



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201920232 A

(43) 公開日：中華民國 108 (2019) 年 06 月 01 日

(21) 申請案號：107123333

(22) 申請日：中華民國 107 (2018) 年 07 月 05 日

(51) Int. Cl. :

*C07K7/06 (2006.01)**A61K38/08 (2006.01)**A61P17/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2017/07/05

世界智慧財產權組織

PCT/CN2017/091818

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

中國大陸

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

(74) 代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：3 共 32 頁

(54) 名稱

胜肽之抗發炎用途

ANTI-INFLAMMATORY USE OF PEPTIDE

(57) 摘要

本申請提供了序列 Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys 的胜肽或其鹽，其用於治療炎症、炎症性病症和/或特徵在於炎症的離子茶屬病況，包括傷口、燒傷、牛皮癬、痤瘡和異位性皮膚炎。

There is provided a peptide of the sequence Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys or a salt thereof for use in the treatment of inflammation, of an inflammatory disorder and/or of ion thea condition characterized by inflammation, including wounds, burns, psoriasis, acne and atopic dermatitis.

指定代表圖：

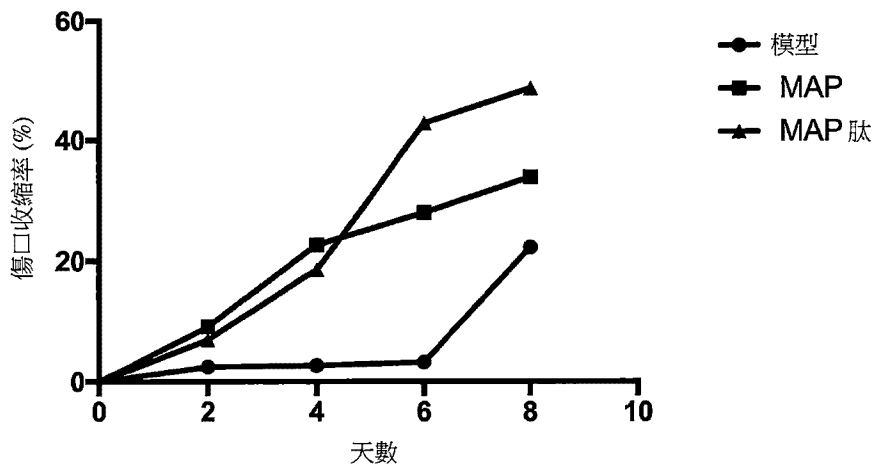


圖3

【發明說明書】

【中文發明名稱】 胜肽之抗發炎用途

【英文發明名稱】 ANTI-INFLAMMATORY USE OF PEPTIDE

【發明領域】

【0001】 本發明涉及已知化合物的新用途。

【背景與先前技術】

【0002】 炎症的特徵通常在於對例如微生物、某些抗原、受損細胞或物理和/或化學因子的入侵的局部組織應答。炎症性反應一般來說是一種保護性機制，其用於消滅、稀釋或隔離傷害因子和損傷組織兩者、以及用於引發組織癒合。

【0003】 炎症可能源自物理性創傷、感染、某些慢性病(例如牛皮癬和自體免疫疾病，諸如類風濕性關節炎)和/或對外部刺激的化學和/或生理反應(例如作為變態反應的部分)。可能牽涉一系列複雜事件，其中炎症介質增加血流量和使局部血管擴張，此導致發紅和發熱，使得分泌液體，此往往導致局部腫脹，使得白血球遷移進發炎區，和引起疼痛。

【0004】 很多病況/病症的特徵在於非正常的組織損傷性炎症、和/或由非正常的組織損傷性炎症引起。如此病況的特徵通常在於啟動免疫防禦機制，對宿主所產生的有害影響大於對宿主的益處，且通常與以下有關：各種程度的組織發紅或充血、腫脹、發熱、疼痛、發癢、細胞死亡、組織破壞、細胞增殖和/或喪失功能。實例包括炎症性腸病、類風濕性關節炎、多發性硬化症、牛皮癬、腎小球性腎炎和移植排斥。

【0005】 通常，一系列複雜事件產生炎症性變化，諸如通過局部血管擴

張增加血流量，此導致發紅和發熱，白血球和血漿外滲，此通常導致局部腫脹，啟動感覺神經(導致一些組織中存在疼痛)，和喪失功能。此等炎症性變化由一連串的細胞和生物化學事件觸發，涉及細胞如嗜中性粒細胞、單核細胞、巨噬細胞和淋巴細胞連同炎症介質，諸如血管活性胺、細胞介素、補體因子和活性氧簇。

【0006】 炎症（除其他事物外）在傷口癒合過程中起關鍵作用。傷口和燒傷因此可分類為與炎症相關的病況。本領域中的傳統想法是不應該將抗發炎藥直接施用於開放性傷口，因為此將有害於傷口癒合的進行。

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

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

19860 (2011))。

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

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

【0011】 以下序列的十肽是MAP的醫藥上可接受的低分子量衍生物：Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys (下文也稱為「MAP肽」)，其首次由Waite揭露於*Int. J. Adhesion and Adhesives*，7，9 (1987)。MAP肽可以作為天然存在的MAP的低分子量衍生物衍生和/或分離，或者可以例如按照Yamamoto在*J. Chem. Soc.，Perkin Trans. 1*，613 (1987)中的描述合成。也參見Dalsin等人，*J. Am. Chem. Soc.*，125，4253 (2003)。

【0012】 據申請人所知，先前技術並未揭露在炎症或炎症性病症的治療中使用MAP肽。

【發明揭露內容】

【0013】 根據本發明，提供了序列Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys的(分離的)胜肽化合物(MAP肽)或其鹽，其用於治療炎症。

【0014】 可以提及的MAP肽的鹽包括醫藥上可接受的鹽、和化妝品上可接受的鹽，諸如醫藥上可接受或化妝品上可接受的酸加成鹽和鹼加成鹽。如此鹽可以通過常規手段形成，例如通過游離胜肽與一當量或更多當量的合適酸或鹼任選在溶劑中或在鹽不溶於其中的介質中反應，然後使用標準技術(例如在真

空中，通過冷凍乾燥或過濾)除去所述溶劑或所述介質進行。也可以如下製備鹽：例如使用適宜的離子交換樹脂使鹽形式的活性成分的相對離子與另一種相對離子交換。

【0015】 優選的鹽包括，例如，鹽酸鹽、硫酸氫鹽、馬來酸鹽、甲磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、鹼土金屬鹽，諸如鈣鹽和鎂鹽、或鹼金屬鹽，諸如鈉鹽和鉀鹽。

【0016】 MAP肽及其鹽是有用的，因為其等具有生物(例如藥理學)活性。因此，MAP肽/鹽可用作為人和動物藥物。因此其等被指出為藥品(和/或用於獸醫科學)，儘管其等也可以用作化妝品和/或用作醫療器械的一部分。

【0017】 雖然MAP肽/鹽本身可以具有藥理學活性，但是其某些醫藥上可接受的(例如「經保護的」)衍生物可以存在或者可以被製備，其不具有如此活性但是其可被投予然後被代謝或化學轉化以形成MAP肽。如此化合物(其可以具有某種藥理學活性，條件是如此活性明顯低於所述化合物代謝/轉化為的活性化合物的活性)因此可以描述為MAP肽的「前藥」。

【0018】 如本申請使用，提及前藥時將包括下述化合物，其在投予之後在預定的時間內以實驗可檢測量形成MAP肽。MAP肽的所有前藥均包括在本發明的範圍內。

【0019】 「治療炎症」包括不考慮原因在身體的任何器官(包括軟組織、關節、神經、血管系統、內部器官，尤其是黏膜表面，特別是皮膚)中治療炎症，並且也包括所有如此炎症性病況或病況、和/或特徵在於炎症(例如作為症狀)的病況或病況。

【0020】 炎症性病況的特徵可以(且通常)在於啟動免疫防禦機制，對宿主所產生的有害影響大於對宿主的益處。如此病況通常與以下有關：各種程度的組織發紅或充血、腫脹、發熱、疼痛(包括隱痛)、體液滲出、發癢(瘙癢)、細

胞死亡和組織破壞、細胞增殖和/或喪失功能。

【0021】 可以提及的炎症性病況包括動脈炎、糖尿病、代謝症候群、酒渣、哮喘和過敏性反應、關節黏連性脊椎炎、慢性阻塞性肺病、痛風性關節炎、炎症性腸病(諸如克羅恩氏病和潰瘍性結腸炎)、多發性硬化症、骨關節炎、胰腺炎、前列腺炎、牛皮癬性關節炎、類風濕性關節炎、腱炎、滑液囊炎、乾燥症候群、全身性紅斑狼瘡、葡萄膜炎、蕁麻疹、血管炎、肥大細胞增多症、糖尿病血管併發症、偏頭痛、動脈粥樣硬化和相關的心血管疾病。可以特別提及的病情是慢性阻塞性肺病(COPD)。

【0022】 可以更特別提及的炎症性病況包括皮膚或黏膜(包括口腔黏膜、鼻黏膜、眼黏膜、陰道黏膜、子宮頸黏膜和/或肛腸黏膜，更特別是口腔黏膜或鼻黏膜)的炎症，諸如由於感染(諸如病毒和/或細菌感染)帶來的炎症，或過敏性/特應性病況(諸如鼻炎、咽炎、牙周炎、齒齦炎、乾眼症、結膜炎、皮膚炎、蕁麻疹(urticaria) (hives)和食物過敏)；和其它炎症性病況，諸如皰疹、藥疹、多形性日光疹、曬傷、皮膚癌的早期表現(紅斑樣皮膚損傷)、病理性脫髮(包括在皮膚移植之後)、化療疹(chemo rash)、牛皮癬、多形紅斑、毛囊炎、濕疹和外耳道炎。可以特別提及的病情是多形性日光疹。

【0023】 更特別地，MAP肽及其鹽可以用於治療特徵在於炎症、和/或與炎症相關的某些病況。如此病況可以包括傷口(包括擦傷(抓傷)、切口(包括手術切口)、撕裂、刺傷、撕除、瘀傷和疤痕形成)、燒傷(包括由於燒傷之後的外科手術(諸如皮膚移植)引起的炎症)和其它病況，諸如痔瘡。

【0024】 皮膚或黏膜的傷口可以產生於對膜表面的內部或外部物理性損傷，或者可以由其引起(即，是潛在生理失調的症狀)。

【0025】 物理性(例如「開放性」)傷口可以由以下引起：利器(割傷、切口、刺傷)或鈍器/機械力(撕裂、擦傷、撕除)、物理打擊(瘀傷)、熱或化學品(燒

傷和水疱)、UV光(曬傷)、寒冷(凍瘡或凍傷)。傷口可以是表面傷口(僅損傷表皮和/或真皮)或者可以是全層皮膚缺損的傷口(full thickness wound) (表皮和/或真皮以下的損傷)。在嚴重的情況中，皮下和/或黏膜下組織，諸如肌肉、骨骼、關節、和甚至內部器官可能被損傷。

【0026】 MAP肽及其鹽不僅可以用於治療炎症、疼痛(包括隱痛)和/或與傷口本身以及癒合過程相關的瘙癢(發癢)，而且其等也可以用於防止體液從傷口滲出、感染的風險、以及防止源自炎症和/或傷口癒合過程的生理性反應，諸如疤痕形成和黑色素沉著。

【0027】 疤痕形成是炎症和/或傷口癒合的結果，且是作為如此炎症/癒合的結果的纖維化組織形成的通用術語。

【0028】 MAP肽及其鹽也可以用於抑制可能產生自炎症/傷口癒合的黑色素沉著的產生。MAP肽及其鹽也可以用於抑制與黑色素沉著相關的病症，諸如黃褐斑、雀斑、黑變病、蝴蝶斑和其它色素沉著、具有黑色素瘤的皮膚癌、和由暴露於陽光引起的色素沉著或皮膚病(如痤瘡)。

【0029】 傷口也可以作為疾病或病症的結果產生。此等可以包括皮膚和黏膜的水疱形成和/或潰瘍。此等是往往長期和難以治療的普通病況。皮膚組織可往往是損傷的、被移除的、液化的、受感染的和/或壞死的。潰瘍可以導致對健康的繼發性結果，特別是如果其等變得受感染的話，其難以痊癒且造成重大損失。其等也可以對患者造成明顯的心理壓力和經濟損失，影響總體幸福感和生活品質兩者。

【0030】 在可替換的實施方式中，其中MAP肽及其鹽可特別用於其的炎症性皮膚病況或疾病包括牛皮癬、痤瘡、濕疹和皮膚炎，尤其是過敏性/異位性皮膚炎。

【0031】 牛皮癬是慢性炎症性皮膚病，其往往會復發(一些患者在其整個

生命過程中從未痊癒)。牛皮癬的臨床表現主要包括紅斑和鱗屑。其可以發生在整個身體上，但是更常在頭皮和肢體上觀察到。

【0032】 痤瘡是毛囊(毛囊及皮脂腺單位)的慢性炎症性皮膚病，其發生與例如下述的主要因素緊密相關：皮脂分泌過多、閉塞性毛囊及皮脂腺管(包括閉合性和開放性粉刺)、細菌感染和炎症性反應，其往往在青年時期發生，特徵在於面部上的多形性皮膚損傷。術語痤瘡因此包括尋常痤瘡和酒渣性痤瘡(即，褐鼻病)。

【0033】 濕疹是具有由多種內部和外部因素引起的強烈發癢的皮膚炎症性反應。其具有三個階段，即急性期、亞急性期和慢性期。在急性期，往往產生滲出物，而慢性期則包括浸潤和肥大。皮膚損傷通常發癢且容易復發。

【0034】 皮膚炎是常見皮膚病，其特徵在於粗糙、發紅、發癢、濕疹和乾燥。由皮膚炎引起的小腫塊、難治性潰瘍和色素斑，如果未立即治療，則可能發展成基底細胞癌、鱗狀細胞癌和惡性黑色素瘤。皮膚炎可能由各種內部和外部感染性或非感染性因素引起，包括物質(接觸性皮膚炎)或過敏(過敏性/異位性皮膚炎)。也包括脂溢性皮膚炎(脂溢性濕疹)和所有形式的類固醇依賴性皮膚炎(包括光敏性脂溢性濕疹、口周皮膚炎、酒渣樣皮膚炎、類固醇酒渣、類固醇誘導的酒渣、醫源性酒渣、類似於類固醇皮膚炎的酒渣、局部皮質類固醇誘導的酒渣樣皮膚炎，和更特別是面部皮質類固醇成癮性皮膚炎(FCAD)或面部皮質類固醇依賴性皮膚炎(FCDD)，特徵在於在用(包括不受控使用、濫用或錯用)局部皮質類固醇長期治療之後在面部區域出現的潮紅、紅斑、毛細管擴張、萎縮、丘疹和/或膿疱；參見，例如，Xiao等人，*J. Dermatol.*，**42**，697 (2015)和Lu等人，*Clin. Exp. Dermatol.*，**35**，618 (2009))。

【0035】 已經發現，MAP肽及其鹽在減輕由各種病況(包括本申請一般和具體提及者)引起的紅斑、發紅和腫脹、水腫、水疱和大疱性類天疱瘡方面可具

有正面效果，並且可以抑制皮下組織液的滲出，和抑制由如此炎症性病況引起的發癢和疼痛。

【0036】 可以提及的其它炎症性病況包括：

(a) 黏膜炎症，諸如口腔黏膜炎、口瘡潰瘍、中耳炎、喉炎、氣管炎、食道炎、胃炎、腸炎和小腸結腸炎(包括細菌性痢疾、慢性阿米巴痢疾、血吸蟲病、非特異性潰瘍性結腸炎和局部性腸炎)、子宮頸炎和子宮頸內膜炎、子宮內膜炎、由吸入性損傷及類似者引起的炎症、以及與影響黏膜表面(諸如口腔、鼻咽、耳朵、喉、氣管、胃腸道、子宮頸等中者)的癌症和感染(例如病毒感染，諸如普通感冒或流感)相關的炎症

(b) 與例如骨折、骨骼和關節的化膿性感染相關的骨科炎症、由以下引起的炎症：風濕性骨病、以及化膿性骨髓炎(急性、慢性、局部的、硬化的、創傷後的)、化膿性關節炎；骨腫瘤(骨瘤、骨樣骨瘤、軟骨瘤)、骨囊腫、破骨細胞瘤、原發性骨肉瘤(骨肉瘤、軟骨肉瘤、骨纖維肉瘤、尤文氏肉瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、骨髓瘤、脊索瘤)、轉移性骨腫瘤、骨的腫瘤樣病變(骨囊腫、動脈瘤性骨囊腫、嗜酸性球性肉芽腫、纖維性發育不全)；和類風濕性關節炎。

(c) 神經炎症，諸如多發性周圍神經炎、面神經炎、周圍神經炎、皮下神經炎、尺骨神經炎、肋間神經炎等。

(d) 皮下和黏膜下軟組織炎症，諸如肌炎、韌帶炎、肌腱炎、脂層炎囊炎、淋巴腺炎、腹股溝腺炎(bubonadenitis)、扁桃腺炎、滑膜炎、筋膜炎、和由肌肉、韌帶、筋膜、肌腱、滑膜、脂肪、關節囊和淋巴組織的損傷、挫傷或撕裂引起的軟組織炎症。

(e) 血管炎症，諸如過敏性白血球破碎性血管炎、過敏性皮膚血管炎、結節性多動脈炎、血栓性血管炎、肉芽腫性血管炎、淋巴細胞性血管炎、血液組成中具有異常的血管炎和風濕性血管炎、以及與由以下引起的血管癌相關的血管炎

症：過敏性白血球碎裂性小血管炎、結節性多動脈炎、血栓性血管炎、肉芽腫性血管炎、淋巴細胞性血管炎、血液組成中具有異常的血管炎和風濕性血管炎。

(f)內部器官(例如心臟、胃、腸、肺臟、肝臟、脾臟、腎臟、胰臟、膀胱、卵巢、和前列腺)的炎症，包括但不限於心包炎、心肌炎、心內膜炎、肺炎、肝炎、脾炎、腎炎胰臟炎、膀胱炎、卵巢炎、前列腺炎和胃潰瘍之治療。

【0037】 根據本發明的再一個方面，提供了治療炎症、炎症性病變、和/或特徵在於炎症(例如作為症狀)的病變/病況的方法，該方法包括將MAP肽或其鹽投予至需要如此治療的患者。

【0038】 為了避免疑惑，在本發明的上下文中，術語「治療」、「療法」和「治療方法」包括有需要的患者的治療性或舒緩性治療、以及易患炎症和/或炎症性病變的患者的預防性治療和/或診斷。

【0039】 「患者」包括兩棲動物且優選為哺乳動物(特別是人類)患者。

【0040】 根據本發明，MAP肽/鹽優選局部或全身性投予，例如口服投予、靜脈內或動脈內投予(包括通過血管內和其它血管周裝置/劑型(例如支架))、肌內投予、皮膚投予、皮下投予、透黏膜投予(例如舌下或口頰投予)、直腸投予、陰道內投予、透皮投予、鼻投予、肺投予(例如氣管投予或支氣管投予)、局部投予或通過任何其它非腸道途徑投予，形式為呈醫藥上可接受的劑型的包含化合物的醫藥製劑。當待治療的病況是鼻炎或源自呼吸道的病毒感染(普通感冒、流感)的炎症時，通過吸入(例如鼻)投予特別有用。當待治療的病況是COPD時，肺投予特別有用。可以通過產生包含活性成分的噴霧增強局部投予形式，例如通過使用粉末氣溶膠或借助於使用適當的霧化技術或設備(諸如噴霧器)的水霧。

【0041】 MAP肽/其鹽的優選遞送模式包括在適當的(例如醫藥上可接受

的)媒介物和/或商業上可購得的調配物中局部遞送至炎症部位，但是也可以包括口服、靜脈內、皮膚或皮下、鼻、肌內或腹膜內遞送。

【0042】 MAP肽及其鹽通常會以與(例如醫藥上可接受的)佐劑、稀釋劑或載體混合的一種或多種(例如醫藥)調配物的形式投予，所述佐劑、稀釋劑或載體可以適當考慮預定投予途徑和標準醫藥或其它(例如化妝品)實踐來選擇。如此醫藥上可接受的載體可以對活性化合物具有化學惰性，並且可以在使用條件下不具有有害副作用或毒性。如此醫藥上可接受的載體也可以賦予活性成分的立即釋放或修飾釋放。

【0043】 適宜的醫藥調配物可係商業上可購得的或否則以根據文獻(例如，Remington *The Science and Practice of Pharmacy*, 22nd edition, Pharmaceutical Press (2012)和Martindale – *The Complete Drug Reference*, 38th Edition, Pharmaceutical Press (2014)以及其中提及的文獻，所有文獻中的相關揭露內容皆以引用形式併入本申請內)中描述的技术製備。否則，包含MAP肽及其鹽的適宜調配物的製備可以由所屬技術領域中具有通常知識者使用常規技術無創造性地實現。

【0044】 MAP肽/鹽可以為含水調配物的形式，諸如乳液、懸浮液和/或溶液(例如(任選)緩衝的含水調配物(例如溶液)，諸如含生理鹽水的調配物(例如溶液)、含磷酸鹽的調配物(例如溶液)、含醋酸鹽的調配物(例如溶液)或含硼酸鹽的調配物(例如溶液)、或凍乾粉末。

【0045】 在可替換的實施方式中，活性成分可以與適當的賦形劑組合以製備：

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

基聚合物，和特別是透明質酸)；

- 洗劑(濃縮物；對其適宜的基質材料包括纖維素衍生物、甘油、非纖維素多糖、具有不同分子量的聚乙二醇和丙二醇)；
- 糊劑或軟膏劑(對其適宜的糊劑基質材料包括甘油、凡士林、石蠟、具有不同分子量的聚乙二醇等)；
- 乳膏劑或泡沫劑(對其適宜的賦形劑(例如發泡劑)包括羥基丙基甲基纖維素、明膠、具有不同分子量的聚乙二醇、十二烷基硫酸鈉、脂肪醇鈉、聚氧乙烯醚磺酸鹽、玉米蛋白粉和丙烯醯胺)；
- 粉末氣溶膠(對其適宜的賦形劑包括甘露醇、甘氨酸、糊精、右旋糖、蔗糖、乳糖、山梨醇和聚山梨酯)；和/或
- 液體(氣溶膠)噴霧，用於口服使用或用於吸入(對其適宜的賦形劑包括黏度調整劑，諸如透明質酸、乳化劑、緩衝劑、醇、水、防腐劑、甜味劑、香料等)。

【0046】 視情況而定，以下物質也可以包括在如此調配物中：保濕劑，諸如甘油、丙三醇、聚乙二醇、海藻糖、甘油、礦脂、石蠟油、透明質酸及其鹽(例如鈉鹽和鉀鹽)、辛酸/羊脂酸甘油三酯、及類似者；和/或抗氧化劑，諸如維生素和谷胱甘肽；和/或pH調整劑，諸如酸、鹼和pH緩衝劑。此外，可以包括以下者：表面活性劑/乳化劑，諸如十六烷醇(鯨蠟醇)、脂肪酸(例如硬脂酸)、十二烷基硫酸鈉(月桂基硫酸鈉)、山梨聚糖酯(例如山梨聚糖硬脂酸酯、山梨聚糖油酸酯等)、單醯基甘油酯(諸如單硬脂酸甘油酯)聚乙氧基化醇、聚乙烯醇、多元醇酯、聚氧乙烯烷基醚(例如聚氧乙烯山梨聚糖單油酸酯)、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、乙氧基化脂肪酸酯、聚氧甘油酯、月桂基二甲基胺氧化物、膽汁鹽(例如去氧膽酸鈉、膽酸鈉)、磷脂、N,N-二甲基十二烷胺-N-氧化物、十六烷基三甲基溴化銨、泊洛沙姆、卵磷脂、固醇(例如膽固醇)、糖酯、聚山梨

酯、及類似者；防腐劑，諸如苯氧基乙醇、乙基己基甘油、及類似者；和增稠劑，諸如牛磺酸丙烯酸酯基二甲基酯/VP共聚物。特別地，可包括硬脂酸、單硬脂酸甘油酯、十六醇、山梨聚糖硬脂酸酯、鯨蠟醇、辛酸/羊脂酸甘油酯等，特別是在乳膏調配物中。

【0047】 MAP肽/鹽、和包含其等(例如醫藥)的調配物(例如，如上所述的水溶液、凝膠、乳膏劑、軟膏劑、洗劑/濃縮物、泡沫劑和/或糊劑)可以進一步與適當的基質材料組合以製備用於施用在生物表面(諸如皮膚或黏膜表面)上的敷料或治療貼片。如此調配物因此可以用於浸漬基質材料，諸如紗布、不織布或絲紙。治療貼片或者可以是，例如，創可貼、面膜、眼膜、手膜、足膜等。

【0048】 凡士林可以用於將如此敷料施用於傷口，但是吾人也已經發現基於PEG (例如PEG400)的軟膏劑可以與基質材料組合以在無需使用凡士林的情況下製備敷料。

【0049】 MAP肽及其鹽也可於治療中與一種或多種選自以下的生長因子組合：血小板型生長因子(包括血小板衍生性生長因子，PDGF)；骨肉瘤衍生性生長因子(ODGF)、表皮生長因子(EGF)、轉形生長因子(TGF α 和TGF β)、成纖維細胞生長因子(α FGF、 β FGF)、似胰島素生長因子(IGF-I、IGF-II)、神經生長因子(NGF)、白血球介素型生長因子(IL-1、IL-1、IL-3)、促紅細胞生成素(EPO)和集落刺激因子(CSF)。

【0050】 根據本發明的再一方面，提供一種(例如醫藥)組成物，其包含MAP肽或其鹽和一種或多種醫藥上可接受的賦形劑，諸如佐劑、稀釋劑或載體。優選的組成物用於局部投予至皮膚或黏膜表面。

【0051】 活性成分的投予可以是連續的或間歇的。投予模式也可以由投予的時機和頻率決定，但是在炎症之治療性處理的情況下也取決於病況的嚴重程度。

【0052】 取決於待治療的病症和患者以及投予途徑，MAP肽及其鹽可以按不同的治療有效劑量投予至需要其的患者。

【0053】 類似地，活性成分在調配物中的量將取決於病況的嚴重程度，和取決於待治療的患者，但是可以由所屬技術領域中具有通常知識者確定。

【0054】 在任何事例中，取決於病況的嚴重程度和投予途徑，醫學從業者或其它技術人員會能夠例行地確定最適宜於個別患者的實際劑量。本申請提及的劑量是一般情況的示例；當然可以存在其中較高或較低的劑量範圍是有利的個別情況此等也在本發明的範圍內。

【0055】 劑量可以每日投予一次至每日投予四次。

【0056】 MAP肽或其鹽在水溶液產物中的適當濃度可以為約0.01 (例如約0.1)至約15.0 (例如約1.5) mg/mL，並且適當的pH值的範圍為約1.0至約7.0 (例如約3.0至約6.5)，在所有情況中都以游離(非鹽)胜肽計算。

【0057】 MAP肽/鹽的適當的局部劑量為約0.1至約50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 的治療面積，諸如約1至約20 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 的治療面積，包括約2至約10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 的治療面積，諸如約5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 的治療面積，在所有情況中都以游離(非鹽)胜肽計算。

【0058】 在任何事例中，在本發明的內容中投予至哺乳動物(特別是人類)的劑量應該足以及在合理的時段(如上文描述)內在哺乳動物中產生治療響應。所屬技術領域中具有通常知識者將會認識到，對確實劑量和組成物以及最適當的遞送方案的選擇也會受以下(以及其他者)影響：調配物的藥理學性質、待治療的病況的性質和嚴重程度、和接受者的身體狀況和精神敏度、以及待治療患者的年齡、狀況、體重、性別和反應、和疾病的分期/嚴重程度、以及患者之間的遺傳差異。

【0059】 在本申請所述的用途和方法中，MAP肽及其鹽也可以與用於治療炎症和/或炎症性病徵的一種或多種活性成分(其它抗發炎劑)組合。如此患者

因此也可以(和/或已經)接受基於投予一種或多種如此其它活性成分的療法，吾人以此表示在用MAP肽/鹽治療之前、除用MAP肽/鹽治療之外、和/或在用MAP肽/鹽治療之後接受處方劑量的一種或多種本申請提及的該等活性成分。

【0060】 可以在炎症的治療中與MAP肽/其鹽組合使用的如此抗發炎劑包括用於治療炎症和/或特徵在於炎症作為其症狀之一的疾病的治療劑。取決於待治療的病況，如此抗發炎劑也可以包括NSAID、白三烯受體拮抗劑(例如孟魯斯特(montelukast))、皮質類固醇、鎮痛劑和某些酵素，諸如胰蛋白酶，例如如下文所述。MAP肽/鹽也可以與白三烯B4 (LTB4)組合。

【0061】 在本文中，MAP肽/鹽也可以與一種或多種貽貝MAP組合用於治療炎症，該貽貝MAP包括可以源自貽貝物種(諸如食用貽貝(藍貽貝))的任何黏著蛋白，包括全長蛋白，包括所有亞型，其源自或可以源自貽貝，諸如膠原蛋白pre-COL-P、pre-COL-D和pre-COL-NG、貽貝足絲基質蛋白PTMP和DTMP，和更優選為mfp或mefp，諸如mefp-2、mefp-3、mefp-4、mefp-5、mefp-6，和尤其是mefp-1，並且包括任何此等蛋白質的混合物或組合，諸如mefps。雖然上述MAP亞型的混合物/組合可以作為MAP「組分」提供，但是吾人優選的是主要的MAP亞型(例如mefp-1)的純度為任何如此混合物的總量的至少25重量%。

【0062】 天然存在的MAP可以例如通過混合吸附色譜(參見中國專利號ZL200710179491.0)、通過羧基甲基離子交換色譜(參見中國專利號ZL200710179492.5)和/或通過鹽析和透析(中國專利號ZL200910087567.6)製備。MAP的商業來源包括USUN Bio Co.(中國；以MAP Medical Device®出售)、BD Biosciences (美國)、Kollodis (韓國)和Biopolymer (瑞典)。MAP或者可以使用已知的重組DNA方法製備。

【0063】 MAP的其它(例如醫藥上可接受的)衍生物也可以與MAP肽/其鹽

組合，並且包括具有例如下述者的分子量的化合物：範圍為約500 Da至約2,000 (例如約1,200，諸如約800) Da。如此衍生物也可以包括含有與已經在天然存在的MAP中確定的序列相同或者是其(例如次要)變體的氨基酸序列的其它化合物，並且所述化合物可以通過化學和/或生物方法(例如天然存在的MAP的化學修飾，或直接合成)合成。吾人用「天然存在的MAP中確定的氨基酸序列的(例如次要)變體」表示於該等序列中不會負面地影響相關天然存在的MAP的必要性質達可測量的程度的變化。

【0064】 可以與MAP肽/鹽組合的其它優選藥劑包括LTB₄ (例如用於治療傷口和燒傷)、孟魯司特(例如一般用於治療炎症)和胰蛋白酶(例如用於治療與例如病毒感染相關的黏膜炎症)。

【0065】 MAP肽/鹽也可以與已知當投予時會引起作為副作用的炎症的其它治療劑組合。

【0066】 當將MAP肽/鹽与其它治療劑以該方式「組合」時，活性成分可以在同一調配物中共同投予，或者在不同調配物中分別投予(同時或依序)。

【0067】 如此組合產品提供MAP肽及其鹽与其它治療劑之投予，且因此可呈分開的調配物，其中該等調配物中的至少一者包含MAP肽/鹽，且至少一者包含其它治療劑，或者可呈(即調配成)組合製劑(即呈包含MAP肽和其它治療劑的單一調配物)。

【0068】 因此，進一步提供了：

(1)醫藥調配物，其包含：MAP肽或其鹽；另一種抗發炎劑，或已知造成作為副作用的炎症的藥劑；和醫藥上可接受的佐劑、稀釋劑或載體(所述調配物在下文稱為「組合製劑」)；和

(2)部件套組(kit of parts)，其包含以下組分：

(A) 醫藥調配物，其包含：MAP肽或其鹽與醫藥上可接受的佐劑、稀釋劑或載

體的混合物；和

(B) 醫藥調配物，其包含：另一種抗發炎劑、或已知造成作為副作用的炎症的藥劑、與醫藥上可接受的佐劑、稀釋劑或載體的混合物，

其中組分(A)和(B)各自以適於與另一者聯合來投予的形式提供。

【0069】 當措辭「約」用於本申請時，例如在量(諸如活性成分的濃度和/或劑量、分子量或pH)的上下文中，應瞭解的是，如此變數是近似值，就其本身而言可以在下述範圍內變化：本申請指定的數字 $\pm 10\%$ ，例如本申請指定的數字 $\pm 5\%$ ，優選為 $\pm 2\%$ (例如 $\pm 1\%$)。在此方面，術語「約 10% 」表示例如數字10周圍的 $\pm 10\%$ ，即，在 9% 和 11% 之間。

【0070】 MAP狀/其鹽具有的優勢是，其等可用於多種特徵在於炎症的病況，不管該病況是器官炎症性疾病本身還是與炎症相關或特徵在於炎症(例如傷口、燒傷或病毒感染)。

【0071】 本申請所述的用途和方法也可以具有下述優勢：在上文提及的病況的治療中，與先前技術中已知用於治療炎症性病症的類似方法(治療)或其它者相比，本申請所述的用途和方法可對於醫生和/或患者而言較方便、較有效、毒性較小、具有較寬範圍的活性、較強力、產生較少的副作用、或者可以具有其它有用的藥理學性質。

【0072】 本發明由以下實施例說明，其中圖1和2分別展示根據實施例1和2從來自在小鼠中誘導的氣囊(air pouch)的滲出液獲得的各種炎症性標誌物的ELISA試驗結果，而圖3顯示在急性創傷性小鼠模型中各種調配物的傷口癒合。

實施例

實施例1

氣囊模型

【0073】 重量在20和30 g之間的健康成年雄性C57BL/6小鼠由中國南京大學的南京生物醫藥研究院(Nanjing Biomedical Research Institute) (NBRI)提供。在進行任何實驗之前，將小鼠安置在標準化的條件下(在 $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ 的恒定溫度，而亮暗各自交替12小時的時間段)，並以標準小鼠飲食與水餵食達約一週。

【0074】 使用腹膜內3%水合氯醛(Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd., Shanghai, China)；1 mL/10 g體重)來誘發全身麻醉。在無菌空氣注射之前1天，剃掉整個背部的毛髮並脫毛。

【0075】 氣囊如下產生：將無菌空氣(5 mL)皮下注射進小鼠的肩胛區。3天之後，另進行一次注射空氣(3 mL)以維持氣囊。為了誘發急性炎症，在該最終注射之後3天，使動物接受注射無菌卡拉膠溶液(CP Kelco, Taixing, Jiangsu Province, China；1%，0.5 mL；通過將0.1 g卡拉膠粉末添加到包含10 mL的0.9%鹽水溶液的燒杯中並攪拌進行製備)。在將卡拉膠注射進皮下氣囊之前的1小時和之後的23小時，將小鼠用測試樣品或媒介物預處理。在注射卡拉膠之後24小時，將動物犧牲。

【0076】 皮膚生檢從氣囊獲取。將生檢的一部分固定於福馬林(通過將超純水添加到50 mL的40%甲醛溶液(Nanchang Rain Dew Experimental Equipment Co., Ltd., Nanchang, Hubei Province, China)以達500 mL的總體積進行製備)中並通過組織埋進石蠟、切片並染色進行分析。

【0077】 將空腔用4 mL無菌磷酸鹽緩衝溶液(pH 7.4；通過將4 g的NaCl、0.1 g的KCl、1.749 g的 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 和0.1 g的 KH_2PO_4 溶解在超純水中，用HCl將pH調整至7.4和用水稀釋至500 mL的總體積進行製備)洗滌。

【0078】 收集滲出物並定量其體積。細胞的總數使用血細胞計數器 (ADVIA 2120 Hematology System, Siemens Healthineers) 確定。將滲出物以3000 rpm在4°C離心10分鐘，收集上清液並將其於-20°C儲存，以便使用標準ELISA測試套組(Biolegend™，得自Dakewe Biotech Co., Beijing, China, 或Abcam™，Abcam (Shanghai) Trading Co. Ltd, China)和ELISA讀取器(SH-1000 Hitachi, Japan)對以下進行ELISA分析：組織壞死因子- α (TNF- α)、白血球介素1- β (IL-1 β)、白血球介素6 (IL-6)、白血球介素10 (IL-10)、前列腺素E2 (PGE2)、干擾素- γ (IFN- γ)和5-羥基色胺(5-HT；血清素)。

【0079】 在進行一些初步實驗以驗證模型之後，進行下述實驗，即其中根據以下表1投予測試樣品或媒介物來處理小鼠。

【0080】 在表1中，M1-B、M2-B、M1-A和M2-A樣品是相對於卡拉膠注射在不同時間投予的具有指定濃度的MAP (Mefp-1)溶液，如表中具體指出。如下製備溶液。在中國山東省沿海區域採集藍貽貝。收集貽貝足絲，將其切成小片，並將其於包含5%乙酸在4 mol/L脲水溶液中的提取緩衝液中進行均化。在離心之後收集粗製提取物，然後通過液相色譜純化。將經純化的蛋白質(半成品；濃度8 mg/mL；通過HPLC測得的純度為91.72%；pH 4.2)於0°C儲存。以下使用的溶液如下製備：將鹽水溶液添加到此半成品中以獲得表1中所述的濃度。

【0081】 也在表1中，「試驗(test)」是MAP肽，其得自Innovagen AB, Sweden。肽根據相關的Mefp-1氨基酸序列合成。將肽粉末於-20°C儲存，並將其以3.0 mg/mL的濃度和pH 5.5溶解於鹽水中。

【0082】 地塞米松(MedChemExpress, Shanghai, China)以粉末形式獲得，並且將其溶解於超純水中，以得到具有表1中所述濃度的溶液。

【0083】 表1中列出的所有物質都通過直接注射進氣囊進行局部投予。

表1

組別	小鼠 數目	藥物濃度 (mg/mL)	劑量/小鼠	治療時機(在注射 卡拉膠之前)
對照(僅注射空氣)	6	生理鹽水	4.5 mg (的 NaCl)	n/a
模型(注射卡拉膠)	8	生理鹽水	4.5 mg (的 NaCl)	1 小時
陽性(地塞米松)	6	0.4	200 μ g	1 小時
M1-B (MAP)	8	3	1.5 mg	1 小時
M2-B (MAP)	8	9	4.5 mg	1 小時
試驗 (MAP 肽)	3	3	1.5 mg	1 小時
M1-A (MAP)	8	3	1.5 mg	6 小時
M2-A (MAP)	8	9	4.5 mg	6 小時

【0084】 對於各組，滲出物的體積和氣囊壁的重量(平均值 \pm SD)在以下表2中作成表格。

表2

組別	滲出物體積(mL)	氣囊壁重量(g)
對照	3.48 \pm 0.12	0.68 \pm 0.07
模型	3.76 \pm 0.05	0.72 \pm 0.09
陽性	3.3 \pm 0.15	0.63 \pm 0.09
M1-B	3.69 \pm 0.08	0.77 \pm 0.15
M2-B	3.61 \pm 0.11	0.72 \pm 0.08
試驗	3.43 \pm 0.06	0.60 \pm 0.17
M1-A	3.65 \pm 0.05	0.73 \pm 0.08
M2-A	3.51 \pm 0.11	0.7 \pm 0.08

【0085】 總細胞計數和分類($\times 10^6$ /mL)在以下表3中作成表格。

表3

組別	白血球	嗜中性粒細胞	單核細胞
對照	0.09	8.75	0.00
模型	3.34	260.03	74.17

陽性	3.49	285.97	62.53
M1-B	2.51	208.08	42.82
M2-B	2.77	251.38	25.92
試驗	4.74	296.32	81.54
M1-A	2.53	194.48	58.59
M2-A	3.11	255.60	55.00

【0086】 分析組織學樣本，並如下估算炎症得分、移動性得分、水腫得分和移動性得分。

【0087】 在光學顯微鏡下觀察HE染色切片，並根據感知的炎症水準(在顯示僅少量炎症細胞散落在區域中的情況下—1分(輕微)；在其中觀察到很多炎症細胞的情況下—2分(中等)；和，在具有彌漫性浸潤的情況下—3分(嚴重))進行評分(1分，2分，或3分)。在總體觀察之後，類似的評分系統用於水腫水準(最嚴重對應於3分，輕微對應於1分)。移動性得分代表嗜中性粒細胞的密度，其使用與用於炎症細胞的方法相同的方法。

表4

組別	炎症得分	水腫得分	移動性得分	總計
對照	0.33	1.17	0.00	1.50
模型	2.17	2.67	1.17	6.00
陽性	1.83	1.67	0.67	4.17
M1-B	2.33	2.17	1.50	6.00
M2-B	1.83	1.83	1.17	4.83
試驗	1.67	1.00	1.00	3.67
M1-A	1.33	1.17	0.67	3.17
M2-A	1.83	1.83	1.17	4.83

【0088】 在對照組中，氣囊壁顯示少量的零散的炎症細胞浸潤，輕微的水腫，且無明顯的嗜中性粒細胞浸潤。

【0089】 在模型組中，氣囊壁顯示在整個層中的中等到嚴重的慢性炎症

細胞浸潤，中等到嚴重的水腫和零散的嗜中性粒細胞浸潤。

【0090】 在陽性對照組中，氣囊壁顯示中等的慢性炎症細胞浸潤，中等的間質性水腫和少量的嗜中性粒細胞浸潤。

【0091】 在M1-B組中，氣囊壁顯示在整個層中的中等到嚴重的慢性炎症細胞浸潤，中等到嚴重的水腫和少量的嗜中性粒細胞浸潤。

【0092】 在M2-B組中，氣囊壁顯示在整個層中的中等的慢性炎症細胞浸潤，具有中等的水腫和少量的嗜中性粒細胞浸潤。

【0093】 在試驗(MAP肽)組中，氣囊壁顯示輕微到中等的慢性炎症細胞浸潤，間質性水腫和少量的嗜中性粒細胞浸潤。

【0094】 在M1-A組中，氣囊壁顯示輕微的慢性炎症細胞浸潤，輕微的水腫和一些嗜中性粒細胞浸潤。

【0095】 在M2-A組中，氣囊壁顯示中等的慢性炎症細胞浸潤，中等的間質性水腫和少量的嗜中性粒細胞浸潤。

【0096】 TNF- α 、IL-6、IL-10和IFN- γ 的滲出物的ELISA試驗結果總是以相似的變化趨勢顯示穩定的高回應。TNF- α 、IL-6和IFN- γ 的結果(\pm SD)在以下表5中作成表格，並以圖示顯示於圖1。

表5

組別	TNF- α	IL-6	IFN- γ
對照	8.42 \pm 5.65	36.95 \pm 14.22	18.34 \pm 33.65
模型	143.60 \pm 65.56	487.97 \pm 231.99	718.51 \pm 331.12
陽性	65.08 \pm 7.70	428.05 \pm 267.27	388.83 \pm 130.02
M1-B	187.18 \pm 123.01	448.52 \pm 172.03	445.90 \pm 231.30
M2-B	194.27 \pm 112.77	265.85 \pm 160.85	411.03 \pm 236.68
試驗	58.49 \pm 28.72	132.63 \pm 137.34	377.31 \pm 198.68
M1-A	192.87 \pm 125.19	646.61 \pm 158.50	512.42 \pm 319.29
M2-A	219.37 \pm 101.10	653.09 \pm 87.78	412.10 \pm 231.74

實施例2

氣囊模型II

【0097】 按照與以上實施例1中所述基本上相同的程序，以通過根據以下表6投予測試樣品或媒介物來處理小鼠。

【0098】 在此實施例中，將MAP肽粉末以0.6 mg/mL的濃度在pH 5.5溶解於鹽水中。然後，將0.5 mL溶液注射進該組的各氣囊中。

表6

組別	小鼠數目	藥物濃度 (mg/mL)	劑量/小鼠	治療時機(在注射卡拉膠之前)
對照	5	生理鹽水	4.5 mg(的 NaCl)	n/a
模型	5	生理鹽水	4.5 mg (的 NaCl)	1 小時
MAP	5	0.6	300 µg	1 小時
MAP 肽	5	0.6	300 µg	1 小時

【0099】 分析組織學樣本並按照以上實施例1所述評分，如表7中所示。

表7

組別	炎症得分	水腫得分	纖維增生性增生得分	總計
對照	1	1.2	0.8	2.2
模型	2.2	1.8	0.6	4
MAP	2	1.2	0.4	3.2
MAP 肽	1.6	1.8	0.2	3.4

【0100】 在此實施例中，進行對TNF- α 、IL-1 β 和IL-6的ELISA分析，其圖示地顯示於圖2。結果表明，MAP肽具有非常強的抗發炎效果。

實施例3

急性創傷模型

【0101】 6-8週齡雄性C57BL/6小鼠由Changzhou Cvens Experimental Animal Co. Ltd (Changzhou, Jiangsu Province, China)提供。在進行任何實驗之前，將小鼠安置在標準化的條件下(在 $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ 的恒定溫度，而亮暗各自交替12小時的時間段)，並以標準小鼠飲食與水餵食達約一週。

【0102】 使用腹膜內3%水合氯醛(1 mL/10 g體重)來誘發全身麻醉。用嬰兒剃髮器將背部上的毛髮剃掉，並用乳膏劑脫毛。用75%酒精將皮膚區域擦拭和消毒兩次。

【0103】 使用具有8 mm直徑的EMS皮膚生檢打孔器(Electron Microscopy Sciences, P.O. Box 550, 1560 Industry Road, Hatfield, PA, USA)在背部中線的每一側上產生圓形傷口。移除全層皮膚，傷口的深度達到筋膜。傷口保持開放，不進行縫合。

【0104】 將不同藥物以50 μL /傷口局部投予，從第0天至第12天每日投予一次，如以下表8所示。對照組不具有被施藥的傷口。給予模型組相同量的生理鹽水。每組有12隻小鼠。

【0105】 對於此實驗，MAP肽得自GL Biochem (Shanghai) Ltd。將胜肽粉末在 -20°C 儲存並以33 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的濃度溶解於鹽水中。

【0106】 在相關組中將20 μL 相應溶液施用至各傷口表面上。

表8

組別	第4天	第7天	第14天	含義(MEANING)	劑量
對照	4	4	2	鹽水	/
模型	4	4	2	模型+鹽水	/
MAP	4	4	2	模型+MAP	5 $\mu\text{g}/\text{傷口}$
MAP 肽	4	4	2	模型+MAP 肽	6.57 $\mu\text{g}/\text{傷口}$

【0107】 在投予藥物之後，用紗布和透明敷料敷裹傷口。從第0天每隔一

天為每個傷口拍攝照片。將照片掃描進電腦中，使用ImageJ圖像分析軟體(National Institutes of Health, China)計算傷口面積。

【0108】 從第0天每隔一天為每個傷口拍攝照片。傷口癒合通過傷口收縮率(WCR)計算

$$WCR = (A_0 - A_t) / A_0 \times 100\%$$

其中 A_0 和 A_t 分別指在第0天的初始面積和在測量日(時間t)的傷口面積。

【0109】 MAP肽對傷口癒合的功效顯示於表9和圖3，其等顯示不同組別中的WCR (\pm SD，在表9的情況中)。

表9

組別	模型	MAP	MAP 肽
第 0 天	0.00 \pm 0	0.00 \pm 0	0.00 \pm 0
第 2 天	2.46 \pm 1.87	9.11 \pm 0.65	6.99 \pm 2.02
第 4 天	2.72 \pm 0.67	22.70 \pm 0.31	18.65 \pm 1.87
第 6 天	3.25 \pm 1.02	28.08 \pm 0.54	42.91 \pm 0.57
第 8 天	22.34 \pm 0.55	33.90 \pm 0.61	48.73 \pm 1.65

【0110】 以上數據表明，與MAP相比，MAP肽對傷口癒合具有較強的功效。MAP肽的改善率定義為

$$(WCR \text{ MAP肽組} - WCR \text{ MAP組}) / WCR \text{ MAP組} \times 100\%$$

，在第6天的MAP肽的改善率比MAP組大52.96%。

【0111】 在每組中創傷後的第4天和第7天，分別通過頸椎脫位犧牲3隻小鼠。保留2隻小鼠14天，以觀察傷口癒合。傷口組織由用於產生傷口的相同生檢打孔器獲取。然後，從樣品中心切下5 mm組織，將其在10%中性緩衝福馬林(Nanchang Rain Dew Experimental Equipment Co., Ltd., Nanchang, Hubei Provence, China)中保存，並通過組包織埋(HE)進石蠟、切片並染色進行分析。

【0112】 在光學顯微鏡下觀察HE和Masson染色石蠟切片。估算皮膚再生、成纖維細胞增殖、膠原蛋白再生得分和炎症得分。

【0113】 將剩餘的樣品在-80°C儲存用於其它指標檢測。將組織切割成小片，添加液氮以增加脆度。將9 mL生理鹽水添加到1 g組織中，然後將其使用組織破碎儀(Shanghai Jingxin Industrial Development Co., Ltd., Shanghai, China)以55 Hz研磨60秒並以8000 rpm在4°C離心10分鐘。

【0114】 收集上清液，提取的蛋白質用於通過使用標準ELISA測試套組和ELISA讀取器(SH-1000 Hitachi, Japan)的針對血管內皮生長因子(VEGF)和羥基脯氨酸(Hyp)分析的ELISA分析。ELISA套組購自Beijing 4A Biotech Co., Ltd. (Beijing, China)。

實施例4

用於治療多形性日光疹的MAP肽液體噴霧。

【0115】 將MAP肽溶解於注射用水(WFI；由TC-RO-0.25T/h-2水處理系統製備，Yangzhou Tiancheng Water Treatment Devices & Engineering Co., Ltd., Yangzhou, China)中。溶液的濃度為1.5 mg/mL。將溶液裝載到噴霧裝置中。

【0116】 在研究中入組的受試者經診斷患有多形性日光疹(特徵在於在已經發展成對日光敏感的人中由暴露於日光所引起的皮疹的炎症性病況)。在治療之前，患者呈現的症狀包括皮膚發紅、丘疹、發癢和腫脹。

【0117】 要求受試者在早晚清潔面部之後使用液體噴霧。

【0118】 使用MAP肽噴霧可在1分鐘內減輕發癢並抑制不適。大多數觀察到的紅斑在1分鐘內減輕。對於50%的測試受試者，發癢在1分鐘內完全緩解。50%受試者的紅斑在幾小時內完全消失。

【0119】 吾人已經觀察到，與用包含MAP的類似溶液(在WFI中具有相同

濃度的噴霧)處理相比，MAP肽顯示在此情況下遠較快速的紅斑減輕效果。

實施例5

MAP肽噴霧(用於治療普通感冒)

【0120】 將MAP肽(30 mg)溶解於10 mL水中。將胰蛋白酶(30 mg；Sichuan Deebio Pharmaceutical Co. Ltd.，Guanhan，China)溶解於另外10 mL水中。

【0121】 氯化鈣(0.1 g)、乙醇(0.5 g)、水溶性薄荷醇(0.01 g)、乳酸0.01 g和甘油(30 g)(全部得自Sinopharm Chemical Reagent Co. Ltd)在49.32 mL水中混合在一起。

【0122】 伴隨攪拌將包含MAP肽和胰蛋白酶的溶液添加到此混合物中，得到用於噴霧的液體。

實施例6

用於吸入的MAP肽/胰蛋白酶氣溶膠

【0123】 氣溶膠調配物基本上按照以上實施例5所述由20 mg的MAP肽和30 mg胰蛋白酶製備，此次不使用甘油且總共使用99.32 mL水。

【符號說明】

無

【發明摘要】**【中文發明名稱】** 胜肽之抗發炎用途**【英文發明名稱】** ANTI-INFLAMMATORY USE OF PEPTIDE**【中文】**

本申請提供了序列Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys的胜肽或其鹽，其用於治療炎症、炎症性病變和/或特徵在於炎症的離子茶屬病況，包括傷口、燒傷、牛皮癬、痤瘡和異位性皮膚炎。

【英文】

There is provided a peptide of the sequence Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys or a salt thereof for use in the treatment of inflammation, of an inflammatory disorder and/or of ion thea condition characterized by inflammation, including wounds, burns, psoriasis, acne and atopic dermatitis.

【指定代表圖】 圖3**【代表圖之符號簡單說明】**

無

【特徵化學式】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種化合物Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys或其鹽，其用於治療炎症、炎症性病態和/或特徵在於炎症的病態或病況。

【第2項】一種化合物Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys或其鹽之用途，其係用於製造用於治療炎症、炎症性病態和/或特徵在於炎症的病態或病況的醫藥品。

【第3項】一種治療炎症、炎症性病態和/或特徵在於炎症的病態或病況的方法，所述方法包括將化合物Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys或其鹽投予至需要所述治療的患者。

【第4項】如請求項1所述的供使用的化合物、如請求項2所述的用途或如請求項3所述的方法，其中所述炎症性病態選自牛皮癬、痤瘡、濕疹和皮膚炎。

【第5項】如請求項4所述的供使用的化合物、用途或方法，其中所述皮膚炎是異位性皮膚炎。

【第6項】如請求項4所述的供使用的化合物、用途或方法，其中所述特徵在於炎症的病態或病況是傷口或燒傷。

【第7項】如請求項6所述的供使用的化合物、用途或方法，其中所述傷口是擦傷、抓傷、切口、撕裂、皮膚刺傷、撕除、瘀傷、疤痕或水疱。

【第8項】如前述請求項中任一項所述的供使用的化合物、用途或方法，其中Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys或其鹽以局部調配物的形式局部投予。

【第9項】如前述請求項中任一項所述的供使用的化合物、用途或方法，其中所述炎症、炎症性病態和/或特徵在於炎症的病態或病況借助於直接局部投予至皮膚進行治療。

【第10項】如請求項1至8中任一項所述的供使用的化合物、用途或方法，其中所述炎症、炎症性病態和/或特徵在於炎症的病態或病況借助於直接局部投予至黏膜表面進行治療。

【第11項】一種組成物，其包含Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys或其鹽與醫藥上可接受或化妝品上可接受的佐劑、稀釋劑或載體的混合物。

【第12項】如請求項11所述的組成物，其適於局部投予至炎症部位。

【第13項】如請求項12所述的組成物，其中所述炎症部位是皮膚或黏膜表面。

【第14項】一種如請求項11至13中任一項所述的組成物之用途，其係用於製造用於治療炎症、炎症性病態和/或特徵在於炎症的病態或病況的醫藥品。

【第15項】如請求項14所述的用途，其中所述炎症性病態或特徵在於炎症的病況或病態係如請求項4至7中任一項所定義。

