲＳＶに対する抗ウイルス活性を評価するために、Ｔ０１及びＴ０２についてＨＥｐ－２細胞における細胞変性効果（ＣＰＥ）に基づく阻害アッセイを使用した（表５）。ＣＰＥは、細胞病原性ウイルス感染によって引き起こされる細胞の形態変化である。
【０２１８】
材料及び方法
ＣＰＥ阻害アッセイ
－１日目に、ＨＥｐ－２細胞を、ウェル当たり１．３０Ｅ＋０４細胞で透明な９６ウェルプレートに播種した。Ｔ０１及びＴ０２を１：１０でＰＢＳに希釈し、ＨＥｐ－２細胞に３連で添加した。細胞を３７℃で１時間インキュベートした。次いで、約２００ＰＦＵ／ウェルのＲＳＶ　Ａ２（０．０２ＭＯＩ）をＴＡ／細胞ウェルに添加した。対照実験及び計算のために、ウイルスのみ及び細胞のみも含め、アッセイ検証のために、内部アッセイ対照も含めた。ＨＥｐ－２細胞を３７℃で３日間インキュベートした。感染後３日目に、細胞を免疫染色し、光学密度を読み取り、ウイルス阻害の割合を決定した。
【０２１９】
細胞毒性アッセイ
Ｔ０１及びＴ０２を１：１０でＰＢＳに希釈し、黒色９６ウェルプレートに播種したＨＥｐ－２細胞とともに３日間インキュベーションした。細胞のみ及び培地のみのウェルを添加した。３日後、ＰｒｏｍｅｇａのＣｅｌｌ　Ｔｉｔｅｒ　Ｇｌｏキットを使用してＡＴＰ含有量を評価するために細胞を溶解した。相対発光単位（ＲＬＵ）でルシフェラーゼ発光を読み取り、細胞毒性の割合を決定した。
【０２２０】
結果及び結論
Ｔ０１及びＴ０２の両方が、ＲＳＶに対する阻害を示したが、両方の溶液は、ＨＥｐ－２細胞に対する高い毒性も示した（表７）。高グリセロール濃度は、その高浸透圧のために一般的にヒト細胞に対して細胞毒性であることは周知であり、したがって、少なくともＴ０１製剤については、さらなる希釈を実施して阻害を検証することができる。
【表７】

表７．ＲＳＶ阻害。

製剤	細胞毒性(%)	阻害(%)
TS01(喉スプレー)	91.6	100
TS02(点鼻スプレー)	65.1	100

【０２２１】

実施例９．ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２（オミクロン変異株）に対するインビトロ抗ウイルス効果

このアッセイのために、水疱性口内炎ウイルス（ＶＳＶ）糖タンパク質（Ｇ）をＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｂ．１．１．５２９（オミクロン）スパイク（Ｓ）タンパク質で置換して、バイオセーフティレベル２で安全に取り扱うことができる組換えウイルスを作製した。この実施例では、Ｔ０１及びＴ０２を細胞とともにインキュベートし、次いでウイルスを添加して細胞に感染させた。実施例５では、ウイルス及びＴ０１またはＴ０２をプレインキュベートし、次いで細胞に添加した。

【０２２２】

材料及び方法

ルシフェラーゼベースの阻害アッセイ

－１日目に、Ｖｅｒｏ細胞を、ウェル当たり５．００Ｅ＋０４細胞で黒色９６ウェルプレートに播種した。Ｔ０１及びＴ０２を１：１及び１：１０でＰＢＳに希釈し、Ｖｅｒｏ細胞に３連で添加した。細胞を３７℃で１時間インキュベートした。次いで、約１０，０００ＲＬＵのｒＶＳＶ－ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｂ．１．１．５２９オミクロンをＴＡ／細胞ウェルに添加した。対照実験及び計算のために、ウイルスのみ及び細胞のみも含め、アッセイ検証のために、内部アッセイ対照も含めた。Ｖｅｒｏ細胞を３７℃で２４時間インキュベートした。Ｂｒｉｇｈｔ－Ｇｌｏ（商標）Ａｓｓａｙ　Ｓｙｓｔｅｍキット（Ｐｒｏｍｅｇａ）を使用して蛍ルシフェラーゼ活性を検出し、ウイルス阻害の割合を決定した。

【０２２３】

細胞毒性アッセイ

Ｔ０１及びＴ０２を１：１及び１：１０でＰＢＳに希釈し、黒色９６ウェルプレートに播種したＶｅｒｏ細胞とともに２４時間インキュベーションした。細胞のみ及び培地のみのウェルを添加した。２４時間後、ＰｒｏｍｅｇａのＣｅｌｌ　Ｔｉｔｅｒ　Ｇｌｏキットを使用してＡＴＰ含有量を評価するために細胞を溶解した。相対発光単位（ＲＬＵ）でルシフェラーゼ発光を読み取り、細胞毒性の割合を決定した。

【０２２４】

結果及び結論

１：１０希釈で、Ｔ０１及びＴ０２の両方に低い細胞毒性が観察された。Ｔ０１及びＴ０２の両方が、１：１０希釈製剤でＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２Ｂ．１．１．５２９に対する阻害を示した。１：１希釈で、Ｔ０１及びＴ０２の両方に高い細胞毒性が観察された。結果を表８に示す。

【表８】

表８．ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｂ．１．１．５２９（オミクロン）の阻害。

製剤	希釈度	細胞毒性(%)	阻害(%)
TS01(喉スプレー)	1:1 1:10	99 15.5	100 92
TS02(点鼻スプレー)	1:1 1:10	99 22.9	100 97

【０２２５】

実施例１０：点鼻スプレー製剤及び喉スプレー製剤の安定性

実験の目的は、ＴＳ０１及びＴＳ０２における酵素安定性を測定することであった。

【０２２６】

方法

キシリトールを含まないＴＳ０１、ＴＳ０２、ＴＳ０２、及び市販のトリプシン含有口腔スプレー（ＣＸ）を、密封されたガラス瓶に保管した。各製剤組成物中のトリプシンの安定性を、最長９７日間ストレス条件下（４０±２℃／１００％ＲＨ）に置くことによっ

て試験した。実施例１に記載したのと同じ方法を用いて酵素活性を測定した。
【０２２７】
結果及び結論
結果を図６に示す。ＴＳ０１は、最も高い安定性を示した。ＴＳ０１及びＴＳ０２の両方が、ＣＸよりも安定である。キシリトールを含まないＴＳ０２は安定ではない。
【０２２８】
参考文献
Allan GM, Arroll B. Prevention and treatment of the common cold：making sense of the evidence. CMAJ. Can Med Assoc；２０１４；１８６（３）：１９０－９.
Craik CS et al. Proteases as therapeutics. Biochem J. ２０１１；４３５：１－１６.
D’Souza et al, ２０１５
Gudmundsdottir, Agusta, et al. Inactivation of SARS－CoV－２ and HCoV－２２９E in vitro by ColdZyme（登録商標）a medical device mouth spray against the common cold. J Med Virol. ２０２１；９３：１７９２－１７９５.
Harkema JR, Carey SA, Wagner JG. The nose revisited：a brief review of the comparative structure, function, and toxicologic pathology of the nasal epithelium. Toxicologic pathology. Sage Publications；２００６；３４（３）：２５２－６９.
Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. Lancet. ２００３ Jan ３；３６１（９３５１）：５１－９.
Jackson GG., Dowling HF, Spiesman IG, Boand AV.. Transmission of the common cold to volunteers under controlled conditions. I. The common cold as a clinical entity. AMA Arch Intern Med. １９５８ Feb；１０１（２）：２６７－７８.
Johnston SL et al. The relationship between upper respiratory infections and hospital admissions for asthma：a time－trend analysis. Am J Respir Crit Care Med. American Public Health Association；１９９６；１５４（３）：６５４－６０.
Karber, G. Beitrag zur kollecktiven Behandlung pharmakologischer Reihenversuche. Arch. Exptl. Pathol. Pharmakol, １６２, ４８０－４８３, １９３１.
Lenoir J, Adriaens E, Remon JP. New aspects of the Slug Mucosal Irritation assay：predicting nasal stinging, itching and burning sensations. Journal of Applied Toxicology. Wiley Online Library；２０１１；３１（７）：６４０－８.
Mallia, Patrick, and Sebastian L. Johnston. Influenza infection and COPD. Internation

al journal of chronic obstructive pulmonary disease；２００７：２（１）：５５－６４．
Meena et al，A Review on Microbial Pathogenesis and Host Response．Model Organisms for Microbial Pathogenesis，Biofilm Formation and Antimicrobial Drug Discovery．Springer，Singapore，２０２０．４７－６０．
Pappas DE，Hendley JO，Hayden FG，Winther B．Symptom profile of common colds in school－aged children．The Pediatric infectious disease journal．LWW；２００８；２７（１）：８－１１．
Posch W，Vosper J，Zaderer V，Noureen A，Constant S，Bellmann－Weiler R，et al．ColdZyme Maintains Integrity in SARS－CoV－２－Infected Airway Epithelia．Mbio．Am Soc Microbiol；２０２１；１２（２）．
Ramalingam S，Graham C，Dove J，Morrice L，Sheikh A．A pilot，open labelled，randomised controlled trial of hypertonic saline nasal irrigation and gargling for the common cold．Scientific reports．Nature Publishing Group；２０１９；９（１）：１－１１．
Reed L．J and Muench H．A simple method of estimating fifty percent endpoints．American Journal of Epidemiology，Volume ２７，Issue ３，May １９３８，Pages ４９３－４９７．
Salade L，Wauthoz N，Goole J，Amighi K．How to characterize a nasal product．The state of the art of in vitro and ex vivo specific methods．Int J Pharm．Elsevier；２０１９；５６１：４７－６５．
Sungnak W，Huang N，Becavin C，Berg M，Queen R，Litvinukova M，et al．SARS－CoV－２ entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes．Nature medicine．Nature Publishing Group；２０２０；２６（５）：６８１－７．
Trangsrud AJ，Whitaker AL，Small RE．Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis．Pharmacotherapy：The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy．Wiley Online Library；２００２；２２（１１）：１４５８－６７．
Zelikin AN，Stellacci F．Broad－Spectrum Antiviral Agents Based on Multivalent Inhibitors of Viral Infectivity．Advanced Healthcare Materials．Wiley Online Library；２０２１；１０（６）：２００１４３３．

【０２２９】

項目

１．組成物であって、

ｉ．０．００５～１．０％ｗ／ｗのペプチダーゼ、及び
ｉｉ．１．０～７０％ｗ／ｗの糖アルコール、を含む、前記組成物。
【０２３０】
２．項目１に記載の組成物であって、
ｉ．０．００５～１．０％ｗ／ｗのペプチダーゼ、
ｉｉ．２０～７０％ｗ／ｗのグリセロール、及び
ｉｉｉ．１．０～６５％ｗ／ｗのキシリトールを含む、前記組成物。
【０２３１】
３．前記組成物が、０．００５～１．０％ｗ／ｗのペプチダーゼ、例えば、０．０１～０．０７５％ｗ／ｗのペプチダーゼ、例えば、０．０１５～０．０５５％ｗ／ｗのペプチダーゼを含む、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。
【０２３２】
４．前記ペプチダーゼが、セリンプロテアーゼ、スレオニンプロテアーゼ、システインプロテアーゼ、アスパラギン酸プロテアーゼ、グルタミン酸プロテアーゼ及びメタロプロテアーゼ、その機能的相同体、またはその官能化誘導体からなる群から選択される、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。
【０２３３】
５．前記ペプチダーゼが、トリプシン、その機能的相同体、または官能化誘導体である、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。
【０２３４】
６．前記ペプチダーゼがトリプシンである、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。
【０２３５】
７．前記組成物が、０．００５～１．０％ｗ／ｗのトリプシン、例えば、０．０１～０．０７５％ｗ／ｗのトリプシン、例えば、０．０１５～０．０５５％ｗ／ｗのトリプシンを含む、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。
【０２３６】
８．先行項目のいずれか１つに記載の組成物であって、
ｉ．０．００５～１．０％ｗ／ｗのトリプシン、
ｉｉ．２０～７０％ｗ／ｗのグリセロール、及び
ｉｉｉ．１．０～６５％ｗ／ｗのキシリトールを含む、前記組成物。
【０２３７】
９．前記組成物が、０．００５～１．０％ｗ／ｗのトリプシン、例えば、０．０１～０．０７５％ｗ／ｗのトリプシン、例えば、０．０１５～０．０５５％ｗ／ｗのトリプシンを含む、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。
【０２３８】
１０．前記組成物が、二価カチオンを含む０．００３～０．２％ｗ／ｗの塩、例えば、二価カチオンを含む０．００３～０．１５％ｗ／ｗ、例えば、０．００３～０．１％ｗ／ｗの塩をさらに含む、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。
【０２３９】
１１．前記ペプチダーゼが、トリプシン、その機能的相同体、またはその官能化誘導体であり、前記組成物が、二価カチオンを含む０．００３～０．２％ｗ／ｗの塩、例えば、二価カチオンを含む０．００３～０．１５％ｗ／ｗ、例えば、０．００３～０．１％ｗ／ｗの塩をさらに含む、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。
【０２４０】
１２．前記組成物が、３５～７０％ｗ／ｗの糖アルコール、例えば４０～６５％ｗ／ｗの糖アルコール、例えば４５～６０％ｗ／ｗの糖アルコールを含む、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。
【０２４１】
１３．前記糖アルコールが、グリセロール、エリスリトール、キシリトール、マンニトール、アラビトール、マルチトール、ラクチトール、イソマルト、ソルビトール、水素化

デンプン加水分解物もしくはプロピレングリコール、または他の関連するポリオールである、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。

【０２４２】

１４．前記組成物が、２０～７０％ｗ／ｗのグリセロール、例えば、２５～６５％ｗ／ｗのグリセロール、例えば、２７～５７％ｗ／ｗのグリセロールを含む、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。

【０２４３】

１５．前記組成物が、１．０～６５％ｗ／ｗのキシリトール、例えば、３．０～５０％ｗ／ｗのキシリトール、例えば、４．５～３０％ｗ／ｗのキシリトールを含む、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。

【０２４４】

１６．グリセロールとキシリトールを合わせた量が、少なくとも４０％ｗ／ｗ、例えば、少なくとも４５％ｗ／ｗ、例えば、少なくとも５０％ｗ／ｗである、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。

【０２４５】

１７．前記組成物が、緩衝液をさらに含む、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。

【０２４６】

１８．前記組成物が、０．０１～２．４％ｗ／ｗの緩衝液、例えば、０．０７～０．３％ｗ／ｗの緩衝液、例えば、０．０９～０．２％ｗ／ｗの緩衝液を含む、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。

【０２４７】

１９．前記緩衝液の濃度が、１～２００ｍＭ、例えば、５～２５ｍＭ、例えば、８～１５ｍＭである、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。

【０２４８】

２０．前記緩衝液が、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（Ｔｒｉｓ）、３－（Ｎ－モルホリノ）プロパンスルホン酸（ＭＯＰＳ）またはリン酸塩からなる群から選択される、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。

【０２４９】

２１．ｐＨが、５．５～８．５である、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。

【０２５０】

２２．ｐＨが、６．２～７．０、例えば、６．４～６．６である、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。

【０２５１】

２３．ｐＨが、７．２～８．５、例えば、７．４～７．６である、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。

【０２５２】

２４．前記組成物が、水をさらに含む、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。

【０２５３】

２５．前記組成物が、最大でも５０％ｗ／ｗの水、例えば、最大でも４０％ｗ／ｗ、例えば、最大でも３０％ｗ／ｗの水を含む、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。

【０２５４】

２６．前記組成物が、ヒアルロン酸、例えば、０．０００１～２．０％ｗ／ｗのヒアルロン酸、例えば、０．０００１～１．５％ｗ／ｗ、例えば、０．０００１～１．０％ｗ／ｗ、例えば、０．００１～１．５％ｗ／ｗ、例えば、０．０１～１．０％ｗ／ｗ、例えば、０．０２～０．５％ｗ／ｗ、例えば、０．０００１～０．１％ｗ／ｗ、例えば、０．０００１～０．０１％のヒアルロン酸をさらに含む、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。

【０２５５】

２７．前記組成物が、二価カチオンをさらに含む、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。

【０２５６】
２８．前記二価カチオンが、カルシウムである、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。
【０２５７】
２９．前記二価カチオンを含む塩が、薬学的に許容されるカルシウムの塩であり、その水和物を含む、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。
【０２５８】
３０．前記組成物が、０．００３～０．２％ｗ／ｗのカルシウム塩、例えば、０．００３～０．１５％ｗ／ｗのカルシウム塩、例えば、０．００３～０．１％ｗ／ｗのカルシウム塩をさらに含む、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。
【０２５９】
３１．前記組成物が、カルシウムイオン、例えば、０．００２～０．２％ｗ／ｗのカルシウムイオン、例えば、０．００３～０．１５％ｗ／ｗのカルシウムイオン、例えば、０．００３～０．１％ｗ／ｗのカルシウムイオンをさらに含む、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。
【０２６０】
３２．前記二価カチオンを含む塩が、$CaCl_2$である、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。
【０２６１】
３３．前記二価カチオンを含む塩が、薬学的に許容されるカルシウムの無機塩であり、その水和物を含む、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。
【０２６２】
３４．前記組成物が、０．００３～０．２％ｗ／ｗの二価カルシウム、例えば、０．００３～０．１５％ｗ／ｗ、例えば、０．００３～０．１％の二価カルシウムを含む、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。
【０２６３】
３５．前記組成物が、０．００２～０．２％ｗ／ｗの塩化カルシウム、例えば、０．００５～０．０２％ｗ／ｗの塩化カルシウム、例えば、０．０１０～０．０１５％ｗ／ｗの塩化カルシウムを含む、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。
【０２６４】
３６．前記組成物が、
ｉ．０．００５～１．０％ｗ／ｗのトリプシン、
ｉｉ．２０～７０％ｗ／ｗのグリセロール、
ｉｉｉ．１．０～６５％ｗ／ｗのキシリトール、
ｉｖ．０．０００１～１．５％ｗ／ｗのヒアルロン酸、
ｖ．０．００２～０．２％ｗ／ｗの$CaCl_2$、及び
ｖｉ．０．０１～１．２％ｗ／ｗの緩衝液を含むか、またはそれらから本質的になる、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。
【０２６５】
３７．前記組成物が、
ｉ．０．０１５～０．０５５％ｗ／ｗのトリプシン、
ｉｉ．２７～５７％ｗ／ｗのグリセロール、
ｉｉｉ．４．５～３０％ｗ／ｗのキシリトール、
ｉｖ．０．０００２～０．０２％ｗ／ｗのヒアルロン酸、
ｖ．０．０１０～０．０１５％ｗ／ｗの$CaCl_2$、及び
ｖｉ．０．１～０．１４％ｗ／ｗ緩衝液を含むか、またはそれらから本質的になる、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。
【０２６６】
３８．カラギーナンをさらに含む、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。
【０２６７】

３９．前記組成物が、１％ｗ／ｗ以下のカラギーナン、例えば、０．５％ｗ／ｗ以下のカラギーナン、例えば、０．１％ｗ／ｗ以下のカラギーナンを含む、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。

【０２６８】

４０．香味剤をさらに含む、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。

【０２６９】

４１．前記香味剤が、天然または非天然である、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。

【０２７０】

４２．前記香味剤が、スペアミントまたはユーカリである、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。

【０２７１】

４３．前記組成物が、０．０１～０．４％ｗ／ｗの香味剤、例えば、０．０２～０．１％ｗ／ｗの香味剤、例えば、０．０３５～０．０５５％ｗ／ｗの香味剤化合物を含む、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。

【０２７２】

４４．前記組成物が、

ｉ．０．０２～０．０５％ｗ／ｗのペプチダーゼ、

ｉｉ．２９～５６％ｗ／ｗのグリセロール、

ｉｉｉ．４～２５％ｗ／ｗのキシリトール、

ｉｖ．０．０００２～０．０００４％ｗ／ｗのヒアルロン酸、

ｖ．０．０１～０．０２％ｗ／ｗの$CaCl_2$、

ｖｉ．０．１～０．２％ｗ／ｗの緩衝液、

ｖｉｉ．０～０．１％ｗ／ｗカラギーナン、及び

ｖｉｉｉ．０～０．０５％ｗ／ｗの香味剤を含むか、またはそれらから本質的になる、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。

【０２７３】

４５．前記組成物が、スプレー、ロゼンジ、トローチ、チューインガム、ゲル、または液体の形態で送達される、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。

【０２７４】

４６．前記組成物が、噴霧可能な組成物である、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。

【０２７５】

４７．前記組成物が、スプレーの形態である、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。

【０２７６】

４８．前記スプレーが、点鼻スプレーまたは喉スプレーである、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。

【０２７７】

４９．粘度が、最大でも０．０１５Ｐａ．ｓ、例えば、２５℃で幾何学的半径２０ｍｍのプレートを用いる制御応力Ｍａｌｖｅｒｎ　Ｒｈｅｏｍｅｔｅｒ（Ｍａｌｖｅｒｎ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ）を使用して評価される最大でも０．０１５Ｐａ．ｓである、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。

【０２７８】

５０．医薬に使用するための、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。

【０２７９】

５１．哺乳動物における及び／または哺乳動物に対する、微生物感染、及び歯肉炎もしくは歯周病等の口腔疾患からなる群から選択される疾患、障害、または状態の予防及び／または治療における使用のための、先行項目のいずれか１つに記載の組成物。

【０２８０】

５２．前記微生物感染が、ウイルス感染、細菌感染、真菌感染、及び酵母感染からなる群から選択される、先行項目のいずれか１つに記載の使用のための組成物。

【０２８１】

５３．前記微生物感染が、ウイルス感染である、先行項目のいずれか１つに記載の使用のための組成物。

【０２８２】

５４．前記ウイルス感染が、ウイルス性上気道感染である、先行項目のいずれか１つに記載の使用のための組成物。

【０２８３】

５５．前記ウイルス性上気道感染が、風邪、インフルエンザ、鼻炎、副鼻腔炎、オミクロン変異株等のＣＯＶＩＤ－１９、またはウイルス性上気道感染によって引き起こされる疾患をもたらす、先行項目のいずれか１つに記載の使用のための組成物。

【０２８４】

５６．前記ウイルス感染が、ライノウイルス、Ａ型インフルエンザウイルス等のインフルエンザウイルス、呼吸器合胞体ウイルス（ＲＳＶ）、コロナウイルス、パラインフルエンザウイルス、アデノウイルス、エンテロウイルス、メタニューモウイルス、及び他の感染性ウイルスからなる群から選択されるウイルスによるものである、先行項目のいずれか１つに記載の使用のための組成物。

【０２８５】

５７．前記ウイルス感染が、風邪、インフルエンザ、鼻炎、副鼻腔炎、気管支炎、重症急性呼吸器症候群（ＳＡＲＳ）、中東呼吸器症候群（ＭＥＲＳ）、ＣＯＶＩＤ－１９オミクロン変異株等のコロナウイルス疾患２０１９（ＣＯＶＩＤ－１９）、肺炎、ウイルス性髄膜炎、ヘルパンギーナ、ヘルペスウイルス、パピローマウイルス等の感染性疾患、またはウイルス感染によって引き起こされる任意の他の疾患を引き起こす、先行項目のいずれか１つに記載の使用のための組成物。

【０２８６】

５８．前記予防及び／または治療が、喉の痛み、倦怠感、鼻漏、鼻づまり、頭痛、咳、くしゃみ、及び／または発熱等の、ウイルス感染に関連する症状の予防及び／または治療である、先行項目のいずれか１つに記載の使用のための組成物。

【０２８７】

５９．前記組成物が、鼻用である、先行項目のいずれか１つに記載の使用のための組成物。

【０２８８】

６０．前記組成物が、経鼻投与用に製剤化される、先行項目のいずれか１つに記載の使用のための組成物。

【０２８９】

６１．前記組成物が、経口用である、先行項目のいずれか１つに記載の使用のための組成物。

【０２９０】

６２．微生物感染、皮膚疾患、及び口腔疾患からなる群から選択される疾患、障害、または状態の治療及び予防のための薬物の製造における、先行項目のいずれか１つに記載の組成物の使用。

【０２９１】

６３．微生物感染、皮膚疾患、及び口腔疾患からなる群から選択される疾患、障害、または状態の治療及び／または予防方法であって、先行項目のいずれか１つに記載の組成物を、それを必要とする個体に投与することを含む、前記方法。

【０２９２】

６４．ウイルス感染の予防及び／または低減のための方法であって、先行項目のいずれか１つに記載の組成物を投与することを含む、前記方法。

【０２９３】

６５．微生物多様性を増加させるための方法であって、先行項目のいずれか１つに記載の組成物を投与することを含む、前記方法。

【０２９４】

６６．先行項目のいずれか１つに記載の組成物の製造方法であって、

ｉ．ペプチダーゼ、及び

ｉｉ．糖アルコールを混合することを含む、前記方法。

【０２９５】

６７．先行項目のいずれか１つに記載の組成物の製造方法であって、

ｉ．トリプシン、

ｉｉ．グリセロール、及び

ｉｉｉ．キシリトールを混合することを含む、前記方法。

【０２９６】

６８．先行項目のいずれか１つに記載の組成物の製造方法であって、

ｉ．グリセロール、

ｉｉ．キシリトール、

ｉｉｉ．緩衝液、

ｉｖ．ヒアルロン酸、及び

ｖ．ペプチダーゼを混合することを含む、前記方法。

【０２９７】

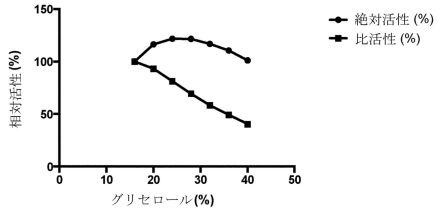
６９．先行項目のいずれか１つに記載の方法であって、

ｉ．カラギーナン、及び／または

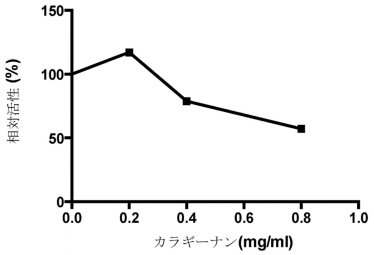
ｉｉ．香味剤を混合することをさらに含む、前記方法。

【図面】

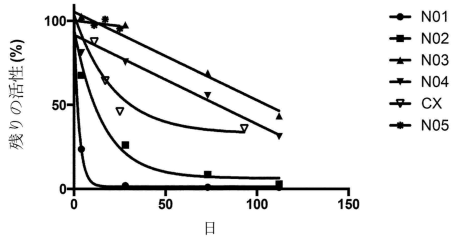
【図１】



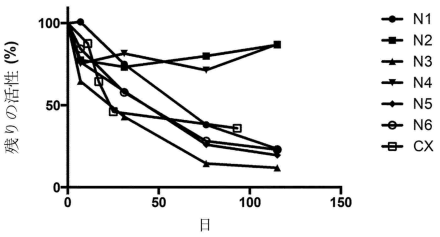
【図２】



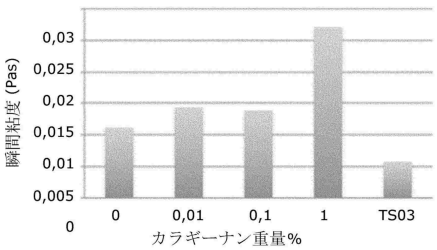
【図３】


残りの活性 (%)
100
50
0
0
50
100
150
日
N01
N02
N03
N04
CX
N05

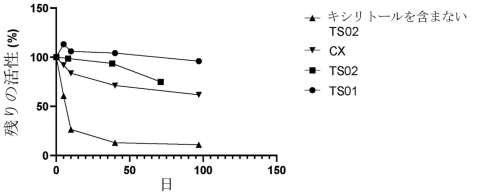
【図４】


残りの活性 (%)
100
50
0
0
50
100
150
日
N1
N2
N3
N4
N5
N6
CX

【図５】


瞬間粘度 (Pas)
0,03
0,025
0,02
0,015
0,01
0,005
0
0
0,01
0,1
1
TS03
カラギーナン重量%

【図６】


残りの活性 (%)
150
100
50
0
0
50
100
150
日
キシリトールを含まない TS02
CX
TS02
TS01

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/071842

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/00 A61K9/08 A61K31/00 A61K47/10 A61K47/36
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

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 practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 100 584 376 C (GUANGXI SUBTROPICAL CROPS RES INST) 27 January 2010 (2010-01-27) the whole document claim 1	1-62
Y	WO 2019/135003 A1 (ENZYMATICA AB [SE]) 11 July 2019 (2019-07-11) the whole document	1-62
Y	US 6 599 883 B1 (ROMEO VINCENT D [US] ET AL) 29 July 2003 (2003-07-29) the whole document examples 1-5	1-62

-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C.
[x] See patent family 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 application or patent 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
20 October 2022	28/10/2022

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Felder, Christian

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/071842

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 11 013 687 B1 (VEGA JULIO CÉSAR [AR]) 25 May 2021 (2021-05-25) the whole document claims 1-14; examples 1-17	1-62
Y	EP 3 736 331 A1 (ENZYMATICA AB [SE]) 11 November 2020 (2020-11-11) the whole document claims 1-15	1-62

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2022/071842

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN 100584376 C	27-01-2010	NONE	
WO 2019135003 A1	11-07-2019	AU 2019205602 A1	09-07-2020
		BR 112020013790 A2	01-12-2020
		CA 3087214 A1	11-07-2019
		CN 111565743 A	21-08-2020
		EP 3737407 A1	18-11-2020
		JP 2021509809 A	08-04-2021
		KR 20200107958 A	16-09-2020
		RU 2020123357 A	14-01-2022
		US 2020353060 A1	12-11-2020
		WO 2019135003 A1	11-07-2019
US 6599883 B1	29-07-2003	NONE	
US 11013687 B1	25-05-2021	US 11013687 B1	25-05-2021
		US 2021386667 A1	16-12-2021
		WO 2021252254 A1	16-12-2021
EP 3736331 A1	11-11-2020	AU 2016299760 A1	01-02-2018
		BR 112018001404 A2	11-09-2018
		CA 2992821 A1	02-02-2017
		CN 107849551 A	27-03-2018
		CN 113846079 A	28-12-2021
		DK 3325618 T3	10-08-2020
		DK 201870049 A1	05-02-2018
		DK 202070808 A1	26-02-2021
		EP 3121272 A1	25-01-2017
		EP 3325618 A1	30-05-2018
		EP 3736331 A1	11-11-2020
		ES 2813551 T3	24-03-2021
		HR P20201290 T1	13-11-2020
		HU E050121 T2	30-11-2020
		JP 6869979 B2	12-05-2021
		JP 7116823 B2	10-08-2022
		JP 2018520707 A	02-08-2018
		JP 2021106603 A	29-07-2021
		KR 20180032588 A	30-03-2018
		PL 3325618 T3	16-11-2020
		PT 3325618 T	04-09-2020
		RU 2018106533 A	26-08-2019
		RU 2020142400 A	11-02-2021
		SI 3325618 T1	31-12-2020
		US 2020197288 A1	25-06-2020
		US 2022062148 A1	03-03-2022
		WO 2017017012 A1	02-02-2017

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*31/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/12		
Ａ６１Ｐ	*31/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/10		
Ａ６１Ｐ	*11/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/04		
Ａ６１Ｐ	*11/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/02		
Ａ６１Ｐ	*31/14*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/14		
Ａ６１Ｐ	*31/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/16		
Ａ６１Ｐ	*31/20*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/20		
Ａ６１Ｐ	*11/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00		
Ａ６１Ｐ	*11/14*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/14		
Ａ６１Ｐ	*25/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/04		
Ａ６１Ｐ	*17/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00		
Ａ６１Ｋ	*9/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00	１０１	
Ａ６１Ｋ	*9/20*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/12		
Ａ６１Ｋ	*9/68*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/20		
Ａ６１Ｋ	*9/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/68		
Ａ６１Ｋ	*9/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/06		
Ａ６１Ｐ	*15/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/08		
Ａ６１Ｋ	*47/10*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｐ	15/00		
Ａ６１Ｋ	*47/26*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/10		
Ａ６１Ｋ	*47/18*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/26		
Ａ６１Ｋ	*47/20*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/18		
Ａ６１Ｋ	*47/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/20		
Ａ６１Ｋ	*47/36*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/02		
Ａ６１Ｋ	*47/44*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/36		
			Ａ６１Ｋ	47/44		

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者　クラーサンド，マッツ
スウェーデン国，２６１９３　サクストルプ，タグマズヴァーゲン　３９

Ｆターム（参考）　4C076　AA09 AA12 AA24 AA36 AA49 AA69 AA89 BB01 BB21 BB22
BB23 BB25 CC01 CC04 CC10 CC15 CC16 CC17 CC18 CC31 CC32
CC35 DD23 DD26Z DD38 DD50Z DD57Z EE30 EE37 EE58T FF52 FF61
4C084　AA02 BA44 DC03 MA05 MA13 MA17 MA27 MA34 MA47 MA52
MA56 MA57 MA59 NA10 ZA071 ZA081 ZA211 ZA341 ZA591 ZA621 ZA661
ZA671 ZA811 ZA891 ZA901 ZB111 ZB321 ZB331 ZB351