



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 202017939 A

(43) 公開日：中華民國 109 (2020) 年 05 月 16 日

(21) 申請案號：107124314 (22) 申請日：中華民國 107 (2018) 年 07 月 13 日

(51) Int. Cl. : C07K7/06 (2006.01) A61K35/612 (2015.01)
A61K38/08 (2019.01) A61P31/12 (2006.01)

(30) 優先權：2017/07/14 世界智慧財產權組織 PCT/CN2017/092949

(71) 申請人：大陸商江陰貝瑞森製藥有限公司 (中國大陸) JIANGYIN USUN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (CN)
中國大陸

(72) 發明人：山謬森 班傑特 I SAMUELSSON, BENGT I. (SE) ; 古明 GU, MING (CN) ; 孟南 MENG, NAN (CN)

(74) 代理人：閻啓泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 24 頁

(54) 名稱

貽貝黏著蛋白的抗病毒用途

(57) 摘要

本申請提供了用於治療病毒感染和/或用作為抗病毒劑的貽貝黏著蛋白或其衍生物。可以提及的病毒包括第 1 型單純皰疹病毒、第 2 型單純皰疹病毒、人乳頭瘤病毒、流感病毒和副流感病毒。

There is provided a mussel adhesive protein or a derivative thereof for use in the treatment of a viral infection and/or as an antiviral agent. Viruses that may be mentioned include herpes simplex, type 1 virus, herpes simplex, type 2 virus, human papillomavirus, influenza virus and parainfluenza virus.

【發明摘要】

【中文發明名稱】 貽貝黏著蛋白的抗病毒用途

【英文發明名稱】 ANTIVIRAL USE OF MUSSEL ADHESIVE PROTEINS

【中文】

本申請提供了用於治療病毒感染和/或用作為抗病毒劑的貽貝黏著蛋白或其衍生物。可以提及的病毒包括第1型單純皰疹病毒、第2型單純皰疹病毒、人乳頭瘤病毒、流感病毒和副流感病毒。

【英文】

There is provided a mussel adhesive protein or a derivative thereof for use in the treatment of a viral infection and/or as an antiviral agent. Viruses that may be mentioned include herpes simplex, type 1 virus, herpes simplex, type 2 virus, human papillomavirus, influenza virus and parainfluenza virus.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 貽貝黏著蛋白的抗病毒用途

【英文發明名稱】 ANTIVIRAL USE OF MUSSEL ADHESIVE PROTEINS

【發明領域】

【0001】 本發明涉及已知化合物的新用途。

【背景與先前技術】

【0002】 病毒是包含能夠感染生物機體的遺傳物質(DNA或RNA)的極小生物體。病毒侵襲活細胞並將其自身吸附於活細胞，在此之後其繁殖以產生更多的病毒顆粒(病毒粒子)，其等吸附於並進入易感細胞。

【0003】 病毒可能殺死細胞或改變細胞功能，其副產物導致其它細胞感染。此然後通常會導致稱為病毒性疾病(或病毒感染)的結果。

【0004】 通常，病毒僅感染一種類型的細胞，但是可以以多種方式傳播，包括與被感染個體或其身體分泌物、動物(諸如節肢動物)或無生命物體接觸。病毒也可以通過吸入或吞咽傳播。

【0005】 在病毒感染之後，生物的免疫防禦系統被觸發。淋巴細胞和單核細胞嘗試攻擊和摧毀侵襲性病毒。此稱為身體的先天或天然免疫性。先天免疫反應往往可以導致患者感到不適或疲乏。如果患者的免疫系統被損害、或不夠有效以防止病毒的蔓延，則此可導致嚴重的不適，在某些情況中導致發病和/或死亡。

【0006】 抗病毒藥物通常通過干擾病毒複製起作用，例如減慢複製速率以增加先天免疫反應干擾的可能性。對表現出更好的和/或不同的抗病毒特性的藥物明顯存在臨床需要。

【0007】 貽貝黏著蛋白也稱為貽貝足絲蛋白(*Mytilus edulis* foot protein, mefp)，其為由海洋貝類物種分泌的蛋白質，所述物種諸如為食用貽貝(*Mytilus edulis*)、厚殼貽貝(*Mytilus coruscus*)和翡翠貽貝(*Perna viridis*)。黏著蛋白由貽貝從足絲腺分泌，其中所述黏著蛋白在足絲腺中產生和儲存。當在固體(諸如岩石以及其它固體物件，諸如金屬、木材、玻璃等)的表面上分泌時，形成防水黏結(water-proof bond)，其將貽貝固定於固體物件。貽貝通常以群的形式貼附於海岸礁或貼附於船的底部。該黏結極為強力，具有抵抗沿海水域中的波浪衝擊的能力。

【0008】 對食用貽貝、地中海貽貝(*Mytilus galloprovincialis*)、加州貽貝(*Mytilus californias*)和翡翠貽貝(*Perna viridis*)的研究迄今已經識別出11種源自貽貝足絲的單獨的黏著蛋白亞型：mfp-1 (有時稱為「mefp-1」，下文可互換使用)、mfp-2/mefp-2、mfp-3/mefp-3、mfp-4/mefp-4、mfp-5/mefp-5、mfp-6/mefp-6、膠原蛋白、pre-COL-P、pre-COL-D、pre-COL-NG、PTMP (近端絲基質蛋白 (proximal thread matrix protein)) 和DTMP (遠側近端絲基質蛋白 (distal proximal thread matrix protein))。參見，例如，Zhu等人，*Advances in Marine Science*，**32**，560 (2014)和Gao等人，*Journal of Anhui Agr. Sci.*，**39**，19860 (2011)。

【0009】 所有貽貝黏著蛋白(包括其亞型)具有兩種結構特徵，在於其等包括：(1)賴氨酸，使得所述蛋白質攜載高正電荷荷電(由於NH₂末端)；(2) 3,4-二羥基苯基丙氨酸(DOPA，多巴胺)，其鄰苯二酚部分負責形成強的共價鍵，由此賦予使貽貝黏著蛋白結合於固體表面的能力。

【0010】 基於貽貝黏著蛋白產物的產品目前用於數量有限的領域(包括作為組織黏合劑用於微孔黏結，和治療傷口和燒傷)。商業產品或直接作為貽貝黏著蛋白的溶液使用或作為凍乾粉儲存以在使用前溶解。

【0011】 據申請人所知，先前技術並未具體揭露使用貽貝黏著蛋白作為抗病毒劑以預防病毒性疾病的發作或蔓延。

【發明揭露內容】

【0012】 根據本發明，提供了至少一種貽貝黏著蛋白或其衍生物，諸如醫藥上可接受的衍生物，其用於治療病毒感染。

【0013】 在本發明的上下文中，術語「貽貝黏著蛋白」包括可以源自(分離自或提取自)貽貝物種的足絲的任何黏著蛋白，包括本申請提及者和優選為食用貽貝(藍貽貝)。

【0014】 該術語因此包括全長蛋白，包括所有亞型，其源自或可以源自貽貝，諸如膠原蛋白pre-COL-P、pre-COL-D和pre-COL-NG、貽貝足絲基質蛋白PTMP和DTMP，和更優選為mfp或mefp，諸如mefp-2、mefp-3、mefp-4、mefp-5、mefp-6，和尤其是mefp-1，並且包括任何此等蛋白質的混合物或組合，諸如mefps。雖然根據本發明，上述MAP亞型的混合物/組合可以作為MAP「組分」提供，但是優選的是主要的MAP亞型(例如mefp-1)的純度為任何如此混合物的總量的至少25重量%。

【0015】 因此，為本發明必要要素的至少一種貽貝黏著蛋白在下文稱為至少一種「MAP」。貽貝黏著蛋白在下文共同或個別地稱為「MAP」。

【0016】 可以使用提取、製備、分離和純化天然存在的MAP的已知方法，例如混合吸附色譜(參見中國專利號ZL200710179491.0)、羧基甲基離子交換色譜(參見中國專利號ZL200710179492.5)和/或鹽析和透析(中國專利號ZL200910087567.6)。MAP的商業來源包括USUN Bio Co.(中國；作為MAP Medical Device®出售)、BD Biosciences (美國)、Kollodis (韓國)和Biopolymer (瑞典)。MAP或者可以使用已知的重組DNA方法製備。

【0017】 MAP的衍生物包括醫藥上可接受的衍生物，諸如分離的較低分子量產物(例如分子量範圍為約500 Da至約2,000 (例如約1,200，諸如約800) Da，其可允許較易滲透通過生物膜，諸如皮膚屏障或黏膜表面。如此衍生物也可以包括含有與已經在天然存在的MAP中確定的序列相同或者是其(例如次要)變體氨基酸序列的其它化合物，並且所述化合物可以通過化學和/或生物方法(例如天然存在的MAP的化學修飾，或直接合成)合成。吾人用「天然存在的MAP中確定的氨基酸序列的(例如次要)變體」表示於該等序列中不會負面地影響相關天然存在的MAP的必要性質達可測量的程度的變化。

【0018】 MAP的衍生物包括「MAP肽」及其鹽(例如陽離子鹽)，其為具有以下序列的十肽：Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys (參見Waite, *Int. J. Adhesion and Adhesives*, 7, 9 (1987))。MAP肽可以作為天然存在的MAP的低分子量衍生物衍生和/或分離，或者可以例如按照Yamamoto在*J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 613 (1987)中的描述合成。也參見Dalsin等人, *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 4253 (2003)。其它衍生物包括序列Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys的胜肽、其區域異構體、立體異構體或鹽，其可以通過類似技術製備(參見，例如Kanyalkar等人 in *Biomaterials*, 389 (2002)和Belli等人 in *Dental Materials*, 26, e125 (2010))。

【0019】 如此MAP的衍生物可以根據本發明單獨使用，或與一種或多種其它如此衍生物和/或一種或多種上述全長MAP組合使用。

【0020】 如下所述，申請人已經出乎意料地發現，MAP及其衍生物具有抗病毒性質，該性質可以通過干擾病毒在宿主內的複製允許治療病毒感染本身(即治療病毒感染)或病毒性疾病，這與治療任何病毒感染或疾病的任何症狀(諸如疼痛和/或炎症)是不同的。如此抗病毒性質也可以允許預防如此感染或疾病的發作，保護宿主的細胞免受(例如進一步的)病毒感染，預防或阻止病毒感染

或疾病(在單個宿主內，或從一個宿主到新的宿主)的蔓延，或預防在宿主中的潛伏後病毒的再活化。

【0021】 根據本發明的再一方面，提供了治療病毒感染的方法，所述方法包括將至少一種MAP或其衍生物投予至需要如此治療的患者。

【0022】 「患者」包括兩棲動物且優選為哺乳動物(特別是人類)患者。

【0023】 可以提及的病毒感染包括由以下科中的病毒引起者：腺病毒科(例如腺病毒)、乳頭瘤病毒科(例如人乳頭瘤病毒)、多瘤病毒科(例如BK病毒；JC病毒)、皰疹病毒科(例如第1型單純皰疹病毒；第2型單純皰疹病毒；水痘-帶狀瘡疹病毒；Epstein-Barr病毒；人巨細胞病毒；第8型人皰疹病毒)、痘病毒科(例如天花病毒)、肝DNA病毒科(例如B型肝炎病毒)、微小病毒科(例如微小病毒B19)、星狀病毒科(例如人星狀病毒)、杯狀病毒科(例如諾羅病毒；諾沃克病毒)、微小RNA病毒科(例如柯薩奇病毒、A型肝炎病毒；脊髓灰質炎病毒；鼻病毒)、冠狀病毒科(例如嚴重急性呼吸道症候群病毒)、黃病毒科(例如C型肝炎病毒；黃熱病病毒；登革病毒；西尼羅病毒；蜱傳腦炎病毒)、逆轉錄病毒科(例如人類免疫缺陷病毒；HIV)、披膜病毒科(例如風疹病毒)、沙粒病毒科(例如賴薩病毒)、本雅病毒科(bunyaviridae)(例如漢他病毒；克裡米亞-剛果出血熱病毒；漢坦病毒)、絲狀病毒科(例如埃博拉病毒；馬堡病毒；拉夫(Ravn)病毒)、正黏液病毒科(例如流感病毒、包括A型流感病毒(例如H1N1和H3N2病毒)、B型流感病毒或C型流感病毒)、副黏液病毒科(例如麻疹病毒；腮腺炎病毒；副流感病毒、呼吸道融合細胞病毒)、彈狀病毒科(例如狂犬病毒)、肝炎病毒科(例如E型肝炎病毒)、呼腸孤病毒科(例如輪狀病毒；環狀病毒；科考蒂病毒(coltivirus)；版納(Banna)病毒)、以及未歸屬於科的病毒，諸如D型肝炎病毒。

【0024】 可以更特別提及的病毒包括第1型單純皰疹病毒和第2型單純皰

疹病毒、人乳頭瘤病毒、流感病毒和副流感病毒。

【0025】 根據本發明，MAP/衍生物可以局部或全身性投予，例如口服投予、靜脈內或動脈內投予(包括通過血管內和其它血管周裝置/劑型(例如支架))、肌內投予、皮膚投予、皮下投予、透黏膜投予(例如舌下或口頰投予)、直腸投予、陰道內投予、透皮投予、鼻投予、肺投予(例如氣管投予或支氣管投予)、局部投予或通過任何其它非腸道途徑投予，形式為呈醫藥上可接受的劑型的包含化合物的醫藥製劑。可以通過產生包含活性成分的噴霧增強局部投予形式，例如通過使用粉末氣溶膠或借助於使用適當的霧化技術或設備(諸如噴霧器)的水霧。

【0026】 MAP及其衍生物的優選遞送模式包括在適當的(例如醫藥上可接受的)媒介物和/或商業上可購得的調配物中局部遞送(例如至皮膚或黏膜表面，包括肺黏膜，或優選為鼻黏膜或陰道黏膜)，但是也可以包括口服、靜脈內、皮膚或皮下、鼻、肌內或腹膜內遞送。

【0027】 MAP/衍生物通常會以與醫藥上可接受的佐劑、稀釋劑或載體混合的一種或多種(例如醫藥)調配物的形式投予，所述佐劑、稀釋劑或載體可以適當考慮預定投予途徑和標準醫藥或其它(例如化妝品)實踐來選擇。可接受的載體可以對活性化合物具有化學惰性，並且可以在使用條件下不具有有害副作用或毒性。如此載體也可以賦予活性成分的立即釋放或修飾釋放。

【0028】 適宜的醫藥調配物可係商業上可購得的或否則以根據文獻(例如，Remington *The Science and Practice of Pharmacy*, 22nd edition, Pharmaceutical Press (2012)和Martindale – *The Complete Drug Reference*, 38th Edition, Pharmaceutical Press (2014)以及其中提及的文獻，所有文獻中的相關揭露內容皆以引用形式併入本申請內)中描述的技术製備。否則，包含MAP及其衍生物的適宜調配物的製備可以由所屬技術領域中具有通常知識者使用常規技

術無創造性地實現。

【0029】 MAP (例如Mefp-1)及其衍生物可以為含水調配物的形式，諸如乳液、懸浮液和/或溶液(例如(任選)緩衝的含水調配物(例如溶液)，諸如含生理鹽水的調配物(例如溶液)、含磷酸鹽的調配物(例如溶液)、含醋酸鹽的調配物(例如溶液)或含硼酸鹽的調配物(例如溶液))，或凍乾粉末。

【0030】 在可替換的實施方式中，活性成分可以與適當的賦形劑組合以製備：

- 凝膠調配物(對其適宜的凝膠基質材料包括纖維素衍生物、卡波姆和海藻酸鹽、西黃蓍膠、明膠、果膠、卡拉膠、結冷膠、澱粉、黃原膠、陽離子瓜爾膠、瓊脂、非纖維素多糖、乙烯基聚合物、丙烯酸樹脂、聚乙烯醇、羧基乙烯基聚合物，和特別是透明質酸)；

- 洗劑(濃縮物；對其適宜的基質材料包括纖維素衍生物、甘油、非纖維素多糖、具有不同分子量的聚乙二醇和丙二醇)；

- 糊劑或軟膏劑(對其適宜的糊劑基質材料包括甘油、凡士林、石蠟、具有不同分子量的聚乙二醇等)；

- 乳膏劑或泡沫劑(對其適宜的賦形劑(例如發泡劑)包括羥基丙基甲基纖維素、明膠、具有不同分子量的聚乙二醇、十二烷基硫酸鈉、脂肪醇鈉聚氧乙烯醚磺酸鹽、玉米蛋白粉和丙烯醯胺)；

- 粉末氣溶膠(對其適宜的賦形劑包括甘露醇、甘氨酸、糊精、右旋糖、蔗糖、乳糖、山梨醇和聚山梨酯)；和/或

- 液體(氣溶膠)噴霧，用於口服使用或用於吸入(對其適宜的賦形劑包括黏度調整劑，諸如透明質酸、乳化劑、緩衝劑、醇、水、防腐劑、甜味劑、香料等)。

【0031】 視情況而定，以下物質也可以包括在如此調配物中：保濕劑，諸如甘油、丙三醇、聚乙二醇、海藻糖、甘油、礦脂、石蠟油、透明質酸及其

鹽(例如鈉鹽和鉀鹽)、辛酸/羊脂酸甘油三酯、及類似者；和/或抗氧化劑，諸如維生素和谷胱甘肽；和/或pH調整劑，諸如酸、鹼和pH緩衝劑。此外，可以包括以下者：表面活性劑/乳化劑，諸如十六烷醇(鯨蠟醇)、脂肪酸(例如硬脂酸)、十二烷基硫酸鈉(月桂基硫酸鈉)、山梨聚糖酯(例如山梨聚糖硬脂酸酯、山梨聚糖油酸酯等)、單醯基甘油酯(諸如單硬脂酸甘油酯)聚乙氧基化醇、聚乙烯醇、多元醇酯、聚氧乙烯烷基醚(例如聚氧乙烯山梨聚糖單油酸酯)、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、乙氧基化脂肪酸酯、聚氧甘油酯、月桂基二甲基胺氧化物、膽汁鹽(例如去氧膽酸鈉、膽酸鈉)、磷脂、N,N-二甲基十二烷胺-N-氧化物、十六烷基三甲基溴化銨、泊洛沙姆、卵磷脂、固醇(例如膽固醇)、糖酯、聚山梨酯、及類似者；防腐劑，諸如苯氧基乙醇、乙基己基甘油、及類似者；和增稠劑，諸如牛磺酸丙烯醯基二甲基酯/VP共聚物。特別地，可包括硬脂酸、單硬脂酸甘油酯、十六醇、山梨聚糖硬脂酸酯、鯨蠟醇、辛酸/羊脂酸甘油酯等，特別是在乳膏調配物中。

【0032】 MAP (例如Mefp-1)及其衍生物和包含其等的(例如醫藥)調配物(例如，如上所述的含水溶液、凝膠、乳膏劑、軟膏劑、濃縮物/洗劑、糊劑和/或泡沫劑)可以進一步與適當的基質材料組合以製備用於施用在生物表面(諸如皮膚或黏膜表面)上的敷料或治療貼片。如此調配物因此可以用於浸漬基質材料，諸如紗布、不織布或絲紙。治療貼片或者可以是，例如，創可貼、面膜、眼膜、手膜、足膜等。

【0033】 凡士林可以用於將如此敷料施用於傷口，但是吾人也已經發現基於PEG的軟膏劑可以與基質材料組合以在無需使用凡士林的情況下製備敷料。

【0034】 MAP及其衍生物也可於治療中與一種或多種選自以下的生長因子組合：血小板型生長因子(包括血小板衍生性生長因子，PDGF)；骨肉瘤衍生

性生長因子(ODGF)、表皮生長因子(EGF)、轉形生長因子(TGF α 和TGF β)、成纖維細胞生長因子(α FGF、 β FGF)、似胰島素生長因子(IGF-I、IGF-II)、神經生長因子(NGF)、白血球介素型生長因子(IL-1、IL-1、IL-3)、促紅細胞生成素(EPO)和集落刺激因子(CSF)。

【0035】 活性成分的投予可以是連續的或間歇的。投予模式也可以由投予的時機和頻率決定，但是在抗病毒治療的情況下也取決於病況的(例如，潛在)嚴重程度。

【0036】 取決於待治療的病症和患者以及投予途徑，活性成分可以按不同的治療有效劑量投予至有其需要的患者。

【0037】 類似地，活性成分在調配物中的量將取決於病況的(例如，潛在)嚴重程度，和取決於待治療的患者，但是可以由所屬技術領域中具有通常知識者確定。

【0038】 在任何事例中，取決於病況的(例如，潛在)嚴重程度和投予途徑，醫學從業者或其它技術人員會能夠例行地確定最適宜於個別患者的實際劑量。本申請提及的劑量是一般情況的示例；當然可以存在其中較高或較低的劑量範圍是有利的個別情況，此等也在本發明的範圍內。

【0039】 劑可以每日投予一次至每日投予四次。

【0040】 MAP及其衍生物在含水溶液產物中的適當濃度可以為約0.01 (例如約0.1)至約15.0 (例如約1.5) mg/mL，並且適當的pH值的範圍為約1.0至約7.0 (例如約3.0至約6.5)，而不考慮使用的調配物是本申請所述的組合調配物還是部件套組(kit of parts)。如此含水溶液的適宜商業來源包括USUN Bio Co.，Jiangyin，Jiangsu Province，China。

【0041】 MAP及其衍生物的適當的局部劑量為約0.1至約50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 的治療面積，諸如約0.5至約20 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 的治療面積，包括約1至約10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 的治療面

積，例如約2至約8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 的治療面積，諸如約5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 的治療面積。

【0042】 在任何事例中，在本發明的內容中投予至哺乳動物(特別是人類)的劑量應該足以在合理的時段(如上文描述)內在患者中產生適當的治療響應。所屬技術領域中具有通常知識者將會認識到，對確實劑量和組成物以及最適當的遞送方案的選擇也會受以下(以及其他者)影響：調配物的藥理學性質、待治療的病況的性質和(例如，潛在)嚴重程度、和接受者的身體狀況和精神敏感度、以及待治療患者的年齡、病況、體重、性別和反應、和任何疾病的分期和/或潛在嚴重程度、以及患者之間的遺傳差異。

【0043】 在本申請所述的用途和方法中，MAP及其衍生物也可以與具有抗病毒性質的一種或多種活性成分組合。如此患者因此也可以(和/或已經)接受基於投予一種或多種如此其它活性成分的療法，吾人以此意味在用MAP/衍生物治療之前、除用MAP/衍生物治療之外、和/或在用MAP/衍生物治療之後接受處方劑量的一種或多種本申請提及的該等活性成分。

【0044】 可以在病毒感染的治療中與MAP/其衍生物組合使用的如此抗病毒劑包括可以用於對抗所討論病毒感染的標準疫苗、以及已知和/或適當的抗病毒藥，諸如阿巴卡韋(abacavir)、阿昔洛韋(acyclovir)、阿德福韋(adefovir)、金剛烷胺(amantadine)、安瑞那韋(amprenavir)、安普利近(ampligen)、阿比朵爾(arbidol)、阿紮那韋(atazanavir)、立普妥(atripla)、Balavir、西多福韋(cidofovir)、可比韋(combivir)、度魯特韋(dolutegravir)、達蘆那韋(darunavir)、地拉韋啉(delavirdine)、去羥肌苷(didanosine)、二十二烷醇(docosanol)、依度尿苷(edoxudine)、依法韋侖(efavirenz)、恩曲他濱(emtricitabine)、恩夫韋肽(enfuvirtide)、恩替卡韋(entecavir)、Ecoliever、泛昔洛韋(famciclovir)、福米韋生(fomivirsen)、福沙那韋(fosamprenavir)、磷甲酸(foscarnet)、磷乙酸(fosfonet)、融合抑制劑、更昔洛韋(ganciclovir)、伊巴他濱(ibacitabine)、異丙肌

昔(imunovir)、碘昔(idoxuridine)、咪喹莫特(imiquimod)、印地那韋(indinavir)、肌昔、整合酶抑制劑、干擾素、第I型干擾素、第II型干擾素、第III型干擾素、拉米夫定(lamivudine)、洛匹那韋(lopinavir)、洛韋胺(loviride)、馬拉威若(maraviroc)、嗎啉脒胍(moroxydine)、甲吡嘧啶(methisazone)、那非那韋(nelfinavir)、奈韋拉平(nevirapine)、Nexavir、硝唑尼特(nitazoxanide)、核苷類似物、Novir、奧司他韋(oseltamivir)、聚乙二醇干擾素 α -2a、噴昔洛韋(penciclovir)、帕拉米韋(peramivir)、普可那利(pleconaril)、鬼臼毒素、蛋白酶抑制劑、Pyrimidine、雷特格韋(raltegravir)、逆轉錄酶抑制劑、利巴韋林(ribavirin)、金剛乙胺(rimantadine)、利托那韋(ritonavir)、沙奎那韋(saquinavir)、索非布韋(sofosbuvir)、司他夫定(stavudine)、協同增強子(抗逆轉錄病毒的)、特拉匹韋(telaprevir)、替諾福韋(tenofovir)、替諾福韋二吡吡酯(tenofovir disoproxil)、替拉那韋(tipranavir)、曲氟尿昔(trifluridine)、三協維(trizivir)、曲金剛胺(tromantadine)、特魯瓦達(truvada)、纈昔洛韋(valaciclovir)、纈更昔洛韋(valganciclovir)、Vicriviroc、阿糖腺昔(vidarabine)、塔利韋林(viramidine)、紮西他賓(zalcitabine)、紮那米韋(zanamivir)和齊多夫定(zidovudine)。可以特別提及的抗病毒藥包括阿昔洛韋。

【0045】 可以組合使用的其它抗病毒劑包括酵素，諸如胰蛋白酶，其可以與MAP或MAP衍生物，尤其是與Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys或其鹽、或Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys或其鹽組合。

【0046】 當將MAP/衍生物与其它抗病毒劑以此方式「組合」時，活性成分可以在同一調配物中共同投予，或者在不同調配物中分開投予(同時或依序)。

【0047】 如此組合產品提供MAP及其衍生物与其它抗病毒劑聯合投予，並因此可呈分開的調配物，其中該等調配物中的至少一者包含MAP/衍生物，

且至少一者包含其它抗病毒劑，或者可呈(即調配成)組合製劑(即呈包含MAP/衍生物和其它抗病毒劑的單一調配物)。

【0048】 因此，進一步提供了：

(1)醫藥調配物，其包含：至少一種MAP或其衍生物；另一種抗病毒劑；和醫藥上可接受的佐劑、稀釋劑或載體(所述調配物在下文稱為「組合製劑」)；和

(2)部件套組，其包含以下組分：

(A)醫藥調配物，其包含：至少一種MAP或其衍生物與醫藥上可接受的佐劑、稀釋劑或載體的混合物；和

(B)醫藥調配物，其包含：另一種抗病毒劑與醫藥上可接受的佐劑、稀釋劑或載體的混合物，

其中組分(A)和(B)各自以適於與另一者聯合來投予的形式提供。

【0049】 根據本發明的再一方面，提供了製備如上定義的部件套組的方法，所述方法包括使如上定義的組分(A)與如上定義的組分(B)聯合，由此使得兩種組分適於彼此聯合投予。

【0050】 通過使兩種組分彼此「聯合」在一起，吾人要求(include)，部件套組的組分(A)和(B)可以：

(i)作為單獨的調配物(即彼此獨立)提供，然後將其等放置在一起，以在組合療法中彼此聯合使用；或

(ii)作為「組合包」的單獨組分一起包裝和呈現，以在組合療法中彼此聯合使用。

【0051】 因此，進一步提供了包含以下的部件套組：

(I)如上定義的組分(A)和(B)之一；連同

(II)使用說明，以將該組分與兩種組分的另一種聯合使用。

【0052】 當措辭「約」用於本申請時，例如在量(諸如活性成分的濃度和

/或劑量、分子量或pH)的上下文中，應瞭解的是，如此變數是近似值，就其本身而言可以在下述範圍內變化：本申請指定的數字 $\pm 10\%$ ，例如本申請指定的數字 $\pm 5\%$ ，優選為 $\pm 2\%$ (例如 $\pm 1\%$)。在此方面，術語「約10%」表示例如數字10周圍的 $\pm 10\%$ ，即，在9%和11%之間。

【0053】 本申請所述的方法也可以具有下述優勢，即，在上文提及的病況的治療中，與先前技術中已知用於治療病毒疾病或感染的類似方法(治療)或其它者相比，本申請所述的方法可對於醫生和/或患者而言較方便、較有效、毒性較小、具有較寬範圍的活性、較強力、產生較少的副作用、或者可以具有其它有用的藥理學性質。

【圖式簡單說明】

無

【0054】 本發明由以下實施例說明。

實施例1

MAP對第II型人類單純疱疹病毒(HSV-2)的活性的作用。

【0055】 無血清1640培養基(RPMI1640培養基；GIBCO/BRL；Thermo Fisher Scientific China，Nanjing，China)係使用標準方法製備。通過在使用前添加新生牛血清(Zhejiang Tianhang Biotechnology Co., Ltd. Luoshe，China)將其調配成包含10%血清的完全培養基，或者通過添加2%的相同血清將其調配成維持溶液(maintenance solution)。

【0056】 通過凍幹MAP溶液(USUN Bio Co., Ltd.)製備MAP凍乾粉末，具有的MAP純度為87.04%，原始溶液的pH為4.5。將凍乾粉末(6.02 mg)溶解於301

μL 氯化鈉水溶液(在aqua pro injection中，Jiangsu Hengrui Medicine Co., Ltd，Jiangsu Province，China)中，以製備 $20\ \mu\text{g}/\mu\text{L}$ 儲備溶液。

【0057】 將 $0.05\ \text{mL}$ 儲備溶液添加到 $1.95\ \text{mL}$ 完全培養基中，以調配 $500\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 藥物溶液(在以下編號3和4的抗病毒試驗中使用維持溶液代替完全培養基)。然後，通過雙倍稀釋製備濃度為 $250\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $125\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $62.5\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $31.25\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $15.625\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $7.8125\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $3.9063\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $1.9531\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 和 $0.9766\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 的工作溶液。

【0058】 將 $20.34\ \text{mg}$ 月桂基磺酸鈉(SDS；由AMRESCO LLC，Solon，OH，USA製造，和由Biosharp Company，Hefei，China包裝；純度：99%)溶解於 $10.17\ \text{mL}$ 培養基(再次，在抗病毒試驗中使用維持溶液代替培養基)中，以製備 $2000\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 儲備溶液。然後，通過雙倍稀釋製備具有上述濃度的工作溶液。

【0059】 將 $2.25\ \text{mg}$ 阿昔洛韋(ACV；Zhiyuan Pharmaceutical Co., Ltd，Wuxi City，China；純度：99.3%)溶解於 $2.25\ \text{mL}$ 培養基(再次，在抗病毒試驗中使用維持溶液代替培養基)中，以形成 $1000\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 儲備溶液。然後，將 $0.8\ \text{mL}$ 儲備溶液雙倍稀釋，得到 $500\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $250\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 和 $125\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 的濃度。將 $0.2\ \text{mL}$ 儲備溶液添加到 $1.95\ \text{mL}$ 培養基中，得到 $100\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 的濃度，然後再將其稀釋成 $50\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $25\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 和 $12.5\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 的濃度。

1. HSV-2病毒毒性試驗

【0060】 將 $0.5\ \text{mL}$ 第II型人類單純疱疹病毒(HSV-2；SAV品系；Shanghai Institute of Cell Biology)的懸浮液接種到Vero細胞(Shanghai Institute of Cell Biology)的單層培養物中，在吸附1小時之後移去。

【0061】 更換維持溶液並在 37°C (在 $5\% \text{CO}_2$ 下)培養，直到多於95%的細胞在顯微鏡(Nikon ECLIPSE TS100倒立相位控制顯微鏡(具有成像系統))下顯示

明顯的病理變化。收穫細胞，將其重複冷凍和解凍，並將其裝在400C型醫用低速離心機(Beijing Baiyang Centrifuge Co., Ltd.)中以3000 rpm離心10分鐘。收集上清液作為病毒溶液。

【0062】 將密度為 2×10^5 的Vero細胞懸浮液以0.1 mL/孔接種到96孔培養板(Costar, Corning Inc., Oneonta, NY, USA)中，在37°C(在5% CO₂下，Thermo Scientific CO₂培養器)培養18小時，直到在顯微鏡下可見單層。將以上收集的病毒按用維持溶液稀釋10倍以0.1 mL/孔接種到單層Vero細胞中。重新裝滿維持溶液，將其裝在37°C (在5% CO₂下)培養。在培養24小時之後，在顯微鏡下觀察細胞的病理變化。每個稀釋倍率在3個孔中重複。將正常細胞在實驗中用作為對照。將病毒毒力試驗重複3次。

【0063】 對於每個孔，觀察三個視野(visual field)。確定病理細胞(P)在視野中的平均百分比。

【0064】 病毒的半數感染劑量(median infectious dose)(TCID₅₀)係根據Reed和Muench常規方法計算，即TCID₅₀，其為高於50%的病理變化的下一稀釋倍率的對數+成比例距離(propportionate distance, PD)×稀釋係數的對數。PD為(高於50%的病理變化百分比減去50%)除以(高於50%的病理變化百分比減去低於50%的病理變化百分比)。3個試驗給出的測得TCID₅₀值分別為4.89、4.06和4.55。

2. MAP和對照藥物的細胞毒性

【0065】 將Vero細胞接種到96-孔培養板上並長成為單層。對於每孔以不同濃度(如上所述)添加0.2 mL的MAP或對照藥物。對於每個濃度，將此在3個孔中重複。將溶劑和正常細胞培養物用作為陰性對照。將細胞在37°C (5% CO₂)培養，在顯微鏡下觀察2天細胞的生長和形態變化。對每個孔選擇三個視野，計

數病理細胞的百分比，計算平均值。將試驗的時間點設置為24小時，計算半數中毒濃度(TC_{50})和最大無毒濃度(TC_0)。將實驗重複3次。

【0066】 如上所述接種細胞。將溶劑和正常細胞培養物用作為陰性對照。在添加MAP和對照藥物之後24小時，引入在PBS (從10 x儲備溶液稀釋，Sigma-Aldrich (China))中的5 mg/mL的3-(4,5-二甲基-2-噻唑基)-2,5-二苯基-2-H-四唑鎘溴化物(MTT；Sigma-Aldrich (China)，Shanghai，China) (20 μ L/孔)，繼續培養4小時。然後，棄置各孔中的上清液，添加150 μ L二甲基亞砷(DMSO；Sigma-Aldrich (China))，然後在室溫在黑暗中振盪10分鐘。

【0067】 在550 nm的光吸收值(OD_{550})係通過酶聯免疫吸附計(MULTISKAN SPECTRUM；Thermo Scientific，Shanghai，China)測量。

【0068】 通過在顯微鏡下的細胞形態觀察所進行的三個平行試驗所得的結果表明，MAP的 $TC_{50}>125 \mu\text{g/mL}$ 和 $TC_0\leq 62.5 \mu\text{g/mL}$ ；SDS的 $TC_{50}>62.5 \mu\text{g/mL}$ 和 $TC_0\leq 62.5 \mu\text{g/mL}$ ；ACV的 $TC_{50}>1000 \mu\text{g/mL}$ 和 $TC_0\leq 250 \mu\text{g/mL}$ 。

【0069】 得自MTT方法的結果表明，MAP在從500下至15.625 g/mL的範圍內對Vero細胞不具有細胞毒性。SDS在62.5 g/mL及以下對Vero細胞未顯示出細胞毒性。ACV對Vero細胞顯示顯著細胞毒性的最大濃度為100 g/mL。

3. MAP和SDS對病毒在直接作用於HSV-2之後的細胞病變效果的作用

【0070】 將在 -80°C (在Haier DW-86L486超低溫冷凍機中)保存的 $TCID_{50}$ 經確定的HSV-2病毒以確定的滴定度稀釋成200 $TCID_{50}$ 。將200 $TCID_{50}$ 溶液與等體積的MAP或SDS液體混合，此時的病毒滴定度為100 $TCID_{50}$ 。將混合溶液在水浴(DK-8B恒溫電熱水浴；Shanghai Jinghong Biotech Co., Ltd.)中在 37°C 培育1小時，然後接種到包含單層Vero細胞的96-孔培養板中。向每個孔中添加0.1 mL。

【0071】 在吸附1小時之後，棄置包含病毒和藥物的上清液。然後，將單層Vero細胞用維持液洗滌2次。最後，添加維持液(0.2 mL/孔)。將所得混合物在37°C (5% CO₂)連續培養，直到在顯微鏡下無藥物培養基的細胞病變率達到95%。將試驗的評價時間點設置為24小時。

【0072】 除了實驗組之外，還平行測試三個對照組(溶劑、無藥物對照(病毒對照)和正常細胞對照)。各組由3個孔組成，將實驗重複4次。

【0073】 將病毒稀釋成0.1 TCID₅₀、1 TCID₅₀、10 TCID₅₀、100 TCID₅₀和1000 TCID₅₀，並將其等接種到單層細胞培養物中。每個稀釋倍率重複進行三次。觀察每個孔的細胞病變率(在0.1 TCID₅₀應該沒有細胞病變作用，而細胞病變作用應該在100 TCID₅₀可見；否則中和試驗未建立)。

【0074】 評價指標與病毒毒性試驗的評價指標相同。對於每個孔，觀察三個視野。確定病理細胞(P)在視野中的平均百分比。病毒的半數感染劑量(TCID₅₀)根據Reed和Muencil常規方法(如上所述)計算。

【0075】 藥物對細胞的毒性通過細胞形態學方法確定，而抗病毒試驗在無毒濃度進行。在用不同濃度的MAP和SDS培養1小時之後，將100 TCID₅₀ HSV-2 (SAV品系)接種到單層Vero細胞培養物中。由病毒感染引起的細胞的細胞病變作用被不同程度地抑制，表明MAP對HSV-2具有抑制作用。

【0076】 使用250 g/mL作為儲備溶液，由此四個試驗確定的MAP的中和滴定度為1:4.6 (54.88 µg/mL)、1:2.8 (88.39 µg/mL)、1:2.6 (96.39 µg/mL)和1:4.4 (56.61 µg/mL)。

【0077】 對照藥SDS也顯示出對HSV-2的抑制作用。使用125 g/mL作為儲備溶液，SDS的中和滴定度為1:5.7 (22.10 µg/mL)、1:5.7 (21.93 µg/mL)、1:5.8 (21.46 µg/mL)和1:6.0 (20.86 µg/mL)。

4. MAP和ACV對HSV-2的作用(直接方法)

【0078】 將病毒稀釋成100 TCID₅₀，並將其每個孔中以0.1 mL接種到單層Vero細胞培養物中。在吸附1小時之後，棄置上清液，將其用維持液洗滌2次。然後，以0.2 mL/孔添加不同濃度的MAP或對照藥物ACV。將培養物在37°C (5% CO₂)連續培養。每個濃度重複三次，將溶劑、無藥物處理的病毒(病毒對照)和正常細胞培養物(細胞對照)設置為對照。

【0079】 在培養期間，在顯微鏡下觀察病理變化，當病毒對照的細胞病變率達到>95%時結束試驗。試驗的評價時間點為24小時，重複實驗3次。

【0080】 判斷指標與病毒毒性試驗的判斷指標相同，即，在每個孔為顯微鏡檢查選擇三個視野，確定病變細胞(P)在視野中的百分比，取三個視界的平均值。

【0081】 根據各試劑濃度組對藥物濃度的細胞病變作用的百分比計算線性回歸方程。計算IC₅₀值，也計算相關係數的顯著性檢驗。

【0082】 抗病毒試驗在無毒濃度進行。當用不同濃度的MAP或ACV處理HSV-2感染的Vero細胞時，MAP顯示對由於感染100 TCID₅₀ HSV-2引起的Vero細胞的細胞病變作用具有一定程度的抑制作用，其中IC₅₀>125 µg/mL。對照藥ACV顯示出IC₅₀值為6.38 µg/mL、2.20 µg/mL和5.36 µg/mL。

【0083】 結果表明，MAP粉末對HSV-2的活性具有影響，並且在54.88 µg/mL至96.39 µg/mL的範圍內可以保護50%的細胞免受病理變化。

實施例2

MAP對第I型人類單純疱疹病毒(HSV-1)的活性的作用

【0084】 無血清1640培養基係使用RPMI1640粉末(1000 mL劑量；Thermo Fisher Scientific China)、L-穀氨醯胺(0.29 g；Sinopharm Chemical

Reagent Co. Ltd, Shanghai, China)、碳酸氫鈉(2.2 g; Sinopharm Chemical Reagent Co.)、HEPES (2.39 g; Thermo Fisher Scientific China)和去離子水(1000 mL)製備。

【0085】 將試劑混合、溶解並過濾以滅菌。通過在使用前添加新生牛血清將此混合物調配成包含10%血清的完全培養基，或者通過添加2%的相同血清將此混合物調配成維持溶液。

【0086】 MAP儲備溶液係如下製備：用氯化鈉稀釋濃度為4.0 mg/mL的MAP溶液，以製備20 µg/µL儲備溶液。

【0087】 之後，使用第I型人類單純皰疹病毒(HSV-1; SAV品系; Shanghai Institute of Cell Biology)進行與以上實施例1所述基本上相同的試驗。

【0088】 在HSV-1病毒毒性試驗中，3個試驗給出的測得TCID₅₀值分別為4.09、4.13和4.26。

【0089】 MAP和對照藥物試驗的細胞毒性給出與以上實施例1中報告的結果基本上相同的結果。

【0090】 直接測定的結果表明，MAP溶液對HSV-1的活性具有影響，並且在44.64 µg/mL至58.14 µg/mL的範圍內可以保護50%的細胞免受病理變化(由此四個試驗確定的MAP的中和滴定度為1:5.6 (44.64 µg/mL)、1:4.9 (51.02 µg/mL)、1:4.3 (58.14 µg/mL)和1:5.2 (48.08 µg/mL)。

【0091】 間接測定的結果表明，MAP溶液對由於感染HSV-1引起的Vero細胞的細胞病變作用具有抑制作用，其值為50.3 µg/mL。

實施例3

MAP對人類A型流感病毒H1N1的活性的作用

【0092】 攻擊病毒是人類A型流感病毒(H1N1) (Wuxi Center for Disease

Control, Wuxi, China)。

【0093】 將MDCK細胞(ATCC CCL-34; Wuxi Center for Disease Control, Wuxi, China)在DEME培養基(含有L-穀氨醯胺的DEME高葡萄糖培養基; Thermo Fisher Scientific China)連同10% FBS (胎牛血清, Thermo Fisher Scientific China)中培養。培養基係如下製備: 將50 mL的FBS和5 mL青黴素和鏈黴素儲備溶液(包含10000 U/mL青黴素G和10000 g/mL硫酸鏈黴素)添加到1.445 mL的DEME溶液中。所得物質通過過濾滅菌。

【0094】 病毒生長培養基係如下製備: 將經1 $\mu\text{g/mL}$ TPCK [6-(1-甲苄磺醯基醯胺基-2-苯基)乙基氯甲基酮]處理的胰蛋白酶(Thermo Fisher Scientific China)添加到包含1% HEPES (1M儲備溶液)和1%穀氨醯胺的DEME培養基中。

【0095】 將6.4 mg的MAP凍乾粉末(按照以上實施例1所述製備)溶解於1000 μL 氯化鈉水溶液中, 以製備6.4 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 儲備溶液。將0.1 mL儲備溶液添加到0.9 mL完全培養基中, 以調配640 $\mu\text{g/mL}$ 藥物溶液。然後, 通過雙倍稀釋製備濃度為320 $\mu\text{g/mL}$ 、160 $\mu\text{g/mL}$ 、80 $\mu\text{g/mL}$ 、40 $\mu\text{g/mL}$ 、20 $\mu\text{g/mL}$ 、10 $\mu\text{g/mL}$ 、5 $\mu\text{g/mL}$ 、2.5 $\mu\text{g/mL}$ 和1.25 $\mu\text{g/mL}$ 的工作溶液。

【0096】 將MDCK細胞接種到96-孔培養板上並長成為單層。對於每個孔添加不同濃度(如上所述)的0.2 mL的MAP。對於每個濃度, 將此在3個孔中重複。將溶劑和正常細胞培養物用作為陰性對照。將細胞在35°C (5% CO₂)培養, 在顯微鏡下觀察2天細胞的生長和形態變化。對每個孔選擇三個視野, 計數病理細胞的百分比, 計算平均值。將試驗的時間點設置為24小時, 計算半數中毒濃度(TC₅₀)和最大無毒濃度(TC₀)。將實驗重複3次。

【0097】 通過在顯微鏡下的細胞形態觀察所進行的三個平行試驗所得的結果表明, MAP的TC₅₀>80 $\mu\text{g/mL}$ 和TC₀≤40 $\mu\text{g/mL}$ 。直接測定的結果表明, MAP溶液對H1N1的活性具有影響, 且在38.54 $\mu\text{g/mL}$ 至31.14 $\mu\text{g/mL}$ 的範圍內可以保

護50%的細胞免受病理變化。

實施例4

用於陰道HPV感染治療的MAP水凝膠

【0098】 製備由以下組成的100 g MAP水凝膠：MAP (0.1 g；USUN Bio Co., Ltd.)、甲基纖維素(2.5 g)、丙二醇(11 g)、甘油(11 g)、乙酸(pH調整劑) 0至0.5 g(全部得自Sinopharm Chemical Reagent Co. Ltd.)，用注射用水補足。

【0099】 招募感染HPV但未出現細胞病變變化的患者。MAP水凝膠每日使用一次，持續30天。在使用之前清潔手和會陰。將凝膠放在Ollery醫用壓縮霧化器(Guangzhou Demi Medical Equipment Co. Ltd., China)的儲罐中，將噴嘴連接於霧化器的導管。

【0100】 然後，將導管深插入陰道中並使用霧化器，直到所有的凝膠都已霧化。

【0101】 在該期間，在治療的0、2、3和4周需要進行4次訪視。在每次訪視時，用生理鹽水棉球清潔陰道和子宮頸，並且用幹棉球清潔子宮頸黏液和陰道分泌物。幹棉球也用於將適當量的水凝膠塗抹在子宮頸和子宮頸管的表面上。

【0102】 在30天的試驗後，進行陰道內鏡檢查、白帶檢查和子宮頸抹片檢查以評價HPV抑制作用。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種貽貝黏著蛋白或其衍生物，其用於治療病毒感染。

【第2項】一種貽貝黏著蛋白或其衍生物，其用作為抗病毒劑。

【第3項】一種貽貝黏著蛋白或其衍生物之用途，其係用於製造用於治療病毒感染的醫藥品。

【第4項】一種貽貝黏著蛋白或其衍生物之用途，其係用於製造抗病毒醫藥品。

【第5項】一種治療宿主的病毒感染的方法，所述方法包括將至少一種貽貝黏著蛋白或其衍生物投予至該宿主。

【第6項】如請求項1所述的供使用的化合物、如請求項3所述的用途或如請求項5所述的方法，其中所述治療包括預防病毒感染或疾病的發作、保護宿主的細胞免受病毒感染、預防病毒感染(宿主內或宿主間)的蔓延、和/或預防在宿主中的潛伏後病毒的再活化。

【第7項】如請求項1、2或6中任一項所述的供使用的化合物、如請求項3、4或6中任一項所述的用途或如請求項5或6中任一項所述的方法，其中所述至少一種貽貝黏著蛋白選自以下者之群：mefp-1、mefp-2、mefp-3、mefp-4、mefp-5、mefp-6及其組合。

【第8項】如請求項7所述的供使用的化合物、用途或方法，其中所述至少一種貽貝黏著蛋白包括mefp-1。

【第9項】如請求項1、2或6中任一項所述的供使用的化合物、如請求項3、4或6中任一項所述的用途或如請求項5或6中任一項所述的方法，其包括貽貝黏著蛋白的衍生物，所述衍生物為序列Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys的胜肽或其鹽。

【第10項】如請求項1、2或6中任一項所述的供使用的化合物、如請求項

3、4或6中任一項所述的用途或如請求項5或6中任一項所述的方法，其包括胎貝黏著蛋白的衍生物，所述衍生物為序列Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys的胜肽或其鹽。

【第11項】如請求項1至10中任一項所述的供使用的化合物、用途或方法，其中所述病毒選自第1型單純疱疹病毒、第2型單純疱疹病毒、人乳頭瘤病毒、流感病毒和副流感病毒。

【第12項】如請求項1至11中任一項所述的供使用的化合物、用途或方法，其中所述化合物被局部投予至皮膚。

【第13項】如請求項1至11中任一項所述的供使用的化合物、用途或方法，其中所述化合物被局部投予至黏膜表面。

【第14項】如請求項13所述的供使用的化合物、用途或方法，其中所述黏膜表面在肺中，或者是鼻黏膜或陰道黏膜。

【第15項】如請求項14所述的供使用的化合物、用途或方法，其中所述局部投予借助於包含活性成分的粉末氣溶膠噴霧。

【第16項】如請求項14所述的供使用的化合物、用途或方法，其中所述局部投予借助於包含活性成分的水霧。

【第17項】如請求項16所述的供使用的化合物、用途或方法，其中所述水霧借助於噴霧器或類似者形成。