

## USPTO PATENT FULL-TEXT AND IMAGE DATABASE

[Home](#)[Quick](#)[Advanced](#)[Pat Num](#)[Help](#)[Bottom](#)[View Cart](#)[Add to Cart](#)[Images](#)

( 1 の 1 )

米国特許

11,007,187

Vaananen 等

2021 年 5 月 18 日

Covid-19の医学と治療

## 概要

本発明は、COVID-19疾患の医薬品および予防医薬品に関する。本発明の医薬は、内因性、非内因性および/または細胞内ウイルス経路を標的とし、それらを阻害する。本発明の最良の形態は、3つのウイルス経路すべてを遮断する薬であると考えられる。最良のモードでは、薬の構成成分の個々の投与量は、指定されたSARS-CoV-2を抑制するのに十分な投与量サイズに調整されます。これにより、特定の薬剤の投与量を、1種類の薬剤だけを使用した薬剤よりも少なくすることができます。本発明の最良の形態は、2つの細胞膜ウイルス経路と1つの細胞内ウイルス経路を最小有効用量で遮断することにより、薬物の過剰摂取を防ぎ、予防的または予防的使用を可能にする。

発明者: Vaananen; Kalervo (トゥルク、FI)、カンガス; Lauri (Lieto, FI)、Rihko; Matti (トゥルク、FI)

申請者: 名前 市 状態 国 タイプ

セラピューティカ・ボレアリス・オイ ヘルシンキ 該当なし FI

譲受人: THERAPEUTICA BOREALIS OY (ヘルシンキ、FI)

家族ID: 75910378

アプリケーション 番号。: 16/872,108

提出された: 2020 年 5 月 11 日

## 関連する米国特許文書

出願番号	出願日	特許番号	発行日
63015345	2020 年 4 月 24 日		
62994647	2020 年 3 月 25 日		

現在の米国クラス: 1/1

現在の CPC クラス: A61K 31/4706 (20130101); A61K 38/57 (20130101); A61K 31/7048 (20130101); A61K 31/24 (20130101); A61K 9/007 (20130101); A61K 9/0043 (20130101); A61K 31/14 (20130101)

現在の国際クラス: A61K 31/4706 (20060101); A61K 38/57 (20060101); A61K 31/7048 (20060101); A61K 9/00 (20060101); A61K 31/14 (20060101); A61K 31/24 (20060101)

## 引用文献 [参照元]

## 米国特許文書

<a href="#">4990537</a>	1991年2月	奥山
<a href="#">6572858</a>	2003 年 6 月	チャーラス
<a href="#">6720001</a>	2004 年 4 月	チェン
<a href="#">6930125</a>	2005 年 8 月	ハント
<a href="#">7183112</a>	2007 年 2 月	チャーラス
<a href="#">7888385</a>	2011 年 2 月	ハント
<a href="#">8263125</a>	2012 年 9 月	ヴァヤ
<a href="#">8466193</a>	2013年6月	ヴェルナー
<a href="#">8637469</a>	2014年1月	レビット
<a href="#">8906954</a>	2014 年 12 月	ヴェルナー

[2004/0167162](#)

2004年8月

チャーラス

[2014/0311482](#)

2014年10月

レヴィット・ジュニア

**外国特許文献**

WO-2012026963	2012年3月	う
WO-2013044871	2013年4月	う

**その他の参考資料**

Ding et al., "SARS 患者における重症急性呼吸器症候群 (SARS) 関連コロナウイルス (SARS-CoV) の臓器分布: 病因とウイルス感染経路への影響", 2004, Journal of Pathology, 203(2), pp. 622 -630. (年: 2004 年)。審査官による引用。

ジグラーら、「**SARS-CoV-2**受容体 ACE2 は、ヒト気道上皮細胞のインターフェロン刺激遺伝子であり、組織全体の特定の細胞サブセットで検出されます」、2020年5月28日、Cell, 181(5)、pp.1016-1035. (https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035) (Year : 2020). 審査官による引用。

Sungnak et al., "**SARS-CoV-2** エントリ因子は高度に「先天性免疫の遺伝子と一緒に、鼻の上皮細胞において発現され、2020年5月、ネイチャー・メディシン、26(5)、頁681から687(年: 2020)。審査官によって引用された。

国立研究所ヘルス (NIH) プレス リリース、2020年6月20日、「NIH はヒドロキシクロロキンの臨床試験を停止します」、pp. 1-2. (https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-halts-clinical-trial-hydroxychloroquine) (Year: 2020). 審査官による引用。

Cavalcanti et al., "Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in 軽度から中等度の Covid-19", 2020年7月、ニューイングランドジャーナル of Medicine, pp. 1-12. (DOI: 10.1056/NEJMoa2019014) (Year: 2020). 審査官による引用。

Magagnoli ら、「COVID-19 で入院した米国退役軍人におけるヒドロキシクロロキン使用の結果」、2020年11月、Med, vol. 1, pp.1-14. (https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.06.001) (年: 2020). 審査官による引用。

国立バイオテクノロジー情報センター。「CID 14013、重炭酸アンモニウムの PubChem 化合物の概要」PubChem、https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ammonium-bicarbonate. 2005年7月19日作成。2020年12月2日にアクセス。(年: 2005)。審査官による引用。

Millet, JK, Whittaker, GR, 2018年。SARS-CoV 膜融合と宿主細胞への侵入の生理学的および分子的トリガー。ウイルス学 517, 3-8。出願人による引用。

Zumla, A., Chan, JFW, Azhar, EI, Hui, DSC, Yuen, KY, 2016年。ナット Rev. 薬物ディスコフ。15, 327-347。出願人による引用。

Farsalinos, K. et al., "中国の入院中の COVID-19 患者における現在の喫煙の有病率の系統的レビュー: ニコチンは治療上の選択肢になる可能性がありますか?", Intern Emerg Med. 2020;1-8。出願人による引用。

Farsalinos, K. et al., "編集: ニコチンと**SARS-CoV-2**: COVID-19 はニコチン性コリン作動性システムの疾患である可能性があります", Toxicol Rep. 2020;7:658-663。

一次審査官: Tran; My-Chau T.  
弁護士、代理人または事務所: パターソン + シェリダン、LLP

**請求**

特許を請求する発明は次のとおり

です。1. アプロチニン; の組み合わせを含む、鼻腔内の COVID-19 薬。ヒドロキシクロロキリン酸塩またはヒドロキシクロロキン硫酸塩; そして**イベルメクチン**。

2. アプロチニン; の組み合わせを含む、鼻腔内 COVID-19 薬。ヒドロキシクロロキリン酸塩またはヒドロキシクロロキン硫酸塩; そしてバフィロマイシン。

3. 以下の組み合わせを含む、鼻腔内 COVID-19 薬。ヒドロキシクロロキリン酸塩またはヒドロキシクロロキン硫酸塩; **イベルメクチン**; そしてバフィロマイシン。

4. 以下の組み合わせを含む、鼻腔内 COVID-19 薬。アンモニウム塩; および**イベルメクチン**またはバフィロマイシンの1つまたは複数。

**説明**

発明の分野

本発明は、COVID-19の医薬品および予防医薬品に関する。

## 背景



ウイルスは自由に生きることができません。それらは、細胞に侵入し、哺乳類細胞の合成機構をより多くのウイルス粒子の生成に向け直すことにより、細胞に感染し、さまざまな病気を引き起こす可能性があります。ウイルスはさまざまなメカニズムで細胞に侵入できます。

呼吸器系のウイルス性疾患の場合、ウイルスは通常、呼吸器系の上皮細胞を介して体内に侵入します。添付の図 図 1 ~ 3 および 7 は、人間の呼吸経路の解剖学的構造を示している。多くの場合、ウイルスは上気道の上皮細胞を介して、例えば鼻粘膜を介してすでに体内に侵入します。これは、ウイルスが誤って手から鼻粘膜に運ばれた場合に特に当てはまります。

ウイルスが呼吸上皮の表面に到達すると、病気を伝播するために細胞に侵入する必要があります。

まず、ウイルスは原形質膜上の特定の細胞受容体を必要とします。さまざまなウイルスに対するいくつかの特定の受容体が知られています。ただし、通常、各ウイルスは標的細胞膜上に特定の種類の受容体を 1 つだけ持っています。受容体は、タンパク質、炭水化物部分、または膜脂質でさえあります。インフルエンザAの場合、ウイルス特異的受容体は $\alpha$ -2,6-シアル酸であり、SARS-Covおよび**SARS-Cov-2の場合**、特異的受容体はACE2タンパク質です。

たとえば、ウイルスが特定の膜タンパク質に結合すると、この結合により分子イベントのカスケードが誘導され、最終的にウイルス ゲノムが宿主細胞の細胞質に放出されます。ウイルスの侵入には、通常、細胞表面に特定の受容体が存在する必要があります。異なるウイルスは、細胞膜に結合した後、添付の図に示すように、1 つ以上の分子メカニズムを誘導して細胞質に侵入することができます。ヒトCovid-19疾患を誘発する

**SARS-Cov-2**ウイルスは、細胞細胞質へのいわゆる早期侵入 (図1および4) または後期侵入 (図2および5) のいずれかを実行できます。

初期の侵入では、ウイルスタンパク質を切断するために特定の細胞プロテアーゼが必要です。これにより、ウイルスエンベロープの細胞膜への融合が活性化され、ウイルスのヌクレオカプシドが細胞質に侵入します。

インフルエンザおよびコロナウイルスの場合、活性化プロテアーゼは、少なくとも膜貫通プロテアーゼのセリン Si メンバーおよびヒトのトリプシン様プロテアーゼである可能性があります。内因性プロテアーゼに加えて、管腔空間に分泌された他のプロテアーゼも開裂を誘導し、ウイルス エンベロープの原形質膜への融合を活性化する可能性があります。

インフルエンザやコロナ ウイルスのようなエンベロープ ウイルスは、受容体を介したエンドサイトーシスを介しても上皮細胞に侵入し、後期エンドソームでウイルス内容を放出します。このタイプの侵入は、細胞表面のプロテアーゼを必要としません。

このタイプのエンドソームの細胞質への入り口では、ウイルスが特定のタイプの膜受容体に付着し、この結合がいわゆる受容体媒介性エンドサイトーシスを誘導します。ウイルス粒子は、最初に初期エンドソームに取り込まれ、これらが後期エンドソームに向かって成熟する間に、膜結合液胞 ATPase の作用によりこれらの小胞の内部が酸性になります。この酸性化により、カテプシン L などのエンドソーム プロテアーゼが活性化されます。活性化されたプロテアーゼは、ウイルスのエンベロープを切断して、後期エンドソームの膜へのウイルスの融合を誘導し、ウイルス ゲノムを細胞質に放出することができます。

ウイルスゲノムが細胞質に放出された後、逆転写酵素 (ゲノム物質の種類による) でゲノムをコピーし、細胞機械によってウイルスゲノムとタンパク質を合成し、ウイルスゲノムとウイルスタンパク質が組み立てられて新しいウイルスを形成し、それから増殖することができますさらに感染。ウイルスタンパク質遺伝子は、小胞体およびゴルジ複合体における細胞タンパク質合成機構を介してタンパク質に翻訳されます。

牛を扱う人がインフルエンザにかかることはめったにないことが当業界で知られています。

石鹸で手を洗うことも、ウイルスを防ぐための良い戦略であることが知られています。

4 つのヒトコロナウイルス株 (HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL-63、および HCoV-HKU1) が当技術分野で知られており、軽度の上気道感染症を引き起こします。ただし、過去 20 年間で、MERS-CoV (中東呼吸器症候群コロナウイルス) と SARS-CoV (重症急性呼吸器症候群コロナウイルス) という 2 つの新しい人獣共通感染症のコロナウイルスが出現しました。ヒトコロナウイルスとは対照的に、これらは主に呼吸器でより深刻な病気の症状を引き起こす可能性があります。肺外合併症も引き起こします。2019 年には、3 番目の人獣共通感染症のコロナウイルスが出現し、**SARS-CoV-2**が COVID-19 疾患 (COVID-19 ウイルスとも呼ばれます) を引き起こしました。

J. K Millet と GR Whittaker、SARS-CoV 膜融合と宿主細胞への侵入の生理学的および分子的トリガー、Virology 517、3-8 (2018) は、細胞へのコロナウイルス侵入の戦略について説明しています。コロナウイルスは、非内因性および/または内因性経路という2つの代替経路によって細胞に入ります。非エンドソーム侵入では、ウイルス粒子は、ウイルス表面の S タンパク質 (スパイク) と特定の細胞膜 ACE2 (アンジオテンシン変換酵素) 受容体の相互作用を介して宿主細胞膜に付着します。次に、S タンパク質は、pH に依存しない方法で細胞プロテイナーゼの助けによってウイルスのエンベロープを細胞膜に融合させ、ウイルスが細胞に入り、分解してそのゲノム (RNA) を細胞質に放出します。その後、放出されたコーティングされていない RNA は、逆転写酵素およびウイルス タンパク質合成によって複製され、新しいウイルス ゲノム RNA の複製が宿主の細胞機構によって開始および進行します。ウイルスタンパク質は、小胞体/ゴルジ装置を介して輸送され、グリコシル化などの pH 依存条件で成熟します。次に、細胞質内のウイルスタンパク質とウイルス RNA ゲノムからウイルス粒子が組み立てられ、新しい感染性ウイルスが形成されます。最後に、ウイルスはエキソサイトーシスによって細胞から放出され、新しい細胞に感染します。エンドソーム侵入

では、ウイルス粒子は、上記のように、ウイルス表面の S タンパク質 (スパイク) と特定の細胞膜 ACE2 受容体の相互作用を通じて宿主細胞膜に付着します。その後、ウイルスはクラスリンを介したエンドサイトーシスによって細胞初期エンドソームに取り込まれます。早期エンドソームが酸性化して後期エンドソームを成熟させると、ウイルスは S タンパク質/ACE2 相互作用および細胞プロテアーゼの助けによってエンドソームの膜に融合します。その後、RNA ゲノムが細胞質に放出され、この時点からウイルス粒子の生成と成熟は非エンドソーム経路と同じになります。これらの戦略は、添付の図でより詳細に示されています。

現在、コロナウイルスに有効な抗ウイルス治療はありませんが、ウイルスの侵入、そのゲノムの放出、およびその成熟を防ぐことができる多くの段階があります。この記事の執筆時点では、ギリアド・サイエンスが開発したレムデシビルが、重症患者のコロナウイルスに対してある程度の有効性を持ち、集中治療室の ICU で患者 1 人あたりに費やされる時間を短縮する可能性があるという疑念があります。

A. Zumla ら、コロナウイルス - 創薬と治療オプション、Nat. Rev. 薬物ディスコフ。15、327-34 (2016) は、臨床試験で提案され研究された数多くの治療的介入をレビューしています。これらには、例えば、ウイルスRNAゲノムの複製を妨害/防止するためのウイルスベースの戦略、異なるウイルスタンパク質の合成と機能を阻害するため、およびウイルスSタンパク質/細胞ACE2受容体相互作用を防止するためのウイルスベースの戦略、または宿主の免疫応答を誘導するための宿主ベースの戦略が含まれます。ウイルス複製に関する宿主のシグナル伝達経路を阻止するため、細胞受容体をブロックすることにより、または細胞膜およびエンドソームタンパク質の機能を阻害することにより、エンドサイトーシスを妨害することにより、または異なる段階で細胞のpHレベルを変更することにより、ウイルスの侵入を阻害すること、また、

米国特許公開第 2014/0311482 号には、広範な薬物送達戦略で投与できる治療の広範なカタログがリストされています。これは、炎症性サイトカイン阻害剤や、抗血管新生、抗炎症、抗生物質、抗ウイルス、抗真菌、抗原虫化合物などの他の生物活性剤による上気道感染症の治療に関するもので、副鼻腔炎の治療におけるそれらの使用に焦点を当てています。さらに、鼻咽頭管への局所的な非侵襲的投与のための異なる薬物送達システムの使用について説明している。これらには、例えばスプレー、エアロゾル、ゲル、溶液、乳剤および懸濁液による経鼻投与、および経鼻吸入器、エアロゾルおよびマイクロカテーテルなどの標的送達デバイスの助けを伴う経鼻投与が含まれる。

先行技術では、コロナウイルスが哺乳類細胞と相互作用する細胞内経路と細胞外経路の両方が十分に理解されています。COVID-19 を予防または治療するための新しい薬やワクチンを開発するためのいくつかの研究と試験が進行中ですが、有効な治療法や予防法はまだ見つかっていません。

## 概要

本発明の一態様は、哺乳動物呼吸細胞の原形質膜を介したCOVID-19ウイルスの融合を阻害するように構成された少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤を含む薬剤である(阻害部位1、図1および4を参照)。

本発明の別の第2の態様は、エンドソーム膜を通過して細胞質へのCOVID-19の通過を阻害するために、哺乳動物呼吸細胞のエンドソーム内部のpHを変更するための薬剤である。

一実施形態では、エンドソームの環境がより塩基性になるように、pHが上昇する。一実施形態では、薬剤は、リン酸クロロキニンなどの鼻腔用スプレーである。

代替の薬物投与方法には、経口摂取される丸薬、チューインガムおよび/またはクリーム、または呼吸細胞膜およびエンドソームのpHを上昇させるその他の局所適用方法が含まれる。

代替実施形態は、ヒドロキシクロロキニンリン酸塩および/またはクロロキニンリン酸塩および/またはクロロキニン硫酸塩および/またはヒドロキシクロロキニン硫酸塩をpH上昇誘導剤として使用することができる。

後期エンドソームプロテアーゼの活性化は、エンドソームの酸性化を防ぐことで抑制できます。これは、クロロキニン、アンモニウム塩などの弱塩基によって、またはバフィロマイシンなどのプロトンポンプ阻害剤によって液胞ATPaseをブロックすることによって行うことができます。酸性化は、**イベルメクチン**によってイオンチャネル、たとえばグルタミン酸ゲート塩化物チャネルに影響を与えることによって妨害されることもあります。

したがって、エンドソーム酸性化の阻害は、受容体媒介性エンドサイトーシスを介したウイルスの複製を防止することができる(阻害部位2、図2および5を参照)。

ゴルジ複合体の後期区画における本発明の別の第3の態様では、タンパク質の適切なグリコシル化のために、わずかに酸性のpHが必要である。ウイルスに感染した細胞では、基本的にすべてのタンパク質合成がウイルスタンパク質の生成に役立っています。感染細胞のトランスゴルジネットワークの酸性化を防ぐことができれば、感染細胞はウイルスタンパク質を正しくグリコシル化することができなくなります。この酸性化は、弱塩基および液胞プロトンポンプ阻害剤によって防ぐことができ、したがって、新しいウイルスの形成を阻害する別の可能性を与える(阻害部位3、図3および6を参照)。このブロックは、考えられるすべての経路によって細胞に入るウイルスタンパク質の合成を阻害します。

哺乳動物の呼吸細胞の原形質膜を介したCOVID-19ウイルスの融合を阻害するように配置された少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤を含むことを特徴とする、COVID-19の治療薬。

本発明による COVID-19 の薬剤は、pH 上昇誘導剤であり、エンドソームの酸性化を阻害するために患者に投与され、それによってカテプシンの活性化を防ぎ、ウイルスエンベロープの融合を阻害することを特徴とするしたがって、エンドソーム膜は、**SARS-CoV-2**ウイルスの細胞質への放出と、その結果としての哺乳類の呼吸細胞における**SARS-CoV-2**ウイルス RNA の複製を防止します。

小胞体のウイルスRNAを標的とし、ウイルスRNAがウイルスタンパク質に翻訳され、ウイルスタンパク質がゴルジ区画に輸送されるように調整されていることを特徴とするCOVID-19の治療薬ウイルスタンパク質はグリコシル化されるように配置され、薬は先行する反応のいずれかを阻害するように配置され、および/またはプロトンポンプを阻害するように配置されています。

COVID-19 の薬は、本発明によるものであり、pH 上昇誘導剤であり、患者に投与されて、エンドソームの酸性化を阻害し、カテプシンの活性化を阻害し、ウイルスエンベロープの融合を阻害することを特徴とする。の放出を妨げるエンドソーム膜細胞質への**SARS-CoV-2**ウイルス、およびその結果としての哺乳動物の呼吸細胞における**SARS-CoV-2**ウイルス RNA の複製、および血漿を介した**SARS-CoV-2**ウイルスの融合を阻害するように配置されたプロテアーゼ阻害剤を含む薬は小胞体のウイルスRNAを標的とし、ウイルスRNAはウイルスタンパク質に翻訳され、ウイルスタンパク質は哺乳動物のゴルジ区画に輸送されるように調整されていますウイルスタンパク質がグリコシル化されるように配置され、薬が前の反応のいずれかを阻害するように配置され、および/またはプロトンポンプを阻害するように配置されている呼吸細胞。

本発明は、社会的接触が避けられない、および/または必要な場合に、COVID-19感染を予防するために使用できるという点で大きな利点があります。本発明の医薬品は、すべてのウイルス経路を対象としているため、構成医薬品の絶対投与量は少なくても済み、通常の投与量で構成医薬品に過敏になる可能性がある人でも長期間使用することができます。これにより、医師や看護師などの医療従事者は、患者と接触している間、常に本発明の薬を消費することができます。薬はまた、効果が常に続くという点で、衛生的な対策よりも利点があります。防護服を着用していた多くの医療従事者が病気になったのは、コロナウイルスが防護服から「漏れた」ためです。

本発明の最良の形態は、3つのウイルス経路すべてを遮断する薬であると考えられる。最良の方法では、薬の構成成分の個々の投与量は、指定された**SARS-CoV-2**ウイルス経路を阻害するのに十分な投与量サイズに調整されます。これにより、特定の薬剤の投与量を、1種類の薬剤だけを使用した薬剤よりも少なくすることができます。本発明の最良の形態は、2つの原形質膜ウイルス経路と1つの細胞内ウイルス経路を最小有効用量で遮断することにより、薬物の過剰摂取を防ぎ、予防的または予防的使用を可能にする。

#### 図面の簡単な説明

イチジク。図 1 は、人間の気道の解剖学的構造を示しています。それはまた、フロー図としての実施形態 10 として、非内因性経路を介した哺乳動物呼吸細胞細胞質へのウイルス侵入、および本発明による前記ウイルス経路への本発明の薬剤の影響（阻害部位 1、フェーズ 160）を説明する。

イチジク。図 2 は、人間の気道の解剖学的構造を示しています。それはまた、フロー図としての実施形態 20 として、エンドソーム経路を介した哺乳動物呼吸細胞細胞質へのウイルス侵入、および本発明による前記ウイルス経路への本発明の医薬の影響（阻害部位 2、フェーズ 270）を説明する。

イチジク。図 3 は、人間の気道の解剖学的構造を示しています。それはまた、本発明に従って、哺乳動物細胞の小胞体およびゴルジ複合体におけるウイルス細胞内ウイルス経路をフロー図としての実施形態 30 として説明し、このウイルス経路に対する本発明の薬効を示している（阻害部位 3、フェーズ 391）。

イチジク。図 4 は、非内因性経路を介した哺乳動物呼吸細胞の細胞質へのウイルス侵入を解剖図として示し、本発明による前記ウイルス経路の実施形態 40 への本発明の医薬の影響を示している（阻害部位 1、460）。

イチジク。図 5 は、本発明（阻害部位 2、580）による、哺乳類呼吸細胞の細胞質へのエンドソーム経路を介したウイルスの侵入と、実施形態 50 としての当該ウイルス経路への本発明の医薬品の影響とを示している（阻害部位 2、580）。

イチジク。図 6 は、本発明による、哺乳動物細胞の小胞体およびゴルジ複合体におけるウイルス細胞内ウイルス経路を解剖図として示し、このウイルス経路に対する本発明の薬効を実施形態 60 として記載している（阻害部位 3、670）。

イチジク。図 7 は、人間の気道の解剖学的構造を示しています。また、非エンドソーム、エンドソーム、および細胞内ウイルス経路をまとめて説明し、これらの経路とこれらの経路に対するそれぞれの本発明の薬効が、実施形態 70 の流れ図として哺乳類細胞でどのように同時に機能するかについて機能的な提示を提供する（阻害部位 1、2 および 3、それぞれフェーズ 760、790 および 796）。

イチジク。図 8 は、非内因性、内因性、および細胞内ウイルス経路と一緒に説明し、これらの経路およびこれらの経路に対するそれぞれの発明の薬効が、実施形態 80（阻害部位 1、2、および 3）として哺乳動物細胞においてどのように同時に作用するかについての解剖学的プレゼンテーションを提供する。、フェーズ 860、884、および 895）。

本発明のいくつかの実施形態は、従属請求項に記載されている。

#### 詳細な説明

本発明は、以下の図においてより詳細に示されている。

イチジク。図1は、実施形態10を示しており、フェーズ100では、コロナウイルスのようなエンベロープウイルスが、指または他のウイルス運搬表面の直接接触または吸入空気のいずれかを介して呼吸経路に入り込み、汚染する。ウイルスは、鼻腔に直接接触する鼻、口、または目から鼻咽頭領域に侵入する可能性があります。上気道から気道の下向きに広がり、より重症の場合は肺に侵入して肺炎を引き起こします。場合によっては、胃にまで達し、下痢などを引き起こすこともあります。

汚染後のフェーズ110では、100個のウイルスが呼吸経路の粘膜に接近し、定着します。感染を開始するには、ウイルスが気道粘膜の上皮細胞に侵入する必要があります。

110を細胞膜に定着させた後のフェーズ120では、ウイルスは呼吸道上皮細胞の表面にある特定の受容体に結合します。各エンベロープウイルスは、結合のための独自の特定の受容体を持っています。ための**SARS-CoV-2**この受容体は、ACE2の膜タンパク質です。たとえば、インフルエンザの場合、それはアルファ-2,6-シアル酸です。以下の場合に**SARS-CoV-2**、この結合は、ウイルス表面Sタンパク質（スパイク）と、細胞膜ACE2受容体相互作用を介して起こります。

後**SARS-CoV-2**ウイルス120が細胞膜受容体に結合すると、2つの代替経路130および140が開始されます。a) 非エンドサイトーシス経路130（エンドサイトーシス非依存経路）、またはb) エンドサイトーシス経路140（エンドサイトーシス依存経路）。ウイルスに応じて、細胞への侵入には、a) またはb) のいずれかの経路を使用できます。コロナウイルスの場合、両方を使用できます。

実施形態10は、非エンドソーム経路130に対する本発明の薬学的効果を記載する。非エンドソーム経路（a）130において、膜プロテアーゼ、例えば、膜貫通プロテアーゼセリンサブファミリー2（TMPRSS2）は、ACE2受容体およびウイルスSタンパク質を活性化する。pHに依存しない方法でのフェーズ170での融合。この活性化は、プロテアーゼ阻害剤、例えばカモスタットおよびアプロチニンによって阻害部位1160で阻害され得る。これが、本発明の医薬が、有意な用量のプロテアーゼ阻害剤、例えばカモスタットおよびアプロチニンを含むことが好ましい理由である。

フェーズ170では、プロテアーゼがウイルスSタンパク質の融合ペプチド部分を活性化し、ウイルスエンベロープを細胞膜に融合します。

フェーズ180では、融合170の後、ウイルスのヌクレオカプシドが細胞の細胞質に入り、ばらばらになり、それによってウイルスの遺伝物質が放出されます。コロナウイルスの場合、遺伝物質は一本鎖RNAゲノムです。 **SARS-Cov-2**

場合、ウイルスゲノムが180個のウイルスゲノムを放出した後のフェーズ190では、ウイルスゲノムは、宿主細胞のタンパク質合成機構によって生成される**SARS-Cov-2**の場合、逆転写酵素によって複製されます。

フェーズ191では、ウイルスタンパク質と**SARS-CoV-2**のRNAゲノムが、宿主細胞自身のタンパク質合成機構を使用して合成されます。この時点で、ウイルスは細胞の全タンパク質生産能力を使用するための「キッドナップ」であり、合成される生成物のほとんどはウイルス（タンパク質、RNA）です。

ウイルスタンパク質合成191後のフェーズ192では、ウイルスタンパク質は、宿主細胞の小胞体/ゴルジ区画内で、例えばグリコシル化によって成熟します。ゴルジ装置におけるこれらのタンパク質成熟反応のいくつかは、pH依存性（酸性）です。

フェーズ193では、ウイルスタンパク質の成熟192の後、これらのウイルスタンパク質と新しいゲノムウイルスRNA分子190が細胞質で組み立てられ、新しい感染性ウイルス粒子が生成されます。組み立て後、エキソサイトーシスによってウイルス粒子が細胞から放出され、新しい細胞で感染サイクルが開始されます。

本発明の医薬は、ウイルス融合阻害プロテアーゼ阻害剤、例えばカモスタットおよびアプロチニンを提供することにより、ウイルス融合段階170およびウイルス融合活性化段階150を標的とする。フェーズ150と170が非アクティブになると、新しい**SARS-CoV-2**として、ホストセルフェーズ（180、190、191、192、193）のウイルス生成マシンが起動しません。これらのプロテアーゼ阻害剤化合物は、以下のいずれかの手段によって患者に局所投与することが好ましい：単独または組み合わせで、下気道経路を標的とする点鼻薬、点鼻薬、またはエアロゾル。例えば、いくつかの実施形態では、本発明の薬剤は、建物、例えば病院の空調システムまたは空気換気システムを通して気化またはエアロゾルとして提供され得る。

しかし、**SARS-CoV-2**は依然としてエンドソーム経路を介して宿主細胞に侵入することができ、これは図4で議論されている。2、実施形態20。

実施形態10は、実施形態20、30、40、50、60、70、80、および/または90と容易に組み合わせることができる。なぜなら、本発明に従って、そこに記載されている細胞内および細胞外経路が哺乳動物の呼吸細胞において同時に使用されているからである。

図12 フェーズ200 コロナウイルスが侵入し、呼吸経路を汚染します。コロナウイルスは、指の直接接触、または他のウイルスを運ぶ表面からの直接接触、または吸入空気を介してアクセスします。ウイルスは、鼻腔に直接接触する鼻、口、または目から鼻咽頭領域に侵入する可能性があります。上気道から気道の下向きに広がり、より重症の場合は肺に侵入して肺炎を引き起こします。場合によっては、胃にまで達し、下痢などを引き起こすこともあります。

フェーズ210では、汚染後に200のウイルスが呼吸経路の粘膜に接近し、定着します。感染を開始するには、ウイルスが気道粘膜の上皮細胞

に侵入する必要があります。



フェーズ 210 で細胞膜に定着した後のフェーズ 220 では、ウイルスは呼吸道上皮細胞の表面にある特定の受容体に結合します。各エンベロープウイルスは、結合のための独自の特定の受容体を持っています。ための**SARS-CoV-2**この受容体は、ACE2の膜タンパク質です。**SARS-CoV-2**の場合、この結合は、ウイルス表面の S タンパク質 (スパイク) と細胞膜の ACE2 受容体の相互作用を通じて起こります。

ウイルスが細胞膜受容体に 220 結合した後、2 つの代替経路 230 および 240 が開始されます。a) 非エンドサイトーシス経路 230 (エンドサイトーシス非依存経路)、または b) エンドサイトーシス経路 240 (エンドサイトーシス依存経路)。この実施形態 20 は、エンドソーム経路に焦点を当てている。ウイルスに応じて、細胞への侵入には、a) または b) のいずれかの経路を使用できます。コロナウイルスの場合、両方を使用できます。

エンドソーム経路 (b) のフェーズ 250 では、ウイルスが細胞膜上の ACE2 に結合してから 240 秒後に、ACE2/ウイルス複合体がクラスリン媒介エンドサイトーシスを介して初期エンドソームに転送されます。

細胞質では、初期エンドソームが酸性化され、後期エンドソームに成熟します。フェーズ 260 のこの酸性化は、フェーズ 270 の阻害部位 2 で、アンモニウム塩、塩化アンモニウム、重炭酸アンモニウム、クロロキンなどの弱塩基、バフィロマイシンやジフィリンなどの空胞 ATPase 阻害剤、または**イベルメクチン**などのイオンチャンネルモジュレーターによって阻害されます。本発明の医薬は、好ましくは、エンドソームの酸性化、およびエンドソーム内のACE2/SARS-CoV-2複合体の輸送を阻害する意味のある用量の前述の化合物のいずれかを含む。

フェーズ 280 では、エンドソーム 260 の酸性化により、酸性 pH 条件で、カテプシンなどのプロテアーゼによって活性化された ACE2 受容体とウイルス S タンパク質融合ペプチドの相互作用を通じて、ウイルスがエンドソーム膜に融合します。

融合 280 後のフェーズ 290 では、ウイルスのヌクレオカプシドが細胞の細胞質に入り、ばらばらになり、それによってウイルスの遺伝物質が放出されます。コロナウイルスの場合、遺伝物質は一本鎖RNAゲノムです。

ゲノムがウイルスゲノムの 290 を放出した後のフェーズ 291 では、**SARS-CoV-2** の場合、宿主細胞のタンパク質合成機構によって生成される逆転写酵素によって複製されます。

フェーズ 292 では、ウイルスのタンパク質と RNA ゲノムが、**SARS-CoV-2** の場合、宿主細胞自身のタンパク質合成機構を使用して合成されます。この時点で、**SARS-CoV-2**は細胞のタンパク質生産能力のすべてまたは一部を使用するための「キッドナップ」であり、合成される製品のほとんどはウイルスタンパク質とウイルスRNAです。

ウイルスタンパク質合成 292 後のフェーズ 293 では、それらは、例えばグリコシル化によって、宿主細胞の小胞体/ゴルジ区画内で成熟します。ゴルジ装置におけるこれらのタンパク質成熟反応のいくつかは、pH 依存性 (酸性) です。

ウイルスタンパク質の成熟 293 後のフェーズ 294 では、それらと新しいゲノム ウィルス RNA 分子 291 が細胞質で組み立てられ、新しい感染性ウィルス粒子が形成されます。組み立て後、ウィルス粒子はエキソサイトーシスによって細胞から放出され、新しい細胞で感染サイクルを開始できます。

フェーズ 260 が非アクティブになると、新しい**SARS-CoV-2**として、ホストセルフェーズ (280、290、291、292、293) のウィルス生成マシンが起動しません。これらの弱塩基、空胞 ATPase インヒビター、および/またはイオンチャンネルモジュレーター化合物は、以下のいずれかの方法で患者に局所投与することが好ましい: 点鼻薬、点鼻薬、または下気道を標的とするエアロゾル経路は、単独で、または組み合わせで。例えば、いくつかの実施形態では、本発明の薬剤は、建物、例えば病院の空調システムまたは空気換気システムを通して気化またはエアロゾルとして提供され得る。

さらにより好ましくは、重炭酸アンモニウムやクロロキンなどの弱塩基、バフィロマイシンやジフィリンなどの液胞ATPase阻害剤、または**イベルメクチン**などのイオンチャンネルモジュレーターによる相270のこれは、好ましくは完全な遮断をもたらす実施例10の段階130で使用される、例えばカモスタットおよびアプロチニンなどのプロテアーゼ阻害剤と混合し、一緒になって、**SARS-CoV-2**として、呼吸器細胞からのウィルスの**SARS-CoV-2**呼吸細胞の細胞膜を貫通できません。前述の各化合物の投与量は、**SARS-CoV-2**を完全に遮断するレベルに設定することが好ましい。ただし、そのレベルの投与量は一部の患者では達成できない可能性があり、阻害フェーズ**130**、**270**、一部の**SARS-CoV-2**での投与量に関係なく、ランダムエラーが発生する可能性があります。ウィルスは細胞質に侵入します。または、さらに悪いことに、現在私たちが知らない、まだ発見されていない3番目の細胞外経路があるかもしれません。

したがって、本発明の細胞内阻害メカニズムを図10で検討する。

実施形態20は、実施形態10、30、40、50、60、70、80および/または90と容易に組み合わせることができる。本発明による。

図1実施形態3の実施形態30 コロナウイルスのようなエンベロープウイルスは、指または他のウィルス運搬表面の直接接触または吸入空気のいずれかを介して、呼吸路に入り込み、汚染する。ウィルスは、鼻腔に直接接触する鼻、口、または目から鼻咽頭領域に侵入する可能性があります。上気道から気道の下向きに広がり、より重症の場合は肺に侵入して肺炎を引き起こします。場合によっては、胃にまで達し、下痢などを引き起こすこともあります。

汚染後のフェーズ 310 では、300 のウイルスが呼吸経路の粘膜に接近し、定着します。感染を開始するには、ウイルスが気道粘膜の上皮細胞に侵入する必要があります。

フェーズ 310 で細胞膜に定着した後、フェーズ 320 では、**SARS-CoV-2**ウイルスは、気道上皮細胞の表面にある特定の受容体に結合します。各エンベロープウイルスは、結合のための独自の特定の受容体を持っています。ための**SARS-CoV-2**この受容体は、ACE2膜タンパク質であり、例えば、インフルエンザのためには、 $\alpha$ -2,6-シアル酸です。以下の場合に**SARS-CoV-2**、この結合は、ウイルス表面Sタンパク質（スパイク）と、細胞膜ACE2受容体相互作用を介して起こります。

ウイルスが細胞膜受容体に 320 結合した後、2 つの代替経路 330 および 340 が開始されます。ウイルスに応じて、細胞への侵入には、a) または b) のいずれかの経路を使用できます。以下の場合には**SARS-CoV-2**、両方を使用できます。

フェーズ 350 では、**SARS-CoV-2**ヌクレオカプシドは、pH に依存しない方法 170 で細胞膜に、または pH に依存する方法 280 でエンドソーム膜に融合します。

フェーズ 360 では、融合 350 の後、**SARS-CoV-2**ウイルスのヌクレオカプシドが細胞の細胞質に入り、分解し、それによってウイルスの遺伝物質が放出されます。以下の場合に**SARS-CoV-2**、遺伝物質は、一本鎖RNAゲノムです。**SARS-CoV-2**ウイルスゲノムの

フェーズ 360 でゲノムがリリースされた後のフェーズ 370では、宿主細胞のタンパク質合成機構によって生成される逆転写酵素によって複製されます。フェーズ380のウイルスタンパク質とRNAゲノムでは、**SARS-CoV-2**の場合、

宿主細胞自身のタンパク質合成機構を使用して合成されます。この時点で、**SARS-CoV-2**ウイルスは、細胞の全タンパク質生産能力を使用するために「キナップ」しようとしています。これにより、ほとんどの生成物がウイルス（タンパク質、RNA）として合成されます。

ウイルスタンパク質合成後 380、それらは、例えばグリコシル化によって、宿主細胞の小胞体/ゴルジ区画で成熟します。ゴルジ装置におけるこれらのタンパク質成熟反応のいくつかは、pH 依存性（酸性）です。この成熟は、フェーズ 391 の阻害部位 3 で、アンモニウム塩、塩化アンモニウム、重炭酸アンモニウム、クロロキンなどの弱塩基によって阻害されます。また、バフィロマイシンやジフィリンなどの液胞性ATPase阻害剤、または**イベルメクチン**などのイオンチャネルモジュレーター、このステップを禁止するために使用できます。本発明の医薬は、好ましくは、**SARS-CoV-2**のウイルスタンパク質成熟を防止および阻害するために、前述の化合物のいずれかを意味のある用量で含む。

しかし、ウイルスタンパク質成熟390後のフェーズ392では、これらのウイルスタンパク質および新しいゲノムRNA分子370が細胞質で組み立てられ、新しい感染性ウイルス粒子を形成する。したがって、本発明の薬は、ウイルスタンパク質の成熟を阻害して、最終的に宿主細胞によって生成される新しい**SARS-CoV-2**ウイルスがほとんどないようにすることを目的としています。組み立て後、本発明の薬にもかかわらず最終的に正しく形成されたウイルス粒子は、エキソサイトーシスによって細胞から放出され、新しい細胞で感染サイクルを開始することができます。

本発明の薬剤の阻害効果によりフェーズ390が不活性化すると、**SARS-CoV-2**ウイルスタンパク質の成熟が宿主細胞タンパク質合成機構で阻害されるため、宿主細胞のウイルス生成機構は成熟ウイルスタンパク質を生成できなくなる。

これらの弱塩基、空胞性ATPase阻害剤および/またはイオンチャネルモジュレーターによる化合物は、好ましくは、以下のいずれかの手段によって患者に局所投与される：単独または組み合わせで、下気道経路を標的とする点鼻薬、鼻腔スプレーまたはエアロゾル。例えば、いくつかの実施形態では、本発明の薬剤は、建物、例えば病院の空調システムまたは空気換気システムを通して気化またはエアロゾルとして提供され得る。

さらにより好ましくは、アンモニウム塩、塩化アンモニウム、重炭酸アンモニウムおよびクロロキンなどの弱塩基、バフィロマイシンおよびジフィリンなどの空胞ATPアーゼ阻害剤、またはフェーズ360、270の**イベルメクチン**などのイオンチャネル調節剤は、カモスタットなどのプロテアーゼ阻害剤と混合される。及び実施例10の段階130で使用されるアプロチニンは、

従って、好ましくは、この実施例30の本発明の薬剤は、以前の実施形態10の医薬品を阻害する細胞膜透過と合わせ、20これは、上の本発明の併用治療効果をもたらす**SARS-CoV-2**呼吸細胞内：endosomic非endosomic経路の両方をブロックする**SARS-CoV-2**、および場合でも**SARS-CoV-2**何らかの形で細胞質に入ることができた場合、そのタンパク質の成熟は、本発明の薬によって宿主細胞タンパク質合成機構で阻害されます。

実施形態30は、実施形態10、20、40、50、60、70、80および/または90と容易に組み合わせることができる。なぜなら、本発明に従って、そこに記載されている細胞内および細胞外経路が哺乳動物の呼吸細胞において同時に使用されているからである。

次の図で。図4では、実施形態10が解剖学的にどのように見えるかについて議論する。

この実施形態40。図4は、実施形態40として、非内因性ウイルスの細胞への結合から細胞外への放出までの細胞への侵入を細胞レベルで示し、**SARS**の伝播を阻害するための本発明の医薬の衝突部位（阻害部位1）を示す。**CoV-2**ウイルスが細胞に侵入します。

ウイルス400が被験者の気道を汚染した後、段階100、200、300に示すように細胞膜410に近づき、定着し、段階110、120、210、220、

310、320に示すように細胞表面420上で細胞受容体に結合します。の場合、**SARS-Covを-2**ウイルス、これは段階130、230、330に示されるように開始することができる非endosomicエントリを結合した後ACE2 440ウイルスSタンパク質430の相互作用および細胞受容体を介して起こります。

非エンドソーム経路では、フェーズ 130、330 に示すように、プロテアーゼは pH に依存しない方法で S タンパク質融合ペプチドを活性化します。これは、フェーズ 150、170、350 に示すように、ウイルスエンベロープを細胞膜 410 に融合させるように指示します。この融合活性化は、フェーズ 160 に示すように、カモスタットやアプロチニンなどのプロテイナーゼ阻害剤によって阻害部位 1 460 で防ぐことができます。融合後、ウイルス 400 は 470 細胞細胞質に入り、480 分解し、ウイルス ゲノム 481 を放出します。フェーズ 180、360 に示されているように、**SARS-CoV-2**のゲノムは一本鎖 RNA です)。

リリースされたウイルス ゲノム 481 は、フェーズ 190、370 に示すように、細胞自身の機構によって新しいウイルス ゲノム 483 に複製されます 482。これらのタンパク質は、小胞体 486 で合成され、ゴルジ装置 487 に輸送され、フェーズ 192、390 に示すように、部分的に酸性の条件で最終タンパク質 488 に成熟します。487では、成熟ウイルスタンパク質488および複製された新しいウイルス**SARS-CoV-2**ゲノム 483が組み立てられ489、新しいウイルス粒子491になり、その後、フェーズ193、392に示すように、エキソサイトーシス490によって細胞から放出される。

放出されたウイルス 491 は、新しい細胞に感染し、感染サイクルを再開することができます。しかしながら、細胞膜 4 1 0 内の全活性は、

実施形態 1 0、2 0、3 0、5 0、6 0、7 0、8 0 および / または 9 0 と容易に組み合わせることができることは明らかである。本発明に従って、哺乳動物の呼吸細胞において同時に使用される。

この図。図 5 は、実施形態 5 0 としての細胞レベルでのエンドソームウイルスの結合から細胞外への放出までの細胞への侵入を示し、ウイルスの細胞内への伝播を阻害するための本発明の医薬の衝突部位 (阻害部位 2) を示す。 .

ウイルス 500 が被験者の気道を汚染した後、フェーズ 100、200、300 に示すように細胞膜 510 に近づき、定着し、フェーズ 110、120、210、220、310、320 に示すように細胞表面に結合 520 。の場合、**SARS-Covを-2**ウイルス、これは、結合後にウイルスSタンパク質530と細胞受容体ACE2 540の相互作用を介してのendosomicエントリ起こる**SARS-Covを-2** 240、段階140に示すように開始することができるウイルスを、340。

エンドソーム経路では、フェーズ 240、340 に示すように、結合後、ウイルス 500 はクラスリン媒介エンドサイトーシス 550 によって細胞に入り、フェーズ 250 に示すように、ACE2 受容体と一緒に初期エンドソーム 560 に取り込まれます。その後、フェーズ 260 に示すように、リソソームから後期エンドソーム 581 への機能によって 570 を酸性化します。この酸性化は、580 で示される本発明の薬剤によって阻害部位 2 で阻害されます。フェーズ 270 に示すように、弱塩基、プロトン ポンプ阻害剤、およびイオン チャネル阻害剤のいずれかを含みます。

酸性化後、カテプシンのようなプロテイナーゼはウイルス S タンパク質 530 融合ペプチドを活性化し、フェーズ 280 に示すように ACE2 受容体 540 との相互作用を通じて 582 をエンドソーム膜に融合します。融合後、**SARS-CoV-2**ウイルス 500 は 583 を細胞内に取り込みます。フェーズ 290、360 に示すように、後期エンドソーム 581 およびディスエンブル 584 から細胞質を形成し、ウイルス ゲノム 585 の一本鎖 RNA を放出します。細胞膜を介した細胞質へのこのエンドソーム融合は、例えば、次のような弱い塩基を含む本発明の医薬品によって阻害できます。アンモニウム塩、塩化アンモニウム、重炭酸アンモニウム、クロロキン、バフィロマイシンやジフィリンなどの空胞性ATPase阻害剤、または**イベルメクチン**などのイオンチャネルモジュレーター、任意の組み合わせで、または個別に個別に。

リリースされたウイルス ゲノム 585 は、フェーズ 291、370 に示すように、細胞自身の機構によって新しいウイルス ゲノム 587 に複製されます 586。同時に、明らかになったウイルス ゲノム 585 は、細胞自身によってウイルスタンパク質 589 の合成 588 も開始しますタンパク質合成機構段階292に示すように、380

これらのタンパク質は、小胞体590で合成され、ゴルジ後のフェーズ293、390に示されるように、彼らは、最終的なタンパク質に部分的酸性条件で592を成熟さゴルジ装置591へ搬送されます装置 591、成熟したウイルスタンパク質 592、および複製された新しいウイルス**SARS-CoV-2**ゲノム 587 は、新しい**SARS-CoV-2** に組み立てられます 593ウイルス粒子595は、その後、段階294、392に示すように、エキソサイトーシス594によって細胞から放出される。

これらの放出されたウイルス595は、新しい細胞に感染し、感染サイクルを再び開始することができる。

実施形態 5 0 は、実施形態 1 0、2 0、3 0、4 0、6 0、7 0、8 0、および / または 9 0 と容易に組み合わせることができる。なぜなら、本発明に従って、そこに記載されている細胞内および細胞外経路が哺乳動物の呼吸細胞において同時に使用されているからである。

この図。図 6 は、実施形態 6 0 として、放出されたウイルスゲノムからウイルスが細胞外に放出されるまでの細胞内ウイルス経路を細胞レベルで示し、**SARS-CoV-2**の伝播を阻害するための本発明の医薬の衝突部位 (阻害部位 3) を示す。宿主細胞内でのウイルスタンパク質合成。

ウイルス ゲノム 600 の後 ( **SARS-CoV-2** の場合、ゲノムは一本鎖 RNA)、フェーズ 130、230、330 に示すように非エンドソーム侵入後、またはフェーズ 140 に示すようにエンドソーム侵入後、240、340がリリースされ、フェーズ180、290、360に示すように、ウイルスゲノム

600は、フェーズ190、291、370に示すように、細胞自体の機構によって新しいウイルスゲノム620に複製されます610。、明らかにされたウイルスゲノム600は、**SARS-CoV-2**の合成630も開始しますフェーズ 191、292、380 に示されているように、細胞自体のタンパク質合成機構によるウイルスタンパク質 640。フェーズ 192、293、390 で。

この成熟は、フェーズ 391 に示すように、弱塩基、プロトンポンプ阻害剤、およびイオンチャンネル阻害剤を使用して、阻害部位 3670 で本発明の医薬品によって阻害することができます。ゴルジ装置 660 の後、成熟ウイルスタンパク質 680そして、複製された新しいウイルスゲノム 620 は、新しい**SARS-CoV-2**ウイルス粒子 692 に組み立てられ690、その後、フェーズ193、294、392に示されるように、エキソサイトーシス691によって細胞から放出される。

宿主細胞内での**SARS-CoV-2**タンパク質の成熟を阻害する本発明の薬効成分は、通常、以下のいずれかを含む: アンモニウム塩、塩化アンモニウム、重炭酸アンモニウムおよびクロロキンなどの弱塩基、バフィロマイシンおよびジフィリンなどの空胞 ATPase 阻害剤、またはイオン**イバ****ーメクチン**のようなチャンネルモジュレーターは、任意の組み合わせまたは順列で使用できます。

放出されたウイルス 692 は、新しい細胞に感染し、ウイルスタンパク質が成熟した場合、感染サイクルを再び開始することができますが、本発明の薬の阻害効果により、これは起こらないはずで

タンパク質合成を妨害することは、呼吸細胞の細胞膜の通過を妨げることも、患者にとってより大きな副作用をもたらす可能性があります。したがって、いくつかの好ましい実施形態では、**SARS-CoV-2**タンパク質成熟阻害成分 670 の投与量は低く保たれ、一方、細胞膜通過阻害成分 460、580 の投与量は高く保たれる。

新しい 3 番目の細胞外**SARS-CoV-2**経路が発見された場合、これは逆方向に変わる可能性があります。その場合、**SARS-CoV-2** の線量を維持することが望ましい場合があります。タンパク質成熟阻害成分 670 は高いが、細胞膜通過阻害成分 460、580 の投与量は低く維持されるか、または実施形態 10 および 20 の 2 つのエンドソームおよび非エンドソーム経路を遮断するのに十分なレベルに維持さ

れる。実施形態 10、20、30、40、50、70、80 および/または 90、なぜなら、本発明に従って、そこに記載されている細胞内および細胞外経路が哺乳動物の呼吸細胞において同時に使用されるからである。

この図。図7は、実施形態70としての**SARS-CoV-2**ウイルスの細胞への結合から細胞外への放出までの経路の包括的な表現であり、本発明の医薬の影響部位(阻害部位1、2、および3)を示している。の伝播を抑制するために**SARS-CoV-2**ウイルスは、細胞内および細胞内に侵入します。

フェーズ 700 では、**SARS-CoV-2**コロナウイルスのようなエンベロープウイルスが、指や他のウイルスを運ぶ表面への直接の接触、または吸入空気を介して、呼吸経路に入り込み、汚染します。ウイルスは、鼻腔に直接接触する鼻、口、または目から鼻咽頭領域に侵入する可能性があります。上気道から気道の下向きに広がり、より重症の場合は肺に侵入して肺炎を引き起こします。場合によっては、胃にまで達し、下痢などを引き起こすこともあります。

フェーズ 710 汚染後の 700 **SARS-CoV-2**ウイルスは呼吸器粘膜に接近し、定着します。感染を開始するには、ウイルスが気道粘膜の上皮細胞に侵入する必要があります。

細胞膜に定着 710 した後のフェーズ 720 では、**SARS-CoV-2**ウイルスが呼吸道上皮細胞の表面にある特定の受容体に結合します。各エンベロープ**SARS-CoV-2**ウイルスには、結合するための独自の特定の受容体があります。ための **SARS-CoV-2**この受容体は、ACE2の膜タンパク質です。以下の場合に**SARS-CoV-2**、この結合は、ウイルス表面Sタンパク質（スパイク）と、細胞膜ACE2受容体相互作用を介して起こります。

後**SARS-CoV-2**ウイルスが細胞膜受容体に結合 720 すると、2 つの経路 730 および 740 が開始されます。つまり、a) 非エンドサイト経路 730 (エンドサイトーシス非依存経路) および b) エンドソーム経路 740 (エンドサイトーシス依存経路) です。

非エンドソーム経路 (a) のフェーズ 750 では、730 膜プロテアーゼ、たとえば膜貫通プロテアーゼ セリン サブファミリー 2 (TMPRSS2) が、ACE2 受容体およびウイルス S タンパク質を活性化して、pH に依存しない方法で融合 791 します。この活性化は、例えばカモスタット および/またはアプロチニンまたは別のプロテアーゼ阻害剤を含むことができるプロテアーゼ阻害剤によって阻害部位 1760 で本発明の薬剤によって阻害される。

フェーズ 770 のエンドソーム経路 (b) **SARS-CoV-2**後の 740ウイルスは細胞膜上の ACE2 に結合し、ACE2/ウイルス複合体はクラスリンを介したエンドサイトーシスを通じて初期エンドソームに移動します。

細胞質内のフェーズ 780 では、初期エンドソームが酸性化され、後期エンドソームに成熟します。この酸性化は、本発明の薬剤によって阻害部位 2790 で阻害することができる。本発明の医薬は、本発明による任意の組み合わせまたは順列における、アンモニウム塩、塩化アンモニウム、重炭酸アンモニウムおよびクロロキンなどの弱塩基、バフィロマイシンおよびジフィリンなどの空胞 ATPase 阻害剤、および/または**イベルメクチン**などのイオンチャンネルモジュレーターを含むことができる。

フェーズ 791 **SARS-CoV-2**ウイルスのヌクレオカプシドは、プロテアーゼの助けを借りて細胞膜に融合します。それらは、ウイルスの S タンパク質の融合ペプチド部分を活性化し、ウイルスのエンベロープを細胞膜に融合します。この活性化は、細胞膜に対しては pH に依存しない方法 170 で、エンドソーム膜に対しては pH に依存した方法 280 で起こります。

融合 791 後のフェーズ 792 では、フェーズ 760 および 790 の薬の阻害効果を生き延びた **SARS-CoV-2** ウイルスのヌクレオカプシドが細胞の細胞質に入り、分解し、非阻害の **SARS-CoV-2** ウイルスの遺伝物質が放出されます。以下の場合に **SARS-CoV-2** コロナウイルス、遺伝物質は、一本鎖 RNA ゲノムです。

ゲノムが **SARS-CoV-2** の 792 をリリースした後のフェーズ 793 でウイルスゲノムは、宿主細胞のタンパク質合成機構によって生成される逆転写酵素によって複製されます。

フェーズ 794 では、ウイルスタンパク質と RNA ゲノム (**SARS-CoV-2** の場合) が、宿主細胞自身のタンパク質合成機構を使用して合成されます。この時点で、ウイルスは細胞の全タンパク質生産能力を使用するための「キッドナップ」であり、合成される生成物のほとんどはウイルス (タンパク質、RNA) です。

ウイルスタンパク質合成 794 後、非阻害 **SARS-CoV-2** から合成されたウイルスタンパク質タンパク質合成機構のウイルス誘拐は、例えばグリコシル化によって、宿主細胞の小胞体/ゴルジ区画で成熟します。ゴルジ装置におけるこれらのタンパク質成熟反応のいくつかは、pH 依存性 (酸性) です。この成熟は、阻害部位 3 796 で本発明の医薬品によって阻害され得る。本発明の医薬品は、通常、重炭酸アンモニウムおよびクロロキンのような弱塩基を含む。また、バフィロマイシンおよびジフィリンなどの液胞性 ATPase 阻害剤、または **イベルメクチン** などのイオンチャネルモジュレーターを使用して、このステップで本発明の医薬によるウイルスタンパク質成熟に対する阻害効果を提供することができる。

ウイルスタンパク質の成熟 795 後のフェーズ 797 では、796 の本発明の医薬品の投与量が不十分な場合、それらと新しいゲノム RNA 分子 793 が細胞質内で新しい感染性ウイルス粒子に組み立てられます。好ましい実施形態において、**SARS-CoV-2** ウイルスタンパク質の成熟は、患者が短期間で耐えうる副作用の制約内で可能な限り抑制される。この期間は通常、**SARS-CoV-2** への曝露が疑われる期間よりも少し長くなります。組み立て後、**SARS-CoV-2** ウイルス粒子はエキソサイトーシスによって細胞から放出され、新しい細胞で感染サイクルを開始できます。

実施形態 70 は、実施形態 10、20、30、40、50、60、80、および/または 90 と容易に組み合わせることができる。なぜなら、本発明に従って、そこに記載されている細胞内および細胞外経路が哺乳動物の呼吸細胞において同時に使用されているからである。

この図。図 8 は、実施形態 80 としての結合から細胞外へのウイルスの放出までの細胞へのウイルス侵入経路の包括的な表現であり、ウイルスの増殖を阻害するための本発明の医薬の衝突部位 (阻害部位 1、2、および 3) を示す。ウイルスを細胞内および細胞内に侵入させます。

後 **SARS-CoV-2** ウイルス 800 は患者の気道を汚染し、段階 100、200、300 に示すように細胞膜 810 に近づき、定着し、段階 110、120、210、220、310、320 に示すように細胞表面上の細胞受容体に結合 820、420。SARS-CoV-2 ウイルスの場合、これはウイルス S タンパク質 830 と細胞受容体 ACE2 840 の相互作用を通じて起こります。フェーズ **130、140、230、240、330、340、730、740**。まだわかっていない **SARS-CoV-2** の 3 番目の経路もあるかもしれません。

非エンドソーム経路では、フェーズ 130、330 に示すように、プロテアーゼは pH に依存しない方法で S タンパク質融合ペプチドを活性化します。段階 150、170、350、450 に示すように、850 を細胞膜 810 に融合する **SARS-CoV-2** ウイルスエンベロープ。この融合活性化は、段階に示すように、プロテイナーゼ阻害剤を用いて阻害部位 1860 で本発明の医薬品によって防止することができる 160、460。融合後、ウイルス 800 は 870 で細胞の細胞質に入り、880 で分解し、ウイルスゲノム 888 を放出する (**SARS-CoV-2** の場合、ゲノムは一本鎖 RNA である)、フェーズ 180、360、480。

エンドソーム経路では、フェーズ 240、340 に示すように、結合後、ウイルス 800 はクラスリン媒介エンドサイトーシス 881 によって細胞に入り、フェーズ 250、350、550 に示すように、ウイルスは ACE2 受容体とともに初期エンドソーム 882 に取り込まれますこの初期エンドソームは、フェーズ 260、350、570 に示すように、リソソームの機能によって後期エンドソーム 885 への機能によって後で 883 を酸性化します。フェーズ 270、580 に示すように、チャンネル阻害剤。カテプシンのような酸性化プロテイナーゼの後、ウイルス S タンパク質 830 融合ペプチドを活性化します。この融合ペプチドは、ACE2 受容体 840 との相互作用を通じて 886 をエンドソーム膜に融合します。融合後、**SARS-CoV-2** ウイルス 800 は、細胞質に 887 を入力し、(の場合にウイルスゲノム 888 を解放、880 disassembles **SARS-CoV-2** フェーズ 290、360、584 に示されるように、RNA を一本鎖されたゲノム) を

解放 **SARS-CoV-2** ウイルスゲノム 888 は、フェーズ 190、291、370、482、586 に示されているように、細胞自身の機構によって新しい **SARS-CoV-2** ウイルスゲノム 890 に複製されます 889。同時に、明らかになった **SARS-CoV-2** ウイルスゲノム 888 は、フェーズ 191、292、380、484、588 に示されているように、細胞自体のタンパク質合成機構によってウイルスタンパク質 892 の合成 891 も開始します。

これらのタンパク質は小胞体 893 で合成され、ゴルジ装置 894 に輸送され、フェーズ 192、293、390、487、591 に示すように、部分酸性条件で最終タンパク質 896 に成熟します。段階 391、670 に示すように、弱塩基、プロトンポンプ阻害剤およびイオンチャンネル阻害剤を含む阻害部位 3 の発明薬 895。ゴルジ装置 894 の後、成熟ウイルスタンパク質 896 および複製された新しいウイルスゲノム 890 が組み立てられ 897、新しいウイルスに粒子 899 は、その後、段階 193、294、392、490、594、691 に示すように、エキソサイトーシス 898 によって細胞から放出される。これらの放出されたウイルス 899 は、新しい細胞に感染し、感染サイクルを再び開始することができる。

したがって、本発明の薬剤分子が標的とすることができるエンベロープ **SARS-CoV-2** ウイルスのウイルス経路には、少なくとも 3 つの特定された場所 (阻害部位 1、2、および 3) があります。阻害部位 1 は、実施形態 10、フェーズ 160 に示されている。実施形態 40、フェーズ 460。実施形態 70、フェーズ 760。実施形態 80、フェーズ 860。阻害部位 2 は、実施形態 20、フェーズ 270 に示される。実施形態

50、フェーズ580。実施形態70、フェーズ790。実施形態80、フェーズ884。阻害部位3は、実施形態30、フェーズ391に示される。実施形態60、フェーズ670。実施形態70、フェーズ796。実施形態80、フェーズ895。



阻害部位1160、460、760、860の機能は、本発明の医薬におけるプロテアーゼ阻害剤、例えばカモスタットおよびアプロチニンによって標的とすることができる。

阻害部位2270、580、790、884の機能は、同じ本発明の医薬品における小胞酸性化の阻害剤の標的とすることもでき、以下のいずれかを含むことができる: アンモニウム塩、塩化アンモニウム、重炭酸アンモニウム、クロロキンなどの弱塩基、バフィロマイシン、ジフィリンなどの空胞ATPaseの阻害剤、および/または**イベルメクチン**などのイオンチャネルのモジュレーター。

阻害部位3391、670、796、895の機能は、同じ本発明の医薬品における小胞酸性化の阻害剤によって標的とすることもでき、以下のいずれかを含むことができる: アンモニウム塩、塩化アンモニウム、重炭酸アンモニウムなどの弱塩基および/またはクロロキン、バフィロマイシン、ジフィリンなどの空胞ATPaseの阻害剤、および/または**イベルメクチン**などのイオンチャネルのモジュレーター。

宿主細胞内の解剖学的に本発明の薬剤が作用する対応する位置は、以下であると考えられている: 阻害部位1: フェーズ170、350、450、750、850に示されるように、原形質膜へのウイルスの融合は、TMPRSS2阻害剤(カモスタットやアプロチニンなど)などのプロテアーゼ阻害剤によって阻害されます。阻害部位2: フェーズ260、570、780、883に示されているように、エンドソームの酸性化の阻害は、カテプシンの活性化を防ぎ、ウイルスエンベロープのエンドソーム膜への融合を阻害し、ウイルスRNAの複製のための細胞質へのウイルスの放出を防ぎます。酸性化は、弱塩基(クロロキン、アンモニウムなど)、プロトンポンプ阻害剤(バフィロマイシンなど)、および塩化物チャネル阻害剤(**イベルメクチン**など)によって阻害されます。)。阻害部位3: ウイルスの**SARS-CoV-2** RNAが小胞体に入ると、ウイルスの**SARS-CoV-2**タンパク質に翻訳されます。次に、これらのタンパク質はゴルジ区画に輸送され、フェーズ192、293、390、795、487、591、660、894に示されているように、たとえばグリコシル化によって成熟します。一部の反応はpHに依存し、弱塩基(アンモニウム、アンモニウム塩、塩化アンモニウム、重炭酸アンモニウム、クロロキンなど)、プロトンポンプ阻害剤(バフィロマイシンなど)、または塩化物チャネルモジュレーター(**イベルメクチン**など)によって阻害されます。

本発明の医薬は、以下のいずれかによる局所投与において、これらの前述の化合物を任意の順列または組み合わせで使用する: 下気道経路を標的とする点鼻薬、点鼻薬、またはエアロゾル) 単独または以下の組み合わせ。本発明の医薬は、以下の例示的な組成物のいずれかにより、上皮細胞へのウイルス侵入を減少させることにより、ウイルス感染を予防し、および/またはその初期段階で感染を治療する: 1. アンモニウム単独 2. クロロキン単独 3. **イベルメクチン**単独 4. カモスタット単独 5. アプロチニンのみ 6. 真空プロトンポンプ阻害剤のみ(バフィロマイシン) 7. またはこれらのいずれかを2つ以上の薬剤と組み合わせたもの、例えば、クロロキンとカモスタット、クロロキンとカモスタットと**イベルメクチン**など。

実施形態80は、実施形態10、20、30、40、50、60および/または70と容易に組み合わせることができる。なぜなら、本発明に従って、そこに記載されている細胞内および細胞外経路が哺乳動物の呼吸細胞において同時に使用されるからである。

第1項 薬剤がpH上昇誘導剤であり、エンドソームの酸性化(260)を阻害してカテプシンの活性化を阻害し、ウイルスエンベロープの細胞への融合を阻害するために患者に投与されることを特徴とする、COVID-19の薬剤。エンドソーム膜は、**SARS-CoV-2**ウイルスの細胞質への放出と、それに続く哺乳類の呼吸細胞での**SARS-CoV-2**ウイルスRNAの複製を防止します。

第2項 薬剤が、クロロキン、リン酸クロロキンおよび/またはリン酸ヒドロキシクロロキンおよび/またはリン酸クロロキンおよび/または硫酸クロロキンおよび/または硫酸ヒドロキシクロロキンのいずれかを含むことを特徴とする、第1項に記載の薬剤。

第3項 予防薬として使用されることを特徴とする第1項に記載の薬剤。

第4項 弱塩基、アンモニウム塩、塩化アンモニウム、重炭酸アンモニウム、プロトンポンプ阻害剤、バフィロマイシン、および/または塩化物チャネル阻害剤、**イベルメクチン**のいずれかを含むことを特徴とする、第1項に記載の薬剤。

条項5. 医薬品が、哺乳類の呼吸細胞の原形質膜(150)を介した**SARS-CoV-2**ウイルスの融合を阻害するように構成された少なくとも1つのプロテアーゼ阻害剤を含むことを特徴とする、COVID-19の医薬品。

第6項 プロテアーゼ阻害剤が、TMPRSS2阻害剤、カモスタットおよび/またはアプロチニンのいずれかであることを特徴とする、第5項に記載の薬剤。

第7項 薬が小胞体のウイルスRNAを標的とし、ウイルスRNAがウイルスタンパク質に翻訳されるように調整され、ウイルスタンパク質が輸送されるように調整されていることを特徴とするCOVID-19治療薬ウイルスタンパク質がグリコシル化されるように配置されている哺乳類の呼吸細胞のゴルジ区画、および先行する反応のいずれかを阻害するように、および/またはプロトンポンプを阻害するように薬が配置されている(390)。

項目8 薬剤が、弱塩基、アンモニウム、アンモニウム塩、塩化アンモニウム、重炭酸アンモニウム、クロロキン、および/またはプロトンポンプ阻害剤、バフィロマイシンのいずれかを含むことを特徴とする、項目7に記載の薬剤。

第9項 薬剤がpH上昇誘導剤であり、エンドソームの酸性化(260)を阻害してカテプシンの活性化を阻害し、ウイルスエンベロープの細胞への

融合を阻害するために患者に投与されることを特徴とする、COVID-19の薬剤。細胞質への**SARS-CoV-2**ウイルスの放出とそれに続く哺乳類の呼吸細胞における**SARS-CoV-2**ウイルス RNA の複製を防ぐエンドソーム膜、および**SARS-CoV-2** の融合を阻害するように配置されたプロテアーゼ阻害剤を含む薬哺乳類の呼吸細胞の原形質膜 (150) を通過するウイルスで、薬は小胞体のウイルス RNA を標的とし、ウイルス RNA はウイルスタンパク質に翻訳されるように調整され、ウイルスタンパク質は輸送されるように調整されます。ウイルスタンパク質がグリコシル化されるように配置され、薬が先行する反応のいずれかを阻害するように配置され、および/またはプロトンポンプを阻害するように配置されている哺乳類の呼吸細胞のゴルジ区画に注入されます (390)。

第 10 項 薬剤が、以下のいずれかを含むことを特徴とする第 9 項に記載の薬剤： クロロキン、リン酸クロロキンおよび/またはリン酸ヒドロキソクロロキンおよび/またはリン酸クロロキンおよび/または硫酸クロロキンおよび/または硫酸ヒドロキソクロロキン、プロトンポンプ阻害剤、バフィロマイシン、および/または塩化物チャンネル阻害剤、**イベルメクチン**、プロテアーゼ阻害剤、TMRSS2阻害剤、カモスタットおよび/またはアプロチニン、弱塩基、アンモニウム塩、塩化アンモニウム、重炭酸アンモニウム、アンモニウム、クロロキン。

第 11 項 各化合物の投与方法が以下のいずれかであることを特徴とする第 1 項に記載の医薬品。

第 12 項 各化合物の投与方法が以下のいずれかであり得ることを特徴とする第 5 項に記載の薬剤： 点鼻薬 鼻洗浄 鼻腔スプレー 吸入エアロゾルおよび/または吸入空気中のガスとして適用。

第 13 項 各化合物の投与方法が以下のいずれかであり得ることを特徴とする第 7 項に記載の薬剤： 点鼻薬 鼻洗浄 鼻腔スプレー 吸入エアロゾルおよび/または吸入空気中のガスとして適用。

第 14 項 各化合物の投与方法が以下のいずれかであることを特徴とする第 9 項に記載の薬剤： 点鼻薬 鼻洗浄 鼻腔スプレー 吸入エアロゾルおよび/または吸入空気中のガスとして適用。

第 15 項 薬剤投与量が、患者に対する各化合物の最大全身投与量の 1 ~ 10 %であることを特徴とする、第 1 項に記載の薬剤。

第 16 項 薬剤投与量が、患者に対する各化合物の最大全身投与量の 1 ~ 10 %であることを特徴とする、第 5 項に記載の薬剤。

第 17 項 薬剤投与量が、患者に対する各化合物の最大全身投与量の 1 ~ 10 %であることを特徴とする、第 7 項に記載の薬剤。

第 18 項 薬剤投与量が、患者に対する各化合物の最大全身投与量の 1 ~ 10 %であることを特徴とする、第 9 項に記載の薬剤。

第 19 項 予防薬として使用されることを特徴とする第 5 項に記載の薬剤。

第 20 項 予防薬として使用されることを特徴とする第 7 項に記載の薬剤。

第 21 項 予防薬として使用されることを特徴とする第 9 項に記載の医薬。

本発明には複数の利点がある。本発明の医薬において局所投与、特に複数の薬剤を同時に使用することにより、総投与量を減らし、上記の薬剤のそれぞれに関連することが知られている重篤な副作用を減らすことができ、それでも患者を COVID-19 から保護することができる。

各化合物および本発明の薬剤の投与方法には、以下の例示的な薬物送達方法のいずれかが含まれ得る： 1. 鼻腔内滴 2. 鼻腔洗浄 3. 鼻腔スプレー 4. 吸入エアロゾル 5. さらに、空気中のガスとしてアンモニウムを適用することができる患者が吸入した。

本発明の薬剤の投与量のいくつかの例示的な実施形態では、各化合物の最大全身投与量の 1 ~ 10 %が使用される。

本発明の医薬は、先の実施形態を参照して説明された。しかしながら、本発明は、これらの薬剤および治療的使用に限定されず、本発明の思想および特許請求の範囲の精神および範囲内にあるすべての薬剤を含む。

\* \* \* \* \*

