

(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2018-515530

(P2018-515530A)

(43) 公表日 平成30年6月14日(2018.6.14)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 31/7105 (2006.01)	A 61 K 31/7105	4C076
A61P 31/12 (2006.01)	A 61 P 31/12	4C086
A61P 31/16 (2006.01)	A 61 P 31/16	
A61P 37/04 (2006.01)	A 61 P 37/04	
A61K 9/08 (2006.01)	A 61 K 9/08	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 23 頁) 最終頁に続く

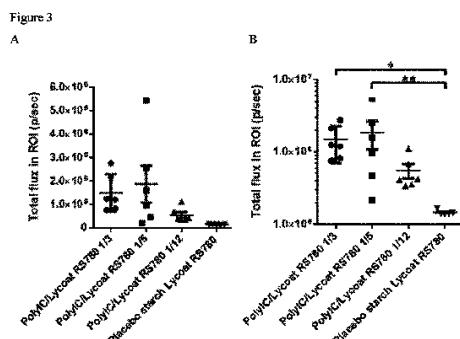
(21) 出願番号	特願2017-559086 (P2017-559086)	(71) 出願人	510020022 ヤンセン・サイエンシズ・アイルランド・ ユーシー
(86) (22) 出願日	平成28年5月10日 (2016.5.10)		アイルランド国コーク州リトル・アイラン ド、イーストゲート、イーストゲート・ビ レッジ
(85) 翻訳文提出日	平成29年12月19日 (2017.12.19)	(74) 代理人	100092783
(86) 國際出願番号	PCT/IB2016/000890		弁理士 小林 浩
(87) 國際公開番号	W02016/181226	(74) 代理人	100095360 弁理士 片山 英二
(87) 國際公開日	平成28年11月17日 (2016.11.17)	(74) 代理人	100120134 弁理士 大森 規雄
(31) 優先権主張番号	15167129.4	(74) 代理人	100104282 弁理士 鈴木 康仁
(32) 優先日	平成27年5月11日 (2015.5.11)		
(33) 優先権主張國	歐州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】上気道感染症の予防および／または治療のためのポリイノシン酸-ポリシチジル酸 (ポリ(I : C)) のエンドウマメデンプン製剤

(57) 【要約】

本発明は、上気道のウイルス感染症、例えば、ウイルス性呼吸器感染症または感冒などの予防および／または治療における使用のためのポリイノシン酸-ポリシチジル酸 (ポリ(I : C)) およびエンドウマメデンプンのミクロ粒子を含む組成物、ならびに前記感染症または感冒を予防および／または治療するために必要とする患者による使用のための、前記組成物を含むデバイス、好ましくは経鼻デリバリーシステムに関する。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

マイクロ粒子中のポリイノシン酸 - ポリシチジル酸とデンプンとの比が約 1 : 1 ~ 約 1 : 5 である、ポリイノシン酸 - ポリシチジル酸およびデンプンを含む、マイクロ粒子。

【請求項 2】

前記マイクロ粒子中のポリイノシン酸 - ポリシチジル酸とデンプンとの比が約 1 : 3 ~ 約 1 : 5 である、請求項 1 に記載のマイクロ粒子。

【請求項 3】

前記マイクロ粒子中のポリイノシン酸 - ポリシチジル酸とデンプンとの比が約 1 : 3 または約 1 : 5 である、請求項 2 に記載のマイクロ粒子。 10

【請求項 4】

前記デンプンがアルファ化デンプンである、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載のマイクロ粒子。

【請求項 5】

前記デンプンがエンドウマメデンプンである、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載のマイクロ粒子。

【請求項 6】

前記ポリイノシン酸 - ポリシチジル酸の平均鎖長が、約 300 塩基対 ~ 6,000 塩基対である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載のマイクロ粒子。

【請求項 7】

前記ポリイノシン酸 - ポリシチジル酸の平均分子量が、約 180 kDa ~ 3,600 kDa である、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載のマイクロ粒子。 20

【請求項 8】

前記ポリイノシン酸 - ポリシチジル酸がナトリウム塩として存在する、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載のマイクロ粒子。

【請求項 9】

水をさらに含む、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載のマイクロ粒子。

【請求項 10】

ポリイノシン酸 - ポリシチジル酸、デンプン、および水から本質的になる、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載のマイクロ粒子。 30

【請求項 11】

0.1 μm ~ 100 μm の間のサイズを有する、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載のマイクロ粒子。

【請求項 12】

4 μm ~ 27 μm のサイズを有する、請求項 11 に記載のマイクロ粒子。

【請求項 13】

2 μm ~ 20 μm のサイズを有する、請求項 11 に記載のマイクロ粒子。

【請求項 14】

請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の複数のマイクロ粒子を含む、組成物。

【請求項 15】

ポリイノシン酸 - ポリシチジル酸 (ポリ (I : C)) およびデンプンを含むマイクロ粒子を含む、組成物。 40

【請求項 16】

前記組成物のマイクロ粒子が、0.1 μm ~ 200 μm の Dv50 を有する、請求項 1 4 または 15 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記組成物のマイクロ粒子が、1 μm ~ 50 μm の Dv50 を有する、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記組成物のマイクロ粒子が 2 μm ~ 20 μm の Dv50 を有する、請求項 17 に記載

10

20

30

40

50

の組成物。

【請求項 19】

液体である、請求項 14 から 18 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 20】

有機溶媒を含む、請求項 14 から 19 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 21】

前記有機溶媒が、グリセロール、エタノール、またはその組合せである、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 22】

リン酸緩衝食塩水を含む、請求項 14 から 19 のいずれか一項に記載の組成物。 10

【請求項 23】

乾燥粉末である、請求項 14 から 18 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 24】

前記粒子が、1カ月間室温で貯蔵中安定している、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 25】

上気道のウイルス感染症を治療または予防する方法であって、前記組成物を患者へ投与することを含む方法における使用のための、請求項 14 から 24 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 26】

前記ウイルス感染症が、ヒトライノウイルス感染症またはインフルエンザウイルス感染症である、請求項 25 に記載の使用のための組成物。 20

【請求項 27】

慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有する患者において、上気道のウイルス感染症を予防する方法であって、前記組成物を患者に投与することを含む方法における使用のための、請求項 14 から 24 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 28】

上気道のウイルス感染症を治療または予防する方法における使用のための組成物であって、

前記組成物がマイクロ粒子を含み、

前記マイクロ粒子が、ポリイノシン酸 - ポリシチジル酸（ポリ（I : C））およびデンプンを、約 1 : 1 ~ 約 1 : 5 の比で含み、 30

前記方法が前記組成物を患者に投与することを含む、組成物。

【請求項 29】

慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有する対象において、上気道のウイルス感染症を予防する方法における使用のための組成物であって、

前記組成物がマイクロ粒子を含み、

前記マイクロ粒子が、ポリイノシン酸 - ポリシチジル酸（ポリ（I : C））およびデンプンを、約 1 : 1 ~ 約 1 : 5 の比で含み、

前記方法が前記組成物を患者に投与することを含む、組成物。

【請求項 30】

前記組成物を投与することが経鼻投与を含む、請求項 25 から 29 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。 40

【請求項 31】

対象においてウイルス感染症を治療または予防する方法であって、請求項 14 から 24 のいずれか一項に記載の組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 32】

前記ウイルス感染症がヒトライノウイルス感染症またはインフルエンザウイルス感染症である、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有する対象において、上気道のウイルス感染症を予防 50

する方法であって、請求項 1 4 から 2 4 のいずれか一項に記載の組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 3 4】

対象においてウイルス感染症を治療または予防する方法であって、マイクロ粒子を含む組成物を前記対象に投与することを含み、前記マイクロ粒子が、ポリイノシン酸 - ポリシチジル酸（ポリ（I : C））およびデンプンを、約 1 : 1 ~ 約 1 : 5 の比で含む、方法。

【請求項 3 5】

前記ウイルス感染症が、ヒトライノウイルス感染症またはインフルエンザウイルス感染症である、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有する対象において、上気道のウイルス感染症を予防する方法であって、マイクロ粒子を含む組成物を前記対象に投与することを含み、前記マイクロ粒子が、ポリイノシン酸 - ポリシチジル酸（ポリ（I : C））およびデンプンを、約 1 : 1 ~ 約 1 : 5 の比で含む、方法。

【請求項 3 7】

前記組成物を投与することが経鼻投与を含む、請求項 3 1 から 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 8】

請求項 1 4 から 3 0 のいずれか一項に記載の組成物を含む、経鼻デリバリーシステム。

【請求項 3 9】

マイクロ粒子を含む組成物を含む経鼻デリバリーシステムであって、前記マイクロ粒子が、ポリイノシン酸 - ポリシチジル酸（ポリ（I : C））およびデンプンを、約 1 : 1 ~ 約 1 : 5 の比で含む、経鼻デリバリーシステム。

【請求項 4 0】

上気道ウイルス感染症を予防および / または治療するための医薬の製造のための、請求項 1 4 から 2 4 のいずれか一項に記載の組成物の使用。

【請求項 4 1】

上気道ウイルス感染症を予防および / または治療するための医薬の製造のためのマイクロ粒子を含む組成物の使用であって、前記マイクロ粒子が、ポリイノシン酸 - ポリシチジル酸（ポリ（I : C））およびデンプンを、約 1 : 1 ~ 約 1 : 5 の比で含む、組成物の使用。

【請求項 4 2】

慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有する対象において、上気道のウイルス感染症を予防するための医薬の製造のための、請求項 1 4 から 2 4 のいずれか一項に記載の組成物の使用。

【請求項 4 3】

慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有する対象において、上気道のウイルス感染症を予防するための医薬の製造のためのマイクロ粒子を含む組成物の使用であって、前記マイクロ粒子が、ポリイノシン酸 - ポリシチジル酸（ポリ（I : C））およびデンプンを、約 1 : 1 ~ 約 1 : 5 の比で含む、組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

優先権

本出願は、その全体が参照により本明細書に組み込まれている、2015年5月11日に出願した欧州特許出願公開第 15167129.4 号明細書の優先権を主張する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

感冒（また、鼻咽頭炎、急性ウイルス性鼻咽喉炎、急性鼻感冒、または風邪としても公知）は、主にウイルスにより引き起こされる上部呼吸器系のウイルス感染症である。イン

10

20

30

40

50

フルエンザまたはインフルエンザ様疾患もまたウイルス感染症により引き起こされる。

【0003】

感冒は上気道のウイルス感染症である。最も一般的に関係するウイルスは、99種の公知の血清型を有するピコルナウイルスの1種類である、ライノウイルス(30~50%)である。その他として、コロナウイルス(10~15%)、インフルエンザ(5~15%)、ヒトパラインフルエンザウイルス、ヒト呼吸器合胞体ウイルス、アデノウイルス、エンテロウイルス、およびメタニューモウイルスが挙げられる。

【0004】

全部で200種を超える血清学的に異なるウイルス型が風邪を引き起こす。コロナウイルスは特に成人の風邪に関わっている。30種を超えるコロナウイルスの中で、3または4種がヒトにおいて感染症を引き起こすが、これらは実験室で増殖させるのが難しく、したがってこれらの意義はあまりよく理解されていない。異なる型のウイルスが多数あること、およびこれらの連続的変異の傾向により、感冒に対して完全な免疫を得ることは不可能である。

10

【0005】

上気道ウイルスの最初の徴候は、多くの場合、喉のヒリヒリまたはガラガラ感である。他の共通の症状は、鼻水、鼻閉、およびくしゃみである。これらは時折、結膜炎(はやり目)、筋肉痛、疲労、倦怠感、頭痛、衰弱、または食欲不振を伴う。咳および発熱は一般的に、約80%の陽性適中率で、上気道ウイルスよりもむしろインフルエンザを示す。症状は乳児および幼児においてより重症となり得、これらの症例では、症状は発熱および発疹を含み得る。上気道ウイルスはまた喫煙者においてより重症となり得る。

20

【0006】

ウイルス複製は、最初の接触から2~6時間後には開始する。症状は通常、最初の感染から2~5日後に開始するが、時にはわずか10時間で生じる。症状は、症状発症から2~3日後にピークに達するのに対して、インフルエンザの症状は一定で、即時型である。期間を短縮する公知の治療は現在のところ存在しない。しかし、症状は通常自然に7~10日で消滅し、一部の症状が3週間までおそらく持続することもある。小児では、35~40%において咳が10日間よりも長く持続し、症例の10%において25日間よりも長く継続する。感冒はヒトの最も頻度の高い感染症であり、平均的成人は1年に2~4回感染症に罹り、平均的小児は年齢6~12才の間に年間数回感染症に罹る。

30

【0007】

感冒は症状の最初の2~3日の間に最も感染性を有するが、症状発症前の2~3日間もまた感染性があり、症状が完全に解消されるまで依然としていくらか感染性を有し得る。

【0008】

ヒトライノウイルス(HRV)はピコルナウイルス(Picornaviridae)科の中のエンテロウイルス(Enterovirus)属の構成員である。HRV粒子は、4つのポリペプチド(VP1、VP2、VP3、およびVP4)からなる27~30nmの無エンベロープカプシドで構成される。ウイルスカプシドは約7200塩基の一本鎖RNAゲノムを含有する。ウイルスにコードされたタンパク質(VPg)は、RNAゲノムの5'末端に共有結合で結合している。ヒトライノウイルス(HRV)による感染症の臨床経過は十分特徴付けられている。HRVは上気道および下気道、鼻粘膜、副鼻腔ならびに中耳に感染する可能性があり、感染症は「感冒」の症状を生じる(上記を参照されたい)。感染症は自己限定性であり、通常上気道に限定される。末梢血白血球数は、感染の最初の2~3日の間に上昇し得る。

40

【0009】

HRV感染症はまた、下気道の感染、中耳炎(特に、幼児)、および副鼻腔炎をもたらす可能性がある。ライノウイルス感染症からの重篤な合併症(例えば、肺炎など)は稀であるが、乳児および幼児、特に、潜在的状態、例えば、気管支肺異形成、先天性心疾患、未熟、および神経性的状態を有する者など、ならびに免疫不全の(骨髄移植レシピエント)成人において生じることが報告してきた。ピコルナウイルス(Picornaviridae)科の

50

他の構成員は中枢神経系に感染する可能性があるものの（すなわち、ポリオウイルス、エンテロウイルス）、H R Vによるヒト中枢神経系の感染は報告されていない。

【0010】

ライノウイルス感染症の治療または感冒の予防のための市販の抗ウイルス剤は存在しない。ライノウイルスにより引き起こされた上気道感染症の治療は、通常店頭の抗ヒスタミン剤、アスピリン、鎮咳薬、および鼻詰まりの薬を使用した、症状（くしゃみ、鼻閉、鼻漏、目への刺激、のどの痛み、咳、頭痛、発熱、悪寒）の対処に基づく。H R V感染症のより重篤な合併症（例えば、肺炎）は、医学的に適当な医療基準を使用して対処する。

【0011】

気道上皮細胞はライノウイルスおよびコロナウイルスなどの上気道（U R T）感染体の主要な標的である。これらのウイルスによる感染は、感染細胞の免疫系による排除を反映する症状の発症以前に生じるので、直接的抗ウイルス剤の治療介入が非常に有効となる可能性は低い。加えて、鼻粘膜中で直接的抗ウイルス性化合物の活性レベルを実現および持続することは鼻粘膜の高い代謝回転により非常に困難である。他方では、身体自体の防御を利用し、鼻上皮細胞における抗ウイルス状態を誘発させることによる予防法は、その後のウイルス攻撃に対する有意な保護をもたらし、ならびに疾患関連の症状を低下させることができて示されている。

【0012】

風邪は1週間または2週間しか持続しないこともあるが、重症の風邪は1ヶ月までにわたり持続し得る。年齢および曝露にも因るが、成人は年間平均2～3回、小児は6～10回風邪をひく。何百種もの異なる血清型の風邪ウイルスが存在し、これにより、これらすべてに対して有効となる標準的なワクチン予防法を開発することが不可能となっている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

対症治療は、一般的に睡眠誘導性経口抗ヒスタミンおよび／または刺激性副作用を有する血管収縮性鼻詰まり薬を使用することを含む。これはほんのわずか有効であるにすぎず、これらの副作用は、多くの場合、感染症それ自体と同じ位衰弱させる。予防は理想的解決策であるにもかかわらず、上記に言及された理由から、すべての異なる血清型に対して幅広く有効なワクチンを得るチャンスは、近い将来には極めてあり得ない。よって、隔離なしでは、人々は、定期的に、特に「風邪のシーズン」中これらの感染物質に曝露されることになるので、幅広く有効な、好都合な、副作用のない予防薬は公衆衛生および職場における生産性に大きな影響力を有するであろう。

【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明は、ウイルス性呼吸器感染症または感冒などの感染症の治療および／または予防における使用のためのポリイノシン酸 - ポリシチジル酸（ポリ（I : C））およびエンドウマメデンブンポリマーのマイクロ粒子を含む組成物、ならびに前記感染症または感冒を予防および／または治療するために必要とする患者による使用のための、前記組成物を含むデバイス、好ましくは、経鼻デリバリーシステムに関する。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】標識したパネル（A）およびパネル（B）の2つのパネルからなる。各パネルは、ポリイノシン酸 - ポリシチジル酸（ポリI C）およびエンドウマメデンブン（Lycoat RS780（登録商標））を、1：3（ポリI C / Lycoat RS780、1 / 3）、1：5（ポリI C / Lycoat RS780、1 / 5）、または1：12（ポリI C / Lycoat RS780、1 / 12）の比で含むマイクロ粒子、ならびに陰性対照（プラセボデンブンLycoat RS780）が投与されたマウスに対する関心領域（ROI）の放射輝度を表すグラフである。マウスはインターフェロン（INF-）遺伝子座にホタルルシフェラーゼ遺伝子を含んでいた、したがって、放射輝度はINF-50

10

20

30

40

50

- 発現と相関する。パネルAおよびBは、線形y軸(A)または対数y軸(B)のいずれかを用いてプロットした同じデータを表している。

【図2】標識したパネル(A)およびパネル(B)の2つのパネルからなる。各パネルは、ポリイノシン酸-ポリシチジル酸(ポリIC)およびエンドウマメデンプン(Lycoat RS780(登録商標))を含むマイクロ粒子の投与の2~3時間前(パネル(A))またはマイクロ粒子の投与の24時間後(パネル(B))のいずれかにルシフェリンが投与された、インターフェロン(INF-)遺伝子座にホタルルシフェラーゼに対する遺伝子を含むマウスの画像を含有している。パネル(A)および(B)の中の1番上の列の4つの画像は、ポリイノシン酸-ポリシチジル酸(ポリIC)およびエンドウマメデンプン(Lycoat RS780(登録商標))を、1:3(各画像の左側のマウス)、1:5(各画像の中央のマウス)、または1:12(各画像の右側のマウス)の比で含むマイクロ粒子が投与されたマウスの複製である。中央の列の4つの画像は、対照マウスの2つの画像(左の画像および中央右の画像)(これらはそれぞれ別個に画像化された)、およびそれぞれ3匹のマウスの2つの画像(中央左の画像および右の画像)(1番上の列と同じ順序)を表している。1番下の列の3つの画像は、ポリイノシン酸-ポリシチジル酸(ポリIC)およびエンドウマメデンプン(Lycoat RS780(登録商標))を1:3の比で含むマイクロ粒子が投与されたマウス(左の画像および中央の画像、それぞれ3匹のマウスを表す)、およびエンドウマメデンプンのみを含む(Lycoat RS780(登録商標));右の画像、3匹のマウスを表している)マイクロ粒子が投与されたマウスからなる。

【図3】標識したパネル(A)およびパネル(B)の2つのパネルからなる。各パネルは、ポリイノシン酸-ポリシチジル酸(ポリIC)およびエンドウマメデンプン(Lycoat RS780(登録商標))を、1:3(ポリIC/Lycoat RS780、1/3)、1:5(ポリIC/Lycoat RS780、1/5)、または1:12(ポリIC/Lycoat RS780、1/12)の比で含むマイクロ粒子、ならびに陰性对照(プラセボデンプンLycoat RS780)が投与されたマウスに対する関心領域(ROI)の放射輝度を表すグラフである。マウスはインターフェロン(INF-)遺伝子座にホタルルシフェラーゼ遺伝子を含んでおり、したがって、放射輝度はINF-発現と相関する。パネルAおよびBは、線形y軸(A)または対数y軸(B)のいずれかを用いてプロットした同じデータを表している。図3は、図1の結果が再現可能かどうかを決定するように設計された第2の実験に基づく。

【図4】標識したパネル(A)およびパネル(B)の2つのパネルからなる。各パネルは、ポリイノシン酸-ポリシチジル酸(ポリIC)およびエンドウマメデンプン(Lycoat RS780(登録商標))を、1:3(ポリIC/Lycoat RS780、1/3)、1:5(ポリIC/Lycoat RS780、1/5)、または1:12(ポリIC/Lycoat RS780、1/12)の比で含むマイクロ粒子、ならびに陰性对照(プラセボデンプンLycoat RS780)が投与されたマウスに対する関心領域(ROI)の放射輝度を表すグラフである。マウスはインターフェロン(INF-)遺伝子座にホタルルシフェラーゼ遺伝子を含んでおり、したがって、放射輝度はINF-発現と相関する。パネルAおよびBは、線形y軸(A)または対数y軸(B)のいずれかを用いてプロットした同じデータを表している。図4は、図1および3ならびに第3の実験におけるデータ点を含む、プールしたデータに基づく。

【発明を実施するための形態】

【0016】

本発明の様々な態様は、例えば、2~3日毎に、1週間に1回、またはさらには2~3週間毎に、測定および制御ができるように使用して、先天免疫系を初回刺激し、ウイルス感染症から保護することができる誘発性分子(ポリ(I:C))の製剤に関する。以下に概説されている手法は、効力は実証されているが、実行可能ではない既存の薬剤、ポリ(I:C)を利用し、これを、製剤科学を使用して好都合および有効なものにする。

【0017】

10

20

30

40

50

Toll様受容体3（TLR3）は、ヒトにおいて、TLR3遺伝子によってコードされているタンパク質である。TLR3は、病原体認識および先天性免疫の活性化において基本的役割を果たす先天免疫系のパターン認識受容体のToll様受容体ファミリーの構成員である。TLRは、ショウジョウバエ属（Drosophila）からヒトまで高度に保存されており、構造的および機能的類似点を共有している。TLRは、感染物質上に発現される病原体関連分子パターン（PAMP）を認識し、有効な免疫の発生のために必要なサイトカインの産生を媒介する。様々なTLRは、異なる発現パターンを示す。このTLR3受容体は、気道上皮細胞によっても発現され、これは白血球樹状亜集団に限定される。

【0018】

TLR3は二本鎖RNA（dsRNA）を認識する。二本鎖RNAは、ウイルス複製サイクル中に形成され得る2本の相補鎖を有するRNAである。認識すると、TLR3は、NF-Bおよびインターフェロン調節因子3（IRF3）のような転写因子の活性化を誘発させて、これらの抗ウイルス防御を増加させるように他の細胞に合図するI型インターフェロンの産生を増加させる。

【0019】

TLR3の構造は、隣接する馬蹄に接触した大きな馬蹄形状を形成し、2つの馬蹄の「ダイマー」を形成する。TLR3タンパク質表面の大半は糖分子で覆われてあり、これによって糖タンパク質とされているが、1つの面には（2つの馬蹄の間の提示された境界面を含む）、大きな糖を含まない表面が存在する。この表面はまた正に荷電したアミノ酸が豊富な2つの異なるパッチを含有し、これらは負に荷電した二本鎖のRNAに対する結合部位となり得る。

【0020】

ポリイノシン酸-ポリシチジル酸（ポリ（I:C））は、例えば、3,600,000ダルトンまでのMW分布を有する二本鎖RNA分子である。ポリ（I:C）は、ウイルスRNAを模倣するToll様受容体3（TLR3）リガンドであり、先天性免疫応答の公知の刺激剤である。経鼻的に投与された場合、ポリ（I:C）は、鼻の上皮においてインターフェロン および のような抗ウイルスタンパク質の発現を誘発する。ポリ（I:C）は、ライノウイルス感染症の数および重症度を減少させることが実証されている。

【0021】

ポリ（I:C）は通常、既定の水溶液中の不安定な分子である。現在のところ、有効な療法的效果または予防効果を達成するためには、ポリ（I:C）は、使用直前に再溶解し、2時間毎に投与する必要がある。患者コンプライアンスを改善し、投与頻度を減少させるために、安定しており、増強した効力を示す新規の製剤が開発されている。

【0022】

ここでポリ（I:C）は、鼻上皮上での滞留時間を長引かせ、先天免疫系をより有効で制御可能に刺激することができる生体接着性ポリマーのエンドウマメデンプンを用いて、本発明において製剤化された。

【0023】

本発明は、驚くべきことに、ほとんど無制限に室温で貯蔵できると思われ、先天免疫系刺激活性を保持する独特な製剤を特定する。

【0024】

本発明の製剤は、水溶性エンドウマメデンプンを含有し、低粘度特性という利点を有する。

【0025】

エンドウマメデンプンを、ポリ（I:C）を含む組成物の製剤に使用すると、このような組成物は、驚くべきことに、このようなバイアル、チューブまたはデバイスに本発明の組成物を充填しなければならない場合、同じ目的のための使用した任意の他のデンプンと比較して、バイアル、チューブまたはデバイス（噴霧など）の内側への低い粘着性挙動を示す。これに従い点鼻薬デバイスの内側に粘着する組成物がより少量であることから、この技術的利点は、前記ポリ（I:C）の用量を、必要とされる患者に、より正確に投与す

10

20

30

40

50

ることができることである。

【0026】

加えて、製剤は、ポリ(I : C)の効力を増強し、さらにより大きな T L R 3 刺激活性を有することで、ずっと頻度の低い投与が可能となる。

【0027】

したがって本発明は、ポリ(I : C)対エンドウマメデンプン比 1 : 3 のポリイノシン酸 - ポリシチジル酸(ポリ(I : C))およびエンドウマメデンプンポリマーのミクロ粒子を含む組成物に関する。

【0028】

本発明で得たおよび使用したミクロ粒子は、0.1 μm ~ 100 μm の間の平均粒径を有する粒子である。好ましくは、担体ポリマーは、植物属レンリソウ(*Lathyrus*)、より具体的にはエンドウマメから得たデンプンである。

【0029】

組成物中に含まれるポリ(I : C) - 担体ポリマーマイクロスフェア、またはいわゆるミクロ粒子は、噴霧乾燥プロセスなどの粒子形成プロセスの手段により生成される。

【0030】

本発明による組成物中のミクロ粒子の D_{v50} (= 粒子の体積ベースの 50 % 積算ふるい下) は、0.1 μm ~ 200 μm、好ましくは 1 μm ~ 50 μm、より好ましくは 2 μm ~ 40 μm、さらにより好ましくは 2 μm ~ 20 μm、および最も好ましくは 10 μm ~ 20 μm の範囲である。

【0031】

本発明による組成物中のミクロ粒子の D_{v50} (= 粒子の体積ベースの 50 % 積算ふるい下) が、13、14 または 15 μm であることが、最も良い性能を得るために極めて好ましい。

【0032】

本発明の組成物は、有機溶媒を含む 2 位相懸濁液または液体組成物であることができ、この有機溶媒はグリセロールまたはエタノールまたはその組合せに基づく。同じ目的を果す他の有機溶媒は、トリフルラン(trifluranes)または他のエーテルの噴霧剤である。

【0033】

本発明の組成物は、好ましくは、ヒト上気道のウイルス感染症、例えば、いわゆる「感冒」の予防および / または治療における使用のために、ヒトおよび / または動物用医薬において使用することができる。

【0034】

動物への使用については、本発明による組成物は、例えば畜舎、納屋、ニワトリの群れなどにおいてエアゾール製剤として使用することができる。

【0035】

本組成物は、喘息および / または C O P D (慢性閉塞性肺疾患) を患っている患者が、これから起きる感冒症状または疾患を潜在的に予防および / または治療するため、したがってこれらの潜在的な疾患 / 症状の悪化を予防するために使用することができる。

【0036】

上気道感染症を予防および / または治療する好ましい方式は、本発明の組成物の経鼻投与により実施される。

【0037】

ポリイノシン酸 - ポリシチジル酸(ポリ(I : C))およびエンドウマメデンプンポリマーのミクロ粒子を含む本発明の組成物は、(ウイルス性) 感染症または感冒の治療および / または予防のために使用することができ、この組成物は、1日 ~ 1カ月の範囲、より好ましくは 2 ~ 3 日毎、またはさらに 1 週間に 1 回または隔週の間隔で、経鼻適用により投与される。

【0038】

10

20

30

40

50

0.1 μm ~ 200 μm、好ましくは1 μm ~ 50 μm、より好ましくは2 μm ~ 40 μm、さらにより好ましくは2 μm ~ 20 μm、および最も好ましくは10 μm ~ 20 μmの範囲であり、極めて好ましいのが13、14または15 μmである組成物中ミクロ粒径と組み合わせて、ポリ(I:C) / エンドウマメデンプン比が1/3である上述の組成物は、(ウイルス性)感染症または感冒の治療および/または予防のために使用することができ、前記組成物は、1日~1ヶ月の範囲、より好ましくは2~3日毎、またはさらに1回または隔週の間隔で、経鼻適用により投与される。

【0039】

本発明の一部はまた、本明による組成物を含むデバイス、特に経鼻デリバリーシステムである。

10

【0040】

本発明に従い、ポリ(I:C)は、経鼻投与のための乾燥粉末として製剤化される。安定性を改善するために、ポリ(I:C)は、エンドウマメデンプンおよびポリ(I:C)を含有する水性混合物から噴霧乾燥される。

【0041】

デンプンは二重の機能を有すると考えられている：(1) 鼻内で生体接着剤として作用する、(2) およびポリ(I:C)を安定化させるための保護的マトリックスとしての役目を果たす。デンプン、特にエンドウマメデンプンは、蓄積がアミラーゼを介した分解により阻止されるので、経鼻適用に対して好ましい添加剤である。

【0042】

高いアミロペクチン含有量を有するデンプンまたは化工デンプンは、良好な粘膜接着を示す。具体的には、ヒドロキシプロビル化(アルファ化)エンドウマメデンプン(化工物)が本発明で使用される。これが冷水膨潤性であり、かつ冷水溶解性の画分を含有する結果、ポリ(I:C)と低い剪断力で混合した場合、均質な分散液を生じるからである。生成されたデンプン分散液は、低粘度から中間の粘度を有し、これによって、高いデンプン比でも、噴霧乾燥して均質な粉末となることが可能となる。

20

【0043】

経鼻投与は、単回用量粉末経鼻デバイス(Aptar Pharma Germanyから供給される単位用量デバイス)を使用して好ましくは達成される。単位用量デバイスは、能動的デリバリーシステムであり、患者は吸入する必要がなく、性能が患者に依存しないことを意味する。投与は作動により実施され、この作動は過圧により制御される。ひと吹き当たりの用量は、噴霧乾燥粉末中のポリ(I:C)の濃度および放出された粉末の重量により決定される。粉末は、各外鼻孔に、ひと吹き毎に新しいデバイスを使用して投与されることになる。

30

【0044】

上述されているように、ポリ(I:C)は、イノシン酸およびシチジル酸のナトリウム塩の反平行ポリヌクレオチド鎖で構成される合成二本鎖RNAである。その鎖同士は、イノシンとシトシン塩基の間に形成される水素結合によって非共有結合で結合している。

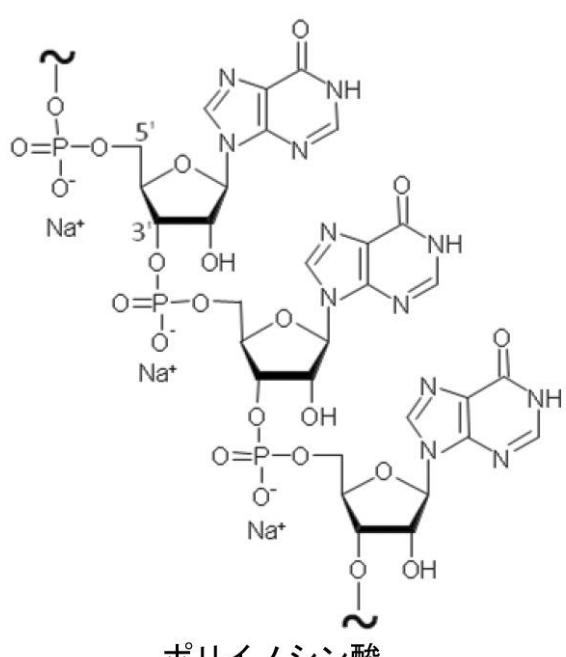
【0045】

ポリ(I:C)に対する平均鎖長は、300~6,000塩基対の間の範囲であり、これは、約180,000~約3,600,000ダルトンに対応する。分子式は、 $(C_{10}H_{10}N_4NaO_7P)_x \cdot (C_9H_{11}NaN_3O_7P)_x$ である。

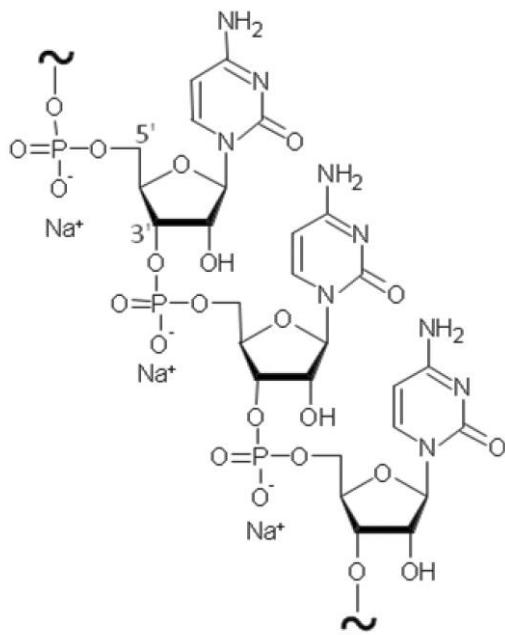
40

【0046】

【化1】



ポリイノシン酸



ポリシチジル酸

10

20

30

40

50

【0047】

ポリ(I:C)は購入することができるが、任意選択で、社内で、例えば以下の手順を使用して作製することもできる。二重鎖生成物ポリ(I:C)は、ポリイノシン(I)およびポリシチジン(C)の個々のホモポリマーから製造される。ポリIおよびポリCは、ポリヌクレオチドホスホリラーゼ(PNPase)の存在下でヌクレオシドジホスフェートのイノシンおよびシチジンを個々に重合化することによって合成される。各ヌクレオシドジホスフェートは、生成されるリボ核酸ポリマーの長さを制御するために、20~24時間にわたりPNPaseで個々に重合する。次いで、酵素、タンパク質キナーゼを加えて、重合反応を終結させる。生成されたホモポリマー(すなわち、一本鎖RNA分子)は、各ポリマー生成物の分子量範囲を特定の範囲内に制御するために加水分解する。加水分解した生成物をエタノールで処理して、一本鎖RNA分子(ssRNA)を溶液から沈殿させる。沈殿物を上清から分離し、水に溶解する。次いで、ssRNAの溶液を濾過して、微粒子を除去し、限外濾過して、低分子量夾雑物を除去し、次いで、凍結乾燥させる。凍結乾燥されたssRNA生成物は、純度、分子量、および他の品質特性について個々に試験して、生成物が規格内であることを確定する。

【0048】

個々の一本鎖ホモポリマー(ポリIおよびポリC)は、0.015M塩化ナトリウムに個々に溶解し、次いで鎖同士をアニーリングするように組み合わせて、二本鎖の二重鎖生成物(ポリI:ポリC)を形成する。混合後、生成した溶液を濾過する。濾液を限外濾過して、低分子量夾雑物を除去する。次いで、限外濾過した生成物を凍結乾燥する。生成した二重鎖生成物は-20で貯蔵する。凍結乾燥されたdsRNA生成物は、純度、分子量、および他の品質特性について試験して、生成物が規格内であることを保証する。

【0049】

一部の態様では、本発明は、1/3(w/w)の比のポリイノシン酸-ポリシチジル酸(ポリ(I:C))とエンドウマメデンプンのミクロ粒子を含む組成物に関する。ポリ(I:C)-エンドウマメデンプンミクロ粒子は、例えば、噴霧乾燥プロセスなどの粒子形成プロセスの手段により生成し得る。ミクロ粒子のD_v50は0.1μm~200μmの範囲でもよい。組成物は、例えば、グリセロールもしくはエタノールまたはその組合せに基づく、有機溶媒を含む液体組成物でもよい。一部の実施形態では、本発明は、組成物を含むデバイス、例えば、経鼻デリバリー・デバイスなどを提供する。組成物は、例えば、感

染症、感冒またはインフルエンザ様疾患の治療および／または予防において、医薬に使用することができる。組成物は、経鼻投与により、上気道感染症を予防および／または治療するための医薬の製造のために使用することができる。

【0050】

一部の態様では、本発明は、ポリイノシン酸 - ポリシチジル酸およびデンプンを含むマイクロ粒子に関する。

【0051】

好みの実施形態では、マイクロ粒子は、ポリイノシン酸 - ポリシチジル酸およびデンプンを、1：9より大きい比で含む。例えば、マイクロ粒子は、ポリイノシン酸 - ポリシチジル酸およびデンプンを、約1：1～約1：8、例えば、約1：1～約1：7、約1：1～約1：6、約1：1～約1：5、約1：1～約1：4、約1：1～約1：3、約1：2～約1：8、約1：2～約1：7、約1：2～約1：6、約1：2～約1：5、約1：2～約1：4、約1：2～約1：3、約1：3～約1：8、約1：3～約1：7、約1：3～約1：6、約1：3～約1：5、または約1：3～約1：4などの比で含み得る。好みの実施形態では、マイクロ粒子は、ポリイノシン酸 - ポリシチジル酸およびデンプンを、約1：1～約1：7の比で含む。より好みの実施形態では、マイクロ粒子は、ポリイノシン酸 - ポリシチジル酸およびデンプンを、約1：1～約1：6の比で含む。さらに好みの実施形態では、マイクロ粒子は、ポリイノシン酸 - ポリシチジル酸およびデンプンを、約1：2～約1：5の比で含む。最も好みの実施形態では、マイクロ粒子は、ポリイノシン酸 - ポリシチジル酸およびデンプンを、約1：3～約1：5の比で含む。

【0052】

マイクロ粒子は、ポリイノシン酸 - ポリシチジル酸およびデンプンを、約1：1、約1：2、約1：3、約1：4、約1：5、約1：6、約1：7、または約1：8の比で含み得る。好みの実施形態では、マイクロ粒子は、ポリイノシン酸 - ポリシチジル酸およびデンプンを、約1：1、約1：2、約1：3、約1：4、約1：5、約1：6、または約1：7の比で含む。より好みの実施形態では、マイクロ粒子は、ポリイノシン酸 - ポリシチジル酸およびデンプンを、約1：1、約1：2、約1：3、約1：4、約1：5、または約1：6の比で含む。さらにより好みの実施形態では、マイクロ粒子は、ポリイノシン酸 - ポリシチジル酸およびデンプンを、約1：2、約1：3、約1：4、または約1：5の比で含む。最も好みの実施形態では、マイクロ粒子は、ポリイノシン酸 - ポリシチジル酸およびデンプンを、約1：3、約1：4、または約1：5の比で含む。

【0053】

デンプンは、トウモロコシデンプン（すなわち、コーンスターク）、小麦デンプン、ジャガイモデンプン、またはエンドウマメデンプンでもよい。デンプンは、バナナデンプン、米デンプン、オオムギデンプン、ライムギデンプン、雑穀デンプン、カラスムギデンプン、ヤムデンプン、サツマイモデンプン、キャッサバデンプン（すなわち、タピオカデンプン）、サゴデンプン、アロールートデンプン、ソラマメデンプン、レンズマメデンプン、ヤエナリデンプン、またはヒヨコマメデンプンでもよい。デンプンは、1つより多くの供給源由来のデンプンを含み得る、例えば、デンプンはエンドウマメデンプン、ジャガイモデンプン、小麦デンプン、および／またはトウモロコシデンプンを含み得る。上記デンプンのそれそれおよびその組合せは、本発明の各実施形態において、エンドウマメデンプンと交換可能であり、本発明の任意の実施形態では、エンドウマメデンプンは、任意の起源のデンプン（またはデンプンの組合せ）で代用してもよい。好みの実施形態では、デンプンは、エンドウマメデンプンを含む、またはさらにエンドウマメデンプンからなる、またはエンドウマメデンプンから本質的になる。一部の好みの実施形態では、デンプンはトウモロコシデンプン（例えば、ろう状トウモロコシデンプン）を含む、またはさらにトウモロコシデンプン（例えば、ろう状トウモロコシデンプン）から本質的になる。

【0054】

デンプンは、少なくとも約20%のアミロース、例えば、少なくとも約25%のアミロースまたは少なくとも約30%のアミロースを含み得る。特定の実施形態では、デンプン

は少なくとも約25%のアミロースを含む。デンプンは、約20%のアミロース～約85%のアミロース、例えば、約20%～約40%、約30%～約50%、約40%～約60%、約50%～約70%、約60%～約80%、約20%～約30%、約25%～約35%、約30%～約40%、約35%～約45%、約40%～約50%、約45%～約55%、約50%～約60%、約55%～約65%、約60%～約70%、約65%～約75%、約70%～約80%、または約75%～約85%のアミロースを含み得る。デンプンは、0%～約10%のアミロース、例えば、0%～約5%、0%～約4%、0%～約3%、0%～約2%、または0%～約1%などのアミロースを含み得る。デンプンは高アミロースデンプン、例えば、高アミローストウモロコシデンプン（例えば、EURYTHON（登録商標））を含み得る。一部の好ましい実施形態では、デンプンは約15%のアミロース～約50%のアミロース、より好ましくは約20%のアミロース～約45%のアミロース、および最も好ましくは約25%のアミロース～約40%のアミロースを含む。他の好ましい実施形態では、デンプンは約5%未満のアミロース、例えば、4%未満、約3%未満、約2%未満、または約1%未満などのアミロースを含み得る。アミロースではないデンプンの画分は好ましくはアミロペクチンであり、例えば、約20%～約40%のアミロースを含み、好ましくは約60%～約80%のアミロペクチンを含むデンプン、および0%～約10%のアミロースを含み、好ましくは約90%～100%のアミロペクチンを含むデンプンである。

10

【0055】

デンプンは、約15%～約80%のアミロペクチン、例えば、約20%～約40%、約30%～約50%、約40%～約60%、約50%～約70%、約60%～約80%、約15%～約25%、約20%～約30%、約25%～約35%、約30%～約40%、約35%～約45%、約40%～約50%、約45%～約55%、約50%～約60%、約55%～約65%、約60%～約70%、約65%～約75%、または約70%～約80%などのアミロペクチンを含み得る。デンプンは、約90%～100%のアミロペクチン、例えば、約95%～100%、約96%～100%、約97%～100%、または約98%～100%などのアミロペクチンを含み得る。一部の好ましい実施形態では、デンプンは、約50%～約85%のアミロペクチン、より好ましくは約55%～約80%のアミロペクチン、および最も好ましくは約60%～約75%のアミロペクチンを含む。一部の好ましい実施形態では、デンプンは、少なくとも約90%のアミロペクチン、例えば、少なくとも約95%、約96%、約97%、約98%、または少なくとも約99%などのアミロペクチンを含む。アミロペクチンではないデンプンの画分は、好ましくはアミロースであり、例えば、約60%～約70%のアミロペクチンを含み、好ましくは約30%～約40%のアミロースを含むデンプンであり、および約95%～100%のアミロペクチンを含み、好ましくは0%～約5%のアミロースを含むデンプンである。

20

30

【0056】

一部の好ましい実施形態では、デンプンはアルファ化デンプンである。例えば、ある特定の、好ましい実施形態では、デンプンは、アルファ化エンドウマメデンプンまたはアルファ化トウモロコシデンプン（例えば、アルファ化した、ろう状トウモロコシデンプン）でもよい。デンプン糊化はデンプンの溶解度を増加させることができる。

40

【0057】

デンプンは加工デンプン、例えば、デキストリン、酸処理デンプン、アルカリ処理デンプン、漂白デンプン、酸化デンプン、酵素処理デンプン、モノスターーチホスフェート、ジスターーチホスフェート、リン酸化ジスターーチホスフェート、アセチル化ジスターーチホスフェート、酢酸デンプン、アセチル化ジスターーチアジペート、ヒドロキシプロピルデンプン、ヒドロキシプロピルジスターーチホスフェート、ヒドロキシプロピルジスターーチグリセロール、オクテニルコハク酸デンプンナトリウム、オクテニルコハク酸デンプンアルミニウム、アセチル化酸化デンプン、カチオン性デンプン、ヒドロキシエチルデンプン、またはカルボキシメチル化デンプンなどでもよい。修飾は、デンプンの疎水性、親水性、充填量、吸湿性、粘度、および／または溶解度を変化させることができる。Lycoat RS

50

780（登録商標）は、例えば、アルファ化ヒドロキシプロピルエンドウマメデンプンであり、エンドウマメデンプンのヒドロキシル基の一部がヒドロキシプロピル基で置換されている。一部の実施形態では、デンプンのヒドロキシル基の0%～約40%、例えば、1%～約20%、または約2%～約10%がヒドロキシプロピル化されている。一部の実施形態では、デンプンのヒドロキシル基の0%～約40%、例えば、1%～約20%、または約2%～約10%などがヒドロキシエチル化されている。ある特定の好ましい実施形態では、デンプンはヒドロキシプロピルデンプン、例えば、ヒドロキシプロピルエンドウマメデンプンなどである。ある特定の好ましい実施形態では、デンプンはアルファ化ヒドロキシプロピルデンプン、例えば、アルファ化ヒドロキシプロピルエンドウマメデンプンである。ある特定の好ましい実施形態では、デンプンはヒドロキシエチルデンプン、例えば、ヒドロキシエチルトウモロコシデンプンである。ある特定の好ましい実施形態では、デンプンはアルファ化ヒドロキシエチルデンプン、例えば、アルファ化ヒドロキシエチルトウモロコシデンプンである。

10

【0058】

一部の実施形態では、ポリイノシン酸 - ポリシチジル酸の平均鎖長は約300塩基対～6,000塩基対である。例えば、ポリイノシン酸 - ポリシチジル酸は、約300ヌクレオチド～6,000ヌクレオチドの平均鎖長を有するポリイノシン酸および約300ヌクレオチド～6,000ヌクレオチドの平均鎖長を有するポリイノシン酸を含み得る。一部の実施形態では、ポリイノシン酸 - ポリシチジル酸の平均分子量は約180kDa～3,600kDaである。ポリイノシン酸 - ポリシチジル酸は、ナトリウム塩などの塩として存在し得る。

20

【0059】

一部の実施形態では、マイクロ粒子は水を含み得る。マイクロ粒子はポリイノシン酸 - ポリシチジル酸、デンプン、および水から本質的になり得、例えば、ポリイノシン酸 - ポリシチジル酸はナトリウムまたは別のカチオンを含む。マイクロ粒子は、ポリイノシン酸 - ポリシチジル酸、デンプン、および水からなり得る。

20

【0060】

マイクロ粒子は、0.1μm～200μm、好ましくは1μm～50μm、より好ましくは2μm～40μm、さらにより好ましくは2μm～20μm、および最も好ましくは10μm～20μmのサイズを有し得る。マイクロ粒子は、約2μm～約30μm、例えば、約4μm～約30μm、約5μm～約30μm、または約6μm～約30μmなどのサイズを有し得る。マイクロ粒子は、約2μm～約27μm、例えば、約4μm～約27μm、約5μm～約27μm、または約6μm～約27μmなどのサイズを有し得る。マイクロ粒子は、約2μm～約20μm、例えば、約4μm～約20μm、約5μm～約20μm、または約6μm～約20μmなどのサイズを有し得る。マイクロ粒子は、約2μm～約10μm、例えば、約4μm～約10μm、約5μm～約10μm、または約6μm～約10μmなどのサイズを有し得る。

30

【0061】

一部の態様では、本発明は、本明細書中に記載されているような複数のマイクロ粒子（例えば、上記を参照）を含む組成物に関する。組成物は、約1μm～約200μm、例えば、約1μm～約50μm、約2μm～約40μm、約2μm～約20μm、または約10μm～約20μmなどのD_v50を有し得る。組成物は、約4μm～約20μm、約5μm～約20μm、約6μm～約20μm、約7μm～約20μm、約8μm～約20μm、約9μm～約20μm、または約10μm～約20μmのD_v50を有し得る。

40

【0062】

複数のマイクロ粒子を含む組成物は液体または乾燥粉末でもよい。複数のマイクロ粒子を含む組成物は、有機溶媒、例えば、グリセロール、エタノール、またはその組合せなどを含み得る。複数のマイクロ粒子を含む組成物はリン酸緩衝食塩水をさらに含み得る。好ましい実施形態では、複数のマイクロ粒子を含む組成物は、少なくとも1ヶ月、例えば、少なくとも2ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも4ヶ月、少なくとも5ヶ月、少なくと

50

も 6 カ月、少なくとも 7 カ月、少なくとも 8 カ月、少なくとも 9 カ月、少なくとも 10 カ月、少なくとも 11 カ月、または少なくとも 12 カ月などの間室温で貯蔵中は安定している。複数のマイクロ粒子を含む組成物は、約 1 カ月、約 2 カ月、約 3 カ月、約 4 カ月、約 5 カ月、約 6 カ月、約 7 カ月、約 8 カ月、約 9 カ月、約 10 カ月、約 11 カ月、または約 12 カ月の間室温で貯蔵中は安定となり得る。

【 0 0 6 3 】

一部の態様では、本発明は、本明細書中に記載されているようなマイクロ粒子（例えば、上記を参照）を含む組成物を含む経鼻デリバリーシステムに関する。

【 0 0 6 4 】

一部の態様では、本発明は、上気道感染症を予防および／または治療する医薬の製造のための、本明細書中に記載されているような複数のマイクロ粒子を含む組成物の使用に関する。一部の実施形態では、本発明は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有する対象において、上気道ウイルス感染症を予防する医薬の製造のための、本明細書中に記載されているようなマイクロ粒子を含む組成物の使用に関する。

10

【 0 0 6 5 】

本明細書中に記載されているような複数のマイクロ粒子を含む組成物は、上気道のウイルス感染症、例えば、ライノウイルス感染症またはインフルエンザウイルス感染症などの治療または予防に有用となり得る。ウイルス感染症は、ピコルナウイルス（例えば、ライノウイルス）、コロナウイルス、インフルエンザウイルス、ヒトパラインフルエンザウイルス、ヒト呼吸器合胞体ウイルス、アデノウイルス、エンテロウイルス、またはメタニューモウイルスが引き起こし得る。本明細書中に記載されているような複数のマイクロ粒子を含む組成物は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、またはその症状を有する対象において、上気道ウイルス感染症を予防するのに有用となり得る。方法は、例えば、経鼻投与により対象に組成物を投与することを含み得る。対象はヒトまたは動物でもよく、好ましくはヒトである。

20

【 0 0 6 6 】

一部の態様では、本発明は、対象においてウイルス感染症を治療または予防する方法であって、本明細書中に記載されているような複数のマイクロ粒子を含む組成物をこの対象に投与することを含む、方法に関する。ウイルス感染症は、ピコルナウイルス（例えば、ライノウイルス）、コロナウイルス、インフルエンザウイルス、ヒトパラインフルエンザウイルス、ヒト呼吸器合胞体ウイルス、アデノウイルス、エンテロウイルス、またはメタニューモウイルスが引き起こし得る。ある特定の好みの実施形態では、ウイルス感染症はライノウイルス感染症またはインフルエンザウイルス感染症である。組成物を投与することは、例えば、経鼻投与を含んでもよい。対象はヒトまたは動物でもよく、好ましくはヒトである。

30

【 0 0 6 7 】

一部の態様では、本発明は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有する対象において上気道ウイルス感染症を予防する方法であって、本明細書中に記載されているような複数のマイクロ粒子を含む組成物をこの対象に投与することを含む、方法に関する。組成物を投与することは、例えば、経鼻投与を含んでもよい。対象はヒトまたは動物でもよく、好ましくはヒトである。

40

[実施例]

【 実施例 1 】

【 0 0 6 8 】

マイクロ粒子を調製し、特性決定する方法

エンドウマメデンプンを用いたポリ（I : C）の噴霧乾燥

B u c h i B 2 9 0 小型噴霧乾燥機（B u c h i、F l a w i l、S w i t z e r l a n d）で噴霧乾燥プロセスを実施した。ヌクレアーゼ非含有水をガラスピーカーに加え、混合中にエンドウマメデンプンを加えながら、デンプンが完全に分散するまで電磁搅拌機を使用して混合する。ポリ（I : C）をヌクレアーゼ非含有水に溶解し、ポリ（I : C

50

)が完全に溶解するまで電磁搅拌機で搅拌する。溶解したポリ(I:C)を分散したエンドウマメデンブンに加え、室温で一晩搅拌する。全固体濃度4.7%(w/w)およびポリ(I:C)/エンドウマメデンブン比、1/3(w/w)を適用した。

【0069】

蠕動ポンプにより、溶液を、噴霧乾燥機の先端部の2つの液体ノズル(直径：0.7mm)に供給した。噴霧乾燥機を並流の窒素流モードで作動させた。噴霧乾燥した粒子をサイクロンに取り付けられたリザーバー内に収集した。粒子の収集後、ガラスシリンダーおよびサイクロンを室温に冷却した。収集した粉末を琥珀色のガラスビンに移し、このビンをアルミニウムベーパーロックバッグ内に配置した。バイアルを室温で貯蔵した。

【0070】

走査型電子顕微鏡法

試料を、直径+/-30~50nmの金粒子でスパッタリングした。画像を、Everhart Thornley検出器を備えたFEI走査型電子顕微鏡-Quantum 200F型を使用して生成した。

【0071】

含水量 - カールフィッシャー滴定

コンセプトの含水量を、直接的容積測定のカールフィッシャー滴定により決定した。KFTITRATOR V30を使用する(Mettler Toledo、US)。粉末(50~100mg)を、Hydralanal(登録商標)Methanol Dry(Sigma Aldrich)を含有する滴定容器に移し、300秒間搅拌した。5mlビュレットを使用して、濃度2mg/mlで、Hydralanal(登録商標)Composite 2(Sigma Aldrich)で滴定を実施した。終了させるために、15μg/分のストップドリフトを適用した。試料は三重反復試験で分析した。

【0072】

粒径の決定

目的の生成物の体積分布だけに基づいて、粒径分布データを評価する傾向が存在する。よって、評価は多くの場合、 $D_v 10$ 、 $D_v 50$ および $D_v 90$ 積算ふるい下の比較に制限される。しかし、 $d_v \times$ 積算ふるい下を比較することは、異なる技術および装置が異なる結果を容易にもたらすという事実から、必ずしも単純ではあり得ない。加えて、粒径(または形状)分布データから、そのデータを異なる観点から見ることによって(すなわち、他のパラメーターを使用する)、より多くの情報を得ることができる。

【0073】

粒径分布の決定のために、レーザー回折試験法を使用した。分析は、Hydro 2000S湿式分散モジュール(または同等の系)を備えたMalvern Mastersizer 2000レーザー回折計で実施した。20nm~2mmのサイズ範囲において、青色光ON検出モードで装置を使用した。測定した本発明の体積粒径分布は、 $D_v 10$ に対して4μmであり、 $D_v 50$ に対して14μmである一方、 $D_v 90$ に対しては27μmである。

【実施例2】

【0074】

インフルエンザマウスマルコニクル病における製剤のin vivo試験

すべての動物研究は倫理委員会により承認され、国内および国際ガイドラインに従い実施した。週齢8~12週の雌のSwissマウス(Janvier)を使用した。すべての鼻腔内治療はイソフルラン麻酔下で実施した。ある量の液体を投与するために、小滴を外鼻孔の上に直接適用し、口を閉じることによって、外鼻孔を介してこの液滴を鼻腔内に入れた。噴霧乾燥させたポリ(I:C)-エンドウマメデンブン粉末は各実験の直前に新たに調製し、粉末用先端デバイスを用いて投与した。製剤化されていないポリ(I:C)を、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)中に濃度1mg/mlで投与した。

【0075】

異なる比(1/3、1/5、1/12)のポリIC/Lycoat RS780(=工

10

20

30

40

50

エンドウマメデンブン)に関するIFN- α 誘発能の試験

インターフェロン- α (IFN- α)遺伝子活性化に対するルシフェラーゼリポーターは、異なるポリIC製剤での刺激後のIFN- α の活性化を見抜くことができる。ポリICは、パターン認識受容体(PRR)を介した先天免疫系の刺激により、dsRNAウイルスを模倣する合成類似体である。ポリICがそのPRR(TLR3)に結合すると、RIG-1および/またはMDA5、すなわち、シグナル伝達カスケードが開始され、I型インターフェロン(IFN- α がその代表である)の活性化をもたらす。ヘテロ接合性IFN- α +/-lucアルビノ(Tyrc2J)C57BL/6マウスは、IFN- α の遺伝子座での標的変異により、IFN- α プロモーターで駆動されたホタルルシフェラーゼを産生する。光学的画像化のため、ルシフェリンが全身投与され、IVIS200系(CaliperLS)を使用してフォトン発光がモニターされる。

10

【0076】

乾燥粉末製剤中の化合物のIFN- α 誘発能が、異なるポリIC/Lycoat RS780(=エンドウマメデンブン)比、1/3、1/5、および1/12で試験された。エンドウマメデンブンのみの製剤を陰性対照として含めた。各化合物は、IFN- α リポーターマウスに鼻腔内投与され、in vivoでの画像化を投与の前および24時間後に実施した。

【0077】

実験プロトコル

マウス。IFN- α リポーターマウスの生成は以前に記述されている(Lienenklausら、2009年)。簡単に説明すると、マウスは、IFN- α 遺伝子座での標的変異により、IFN- α プロモーターにより駆動されたホタルルシフェラーゼを産生する。この実験で使用したマウスは、ヘテロ接合性IFN- α +/-lucアルビノ(Tyrc2J)C57BL/6であった。週齢12~14週の間の雄および雌を使用した。動物はIVCラック内で飼育し、これらには食物および水を自由に摂取させる。

20

【0078】

化合物の投与。31匹の週齢8~12週の雄および雌のヘテロ接合性IFN- α +/-lucアルビノ(Tyrc2J)C57BL/6を使用した。すべての鼻腔内投与は注射麻酔(ケタミン/キシラジン)下で実施した。自家製先端デバイスを使用して、乾燥粉末を投与した。先端デバイスを使用して、2mm粉末を左の外鼻孔に投与し、追加の2mmの粉末を鼻に投与した。粉末の投与後、マウスを赤ランプの下に配置して、目覚めさせた。

30

【0079】

マウスの画像化。in vivoでの画像化のため、D-ルシフェリン、ホタル、カリウム塩(PBS中30mg/ml; 100μl/20gマウス)をマウスにi.v.注射した。マウスをイソフルランで麻酔下に置き、ルシフェリン注射の約5分後、IVIS200系(CaliperLS)を使用して、フォトン発光をモニターした。画像化は、化合物投与の4時間前(バックグラウンド信号)および24時間後に実施した。ルシフェリン投与と画像化の間の時間間隔に対して、データ補正を行った:補正されたフラックス=全フラックス+ t[min]* (0.0459*全フラックス)。

40

【0080】

結果

実際のデータの統計分析は、ポリIC/Lycoat RS780(=エンドウマメデンブン)1/3対1/12の群の間で、またポリIC/Lycoat RS780 1/3対プラセボデンブンLycoat RS780の群の間で有意な相違点を示した(図1)。ログ変換されたデータの統計分析は、ポリIC/Lycoat RS780 1/3群対プラセボデンブンLycoat RS780の群の間で、1/5群対プラセボ群の間で、および1/12群対プラセボ群の間で有意な相違点を示した(図2)。結論として、製剤の活性(IFN応答)と、製剤中のポリIC/Lycoat RS780の比の間で良好な相関関係が存在する。より高い比のポリIC/Lycoat RS780デンブン

50

が使用された場合、I FN 応答は増加する。

【実施例 3】

【0081】

i n v i v o 試験の再現性

実施例 2 の方法を繰り返した。図 2 は、マイクロ粒子を投与する前（図 2 A）および後の（図 2 B）ルシフェラーゼ活性について画像化したマウスを表している。図 3 は、ポリイノシン酸 - ポリシチジル酸とデンプン（Lycoat RS780（登録商標））とを、1 : 3、1 : 5、もしくは 1 : 12 のいずれかの比で含む、または陰性対照（プラセボデンプン Lycoat RS780）を含むマイクロ粒子を投与した後のマウスの測定した放射輝度を表している。放射輝度の線形分析では統計的有意性は観察されなかったが（図 3 A）、データ上で対数変換を実施した後、1 : 3 群と陰性対照（ $p = 0.0002$ ）との間で、および 1 : 5 群と陰性対照（ $p = 0.0006$ ）の間で統計的有意性が観察された（図 3 B）。しかし、高い応答マウス（ $p = 0.1897$ ）に関連するデータ点を消去すると、1 : 5 群と陰性対照との間の統計的有意性は失われた。

10

【0082】

実施例 2 および 3 からのデータを、第 3 の、同様に実施した実験からのデータと共にプールした（図 4）。線形分析を使用してデータを分析した場合、1 : 3 群と陰性対照との間で（ $p = 0.0002$ ）、1 : 3 群と 1 : 12 群との間で（ $p = 0.0060$ ）、および 1 : 5 群と陰性対照との間で（ $p = 0.0020$ ）、統計的有意性が観察された。対数変換を実施した後でデータを分析した場合、1 : 3 群と陰性対照との間で（ $p < 0.0001$ ）、1 : 3 群と 1 : 12 群との間で（ $p = 0.0017$ ）、1 : 5 群と陰性対照との間で（ $p < 0.0001$ ）、および 1 : 12 群と陰性対照との間で（ $p < 0.0001$ ）統計的有意性が観察されたが、1 : 3 群と 1 : 5 群との間では（ $p = 0.7064$ ）観察されなかった。

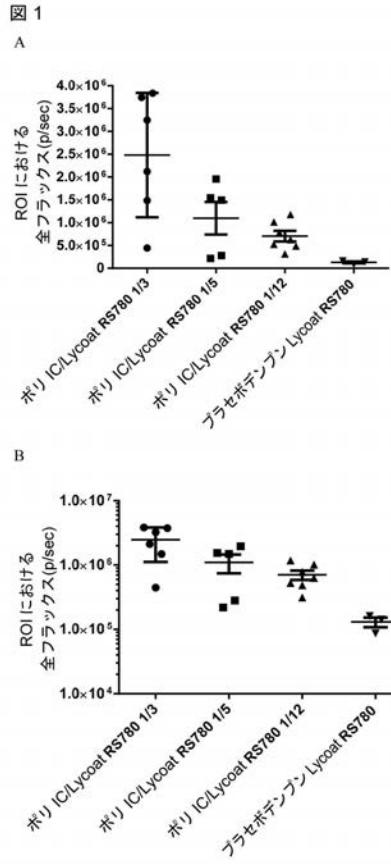
20

【0083】

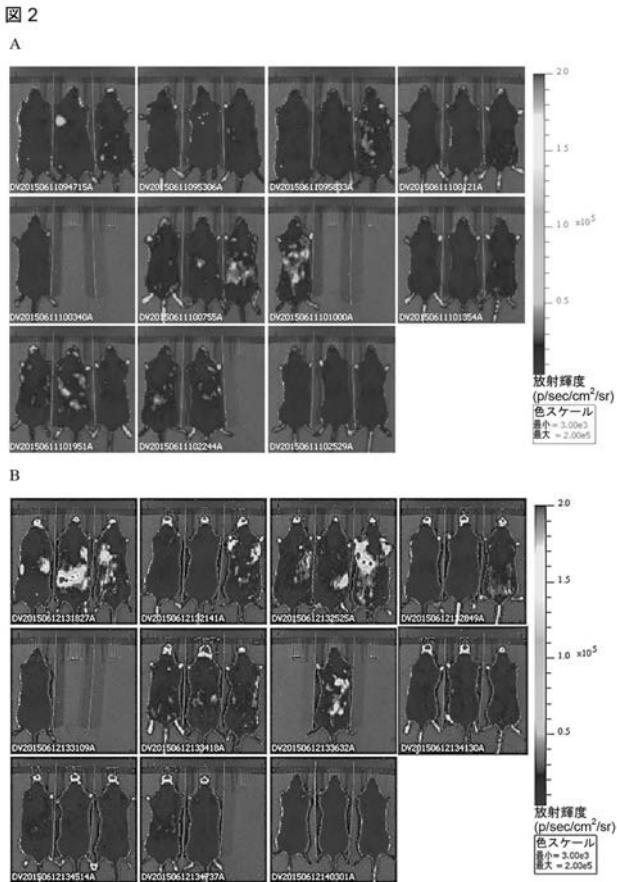
本発明の開示は、その特定の実施形態を参照して記載されているが、本開示の真の精神および範囲から逸脱することなく、様々な変更がなされ、同等物が置換されることを当業者は理解すべきである。加えて、多くの修飾がなされることによって、本発明の開示の目的、精神および範囲に対して、特定の状況、材料、物質の組成、プロセス、プロセスステップまたはステップを適応させることができる。すべてのこののような修飾は、本開示の範囲内であることが意図されている。

30

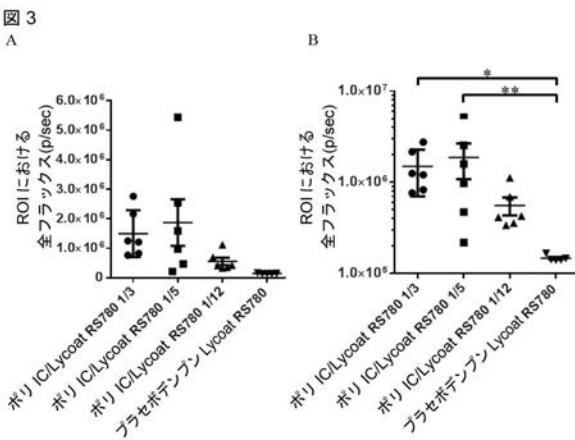
【図1】



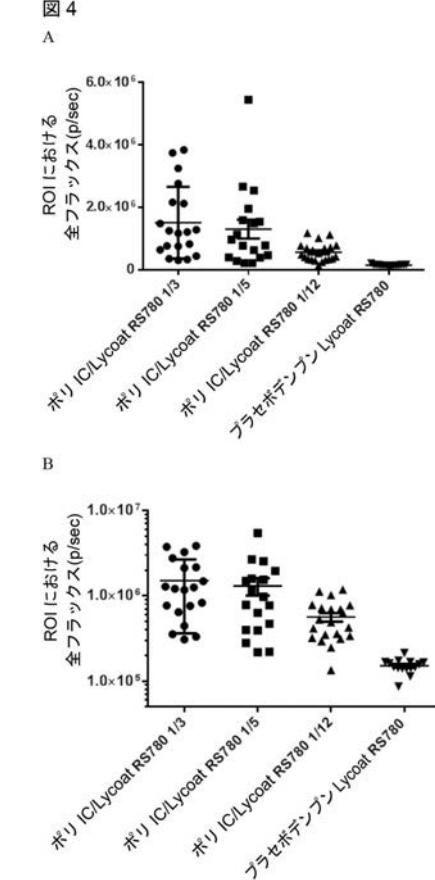
【図2】



【図3】



【図4】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/IB2016/000890																		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/00 A61K47/24 A61K47/36 A61K47/38 A61K9/16 A61K31/713 C08L3/02																				
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 C08L																				
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 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X, P</td> <td style="padding: 2px;">WO 2015/067632 A1 (JANSSEN SCIENCES IRELAND UC [IE]) 14 May 2015 (2015-05-14) page 1, lines 4-10; claim 6 page 6, line 37 - page 7, line 4 -----</td> <td style="padding: 2px;">1-43</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 2013/164380 A1 (JANSSEN R & D IRELAND [IE]) 7 November 2013 (2013-11-07) page 1, lines 4-9 page 6, line 11 - page 9, line 18 page 11 -----</td> <td style="padding: 2px;">1-43</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">CN 101 757 018 A (TIANJIN RINGPU BIOTECHNOLOGY G) 30 June 2010 (2010-06-30) example embodiment 3 -----</td> <td style="padding: 2px;">1-43</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">JP 2009 209086 A (MORIYAMA MASAMI) 17 September 2009 (2009-09-17) the whole document -----</td> <td style="padding: 2px;">1-43</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td style="padding: 2px;">-/-</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X, P	WO 2015/067632 A1 (JANSSEN SCIENCES IRELAND UC [IE]) 14 May 2015 (2015-05-14) page 1, lines 4-10; claim 6 page 6, line 37 - page 7, line 4 -----	1-43	X	WO 2013/164380 A1 (JANSSEN R & D IRELAND [IE]) 7 November 2013 (2013-11-07) page 1, lines 4-9 page 6, line 11 - page 9, line 18 page 11 -----	1-43	X	CN 101 757 018 A (TIANJIN RINGPU BIOTECHNOLOGY G) 30 June 2010 (2010-06-30) example embodiment 3 -----	1-43	A	JP 2009 209086 A (MORIYAMA MASAMI) 17 September 2009 (2009-09-17) the whole document -----	1-43			-/-
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
X, P	WO 2015/067632 A1 (JANSSEN SCIENCES IRELAND UC [IE]) 14 May 2015 (2015-05-14) page 1, lines 4-10; claim 6 page 6, line 37 - page 7, line 4 -----	1-43																		
X	WO 2013/164380 A1 (JANSSEN R & D IRELAND [IE]) 7 November 2013 (2013-11-07) page 1, lines 4-9 page 6, line 11 - page 9, line 18 page 11 -----	1-43																		
X	CN 101 757 018 A (TIANJIN RINGPU BIOTECHNOLOGY G) 30 June 2010 (2010-06-30) example embodiment 3 -----	1-43																		
A	JP 2009 209086 A (MORIYAMA MASAMI) 17 September 2009 (2009-09-17) the whole document -----	1-43																		
		-/-																		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> 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 19 September 2016		Date of mailing of the international search report 12/10/2016																		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Zellner, Armin																		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2016/000890

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
--

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>CHRISTOPHER M E ET AL: "Use of toll-like receptor 3 agonists against respiratory viral infections", ANTI-INFLAMMATORY & ANTI-ALLERGY AGENTS IN MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS LTD, BUSSUM, NL, vol. 10, no. 5, 1 October 2011 (2011-10-01), pages 327-338, XP002681043, ISSN: 1871-5230 the whole document</p> <p>-----</p>	1-43
A	<p>WONG J P ET AL: "Liposome-mediated immunotherapy against respiratory influenza virus infection using double-stranded RNA poly ICLC", VACCINE, ELSEVIER LTD, GB, vol. 17, no. 13-14, 1 January 1999 (1999-01-01), pages 1788-1795, XP004158323, ISSN: 0264-410X, DOI: 10.1016/S0264-410X(98)00439-3 the whole document</p> <p>-----</p>	1-43

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/IB2016/000890

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2015067632	A1 14-05-2015	AU 2014345667	A1	19-05-2016
		CA 2929142	A1	14-05-2015
		EP 3065714	A1	14-09-2016
		KR 20160072140	A	22-06-2016
		WO 2015067632	A1	14-05-2015
-----	-----	-----	-----	-----
WO 2013164380	A1 07-11-2013	AU 2013255885	A1	25-09-2014
		CA 2866230	A1	07-11-2013
		CL 2014002929	A1	16-01-2015
		CN 104394846	A	04-03-2015
		CO 7101247	A2	31-10-2014
		EP 2846767	A1	18-03-2015
		HK 1203390	A1	30-10-2015
		JP 2015515968	A	04-06-2015
		KR 20150008855	A	23-01-2015
		RU 2014148544	A	27-06-2016
		SG 112014062080	A	27-11-2014
		US 2015140042	A1	21-05-2015
		WO 2013164380	A1	07-11-2013
-----	-----	-----	-----	-----
CN 101757018	A 30-06-2010	NONE		-----
-----	-----	-----	-----	-----
JP 2009209086	A 17-09-2009	NONE		-----
-----	-----	-----	-----	-----

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14	
A 6 1 K 9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 P 11/04 (2006.01)	A 6 1 P 11/04	

(81)指定国 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,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,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,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,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,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(72)発明者 バン ディエック ,アレックス ,エンリ

ベルギー国 ロンメル ピー 3 9 2 0 ,ストケリヨシュトラート 3 8

(72)発明者 メンシュ ,ユルゲン

ベルギー国 ラークダル ピー - 2 4 3 0 ,メールラールシュタート 1 8 9

F ターム(参考) 4C076 AA11 AA29 AA31 BB25 CC07 CC15 CC35 DD37E DD38E EE38M

FF12 FF31 FF36 FF61 FF63 FF68

4C086 AA01 AA02 EA16 MA02 MA03 MA05 MA16 MA41 MA43 MA59

NA03 NA10 ZB09 ZB33