I836258

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I836258 B**

(45)公告日： 中華民國 113 (2024) 年 03 月 21 日

(21)申請案號：110130932 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 08 月 20 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/795 (2006.01)* *A61K47/56 (2017.01)*
A61K47/10 (2006.01) *A61P31/14 (2006.01)*

(30)優先權：2020/08/21 澳大利亞 2020902993
2020/11/17 澳大利亞 2020904246
2021/04/14 世界智慧財產權組織 PCT/AU2021/050333

(71)申請人：澳大利亞商星法馬私人有限公司 (澳大利亞) STARPHARMA PTY LTD (AU)
澳大利亞

(72)發明人：胡伯曼 傑西卡 HUBERMAN, JESSICA (AU)；海里 格雷厄姆 HEERY, GRAHAM (AU)；費爾利 賈辛斯 FAIRLEY, JACINTH (AU)；保羅 傑里米 R A PAULL, JEREMY ROBERT ARTHUR (AU)；董 堯達 DONG, YAO DA (AU)

(74)代理人：劉法正；尹重君

(56)參考文獻：

US 2010/081713A1 WO 9803572A1

WO 2017/190193A1

網路文獻 Anonymous, "SPL7013 shows significant activity against SARS-CoV-2 (coronavirus)" https://starpharma.com/news/story/spl7013-shows-significant-activity-against-sars-cov-2-coronavirus 2020 0415

網路文獻 BERNSTEIN D I ET AL, "EVALUATIONS OF UNFORMULATED AND FORMULATED DENDRIMER-BASED MICROBICIDE CANDIDATES IN MOUSE AND GUINEA PIG MODELS OF GENITAL HERPES", ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, US, (20031201), vol. 47, no. 12

網路文獻 RUSSELL J. MUMPER ET AL, "Formulating a Sulfonated Antiviral Dendrimer in a Vaginal Microbicidal Gel Having Dual Mechanisms of Action", JOURNAL DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY, US, (20090501), vol. 35, no. 5

審查人員：陳璿如

申請專利範圍項數：23 項 圖式數：12 共 133 頁

(54)名稱

預防冠狀病毒及/或呼吸道融合病毒感染的方法

(57)摘要

本發明係有關於方法及組成物，其係用於預防或降低在一個體中冠狀病毒(Coronavirus, CoV)及/或呼吸道融合病毒(Respiratory syncytial virus, RSV)感染的可能性、預防或降低在一個體中與一CoV 及/或 RSV 感染相關之一症狀的可能性或嚴重性、降低在一個體中一 CoV 及/或 RSV 感染的嚴重性及/或持續時間、或者治療在一個體中的一 CoV 及/或 RSV 感染、預防或降低在一感染一 CoV

及/或 RSV 感染之個體中的病毒脫落(viral shedding)，或者降低在一群體中一 CoV 及/或 RSV 的傳播，其包含向該個體投予一有效量之一大分子。本發明亦係有關於一種用於遞送一包含一大分子之組成物的裝置。

The present invention relates to methods and compositions for preventing or reducing the likelihood of Coronavirus (CoV) and/or Respiratory syncytial virus (RSV) infection in an individual, preventing or reducing the likelihood or severity of a symptom associated with a CoV and/or RSV infection in an individual, reducing the severity and/or duration of a CoV and/or RSV infection in an individual, or treating a CoV and/or RSV infection in an individual, preventing or reducing viral shedding in an individual infected with a CoV and/or RSV infection, or reducing transmission of a CoV and/or RSV in a population comprising administering to the individual an effective amount of a macromolecule. The present invention also relates to a device for delivering a composition comprising a macromolecule.

公告本

I836258

【發明摘要】

【中文發明名稱】

預防冠狀病毒及/或呼吸道融合病毒感染的方法

【英文發明名稱】

METHOD OF PROPHYLAXIS OF CORONAVIRUS AND/OR RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTION

【中文】

本發明係有關於方法及組成物，其係用於預防或降低在一個體中冠狀病毒(Coronavirus, CoV)及/或呼吸道融合病毒(Respiratory syncytial virus, RSV)感染的可能性、預防或降低在一個體中與一CoV及/或RSV感染相關之一症狀的可能性或嚴重性、降低在一個體中一CoV及/或RSV感染的嚴重性及/或持續時間、或者治療在一個體中的一CoV及/或RSV感染、預防或降低在一感染一CoV及/或RSV感染之個體中的病毒脫落(viral shedding)，或者降低在一群體中一CoV及/或RSV的傳播，其包含向該個體投予一有效量之一大分子。本發明亦係有關於一種用於遞送一包含一大分子之組成物的裝置。

【英文】

The present invention relates to methods and compositions for preventing or reducing the likelihood of Coronavirus (CoV) and/or Respiratory syncytial virus (RSV) infection in an individual, preventing or reducing the likelihood or severity of a symptom associated with a CoV and/or RSV infection in an individual, reducing the severity and/or duration of a CoV and/or RSV infection in an individual, or treating a CoV and/or RSV infection in an individual, preventing or reducing viral shedding in an individual infected with a CoV and/or RSV infection, or reducing transmission of a CoV and/or RSV in a population comprising administering to the individual an effective amount of a macromolecule. The present invention also relates to a device for delivering a composition comprising a macromolecule.

【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】

預防冠狀病毒及/或呼吸道融合病毒感染的方法

【英文發明名稱】

METHOD OF PROPHYLAXIS OF CORONAVIRUS AND/OR RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTION

【技術領域】

發明領域

【0001】 本發明係有關於方法及組成物，其係用於預防或降低在一個體中冠狀病毒(Coronavirus, CoV)及/或呼吸道融合病毒(Respiratory syncytial virus, RSV)感染的可能性、預防或降低在一個體中與一CoV及/或RSV感染相關之一症狀的可能性或嚴重性、降低在一個體中一CoV及/或RSV感染的嚴重性及/或持續時間、或者治療在一個體中的一CoV及/或RSV感染、預防或降低在一感染一CoV及/或RSV感染之個體中的病毒脫落(viral shedding)，或者降低在一群體中一CoV及/或RSV的傳播，其包含向該個體投予一有效量之一大分子。本發明亦係有關於一種用於遞送一包含一大分子之組成物的裝置。

【先前技術】

發明背景

【0002】 病毒性呼吸道感染(Viral respiratory tract infections, VRTIs)係全世界最常見的感染之一，並且係一主要的公共衛生問題。呼吸道病毒會導致所有年齡層感染，並且係發病率及死亡率的一主要的促成因素。疾病嚴重性的範圍可以從輕度的、類似普通感冒之疾病到重度的、危及生命之呼吸道感染。VRTIs的負擔通常在具有慢性共病症或臨床危險因子之個體中更為明顯。

【0003】 在過去，相當大比例之呼吸道疾病不能被歸因於一特定的病原體。

隨著分子檢測及基因型分型技術的出現，對於數種新發現之與疾病有關的非流感呼吸道病毒的識別度大幅增加。

【0004】 此等潛在病原體包括冠狀病毒、腺病毒、鼻病毒物種、人類呼吸道融合病毒，以及人類波卡病毒。冠狀病毒(CoVs)在全世界無處不在，並且係與相對輕度的呼吸道疾病(例如，普通感冒)相關，直到出現嚴重急性呼吸道症候群(severe acute respiratory syndrome, SARS)。

【0005】 冠狀病毒係具有一正向、單股RNA基因體之大的、具有套膜的病毒。CoV感染對於人類及動物兩者皆構成嚴重威脅；其等會導致地方性動物感染，並且會在人類中引發由SARS-CoV所導致之SARS、由MERS-CoV所導致之中東呼吸症候群(Middle-East respiratory syndrome, MERS)，以及由SARS-CoV-2所導致之2019年冠狀病毒疾病(coronavirus disease 2019, COVID-19)的爆發。COVID-19係由新發現之SARS-CoV-2所導致之疾病。一些具有SARS-CoV-2感染的人係無症狀的，而在其他人中，該感染會導致輕度的至中度的COVID-19疾病及COVID-19肺炎，導致一些患者需要重症照護支持，且在一些案例中會導致死亡，尤其係在老年人中。諸如發燒、咳嗽及味覺喪失之症狀，以及諸如氧飽和度或肺部聽診結果之徵兆係第一也是最容易獲得的診斷信息。

【0006】 在人類中，CoVs典型地會導致急性呼吸道感染。症狀及嚴重性的範圍可以從輕度的上呼吸道感染(例如普通感冒)到較嚴重的急性呼吸窘迫症候群(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、肺炎、到單一及多器官衰竭。部分人類CoV的致病性係歸因於長潛伏期，以及被感染者及傳染者未表現出或通常表現出輕度的症狀，其意味著許多人沒有意識到自己已被感染並繼續他們的日常活動，從而傳播感染。

【0007】 CoV通常係經由空氣中的飛沫傳播到鼻黏膜，然後該病毒在其中侵入呼吸道。在手上的經污染的飛沫也有可能傳播到口腔黏膜及/或鼻黏膜。目

前，建議採取衛生規範以預防傳播，並且藉由症狀管理來治療該疾病。諸如普通感冒之輕度的症狀通常係使用非類固醇抗發炎藥物來治療。自從提出申請本申請案之臨時申請案以來，疫苗已在市場上銷售，並且已開始分發。雖然基於SARS-CoV的先前研究已提出大量潛在的藥物，並且已進行一些初期的臨床測試，但是目前還沒有藥物被證明對治療SARS-CoV-2感染係高度有效的。SARS-CoV-2棘突S蛋白結合至該ACE2受體以使病毒進入，且據信PIKfyve、TPC2，以及組織蛋白酶L對於病毒進入亦係至關重要。在UCSD的一項最新研究中，確定了332種高可信度SARS-CoV-2-人類蛋白質-蛋白質相互作用以及66種可成藥人類蛋白質或宿主因子，其係被69種現有FDA批准之藥物、臨床試驗藥物及/或臨床前化合物所靶向。此外，有多種藥物正在開發及測試中，或者係針對SARS-CoV-2進行測試，例如對抗GM-CSF、IL-6R、CCR5、MERS之S蛋白的中和抗體，以及包括以下之藥物：瑞德西韋(Remdesivir)、利巴韋林(ribavirin)、替洛隆(tilorone)、法匹拉韋(favipiravir)、快利佳(洛匹那韋/利托那韋)(Kaletra (lopinavir/ritonavir))、普澤力(達魯那韋/可比西他)(Prezcobix (darunavir/cobicistat))、奈非那韋(nelfinavir)、黴酚酸(mycophenolic acid)、加利德韋(Galidesivir)、安挺樂(Actemra)、OYA1、BPI-002、艾芬地爾(Ifenprodil)、APN01、EIDD-2801、巴瑞替尼(baricitinib)、甲磺酸卡莫司他(camostat mesylate)、石蒜鹼(lycorine)、布瑞拉西汀(Brilacidin)、BX-25，以及干擾素，更具體地係IFNβ。數種抗病毒化合物已被用於治療COVID-19，並且可能降低疾病持續時間及感染指數；然而，因為療效不佳(Solidarity Trial, WHO)、成本及副作用的關係，該等藥物並未被管理機構廣泛地使用或批准。

【0008】 呼吸道融合病毒(RSV)係一種呼吸道病毒，其係肺炎病毒科的一成員，並且會感染大多數2歲之後的人類。在健康成年人中症狀係輕度的，但是在一些個體中症狀可以係重度的(尤其係在嬰兒及老年人中)並且會導致住院。RSV係造成全球60%以上兒童急性呼吸道感染的原因。該病毒亦會使個體容易受到繼

發性細菌感染，例如肺炎或中耳炎。在美國，估計每年有11,000至17,000名成年人死於RSV感染，每年住院患者人數約為該人數的10倍。在成年人中的RSV感染通常不是原發性感染，且嚴重性主要係輕度至中度，除非患者具有一潛在的風險因素，諸如係免疫功能不全的、患有一潛在的慢性肺部或循環疾病、居住在一長期護理機構中，或者係身體虛弱的。由於在實體器官中及在骨髓移植接受者中的RSV感染，RSV的死亡率高達30%至100%，尤其係在移植手術之後幾天內發生感染時。那些具有免疫抑制或免疫功能不全的人會增加得到重度RSV感染的風險。RSV係老年人類流感疾病的第三大原因。然而，其係住院的第二大原因。

【0009】 經過多年的研究，目前降低該病毒之療法僅限於治療症狀，且一有效的疫苗還有待開發。挑戰之一係已經描述許多用於RSV進入之候選細胞受體，包括膜聯蛋白II、CX3趨化因子受體1、上皮生長因子受體(epidermal growth factor receptor, EGF)、鈣依賴性凝集素、類鐸受體4、細胞間黏著分子1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)，以及核仁素。聲稱一些例如EGF之受體僅被某些RSV毒株使用。此外，RSV係一種快速進化的病毒，其使得疫苗開發變得困難，特別係因為RSV會逃避或抑制在人類中的B細胞記憶。

【0010】 在經選定的動物模型中已開發出具有對抗HIV、HPV及HSV之活性的抗病毒樹枝狀聚合物，參見例如WO02/079299及WO2007/045009。然而，主要因為受體特異性以及作用模式的關係，抗病毒劑通常對於其對抗病毒之作用係具有選擇性。目前沒有經批准之廣譜抗病毒劑以用於廣泛類別的病毒劑，諸如具有套膜的RNA病毒或負股RNA病毒。即使在同一科中，諸如疱疹病毒科，可有效對抗一病毒之藥劑通常對其他病毒不一定有效，例如對抗水痘、EBV或HSV之治療不是相互有效的。

【0011】 因此，需要能夠預防或降低VRTIs之傳播的藥劑，特別係CoVs及/或RSVs。亦需要降低VRTIs疾病的嚴重性及持續時間，特別係COVs及/RSVs。

【發明內容】

發明概要

【0012】 本發明人已發現該樹枝狀大分子SPL7013在體外具有對抗CoVs及RSVs的活性。因此，SPL7013及結構上相關之化合物將被用於降低CoVs及/或RSVs的傳播，以及預防或降低相關病況之發生率、嚴重性及持續時間。在一個態樣中，本發明提供一種預防或降低在一個體中冠狀病毒(CoV)及/或呼吸道融合病毒(RSV)感染之可能性的方法，其包含：向該個體投予一有效量之一大分子或一其醫藥上可接受之鹽，或者一包含該大分子或其醫藥上可接受之鹽及一醫藥上可接受之載體的組成物，其中該大分子包含一3至5世代的樹枝狀聚合物，其具有一或多個含磺酸或含磺酸鹽部分附接至該樹枝狀聚合物的一或多個表面基團。

【0013】 在一個態樣中，本發明提供一種預防或降低在一個體中與一冠狀病毒(CoV)及/或呼吸道融合病毒(RSV)感染相關之一症狀之可能性或嚴重性的方法，其包含：向該個體投予一有效量之一大分子或一其醫藥上可接受之鹽，或者一包含該大分子或其醫藥上可接受之鹽及一醫藥上可接受之載體的組成物，其中該大分子包含一3至5世代的樹枝狀聚合物，其具有一或多個含磺酸或含磺酸鹽部分附接至該樹枝狀聚合物的一或多個表面基團。

【0014】 在一個態樣中，本發明提供一種預防或降低在一個體中冠狀病毒(CoV)感染之可能性的方法，其包含：向該個體投予一有效量之一大分子或一其醫藥上可接受之鹽，或者一包含該大分子或其醫藥上可接受之鹽及一醫藥上可接受之載體的組成物，其中該大分子包含一3至5世代的樹枝狀聚合物，其具有一或多個含磺酸或含磺酸鹽部分附接至該樹枝狀聚合物的一或多個表面基團。

【0015】 在一個態樣中，本發明提供一種預防或降低在一個體中與一冠狀病毒(CoV)感染相關之一症狀之可能性或嚴重性的方法，其包含：向該個體投予

一有效量之一大分子或一其醫藥上可接受之鹽，或者一包含該大分子或其醫藥上可接受之鹽及一醫藥上可接受之載體的組成物，其中該大分子包含一3至5世代的樹枝狀聚合物，其具有一或多個含磺酸或含磺酸鹽部分附接至該樹枝狀聚合物的一或多個表面基團。

【0016】 在一個態樣中，本發明提供一種降低在一個體中一冠狀病毒(CoV)感染之嚴重性及/或持續時間的方法，其包含：向該個體投予一有效量之一大分子或一其醫藥上可接受之鹽，或者一包含該大分子或其醫藥上可接受之鹽及一醫藥上可接受之載體的組成物，其中該大分子包含一3至5世代的樹枝狀聚合物，其具有一或多個含磺酸或含磺酸鹽部分附接至該樹枝狀聚合物的一或多個表面基團。

【0017】 在一個態樣中，本發明提供一種治療在一個體中一冠狀病毒(CoV)感染的方法，其包含：向該個體投予一有效量之一大分子或一其醫藥上可接受之鹽，或者一包含該大分子或其醫藥上可接受之鹽及一醫藥上可接受之載體的組成物，其中該大分子包含一3至5世代的樹枝狀聚合物，其具有一或多個含磺酸或含磺酸鹽部分附接至該樹枝狀聚合物的一或多個表面基團。

【0018】 在一個態樣中，本發明提供一種預防或降低在一感染一冠狀病毒(CoV)之個體中病毒脫落的方法，其包含：向該個體投予一有效量之一大分子或一其醫藥上可接受之鹽，或者一包含該大分子或其醫藥上可接受之鹽及一醫藥上可接受之載體的組成物，其中該大分子包含一3至5世代的樹枝狀聚合物，其具有一或多個含磺酸或含磺酸鹽部分附接至該樹枝狀聚合物的一或多個表面基團。

【0019】 在一個態樣中，本發明提供一種降低在一群體中一冠狀病毒(CoV)之傳播的方法，其包含：向一部分該群體之呼吸道投予一有效量之一大分子或一其醫藥上可接受之鹽，或者一包含該大分子或其醫藥上可接受之鹽及一醫藥上

可接受之載體的組成物，其中該大分子包含一1至8世代的樹枝狀聚合物，其具有一或多個含磺酸或含磺酸鹽部分附接至該樹枝狀聚合物的一或多個表面基團。

【0020】 在一個態樣中，本發明提供一種預防或降低在一個體中呼吸道融合病毒(RSV)感染之可能性的方法，其包含：向該個體之呼吸道投予一有效量之一大分子或一其醫藥上可接受之鹽，或者一包含該大分子或其醫藥上可接受之鹽及一醫藥上可接受之載體的組成物，其中該大分子包含一3至5世代的樹枝狀聚合物，其具有一或多個含磺酸或含磺酸鹽部分附接至該樹枝狀聚合物的一或多個表面基團。

【0021】 在一個態樣中，本發明提供一種預防或降低在一個體中與一呼吸道融合病毒(RSV)感染相關之一症狀之可能性或嚴重性的方法，其包含：向該個體之呼吸道投予一有效量之一大分子或一其醫藥上可接受之鹽，或者一包含該大分子或其醫藥上可接受之鹽及一醫藥上可接受之載體的組成物，其中該大分子包含一3至5世代的樹枝狀聚合物，其具有一或多個含磺酸或含磺酸鹽部分附接至該樹枝狀聚合物的一或多個表面基團。

【0022】 在一個態樣中，本發明提供一種降低在一個體中一呼吸道融合病毒(RSV)感染之嚴重性及/或持續時間的方法，其包含：向該個體之呼吸道投予一有效量之一大分子或一其醫藥上可接受之鹽，或者一包含該大分子或其醫藥上可接受之鹽及一醫藥上可接受之載體的組成物，其中該大分子包含一3至5世代的樹枝狀聚合物，其具有一或多個含磺酸或含磺酸鹽部分附接至該樹枝狀聚合物的一或多個表面基團。

【0023】 在一個態樣中，本發明提供一種治療在一個體中一呼吸道融合病毒(RSV)感染的方法，其包含：向該個體之呼吸道投予一有效量之一大分子或一其醫藥上可接受之鹽，或者一包含該大分子或其醫藥上可接受之鹽及一醫藥上可接受之載體的組成物，其中該大分子包含一3至5世代的樹枝狀聚合物，其具有

一或多個含磺酸或含磺酸鹽部分附接至該樹枝狀聚合物的一或多個表面基團。

【0024】 在一個態樣中，本發明提供一種預防或降低在一感染一呼吸道融合病毒(RSV)之個體中病毒脫落的方法，其包含：向該個體之呼吸道投予一有效量之一大分子或一其醫藥上可接受之鹽，或者一包含該大分子或其醫藥上可接受之鹽及一醫藥上可接受之載體的組成物，其中該大分子包含一3至5世代的樹枝狀聚合物，其具有一或多個含磺酸或含磺酸鹽部分附接至該樹枝狀聚合物的一或多個表面基團。

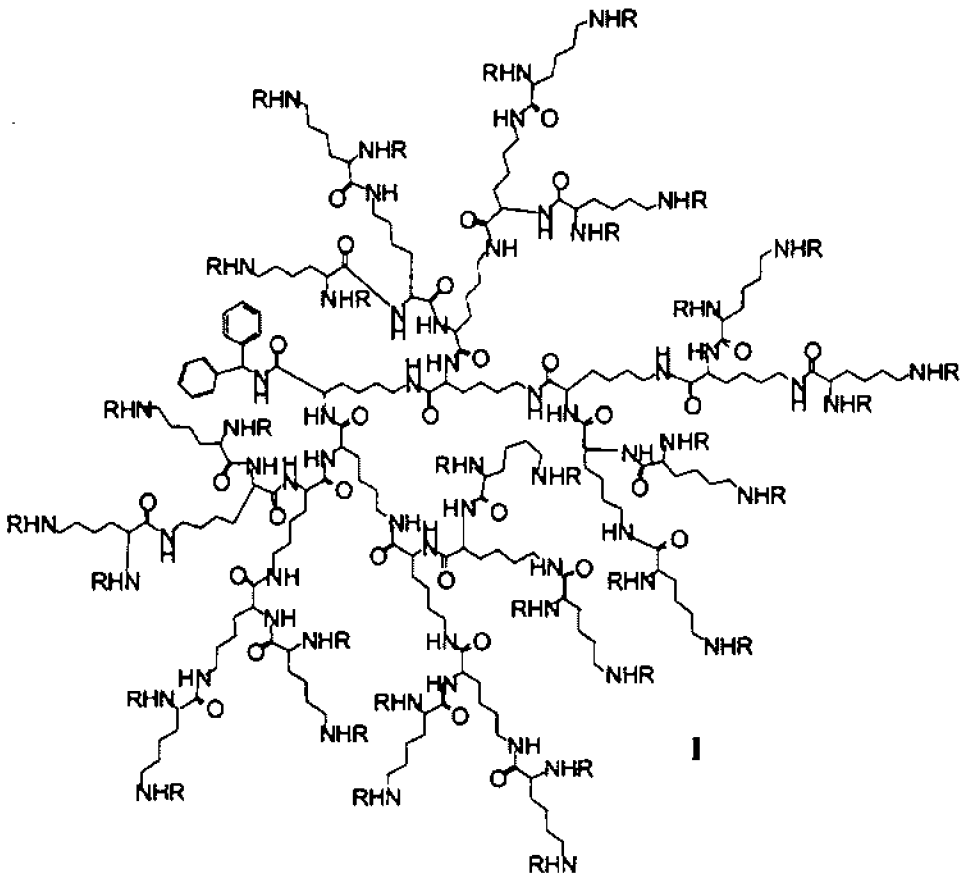
【0025】 在一個態樣中，本發明提供一種降低在一群體中一呼吸道融合病毒(RSV)之傳播的方法，其包含：向一部分該群體之呼吸道投予一有效量之一大分子或一其醫藥上可接受之鹽，或者一包含該大分子或其醫藥上可接受之鹽及一醫藥上可接受之載體的組成物，其中該大分子包含一1至8世代的樹枝狀聚合物，其具有一或多個含磺酸或含磺酸鹽部分附接至該樹枝狀聚合物的一或多個表面基團。

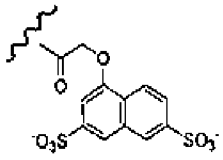
【0026】 在一些實施態樣中，該CoV係選自於一α冠狀病毒、β冠狀病毒、γ冠狀病毒，以及δ冠狀病毒。在一些實施態樣中，該CoV係一β冠狀病毒。

【0027】 在一些實施態樣中，該CoV係SARS-CoV-2或者一其變異體之亞型。在一些實施態樣中，該CoV係SARS-CoV-2。

【0028】 在一些實施態樣中，該RSV係亞型A或者亞型B或者一其亞型或變異體。在一些實施態樣中，該RSV係亞型A。

【0029】 在一些實施態樣中，該樹枝狀聚合物係



其中至少50%的R係  ，且其中該醫藥上可接受之鹽係一鈉鹽。

【0030】 在一個態樣中，本發明提供一種組成物，其用於：預防或降低在一個體中一冠狀病毒(CoV)感染的可能性，或者治療在一個體中的一冠狀病毒(CoV)感染；降低在一個體中CoV感染的嚴重性及/或持續時間；預防或降低在一感染一COV之個體中的病毒脫落；或者降低在一群體中一CoV的傳播，其中該組成物包含：一有效量之一大分子或一其醫藥上可接受之鹽，或者一包含該大分子或其醫藥上可接受之鹽及一醫藥上可接受之載體的組成物，其中該大分子包含一3至5世代的樹枝狀聚合物，其具有一或多個含磺酸或含磺酸鹽部分附接至該樹枝狀聚合物的一或多個表面基團。

【0031】 在一個態樣中，本發明提供一種裝置，其係用於遞送一包含一大

分子或一其醫藥上可接受之鹽的鼻用、口服或肺部組成物，或者一包含該大分子或其醫藥上可接受之鹽及一醫藥上可接受之載體的組成物，其中該大分子包含一3至5世代的樹枝狀聚合物，其具有一或多個含磺酸或含磺酸鹽部分附接至該樹枝狀聚合物的一或多個表面基團。

【0032】 在一個態樣中，本發明提供一種組成物，其包含：一有效量之一大分子或一其醫藥上可接受之鹽，或者一包含該大分子或其醫藥上可接受之鹽及一醫藥上可接受之載體的組成物，其中該大分子包含一3至5世代的樹枝狀聚合物，其具有一或多個含磺酸或含磺酸鹽部分附接至該樹枝狀聚合物及卡波普974(Carbopol 974)或卡波普971(Carbopol 971)的一或多個表面基團，其中該組成物包含卡波普974或卡波普971與該大分子之約1:20至約1:10的w/w比率。

【0033】 在一個態樣中，本發明提供一種組成物，其包含：一有效量之一大分子或一其醫藥上可接受之鹽，或者一包含該大分子或其醫藥上可接受之鹽及一醫藥上可接受之載體的組成物，其中該大分子包含一3至5世代的樹枝狀聚合物，其具有一或多個含磺酸或含磺酸鹽部分附接至該樹枝狀聚合物及卡波普974的一或多個表面基團，其中該組成物包含約0.05% w/w至約5% w/w、或約0.05% w/w至約3% w/w、或約0.05% w/w至約2% w/w、或約0.05% w/w至約1% w/w、或約0.05% w/w的卡波普974。

【0034】 在一個態樣中，本發明提供一種組成物，其包含：一有效量之一大分子或一其醫藥上可接受之鹽，或者一包含該大分子或其醫藥上可接受之鹽及一醫藥上可接受之載體的組成物，其中該大分子包含一3至5世代的樹枝狀聚合物，其具有一或多個含磺酸或含磺酸鹽部分附接至該樹枝狀聚合物及卡波普971的一或多個表面基團，其中該組成物包含約0.05% w/w至約1% w/w、或約0.05% w/w至約1.5% w/w、或約0.05% w/w至約1.8% w/w的卡波普971。

【0035】 在一個態樣中，本發明提供一種鼻用水分屏障敷料，其包含一大

分子或一其醫藥上可接受之鹽，或者一包含該大分子或其醫藥上可接受之鹽及一醫藥上可接受之載體的組成物，其中該大分子包含一3至5世代的樹枝狀聚合物，其具有一或多個含磺酸或含磺酸鹽部分附接至該樹枝狀聚合物的一或多個表面基團。

【0036】 除非另有具體說明，否則在本文中的任何實施態樣應被視為比照適用於任何其他實施態樣。舉例而言，如本發明技術人員將理解的，以上針對本發明之方法所概述之大分子的實例同樣地適用於本發明之組成物。

【0037】 本發明之範疇不受在本文中所述之具體實施態樣的限制，其等係僅用於例示性說明之目的。如本文所述，功能等效之產品、組成物及方法明顯地係在本發明之範疇內。

【0038】 在本說明書中，除非另有具體說明或上下文另有要求，否則一單一步驟、物質之組成物、步驟之群組、或物質之組成物之群組的引用應被視為涵蓋一及多數個(亦即一或多個)那些步驟、物質之組成物、步驟之群組、或物質之組成物之群組。

【0039】 在下文中將藉由以下非限制性實施例並參考該等附圖描述本發明。

【圖式簡單說明】

【0040】 圖1提供該等大分子SPL-7674、SPL-7615、SPL-7673、BAI-7021、BRI-2999，以及BRI-2992的名稱及結構。

【0041】 圖2顯示該抗病毒功效，其係如在經病毒感染之細胞中的細胞病變效應(cytopathic effect, CPE)的降低所量測，且係如SPL7013對抗Vero E6細胞之SARS-CoV-2 (hCoV-19/Australia/VIC01/2020)感染的選擇性所量測。該等標記如下：EC_{50}=50%有效濃度；EC_{90}=90%有效濃度；CC_{50}=50%細胞毒性濃度；SI=選擇性指數(CC_{50}/EC_{50})；SD=標準差；NC=未計算；N/A=不適用。

【0042】 圖3提供該抗病毒活性之劑量反應曲線，其係如SPL7013對抗在Vero E6細胞中的SARS-CoV-2 (hCoV-19/Australia/VIC01/2020)複製在第4天的CPE降低所量測，且係如細胞存活率作為細胞對照之百分比之所量測。A.感染前一小時之經感染的細胞培養物-分析法1(左圖)及分析法2(右圖)。B.感染後一小時之經感染的細胞培養物-分析法1(左圖)及分析法2(右圖)。

【0043】 圖4：A.病毒與SPL7013係在細胞培養物之感染之前經混合一小時。其表明EC_{50}值及CC_{50}值及選擇性指數。點及誤差槓代表三重複讀數的平均值±SD。B.在感染後8小時分泌至該上清液中的病毒量係藉由$TCID_{50}$所測定。SPL7013 (0.345 mg/mL；正方形)、瑞德西韋(5 μM；灰色三角形)、硫酸羥氯奎(15 μM；圓形)，以及僅SARS-CoV-2 (hCoV-19/Australia/VIC01/2020)(黑色三角形)。在該圖上的每個點代表在病毒感染後在所指示時間下添加化合物後在一個複製週期之後所存在的病毒效價。SPL7013的傳染性病毒效價在所有時間點皆低於檢測下限(lower limit of detection, LLOD)。

【0044】 圖5顯示在細胞中SPL7013之SARS-CoV-2 (2019-nCoV/USA-WA1/2020)抗病毒活性的劑量反應及細胞毒性分析，其係如在感染後第4天的傳染性病毒釋放(Log_{10} pfu/mL)所量測，A.係在Vero E6細胞中，B.係在Calu-3細胞中。點及誤差槓代表三重複讀數的平均值±SD。

【0045】 圖6提供SPL7013對抗SARS-CoV-2 (2019-nCoV/USA-WA1/2020)的殺病毒功效，其係如在Vero E6細胞中在感染後96小時平均傳染性病毒的降低(Log_{10} pfu/mL)所量測。

【0046】 圖7提供SPL7013對抗SARS-CoV-2 (2019-nCoV/USA-WA1/2020)的殺病毒功效，其係如在Vero E6細胞中在感染後16小時平均傳染性病毒的降低(Log_{10} pfu/mL)所量測。將SPL7013 (0.0046至30 mg/mL)與10^5及10^4 pfu/mL的SARS-CoV-2 (2019-nCoV/USA-WA1/2020)培育30秒、1分鐘、5分鐘及15分鐘。

將經處理之病毒添加至Vero E6細胞中，並且在感染後16小時藉由斑塊分析法測定在該上清液中感染性病毒的量。A.係使用10^4 pfu/mL病毒接種物之SPL7013殺病毒活性的劑量反應。點及誤差槓代表三重複讀數的平均值±SD。B.係使用10 mg/mL SPL7013時病毒載量之Log_{10}降低(相對於基線)。柱及誤差槓代表三重複讀數的平均值±SD。

【0047】 圖8：A.顯示在經鼻投予7天後在hACE2轉基因小鼠中SPL7013對抗SARS-CoV-2感染的評估。B.顯示SPL7013對Vero E6細胞之SARS-CoV、MERS-CoV、及表現SARS-CoV-2棘突之慢病毒感染的抑制。

【0048】 圖9：A.顯示在使用SPL7013之感染前處理及感染後處理之後，在Hep-2細胞中人類呼吸道融合病毒(Human respiratory syncytial virus, HRSV)的抑製作用。B.顯示在使用SPL7013之前處理及後處理之後，HRSV對Hep-2細胞的細胞毒性。

【0049】 圖10顯示SPL7013及ι-鹿角菜膠(iota-carrageenan)對抗SARS-CoV-2 (2019-nCoV/USA-WA1/2020)的抗病毒功效，其係如在人類支氣管上皮初代細胞(human bronchial epithelial primary cells, HBEpC)中在感染後第4天核酸蛋白殼的降低(ng/mL)所量測。在感染前1小時將阿斯君默鈉(Astodrimer sodium)(0、1.1、3.3及10 mg/mL)或ι-鹿角菜膠(0、6、60及600 μg/mL)添加至細胞培養物。A.顯示SPL7013抗病毒活性的劑量反應。點及誤差槓代表三重複讀數的平均值±SD。B.顯示鹿角菜膠抗病毒活性的劑量反應。點代表一重複。虛線表明SARS-CoV-2 pAb陽性對照所達成的抑制水平。

【0050】 圖11：A.係在使用SPL7013處理之後在經SARS-CoV-2 Slovakia/SK-BMC5/2020病毒所感染之Vero E6細胞中的RT-qPCR結果。所有實驗皆獨立地重複一次(n=2)。結果係以相較於該經感染的、未經處理之對照細胞，RNA表現之百分比所表示。B.係在使用SPL7013處理之後在經SARS-CoV-2

Slovakia/SK-BMC5/2020病毒所感染之Vero E6細胞中的感染的螢光焦點。所有實驗皆獨立地重複一次(n=2)。使用免疫螢光焦點分析法測定效價。

【0051】 圖12：A.係在使用SPL7013處理之後健康Vero E6細胞的存活率。將細胞與SPL7013預培育1小時。所有實驗皆獨立地重複一次(n=2)。使用MTS存活率分析法評估存活率。B.係在使用SPL7013處理之後經SARS-COV-2 Slovakia/SK-BMC5/2020感染之Vero E6細胞的存活率。在經該病毒感染前，將細胞與SPL7013預培育1小時。將該病毒與該等細胞培育48小時。所有實驗皆獨立地重複一次(n=2)。使用MTS存活率分析法評估存活率。

【實施方式】

本發明之說明

定義

【0052】 在本文中所使用之冠詞「一(a)」及「一(an)」係指該冠詞的一個或一個以上(亦即至少一個)的語法對象。舉例而言，「一元件」係指一個元件或一個以上的元件。

【0053】 在本說明書及隨後的申請專利範圍中，除非上下文另有要求，否則詞語「包含(comprise)」，以及諸如「包含(comprises)」及「包含(comprising)」的變化形式將被理解為暗指包括所陳述之整數、或步驟、或整數或步驟之群組，但並不排除任何其他整數、或步驟、或整數或步驟之群組。

【0054】 如在本文中所使用，術語「約」係指相對於一參考數量、水平、數值、尺寸、大小或量，變化多達30%、25%、20%、15%、10%、5%或1%的一數量、水平、數值、尺寸、大小或量。

【0055】 如在本文中所使用，術語「個體」係指任何容易受到一CoV病毒感染及/或RSV病毒感染的個體。在一特定的實施態樣中，該個體係一人類，包括胎兒、嬰兒、兒童、青年人及成年人。在一些實施態樣中，該個體係一人類成年

人。在一個實施態樣中，該個體係一動物。在一個實施態樣中，該兒童係以下的一或多者：年齡小於16歲、年齡小於14歲、年齡小於12歲、年齡小於10歲、年齡小於5歲、年齡小於3歲、年齡小於2歲、年齡小於1歲、年齡小於6個月、年齡小於3個月，以及年齡小於1個月。在一個實施態樣中，該兒童係12歲或更大。在一個實施態樣中，該嬰兒係一早產嬰兒。在一個實施態樣中，該成年人係一老年人。在一個實施態樣中，該成年人係以下的一或多者：年齡大於60歲、年齡大於65歲、年齡大於70歲、年齡大於75歲、年齡大於80歲、年齡大於85歲、年齡大於90歲。在一些實施態樣中，該個體係一人類。在一些實施態樣中，該個體係免疫功能不全的。在一些實施態樣中，該個體最近經歷手術。在一些實施態樣中，該個體係手術後1天、或2天、或3天、或4天、或5天、或6天、或7天、或1.5週、或2週、或3週。在一些實施態樣中，該個體係或將係一移植接受者。在一些實施態樣中，該個體係或將係一肺臟移植接受者，或骨髓或幹細胞接受者。在一些實施態樣中，該個體具有一呼吸道病況。在一些實施態樣中，該呼吸道病況係選自於以下的一或多者：氣喘、慢性阻塞性肺病、睡眠呼吸中止症、肺氣腫、肺癌、囊腫纖維化、支氣管炎、慢性支氣管炎、肺炎、胸膜積水、百日咳、COVID-19、石棉肺病、支氣管擴張症、氣胸、矽肺病，以及結核病。

【0056】如在本文中所使用，術語「預防(prevention)」或者「預防(prophylaxis)」係指降低罹患或發展感染或其一症狀的可能性。預防不需要係完全的，且並不暗指一受試者最終不會罹患或發展該感染或其一症狀。

【0057】如在本文中所使用，術語「治療(treating)」或「治療(treatment)」係指至少部分地獲得一所欲之治療結果。在一個實施態樣中，治療包含預防或延遲一CoV及/或RSV感染之一或多個症狀的出現。在一個實施態樣中，治療包含阻止或降低一CoV及/或RSV感染之一或多個症狀的發展。

【0058】如在本文中所使用，用語「降低一感染的嚴重性」或類似用語包

括降低在一個體中以下的一或多者：一病毒的效價、該病毒感染的持續時間、在一個體中一病毒感染的一或多個症狀的嚴重性或持續時間。在一個實施態樣中，該病毒感染係一CoV及/或一RSV病毒感染。

【0059】 如在本文中所使用，用語「一CoV及/或RSV感染的持續時間」係指一個體具有一CoV及/或RSV感染或一由一CoV及/或RSV感染所導致之症狀的時間。

【0060】 如在本文中所使用，用語「大分子及其醫藥上可接受之鹽」係如上下文要求與「大分子」互換使用。

【0061】 如在本文中所使用，「SPL7013」係指阿斯君默鈉(INN, USAN)，CAS編號676271-69-5。SPL7013亦稱為2,6-雙-{(1-萘基-3,6-二磺酸)-氧基乙醯胺基}-2,6-雙-2,6-雙-2,6-雙-(2,6-二胺基-己醯胺基)-2,6-二胺基-己酸(二苯基甲基)-醯胺聚鈉鹽(2,6-Bis-{(1-napthalenyl-3,6-disulfonic acid)-oxyacetamido}-2,6-bis-2,6-bis-2,6-bis-(2,6-diamino-hexanoylamino)-2,6-diamino-hexanoic acid (diphenylmethyl)-amide, polysodium salt)；或者64鈉N2,N6-雙{N2,N6-雙[N2,N6-雙(N2,N6-雙{N2,N6-雙[(3,6-二磺酸根基萘-1-基氧基)乙醯基]-l-離胺醯基}-l-離胺醯基)-l-離胺醯基]-l-離胺醯基}-N1-(二苯基甲基)-l-離胺酸醯胺(Tetrahexacontasodium N2,N6-bis{N2,N6-bis[N2,N6-bis(N2,N6-bis{N2,N6-bis[(3,6-disulfonatonaphthalen-1-yloxy)acetyl]-l-lysyl}-l-lysyl)-l-lysyl]-l-lysyl}-N1-(diphenylmethyl)-l-lysinamide)。

【0062】 如在本文中所使用，「阿斯君默(astodrimer)」係指CAS編號1379746-42-5。亦稱為2,6-雙-{(1-萘基-3,6-二磺酸)-氧基乙醯胺基}-2,6-雙-2,6-雙-2,6-雙-(2,6-二胺基-己醯胺基)-2,6-二胺基-己酸(二苯基甲基)-醯胺；或者N2,N6-雙{N2,N6-雙[N2,N6-雙(N2,N6-雙{N2,N6-雙[(3,6-二磺酸根基萘-1-基氧基)乙醯基]-l-離胺醯基}-l-離胺醯基)-l-離胺醯基]-l-離胺醯基}-N1-(二苯基甲基)-l-離胺酸醯

胺。

大分子及其醫藥上可接受之鹽

【0063】 本揭露涉及大分子及/或其醫藥上可接受之鹽的用途。有鑑於該大分子可含有多個磺酸鹽基團，該醫藥上可接受之鹽可含有多個陽離子。

【0064】 該醫藥上可接受之鹽可以係任何合適之種類。合適之鹽的實例包括但不限於金屬鹽(例如，鋁鹽、鈣鹽、鋰鹽、鎂鹽、鉀鹽、鈉鹽及鋅鹽)、有機鹽(例如，有機胺，諸如N,NI-二苯甲基乙二胺、氯普魯卡因(chloroprocaine)、二乙醇胺、乙二胺、二環己胺、環己胺、葡甲胺(meglumine)、(N-甲基還原葡糖胺)及普魯卡因)、四級銨(例如，膽鹼)、銃鹽以及鏻鹽。在特定的實施態樣中，鹽係選自於鈉及鉀，尤其係鈉。在一個實施態樣中，該鹽係一鈉鹽(例如其可以係一聚鈉鹽)。

【0065】 本領域技術人員將理解許多有機化合物可以在溶劑中形成錯合物，其等在其中反應或者從其中沉澱或結晶。此等錯合物係稱為「溶劑合物(solvates)」。例如，與水的一錯合物係稱為「水合物(hydrate)」。當該化合物包含溶劑時會存在有諸如水合物的溶劑合物。將理解本發明之大分子及其鹽可以係以溶劑合物的形式存在。合適之大分子的溶劑合物係那些其中該相關溶劑係醫藥上可接受的。

【0066】 在本發明中所使用之大分子包含3至5世代的樹枝狀聚合物，其具有一或多個含磺酸或含磺酸鹽部分附接至該樹枝狀聚合物的一或多個表面基團。可用於本發明中的該等樹枝狀聚合物可以係任何合適之3至5世代的樹枝狀聚合物，其能夠在其表面上呈現一或多個含磺酸或含磺酸鹽部分。在一些實施態樣中，該樹枝狀聚合物係選自於具有3至5世代的聚離胺酸、聚麩胺酸、聚天冬胺酸、聚醯胺基胺(polyamidoamine, PAMAM)、聚(醚羥基胺)、聚醚、聚酯、或聚(丙烯醯亞胺)(poly(propyleneimide), PPI)樹枝狀聚合物。在一些實施態樣中，該樹

枝狀聚合物具有2至6世代。在一些實施態樣中，該樹枝狀聚合物具有3至4世代。在一些實施態樣中，該樹枝狀聚合物具有4世代。在一些實施態樣中，該樹枝狀聚合物係一胺基酸樹枝狀聚合物，其係選自於包含聚離胺酸、聚麩胺酸以及聚天冬胺酸之群組。

【0067】 該大分子亦包含一或多個含磺酸或含磺酸鹽部分附接至該樹枝狀聚合物之最外層世代的一或多個表面官能基團。例如，當該樹枝狀聚合物係一聚離胺酸、聚醯胺基胺、聚(醚羥基胺)、或聚(丙烯醯亞胺)樹枝狀聚合物時，該等表面官能基團係胺基基團，且當該樹枝狀聚合物係一聚麩胺酸或聚天冬胺酸樹枝狀聚合物時，該等表面官能基團係羧酸。

【0068】 樹枝狀聚合物係由從一中心核心部分輻射的多個分支單體所組成的分支聚合大分子。分支點的數目從該樹枝狀聚合物核心移動至其表面時增加，並且係由單體(或建構單元)的連續層或「世代(generations)」所定義。建構單元的每個世代被編號以表明從該核心的距離。例如，第1世代(G1)係附接至該核心之建構單元的層，第2世代(G2)係附接至第1世代之建構單元的層，第3世代(G3)係附接至第2世代之建構單元的層等等。

【0069】 建構單元的最外層世代提供該樹枝狀聚合物的表面並且呈現官能基團，該至少一個含磺酸或含磺酸鹽部分係共價地結合至該等官能基團。該含磺酸或含磺酸鹽基團可直接地結合至該表面官能基團，或者可透過一連接子(linker)附接至該表面官能基團。

【0070】 在本文中所考量之樹枝狀聚合物可以藉由本領域已知的方法所製備。例如，其等可以係以一收斂方式(convergent manner)(其中，有效地，該等分支係預先形成且然後附接至該核心)或者一發散方式(divergent manner)(其中該等層或世代係從該核心向外連續地建構)所製備。本領域技術人員將會理解此等兩種方法。

【0071】 例如，在離胺酸樹枝狀聚合物的案例中，一發散合成可能涉及離胺酸殘基之一層的該等胺基基團與經胺基保護之離胺酸的該等羧基基團的反應，使用醯胺化化學以「生成」該樹枝狀聚合物並且形成建構單元的下一世代。然後可移除該等保護基團，揭開離胺酸建構單元之新一世代的該等胺基基團。

【0072】 該等樹枝狀聚合物可包含任何合適之核心。如在本文中所使用，「核心(core)」係指單體或建構單元之世代係在其上建構的部分(透過一發散方法或者一收斂方法)，且可以係任何具有至少一個反應性或功能性位點的部分，其中單體或建構單元係從該位點連續地產生(或者一預先形成之「分支」係附接至該位點)。

【0073】 該核心可以係從一核心前驅物所形成，其中該核心前驅物具有適用於與建構單元反應的反應性基團，例如該核心可以係從一具有1、2、3或4個反應性基團的核心前驅物所形成。在本文中所考量之一些例示性合適之核心包括從具有1、2、3或4個反應性基團的核心前驅物所形成的那些，其中該等反應性基團係獨立地選自於胺基、羧基、硫醇、烷基、炔基、腈、鹵素、疊氮基、羥基胺、羰基、順丁烯二醯亞胺、丙烯酸酯或羥基基團，其中建構單元或單體的層或世代可以附接至該等反應性基團。

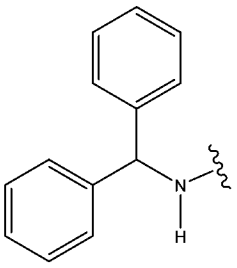
【0074】 在一些實施態樣中，該核心係經由醯胺鍵結共價地附接至兩個建構單元，每個醯胺鍵結係在存在於該核心中的一氮原子與存在於一建構單元中的一醯基基團的碳原子之間形成。因此，該核心可以係例如從一包含兩個胺基基團的核心前驅物所形成。

【0075】 一核心部分可以係與一建構單元相同或不同。

【0076】 例示性核心包括聚胺基烴類、含二硫化物的聚胺、聚(環氧丙基醚)、胺基乙醇、氨、芳基甲基鹵化物類、哌嗪、胺基乙基哌嗪、聚(乙烯亞胺)、伸烷基/伸芳基二硫醇、4,4-二硫基丁酸、巰基烷基胺、硫醚烷基胺、異氰脲酸酯、

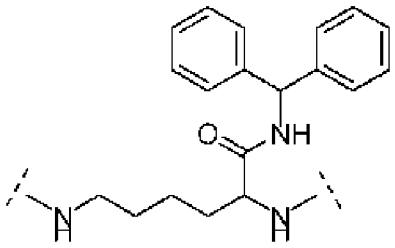
雜環化合物、大環化合物、聚甲基丙烯酸縮水甘油酯、膦、卟吩、環氧乙烷、環硫乙烷、環氧丁烷、氮丙啶、氮雜環丁烷、多疊氮基官能團、矽氧烷、噁唑啉、胺基甲酸酯或者己內酯。

【0077】 在本文中所考量之核心部分的一些非限制性實例包括氨以及二胺基C_2-C_{12}烷類，例如乙二胺、1,4-二胺基丁烷、及1,6-二胺基己烷。然而，將理解該核心並不一定係一在每端具有一單一個反應性基團的線性部分。本發明亦考量非線性、環狀或分支的核心部分。例如，諸如二苯甲胺(benzhydrylamine, BHA)的芳基甲基胺係合適之核心。在一些實施態樣中，該核心係或者包含一二苯甲胺(BHA)基團：

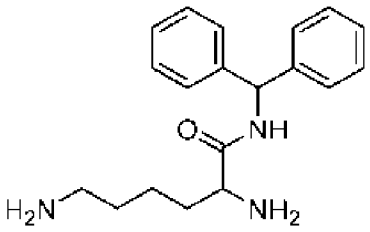


。

【0078】 在一些較佳的實施態樣中，該核心係一二苯甲基-離胺酸核心(benzyhydrylamine-lysine, BHALys)。一BHALys核心具有以下結構：



並且，在該等樹枝狀聚合物中，係透過兩個氮原子共價地附接至建構單元。一BHALys核心可以係例如從一核心前驅物所形成：



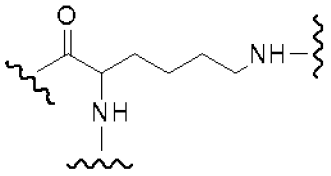
具有兩個反應性胺基氮原子。

【0079】在一些較佳的實施態樣中，該核心係包含一L-離胺酸殘基的BHALys核心。

【0080】在一些較佳的實施態樣中，該核心係含有一L-離胺酸殘基的BHALys核心。

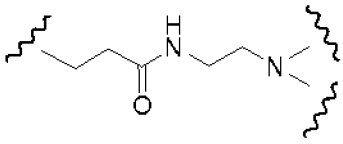
【0081】該等樹枝狀聚合物亦包含一或多個建構單元。在一些實施態樣中，該樹枝狀聚合物的建構單元係選自於：

離胺酸建構單位：



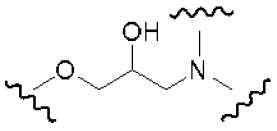
；

醯胺基胺建構單元：



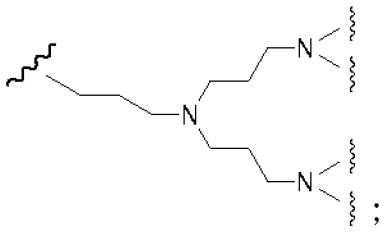
；

醚羥基胺建構單元：



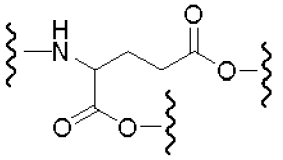
；

丙烯亞胺建構單元：



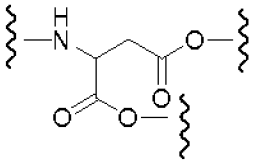
；

麩胺酸建構單元：



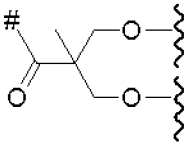
；

天冬胺酸建構單元：



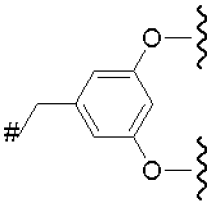
；

聚酯建構單元：



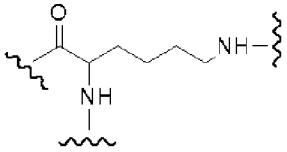
；以及

聚醚建構單元：



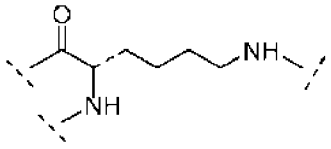
。

【0082】 在一些較佳的實施態樣中，該建構單元係離胺酸殘基，例如：



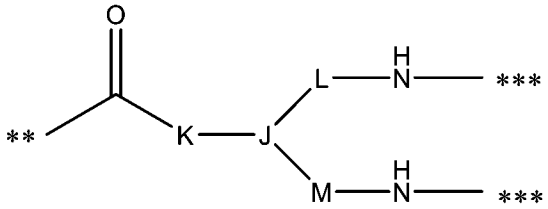
。

【0083】 在一些較佳的實施態樣中，該建構單元係L-離胺酸殘基，例如：



。

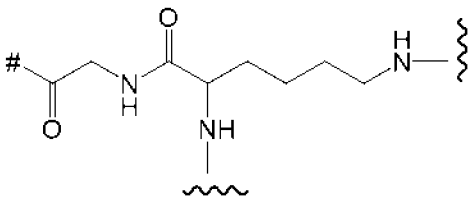
【0084】 在一些實施態樣中，該樹枝狀聚合物之該建構單元或該等建構單元係離胺酸或離胺酸類似物，其中該離胺酸類似物係選自於一具有下式的化合物：



其中K係不存在或者係選自於-C_{1-6}伸烷基-、-C_{1-6}伸烷基NHC(O)-、-C_{1-6}伸烷基C(O)-、-C_{1-3}伸烷基-O-C_{1-3}伸烷基-、-C_{1-3}伸烷基-O-C_{1-3}伸烷基NHC(O)-、及-C_{1-3}伸烷基-O-C_{1-3}伸烷基C(O)-；J係選自於CH或N；L以及M係獨立地不存在或者係選自於-C_{1-6}伸烷基-或者-C_{1-3}伸烷基OC_{1-3}伸烷基；前提係當L及/或M不存在時，J係CH；**表明在該離胺酸或離胺酸類似物與該樹枝狀聚合物之核心或建構單元之先前世代之間的鍵結；以及***表明在該離胺酸或離胺酸類似物與離胺酸或離胺酸類似物之後續世代之間的鍵結，或者形成該樹枝狀聚合物的表面胺基基團。

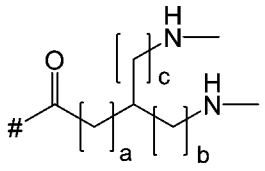
【0085】 例示性離胺酸類似物建構單元包括以下：

具有以下結構的甘胺醯基-離胺酸1：



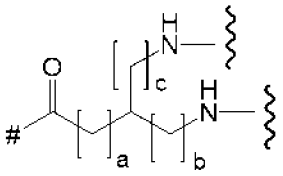
；

具有以下結構的類似物2，其中a係一整數1或2；且b及c係獨立地為整數1、2、3或4：



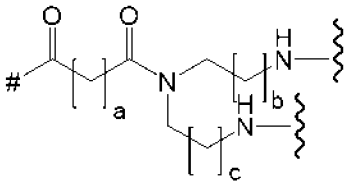
；

具有以下結構的類似物3，其中a係一整數0、1或2；且b及c係獨立地為整數2、3、4、5或6：



；以及

具有以下結構的類似物4，其中a係一整數0、1、2、3、4或5；且b及c係獨立地為整數1、2、3、4或5：

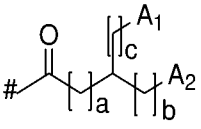


；

其中每個#代表該羧基基團的羰基殘基，其與該核心的一氮原子或建構單元之一先前世代的一氮原子形成一醯胺鍵結；且其中該等建構單元的任何伸甲基基團可被一伸甲氧基(CH_2-O)或伸乙氧基(CH_2-CH_2-O)基團替代，前提係此不會導致在該建構單元內形成一碳酸酯(-OC(O)-O-)或胺甲酸酯(-OC(O)-N-)部分。

【0086】 其他合適之建構單元/建構單元前驅物包括：

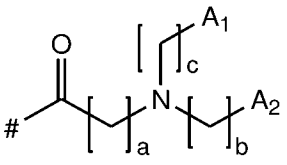
具有以下結構的類似物5，其中a係0至2的一整數；b及c係相同或不同，且係1至4的整數；A_1及A_2係相同或不同，且係選自於NH_2、CO_2H、OH、SH、X、烯丙基-X、環氧化物、氮丙啶、N_3或炔烴，其中X係F、Cl、Br或I，



；

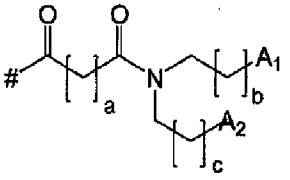
具有以下結構的類似物6，其中a係0至2的一整數；b及c係相同或不同，且係

2至6的整數；A_1及A_2係相同或不同，且係選自於NH_2、CO_2H、OH、SH、X、烯丙基-X、環氧化物、氮丙啶、N_3或炔烴，其中X係F、Cl、Br或I，



；以及

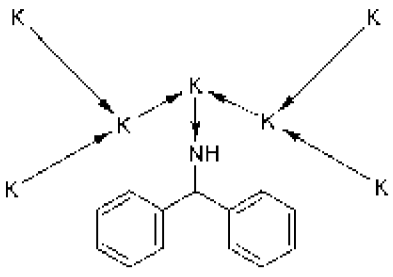
具有以下結構的類似物7，其中a係0至5的一整數；b及c係相同或不同，且係1至5的整數；A_1及A_2係相同或不同，且係選自於NH_2、CO_2H、OH、SH、X、烯丙基-X、環氧化物、氮丙啶、N_3或炔烴，其中X係F、Cl、Br或I，



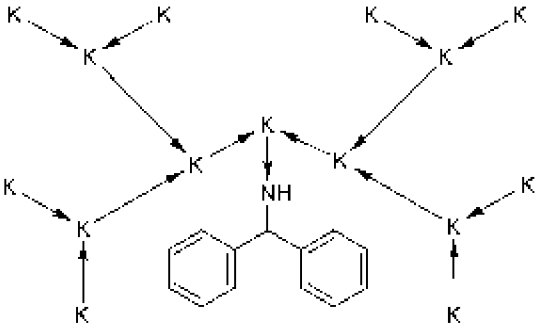
；

其中每個#代表該羧基基團的羰基殘基，其與該核心的一氮原子或建構單元之一先前世代的一氮原子形成一醯胺鍵結；且其中該等建構單元的任何伸甲基基團可被一伸甲氧基(CH_2-O)或伸乙氧基(CH_2-CH_2-O)基團替代，前提係此不會導致在該建構單元內形成一碳酸酯(-OC(O)-O-)或胺甲酸酯(-OC(O)-N-)部分。

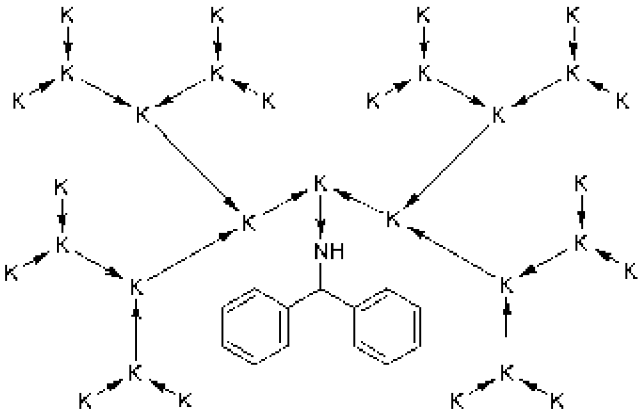
【0087】 在一些實施態樣中，該大分子係一具有離胺酸建構單元的聚離胺酸樹枝狀聚合物，尤其係一具有一二苯甲胺基團的聚離胺酸樹枝狀聚合物，例如一如下所示的樹枝狀聚合物：



；

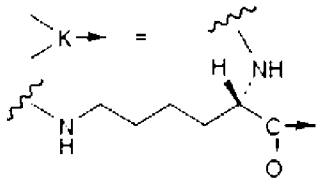


；或者



；

其中



。

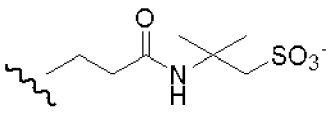
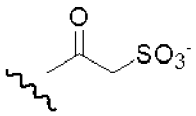
【0088】 在一些態樣中，該樹枝狀聚合物含有3至5世代的建構單元，例如在一些實施態樣中，其包含一核心以及3至5世代的建構單元。在一些實施態樣中，該樹枝狀聚合物包含一BHALys核心以及3至5世代的離胺酸建構單元。在一些實施態樣中，該樹枝狀聚合物在建構單元的表面層上提供16、32或64個氮原子以用於附接至含磺酸或含磺酸鹽部分(直接地或者經由一連接子)。在一些實施態樣中，該樹枝狀聚合物在建構單元的表面層上提供32個氮原子以用於附接至含磺酸或含磺酸鹽部分(直接地或者經由一連接子)。

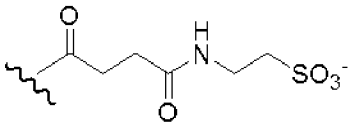
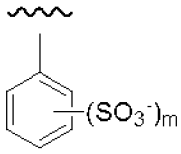
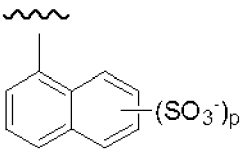
【0089】 該含磺酸或含磺酸鹽部分係一能夠在該樹枝狀聚合物的表面上呈現該磺酸或磺酸鹽基團的部分。在一些實施態樣中，該含磺酸或含磺酸鹽部分具

有一個磺酸或磺酸鹽基團。在其他實施態樣中，該含磺酸或含磺酸鹽部分具有一個以上的磺酸或磺酸鹽基團，例如2個或3個磺酸或磺酸鹽基團，尤其係2個磺酸或磺酸鹽基團。在一些實施態樣中，該含磺酸或含磺酸鹽部分包含一芳基基團，諸如一苯基基團或萘基基團，尤其係一萘基基團。在一些實施態樣中，該含磺酸或含磺酸鹽部分包含一被兩個磺酸或磺酸鹽部分取代之萘基基團(亦稱為一萘基二磺酸鹽部分)，例如一3,6-二磺酸根基萘基部分。在一些實施態樣中，使用一透過該萘的1-位置連接至該樹枝狀聚合物的3,6-二磺酸根基萘基部分。

【0090】 當該含磺酸鹽部分存在時，該部分可以係以離子形式(-SO3-)或一鹽的形式存在，例如，該鈉鹽(-SO_3Na)。

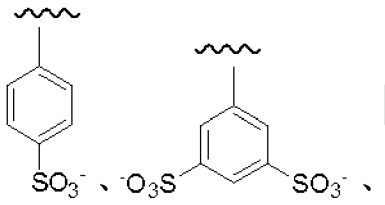
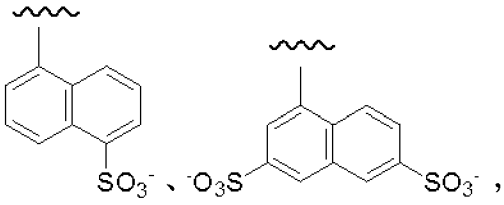
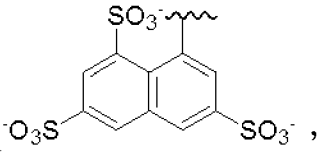
【0091】 合適之含磺酸或含磺酸鹽部分的實例包括但不限於以下：

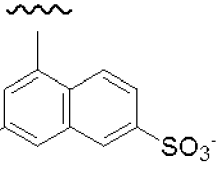
-NH-$(CH_2)_nSO_3^-$ 、 -$(CH_2)_nSO_3^-$ 、  、  、

 、  以及  ，

其中n係0或1至20的一整數，m係1或2的一整數，且p係1至3的一整數。在一些實施態樣中，p＝2。

【0092】 在一些實施態樣中，該含磺酸或含磺酸鹽部分係選自於以下：

 、  ，以及  ，

 。

【0093】 在一些實施態樣中，一個以上的含磺酸或含磺酸鹽部分係存在於該樹枝狀聚合物的表面上。在一些實施態樣中，至少5個、至少15個或至少30個含磺酸或含磺酸鹽部分係存在於該樹枝狀聚合物的表面上。在一些實施態樣中，32個含磺酸或含磺酸鹽部分係存在於該樹枝狀聚合物的表面上。

【0094】 在一些實施態樣中，該含磺酸或含磺酸鹽部分係直接地結合至該樹枝狀聚合物的表面胺基基團。在其他實施態樣中，該含磺酸或含磺酸鹽部分係透過一連接子基團附接至該樹枝狀聚合物的表面胺基基團。

【0095】 合適之連接子基團包括直鏈及分支伸烷基或伸烯基基團，其中一或多個非相鄰碳原子係任選地被一氧或硫原子替代以提供一醚、硫醚、聚醚或聚硫醚；或者一基團-X_1-$(CH_2)_q$-X_2或-X_1-$(CR_1R_2)_q$-X_2-，其中X_1及X_2係獨立地選自於-NH-、-C(O)-、-O-、-S-及-C(S)，R_1及R_2係獨立地選自於氫或-C_{1-6}烷基，且q係1至10的一整數，以及，其中該連接子包含一個以上的CH_2基團，任選地一或多個非相鄰(CH_2)基團可被-O-或-S-替代以形成一醚、硫醚、聚醚或聚硫醚。

【0096】 在一些實施態樣中，該連接子係一基團-X_1-$(CH_2)_q$-C(O)-，其中X_1係該附接至該含磺酸或含磺酸鹽部分的原子，並且係選自於由O、NH及S所構成之群組；q係1至3的一整數；且該-C(O)-基團的碳係附接至該樹枝狀聚合物的表面胺基基團。

【0097】 在一些實施態樣中，該連接子係一基團-X_1-$(CR_1R_2)_q$C(O)-，其中X_1係該附接至該含磺酸或含磺酸鹽部分的原子，並且係選自於由O、NH及S所構成之群組；R_1及R_2係獨立地選自於氫或-C_{1-6}烷基，q係1至3的一整數；且該-C(O)-基團的碳係附接至該樹枝狀聚合物的表面胺基基團。

【0098】 在一些實施態樣中，該連接子係

#-O-(CR_1R_2)-C(O)-*，

其中R_1係-C_{1-6}烷基(例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基)，R_2係氫，且其

中#代表附接至該含磺酸部分，且*代表附接至該樹枝狀聚合物的表面胺基基團。

【0099】 在一些實施態樣中，該連接子係

$$\#\text{-O-}(CH_2)_q\text{-C(O)-}*$$

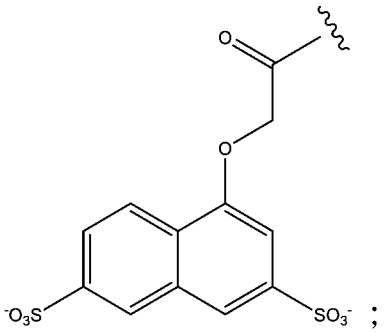
其中q係從1至6的一整數，且其中#代表附接至該含磺酸部分，且*代表附接至該樹枝狀聚合物的表面胺基基團。

【0100】 在一特定的實施態樣中，該連接子係

$$\#\text{-O-}CH_2\text{-C(O)-}*$$

其中#代表附接至該含磺酸部分，且*代表附接至該樹枝狀聚合物的表面胺基基團。

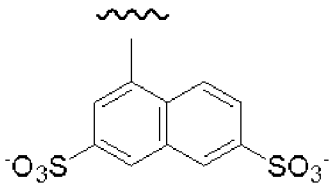
【0101】 在一些實施態樣中，該含磺酸或含磺酸鹽部分係透過一連接子基團附接至該樹枝狀聚合物的表面胺基基團，且該連接子-磺酸/磺酸鹽部分係：



；

或者一其醫藥上可接受之鹽。

【0102】 在一些實施態樣中，該含磺酸或含磺酸鹽部分係

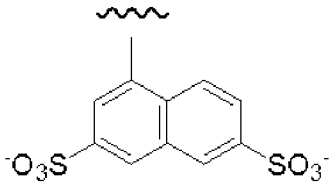


，且該連接子係

$$\#\text{-O-}(CR_1R_2)\text{-C(O)-}*，$$

其中R_1係-$C_{1\text{-}6}$烷基(例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基)，R_2係氫，且其中#代表附接至該含磺酸部分，且*代表附接至該樹枝狀聚合物的表面胺基基團。

【0103】在一些實施態樣中，該含磺酸或含磺酸鹽部分係

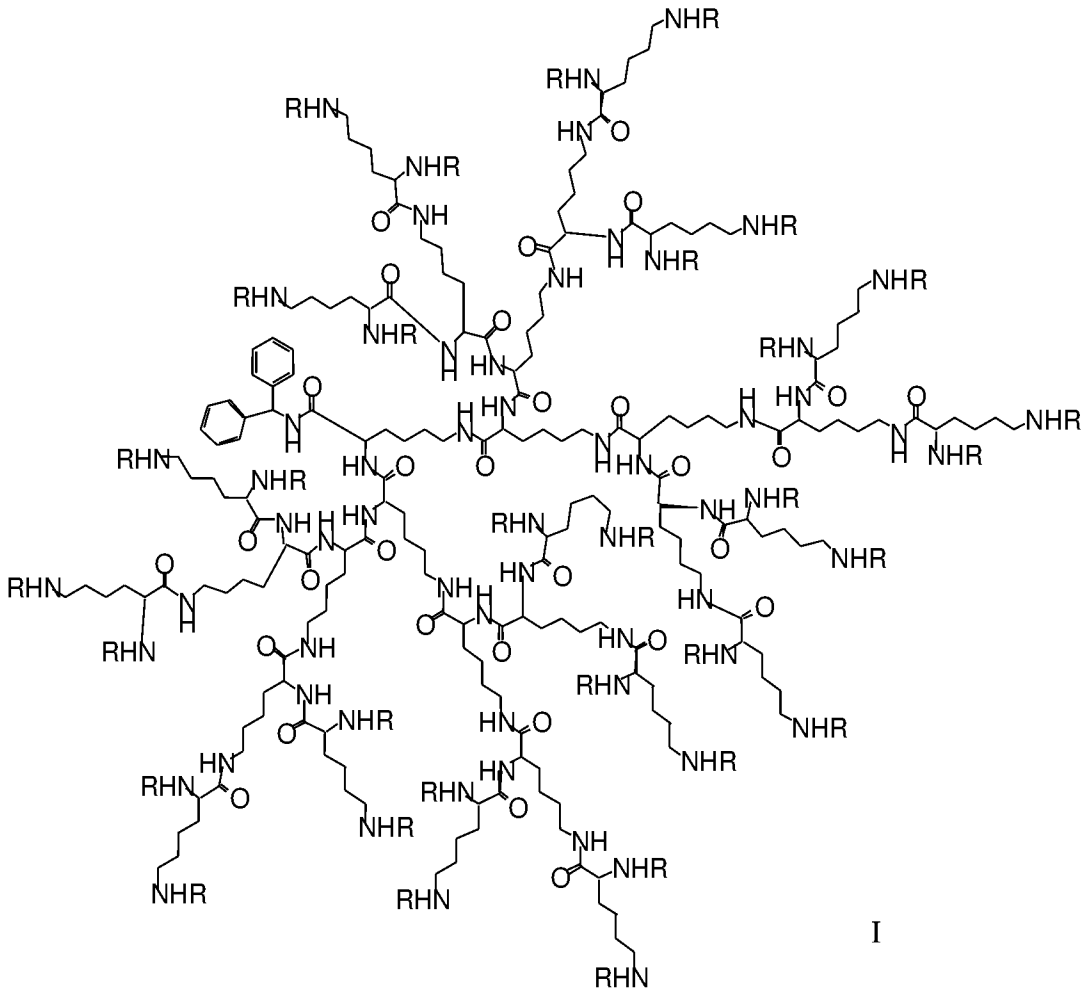


，且該連接子係

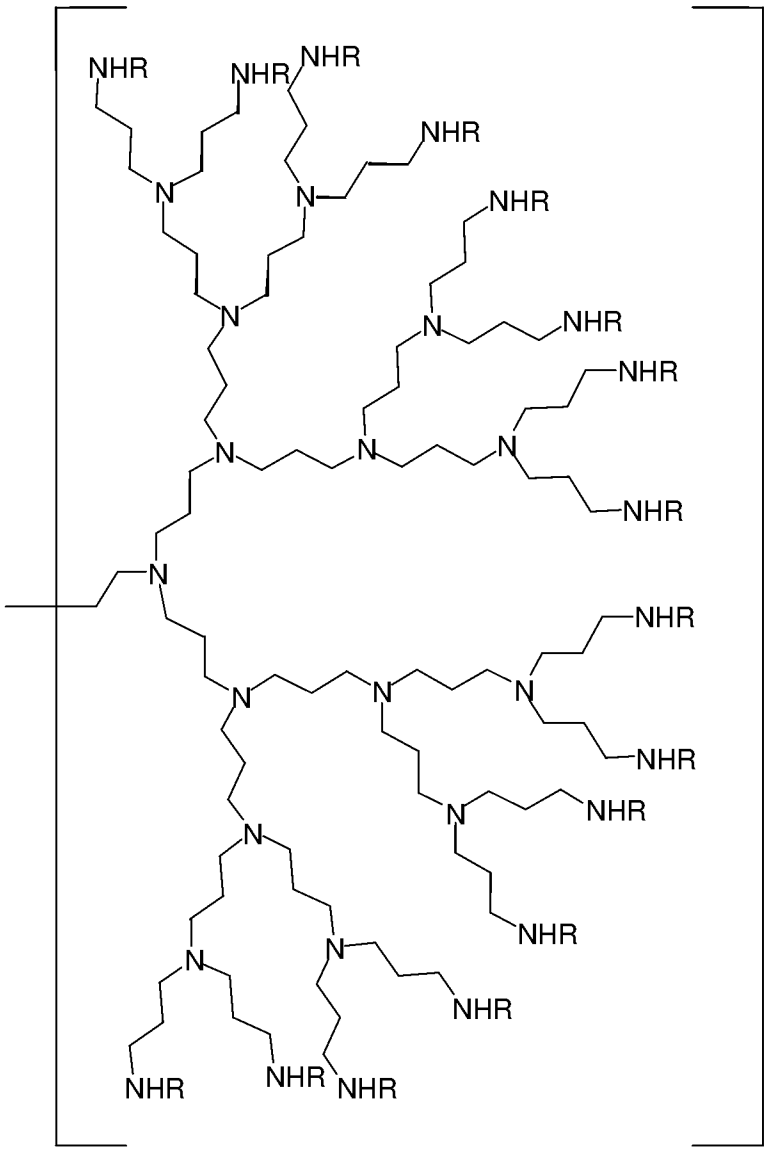
$$\#\text{-O-(CH2)}_q\text{-C(O)-*}$$

其中q係從1至6的一整數，且其中#代表附接至該含磺酸部分，且*代表附接至該樹枝狀聚合物的表面胺基基團。

【0104】可用於本發明之例示性樹枝狀聚合物包括式I、II及III的那些：

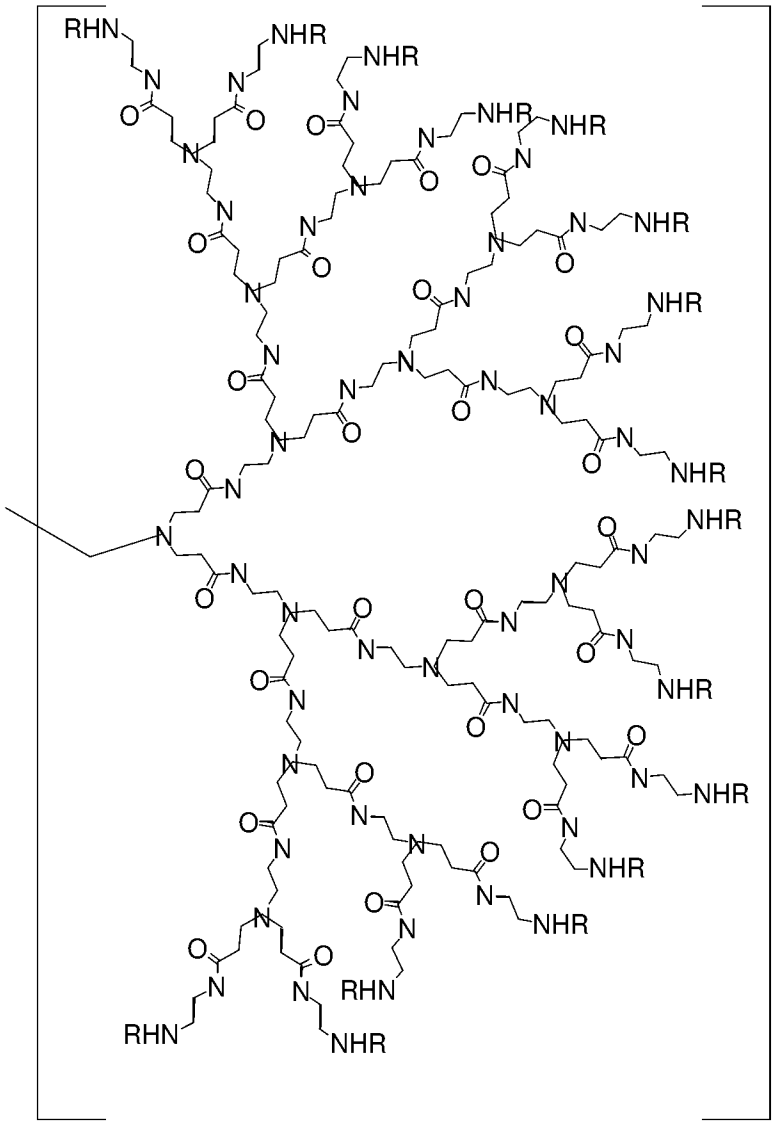


I ；



II

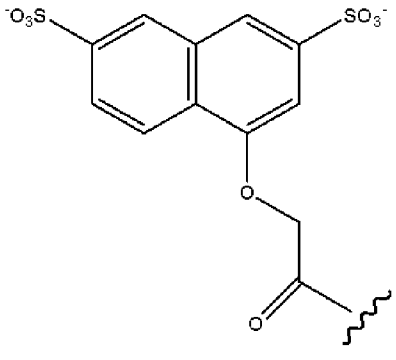
;



III

;

其中每個R基團係由式IV之基團或者氫所表示：



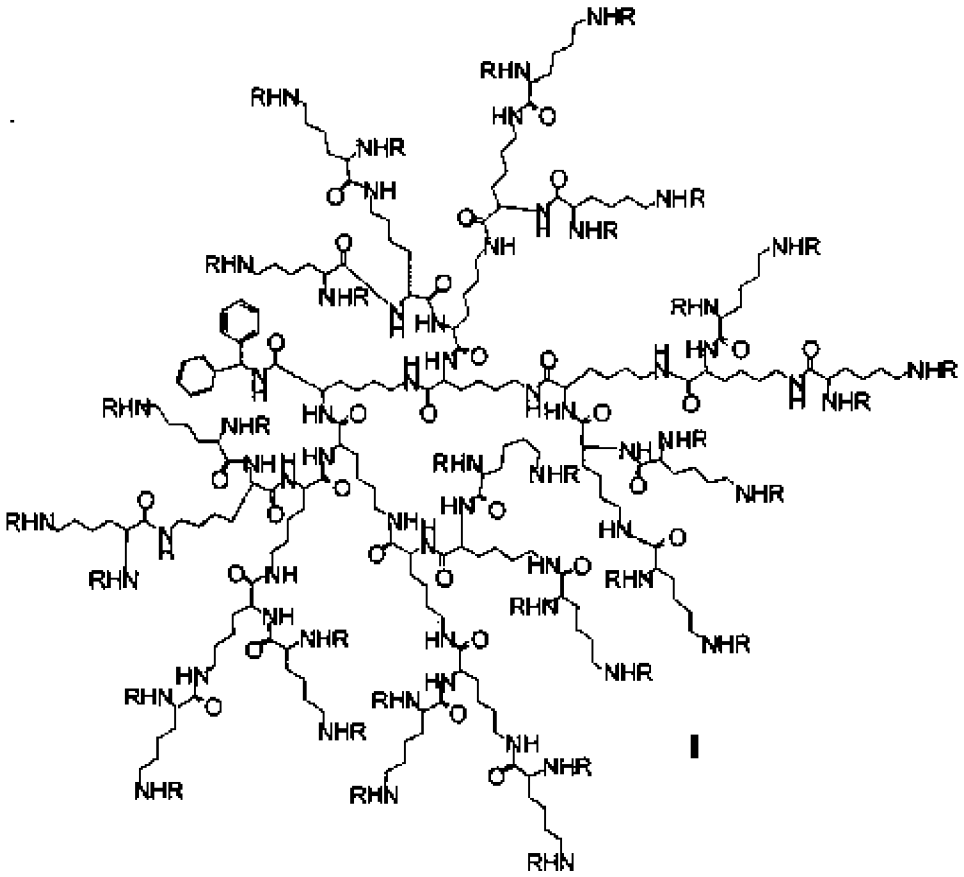
IV；

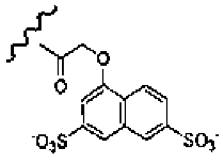
前提係至少一個R基團係式IV之基團；或者一其醫藥上可接受之鹽。

【0105】 在特定的實施態樣中，一個以上的R基團係式IV之基團，例如在一

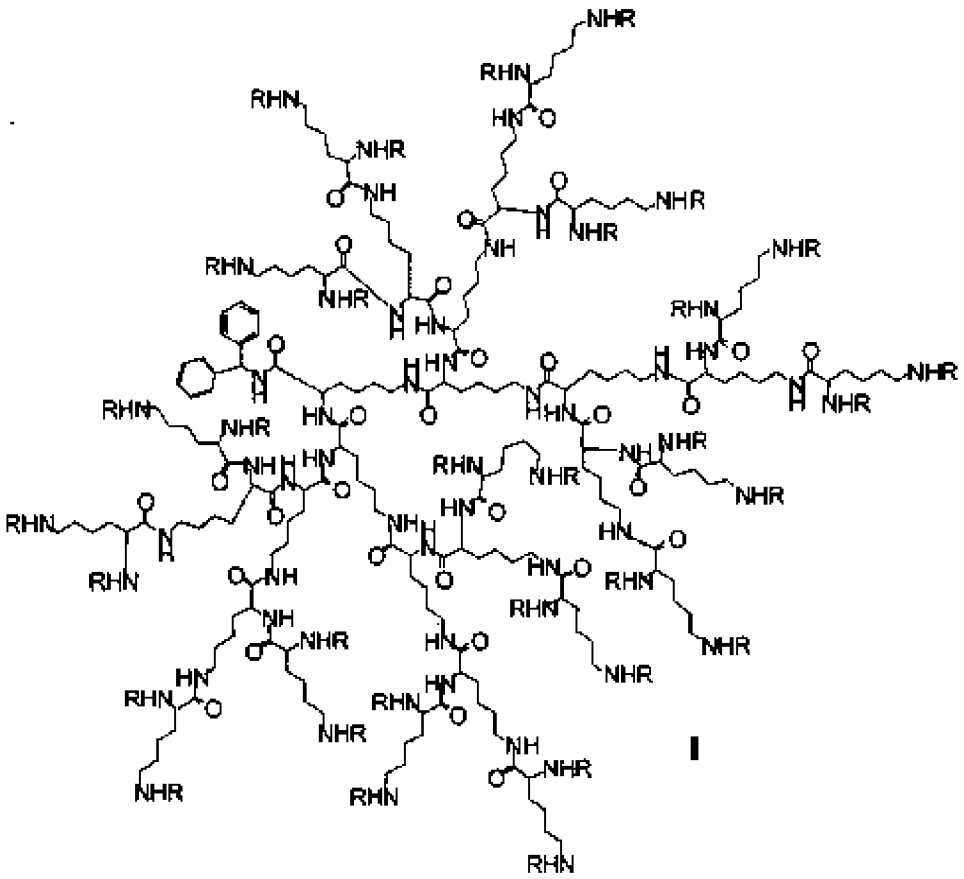
些實施態樣中，至少10個該等R基團係式IV之基團，至少15個該等R基團係式IV之基團，至少20個該等R基團係式IV之基團，至少25個該等R基團係式IV之基團，或者至少30個該等R基團係式IV之基團。在一些實施態樣中，所有該等R基團係式IV之基團。

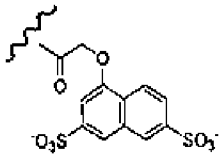
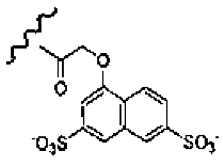
【0106】 在一些實施態樣中，該樹枝狀聚合物係



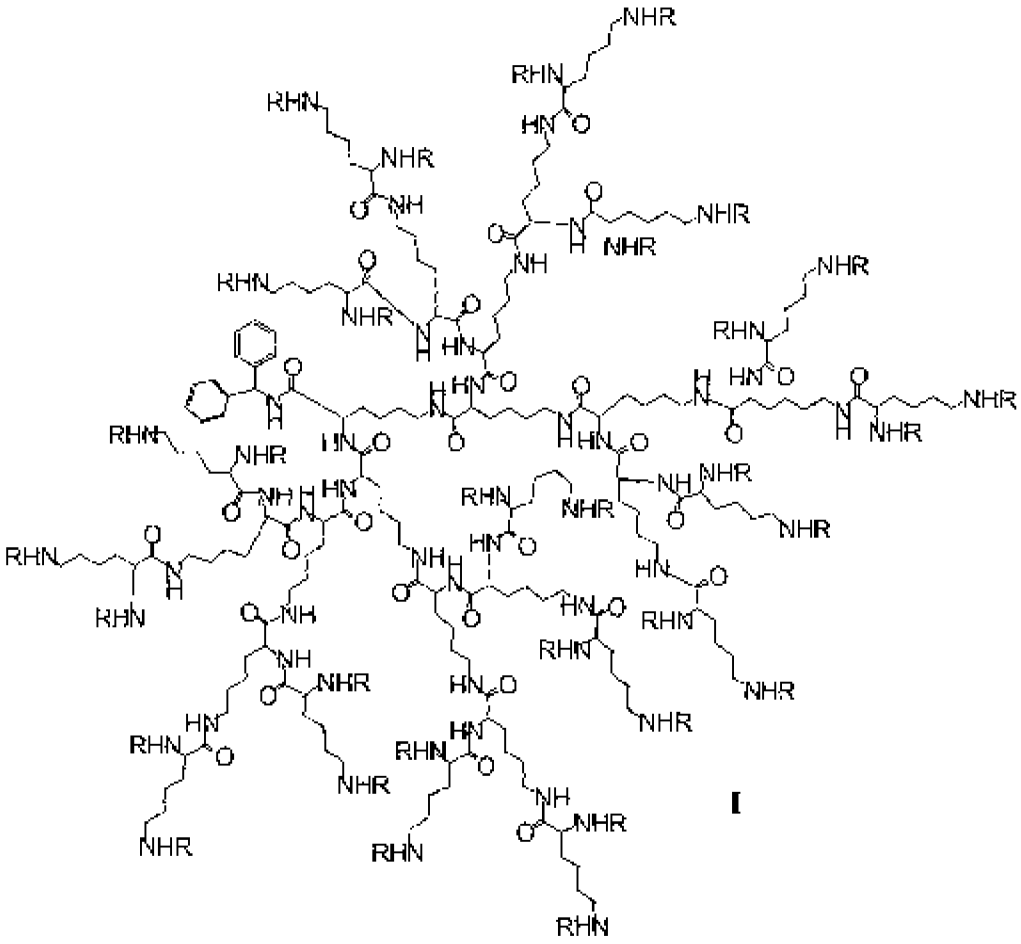
其中至少25%的R係  ，且其中該醫藥上可接受之鹽係一鈉鹽。

【0107】 在一些實施態樣中，該樹枝狀聚合物係



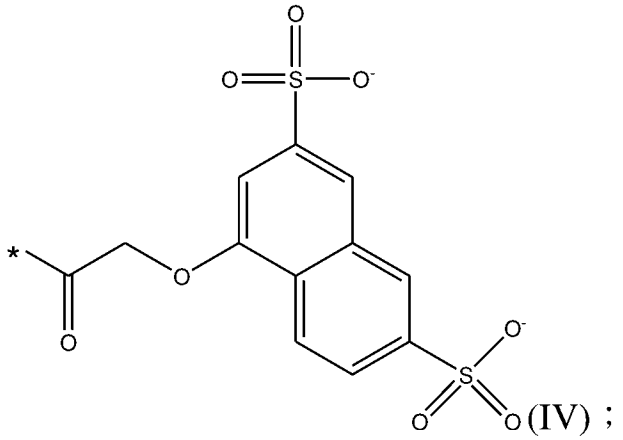
其中R係氫或者  ，且其中至少25%、至少50%、至少75%，或者至少90%的R係  ，且其中該醫藥上可接受之鹽係一鈉鹽。

【0108】在一些實施態樣中，該大分子係式I之樹枝狀聚合物：



I

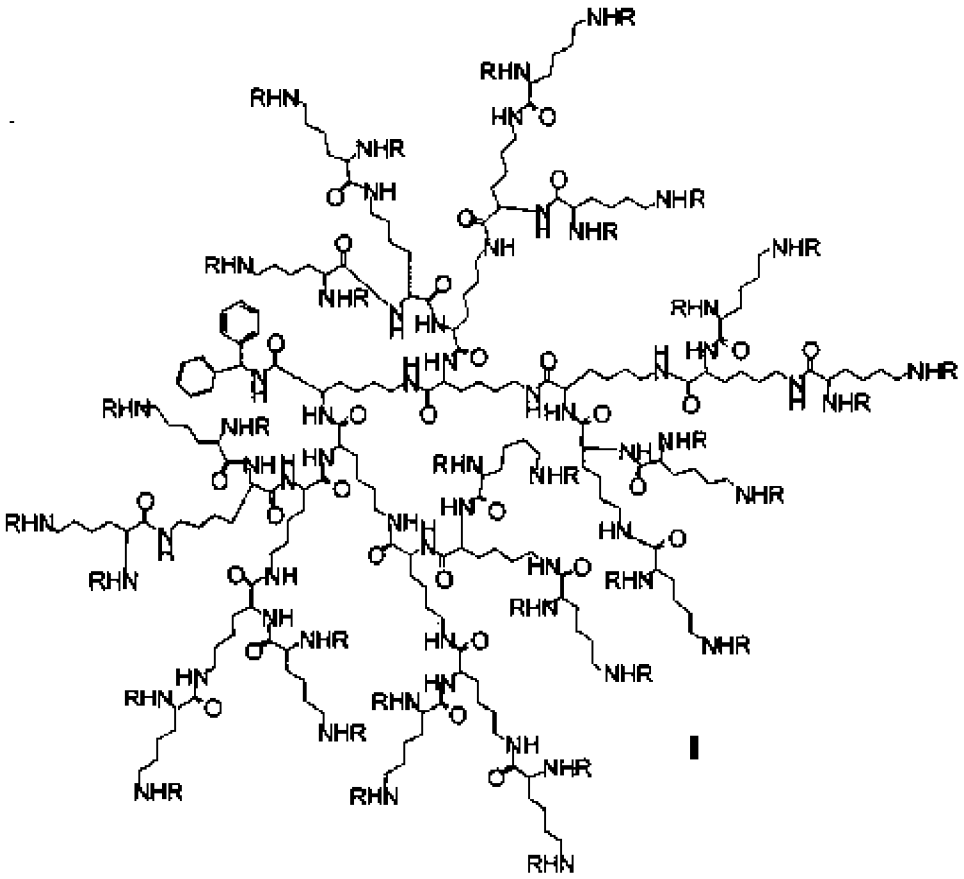
其中R代表式IV之基團：



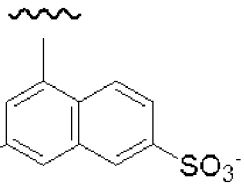
(IV)；

其中*代表附接點至該樹枝狀聚合物的表面胺基基團，且其中該醫藥上可接受之鹽係鈉。

【0109】在一些實施態樣中，該樹枝狀聚合物係



其中R係氫或者一基團R’，R’係一經連接之含磺酸或含磺酸鹽部分，其中該含磺

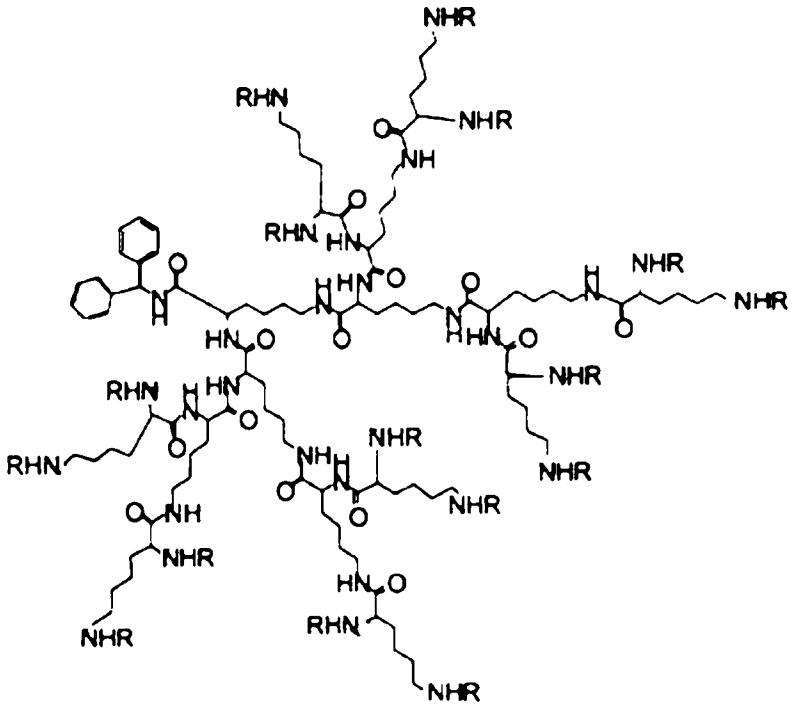


酸或含磺酸鹽部分係，且該連接子係

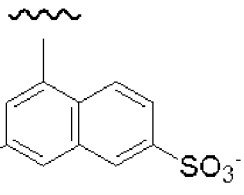
$$\#\text{-O-}(CR_1R_2)\text{-C(O)-*},$$

其中R_1係-$C_{1\text{-}6}$烷基(例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基)，R_2係氫，且其中#代表附接至該含磺酸或含磺酸鹽部分，且*代表附接至該樹枝狀聚合物的表面胺基基團，且其中至少25%、至少50%、至少75%、或至少90%，或所有的R係R’，且其中該醫藥上可接受之鹽係一鈉鹽。

【0110】在一些實施態樣中，該樹枝狀聚合物係



其中R係氫或者一基團R’，R’係一經連接之含磺酸或含磺酸鹽部分，其中該含磺

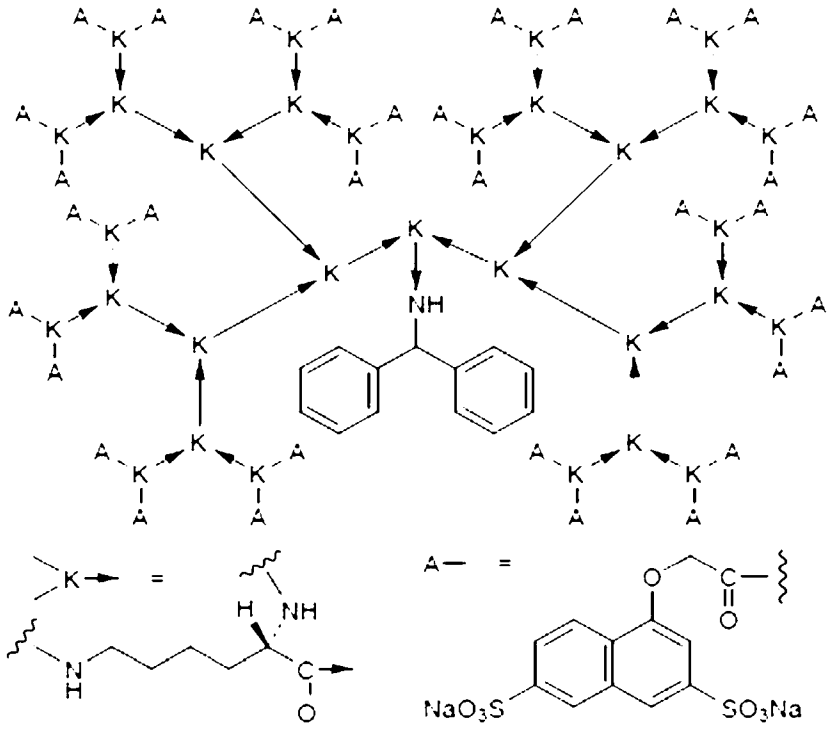


酸或含磺酸鹽部分係，且該連接子係

$$\#\text{-O-}(CH_2)_q\text{-C(O)-*}$$

【0111】其中q係從1至6的一整數，且其中#代表附接至該含磺酸或含磺酸鹽部分，且*代表附接至該樹枝狀聚合物的表面胺基基團，且其中至少25%、至少50%、至少75%、或至少90%，或所有的R係R’，且其中該醫藥上可接受之鹽係一鈉鹽。

【0112】式I之一特定的樹枝狀聚合物具有所有R基團係如式IV之基團(SPL7013)。SPL7013，亦稱為阿斯君默鈉，具有以下結構：



。

【0113】在一些實施態樣中，該大分子係阿斯君默。在一些實施態樣中，該大分子係阿斯君默的一醫藥上可接受之鹽。在一些實施態樣中，其醫藥上可接受之鹽係SPL7013(阿斯君默鈉)。

【0114】式II之一特定的樹枝狀聚合物具有所有R基團係如式IV之基團(SPL7320)。式III之一特定的樹枝狀聚合物具有所有R基團係如式IV之基團(SPL7304)。

【0115】式I、II及III的樹枝狀聚合物的合成係描述於WO02/079299中。

【0116】在一些實施態樣中，該大分子並不是SPL-7674、SPL-7615、SPL-

7673、BAI-7021、BRI-2999，以及BRI-2992。此等分子的結構係如圖1所示。

冠狀病毒

【0117】如在本文中所使用，俗稱「冠狀病毒(Coronavirus)」或「CoV」的「冠狀病毒科(*Coronaviridae*)」係具有套膜的、正向、單股RNA病毒。冠狀病毒科有兩個亞科，勒託病毒亞科(*Letovirinae*)及正冠狀病毒亞科(*Orthocoronavirinae*)。冠狀病毒的系統發生史係概述在Coronaviridae Study Group (2020)中。

【0118】在一個實施態樣中，該CoV係選自於甲型冠狀病毒屬(*Alphacoronavirus*, alphaCoV)、乙型冠狀病毒屬(*Betacoronavirus*, betaCoV)、丙型冠狀病毒屬(*Gammacoronavirus*, gammaCoV)，以及丁型冠狀病毒屬(*Deltacoronavirus*, deltaCoV)。

【0119】在一個實施態樣中，該alphaCoV係選自於冠狀病毒229E (HCoV-229E)、人類冠狀病毒NL63 (HCoV-NL63)、傳染性胃腸炎病毒(transmissible gastroenteritis virus, TGEV)、豬流行性腹瀉病毒(porcine epidemic diarrhea virus, PEDV)，以及貓傳染性腹膜炎病毒(feline infectious peritonitis virus, FIPV)。

【0120】在一個實施態樣中，該betaCoV係選自於人類冠狀病毒HKU1 (HCoV-HKU1)、人類冠狀病毒OC43 (HCoV-OC43)、嚴重急性呼吸症候群相關冠狀病毒(SARS-CoV)、嚴重急性呼吸症候群相關冠狀病毒-2 (SARS-Cov-2)、中東呼吸症候群相關冠狀病毒(MERS-CoV)、鼠肝炎病毒(murine hepatitis virus, MHV)，及/或牛冠狀病毒(BCoV)。

【0121】在一個實施態樣中，該CoV係能夠感染一人類。

【0122】在一個實施態樣中，該能夠感染一人類的CoV係選自於：SARS-CoV-2、HCoV-OC43、HCoV-HKU1、HCoV-229E、HCoV-NL63、SARS-CoV，以及MERS-CoV或者一其變異體之亞型。

【0123】在一個實施態樣中，該CoV在人類中的死亡率係約0.001至約10%。在一個實施態樣中，該CoV在人類中的死亡率係約0.01至約9%。在一個實施態樣中，該CoV在人類中的死亡率係約0.01至約9%。在一個實施態樣中，該CoV在人類中的死亡率係約0.01至約7%。在一個實施態樣中，該CoV在人類中的死亡率係約0.01至約6%。

【0124】在一個實施態樣中，當社交限制係最少時，該CoV在人類中具有約1.3至約5的一中值每日時變基本傳染數(median daily time-varying basic reproduction number)(Rt)。在一個實施態樣中，當社交限制係最少時，該CoV在人類中具有約1.4至約4的Rt。在一個實施態樣中，當社交限制係最少時，該CoV在人類中具有約1.4至約3的Rt。在一個實施態樣中，當社交限制係最少時，該CoV在人類中具有約1.4至約2.6的Rt。在一個實施態樣中，該Rt係如在Kucharski et al 2020中所述而計算。

【0125】在一個實施態樣中，該CoV係SARS-CoV-2或者一其亞型或變異體。在一個實施態樣中，該SARS-CoV-2係如在Tang et al., 2020中所述之SARS-CoV-2亞型L。在一個實施態樣中，該SARS-CoV-2係如在Tang et al., 2020中所述之SARS-CoV-2亞型S。在一個實施態樣中，SARS-CoV-2係SARS-CoV-2 hCoV-19/Australia/VIC01/2020或者一其變異體。在一個實施態樣中，SARS-COV-2包含如在NCBI參考序列中所述之序列：NC_045512.2或者一其變異體。在一個實施態樣中，SARS-CoV-2包含如在GenBank中所述之序列：MN908947.3或者一其變異體。在一個實施態樣中，該SARS-CoV-2係B.1.1.7 (亦稱為20I/501Y.V1或VOC 202012/01) 或者一其變異體。在一個實施態樣中，該SARS-CoV-2係B.1.351(亦稱為20H/501Y.V2) 或者一其變異體。在一個實施態樣中，該SARS-CoV-2係P1(亦稱為20J/501Y.V3) 或者一其變異體。在一個實施態樣中，該SARS-CoV-2係B.1.526或者一其變異體。在一個實施態樣中，該SARS-CoV-2係B.1.427或者一其

變異體。在一個實施態樣中，該SARS-CoV-2係B.1.429或者一其變異體。該B.1.1.7、B.1.351、P.1、B.1.427，以及B.1.429變異體係被CDC歸類為關注變異體。

【0126】 SARS-CoV-2變異體的實例係描述於例如Shen et al., 2020及Tang et al., 2020中。Foster et al (2020)基於基因體分析已發現3個變異體，A、B及C。在一些實施態樣中，該SARS-CoV-2係SARS-CoV-2變異體A。在一些實施態樣中，該SARS-CoV-2係SARS-CoV-2變異體B。在一些實施態樣中，該SARS-CoV-2係SARS -CoV-2變異體C。

【0127】 在一個實施態樣中，該變異體係至少90%相同於該親本序列。在一個實施態樣中，該變異體係至少92%相同於該親本序列。在一個實施態樣中，該變異體係至少93%相同於該親本序列。在一個實施態樣中，該變異體係至少94%相同於該親本序列。在一個實施態樣中，該變異體係至少95%相同於該親本序列。在一個實施態樣中，該變異體係至少96%相同於該親本序列。在一個實施態樣中，該變異體係至少97%相同於該親本序列。在一個實施態樣中，該變異體係至少98%相同於該親本序列。在一個實施態樣中，該變異體係至少99%相同於該親本序列。在一些實施態樣中，該親本毒株係SARS-CoV-2 hCoV-19/Australia/VIC01/2020。在一些實施態樣中，該親本毒株係BetaCoV/Wuhan/WIV04/2019。在一些實施態樣中，該親本毒株係SARS-CoV-2 Slovakia/SK-BMC5/2020。在一些實施態樣中，該親本毒株係SARS-CoV-2 2019-nCoV/USA-WA1/2020。在一個實施態樣中，該親本毒株係B.1.1.7。在一個實施態樣中，該親本毒株係B.1.351。在一個實施態樣中，該親本毒株係P1。

【0128】 在包括駱駝、牛、貓，以及蝙蝠的不同動物物種中，CoV感染可以導致呼吸道、腸道、肝臟，以及神經性疾病。

【0129】 CoV可以透過病毒飛沫與黏膜之接觸從一個體傳播至另一個體。典型地，病毒飛沫係在空氣中傳播並且係經由包括鼻氣道之呼吸道被吸入。典型

地，該個體係一人類個體。在一些實施態樣中，該個體係一牲畜或家畜。典型地，在感染期間，可以在例如鼻道之上呼吸道中發現CoV。在一些實施例中，可以在例如支氣管及/或肺泡之下呼吸道中發現CoV。

【0130】 在一個實施態樣中，一CoV感染可以導致一或多種症狀，其中該症狀係選自於以下的一或多者：發燒、咳嗽、喉嚨痛、呼吸急促、病毒脫落、呼吸功能不全、流鼻涕、鼻塞、身體不適、支氣管炎、頭痛、肌肉疼痛 、呼吸困難、中度肺炎、重度肺炎、急性呼吸窘迫症候群(ARDS)。在一個實施態樣中，該ARDS係選自於輕度ARDS(定義為200 mmHg < PaO2/FiO2 ≤ 300mmHg)、中度ARDS(定義為100 mmHg < PaO2/FiO2 ≤ 200mmHg)，以及重度ARDS(定義為PaO2/FiO2 ≤ 100 mmHg)。

【0131】 在一個實施態樣中，一SARS-CoV-2感染可以導致一或多種症狀，其中該症狀係選自於以下的一或多者：發燒、咳嗽、喉嚨痛、呼吸急促、病毒脫落、呼吸功能不全、流鼻涕、鼻塞、身體不適、支氣管炎、頭痛、肌肉疼痛、呼吸困難、中度肺炎、重度肺炎、急性呼吸窘迫症候群(ARDS)。

【0132】 在一個實施態樣中，該大分子降低該個體的NEWS(國家早期預警評分(National Early Warning Score))或NEWS2評分。在另一個實施態樣中，該大分子或其醫藥上可接受之鹽降低該個體的病毒載量。本領域技術人員將理解病毒載量可以係藉由本領域技術人員已知的任何方法所測量，包括例如藉由定量逆轉錄PCR(RT-qPCR)對相關病毒核苷酸序列進行測量。在一個實施態樣中，病毒載量係降低至20CT(循環閾值)以上、或降低至30CT以上、或降低至35CT以上、或降低至40CT以上。

【0133】 在一個實施態樣中，該大分子降低該個體的CoV抗體效價。在一個實施態樣中，該IgA、IgG及/或IgM抗體效價係藉由ELISA所測量，並且係降低至可檢測水平以下。在一些實施態樣中，該抗體係針對蛋白質S或N。在一些實

施態樣中，該經測試之樣品係取自於口腔拭子、鼻拭子、血液樣品、咽喉拭子，或肺液。

【0134】在一些實施態樣中，該大分子滯留在肺內並且不會滲入至體循環中。在一些實施態樣中，到達體循環之大分子的百分比係小於10%、小於25%、小於50%，以及小於70%。全身遞送係指將藥物醫藥活性劑從肺臟遞送至血液，經由吸收直接地至肺微血管中或者在吸收之後至肺微淋巴管中。

【0135】在一個實施態樣中，該CoV不是SARS-CoV。在一個實施態樣中，該CoV不是alphaCOV。在一個實施態樣中，該CoV不是一犬冠狀病毒。

呼吸道融合病毒

【0136】如在本文中所使用，俗稱「呼吸道融合病毒」或「RSV」的「正肺病毒屬(*Orthopneumovirus*)」係負向、單股RNA病毒。RSV係肺病毒科(*Pneumoviridae*)的一成員。RSV主要感染呼吸道上皮細胞。如在Borchers et al (2013)中所概述，存在一單一RSV血清型，其具有兩個主要的抗原亞群A及B。可以基於該F及G表面蛋白質對單株抗體之反應性來確定該等亞型。RSV感染可以在靈長類動物、人類、大鼠、小鼠、母牛、天竺鼠、雪貂，以及倉鼠中導致症狀。

【0137】在一個實施態樣中，該RSV係一人類RSV(HRSV)。在一個實施態樣中，該HRSV係HRSV長。

【0138】在一個實施態樣中，該RSV係選自於RSV亞型A(RSVA)或RSV亞型B(RSVB)。

【0139】在一個實施態樣中，該RSVA係選自於如在Melero et al (2013)中所述之GA1、GA2、GA3、GA4、GA5、GA6、及GA7演化支。在一個實施態樣中，該RSVA係選自於GA2及GA5。在一個實施態樣中，GA2演化支包括NA1、NA2、CB-A、及ON1基因型。在一個實施態樣中，該RSVB係GB1、GB2、GB3/SAB3、GB4、及BA中的一或多者。在一個實施態樣中，該RSVB係BA演化支。

【0140】 在一個實施態樣中，該RSVA係Ramaekers et al 2020中所確定之二十三種基因型之一的一成員。在一個實施態樣中，該RSVA係選自於基因型A1、A2、A3、A4、A5、A6、A7、A8、A9、A10、A11、A12、A13、A14、A15、A16、A17、A18、A19、A20、A21、A22及A23。在一個實施態樣中，該RSVB係Ramaekers et al 2020中所確定之六種RSVB基因型之一的一成員。在一個實施態樣中，該RSVB係選自於基因型B1、B2、B3、B4、B5及B6。

【0141】 在一個實施態樣中，該RSV感染導致一或多種以下症狀：鼻塞或流鼻水、食慾下降、咳嗽、咳嗽時有黏液(黃色、綠色或灰色黏液)、打噴嚏、喉嚨痛、輕度頭痛、發燒、喘息、呼吸急促或呼吸困難、皮膚呈藍色(紫紺)、在患有氣喘之個體中的嚴重氣喘症狀、急性支氣管炎、嚴重支氣管炎、氣道發炎、氣道阻塞、慢性阻塞性肺病、心臟阻塞、菌血症、肺炎、急性中耳炎，以及復發性中耳炎。

【0142】 RSV感染可以導致繼發性感染，諸如例如菌血症、肺炎、急性中耳炎，以及復發性中耳炎。

【0143】 RSV可以透過病毒飛沫與黏膜之接觸從一個體傳播至另一個體。典型地，病毒飛沫係在空氣中傳播並且係經由包括鼻氣道之呼吸道被吸入。典型地，該個體係一人類個體。在一些實施態樣中，該個體係一牲畜或家畜。在一個實施態樣中，該牲畜係一母牛。典型地，在感染期間，可以在例如鼻道之上呼吸道中發現RSV。在一些實施例中，可以在例如支氣管及/或肺泡之下呼吸道中發現RSV。

【0144】 在一個實施態樣中，該大分子或其醫藥上可接受之鹽降低該個體的病毒載量。本領域技術人員將理解病毒載量可以係藉由本領域技術人員已知的任何方法所測量，包括例如藉由定量逆轉錄PCR(RT-qPCR)對相關病毒核苷酸序列進行測量。在一個實施態樣中，病毒載量係降低至20CT(循環閾值)以上、或

降低至30CT以上、或降低至35CT以上、或降低至40CT以上。

【0145】 在一個實施態樣中，該大分子降低該個體的RSV抗體效價。在一個實施態樣中，該IgA、IgG、IgM及/或IgE抗體效價係藉由ELISA所測量，並且係降低至可檢測水平以下。在一些實施態樣中，該經測試之樣品係取自於口腔拭子、鼻拭子、血液樣品、咽喉拭子，或肺液。

【0146】 在一些實施態樣中，該大分子滯留在肺內並且不會滲入至體循環中。

【0147】 在一些實施態樣中，到達體循環之大分子的百分比係小於10%、小於25%、小於50%，以及小於70%。全身遞送係指將藥物醫藥活性劑從肺臟遞送至血液，經由吸收直接地至肺微血管中或者在吸收之後至肺微淋巴管中。

【0148】 RSV之治療可以包括以下的一或多者：住院、重症照護治療、ICU入住、插管，以及補充氧氣。

方法及用途

【0149】 本發明係有關於方法及用途，其係用於預防或降低在一個體中CoV及/或一RSV感染的可能性、預防或降低在一個體中與一CoV及/或一RSV感染相關之一症狀的可能性、降低在一個體中一CoV及/或一RSV感染的嚴重性及/或持續時間、治療在一個體中的一CoV及/或一RSV感染、預防或降低在一感染一CoV及/或一RSV感染之個體中的病毒脫落，或者降低在一群體中一CoV及/或一RSV的傳播，其包含向該個體投予一有效量之如本文所述之大分子。

【0150】 在一個實施態樣中，如本文所述之大分子旨在用於投予至呼吸道。如在本文中所使用，術語「呼吸道」係指由口、鼻、咽喉，以及肺所形成之通道，空氣在呼吸期間通過該通道。對呼吸道的引用包括上呼吸道及/或下呼吸道兩者。在一個實施態樣中，如本文所述之大分子旨在用於投予至上呼吸道。在一個實施態樣中，如本文所述之大分子旨在用於投予至下呼吸道。本領域技術人員將理解

上呼吸道包含以下的一或多者：鼻腔、口腔、鼻竇、咽喉、咽部及喉部。本領域技術人員將理解鼻腔包含以下的一或多者：前庭區、嗅覺區、上鼻甲、中鼻甲、下鼻甲，以及鼻咽。本領域技術人員將理解下呼吸道包含以下的一或多者：氣管、主支氣管，以及肺。在一些實施態樣中，該大分子係經鼻遞送。在一個實施態樣中，投予一大分子包含投予至呼吸道的一或多個區域的黏膜。在一個實施態樣中，該大分子係被投予至鼻腔。在一個實施態樣中，如本文所述之大分子係被投予至鼻黏膜。在一個實施態樣中，該大分子係被投予至鼻甲、鼻咽，及/或口咽中的一或多者。在一個實施態樣中，如本文所述之大分子係被投予至口腔黏膜。在一個實施態樣中，如本文所述之大分子係被投予至主支氣管的黏膜。在一個實施態樣中，如本文所述之大分子係被投予至肺臟的黏膜。

【0151】 已知肺臟對於活性劑的穩定性而言係一個特別惡劣的環境。小分子快速地通過肺臟上皮並且被清除至血管系統中。顆粒尺寸對於到達在肺臟內相關患病的結構係重要的。將大顆粒遞送至肺臟所遇到的另一個難題係肺臟中的纖毛作用會傾向於快速地移除被遞送至肺臟的藥劑，並且導致經由糞便的排泄作用。因此，本發明的一些實施態樣的一特定優點係該樹枝狀聚合物在投予至肺臟環境之後不會被纖毛降解或迅速地排出。在一些實施態樣中，該大分子在肺臟內滯留較長時間。在一些實施態樣中，該大分子在肺臟內保留長達一個月、一週或一天。

【0152】 在一些實施態樣中，該大分子係經局部投予。在一個實施態樣中，該大分子係經局部投予至表皮或眼睛。在一些實施態樣中，局部投予不包括投予至呼吸道。

【0153】 在一些實施態樣中，該大分子係經皮投予。例如，該大分子可以係經皮投予至手、手腕、前臂、臉部以及頸部中的一或多者。

【0154】 在一些實施態樣中，該大分子係經由腸胃外途徑(例如靜脈內、皮

下、或肌肉內)遞送以用於全身遞送。在一些實施態樣中，該大分子係藉由推注(bolus)或輸注(infusion)遞送。在一些實施態樣中，該大分子係藉由注射遞送。在一些實施態樣中，該大分子係經靜脈內遞送。

【0155】 在一些實施態樣中，該大分子係被施加至一表面。在一些實施態樣中，該大分子係被施加至表面，包括金屬、諸如油漆、塑膠及橡膠之聚合物、織物、聚合物、木材、陶瓷、玻璃、混凝土、皮膚、人體組織、黏膜以及骨頭。在一些實施態樣中，該大分子係被施用於個人防護裝備(personal protective equipment, PPE)，包括手套、口罩、袍服以及醫院工作服。在一些實施態樣中，該大分子係被施用於紙巾及面紙。在一些實施態樣中，該大分子係被施用於外科/醫療領域，包括患者、工作台，以及設備。該外科/醫療領域可用於人類或獸醫用途。

組成物

【0156】 在一些實施態樣中，使用一種包含該大分子及一醫藥上可接受之載體的組成物。如本文所述之組成物係適用於例如經由鼻、肺之呼吸道投予、經眼投予、經皮投予，及/或經腸胃外投予。

【0157】 該醫藥組成物亦可包括聚合賦形劑/添加劑或者載體，例如聚乙烯基吡咯啶酮、諸如羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、及羥丙基甲基纖維素之衍生化纖維素，微晶纖維素/羧甲基纖維素、菲科爾(Ficolls)(一種聚合糖)、羥乙基澱粉(hydroxyethylstarch, HES)、葡聚糖(例如環糊精，諸如2-羥丙基-β-環糊精以及磺基丁基醚-β-環糊精)、聚葡萄糖、PVP、菊糖、聚乙二醇，以及果膠。該醫藥組成物亦可包括胺基酸或者糖載體，例如甘胺酸、白胺酸、丙胺酸、甘露醇，以及海藻糖。該等組成物進一步包括稀釋劑、緩衝劑、黏合劑、崩解劑、增稠劑、潤滑劑、防腐劑(包括抗氧化劑)、調味劑、掩味劑、無機鹽(例如氯化鈉)、抗微生物劑(例如氯化苯二甲烴銨)、甜味劑、抗靜電劑、山梨醇酯、脂質(例如磷脂，

諸如卵磷脂以及其他磷脂醯膽鹼、磷脂醯乙醇胺、脂肪酸及脂肪酯、類固醇(例如膽固醇))，以及螯合劑(例如EDTA、鋅及其他此類合適之陽離子)。適用於本發明之組成物的其他醫藥賦形劑及/或添加劑係列於“Remington: The Science & Practice of Pharmacy”, 19.sup.th ed., Williams & Williams, (1995)、及“Physician's Desk Reference”, 52.sup.nd ed., Medical Economics, Montvale, N.J. (1998)、及“Handbook of Pharmaceutical Excipients”, Third Ed., Ed. A. H. Kibbe, Pharmaceutical Press, 2000中。

【0158】該載體、賦形劑或稀釋劑可包括任何及所有以下中的一或多者：習知溶劑、分散介質、填充劑、固體載體、水溶液、包衣、黏度改質劑、等滲劑、以及吸收增強劑或延遲劑、活性增強劑或延遲劑等等。此類介質及藥劑用於醫藥活性物質之用途係本領域眾所周知的，並且係描述於例如*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, Mack Publishing Company, Pennsylvania, USA中。除非任何習知載體及/或稀釋劑係與該活性成分不相容，否則會考量將其用於本發明之組成物中。

【0159】在一些實施態樣中，大分子之組成物包含一流變改質劑，尤其係一聚丙烯酸(卡波姆(carbomer))，例如，諸如卡波普®971P、974P或71G之卡波普®聚合物，或者來自於Lubrizol的Noveon聚卡波非(Polycarbophil)，或者其等效物。在一些實施態樣中，該流變改質劑係卡波普®974P。其等可以係丙烯酸之均聚物，或者係與新戊四醇之烯丙基醚、蔗糖之烯丙基醚、或伸丙烯之烯丙基醚交聯。在一個實施態樣中，其係一卡波姆。在一個實施態樣中，其係一羧基聚伸甲基。在一個實施態樣中，其係一丙烯酸聚合物。本領域技術人員將理解，鏈可以具有不同的長度、不同的交聯程度、分子量等等，並且可以具有不同等級的特定用途(諸如一P係表示醫藥的)。在一些實施態樣中，該卡波普聚合物係一NF(國家處方集(national formulatory))版本。本領域技術人員將知道何時適合使用醫藥及非藥物

等級。該流變改質劑可以係以1-10% w/w、尤其係約2至5% w/w、或0.01至0.1% w/w的量存在。在一些實施態樣中，該流變改質劑係卡波普。該卡波普流變改質劑係以諸如0.01%至1% w/w、或約0.01%至0.1%、尤其係0.05%至0.1%、尤其係0.05% w/w的量存在。在一些實施態樣中，該卡波普係卡波普974。在一些實施態樣中，卡波普974係以諸如0.05% w/w至約5% w/w、或約0.05% w/w至約3% w/w、或約0.05% w/w至約2% w/w、或約0.05% w/w至約1% w/w、或約1%、或約0.05% w/w卡波普974的量存在。在一些實施態樣中，該卡波普係卡波普971。在一些實施態樣中，卡波普971係以諸如0.05% w/w至約1% w/w、或約0.05% w/w至約1.5% w/w、或約0.05% w/w至約1.8%卡波普971的量存在。在一些實施態樣中，該流變改質劑係一纖維素，例如，羥丙基甲基纖維素或者微晶纖維素/羧甲基纖維素。在一些實施態樣中，該流變改質劑係羥丙基甲基纖維素。在一些實施態樣中，羥丙基甲基纖維素係以諸如0.01%至1% w/w、或約0.05至0.5% w/w、尤其係約0.1%的量存在。在一些實施態樣中，該流變改質劑係微晶纖維素/羧甲基纖維素。在一些實施態樣中，微晶纖維素/羧甲基纖維素係以諸如0.5%至5% w/w、或約1%至3% w/w、尤其係約2% w/w的量存在。該流變改質劑有助於組成物具有生物黏著/黏膜黏著性質。

【0160】 大分子之組成物亦可包括一螯合劑，諸如一聚胺基羧酸。一特別有用的螯合劑係乙二胺四乙酸(ethylenediamine tetraacetic acid, EDTA)及其鹽。螯合劑的合適量係在0.001%至2% w/w的範圍內、尤其係0.005%至1% w/w。在一些實施態樣中，該螯合劑係以一低量存在，諸如0.001%至0.1% w/w、尤其係約0.005%。可包括在該凝膠組成物中的其他成分包括防腐劑，諸如量高達1% w/w的對羥苯甲酸酯類，例如對羥苯甲酸甲酯以及對羥苯甲酸丙酯或其混合物。對羥苯甲酸酯類的合適量係在0.01%至0.5% w/w的範圍內、尤其係0.01%至0.2% w/w。在一些實施態樣中，對羥苯甲酸甲酯係以諸如0.05%至0.2% w/w、尤其係約0.18%

的量存在。在一些實施態樣中，對羥苯甲酸甲酯係以諸如0.14%至0.23% w/w的量存在。在一些實施態樣中，對羥苯甲酸丙酯係以諸如0.01%至0.05% w/w、尤其係約0.02%的量存在。在一些實施態樣中，對羥苯甲酸丙酯係以諸如0.015%至0.0025% w/w的量存在。在一些實施態樣中，氯化苯二甲烴銨係以在0.01%至0.1% w/w的範圍內、尤其係約0.05%的量存在。

【0161】 可包括在該組成物中的其他成分包括，例如，諸如水的溶劑、諸如氫氧化物及/或鹽酸的pH調整劑、以及諸如甘油及丙二醇的軟化劑及保濕劑，其量係高達5%。在一些實施態樣中，存在著甘油(glycetin)(甘油(glycerol))。在一些實施態樣中，甘油係以諸如0.1%至5% w/w、0.5%至2% w/w、尤其係約1% w/w的量存在。在一些實施態樣中，存在著丙二醇。在一些實施態樣中，丙二醇係以諸如0.1%至5% w/w、0.5%至2% w/w、尤其係約1% w/w的量存在。

【0162】 在一個實施態樣中，當藉由如本文所述之鼻噴霧裝置遞送時，該組成物在鼻腔中產生一保濕性及保護性屏障。在一個實施態樣中，當藉由如本文所述之鼻噴霧裝置遞送時，該組成物在鼻黏膜上產生一保濕性及保護性屏障。

呼吸道組成物(鼻用及口服)

【0163】 在一些實施態樣中，將該大分子投予至呼吸道可包括藉由一口服或經鼻途徑將該大分子遞送至患病的肺臟；經由該經鼻途徑至上呼吸道；或者經由該經鼻途徑至鼻腔及/或鼻黏膜。例如，在一些實施態樣中，該大分子可藉由吸入被遞送，諸如經由嘴巴及/或鼻子吸入。在一些實施態樣中，該大分子可以係藉由氣管內滴入(instillation)或吹入(insufflation)被遞送。因此，該大分子可被遞送至呼吸道，而不需要一單獨的標靶劑，其中該標靶劑將該醫藥活性劑靶向患病的組織或細胞。

【0164】 例如，在一些實態樣中，醫藥組成物可以係氣溶膠組成物、霧化組成物、乾粉組成物、水性組成物、或吹入組成物。在一些實施態樣中，醫藥組

成物可被包括在壓力型定量吸入器、乾粉吸入器、霧化器、噴霧器等等中。在一個實施態樣中，該組成物係適用於在一鼻噴霧器、一口腔噴霧器、一吸入器、或者一霧化器中投予。有關於更多的討論請參見Zarogoulidis et al (2012)。

【0165】 在一些實施態樣中，該大分子被配製用於經鼻遞送。在一些實施態樣中，該大分子被配製用於遞送至鼻腔。在一些實施態樣中，該大分子被配製用於遞送至鼻黏膜。在一些實施態樣中，該組成物被配製用於遞送至鼻甲骨、鼻咽、及/或口咽中的一或多者。

【0166】 在一些實施態樣中，該醫藥組成物可以係適用於鼻內遞送，諸如一水性鼻噴霧組成物或者一乾粉鼻噴霧劑。鼻噴霧組成物可包括活性劑與防腐劑及等滲劑的經純化水溶液。此類組成物可被調整至與鼻黏液膜相容的一pH及等滲狀態。在一些實施態樣中，該大分子係作為一粉末、一凝膠、一液體、一氣溶膠或者一乳劑被遞送。在一些實施態樣中，該組成物的pH係約4.5至約7.42。在一些實施態樣中，該組成物的pH係約5至約7。在一些實施態樣中，該組成物的pH係約5至約6.5。在一些實施態樣中，該pH係約5.5至約6.5。在其他實施態樣中，該pH係約7.4。

【0167】 在一些實施態樣中，該組成物的重量滲透濃度(osmolality)係約200至約700 Osmol/kg。在一些實施態樣中，該組成物的重量滲透濃度係約300至約600 Osmol/kg。在一些實施態樣中，該組成物的重量滲透濃度係約300至約700 Osmol/kg。在一些實施態樣中，該組成物的重量滲透濃度係約約200至約400 Osmol/kg，更佳地係約280 Osmol/Kg。重量滲透濃度調節劑包括NaCl、離胺酸、$CaCl_2$、檸檬酸鈉，且pH調節劑包括H_2SO_4、NaOH、三木甲胺(tromethamine)、HCl。在一些實施態樣中，該組成物的重量滲透濃度係約200至約400 mOsmol。

【0168】 在一些實施態樣中，該組成物包含約0.14%至約0.23%的對羥苯甲酸甲酯。

【0169】在一些實施態樣中，該組成物包含約0.015%至約0.025%的對羥苯甲酸丙酯。

【0170】在一個實施態樣中，該鼻噴霧組成物具有對抗CoVs的抗病毒活性。在一個實施態樣中，該鼻噴霧組成物使超過90%、或超過92%、或超過95%、或超過99%、或超過99.9%的CoV失活。在一個實施態樣中，該鼻噴霧組成物使超過90%、或超過92%、或超過95%、或超過99%、或超過99.9%的SARS-CoV-2失活。在一個實施態樣中，該鼻噴霧組成物使超過90%、或超過92%、或超過95%、或超過99%、或超過99.9%的會導致COVID-19的CoV失活。在一個實施態樣中，該鼻噴霧組成物具有對抗一RSV病毒的抗病毒活性。在一個實施態樣中，該鼻噴霧組成物使超過90%、或超過92%、或超過95%、或超過99%、或超過99.9%的RSV失活。在一個實施例中，失活係暴露於如本文所述之組成物至少1分鐘之後。在一個實施態樣中，該鼻噴霧組成物提供一保濕層以幫助保持鼻組織水分。鼻組織的水合作用可防止乾燥及受損，使得病毒更難以穿透。

【0171】在一些實施態樣中，該大分子被配製用於遞送至肺臟。中性pH以及滲壓性對於下呼吸道遞送係重要的因素，以避免因為肺臟緩衝不良而導致具有呼吸障礙之患者的支氣管收縮。

【0172】在一些實施態樣中，該醫藥組成物可以係具有顆粒尺寸大於0.5 μm且小於50 μm的一乾粉。在一些實施態樣中，該顆粒尺寸係小於5um、大於1um。

【0173】在一些實施態樣中，該大分子可具有小於約100 nm的微粒尺寸。在其他實施態樣中，藉由DLS，大分子可具有在約1與約10 nm之間、在約2與約8 nm之間，以及在約3與約6 nm之間的微粒尺寸。在一些實施態樣中，藉由DLS(在10-2M NaCl中在1 mg/ml下)，該等大分子可具有約5 nm的平均尺寸。在一些實施態樣中，該大分子可具有小於30 kDa、在約10至約30k Da之間，以及在約10至約20 kDa之間的分子量。

【0174】 適用於經鼻或口服遞送之成分的實例係提供在以下表1中。

【0175】 表1. 用於經鼻遞送之合適的成分。

成分	用於經鼻途徑之IIG，%w/w	功能
醇(乙醇)，200酒度(proof)	2	共溶劑
無水右旋糖	0.5	滲壓劑
無水三檸檬酸鈉	0.0006	緩衝劑
苯甲醇	0.0366	防腐劑
氯化苯二甲烴銨	0.119	防腐劑
丁基羥基甲氧苯	0.0002	抗氧化劑
纖維素微晶	2	懸浮劑、穩定劑
氯丁醇	0.5	防腐劑
羧甲基纖維素Na	0.15	懸浮劑
羥丙基甲基纖維素	(4-局部的)	
依他酸二鈉	0.5	螯合劑、抗氧化劑
鹽酸	未報告	pH調整
對羥苯甲酸甲酯	0.7	防腐劑
油酸	0.132	穿透增強劑
PEG400	20	界面活性劑、共溶劑
PEG3500	1.5	界面活性劑
苯乙醇	0.254	防腐劑、掩蔽劑
聚乙二醇400硬脂酸酯	15	界面活性劑
聚山梨醇酯20	2.5	界面活性劑
聚山梨醇酯80	10	界面活性劑
丙二醇	20	共溶劑
對羥苯甲酸丙酯	0.3	防腐劑
氯化鈉	1.9	滲壓劑
氫氧化鈉	0.004	pH調整
硫酸	0.4	pH調整
琥珀酸		
琥珀酸二鈉		
醋酸鋅		
糖，或者調味劑，例如糖精鈉		

【0176】 在鼻腔中的迅速黏液纖毛清除以及鼻溶菌酶與巨噬細胞的存在對於黏膜遞送而言係挑戰。可能需要黏膜黏著賦形劑。取決於預定的投予模式，該等組成物可包含一生物黏著劑。在一個實施態樣中，該生物黏著劑係一黏膜黏著聚合物。一生物黏著劑可能會改變黏度、流變學及/或纖毛搏動頻率(ciliary beating frequency, CBF)。黏膜黏著聚合物的實例包括聚(丙烯酸酯)、幾丁聚醣、纖維素及衍生物，包括羧甲基纖維素及羥丙基纖維素、玻尿酸衍生物、果膠、西黃耆膠、澱粉、聚(乙二醇)、硫酸化多醣、鹿角菜膠、海藻酸鈉、聚乙烯醇、聚乙烯基吡咯啶酮、阿拉伯膠、海藻酸，以及明膠。在一個實施態樣中，該組成物可包含一鼻黏膜黏著組分。

【0177】 然而，黏度不應該阻礙氣流。在一些實施態樣中，該組成物的黏度係在1與10000 cP之間、或在1與1000 cP之間、或在100與1000 cP之間、或在100與500 cP之間、或在100與400 cP之間、或在150與300 cP之間、或在150與250 cP之間、或在1與200 cP之間、或在1與 100 cP之間、或在1與50 cP之間，或在1與25 cP之間、或在1與10 cP之間。在一個較佳的實施態樣中，該組成物的黏度係約1至約10 cP(相比之下，用於陰道用途之SPL7013凝膠具有20,000至60,000 cP的黏度)。在一些實施態樣中，該溶液的動黏度係低於1000、或低於500 mm^2s^{-1}。

【0178】 對於肺臟遞送而言，黏度應該係低的。在一些實施態樣中，該黏度係小於200 cP。在一些實施態樣中，該黏度係小於100 cP。

【0179】 對於經鼻遞送而言，黏度應該係低的。在一些實施態樣中，該黏度係小於100 cP。在一些實施態樣中，該黏度係小於50 cP。在一些實施態樣中，該黏度係小於20 cP。在一些實施態樣中，該黏度係小於15 cP。在一些實施態樣中，該黏度係小於10 cP。

【0180】 在一個實施態樣中，該鼻用組成物包含如表2所示之調配物。

【0181】 表2. 提供如本文所述之包含SPL7013之鼻用或口服組成物的實

例。

成分	% w/w
SPL7013	0.5至5.0
純化水	qs至100
甘油	0至1.0
丙二醇	0至2.0
對羥苯甲酸甲酯	0至0.5
對羥苯甲酸丙酯	0至0.05
EDTA二鈉	0.005至0.1
檸檬酸	0至5.0
卡波姆971P或934P、974P或其他黏度/流變改質劑，例如纖維素	0.1至5.0 以及0.05至0.1
氯化苯二甲烴銨	0至0.1
氫氧化鈉或者其他pH改質劑	qs至pH 4.5至7

【0182】 在一些實施態樣中，該醫藥組成物亦可包括任何其他治療成分、界面活性劑、推進劑、穩定劑等等。在與該組成物之其他成分相容並且對其接受者不會過度有害的意義上，該(等)載體必須係醫藥上可接受的。

【0183】 在一些實施態樣中，該醫藥組成物可產生大於0.5 μm且小於50 μm的顆粒尺寸。在一些實施態樣中，該顆粒尺寸係小於5 μm、小於1 μm、或小於10 μm。

【0184】 在一個實施態樣中，該平均顆粒尺寸係從約0.21至約-200 μm。在一個實施態樣中，該平均顆粒尺寸係從約1至約200 μm。在一個實施態樣中，該平均顆粒尺寸係從約1至約50 μm。在一個實施態樣中，該平均顆粒尺寸係從約1至約20 μm。在一個實施態樣中，該平均顆粒尺寸係從約1至約5 μm。

【0185】 在一些實施態樣中，1至約5 μm的顆粒直徑係有利於遞送至下氣道；從5至10 μm的顆粒大部分會沉積在氣管及支氣管中，而直徑＞10 μm的顆粒大部分會沉積在鼻子中。通常小於10 μm中值空氣動力學直徑的顆粒可以在鼻呼

吸期間到達下氣道。該組成物可以係一液體、凝膠或粉末。

【0186】 在一些實施態樣中，適用於下氣道遞送的Dv90係約5至20 μm。在一些實施態樣中，適用於下氣道遞送的Dv50係約5至10 μm。在一些實施態樣中，適用於下氣道遞送的Dv10係約1至5 μm。在一些實施例中，適用於經鼻遞送的Dv10係大於約10、15或20 μm。

【0187】 在一些實施態樣中，適用於經鼻遞送的Dv50係大於約20、40或60 μm。在一些實施態樣中，適用於經鼻遞送的Dv90係大於約60、80或1000 μm。

【0188】 在一些實施態樣中，適用於經鼻遞送之約10%至約0.5%的顆粒係約10 μm或更小。在一些實施態樣中，適用於經鼻遞送之約10%至約0.5%的顆粒係約10 μm或更小。在一些實施態樣中，適用於經鼻遞送之約7%至約0.5%的顆粒係約10 μm或更小。在一些實施態樣中，適用於經鼻遞送之約5%至約0.5%的顆粒係約10 μm或更小。在一些實施態樣中，適用於經鼻遞送之約10%至約0.5%的顆粒係約5 μm或更小。在一些實施態樣中，適用於經鼻遞送之約7%至約0.5%的顆粒係約5 μm或更小。在一些實施態樣中，適用於經鼻遞送之約6%至約0.5%的顆粒係約5 μm或更小。在一些實施態樣中，適用於經鼻遞送之約5%至約0.5%的顆粒係約5 μm或更小。在一些實施態樣中，適用於經鼻遞送之小於約10%的顆粒係約6 μm或更小。在一些實施態樣中，適用於經鼻遞送之小於約10%的顆粒係約5 μm或更小。在一些實施態樣中，適用於經鼻遞送之小於約5%的顆粒係約5 μm或更小。在一些實施態樣中，適用於經鼻遞送之小於約5%的顆粒係約5 μm或更小。

眼用組成物

【0189】 本發明之大分子可以係在任何適用於施用至眼睛之組成物中被遞送，例如，溶液、軟膏、凝膠、洗劑、在緩釋聚合物中或經塗佈的、結合至或浸透在隱形眼鏡中。在一個實施態樣中，該組成物可以係在點眼劑中被遞送至眼睛。在一個實施態樣中，該組成物可以係在一噴霧劑中被遞送至眼睛。

【0190】「適用於施用至眼睛」係指該組成物的任何組分不會對眼睛或接受治療的受試者造成一長期的有害影響。在投予時可能會出現短暫的影響，諸如輕微刺激或「刺痛」，但不會有長期的有害影響。該大分子可被配製成一簡單的水溶液。或者，該大分子可被配製成具有生理上相容之重量滲透濃度及pH中的一或多者，例如，藉由將鹽及緩衝劑，以及其他組分，諸如防腐劑、膠凝劑、黏度控制劑、眼用潤滑劑、黏膜黏著聚合物、界面活性劑、抗氧化劑等等包括在一溶液、凝膠、洗劑、或軟膏中。

【0191】本發明之大分子係滯留在上皮上或上皮中一段時間，允許該大分子自上皮擴散出去。此擴散作用使藥物緩慢釋放至眼部環境中，使得該大分子的抗病毒活性可在一段時間被遞送，並且不會被眼液及物理性清潔快速地沖走。該大分子可在超過10分鐘的一段時間、更特別地係在超過1小時的一段時間、且更特別地係在超過6小時的一段時間從上皮被釋放。

【0192】在一些實施態樣中，本發明提供一種包含如本文所述之大分子及至少一種醫藥上可接受之載體的組成物，其中該載體提供與眼睛相容的一pH及重量滲透濃度。

【0193】可被使用作為重量滲透濃度劑之合適的眼科可接受之鹽包括具有鈉、鉀或銨陽離子及氯化物、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、硼酸鹽、磷酸鹽、重碳酸鹽、硫酸鹽、硫代硫酸鹽或亞硫酸氫鹽離子的鹽。合適之鹽的實例包括氯化鈉、氯化鉀、硫代硫酸鈉、硫酸氫鈉以及硫酸銨。

【0194】合適的眼科可接受之pH調整劑及/或緩衝劑包括諸如乙酸、硼酸、檸檬酸、乳酸、磷酸及鹽酸的酸；包括諸如氫氧化鈉、磷酸鈉、硼酸鈉、檸檬酸鈉、乙酸鈉、乳酸鈉及三羥甲基胺基甲烷的鹼；以及包括諸如檸檬酸鹽-右旋糖、重碳酸鈉及氯化銨的緩衝劑。

【0195】合適的防腐劑包括諸如氯化苯二甲烴銨、鯨蠟基三甲基氯化銨及

鯨蠟基氯化吡啶之經穩定銨化合物、諸如乙酸苯汞、咪唑啶基脲之汞化合物、諸如對羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸乙酯、對羥苯甲酸丙酯或對羥苯甲酸丁酯之對羥苯甲酸酯類；苯氧乙醇、氯苯氧乙醇、苯氧丙醇、氯丁醇、氯甲酚、苯乙醇、乙二胺四乙酸、山梨酸及其鹽。

【0196】 合適的膠凝劑或黏度控制劑包括當其等與淚液接觸時會增加黏度之膠凝劑，例如，由眨眼或眼淚所引起的流淚。此類膠凝劑可被用於降低該大分子因淚液引流所導致的損失，並允許該大分子具有經增加的滯留時間，且因此在眼睛中或在眼瞼之上皮層中的吸收作用。合適之膠凝劑包括結蘭膠、尤其係低乙醯化結蘭膠、海藻膠或幾丁聚醣。該黏度調整劑亦可包括一成膜聚合物，諸如一諸如甲基纖維素或乙基纖維素之烷基纖維素、一諸如羥乙基纖維素或羥丙基甲基纖維素之羥烷基纖維素、玻尿酸或其鹽、硫酸軟骨素或其鹽、聚右旋糖、環糊精、聚糊精、麥芽糊精、糊精、明膠、膠原蛋白、諸如果膠之聚半乳糖醛酸衍生物、諸如黃原膠、刺槐豆膠、阿拉伯膠、西黃耆膠及鹿角菜膠之天然膠、瓊脂、聚乙烯醇、聚乙烯基吡咯啶酮、聚乙二醇，丙烯醯胺、丙烯酸與聚氰基丙烯酸鹽之聚合物，以及甲基丙烯酸甲酯與2-羥基-甲基丙烯酸乙酯之聚合物。該黏度控制劑或膠凝劑可以係以該組成物之0.1%至約6.5% w/w、尤其係該組成物之約0.5%至4.5% w/w的量存在。

【0197】 合適的潤滑劑包括聚乙烯醇、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素，以及聚乙烯基吡咯啶酮。

【0198】 合適的黏膜黏著聚合物包括羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚丙烯醯胺、聚卡波非(polycarbophil)、聚環氧乙烷、海藻酸鈉，以及糊精。

【0199】 合適的眼科可接受之界面活性劑包括諸如聚氧乙烯脂肪酸甘油酯之非10mc界面活性劑以及包括聚氧乙烯(60)氫化蓖麻油之植物油、聚氧乙烯烷基

醚以及諸如辛基酚聚醚10及辛基酚聚醚40之烷基苯基醚。

【0200】 合適的抗氧化劑包括抗壞血酸以及焦亞硫酸鈉。

【0201】 眼用軟膏亦可包括一或多種增稠劑，諸如液體石蠟、黃色軟石蠟、硬石蠟，及/或羊毛脂。

【0202】 在一個實施態樣中，本文所述之眼用組成物係適用於治療及或預防一CoV感染。在一個實施態樣中，本文所述之眼用組成物係適用於預防、降低或隔絕在一患有一CoV感染之個體中的CoV病毒脫落。

【0203】 在一個實施態樣中，本文所述之眼用組成物係適用於治療及或預防一RSV感染。在一個實施態樣中，本文所述之眼用組成物係適用於預防、降低或隔絕在一患有一RSV感染之個體中的RSV病毒脫落。

【0204】 如上所討論的，雖然本發明之組成物可以與本技術領域常用之載體、稀釋劑及賦形劑一起被配製在局部眼睛組成物中，但眾所周知許多常用之防腐劑當被用在局部眼睛組成物中時會有缺點。例如，一些防腐劑會導致眼睛刺激，且如果用於長期治療，其等可能會對眼睛造成傷害。此外，一些防腐劑對於會導致該等組成物腐敗的一些細菌菌株係無效的。由於對羥苯甲酸酯類的刺激性本質，其等通常被認為係不適用於眼用組成物。在一些案例中，配製點眼劑組成物時不會包含防腐劑以降低刺激性。然而，此類組成物必須包裝為一次性使用或一旦打開就必須冷藏。

【0205】 在一些實施態樣中，如本文所述之眼用組成物係由該大分子之一水溶液與至少一種醫藥上可接受之賦形劑所一起組成，其中該至少一種賦形劑提供7.0至7.6的一pH以及240至310 mOsm/kg的重量滲透濃度，尤其係一與眼淚等滲的重量滲透濃度。在其他實施態樣中，該組成物包含該大分子之一水溶液與至少一種醫藥上可接受之賦形劑，其中該至少一種賦形劑提供7.0至7.5的一pH以及240至310 mOsm/kg的重量滲透濃度，但排除該大分子以外的防腐劑。

其他組成物

【0206】在一個實施態樣中，如本文所述之組成物係適用於經皮投予，並且可被配製在一水性、凝膠或乳劑組成物中。

【0207】在一個實施態樣中，如本文所述之組成物係適用於作為一表面噴霧劑、洗滌液或紙巾，包括手洗液、外科領域準備。

【0208】在一個實施態樣中，如本文所述之組成物係被嵌入、或施用、或結合至個人防護裝備(PPE)，例如一面罩、手套、或外科手術衣、或用於面罩之過濾器。

【0209】在一些實施態樣中，如本文所述之大分子係被配製在一適用於腸胃外遞送的組成物中。例如，用於靜脈內遞送，該組成物可以係一水性組成物，例如林格氏液(ringers)、鹽水、水或右旋糖溶液，或者可稀釋於0.9%鹽水或5%右旋糖中作為使用。

【0210】在一些實施態樣中，該組成物被配製成一口含錠或一喉嚨漱口劑。口含錠組成物係描述於例如Umashankar et al (2016)及Vera et al (2014)中。

【0211】如本文所述之組成物可方便地以單位劑量形式存在，並且可藉由藥學領域眾所周知的任何方法製備。如本文所使用之劑量單位形式係指適合作為待治療個體之單位劑量的物理性離散單位；每個單元含有經計算之一預定量之活性成分，其結合所需之醫藥載體及/或稀釋劑可產生所欲之預防或治療效果。

【0212】所有方法皆包括結合該大分子與一構成一或多種輔助成分之載體的步驟。通常，該等組成物可以係藉由結合該大分子與一液體載體以形成一溶液或一懸浮液而製備。此類劑量形式係考量在一段時間投予(例如，針對一吸入劑量，其係從約幾秒鐘至約2-6小時，針對一腸胃外劑量，其係從一推注的幾秒鐘至一輸注的24小時)。

有效量

【0213】本揭露之方法需要投予一有效量之大分子，或者包含該大分子之組成物。一「有效量」係指一可至少部分地獲得所欲之反應、或延遲感染之發生、抑制感染之進展、或完全停止感染之所需的量。一人類患者的一有效量可以係例如落在約0.5 mg至約5 mg的範圍內。一人類患者的一有效量可以係例如落在每個鼻孔每次致動約0.5 mg至約5 mg的範圍內。

【0214】在一些實施態樣中，該有效量係在約0.04 mg至約1 g、約10 mg至約500 mg、約10 mg至約100 mg、或約100 mg至約500 mg的範圍內。在一些實施態樣中，該有效量係在約0.5至5 mg的範圍內。在一些實施態樣中，該有效量係在約0.5至1.5 mg的範圍內。在一些實施態樣中，該有效量係約1 mg。在一些實施態樣中，該有效量係約0.5 mg。

【0215】在一些實施態樣中，該有效量係在約0.1 mg至約1 g/m^2、約1 mg至約100 mg/m^2、約10 mg至約100 mg/m^2、或約10 mg至約500 g/m^2的範圍內。

【0216】在一些實施態樣中，該大分子係以0.1至10 mg/kg/每日被遞送。在另一個實施態樣中，該大分子係以1至10 mg/kg/每日被遞送。在另一個實施態樣中，該大分子係以0.1至1 mg/kg/每日被遞送。

【0217】在一些實施態樣中，該大分子係經由0.01至5 g/天之一輸注被遞送。在另一個實施態樣中，該大分子係經由0.1至2 g/天之一輸注被遞送。在一些實施態樣中，該大分子係經由1至2 g/天之一輸注被遞送。在一些實施態樣中，該大分子係經由0.5至1 g/天之一輸注被遞送。

【0218】在一些實施態樣中，該含有該大分子之組成物係被配製成含有一量之大分子，其可有效建立大分子的一體內濃度，其係在從約0.050至約25 μM的範圍內。一體內濃度係一血漿濃度或者一肺液濃度、或者諸如一肺臟組織濃度的一組織濃度。在一些實施態樣中，該含有該大分子之組成物係被配製成含有一量之大分子，其可有效建立大分子的一體內濃度，其係約1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、

6.0、7.0、8.0、9.0、10、11、12、13、14、或約15 μM。在一些實施態樣中，該含有該大分子之組成物係被配製成含有一量之大分子，其可有效建立大分子的一體內濃度，其係至少0.5 μM、至少0.75 μM、至少1 μM、或至少2 μM。可組合每個此等數值以形成一具有約20 μM、約17 μM、或約15 μM之上限值的範圍。在一些實施態樣中，該含有該大分子之組成物係被配製成含有一量之大分子，其可有效建立大分子的一體內濃度，其係在從約0.1至約100 μM、從約0.5至約50 μM、或從約1至約25 μM的範圍內。

【0219】 在一些實施態樣中，10至50 mg/kg的一單一劑量可達成一有效濃度。在另一個實施態樣中，20至40 mg/kg的一單一劑量可達成一有效濃度。在另一個實施態樣中，30 mg/kg的一單一劑量可達成一有效濃度。

【0220】 典型地，當輸注時，該大分子將在一為了建立及/或維持大分子的一體內濃度的速率下被輸注，其係大於該EC_{50}、較佳地係大於該EC_{90}，且其可避免過度副作用。

【0221】 在一些實施態樣中，該大分子係在一為了建立及/或維持大分子的一體內濃度的速率下被輸注，其中該大分子的體內濃度係至少0.08 μM、至少0.9、至少0.75 μM、至少1 μM、至少2 μM、至少3 μM、至少4 μM、至少5 μM、至少10 μM、或至少20 μM。在一些實施態樣中，該大分子係在一為了建立及/或維持大分子的一體內濃度的速率下被輸注，其中該大分子的體內濃度係至少0.001 mg/ml、至少0.005 mg/ml、至少0.01 mg/ml、至少0.02 mg/ml、至少0.03 mg/ml、至少0.04 mg/ml、至少0.05 mg/ml、至少0.1 mg/ml、至少0.2 mg/ml、至少0.3 mg/ml。

【0222】 在一些實施態樣中，該大分子係在一為了建立及/或維持大分子的一體內濃度的速率下被輸注，其中該大分子的體內濃度係在從約0.01至約100 μM、從約0.5至約50 μM、從約1至約50 μM、從約2至約50 μM、從約5至約50 μM、或從約10至約50 μM的範圍內。

【0223】在一些實施態樣中，該大分子係在一為了建立及/或維持大分子的一體內濃度的速率下被輸注，其中該大分子的體內濃度係在從約0.001mg/ml至約2 mg/ml、從約0.01 mg/ml至約1 mg/ml、或從約0.05至約0.5 mg/ml的範圍內。

【0224】在一些實施態樣中，為了建立及/或維持該大分子的體內濃度在一所欲之濃度，該大分子係在一所欲之速率下被輸注。例如，如果係以約400 mg/L的濃度為目標，在一些實施態樣中，該輸注速率可以係在從約500至約3000 mg/hr、從約1000至約2000 mg/hr、或從約1500至約1600 mg/hr(例如1584 mg/hr)(例如400 mg/L x 3.96 L/hr)的範圍內。例如，如果係以約200 mg/L的濃度為目標，在一些實施態樣中，該輸注速率可以係在從約250至約1500 mg/hr、從約500至約1000 mg/hr、或從約750至約800 mg/hr(例如792 mg/hr)(例如200 mg/L x 3.96 L/hr)的範圍內。

【0225】在一些實施態樣中，該有效量係被配製在大分子之約0.1%至約10%w/w、或約0.5%至約10%w/w、或約0.5%至5%w/w、或約0.5%至3%w/w、或約1%至3% w/w。在一些實施態樣中，該有效量係被配製在大分子之約0.5%w/w、在約1%w/w、在約2%w/w、在約3%w/w、在約4%w/w、或約5% w/w。在一些實施態樣中，該組成物包含約0.5 mg/ml、或約1 mg/ml、或約2 mg/ml、或約2.5 mg/mL、或約5mg/ml、或約10mg/ml、約20mg/ml、約 30 mg/ml大分子。

【0226】在一些實施態樣中，該組成物係以約0.1至約50 ml、約0.2 ml至約1 ml、約1至約25 ml、約0.025 ml至0.2 ml、或約5 ml的體積被投予。在一些實施態樣中，該組成物係以約0.025 ml、0.05 ml、0.1 ml、或約0.2 ml的體積被投予。

【0227】當在一遞送系統中被使用時，包括在根據本揭露之遞送系統中的抗病毒組成物的量可以係例如從約0.10 g至約2 g、或從約0.1 g至約0.5 g、或從約0.1 g至約0.25 g。

【0228】在一些實施態樣中，當該組成物係用於經鼻遞送時，該劑量可以

係以每個鼻孔一次的兩次致動(噴霧)被投予。在一些實施態樣中，當該組成物係用於經鼻遞送時，該劑量可以係以每個鼻孔約5 μL至約200 μL、約5 μL至約150 μL、約5 μL至約100 μL、5 μL至約80 μL、5 μL至約70 μL、5 μL至約50 μL、5 μL至約40 μL、5 μL至約30 μL、或約5 μL至約10 μL的體積被投予。在一個較佳的實施態樣中，該劑量係以每個鼻孔約100 μL的體積被投予。該大分子可以係按照一可提供所欲之效果的劑量方案被投予。例如，可每天從1至8次、每天從1至6次、每天從1至5次、每天從1至4次、每天從1至3次、或每天一次投予該劑量、大分子、或組成物。在一個實施態樣中，可每天從1至4次投予該劑量、大分子或組成物。在一個實施態樣中，該大分子、或組成物係被投予至每個鼻孔(例如，一天4次，包括在每個鼻孔中一天4次)。在一些實施態樣中，持續約1至2週、約1個月、約3個月或約6個月投予該劑量、組成物或大分子。在一些實施態樣中，每天一次、每天4次、每天6次、或每天8次投予該劑量、組成物或大分子。在一個實施態樣中，可每天多達4次投予該劑量、大分子或組成物。在一個實施態樣中，可每天多達8次投予該劑量、大分子或組成物。在一些實施態樣中，多達連續10天投予該劑量、組成物或大分子。在一些實施態樣中，多達連續20天投予該劑量、組成物或大分子。在一些實施態樣中，多達連續30天投予該劑量、組成物或大分子。

遞送裝置

【0229】 在一個態樣中，本發明提供一種用於遞送一包含如本文所述之大分子之鼻用、口服或肺部組成物的裝置。如本文所述之裝置可以將該大分子遞送至上呼吸道及/或下呼吸道。在一個實施態樣中，該裝置可以將該大分子遞送至鼻腔。在一個實施態樣中，該裝置可以遞送一或多個劑量。在一個實施態樣中，該裝置係可重複使用的。

【0230】 在一些實施態樣中，如本文所述之裝置包含如本文所述之組成物。

【0231】在一個實施態樣中，該裝置係一經鼻遞送裝置。在一個實施態樣中，該裝置係一口服遞送裝置。在一個實施態樣中，該經鼻遞送裝置係選自於一噴霧器、吸入器、霧化器或洗鼻器。

【0232】在一個實施態樣中，該裝置係一鼻噴霧器。在一個實施態樣中，該鼻噴霧器係一泵式噴霧器。此等泵可以包含一致動構件。在一個實施態樣中，如本文所述之鼻噴霧器係一排量式泵。在一個實施態樣中，藉由將該致動構件壓向該瓶子來致動該泵，一活塞在該計量腔室中向下移動。在該計量腔室底部的一閥門機構將防止回流至該汲取管中。因此該活塞的向下移動將會在該計量腔室內產生壓力，其迫使空氣(在灌注之前)或液體透過該執動器向外流出並且產生噴霧。當該致動壓力被移除時，一彈簧將會迫使該活塞及致動器返回其初始位置。該計量腔室確保正確的劑量，且在該致動器之尖端的一開放式渦流腔室將會氣溶膠化該經計量之劑量。在此等泵中，當使用時並未採取措施來防止微生物污染，因此該組成物通常含有防腐劑，在大多數情況下係氯化苯二甲烴銨(BAC)或對羥苯甲酸酯類。在一些實施態樣中，該裝置使用銀作為一防腐劑。在一個實施態樣中，該裝置在該致動器之尖端使用一銀線、一鍍銀彈簧及球。此等系統能夠防止微生物在較長的給藥間隔之間污染該組成物。另一個方法係使用尖端密封技術以防止回流至該設備中。在一些實施態樣中，該裝置的每次致動所排出的總體積係每致動約25至約200 μL。在一些實施態樣中，每次致動所排出的體積係每致動約50至約150 μL。在一個實施態樣中，每次致動所排出的體積係每致動約150 μL。在一個實施態樣中，每次致動所排出的體積係每致動約100 μL。在一個實施態樣中，每次致動排出的體積係每致動約50 μL。

【0233】在一些實施態樣中，每次致動產生約10至約200 μm的平均顆粒尺寸。在一些實施態樣中，每次致動產生約20至約180 μm的平均顆粒尺寸。在一些實施態樣中，每次致動產生約40至約160 μm的平均顆粒尺寸。在一些實施態樣

中，每次致動產生約60至約110 μm的平均顆粒尺寸。

【0234】 在一些實施態樣中，在約60 mm/s至約110 mm/s的致動速度下測量顆粒尺寸。在一些實施態樣中，在約60 mm/s至約90 mm/s的致動速度下測量顆粒尺寸。在一些實施態樣中，在約60 mm/s至約80 mm/s的致動速度下測量顆粒尺寸。在一些實施態樣中，在約60mm/s的致動速度下測量顆粒尺寸。在一些實施態樣中，在約80mm/s的致動速度下測量顆粒尺寸。在一些實施態樣中，在從分散點至垂直雷射路徑約30 mm至約80 mm的距離處測量顆粒尺寸。在一些實施態樣中，在約40 mm至約80 mm的距離處測量顆粒尺寸。在一些實施態樣中，在約50 mm至約70 mm的距離處測量顆粒尺寸。在一些實施態樣中，在約55 mm至約65 mm的距離處測量顆粒尺寸。在一些實施態樣中，使用60 mm/s的致動以及40至70 mm的距離處測量顆粒尺寸。

【0235】 在一些實施態樣中，在40至70 nm的距離處以及60 mm/s的致動速度下，每次致動產生至少10 μm的液滴尺寸分佈Dv10(亦即10%的顆粒具有小於10 μm的直徑)、或至少15 μm的液滴尺寸分佈Dv10(亦即10%的顆粒具有小於15 μm的直徑)。在一些實施態樣中，在40至70 nm的距離處以及60 mm/s的致動速度下，每次致動產生至少50 μm或至少70 μm的液滴尺寸分佈Dv50(中值)。在一些實施態樣中，每次致動產生小於5%或小於10%的小於10 μm的顆粒。

【0236】 在一些實施態樣中，該距離係從該致動構件所測量。在一些實施態樣中，該距離係從在該致動構建中的分配開口所測量。

【0237】 在一個實施態樣中，該裝置係一口服遞送裝置。本領域技術人員將理解該口服遞送裝置可以係一肺部口服遞送裝置，例如係如在Ibrahim et al (2015)或Chandel et al (2019)中所述。在一個實施態樣中，該口服遞送裝置係選自於一噴霧器、吸入器、霧化器或口腔清洗器。在一個實施態樣中，該裝置可以遞送一或多個劑量。在一個實施態樣中，該設備係可重複使用的。在一個實施態樣

中，該噴霧器係一多劑量噴霧器。

【0238】在一個實施態樣中，該口服裝置係一口腔噴霧器。在一個實施態樣中，該口腔噴霧器係一泵式噴霧器。

【0239】在一個實施態樣中，該裝置係一吸入器。在一個實施態樣中，該吸入器係一計量吸入器。在一個實施態樣中，該吸入器係一多劑量吸入器。在一個實施態樣中，該吸入器係一乾粉吸入器。可以在Chandel et al (2019)中發現吸入器的實例。

【0240】在一些實施態樣中，該吸入器的每次致動所排出的總體積係每致動約5至約150 μL。在一些實施態樣中，該吸入器的每次致動所排出的總體積係每致動約10至約110 μL。在一個實施態樣中，該吸入器的每次致動所排出的總體積係每致動約20 μL至約100 μL。在一個實施態樣中，該吸入器的每次致動所排出的總體積係每致動約100 μL。在一個實施態樣中，該吸入器的每次致動所排出的總體積係每致動約40 μL至約80 μL。

【0241】在一個實施態樣中，每次吸入器致動產生約0.01至約7 μm的平均顆粒尺寸。在一個實施態樣中，每次霧化器致動產生約0.01至約5 μm的平均顆粒尺寸。在一個實施態樣中，每次霧化器致動產生約0.5至約5 μm的平均顆粒尺寸。在一個實施態樣中，每次霧化器致動產生約1至約5 μm的平均顆粒尺寸。在一個實施態樣中，每次霧化器致動產生約2至約4 μm的平均顆粒尺寸。

【0242】在一個實施態樣中，該霧化器係一噴射霧化器。在一個實施態樣中，該霧化器係一超音波霧化器。在一個實施態樣中，該霧化器係一振動網孔霧化器。在一個實施態樣中，該霧化器係一呼吸致動霧化器。在一個實施態樣中，該霧化器係一呼吸增強霧化器。在一個實施態樣中，該霧化器係選自於：Spiriva Respimat®、the AERx® Pulmonary Drug Delivery System、AeroEclipse® II BAN (Monaghan Medical Corporation)、CompAIR™ NE-C801 (OMRON Healthcare

Europe BV)、I-neb AAD System (Koninklijke Philips NV)、Micro Air® NE-U22 (OMRON Healthcare Europe BV)、PARI LC® Plus (PARI international)、PARI eFlow® rapid (PARI international)，以及a AKITA® Inhalation System (Activaero)。

【0243】 在一些實施態樣中，該霧化器所遞送的總體積係每致動約5至約150 μL。在一些實施態樣中，所遞送的總體積係每致動約10至約110 μL。在一個實施態樣中，所遞送的總體積係每致動約20 μL至約100 μL。在一個實施態樣中，所遞送的總體積係每致動約100 μL。在一個實施態樣中，所遞送的總體積係每致動約40 μL至約80 μL。

【0244】 在一個實施態樣中，該霧化器產生約0.01至約7 μm的平均顆粒尺寸。在一個實施態樣中，該霧化器產生約0.01至約5 μm的平均顆粒尺寸。在一個實施態樣中，該霧化器產生約0.5至約5 μm的平均顆粒尺寸。在一個實施態樣中，該霧化器產生約1至約5 μm的平均顆粒尺寸。在一個實施態樣中，該霧化器產生約2至約4 μm的平均顆粒尺寸。

鼻噴霧器

【0245】 在一些實施態樣中，如本文所述之大分子或組成物係經由一鼻噴霧裝置遞送至鼻腔及/或鼻黏膜。本發明之鼻噴霧裝置包含本發明之組成物。包含如本文所述之組成物的如本文所述之鼻噴霧裝置的致動會遞送一保濕性保護性屏障至鼻黏液，其有助於保持鼻黏液濕潤並且充當為呼吸道病毒的一物理性屏障。

【0246】 在一個實施態樣中，如本文所述之組成物係被包裝在一容器封閉系統中，其中該容器封閉系統包含一整體噴霧泵單元，其在致動時以一噴霧形式遞送一經精確計量之量的組成物。在一個實施態樣中，藉由迫使該組成物通過該鼻致動器及其孔口來完成作為一噴霧的分散。

【0247】 在此實施態樣中，該容器容納約1 mL至約50 mL的組成物。在此

實施態樣中，該容器容納約4 mL至約40 mL的組成物。在此實施態樣中，該容器容納約8 mL至約25 mL的組成物。在此實施態樣中，該容器容納約10 mL至約20 mL的組成物。在此實施態樣中，該容器容納約10 mL至約15 mL的組成物。在此實施態樣中，該容器容納約10 mL的組成物。在一個實施態樣中，該裝置係一多劑量鼻噴霧裝置。

【0248】 在一個實施態樣中，該鼻噴霧裝置包含約20至約120次噴霧的組成物。在一個實施態樣中，該鼻噴霧裝置包含約40至約100次噴霧的組成物。在一個實施態樣中，該鼻噴霧裝置包含約60至約80次噴霧的組成物。在一個實施態樣中，該噴霧器包含約80次噴霧的組成物。在一較佳的實施方態樣中，該組成物之經計量的量係約100 μL。

【0249】 該非無菌、預填充式鼻噴霧裝置係由SPL7013所組成，其中該SPL7013被配製至一黏膜黏著調配物中，其含有少量的防腐劑，至少會黏著至鼻甲、鼻咽、及/或口咽。該黏膜黏著組成物黏著至鼻腔中，導致感冒、流感，以及諸如COVID-19之較嚴重呼吸道疾病的呼吸道病毒會在鼻腔中先附著並且開始繁衍。如在本文中所述之實驗所顯示，SPL7013具有對抗CoV及RSV的抗病毒活性，且因此可以充當為諸如CoV及RSV之呼吸道病毒的一物理性屏障，有助於降低暴露於呼吸道病毒病原體並降低病毒感染載量。降低傳染性病毒載量可有助於防止感染的獲得或傳播。由於其物理尺寸以及負電荷，SPL7013在局部經鼻施用之後並不會被吸收至血液中。該經失活之病毒係透過鼻黏液被自然地消除。

【0250】 在一個實施態樣中，該鼻噴霧裝置包含一包含如本文所述之調配物的組成物。在一個實施態樣中，該調配物係如本文所述之變異體1。在一個實施態樣中，該調配物係如本文所述之變異體2。在一個實施態樣中，該調配物係如本文所述之變異體3。在一個實施態樣中，該調配物係如本文所述之變異體4。在一個實施態樣中，該調配物係如本文所述之變異體5。

【0251】在一個實施態樣中，包含如本文所述之組成物的如本文所述之鼻噴霧裝置在致動時遞送一鼻用水分屏障敷料。如在本文中所使用，一「鼻用水分屏障敷料」係指一施用於鼻道(鼻孔)的物質，其提供對外部環境的一保護性水分屏障，並補充水分且舒緩鼻黏膜。在一個實施態樣中，該鼻用水分屏障敷料具有一全球醫療裝置命名法代碼(Global Medical Device Nomenclature code)47679。

【0252】在一個實施態樣中，如本文所述之鼻用水分屏障敷料包含一或多個以下特徵：i) 滋潤鼻黏膜、ii) 使CoV失活、iii) 降低CoV的病毒載量。

【0253】在一個實施態樣中，如本文所述之鼻用水分屏障敷料包含一或多個以下特徵：i) 滋潤鼻黏膜、ii) 使SARS-CoV-2失活、iii) 降低SARS-CoV-2的病毒載量。

【0254】在一個實施態樣中，如本文所述之鼻用水分屏障敷料包含一或多個以下特徵：i) 滋潤鼻黏膜、ii)使一RSV失活、iii) 降低一RSV的病毒載量。

共投予

【0255】雖然在本揭露的一些實施態樣中，該等大分子或其鹽可以係唯一使用的活性成分，但是在其他實施態樣中，所使用之大分子係與一或多種其他活性成分組合使用，例如一用於預防、治療或降低被一病毒感染之可能性的其他活性成分。在一個實施態樣中，該病毒可以經由呼吸道感染個體。在一個實施態樣中，可以經由呼吸道感染個體的病毒係選自於：冠狀病毒、鼻病毒、呼吸道融合病毒、流感病毒、融合病毒、副流行性感冒、腺病毒、間質肺炎病毒以及腸道病毒。在一個實施態樣中，該病毒係一CoV。在一個實施態樣中，該病毒係一RSV。

【0256】在一個實施態樣中，該活性劑係選自於以下的一或多者：一抗病毒活性劑、一疫苗、一免疫調節劑、一支氣管擴張劑、一抗菌劑、一神經胺酸酶抑製劑、Cap依賴性核酸內切酶抑製劑、金剛烷類、抗凝血劑、增強血小板形成之藥物、血管張力素轉換酶抑製劑、維生素、恢復期血漿療法及/或一抗發炎劑。

【0257】 如在本文中所使用，術語「抗病毒活性劑」係指一直接地或間接地有效特異性干擾至少一種病毒作用的化合物，該病毒作用係選自於以下的一或多者：一真核細胞的病毒穿透、一真核細胞中的病毒複製、病毒組裝、從經感染之真核細胞的病毒釋放，或者有效非特異性抑制病毒效價增加，或者有效非特異性降低在一真核或哺乳動物宿主系統中的病毒效價水平。其亦係指一預防或降低得到一病毒感染之可能性的藥劑。

【0258】 在一個實施態樣中，該抗病毒劑係選自於在Gordon et al., 2020或Ghareeb et al (2021)中所述的一抗病毒劑。在一個實施態樣中，該抗病毒活性劑係選自於以下的一或多者：鹿角菜膠、GM-CSF、IL-6R、CCR5、MERS的S蛋白，以及藥物，包括利巴韋林、替洛隆、法匹拉韋、快利佳(洛匹那韋/利托那韋)、普澤力(達魯那韋/可比西他)、奈非那韋、黴酚酸、加利德韋、安挺樂、OYA1、BPI-002、艾芬地爾、APN01、EIDD-2801、巴瑞替尼、甲磺酸卡莫司他、石蒜鹼、布瑞拉西汀、BX-25、艾莫司他(amostat)、烏米芬韋(umifenovir)、洛匹那韋、利托那韋、普可那利(pleconaril)、以及法匹拉韋、一干擾素(例如IFNβ)、抗瘧疾藥氯奎以及抗生素亞茲索黴素(azithromycin)。在一個實施態樣中，該抗發炎劑係選自於以下的一或多者：吲哚美洒辛(indomethacin)、托珠單抗(tocilizumab)、JAK抑制劑以及魯索替尼(ruxolitinib)。

【0259】 在一個實施態樣中，該活性劑係選自於以下的一或多者：乙醯胺酚、莫他韋珠單抗(motavizumab)、沙丁胺醇(albuterol)、腎上腺素、利巴韋林以及帕利珠單抗(palivizumab)。

【0260】 鹿角菜膠的實例係描述於例如CA2696009中。在一個實施態樣中，該鹿角菜膠係選自於一ι-鹿角菜膠、κ-鹿角菜膠，以及一λ-鹿角菜膠。在一個實施態樣中，該鹿角菜膠係一ι-鹿角菜膠。

【0261】 在一個實施態樣中，該活性劑降低一或多種RSVs的症狀。在一個

實施態樣中，當該病毒係一RSV時，該活性劑係選自於以下的一或多者：乙醯胺酚、莫他韋珠單抗、沙丁胺醇、腎上腺素、利巴韋林以及帕利珠單抗。

【0262】 在一個實施態樣中，該抗菌劑係一抗生素。在一個實施態樣中，該抗生素係一廣譜抗生素。

【0263】 在一個實施態樣中，該免疫調節劑係一免疫抑制劑、一細胞激素抑制劑、一抗體，或者一免疫刺激劑。該免疫調節劑可抑制氣道之發炎。

【0264】 該等大分子或其鹽亦可與非類固醇抗發炎藥物(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)組合使用。例如，該NSAID可被用於治療一CoV及/或RSV感染之症狀，而該大分子或其鹽可被用於預防該病毒傳播至另一個體。

【0265】 現在將參考所附實施例以更全面地描述本發明。然而，應當理解以下描述僅係說明性的，不應以任何方式被視為對上述本發明之一般性的限制。

實施例

實施例1：SPL7013基於CPE抗病毒分析法

方法：

【0266】 病毒株：SARS-CoV-2 hCoV-19/Australia/VIC01/2020係來自於墨爾本的Peter Doherty感染與免疫研究所(澳大利亞墨爾本)的一贈物。與該母儲備液(parent stock)一起收到的文件表明，在收到之前該病毒已如下被繼代：在Vero細胞中的兩次繼代。一工作儲備液(working stock)係藉由在一病毒生長培養基中的Vero細胞中的兩次進一步繼代而產生，其中該病毒生長培養基包含無L-麩醯胺酸、補充有1% (w/v) L-麩醯胺酸、1.0 μg/mL的TPCK-胰蛋白酶(Worthington)、0.2% BSA以及1% 胰島素轉鐵蛋白硒(Insulin Transferrin Selenium, ITS)的最低必需培養基。SARS-CoV-2 2019-nCoV/USA-WA1/2020毒株係源自於BEI Resources (NR-52281)。病毒係衍生自非洲綠猴腎臟Vero E6細胞或者肺臟均質物來自於人類血管張力素轉換酶2(human angiotensin converting enzyme 2, hACE2)轉基因小

鼠。

【0267】 細胞：非洲綠猴腎臟(Vero)細胞(ATCC-CCL81)係在細胞生長培養基中被繼代培養以產生細胞庫儲備液(cell bank stocks)，其中該細胞生長培養基包含無L-麩醯胺酸、補充有10% (v/v)熱失活胎牛血清以及1% (w/v) L-麩醯胺酸的最低必需培養基。細胞儲備液係在-80°C下冷凍整夜，且然後被轉移至液態氮以長期儲存。Vero細胞最多繼代13代，之後從液態氮取出一新的工作細胞庫儲備液以供進一步使用。

【0268】 測試及對照化合物製備：將SPL7013以40 mg/mL溶解於水中、渦旋，並目視檢查以確認完全溶解。該陽性對照化合物瑞德西韋係被製備為一在DMSO中的10 mM儲備液，並儲存在-20°C下。

【0269】 用於分析法之細胞的製備：將Vero細胞(ATCC-CCL81)接種在96孔盤中24小時以2x10^4細胞/孔在100 μL接種培養基中(補充有1% (w/v) L-麩醯胺酸、1% ITS、0.2% BSA的最低必需培養基)。將盤在37°C、5% CO_2下培育整夜。

【0270】 添加測試及對照品至分析盤(Assay Plate)：將體積為1400 μL的病毒生長培養基(補充有1% (w/v) L-麩醯胺酸、1% ITS、0.2% BSA、1 μg/mL TPCK-胰蛋白酶、1x Pen/Strep的最低必需培養基)添加至一V底襯邊PCR盤的第A列、第3-11行。將化合物(40 mg/mL)添加至第2行(1300 μL)。一1:3連續稀釋係藉由將700 μL化合物從第2行轉移至第3行、第3行至第4行且繼續至第10行且然後丟棄而產生。將來自於每個化合物稀釋系列的一50 μL體積添加至一分析盤的第B-G列。在感染前1小時或感染後1小時將SPL7013添加至分析盤。

【0271】 添加病毒：將一50 μL體積之在病毒生長培養基中經稀釋以產生0.05之moi的SARS-CoV-2添加至盤。先前已確定此moi在4天內提供100% CPE。將病毒添加至第B、C及D列以評估抗病毒活性，並且將無病毒之病毒生長培養基添加至第E、F及G列以評估細胞毒性。在評估CPE之前，將盤在37°C、5% CO_2下

培育4天。

【0272】 細胞病變效應(Cytopathic Effect, CPE)測定：在培育四天之後，藉由使用MTT染色來測定活細胞。將一100 μL體積的3 mg/mL MTT溶液添加至盤，並且在一5% CO_2培養箱中在37°C下培育4小時。使用一附接至一真空腔室的多通道歧管將孔吸乾，並且藉由在室溫下添加200μL 100% 2-丙醇30分鐘使甲臢(formazan)晶體溶解。在一讀盤機上在540 - 650nm下測量吸光度。

【0273】 50%有效濃度(EC_{50})之測定：在經病毒感染之細胞中陽性對照品及測試品所達成之細胞保護百分比係由下式所計算：

細胞保護百分比 = ([ODt]病毒 － [ODc]病毒 / [ODc]模擬 － [ODc]病毒) x 100

其中：

[ODt]病毒 = 在一孔中所測量之光學密度，檢驗測試品或陽性對照的一給定濃度對於經病毒感染之細胞的影響。

[ODc]病毒 = 在一孔中所測量之光學密度，檢驗該陰性對照對於經病毒感染之細胞的影響。

[ODc]模擬 = 在一孔中所測量之光學密度，檢驗該陰性對照對於經模擬感染之細胞的影響。

$$y = Min_1 + \frac{Max_1 - Min_1}{1 + \left[\frac{EC_{50}}{x}\right]^D}$$

縮寫：x，測試或對照品濃度；y，細胞保護百分比；Min，最小值；Max，最大值；D，斜率係數。

【0274】 50%細胞毒性濃度(CC_{50})係被定義為使該經模擬感染之細胞的吸光度降低50%之對照值的測試化合物的濃度。該CC_{50}值係計算為(ODt)模擬/(ODc)模擬之比率。IDBS XLFit4 Excel Add-in (ID Business Solutions Inc.,

Alameda, CA)係用於執行上述計算。

【0275】 感染前預防分析法：在分析培養基(Assay Media, AM)中藉由三倍連續稀釋製備九種濃度的SPL7013(阿斯君默納)及瑞德西韋對照，並添加至Vero細胞，一式三份。在1小時之後，將50 μl含有最低MOI之SARS-CoV-2 hCoV-19/Australia/VIC01/2020(經實驗確定在感染後四天提供100% CPE)的AM添加至化合物及僅病毒對照孔[感染複數(multiplicity of infection, MOI) = 0.05]。將一等體積的僅AM添加至細胞毒性及僅細胞孔。瑞德西韋係被使用作為該陽性對照。

【0276】 感染後處理分析法：將經實驗確定在感染後四天提供100% CPE之含有最低MOI之SARS-CoV-2 hCoV-19/Australia/VIC01/2020的AM添加至僅病毒對照孔。[感染複數(MOI) = 0.05]。將一等體積的僅AM添加至細胞毒性及僅細胞孔。在1小時之後，在分析培養基(AM)中藉由三倍連續稀釋製備九種濃度的SPL7013(阿斯君默納)及瑞德西韋對照，並添加至Vero細胞，一式三份。

結果：

【0277】 實驗結果係提供於表3中。該數據顯示SPL7013的EC_{50}係[25 μM及24 μM]在微莫耳範圍內，代表其係一種有效用於預防及治療病毒感染的抗病毒劑。此外，感染前及感染後分析之大約3.5的SI代表SPL7013對SARS-CoV2具有選擇性。在此分析法中的對照的細胞毒性係大於預期，並且可以預期重複時該SI係等於或大於5。

【0278】 相較之下，據報導氯奎具有8 μM之IC_{50}以及261之CC_{50}，導致對抗SARS的SI係30 (Keyaerts et al 2004)。在最近的研究中，氯奎對抗BetaCoV/Wuhan/WIV04/2019的活性係EC_{50} = 1.13 μM；CC_{50} >100 μM，SI > 88.50，且據報導瑞德西韋具有EC_{50} = 0.77 μM；CC_{50} >100 μM；SI > 129.87 (Cell Research volume 30, pages 269–271, 2020)以及EC_{50}=0.137 μM (Gilead in EMA Compassionate Use application Procedure No. EMEA/H/K/5622/CU)。此等分析法

的複製輪次較少，且培育時間較短，因此無法直接比較。

【0279】 表3. SPL7013基於CPE抗病毒分析法EC_{50}及CC_{50}數據。

化合物	EC_{50}	CC_{50}
SPL7013感染前1小時	0.42 mg/mL	1.47 mg/mL
SPL7013感染後1小時	0.40 mg/mL	1.29 mg/mL
瑞德西韋	5.05 μM	>20 μM

實施例2：SPL7013殺病毒分析法

【0280】 將25 mg/mL的SPL7013(阿斯君默鈉)與一等體積之10^5 $TCID_{50}$/mL單位的SARS-CoV-2一起培育。將該病毒-化合物混合物在37°C下培育60分鐘，並且立即滴定至預先接種在96孔板中的Vero細胞中，以藉由$TCID_{50}$分析法定量感染性病毒效價。將盤在37°C下在一經加濕5% CO_2環境中培育三天。對經病毒誘導之CPE進行視覺評分。使用Reed及Muench (1938)之方法測定該病毒懸浮液的$TCID_{50}$。該殺病毒作用係被量化成病毒效價之百分比及對數降低，相較於僅SARS-CoV-2分析培養基效價。對照為：AM、AM+病毒以及檸檬酸鈉60 mM作為該陽性對照。

【0281】 在此分析法中SPL7013顯示在25 mg/mL的殺病毒活性。該分析法表明該化合物停止所有病毒生長。

實施例3：阿斯君默鈉(SPL7013)在體外抑制SARS-CoV-2的複製

【0282】 本研究評估阿斯君默鈉在體外對SARS-CoV-2的抗病毒活性。發現當在感染前1小時或感染後1小時將阿斯君默鈉添加至細胞，可抑制SARS-CoV-2在Vero E6細胞中的複製，其中降低經病毒誘導之細胞病變效應的50%有效濃度(EC_{50})的範圍係從0.090至0.742 μM (0.002至0.012 mg/mL)。在此等分析法中的選擇性指數(selectivity index, SI)係高達2197。當在細胞感染前1小時與病毒混合，

阿斯君默納在一殺病毒評估中亦係有效的(EC_{50} 1.83 μM [0.030 mg/mL])。一添加之時間研究(time of addition study)之結果顯示，感染性病毒在所有測試時間點皆低於檢測下限，該等結果係與化合物抑制早期病毒進入步驟一致。所有研究的數據皆相似，並且係與阿斯君默納因為抑制病毒-宿主細胞相互作用而產生有效抗病毒活性一致。

方法：

【0283】病毒、細胞培養物、阿斯君默納及對照：SARS-CoV-2 hCoV-19/Australia/VIC01/2020係來自於墨爾本的Peter Doherty感染與免疫研究所(澳大利亞墨爾本)的一贈物。病毒儲備液(virus stock)係在360Biolabs(澳大利亞墨爾本)藉由在病毒生長培養基中的Vero細胞中的兩次繼代而產生，其中該病毒生長培養基包含無L-麩醯胺酸、補充有1% (w/v) L-麩醯胺酸、1.0 μg/mL的經L-(甲苯磺醯基醯胺基-2-苯基)乙基氯甲基酮(TPCK)處理之胰蛋白酶(美國新澤西州Worthington Biochemical)、0.2%牛血清白蛋白(bovine serum albumin, BSA)以及1%胰島素-轉鐵蛋白-硒(ITS)的最低必需培養基(Minimal Essential Medium, MEM)。

【0284】SARS-CoV-2 2019-nCoV/USA-WA1/2020毒株係在美國華盛頓州在2020年1月從一具有一呼吸道疾病並發展臨床疾病(COVID-19)之患者的口咽拭子所分離出來，並且係源自於BEI Resources (NR-52281)。病毒係衍生自非洲綠猴腎臟Vero E6細胞或者肺臟均質物來自於hACE2人類血管張力素轉換酶2(hACE2)轉基因小鼠。非洲綠猴腎臟Vero E6細胞或者肺臟均質物來自於人類血管張力素轉換酶2(hACE2)轉基因小鼠。

【0285】在最低必需培養基(MEM)中培養Vero E6及人類Calu-3細胞系，其中該最低必需培養基無L-麩醯胺酸、補充有10% (v/v)熱失活胎牛血清(FBS)以及1% (w/v) L-麩醯胺酸。Vero E6及Calu-3細胞最多繼代10代，以用於抗病毒及殺病

毒研究。使用含2%胎牛血清(FBS)之漢克平衡鹽溶液(Hank's balanced salt solution, HBBS)進行感染。以0.1之感染複數(moi)進行該2019-nCoV/USA-WA1/2020毒株抗病毒分析法。用於殺病毒分析法的病毒接種物係10^4、10^5及10^6 pfu/mL，1.5 mL係添加至2.5 x 10^4細胞/孔。

【0286】用於殺病毒分析法的病毒接種物係10^4、10^5及10^6 pfu/mL。在確定的培育期之後，該溶液係透過一20%蔗糖墊(Beckman SW40 Ti rotor)沉澱並且重新懸浮在1.5 mL MEM中，然後將其添加至2.5 x 10^4細胞/孔中。

【0287】阿斯君默納係被製備為在水中86.29 mg/mL或100 mg/mL，並儲存在4°C下。阿斯君默納具有16581.57 g/mol的分子量。在此等研究中所使用之化合物的純度係藉由超高效液相層析儀(UPLC)評估為98.79%。瑞德西韋(MedChemExpress, NJ, USA)係在該經病毒誘導之細胞病變效應(CPE)抑制分析法以及添加之時間斑塊分析法中被使用作為一陽性對照。

【0288】經病毒誘導之細胞病變效應抑制分析法：非洲綠猴腎(Vero E6, ATCC-CRL1586)細胞儲備液係在細胞生長培養基中產生，其中該細胞生長培養基包含無L-麩醯胺酸、補充有10% (v/v)熱失活FBS以及1% (w/v) L-麩醯胺酸的MEM。將Vero E6細胞單層接種在96孔盤中以2x10^4細胞/孔在100 μL生長培養基中(補充有1% (w/v) L-麩醯胺酸、2% FBS的MEM)，並且在37°C下在5% CO_2中培育整夜。藉由使用0.05之MOI來感染細胞單層而確立SARS-CoV-2感染。將阿斯君默納或瑞德西韋以1:3連續稀釋9次，並且以一式三份評估每個化合物濃度的抗病毒功效及細胞毒性。阿斯君默納係在感染SARS-CoV-2前1小時或感染SARS-CoV-2後1小時被添加至Vero E6細胞。在CPE之評估之前，將細胞培養物在37°C下在5% CO_2中培育4天。該病毒生長培養基係補充有1% (w/v) L-麩醯胺酸、2% FBS以及4 μg/mL經TPCK處理之胰蛋白酶的MEM。在第4天，藉由使用該甲基噻唑基二苯基溴化四唑(MTT)分析法(MP Biomedicals, NSW, Australia)來測量該等

活細胞而確定該化合物的經病毒誘導之CPE以及細胞毒性。在一讀盤機上在540-650 nm下測量吸光度。

【0289】 抗病毒斑塊分析法評估以及核酸蛋白殼ELISA：針對該抗病毒評估，阿斯君默鈉係在將細胞暴露於病毒的前1小時、當時、及後1小時被添加至細胞。針對該抗病毒及殺病毒分析法，在感染之後6小時，洗滌細胞以移除殘留在該上清液中的阿斯君默鈉及/或任何病毒，以這樣的方式在初始感染後，培育細胞培養物並且在16小時或4天之後回收上清液。藉由斑塊分析法(斑塊形成單位[pfu])以及藉由核酸蛋白殼酵素結合免疫吸附分析法(ELISA)確定在該上清液中的病毒量。所使用之斑塊分析法係如在van den Worm et al (2012)中所描述，使用2%羧甲基纖維素鈉覆蓋層，以4%聚甲醛固定細胞，並且使用0.1%結晶紫染色。該核酸蛋白殼ELISA分析法係如在Bioss Antibodies, USA (BSKV0001)中所描述。阿斯君默鈉細胞毒性之評估發生在第4天，藉由使用一LDH檢測套組(Cayman Chemical)測量在細胞質中的乳酸脫氫酶(lactate dehydrogenase, LDH)活性，並使用0.5%皂苷作為該陽性細胞毒性對照。

【0290】 殺病毒檢測：將阿斯君默鈉以1:3連續稀釋9次，並且在一式三份孔中進行測試。將具有0.05之MOI的SARS-CoV-2與經稀釋之阿斯君默鈉混合，並且在37°C下在5% CO_2中培育1小時。將病毒與化合物混合物添加至在96孔盤中的Vero E6細胞單層，並且在37°C下在5% CO_2中培育4天。在第4天，如上所述藉由該MTT分析法測量該經病毒誘導之CPE。針對該殺病毒評估，將阿斯君默鈉的濃度(0.0046至30 mg/mL)與SARS-CoV-2 2019-nCoV/USA-WA1/2020一起培育從5秒至2小時的時間範圍。為了中和阿斯君默鈉的作用，藉由透過一20%蔗糖墊(Beckman SW40 Ti rotor)沉澱該預培育混合物而從該阿斯君默:病毒混合物分離出未結合之化合物。移除該含有阿斯君默鈉之上清液(亦即，中和SPL7013的作用)，且然後該經沉澱之病毒係輕輕地重新懸浮，並且被添加至Vero E6或Calu-3

細胞培養物中。病毒感染、細胞培養以及細胞毒性評估係如該斑塊分析法所述，如上在該抗病毒斑塊分析法段落中所述。

【0291】 有效濃度(EC_{50}及EC_{90})以及細胞毒性(CC_{50})之測定：使用在實施例1中所述之公式計算導致經病毒誘導之CPE降低50%或90%的化合物濃度(分別為EC_{50}或EC_{90})。亦藉由在實施例1中所述之公式計算在培養4天之後導致細胞存活率降低50%的化合物濃度(CC_{50})。

【0292】 添加之時間分析法(Time of addition assay, TOA)：Vero E6細胞單層係生長在補充有1% (w/v) L-麩醯胺酸、2% FBS的MEM中。為確保強烈感染，係以具有1之MOI的SARS-CoV-2感染細胞培養物。該病毒係在4°C下被吸附1小時，然後在添加0.345 mg/mL阿斯君默鈉、15 μM羥氯奎、5 μM瑞德西韋、或陰性對照(僅分析培養基)之前，平行培養物係被加熱至37°C持續0分鐘、15分鐘、30分鐘、60 分鐘、2小時、4小時、6小時。針對該0分鐘時間點，測試或對照品係在病毒預吸附之後立即被添加。在病毒感染之後八小時(一個複製週期的持續時間)，針對每個時間點從該等細胞採集病毒。保留該含有病毒之上清液，並且經由病毒產量分析法確定每個時間點的病毒效價。

【0293】 病毒產量降低分析法：來自於該TOA研究的病毒效價係被量化為一中值組織培養感染劑量(median tissue culture infective dose, $TCID_{50}$)數值。$TCID_{50}$係病毒效價的一量測，並且代表一病毒可在50%的組織培養樣品中產生感染的效價。Vero E6細胞單層係生長在補充有1% (w/v) L-麩醯胺酸、2% FBS的MEM中。從每個時間點所採集之病毒係被添加至三個孔，並且係橫跨該盤被連續稀釋三倍以獲得總共九種不同的病毒濃度。其中六個孔僅含有分析培養基(亦即，無病毒)並且係作為對照。將盤培育三天，且然後用顯微鏡觀察細胞單層，經病毒誘導之CPE的視覺評分係被使用作為一終點。使用Reed及Muench (1938)之方法測定該病毒懸浮液的$TCID_{50}$。針對每個時間點，病毒產量係以相對於當無

化合物被添加時病毒生長之百分比所表示。

結果：

【0294】經病毒誘導之細胞病變效應抑制分析法：在兩個獨立的經病毒誘導之CPE抑制分析法中，阿斯君默納係以一劑量依賴性的方式抑制SARS-CoV-2 (hCoV-19/Australia/VIC01/2020)在Vero E6細胞中的複製(圖2；圖3)。當在感染SARS-CoV-2前1小時、或在感染SARS-CoV-2後1小時添加阿斯君默納皆可抑制病毒複製。最初係測試在0.0013至8.63 mg/mL (0.078至520.4 μM)之範圍內的阿斯君默納。在該等重複分析法中係測試在0.0001至0.86 mg/mL (0.008至52.0 μM)之範圍內的阿斯君默納，以幫助進一步表徵該劑量反應曲線的下限。針對CPE測定來自於該等分析法之該等有效濃度及細胞毒性濃度、及選擇性指數係個別地顯示於圖2中，以及顯示為平均值。在該等CPE研究中，阿斯君默納對抗SARS-CoV-2的選擇性指數(SI)在該等最初分析法中係在從793至2197的範圍內，其中化合物係分別在感染前1小時及感染後1小時被添加，且在該等重複分析法中係>70至>80，其中在最高測試濃度(0.86 mg/mL)未觀察到細胞毒性。該陽性對照瑞德西韋在該CPE抑制分析法中亦具有活性，具有>33之SI。

【0295】抗病毒功效：為了確定阿斯君默納抑制全球性多樣化SARS-CoV-2毒株之能力，評估該化合物在Vero E6細胞及人類Calu-3細胞中對抗2019-nCoV/USA-WA1/2020病毒。抗病毒讀數係基於感染性病毒之病毒學終點或感染後釋放至上清液中的病毒核酸蛋白殼。如表4及圖5所示，阿斯君默抑制該2019-nCoV/USA-WA1/2020毒株之感染性病毒釋放的EC_{50}係0.019至0.032 mg/mL以及0.0320至0.037 mg/mL，分別係在Vero E6以及Calu-3細胞中藉由斑塊分析法所測定。此等數據係與阿斯君默在體外抑制該Australian SARS-CoV-2分離株的複製一致。該釋放至該上清液中的核酸蛋白殼的ELISA劑量反應數據係與在每個細胞系中的感染性病毒釋放數據相似(未顯示數據)。該陽性對照瑞德西韋在該斑塊分

析法中亦具有活性。

【0296】 表4：抗病毒功效，藉由在感染後第4天之平均傳染性病毒的降低(Log10 pfu/mL)、及阿斯君默納對抗SARS-CoV-2 (2019-nCoV/USA-WA1/2020)的選擇性所量測。

化合物/分析法類型	細胞系	EC_{50} (mg/mL)	CC_{50} (mg/mL)	SI
在感染前1小時所添加之阿斯君默納	Vero E6	0.032	15.09	472
	Calu-3	0.037	21.76	588
在感染時所添加之阿斯君默納	Vero E6	0.020	15.09	755
	Calu-3	0.035	21.76	622
在感染後1小時所添加之阿斯君默納	Vero E6	0.019	15.09	794
	Calu-3	0.030	21.76	725
在感染後1小時所添加之瑞德西韋	Vero E6	0.791 μM	N/A	N/A
	Calu-3	0.589 μM	N/A	N/A

EC_{50}=50%有效濃度；CC_{50}=50%細胞毒性濃度；SI=選擇性指數(CC_{50}/EC_{50})；N/A=不適用

【0297】 殺病毒功效：進行一項研究以確定阿斯君默納是否能夠在Vero E6細胞感染前藉由不可逆地使SARS-CoV-2失活而降低病毒感染性。阿斯君默納處理顯示與該等CPE研究(圖2；圖4A)相似的抗病毒功效水平，其具有1.83 μM (0.030 mg/mL)之EC_{50}以及130之SI；n=1。藉由在感染後的不同時間(0分鐘、15分鐘、30分鐘、1小時、2小時、4小時及6小時)添加化合物，評估在病毒複製早期、中期及晚期的抗病毒活性。藉由$TCID_{50}$測定在感染後8小時分泌至該上清液中的病毒量。殺病毒分析法研究阿斯君默納是否能夠在Vero E6細胞及人類氣道Calu-3細胞感染前藉由不可逆地使SARS-CoV-2失活而降低病毒感染性。在將病毒與阿斯君默培育長達2小時且在阿斯君默的中和作用之後，將該

暴露於阿斯君默之病毒添加至細胞培養物中。在16小時或96小時(第4天)之後，收集該細胞培養物上清液以用於評估子代病毒感染性，其係如所分泌之感染性病毒及核酸蛋白殼的量所測定。該SARS-CoV-2複製生命週期係在大約8小時內完成(Ogando et al., 2020)，且在此等研究中，我們在感染後16小時(2個生命週期)或第4天(12個生命週期)採樣。開始可能的12輪感染，第4天(96小時)採樣時間點確定將106 pfu/mL SARS-CoV-2暴露於阿斯君默鈉1至2小時會導致病毒感染性的一劑量依賴性降低，與未經處理之病毒相比(未顯示數據)，使用10至30 mg/mL阿斯君默鈉在Vero E6細胞中會達到高達>99.999% (>5 log10)的感染性降低，且在Calu-3細胞中會達到>99.9% (>3 log10)的感染性降低。當阿斯君默(10至30 mg/mL)與106 pfu/mL病毒的培育時間降低至15至30分鐘時，在Vero E6細胞中的SARS-CoV-2感染性亦降低高達99.999%(未顯示數據)。

【0298】 將阿斯君默鈉(1至30 mg/mL)與10^4、10^5及10^6 pfu/mL的病毒接種物培育短短5秒會產生感染性降低的證據，10至15分鐘的暴露則足以達到>99.9%的病毒感染性降低，且較低的病毒接種物會達到更大的降低(>99.999%，10^4 pfu/mL病毒接種物，10至30 mg/mL阿斯君默鈉，以及10至15分鐘培育時間)(表5，圖6)。當評估細胞在被暴露於阿斯君默之病毒感染後16小時，發現≥10 mg/mL阿斯君默鈉在短短1分鐘內的暴露可使>99.9% SARS-CoV-2 (104 pfu/mL)失活(表6、圖7)。將阿斯君默鈉暴露於病毒30秒沒有可檢測到的殺病毒效果。

【0299】 表5：10 mg/mL阿斯君默鈉對抗SARS-CoV-2 (2019-nCoV/USA-WA1/2020)之殺病毒功效，藉由在感染後96小時的平均傳染性病毒的降低(Log_{10} pfu/mL)所量測。

病毒載量 (pfu/mL)	病毒:阿斯君默的培育時間	降低vs.病毒對照 (Log_{10} ± SD)	降低vs.病毒對照 (%)
10^6	5秒	0.10 ± 0.20	20.567
	10秒	0.03 ± 0.06	7.388
	30秒	0.10 ± 0.10	20.567
	1分	0.33 ± 0.12	53.584
	10分	2.20 ± 0.10	99.369
	15分	3.67 ± 0.23	99.979
10^5	5秒	0.33 ± 0.21	53.584
	10秒	0.23 ± 0.06	41.566
	30秒	0.30 ± 0.17	49.881
	1分	0.47 ± 0.21	65.855
	10分	3.70 ± 0.26	99.980
	15分	4.60 ± 0.10	99.998
10^4	5秒	-0.13 ± 0.21	-35.936
	10秒	0.07 ± 0.29	14.230
	30秒	0.10 ± 0.10	20.567
	1分	0.10 ± 0.00	20.567
	10分	5.07 ± 0.25	>99.999
	15分	5.83 ± 0.12	>99.999

陰影表示相對於病毒對照，殺病毒功效>99.9% (3 log_{10}降低)的數據點；病毒對照=未經處理之病毒，0 mg/mL阿斯君默鈉；SD=標準差

【0300】 表6：10 mg/mL阿斯君默鈉對抗SARS-CoV-2 (2019-nCoV/USA-WA1/2020)之殺病毒功效，藉由在感染後16小時的平均傳染性病毒的降低(Log_{10} pfu/mL)所量測。

病毒載量 (pfu/mL)	病毒:阿斯君默的培育時間	降低vs.病毒對照 (Log_{10} ± SD)	降低vs.病毒對照 (%)
10^5	30秒	0.00 ± 0.36	0.000
	1分	2.63 ± 0.15	99.767
	5分	4.63 ± 0.31	99.998
	15分	4.60 ± 0.10	99.998
10^4	30秒	0.20 ± 0.20	36.904
	1分	3.17 ± 0.12	99.932
	5分	3.67 ± 0.21	99.979
	15分	4.00 ± 0.10	99.990

陰影表示相對於病毒對照，殺病毒功效>99.9% (3 log_{10}降低)的數據點；病毒對照=未經處理之病毒，0 mg/mL阿斯君默鈉；SD=標準差

【0301】 添加之時間分析法(TOA)：為了進一步研究阿斯君默鈉的作用機制，進行一TOA研究。在該SARS-CoV-2複製生命週期的早期、中期及晚期階段將化合物添加至經病毒感染之細胞，其中該複製生命週期係在大約8小時內完成。在感染後0分鐘至6小時的時間範圍內添加0.345 mg/mL阿斯君默鈉導致病毒水平低於在每個時間點的檢測下限(圖4B)。此發現係與在陽性對照(瑞德西韋及硫酸羥氯奎)及僅病毒培養物中在所有相同時間點之可檢測到的傳染性病毒水平相反。硫酸羥氯奎在15 μM下在任何時間點對於病毒複製沒有明顯影響。當在感染後15或30分鐘內添加瑞德西韋(5μM，EC_{50}的~5-10倍)會抑制病毒複製<1 log_{10} $TCID_{50}$。

討論：

【0302】 阿斯君默鈉展現在體外對抗多種SARS-CoV-2細胞的有效抗病毒活性。抗病毒活性係藉由降低CPE、傳染性病毒之釋放以及病毒核酸蛋白殼蛋白

之釋放而展現。當在細胞感染前將阿斯君默納添加至細胞，以及當將該化合物添加至已暴露於SARS-CoV-2之細胞時，會展現抗病毒活性。當將阿斯君默納與病毒混合短短1分鐘時，會展現不可逆的殺病毒活性。

【0303】 值得注意的是，與其他正在研究其SARS-CoV-2活性的抗病毒化合物相比，在該等抗病毒分析法中阿斯君默納的SI係顯著地高(Pizzorno et al., 2020)。

【0304】 瑞德西韋係被使用作為該抗病毒陽性對照以用於該CPE抑制及抗病毒分析法，且該實驗EC_{50}係與使用一不同的SARS-CoV-2臨床分離株所產生之已發表數據一致(Wang et al., 2020)。

【0305】 該等抗病毒數據係與阿斯君默納作為在該病毒生命週期中之早期事件的一有效抑制劑一致。該殺病毒分析法數據表明，阿斯君默納抗病毒活性係與結合至病毒一致，從而不可逆地使病毒失活並且阻斷感染。

【0306】 在該TOA分析法中在所有時間點病毒感染之完全消除亦係與阿斯君默納作為一有效抗病毒劑、可抑制早期病毒感染及複製一致。

【0307】 阿斯君默納的殺病毒活性展現其不可逆地抑制早期病毒感染及複製。此等發現表明可有效抑制病毒附著、病毒的融合及進入，其防止病毒複製及傳染性病毒後代的釋放。此等發現表明可有效抑制病毒附著、病毒的融合及進入，其防止病毒複製及傳染性病毒後代的釋放。

【0308】 目前研究的數據表明，該化合物藉由干擾早期病毒-細胞識別事件，對地理上不同的SARS-CoV-2分離株發揮其抗病毒活性。阿斯君默納係一有效的殺病毒劑，其可在暴露於該病毒1分鐘之後將SARS-CoV-2的傳染性降低>99.9%。此等研究支持阿斯君默納能夠預防早期病毒進入步驟，諸如附著，從而降低或預防病毒感染或細胞-細胞傳播。

【0309】 阻斷病毒與標靶細胞之結合的一抗病毒劑，諸如阿斯君默納，可

用作一對抗SARS-CoV-2的預防劑及/或治療劑。此等抗病毒研究表明，阿斯君默鈉之重新配製以用於遞送至呼吸道可以係一阻斷SARS-CoV-2傳播的有效預防策略並增強其他保護及治療策略。

實施例4：評估SPL7013對抗三種人類冠狀病毒(hCoV-229E、hCoV-NL63、及hCoV-OC43)的殺病毒特性

【0310】 一殺病毒懸浮液測試(體外時間殺滅方法)係用於評估SPL7013對hCoV-229E (ATCC #VR-740)、hCoV-NL63 (ZeptoMetrix Corp. #0810228CF)、及hCoV-OC43 (ZeptoMetrix Corp. #0810024CF)的殺病毒特性。用於此研究之測試病毒係來自於BSLI高效價病毒儲備液。

【0311】 在使用當天，從-70°C冰箱中取出等分試樣的儲備液病毒，並且在用於測試之前解凍。在暴露於該測試產品60秒及60分鐘之後，測定來自於該等病毒株之初始群體的百分比及$\log_{10}$降低。使用一50%組織培養感染劑量(TCID50)計算(Quantal測試)測定該病毒效價。

方法：

【0312】 細胞培養：所使用之細胞系係人類肺部纖維母細胞(MRC-5; ATCC#CCL-171)、綠猴上皮腎細胞(Vero; ATCC#CCL-81)，以及人類結腸腺癌、上皮細胞(HCT-8; ATCC# CCL-244)。細胞係在一次性細胞培養實驗器皿中維持為單層，並且係用於該殺病毒懸浮液測試。在測試之前，將宿主細胞培養物接種至24孔細胞培養盤上。在接種冠狀病毒株229E之前，MRC-5細胞係大約90%匯合(confluent)，並且係不超過48小時大。在接種冠狀病毒株NL63之前，Vero細胞係大約90%匯合，並且係不超過48小時大。在接種冠狀病毒株OC43時，HCT-8細胞係大約80%匯合，並且係不超過48小時大。該生長培養基(growth medium, GM)係被維持培養基(maintenance medium, MM)所替代以支持病毒繁殖。

【0313】 測試產品：SPL7013水溶液99.1 m/mL。將15.99 mL的測試產品的

等分試樣添加至34.01 mL的無菌水中以獲得31.95 mg/mL的濃度。經測試之最終濃度係28.76 mg/mL。

【0314】 殺病毒懸浮液測試：該殺病毒懸浮液測試包括在表7中所述之參數。

【0315】 測試：將0.5 mL等分試樣的該(等)測試病毒添加至一含有4.5 mL的該測試產品濃度的小瓶中。該(等)測試病毒係暴露於該(等)測試產品60秒及60分鐘。立即在該(等)暴露之後，該(等)測試病毒/產品懸浮液係在胎牛血清中被中和、充分地混合，並且在MM中被連續稀釋。每個稀釋液係以四重複的方式進行平板培養。

【0316】 病毒對照：將0.5 mL等分試樣的該(等)測試病毒添加至4.5 mL的MM，並且在環境溫度下暴露60秒及60分鐘。該後續測試病毒稀釋液係在MM中被製造，並且在MM中被連續稀釋。每個稀釋液係以四重複的方式進行平板培養。

【0317】 細胞毒性對照：將0.5 mL等分試樣的MM添加至一含有4.5 mL的該(等)測試產品濃度的小瓶中。該MM/產品混合物係在胎牛血清中被中和、充分地混合，並且在MM中被連續稀釋。每個稀釋液係以四重複的方式進行平板培養。

【0318】 中和作用對照：將0.5 mL等分試樣的MM添加至一含有4.5 mL的未經稀釋之測試產品的小瓶中。該MM/產品混合物係在胎牛血清中被稀釋至1:10。將等分試樣的該(等)病毒添加至該經中和之產品中，並充分地混合，並暴露於該經中和之產品10至20分鐘。經中和之測試產品/病毒懸浮液的後續10倍稀釋液係在MM中被製造。每個稀釋液係以四重複的方式進行平板培養。

【0319】 中和劑毒性對照：藉由單獨將病毒添加至該中和劑(胎牛血清)接著暴露10至20分鐘來評估該中和劑對於病毒感染性的影響。經中和之測試產品/病毒懸浮液的後續10倍稀釋液係在MM中被製造。每個稀釋液係以四重複的方式進行平板培養。

【0320】細胞培養物對照：完整的細胞培養物係作為細胞培養物存活率的對照。在所有細胞對照孔中，該GM係被MM所替代。

【0321】該等盤係在一CO_2培養箱中在適合每種病毒溫度下在一CO_2培養箱中培育10至14天。使用一倒置複合顯微鏡監測細胞病變/細胞毒性效應。

【0322】表7：該殺病毒懸浮液測試之參數。

參數	總結	平板培養重複 (Plating Replicates)
殺病毒懸浮液測試	病毒 + 測試產品 → 暴露 → 中和作用 → 稀釋 → 平板培養	每組4次
病毒對照	病毒 + 稀釋劑 → 暴露 → 稀釋 → 平板培養	每組4次
中和作用對照	測試產品 + 稀釋劑 → 中和作用 → 稀釋 → 平板培養	每組4次
細胞毒性對照	測試產品 + 稀釋劑 → 中和作用 → 病毒接種 → 稀釋 → 平板培養	每組4次
中和劑毒性對照	病毒 + 稀釋劑 → 中和作用 → 稀釋 → 平板培養	每組4次
細胞培養物對照	維持培養基	每組4次

結果：

【0323】表8、表9及表10提供SPL7013對抗三種人類CoV毒株的殺病毒數據。該SPL7013水溶液99.91 mg/mL在60秒及60分鐘暴露之後使hCoV-229E的傳染性降低0.75 $\log_{10}$ (82.22%)；在60秒暴露之後使hCoV-NL63的傳染性降低0.50 $\log_{10}$ (68.38%)，及在60分鐘暴露之後使hCoV-NL63的傳染性降低0.75 $\log_{10}$ (82.22%)；以及在暴露60秒及60分鐘之後使hCoV-OC43的傳染性降低0.50 $\log_{10}$ (68.38%)。此等結果顯示SPL7013對抗多種人類CoV毒株係具有活性的。

【0324】表8：SPL7013水溶液殺病毒活性對抗冠狀病毒株229E (ATCC #VR-740)。

稀釋 (- Log_{10})	病毒對照		測試		NTC	NC	CTC	CC
	60秒	60分	60秒	60 分				
								0000
-2	NT	NT	++++	++++	NT	NT	0000	N/A
-3	++++	++++	++++	++++	++++	++++	0000	
-4	++++	++++	++++	++++	++++	++++	0000	
-5	++++	++++	++++	+0+0	++++	+++0	NT	
-6	+0+0	++00	0000	000+	++00	0++0	NT	
-7	000+	0000	0000	0000	0+00	0000	NT	
$TCID_{50}$ (log_{10})	6.25	6.00	5.50	5.25	6.25	5.75	1.50	
Log_{10} 降低	N/A		0.75	0.75	N/A			
百分比降低			82.22 %	82.22 %				

+ CPE(細胞病變/細胞毒性效應)存在；0 CPE(細胞病變/細胞毒性效應)未檢測到CC細胞對照；CTC細胞毒性對照；NC中和作用對照；NTC中和劑毒性對照；NT未測試；N/A不適用。

【0325】表9：SPL7013水溶液殺病毒活性對抗:冠狀病毒株NL63 (ZeptoMetrix Corp. #0810228CF)。

稀釋 (- Log_{10})	病毒對照		測試		NTC	NC	CTC	CC
	60秒	60分	60秒	60 分				
								0000
-2	NT	NT	++++	++++	NT	NT	0000	N/A
-3	++++	++++	++++	++++	++++	++++	0000	
-4	++++	++++	++++	++++	++++	++++	0000	
-5	++++	++++	+++0	++00	++0+	++++	NT	
-6	0+00	+000	0000	0000	0000	0000	NT	
-7	0000	0000	0000	0000	0000	0000	NT	
$TCID_{50}$ (log_{10})	5.75	5.75	5.25	5.00	5.25	5.50	1.50	
Log_{10} 降低	N/A		0.50	0.75	N/A			
百分比降低			68.38%	82.22 %				

+ CPE(細胞病變/細胞毒性效應)存在；0 CPE(細胞病變/細胞毒性效應)未檢測到CC細胞對照；CTC細胞毒性對照；NC中和作用對照；NTC中和劑毒性對照；NT未測試；N/A不適用。

【0326】表10：SPL7013水溶液殺病毒活性對抗：冠狀病毒株OC43 (ZeptoMetrix Corp. #0810024CF)。

稀釋 (- Log_{10})	病毒對照		測試		NTC	NC	CTC	CC
	60秒	60分	60秒	60 分				
								0000
-2	NT	NT	++++	++++	NT	NT	0000	N/A
-3	++++	++++	++++	++++	++++	++++	0000	
-4	++++	++++	++++	+++0	++++	++++	0000	
-5	++++	++0+	++++	0+++	+++0	++++	NT	
-6	00++	+00+	0000	+000	000+	0000	NT	
-7	0000	0000	0000	0000	0000	0000	NT	
$TCID_{50}$ (log_{10})	6.00	5.75	5.50	5.25	5.50	5.50	1.50	
Log_{10} 降低	N/A		0.50	0.50	N/A			
降低百分比			68.38%	68.38 %				

+ CPE(細胞病變/細胞毒性效應)存在；0 CPE(細胞病變/細胞毒性效應)未檢測到CC細胞對照；CTC細胞毒性對照；NC中和作用對照；NTC中和劑毒性對照；NT未測試；N/A不適用。

實施例5：SPL7013對抗該SARS-CoV-2毒株Slovakia/SK-BMC5/2020之殺病毒特性的評估

【0327】評估SPL7013對抗該SARS-CoV-2毒株Slovakia/SK-BMC5/2020的殺病毒特性。此毒株係在2020年3月從一位來自於斯洛伐克的COVID-19患者所分離出來。

方法：

【0328】細胞：Vero E6/TMPRSS2非人類靈長類腎上皮細胞(National Institute for Biological Standards and Controls, UK)。

【0329】病毒：Slovakia/SK-BMC5/2020係透過European Virus Archive goes Global (Evag) platform所提供。SARS-Cov-2係在Vero E6/TMPRSS2細胞系上進行

擴增及效價化。

【0330】細胞毒性及病毒定量(實驗1)：使用Vi-Cell自動裝置計數細胞並評估其存活率。細胞係以~15,000細胞/孔被接種。細胞係如下在37°C下經預處理1小時。在細胞培養基中製備八種劑量的SPL7013 (10、3.3、1.1、0.37、0.12、0.04、0.014、0.0046 mg/mL)。以三種濃度(1000、300及100 nM)製備該參考化合物(阿匹莫德(Apilimod))。後續將體積為10 μL的Slovakia/SK-BMC5/2020以1 MOI (~0.01)添加至經預處理之細胞上，並且在一37°C培養箱中培育48小時。收集上清液以用於病毒載量測定(RT-qPCR)。

【0331】在一平板對照(無病毒)上以及在如上所述之經處理且經感染的平板上進行CellTiter 96®水性非放射性細胞增生分析法(MTS/PMS分析法)。該分析法(Promega ref#G5430)係根據製造商規程進行。從孔取出上清液以進行PCR反應，並且將體積為100 μL的新鮮細胞培養基以及體積為20 μL的MTS/PMS試劑添加至每個孔。每小時記錄吸光度，持續四小時。

【0332】使用ORF1ab基因在實驗結束時藉由RTqPCR對病毒載量進行定量。使用該病毒套組(Macherey-Nagel,#740709)提取RNA。RNA係在-20°C下冷凍備用。使用Bio-Rad CFX384™儀器及相關軟體以SuperScript™ III One-Step QRT-PCR Systm套組(商業套組#1732-020，Life Technologies)進行RT-PCR。

【0333】顯微鏡檢查(實驗2)：細胞係以~15,000細胞/孔被接種。細胞係如下在37°C下經預處理1小時。在細胞培養基中製備八種劑量的SPL7013 (10、3.3、1.1、0.37、0.12、0.04、0.014、0.0046 mg/mL)。以三種濃度(1000、300及100 nM)製備該參考化合物(阿匹莫德)。接著，後續將體積為10 μL的Slovakia/SK-BMC5/2020以1 MOI (~0.5)添加至該等細胞，並且在37°C下培育6小時。使用SARS-CoV-2 (2019-nCoV)核蛋白/NP抗體、兔Mab初級抗體(Sino Biological, #40143-R019；1:8000稀釋)固定細胞以用於免疫螢光法染色，並且使用

Operetta.FFU/mL成像。

【0334】結果係顯示於圖11及圖12中。

實施例6：在經鼻投予7天之後SPL7013在hACE2轉基因小鼠中對抗SARS-CoV-2感染的體內評估

方法：

【0335】簡而言之，使用大約6-8週齡的4組5隻動物人類ACE2轉基因小鼠K18-hACE2(可從Jackson Laboratory, B6.Cg-Tg(K18-ACE2)2Prlmn/J，庫存號034860所取得)評估SPL7013在體內對於病毒載量的影響。

【0336】在此等組中的動物係以每鼻孔25 μL的病毒懸浮液被鼻內接種，其中該病毒懸浮液含有10^4 PFU/μL的SARS-CoV-2 (總攻毒：$5x10^5$ PFU)(2019-nCoV/USA-WA1/2020毒株)。動物係以25 μL/鼻孔(總共50 μL)的PBS(磷酸鹽緩衝鹽水)或者在PBS中的1%、3%或5% SPL7013持續給藥7天，導致總每日投予分別為0、0.5、1.5及2.5 mg的SPL7013(在第1天至第6天)。SPL7013的第一劑量係在第0天在病毒接種前5分鐘投予，且一後續劑量係在第0天在病毒接種後5分鐘投予，並且在第1天至第6天每天一次同一時間投予。在第7天對動物實施安樂死。藉由定量聚合酶鏈反應(qPCR)從鼻拭子樣品測量病毒載量來確定感染狀態(第7天)。

結果：

【0337】在第7天，鼻拭子中的病毒複本有一劑量依賴性降低(qPCR)，其與在最高劑量水平的對照相比，達到統計學顯著性(圖8A)。此數據表明，當經鼻投予時，SPL7013可以係以一劑量依賴性的方式降低經鼻獲得之SARS-CoV-2病毒載量。2.5 mg/天的劑量在降低病毒載量方面係最有效。

實施例7：SPL7013對抗嚴重急性呼吸症候群(SARS)冠狀病毒及中東呼吸症候群(MERS)冠狀病毒之抗病毒特性的評估

方法：

【0338】細胞培養及病毒：將表現hACE2⁺及hTMPRSS2⁺的HEK-293T細胞以及Vero E6細胞(ATCC-CRL1586)培養在最低必需培養基(MEM)中，其中該最低必需培養基無L-麩醯胺酸、補充有10% (v/v)熱失活胎牛血清(FBS)以及1% (w/v) L-麩醯胺酸。使用含2% FBS之漢克平衡鹽溶液(HBBS)進行感染。假型SARS-CoV-1 (Urbani)、SARS-CoV-2 (Wuhan-Hu-1)、MERS-CoV (HCoV-EMC)報導子病毒顆粒(reporter virus particles, RVPs)係藉由Integral Molecular (分別為目錄號 RVP-801、RVP-701、RVP-901)所產生。RVPs在一異源病毒核心上展現抗原性正確的棘突蛋白，並攜帶一經修飾的基因組，其表現一方便的光學報導子基因，綠色螢光蛋白質(green fluorescent protein, GFP)，在細胞感染24小時內。根據製造商的指示使用帶有一mFc標籤之SARS-CoV-2棘突受體結合域(receptor binding domain, RBD)重組蛋白質(SARS-CoV-2 Spike RBD (318-541) Recombinant Protein (mFc-Tag) #41701, Cell Signalling Technology)。

【0339】SARS-CoV-1、SARS-CoV-2及MERS-CoV假型GFP報導子慢病毒顆粒(reporter lentiviral particles)之分析：Vero 6細胞係以每孔100,000個細胞被接種在一96孔盤以進行分析。細胞係被接種且培養在DMEM/10% FBS中。在添加SARS-CoV-1、SARS-CoV-2及MERS-CoV棘突-假型GFP報導子慢病毒顆粒(RVP-801、RVP-701及RVP-901，Integral Molecular)(50 μL)前1小時，將SPL7013(在PBS中的0、10及30 mg/mL)添加至Vero E6細胞。在感染後48小時藉由螢光活化細胞分選(fluorescence-activated cell sorting, FACS)流式細胞儀測定GFP-陽性或經感染Vero E6細胞的百分比。

【0340】SARS-CoV-2棘突結合至hACE2⁺ hTMPRSS2⁺ 293T細胞的共軛焦顯微鏡研究：hACE2⁺ hTMPRSS2⁺ 293T細胞係培養在腔室載玻片上。在使用帶有一mFc標籤之SARS-CoV-2棘突RBD重組蛋白質攻毒前，使用SPL7013(在PBS中的0、1 mg/mL)處理細胞1小時。在1小時之後，洗滌細胞兩次，並且將抗mFc-

PE IgG抗體(1 μg/mL)添加至細胞以鑑定經結合之棘突蛋白。在30分鐘之後，再次洗滌細胞兩次、固定、並藉由共軛焦顯微鏡進行分析。

結果：

【0341】SARS-CoV-1、SARS-CoV-2及MERS-CoV假型GFP報導子慢病毒顆粒之分析：發現SPL7013具有一廣譜抗病毒效應，其係特異於抑制該棘突蛋白之附著、融合或兩者功能。假型慢病毒顆粒係被用於感染Vero E6細胞，其中該假型慢病毒顆粒表現由SARS-CoV-1、SARS-CoV-2及MERS-CoV所編碼之抗原性正確的棘突蛋白(圖8B)。SARS-CoV-1及SARS-CoV-2係經由該ACE2受體附著至Vero E6細胞。MERS-CoV附著至該二肽基肽酶4(dipeptidyl peptidase 4, DPP4)。所有三種冠狀病毒皆使用TMPRSS2蛋白酶切割其S1/S2區域。SPL7013在10及30 mg/mL的濃度下有效地抑制表現SARS-CoV-1、SARS-CoV-2及MERS-CoV之棘突蛋白的假型慢病毒與Vero E6細胞之結合。

【0342】SARS-CoV-2棘突結合至hACE2$^+$ hTMPRSS2$^+$ 293T細胞的共軛焦顯微鏡研究：在該等共軛焦顯微鏡研究中，該陰性對照(未添加SPL7013)顯示在沒有SPL7013的情況下，SARS-CoV-2棘突蛋白結合至在該細胞膜上表現該hACE2受體之細胞。在顯微照片中一強烈的綠色免疫螢光證明這一點，其顯示SARS-CoV-2棘突蛋白與宿主細胞的顯著結合(未顯示顯微照片)。當在SPL7013的存在下添加SARS-CoV-2時，未觀察到該SARS-CoV-2棘突蛋白與該等表現該hACE2受體之細胞的可偵測結合。在該等顯微照片中也完全沒有綠色免疫螢光(未顯示顯微照片)。此等研究證實SPL7013係藉由阻斷該SARS-CoV-2棘突蛋白而作用。該SARS-CoV-2棘突蛋白對於經由該ACE2受體來啟動該病毒與該標靶細胞之相互作用係必要的，其會導致該細胞之感染。在沒有SARS-CoV-2棘突蛋白與細胞之結合的情況下，不會發生細胞感染。

【0343】SARS-CoV及MERS-CoV的目前研究顯示，SPL7013係在展現對抗

SARS-CoV-2棘突蛋白結合及感染之效力的濃度下，阻斷該等棘突蛋白之結合。此等研究顯示，無論涉及何種細胞受體，SPL7013會透過一阻斷該冠狀病毒棘突蛋白與細胞相互作用之共同機制來對抗所有此等病毒。總而言之，此等數據支持SPL-7013具有對抗人類致病性冠狀病毒的抗病毒效應。

實施例8：SPL7013對抗呼吸道融合病毒(RSV)之抗病毒特性的評估

【0344】 使用來自於在該細胞毒性測試後所確定之起始濃度的大約1:3的稀釋液製備該測試產品的該等濃度。

【0345】 使用PBS洗滌該宿主細胞培養物，並且將1.0 mL等分試樣的測試產品稀釋液添加至該等細胞。然後將細胞培育1小時±15分鐘以達到平衡。在培育之後，將1.0 mL等分試樣的病毒添加至該等孔，並且培育1小時±15分鐘以吸附病毒。在培育之後，移除該混合物並且用TM替代。然後將該等盤在一CO_2培養箱中培育。培育該等盤直到在該病毒對照中的病毒斑塊可以在顯微鏡下被記錄(大約5-10天)。

【0346】 針對該細胞毒性對照，使用PBS洗滌該宿主細胞培養物。然後該等細胞係被1.0 mL的最高無毒性測試產品濃度覆蓋，並且培育1小時±15分鐘以達到平衡。在培育之後，將1.0 μl等分試樣的MM(模擬感染)添加至該等孔，並且培育1小時±15分鐘。在培育之後，移除該混合物並且用TM替代。然後將該等盤在一CO_2培養箱中培育。

【0347】 針對該病毒對照，使用PBS洗滌該宿主細胞培養物，並且將1.0 mL等分試樣的MM(替代測試產品)添加至該等指定用於病毒對照的孔，並且培育1小時±15分鐘以達到平衡。在培育完成之後，將1.0 mL等分試樣的病毒添加至該等孔，並且培育1小時±15分鐘以吸附病毒。在培育之後，移除病毒並且用TM替代。將該等盤在一CO_2培養箱中培育。

【0348】 完整的細胞培養物單層係被使用作為細胞存活率的對照。在該等

細胞培養物對照孔中的GM係被TM替代。

【0349】 在培育之後，藉由移除該TM、使用PBS洗滌該等盤、及使用4%甲醛溶液固定4至6小時進行固定及染色。使用結晶紫染色劑對經固定之細胞進行染色。計數未經染色之細胞裂解區(病毒斑塊)。

【0350】 抗病毒後處理測試-產品細胞毒性之測定：測定該測試產品的最高無細胞毒性濃度。使用PBS洗滌該宿主細胞培養物。將1.0 mL等分試樣的測試產品添加至該等細胞，並且在一CO_2培養箱中在37°C ± 2°C下培育24小時 ± 1小時。使用CCK-8分析法評估毒性，並且使用一VERSAmax™可調式微量盤讀取器在450nm下讀取。用於抗病毒測試的該等濃度係在該細胞毒性測試中所測定。結果係表示為細胞存活率的百分比，其中100%細胞存活率係大約等於該細胞對照的平均值。使用GraphPad Prism 5.0統計軟體測定該測試產品的TC50濃度。該抗病毒後處理測試包括在表11中所列出之程序。

【0351】 表11. 抗病毒後處理測試參數。

參數	總結	重複
測試	以≤ 100 PFU/mL病毒感染細胞 → 接種產品稀釋液 → 培育 → 固定 → 染色 → 計數斑塊	2
細胞毒性對照	將一產品接種至細胞上 → 培育 → 固定 → 染色 → 目視評估	2
病毒對照	以一病毒感染細胞 → 培育 → 固定 → 染色 → 計數斑塊	2
細胞培養物對照	維持培養基 → 培育 → 固定 → 染色 → 目視評估	2

【0352】 使用來自於在該細胞毒性測試後所確定之起始濃度的大約1:3的稀釋液製備該測試產品的該等濃度。

【0353】 使用PBS洗滌該宿主細胞培養物，並且將1.0 mL等分試樣的病毒

添加至該等孔，並且培育1小時±15分鐘以吸附病毒。在培育之後，移除病毒接種物，並且用在TM中等分試樣的該等測試產品濃度替代。然後將該等盤在一CO_2培養箱中培育。然後培育該等盤直到在該病毒對照中的病毒斑塊可以在顯微鏡下被記錄(大約5-10天)。

【0354】 針對該細胞毒性對照，使用PBS洗滌該宿主細胞培養物。然後該等細胞係被在TM中的最高無毒性測試產品濃度覆蓋，並且係在一CO_2培養箱中培育。

【0355】 針對該病毒對照，使用PBS洗滌該宿主細胞培養物。1.0 mL等分試樣的≤100 PFU/mL病毒將會被添加至該等孔，並且培育1小時±15分鐘以吸附病毒。在培育之後，移除病毒接種物並且用等分試樣的TM替代。將該等盤在一CO_2培養箱中培育。

【0356】 針對該細胞培養物對照，完整的細胞培養物單層係被使用作為細胞存活率的對照。在該等細胞培養物對照孔中的GM係被TM替代。

【0357】 在培育之後，藉由移除該TM、使用PBS洗滌、及使用4%甲醛溶液固定4至6小時進行固定及染色。使用結晶紫染色劑對經固定之細胞進行染色。計數未經染色之細胞裂解區(病毒斑塊)。

【0358】 抗病毒特性之評估：使用非線性回歸分析、GraphPad Prism 5.0軟體測定該等抗病毒特性EC50及/或EC90。

【0359】 抗病毒測試接受標準：如實施例所述之一有效的測試係要求：1)在測試及對照樣品中的該等斑塊係可計數的；2)在細胞毒性對照中不存在顯著的細胞毒性效應；3)細胞對照孔係有活力的並且係附著至該孔的底部；4)在該盤的所有孔中的培養基均無污染。

結果：

【0360】 結果係總結在表12及圖9中。

【0361】 表12. SPL7013之抗病毒篩選之結果的總結。

病毒名稱	產品施用	EC50，mg/mL		EC90，mg/mL		TC50，mg/mL		選擇性指數TC50/EC50
		最適數值	95% CI	最適數值	95% CI	最適數值	95% CI	
人類呼吸道融合病毒	前處理	0.045	0.038至0.053	0.180	0.125至0.258	35.64	34.02至37.34	792
	後處理	0.107	0.064至0.181	1.159	0.368至3.649	30.90	28.69至33.28	289

EC = 有效濃度；TC = 有毒濃度；CI = 信任區間。

實施例9：SPL7013鼻噴霧器

【0362】 如本文所述之裝置的一個實施態樣係一鼻噴霧器。在此實施例中提供該鼻噴霧器的一個實施態樣，並且稱為「SPL7013鼻噴霧器」。該SPL7013鼻噴霧器包含一含有SPL7013的水性鼻用組成物，稱為「SPL7013鼻噴霧組成物」。SPL7013旨在使病毒失活，包括SARS-CoV-2及/或RSV，並且降低暴露於病毒載量。降低病毒載量可以降低感染的獲得或傳播。當包含該SPL7013鼻噴霧組成物時，該SPL7013鼻噴霧器可產生適用於投予及遞送至鼻腔的液滴尺寸，其中少於5%的液滴係10 μM或更小(10 μM的顆粒係更適用於遞送至肺臟)。

【0363】 來自於包含該SPL7013鼻噴霧組成物之該SPL7013鼻噴霧器的致動可為鼻黏膜產生一保濕性及保護性黏膜黏著屏障，其可用於使呼吸道病毒失活並且充當為呼吸道病毒的一屏障。

【0364】 該SPL7013鼻噴霧組成物包含SPL7013以及一黏度改質黏膜黏著物質。該SPL7013鼻噴霧組成物係如表14中所列之「變異體4」中所描述，或者係如下表13中所示之「變異體5」中所描述。變異體5係該變異體4調配物另外用

鹽酸調整pH的。該調配物包含一B型卡波姆均聚物以達到一合適的黏度，其有助於容易投予，並且有助於該產品在鼻腔中滯留。

【0365】 表13：SPL7013鼻噴霧調配物(變異體5)。

組分	% w/w	量1% w/w (kg / 100 kg批)
純化水	q.s 100%	98.51+
阿斯君默納(SPL7013)	1.0	1.0+
丙二醇	1.0	1.0
甘油	1.16	1.0
對羥苯甲酸甲酯	0.18	0.18
卡波姆974P (卡波普® 974P)	0.05	0.05
對羥苯甲酸丙酯	0.02	0.02
乙二胺四乙酸二鈉鹽二水合物	0.005	0.005
氫氧化鈉^	調整pH至6.0	N/A
鹽酸^	調整pH至6.0	N/A

+ SPL7013與水的最終量係藉由在製造當時SPL7013的水含量所測定。^ 在0.1 N的濃度下，使用純化水製備(EP)。

【0366】 該SPL7013鼻噴霧器係作為一10 mL多劑量、計量鼻噴霧裝置而提供，其可遞送每致動~100 μL的SPL7013鼻噴霧組成物。該SPL7013鼻噴霧器的其他實施態樣可包含一稍微較小或較大體積、或者較小或較大的計量劑量。該SPL7013鼻噴霧組成物可以根據使用者之需要，由使用者自行投予最多連續30天，及/或每日最多4次(在每個鼻孔中)，如所需，使病毒失活並且降低暴露於病毒載量。

【0367】參考全球醫療裝置命名法(Global Medical Device Nomenclature, GMDN)，適用於SPL7013鼻噴霧器之術語係「鼻用水分屏障敷料」，其GMDN代碼為47679。有鑑於SPL7013使病毒失活之機制的物理性本質，以及該裝置的物理性作用模式，根據歐洲醫療裝置導引(European Medical Device Directive) 93/42/EEC，該產品被視為一I類醫療裝置。

【0368】當包含該SPL7013鼻噴霧組成物時，SPL7013鼻噴霧器在致動時提供i)一保濕性及保護性黏膜黏著調配物，當其被施用於鼻黏膜時可充當為呼吸道病毒的一屏障；ii)使病毒失活並且降低暴露於病毒載量；iii)因為i)及/或ii)而降低病毒載量。病毒載量的降低可能有助於預防感染的獲得或傳播。

【0369】SPL7013鼻噴霧組成物的接受標準係總結如下。一鼻噴霧組成物的重量滲透濃度及pH係符合<500 mOsmol及5.5-6.5之pH的生理情況。SPL7013鼻噴霧劑的重量滲透濃度及pH的驗收基準(acceptance criteria)分別為200-400 mOsmol及5.5-6.5。該SPL7013鼻噴霧劑典型地具有~1 g/mL的密度，適合滯留在鼻腔內。SPL7013分析的釋出及到期驗收限值(release and expiry acceptance limit)為0.80-1.20 % w/w。對羥苯甲酸甲酯及對羥苯甲酸丙酯的驗收基準分別為0.14%-0.23%及0.015%-0.025%。在SPL7013鼻噴霧劑中的任何微生物含量係藉由一微生物限值試驗(Microbial Limits Test)所測定，其係根據Ph. Eur. 2.6.12 Microbiological Examination of Nonsterile Products: Microbial Enumeration Test以及Ph. Eur. 2.6.13 Microbial Examination of Non-Sterile Products: test for Specified Micro-Organisms。存在於該測試材料中的總生菌數以及總酵母菌及黴菌係使用標準傾注平板方法測定。微生物含量的規範係遵循在Ph. Eur. 5.1.4 Microbiological Quality of Pharmaceutical Preparations中所述之經建立之限值。該等經指定之生物體係基於Ph. Eur 5.1.4, Microbiological Quality of Non-Sterile Pharmaceutical Preparations and Substances for Pharmaceutical Use。

【0370】 SPL7013鼻噴霧器係被包裝成一非加壓、密實的容器封閉系統。該容器密閉系統包括一遞送系統(具有致動器的泵)，其投予100 μL的SPL7013鼻噴霧組成物的液滴的噴霧。該遞送裝置係由一旋緊在一聚乙烯(HDPE)瓶子上的泵所構成，而且該泵的汲取管、外殼、墊圈及桿係由聚乙烯聚合物所製成。該球係由不銹鋼1.430所製成，並且係耐腐蝕的。該內襯係由聚氧伸甲基所製成。

實施例10：SPL7013鼻噴霧器的生物性評估

【0371】 對在實施例9中所述之SPL2013鼻噴霧器實例進行一全面性的生物性評估。

【0372】 該SPL7013鼻噴霧器係一表面裝置，其可與黏膜(鼻)接觸，且具有延長的暴露時間(>24小時至30天)。根據ISO 10993，針對在實施例9中所述之被包裝在容器密閉系統中的SPL7013鼻噴霧劑進行測試，包括體外細胞毒性(ISO 10993-5)、在大鼠中重複投予之後的鼻刺激(ISO 10993-10)、及在一天竺鼠模型中的皮膚過敏(ISO 10993-10)之測試。

【0373】 體外細胞毒性：體外細胞毒性研究結果顯示，在 5,000 μg/mL下，SPL7013鼻噴霧劑沒有細胞毒性。在一鼻刺激研究中，將100 μL的1% SPL7013鼻噴霧劑投予至大鼠的每個鼻孔中，一天四次，連續14天。生前階段(in-life phase)的研究結果以及組織病理學檢查的結果顯示沒有與該產品相關的發現，並且表明SPL7013鼻噴霧劑沒有刺激性。

【0374】 皮膚過敏：該皮膚過敏研究包括根據Magnusson and Kligman (1969)的一天竺鼠最大化試驗(Guinea Pig Maximization Test, GMPT)。該試驗顯示1% SPL7013鼻噴霧劑不是一致敏物。

【0375】 鼻耐受性及PK：亦將含有1%或3% SPL7013的SPL7013鼻噴霧劑持續7天一天4次經鼻投予(每鼻孔50 μL)給大鼠以測試局部毒性以及SPL7013的全身吸收潛力。該研究顯示，SPL7013鼻噴霧劑的重複經鼻投予具有良好耐受性，

並且不會導致任何局部或全身毒性的臨床症狀。此外，收集在本研究中的動物的血漿樣品，在研究第1天在第一次投予產品之前，及在第一次投予之後的15分鐘、30分鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、5小時及6小時，以及在研究第7天在當天最後一次投予產品之前，及在當天最後一次投予之後的15分鐘、30分鐘、1小時、2小時、3小時、4 時、5小時及6小時。藉由毛細管電泳對混合血漿樣品所進行的生物分析顯示，在持續7天每日4次經投予1%或3% SPL7013鼻噴霧劑之動物的任何樣品中，未檢測到等於或高於該分析之定量下限(LLOQ，0.5 μg/mL)的SPL7013，除了來自於在該1%群組中的動物的一樣品，其顯示一3小時樣品剛好高於該LLOQ (0.635 μg/mL)(未顯示數據)。該等數據表明，在持續7天每日4次投予之後，在施用至大鼠的鼻黏膜之後，SPL7013不會被全身性吸收，而且在該較低劑量群組中的一樣品的結果係一畸變。

實施例11：SPL7013調配物及測試

【0376】 如表14所述製備SPL7013(阿斯君默納)調配物。

【0377】 表14. SPL7013實例調配物。

成分 (%w/w)	變異體1	變異體2	變異體3	變異體4	預期活性
SPL7013	1.00	1.00	1.00	1.00	活性組分，物理性地使該病毒失活
水	95.50	90.00	89.00	95.52	溶劑(將取決於pH調整而變化)
卡波普974P	-	-	-	0.05	流變改質劑、黏度改質劑、及生物黏著劑
羥丙基甲基纖維素	0.10				流變改質劑、黏度改質劑、及生物黏著劑
微晶纖維素/羧基甲基纖維素		2.00	2.00		流變改質劑、黏度改質劑、及生物黏著劑
甘油(Glycerin)/甘油(glycerol)	1.00或1.16	1.00	2.30	1.00或1.16	保濕劑/有助於對羥苯甲酸酯類的溶解/滲壓性調整
丙二醇	1.00	1.00		1.00	保濕劑/有助於對羥苯甲酸酯類的溶解
對羥苯甲酸甲酯	0.18	0.18		0.18	防腐劑
對羥苯甲酸丙酯	0.02	0.02		0.02	防腐劑
氯化苯二甲烴銨			0.05		防腐劑
EDTA	0.005	0.005	0.005	0.005	抗氧化劑/螯合劑/防腐劑
氫氧化鈉	1.20	1.20	1.20	1.20	pH改質劑、鹼化劑
檢查/調整pH至	6.0	6.0	6.0	6.0	

【0378】 在製備之後的數小時內測量黏度及重量滲透濃度。結果係提供於下表15中。

【0379】 表15. SPL7013實施例調配物特性。

	變異體 1	變異體 2	變異體 3	變異體 4
甘油 (%w/w)	1.16	1.00	2.30	1.16
重量滲透濃度 (mOsmol)	295	283	344	280
黏度 (cP)	2.66	107.1	110.7	1.78

【0380】 為了評估用於經鼻遞送之調配物的適用性，使用三種鼻用氣溶膠泵篩選該等調配物，並且在30 mm及60 mm測量顆粒尺寸，如表16所示。

【0381】 表16. SPL7013實施例調配物液滴尺寸分佈(droplet size distribution, DSD)測試。

調配物	分配器1 (100 ul)				
	距離	Dv10	Dv50	Dv90	%vol <10μm
變異體1	30mm	20.76	66.46	155.10	2.655
變異體2	30mm	18.61	59.51	126.10	3.208
變異體3	30mm	18.62	58.93	130.50	3.334
變異體4	30mm	14.51	42.84	97.69	5.304
變異體1	60mm	23.93	57.71	136.20	2.23
變異體2	60mm	21.40	51.70	112.40	2.73
變異體3	60mm	20.97	47.49	100.10	3.21
變異體4	60mm	16.75	42.04	92.32	4.31
調配物	分配器2 (100 ul)				
	距離	Dv10	Dv50	Dv90	%vol <10μm
變異體1	30mm	11.96	30.57	76.34	7.28
變異體2	30mm	10.25	27.81	69.81	9.55
變異體3	30mm	11.79	31.59	81.75	7.27
變異體4	30mm	10.36	28.22	72.13	9.41
變異體1	60mm	14.13	33.47	66.63	6.04
變異體2	60mm	13.79	31.45	62.85	5.86
變異體3	60mm	14.70	33.00	69.31	5.15
變異體4	60mm	13.61	30.50	59.36	6.21
調配物	分配器3 (100 ul)				
	距離	Dv10	Dv50	Dv90	%vol <10μm
變異體1	30mm	9.54	25.26	59.40	10.80
變異體2	30mm	9.02	22.98	48.57	11.75
變異體3	30mm	9.51	24.62	55.86	10.85
變異體4	30mm	9.06	21.88	45.63	11.87
變異體1	60mm	12.32	30.71	62.09	7.31
變異體2	60mm	15.10	30.62	53.51	5.31
變異體3	60mm	12.93	29.60	54.04	6.75
變異體4	60mm	12.46	28.90	52.53	7.49

【0382】 此等結果顯示，該等調配物為在多種鼻用泵遞送裝置中的鼻內遞送提供合適的顆粒尺寸。

【0383】 針對該變異體4調配物進行進一步的DSD研究以進一步研究在合適的速度下用於遞送的顆粒尺寸，並且係顯示於以下表17中。使用一具有300 mm透鏡的Spraytec Open Spray進行實驗。

【0384】 表17. 變異體4調配物液滴尺寸分佈(DSD)測試。

	致動速度：60 mm/s				致動速度：80 mm/s			
	Dv10	Dv50	Dv90	%V<10μm	Dv10	Dv50	Dv90	%V<10μm
距離	30 mm							
平均	19	58.9	120.6	3.82	14.51	42.84	97.69	5.304
%RSD	10.7	11.4	9.5		-	-	-	
距離	40 mm							
平均	30.42	89.32	180.79	1.66	-	-	-	-
%RSD	15.4	13.7	10.7		-	-	-	
距離	60mm							
平均	-	-	-	-	16.75	42.04	92.32	4.31
%RSD	-	-	-		-	-	-	
距離	70 mm							
平均	32.55	78.96	166.46	1.64	-	-	-	-
%RSD	13.3	13.8	10.8		-	-	-	

RSD = 相對標準偏差。

實施例12：SPL7013吸濕性評估

【0385】 如在歐洲藥典5.11中所述進行一吸濕性評估。來自於該分析之結果係如下解釋：易潮解 - 吸收充分的水以形成一液體；非常吸濕 - 所增加之質量係等於或大於15%；吸濕 - 所增加之質量係小於15%並且係等於或大於2%；稍微吸濕 - 所增加之質量係小於2%並且係等於或大於0.2%；以及不吸濕 - 如果所增加之質量係小於0.2%，則該化合物係不吸濕。

【0386】 因此，發現SPL7013在本質上非常吸濕，所增加之質量係超過15%

(21.97%)。藉由水含量分析與一卡爾費休測試(Karl Fischer test)證實該等吸濕性結果。

實施例13：SPL7013在原代人類氣道細胞中對抗SARS-CoV-2的活性

【0387】原代人類支氣管上皮細胞(human bronchial epithelial cells, HBEpC)(Sigma-Aldrich, MO, USA)係在HBEpC/HTEpC生長培養基(Cell Applications, CA, USA)中生長並維持。此等原代細胞表現該ACE2受體，並且容許SARS-CoV-2感染。此等細胞係被用於測定阿斯君默鈉在一原代人類氣道上皮細胞系中對抗SARS-CoV-2的抗病毒效應。

【0388】將1mL的10^3 pfu/mL的SARS-CoV-2 2019-nCoV/USA-WA1/2020添加至2.5x10^4細胞/孔以感染細胞。在感染當時將10 μg/mL的SARS-CoV-2棘突蛋白抗體(pAb, T01KHuRb)(ThermoFisher, MA, USA)添加至該陽性對照。ι-鹿角菜膠(Sigma-Aldrich, MO, USA)係被用於該原代上皮細胞核酸蛋白殼及斑塊分析法中，以比較此物質與阿斯君默鈉的抗病毒活性。所使用之濃度係據報導會展現對抗SARS-CoV-2之活性的濃度(Bansal et al, 2020)。

【0389】在感染SARS-CoV-2前1小時，將SPL7013 (0、1.1、3.3及10 mg/mL)或者ι-鹿角菜膠(0、6、60及600 μg/mL)添加至HBEpC細胞中。在感染後將細胞培養4天，並且藉由ELISA分析在細胞上清液中經分泌之SARS-CoV-2核酸蛋白殼的量，並且藉由斑塊分析法對感染性病毒進行定量，如在實施例3中所述。

【0390】為了確定SPL7013預防原代人類上皮細胞的SARS-CoV-2感染的能力，評估該化合物在HBEpC細胞培養物中對抗2019-nCoV/USA-WA1/2020毒株。

【0391】藉由核酸蛋白殼ELISA發現與病毒對照相比，SPL7013可降低高達98% SARS-CoV-2對HBEpC原代細胞的感染(圖10A)，並且在該斑塊分析法中降低高達95%(未顯示數據)。相反地，使用ι-鹿角菜膠之處理在此細胞系中對抗

SARS-CoV-2的抗病毒效應係非常小，藉由核酸蛋白殼ELISA，經測試之最高濃度僅降低17%的感染(圖10B)，並且在該斑塊分析法中僅降低21%(未顯示數據)。阿斯君默鈉的最大抑制水平與該SARS-CoV-2棘突蛋白抗體(pAb，T01KHuRb)陽性對照所達到的抑制水平相當。

【0392】 阿斯君默鈉抑制SARS-CoV-2對一人類氣道原代上皮細胞的感染，而ι-鹿角菜膠係一種在市售的鼻噴霧劑調配物中的聚陰離子化合物，在先前已被證明可降低Vero E6 細胞中SARS- CoV-2感染的濃度下未能提供顯著抑制(Bansal et al, 2020)。阿斯君默鈉的獨特結構係一磺化的、大致呈球形的分子，具有一核心及從該核心向外輻射的密集分支，似乎比其他諸如ι-鹿角菜膠及肝素的聚陰離子化合物更能提供顯在益處，其中ι-鹿角菜膠及肝素係線性硫化分子，具有一分子量分佈。該等作者不知道有數據顯示ι-鹿角菜膠係可殺病毒的，而肝素已證明與HSV病毒粒子組分缺乏一不可逆的、殺病毒相互作用(Ghosh et al., 2009)。

實施例14：大鼠SPL7013生物相容性研究

【0393】 在大鼠中進行在調配物變異體4中的SPL7013的生物相容性研究(未顯示數據)。

【0394】 測試該產品以評估其在Balb/c 3T3細胞中的細胞毒性效應。綜上所述，5 mg/ml SPL7013的溶液係沒有細胞毒性。

【0395】 在14天之後在攻毒之後在皮內及局部投予之後，在10隻白化天竺鼠中測試該產品以評估其致敏特性。綜上所述，在該攻毒階段之後未記錄到可歸因於過敏的肉眼可見皮膚反應，而且根據ISO 10993-10，該產品並未被歸類為一皮膚致敏物。

【0396】 藉由鼻內途徑以每個鼻孔0.1 ml的劑量持續14天一天四次將該產品投予至3隻雌性Sprague Dawley大鼠。並未觀察到死亡，並未觀察到與該測試產品之投予相關的臨床症狀，並未記錄到在該治療部位上的紅斑或水腫，而且體

重保持正常。沒有發炎變化或者對上皮細胞之影響的證據。綜上所述，該測試產品具有良好耐受性，並且沒有引發任何根據ISO 10993-10所評估之刺激的證據。

實施例15：臨床研究

【0397】 對40名患者進行一項臨床研究，該等患者接受在調配物變異體4中的1% SPL7013或者安慰劑(調配物4)，藉由噴霧裝置持續14天一天四次在每個鼻孔中投予100 μl。並沒有嚴重的不良事件，而且該調配物通常具有良好耐受性及最小刺激。

實施例16：總結

【0398】 本文所述之實驗已顯示SPL7013展現對抗多種SARS-CoV-2毒株以及在不同細胞系中的有效抗病毒活性，其具有非常高的SI。在該鼻噴霧劑中的SPL7013的濃度(10 mg/mL)下，在Vero E6細胞中的傳染性病毒的降低係>5 $\log_{10}$ (>99.999%)，並且在Calu-3細胞中係>3 $\log_{10}$ (>99.9%)。檢驗殺病毒活性之動力學的研究顯示，將SPL7013暴露於病毒短短5秒就可以觀察到SARS-CoV-2的失活係劑量依賴性的。

【0399】 本領域技術人員將理解，在不背離本揭露之廣泛一般範疇的情況下，可對上述實施態樣進行多種變化及/或修飾。因此，本實施態樣在所有方面都被認為係說明性的而非限制性的。

【0400】 在本文中所討論及/或引用之所有著作係整體併入本文中。

【0401】 本申請案主張2020年4月15日提申之名稱為「冠狀病毒感染的預防方法」之澳大利亞臨時申請案第2020901194號、2020年 8月21日提申之名稱為「冠狀病毒感染的預防方法」之澳大利亞臨時申請案第2020902993號、以及2020年11月17日提申之名稱為「呼吸道融合病毒感染的預防方法」之澳大利亞臨時申請案第2020904246號的優先權，其全部內容係藉由引用併入本文中。

【0402】 在本文中所討論及/或引用之所有著作係整體併入本文中。

【0403】已包括在本說明書中的文件、行為、材料、裝置、物品等等的任何討論僅用於為本發明提供上下文之目的。不應被視為承認任何或所有此等事項構成先前技術基礎的一部分或是本發明相關領域中的普通一般知識，只因為其在本申請案之各項請求項的優先權日期之前即存在。

【0404】在本文中所揭露的或者在本申請案說明書中所提及的步驟、特徵、整數、組成物及/或化合物，個別地或共同地，以所述步驟或特徵之兩者或更多者之任何或所有組合之方式。

參考文獻

【0405】Bansal et al (2020) bioRxiv doi: 10.1101/2020.08.19.225854.

【0406】Borchers et al (2013) Clin Rev Allergy Immunol 45(3):331-378 doi: 10.1007/s12016-013-8368-9.

【0407】Chandel et al (2019) Biomedicine & Pharmaco doi: 10.1016/j.biopha.2019.108601.

【0408】Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses (2020) Nature microbiology doi: 10.1038/s41564-020-0695-z.

【0409】Foster et al (2020) PNAS doi: 10.1073/pnas.2004999117.

【0410】Ghareeb et al (2021) J Pharm Investig doi: 10.1007/s40005-021-00520-4.

【0411】Ghosh et al (2009) Glycobiology 19(1), 2-15. doi: 10.1093/glycob/cwn092.

【0412】Gordon et al (2020) bioRxiv doi: 10.1101/2020.03.22.002386.

【0413】Ibrahim et al (2015) Med Devices (Auckl) doi: 10.2147/MDER.S48888.

【0414】Keyaerts et al (2004) Biochem Biophys Res Commun 8;323(1): 264-

8.

【0415】 Kucharski et al (2020) Lancet doi: 10.1016/S1473-3099(20)30144-4.

【0416】 Magnusson and Kilgman (1969) 52(3):268-76. doi: 10.1038/jid.1969.42.

【0417】 Pizzorno et al (2020) Antiviral Res doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104878.

【0418】 Melero et al (2013) Curr Top Microbiol Immunol 372: 59-82. doi: 10.1007/978-3-642-38919-1_3.

【0419】 Ramaekers (2020) Virus Evol 2Jul 24;6(2):veaa052. doi: 10.1093/ve/veaa052.

【0420】 Reed and Muench (1938) J Hyg 27(3), 493-497.

【0421】 Shen et al (2020) Clin Infect Dis doi: 10.1093/cid/ciaa203.

【0422】 Tang et al (2020) Nat Sci Rev doi: 10.1093/nsr/nwaa036.

【0423】 Umashankar et al (2016) Int Res J of Pharm 7(4):9-16.

【0424】 van den Worm et al (2012) PLoS ONE 7(3):e32857 doi:10.1371/journal.pone.0032857.

【0425】 Verma et al (2014) J der Pharmazie Forschung 2(1):1-10.

【0426】 Wang et al (2020) Cell Res 30(3), 269-271 doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.

【0427】 Zarogoulidis et al (2012) Int J Nanomedicine 7:1551-72.

【符號說明】

(無)

112年11月21日修正本

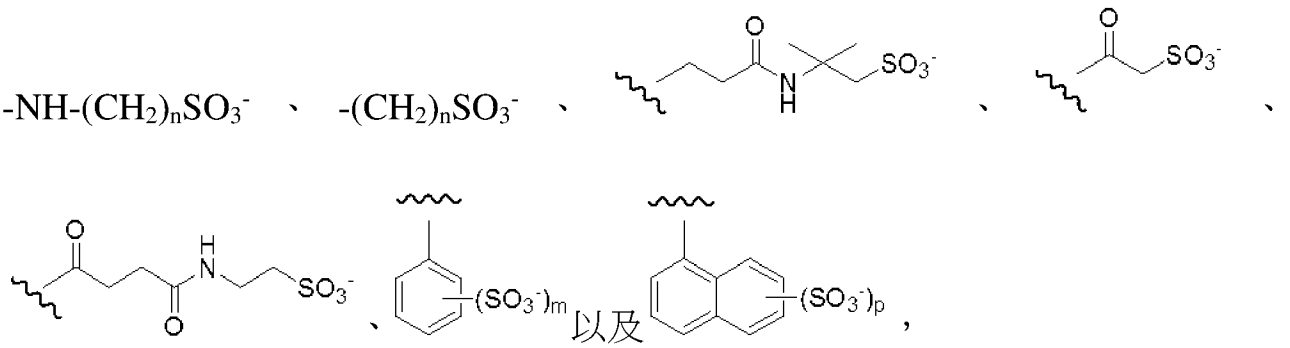
【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種組成物，其包含：

一有效量之一大分子或其一醫藥上可接受之鹽，或者一包含該大分子或其醫藥上可接受之鹽及一醫藥上可接受之載體的組成物，

其中該大分子包含一3至5世代的樹枝狀聚合物，其具有至少15個含磺酸或含磺酸鹽部分附接至該樹枝狀聚合物及卡波普974的一或多個表面基團，

其中該含磺酸或含磺酸鹽部分係選自於由以下所構成之群組：



其中n係0或係從1至20的一整數，m係1或2的一整數，且p係1至3的一整數，以及

其中該組成物包含約0.01% w/w至約1% w/w、或約0.01% w/w至約0.1% w/w、或約0.05% w/w至約0.1%、或約0.05% w/w卡波普974 (Carbopol 974)。

【請求項2】 如請求項1之組成物，其中該組成物係一鼻用生物黏著組成物。

【請求項3】 如請求項1之組成物，其中該組成物包含約0.01% w/w至約0.1% w/w的流變改質劑卡波普974。

【請求項4】 如請求項1之組成物，其中該組成物包含約0.05% w/w至約0.1% w/w的流變改質劑卡波普974。

【請求項5】 如請求項1之組成物，其中該組成物包含約0.05% w/w的流變改質劑卡波普974。

【請求項6】 如請求項1之組成物，其中該組成物額外地包含一或多種藥劑，其係選自於以下的一或多者：

(a) 一抗病毒活性劑、一疫苗、一免疫調節劑、一抗菌劑、一抗發炎劑及一鼻用生物黏著劑；以及

(b) 一抗病毒活性劑，其係選自於以下的一或多者：i) 一抗生素或者一額外的樹枝狀聚合物；以及ii) 一鹿角菜膠、GM-CSF、IL-6R、CCR5、MERS的S蛋白，以及包括下列之藥物：利巴韋林(ribavirin)、替洛隆(tilorone)、法匹拉韋(favipiravir)、快利佳(洛匹那韋/利托那韋)(Kaletra (lopinavir/ritonavir))、普澤力(達魯那韋/可比西他)(Prezcobix (darunavir/cobicistat))、奈非那韋(nelfinavir)、黴酚酸(mycophenolic acid)、加利德韋(Galidesivir)、安挺樂(Actemra)、OYA1、BPI-002、艾芬地爾(Ifenprodil)、APN01、EIDD-2801、巴瑞替尼(baricitinib)、甲磺酸卡莫司他(camostat mesylate)、石蒜鹼(lycorine)、布瑞拉西汀(Brilacidin)、BX-25、一干擾素、氯奎以及亞茲索黴素(azithromycin)。

【請求項7】 如請求項1至請求項6中任一項之組成物，其中該組成物包含以下的一或多者：甘油、丙二醇、對羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸丙酯、氯化苯二甲烴銨、乙二胺四乙酸，以及氫氧化鈉。

【請求項8】 如請求項1至請求項6中任一項之組成物，其中該組成物包含：

(a) 一防腐劑，其係選自於以下的一或多者：對羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸丙酯，以及氯化苯二甲烴銨；

(b) 一賦形劑，其係選自於以下的一或多者：甘油、丙二醇、乙二胺四乙酸；以及

(c) 一pH改質劑。

【請求項9】 如請求項1至請求項6中任一項之組成物，其中該組成物包含以下特徵的一或多者：

(a) 約3.5至約7.5的一pH，或者約5.5至約6.5的一pH；

(b) 約1至約10 cP的一黏度；

(c) 係適用於在一裝置中投予，其中該裝置係選自於由以下所構成之群組：一鼻噴霧器、一口腔噴霧器、一吸入器、一霧化器、洗鼻器或者口腔清洗器；

(d) 係存在於或施用至防護衣物或一清潔用品；以及

(e) (d)的清潔用品，其中該清潔用品係選自於一紙巾、一外科領域準備噴霧劑或者一清潔溶液。

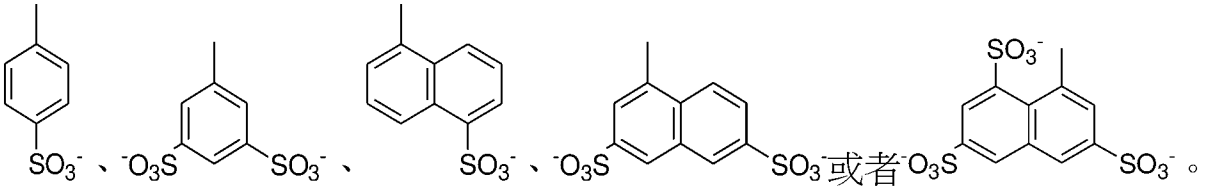
【請求項10】如請求項9之組成物，其中該噴霧器、吸入器或霧化器包含一用於產生尺寸為約0.1 μm至約100 μm之顆粒的構件，及/或其中少於6%的顆粒具有約10 μm或更小的尺寸。

【請求項11】如請求項1至請求項6中任一項之組成物，其中該組成物使超過90%、或超過92%、或超過95%、或超過99%、或超過99.9%的SARS-CoV2或者其一亞型或變異體失活。

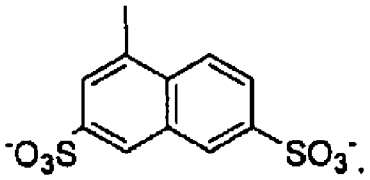
【請求項12】如請求項11之組成物，其中暴露於該組成物約一分鐘使超過90%、或超過92%、或超過95%、或超過99%、或超過99.9%的SARS-CoV2或者其一亞型或變異體失活。

【請求項13】如請求項1至請求項6中任一項之組成物，其中該大分子或其醫藥上可接受之鹽係一樹枝狀聚合物，該樹枝狀聚合物包含從3至5世代的離胺酸建構單元，且該等含磺酸或含磺酸鹽部分係萘基二磺酸鹽部分。

【請求項14】如請求項1至請求項6中任一項之組成物，其中該含磺酸或含磺酸鹽部分係選自於由以下所構成之群組：



【請求項15】如請求項13之組成物，其中該含磺酸部分係



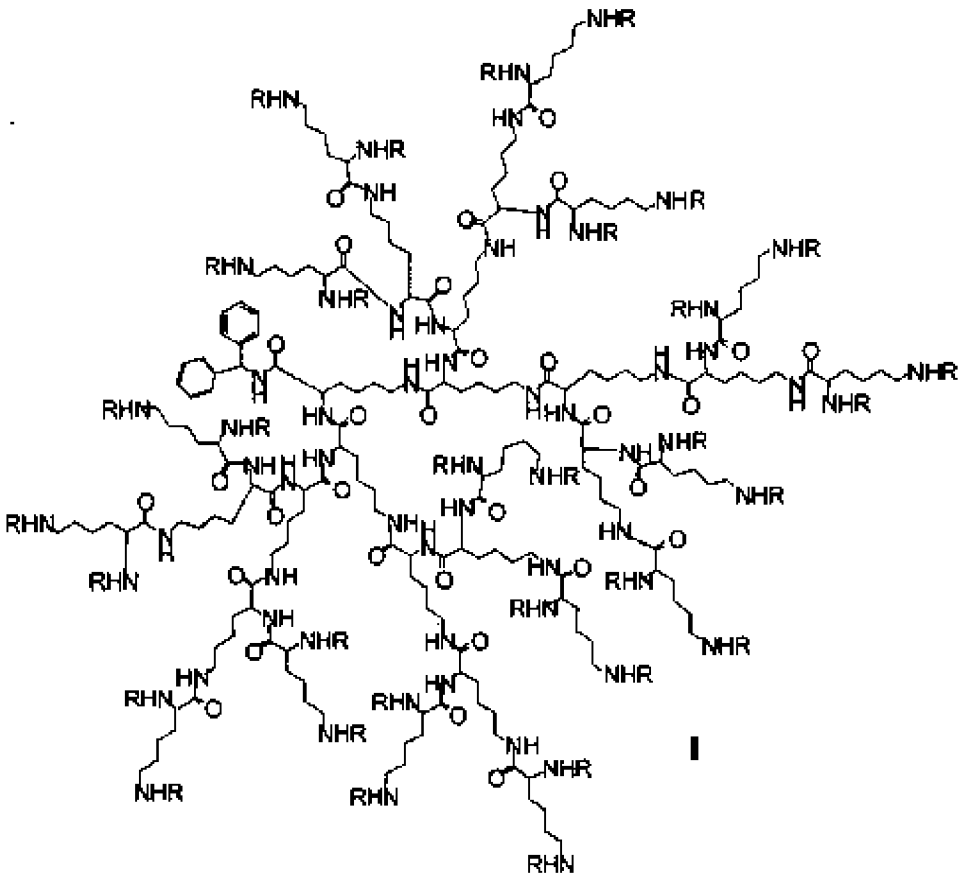
。

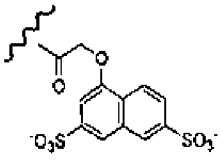
【請求項16】如請求項1至請求項6中任一項之組成物，其中該含磺酸或含磺酸鹽部分係藉由一連接子(linker)附接至該樹枝狀聚合物末端胺基基團。

【請求項17】如請求項16之組成物，其中該連接子係一伸烷基或伸烯基基團，其中一或多個非相鄰碳原子係任選地被一氧或硫原子替代，或者該連接子係一基團-X_1-$(CH_2)_q$-X_2-，其中X_1及X_2係獨立地選自於-NH-、-C(O)-、-O-、-S-及-C(S)，且q係0或從1至10的一整數，且其中一或多個非相鄰(CH_2)基團可被-O-或-S-替代。

【請求項18】如請求項17之組成物，其中該連接子係#-O-CH_2-C(O)-*，其中#代表附接至該含磺酸部分，且*代表附接至該樹枝狀聚合物的末端胺基基團。

【請求項19】如請求項1之組成物，其中該樹枝狀聚合物係



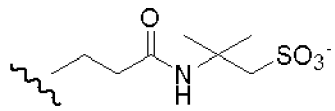
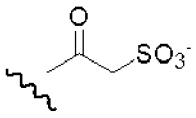
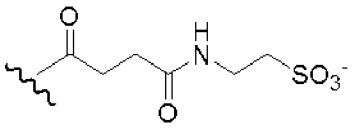
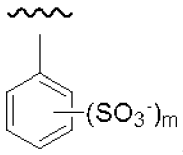
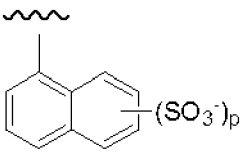
且其中至少50%的R係  ，且其中該醫藥上可接受之鹽係一鈉鹽。

【請求項20】如請求項1之組成物，其中該組成物係一鼻用水分屏障敷料。

【請求項21】一種遞送裝置，其係用於遞送一包含一大分子或其一醫藥上可接受之鹽的鼻用、口服或肺部組成物，或者一包含該大分子或其醫藥上可接受之鹽及一醫藥上可接受之載體的組成物，

其中該大分子包含一3至5世代的樹枝狀聚合物，其具有至少15個含磺酸或含磺酸鹽部分附接至該樹枝狀聚合物的一或多個表面基團，

其中該含磺酸或含磺酸鹽部分係選自於由以下所構成之群組：

$-NH-(CH_2)_nSO_3^-$ 、 $-(CH_2)_nSO_3^-$ 、  、  、  、  以及  ，

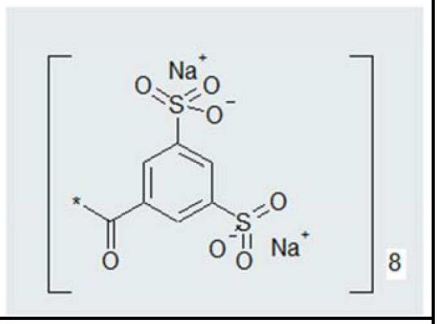
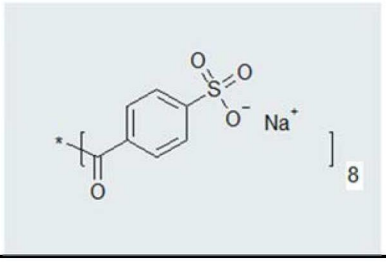
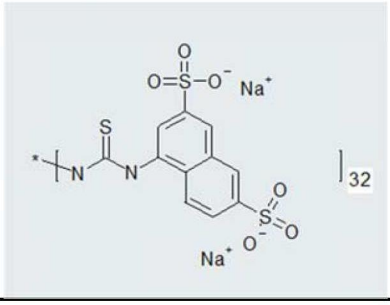
其中n係0或係從1至20的一整數，m係1或2的一整數，且p係1至3的一整數，以及

其中該組成物包含約0.01% w/w至約1% w/w、或約0.01% w/w至約0.1% w/w、或約0.05% w/w至約0.1%、或約0.05% w/w卡波普974。

【請求項22】如請求項21之遞送裝置，其中該裝置係用於遞送一噴霧劑的一經鼻遞送裝置或者一口服遞送裝置。

【請求項23】如請求項21之遞送裝置，其中該裝置係一吸入器或者一霧化器。

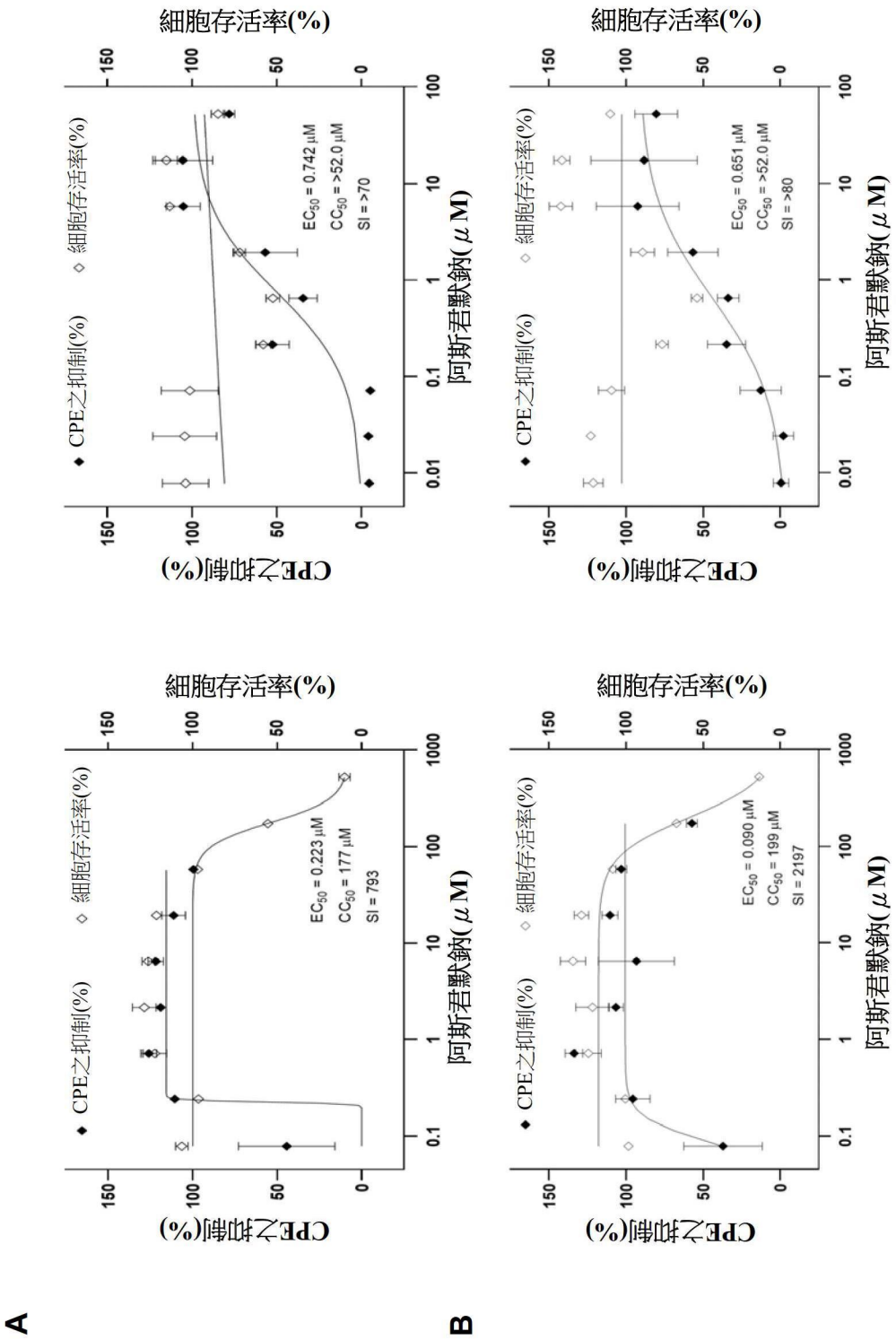
【發明圖式】

	名稱	結構
SPL7674	[BHAlys] [Lys]16 [CO-Ph-3,5-$(SO_3Na)_2$]32	
SPL7615	BHALys [Lys]4 [CO-Ph-3,5- $(SO_3Na)2$]8	
SPL7673	BHALys [Lys]4 [CO-Ph-4-(SO_3Na)]8	
BRI7021	(Ac-ile-glu-asp-asn-glu-tyr-thr-ala-arg-glu-gly)8-lys4-lys2-lys-gly-OH	
BRI2999	[BHAlys] [Lys]32 [CSNH-Ph-4-(SO_3Na)]64	
BRI2992	[BHAlys] [Lys]16 [CSNH-Napth-3,6-$(SO_3Na)_2$]32	

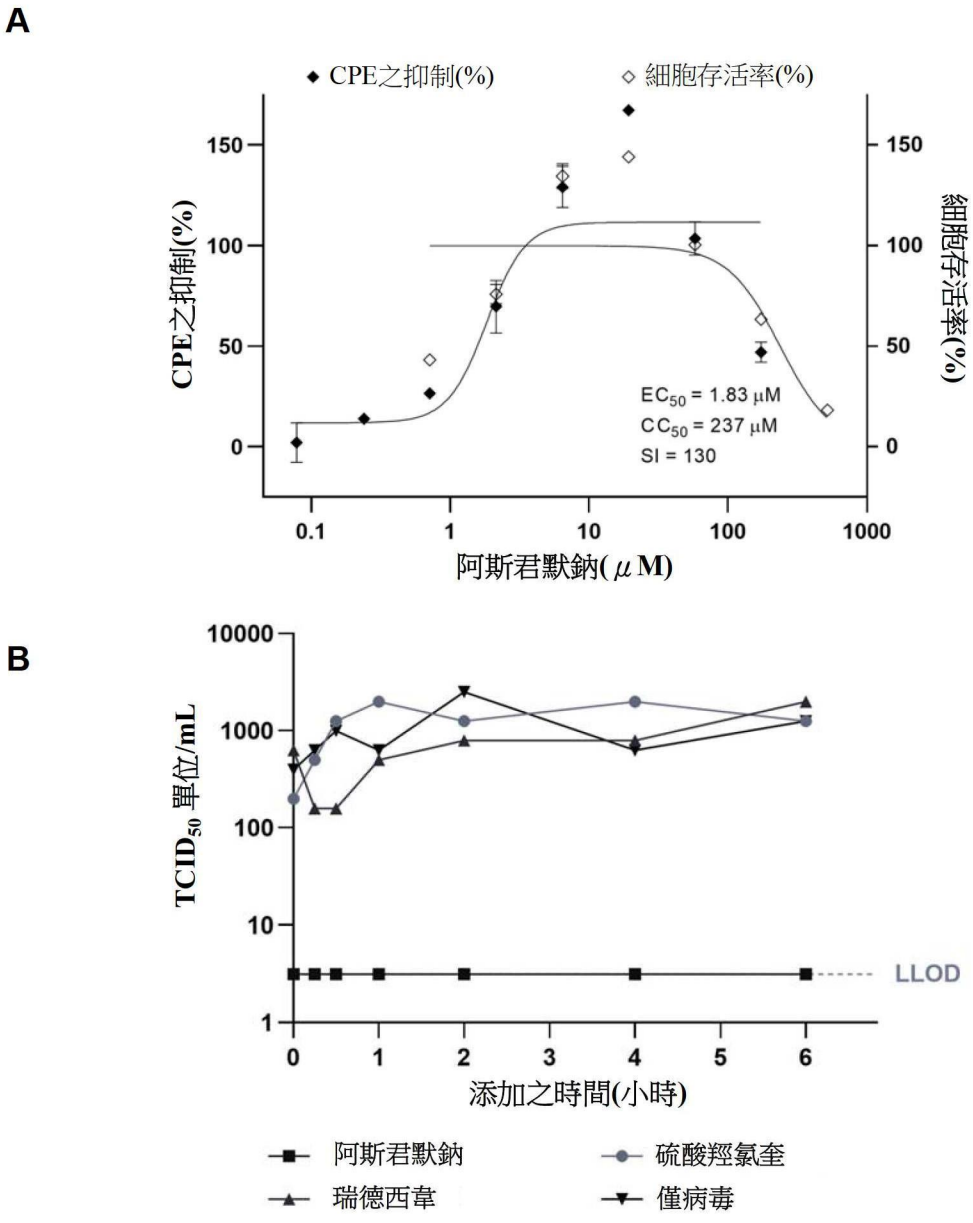
【圖1】

化合物/分析法類型	重複	EC_{50}		EC_{90}		CC_{50}		SI
		μM	mg/mL	μM	mg/mL	μM	mg/mL	
在感染前1小時所添加之阿斯君默納	分析法1	0.223	0.004	0.233	0.004	177	2.93	793
	分析法2	0.742	0.012	7.03	0.117	>52.0	>0.863	>70
	平均值 ± 標準差	0.482 ± 0.367	0.008 ± 0.006	3.63 ± 4.80	0.060 ± 0.080	NC	NC	>431[a]
在感染後1小時所添加之阿斯君默納	分析法1	0.090	0.002	0.175	0.003	199	3.29	2197
	分析法2	0.651	0.011	10.1	0.168	>52.0	>0.863	>80
	平均值 ± 標準差	0.371 ± 0.397	0.006 ± 0.007	5.15 ± 7.03	0.085 ± 0.117	NC	NC	>1138[a]
殺病毒：在感染前1小時SARS-CoV-2與阿斯君默納混合	分析法1	1.83	0.030	3.70	0.061	237	3.93	130
瑞德西韋	分析法1	0.59	N/A	1.20	N/A	>20	N/A	>33
	分析法2	0.61	N/A	1.51	N/A	>20	N/A	>33

【圖2】

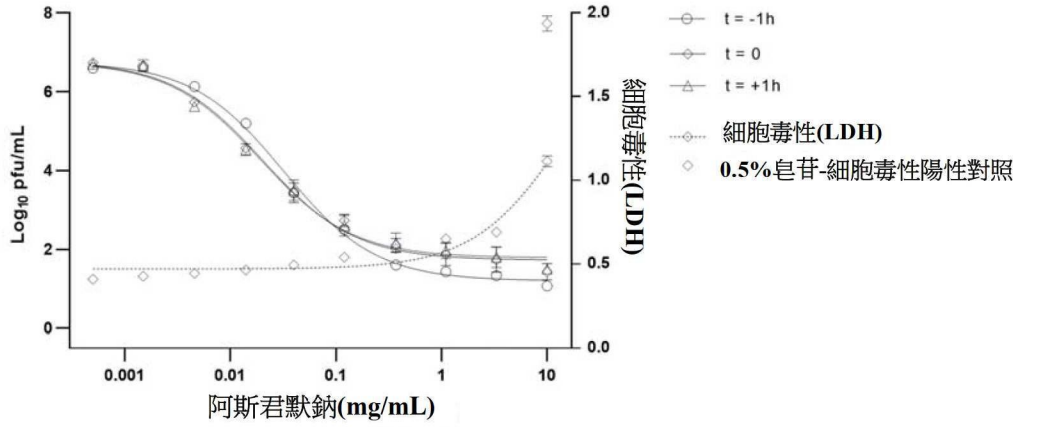

A
B
CPE之抑制(%)
細胞存活率(%)
阿斯君默鈉(μM)
◆ CPE之抑制(%)
◇ 細胞存活率(%)
EC50 = 0.223 μM
CC50 = 177 μM
SI = 793
EC50 = 0.090 μM
CC50 = 199 μM
SI = 2197
EC50 = 0.742 μM
CC50 = >52.0 μM
SI = >70
EC50 = 0.651 μM
CC50 = >52.0 μM
SI = >80

【圖3】

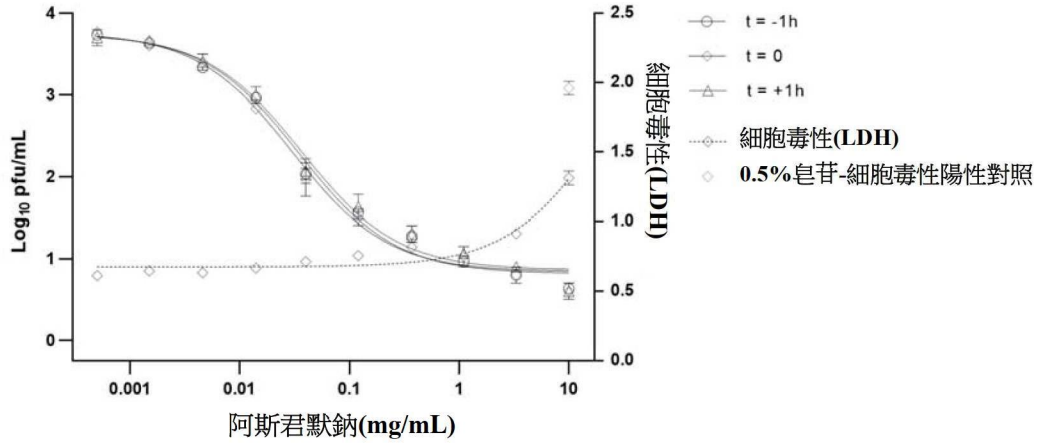

A
◆ CPE之抑制(%)
◇ 細胞存活率(%)
CPE之抑制(%)
細胞存活率(%)
150
100
50
0
EC50 = 1.83 μM
CC50 = 237 μM
SI = 130
0.1
1
10
100
1000
阿斯君默鈉(μM)
B
TCID50 單位/mL
10000
1000
100
10
1
LLOD
0
1
2
3
4
5
6
添加之時間(小時)
阿斯君默鈉
硫酸羥氯奎
瑞德西韋
僅病毒

【圖4】

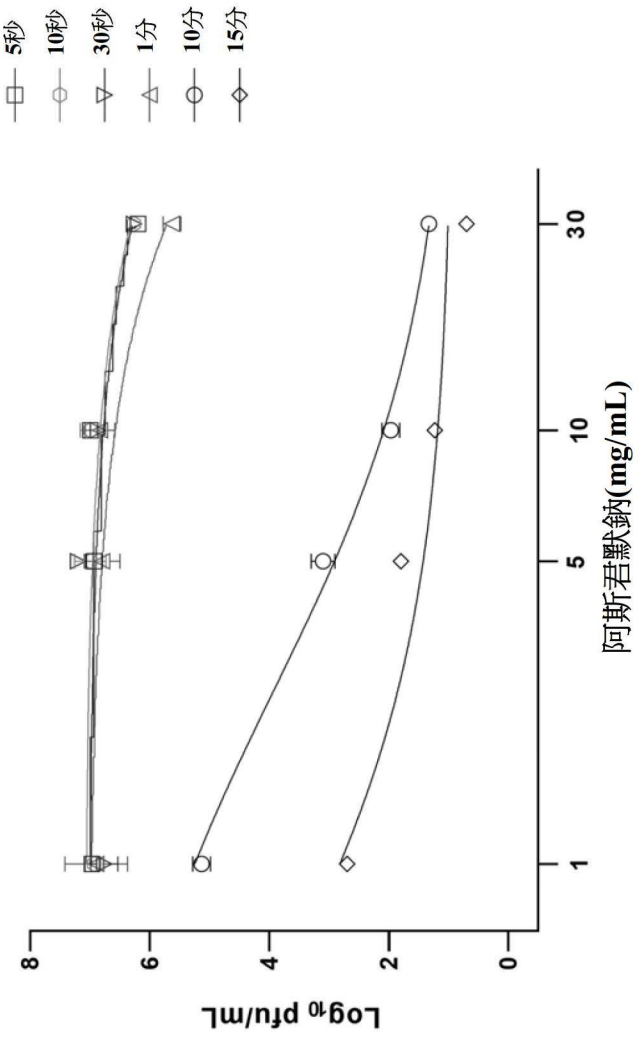
A


Log10 pfu/mL
細胞毒性(LDH)
阿斯君默鈉(mg/mL)
t = -1h
t = 0
t = +1h
細胞毒性(LDH)
0.5%皂苷-細胞毒性陽性對照

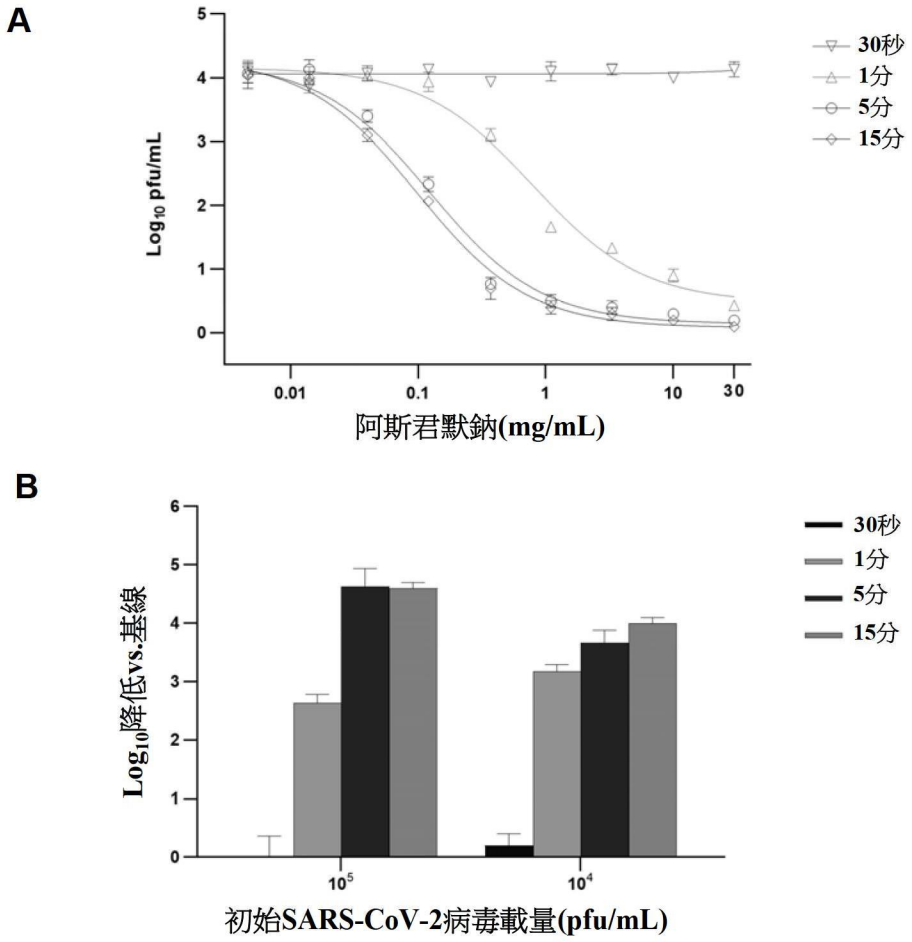
B


Log10 pfu/mL
細胞毒性(LDH)
阿斯君默鈉(mg/mL)
t = -1h
t = 0
t = +1h
細胞毒性(LDH)
0.5%皂苷-細胞毒性陽性對照

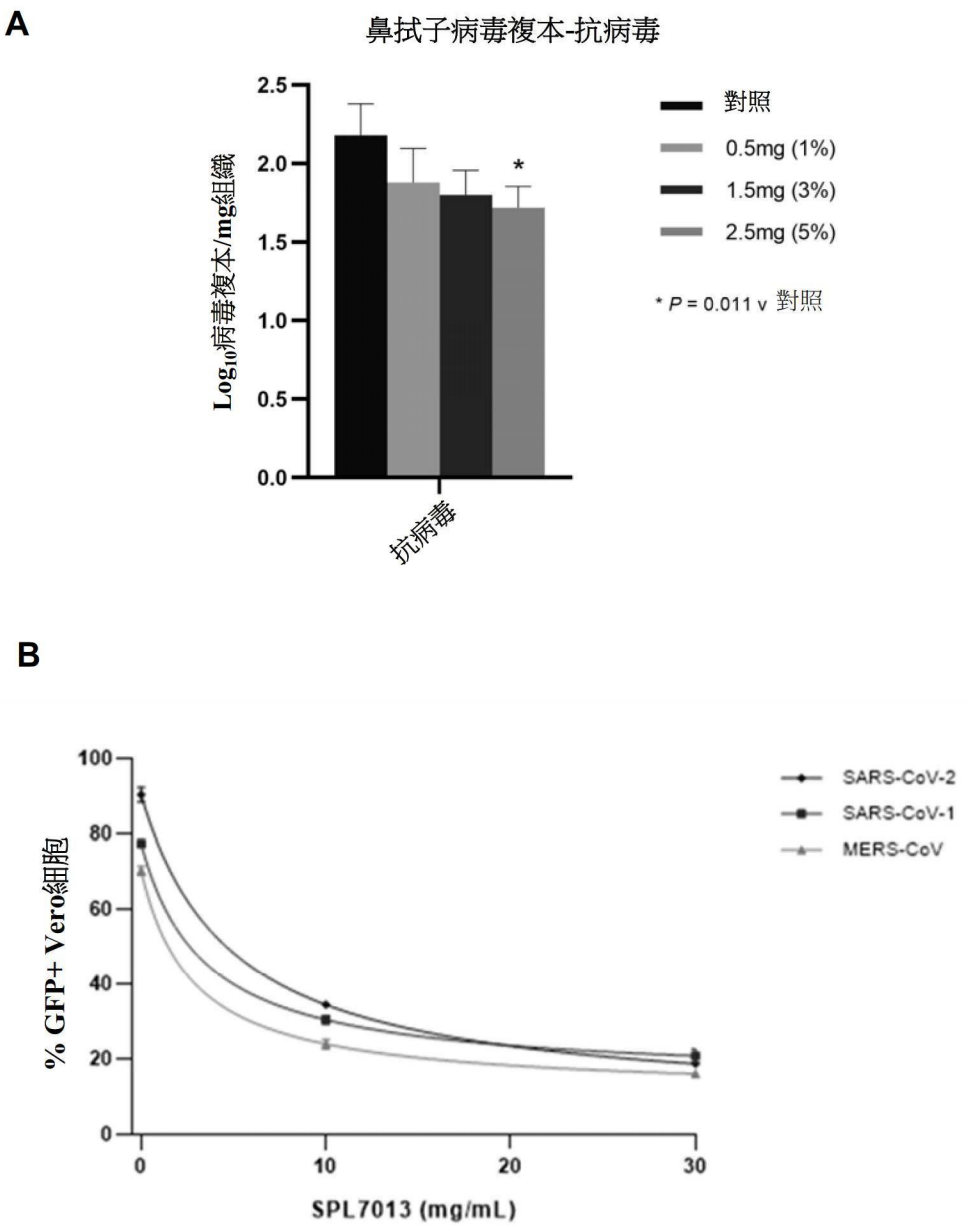
【圖5】



【圖6】

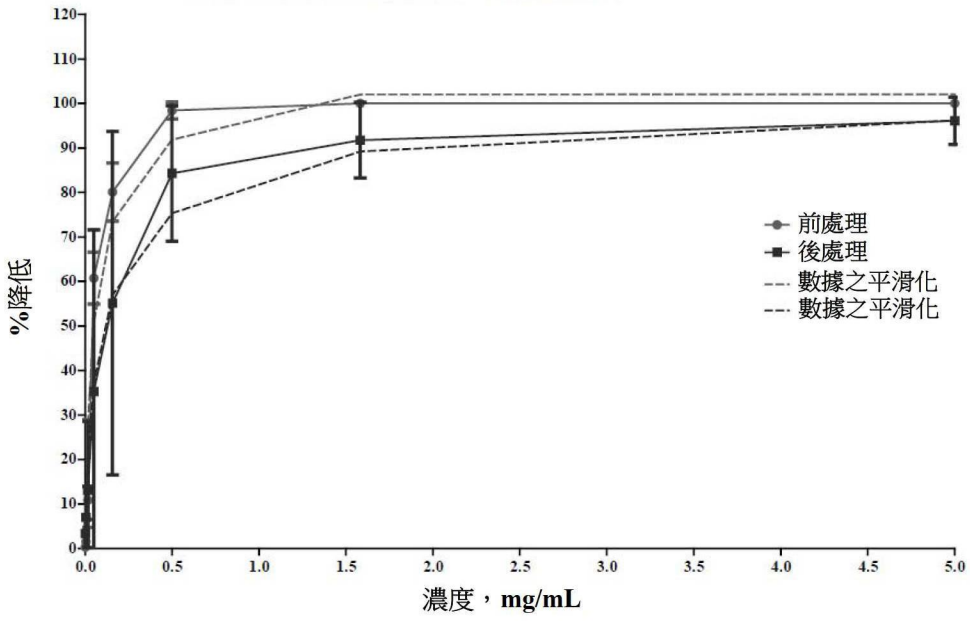

A
Log10 pfu/mL
5
4
3
2
1
0
0.01
0.1
1
10
30
阿斯君默鈉(mg/mL)
30秒
1分
5分
15分
B
Log10降低vs.基線
6
5
4
3
2
1
0
10^5
10^4
初始SARS-CoV-2病毒載量(pfu/mL)
30秒
1分
5分
15分

【圖7】

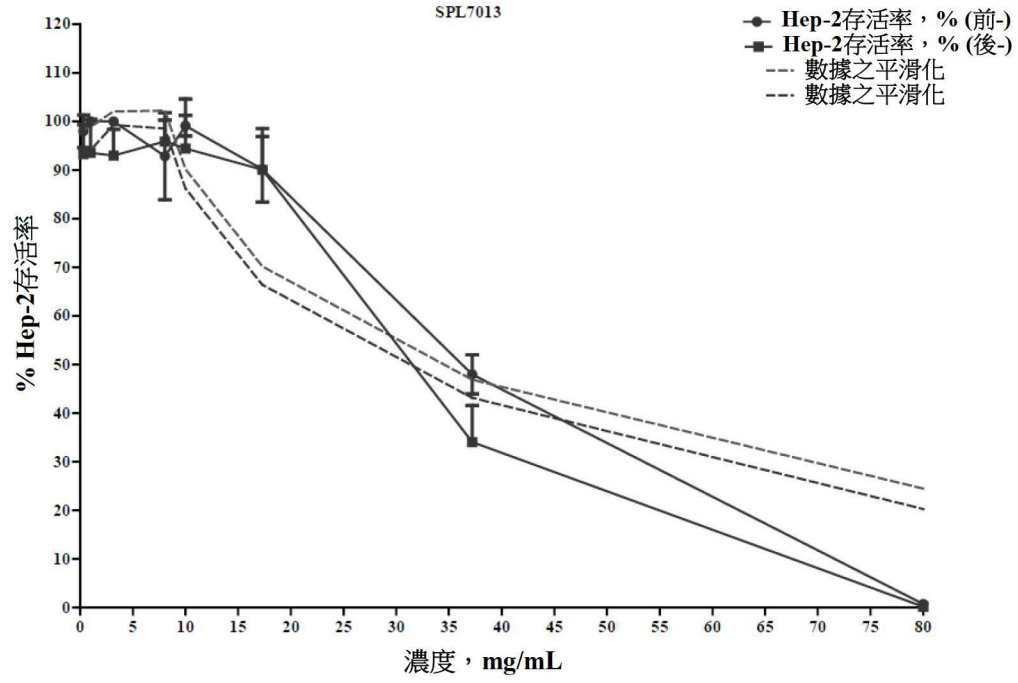

A
鼻拭子病毒複本-抗病毒
Log10病毒複本/mg組織
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
*
抗病毒
對照
0.5mg (1%)
1.5mg (3%)
2.5mg (5%)
* P = 0.011 v 對照
B
% GFP+ Vero細胞
100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
SPL7013 (mg/mL)
SARS-CoV-2
SARS-CoV-1
MERS-CoV

【圖8】

A

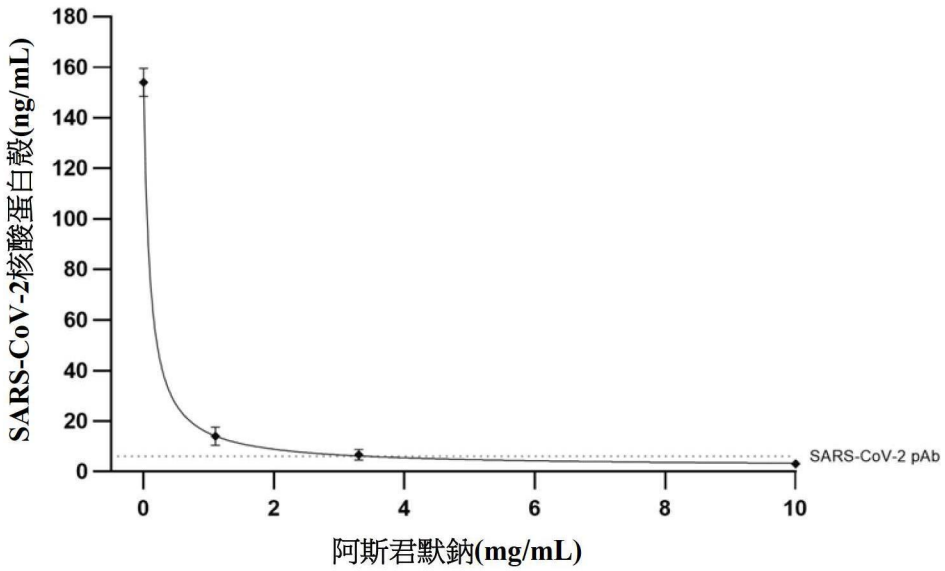

人類呼吸道融合病毒，測試產品：SPL7013
%降低
濃度，mg/mL
前處理
後處理
數據之平滑化
數據之平滑化

B

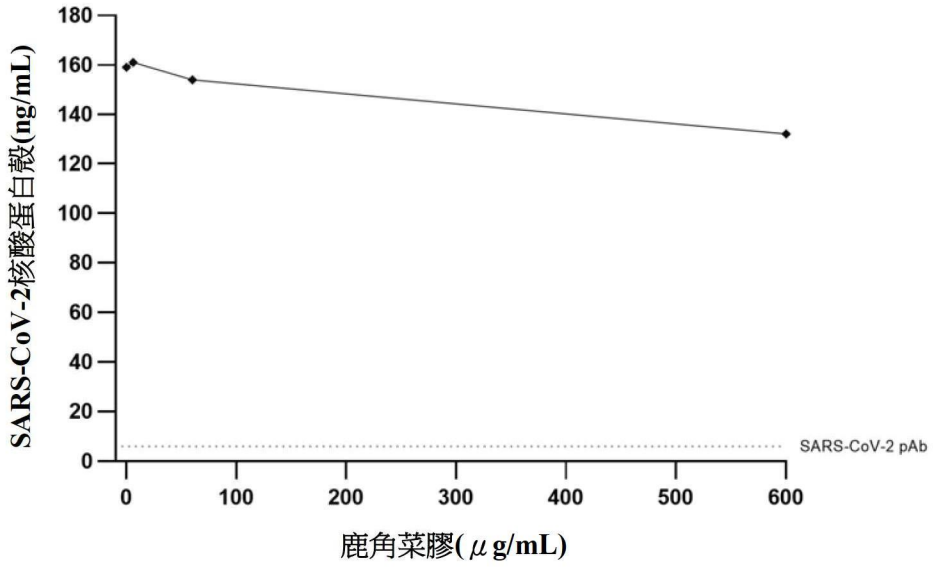

SPL7013
% Hep-2存活率
濃度，mg/mL
Hep-2存活率，% (前-)
Hep-2存活率，% (後-)
數據之平滑化
數據之平滑化

【圖9】

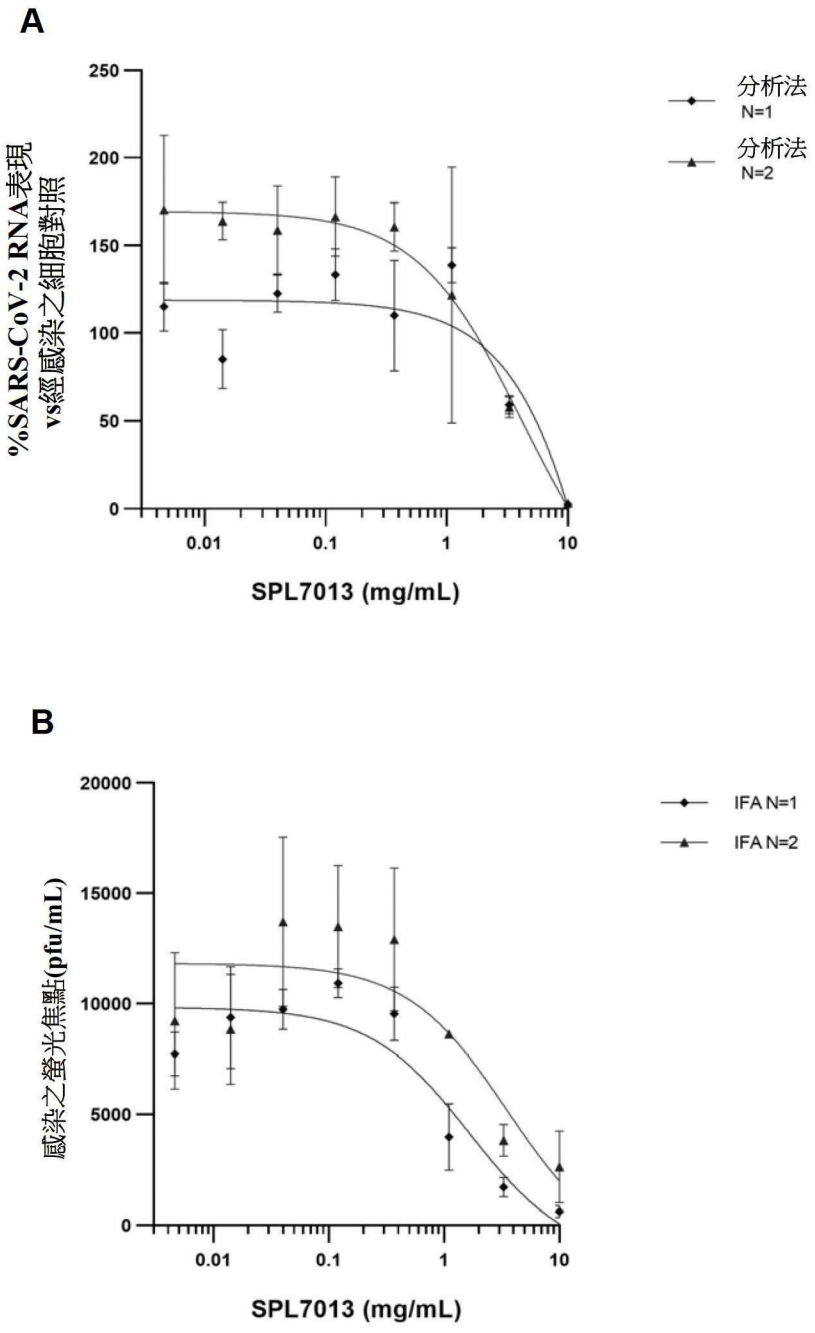
A


SARS-CoV-2核酸蛋白殼(ng/mL)
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
0
2
4
6
8
10
SARS-CoV-2 pAb
阿斯君默鈉(mg/mL)

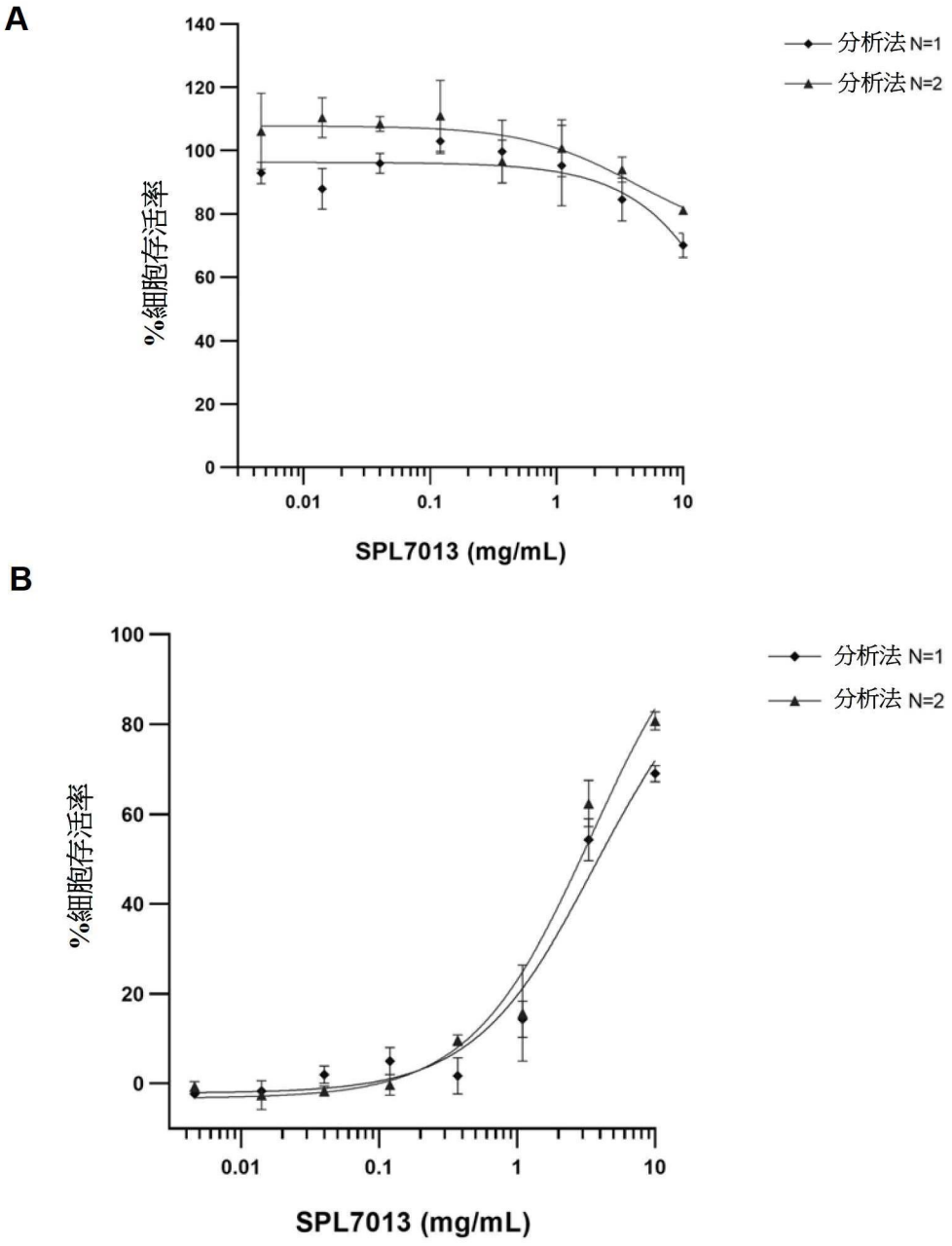
B


SARS-CoV-2核酸蛋白殼(ng/mL)
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
0
100
200
300
400
500
600
SARS-CoV-2 pAb
鹿角菜膠(μg/mL)

【圖10】


A
%SARS-CoV-2 RNA表現
vs經感染之細胞對照
250
200
150
100
50
0
0.01
0.1
1
10
SPL7013 (mg/mL)
分析法
N=1
分析法
N=2
B
感染之螢光焦點(pfu/mL)
20000
15000
10000
5000
0
0.01
0.1
1
10
SPL7013 (mg/mL)
IFA N=1
IFA N=2

【圖11】


A
%細胞存活率
SPL7013 (mg/mL)
分析法 N=1
分析法 N=2
B
%細胞存活率
SPL7013 (mg/mL)
分析法 N=1
分析法 N=2

【圖12】