201924656

(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 201924656 A

(43)公開日： 中華民國 108 (2019) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：107141981 (22)申請日： 中華民國 107 (2018) 年 11 月 26 日

(51)Int. Cl.： *A61K8/64 (2006.01)* *A61K38/08 (2006.01)*
A61P17/00 (2006.01) *A61Q5/10 (2006.01)*
A61Q17/04 (2006.01)

(30)優先權：2017/11/30 美國 62/592,724

(71)申請人：美商赫里克斯生物醫療公司 (美國) HELIX BIOMEDIX, INC. (US)
美國

(72)發明人：張 丽娟 ZHANG, LIJUAN (US) ；卡麥可 羅賓 CARMICHAEL, ROBIN (US)

(74)代理人：陳傳岳；郭雨嵐

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：29 項 圖式數：0 共 38 頁

(54)名稱

用於調節黑色素生成的方法及組成物

METHODS AND COMPOSITIONS FOR MODULATING MELANOGENESIS

(57)摘要

本文揭露一種組合物，包括由 SEQ ID NO:1 之序列所組成之胜肽，用以提高黑色素生成量。本文提供治療色素沉澱異常或狀況之方法及劑型。在某些具體實施例中，本文提供用於仿曬之多種組合物及方法。在其他具體實施例中，本文係針對被調製為醫藥及美容產品之前述組合物，且係針對包含所揭露組合物之醫療器材。

Disclosed herein is a composition including a peptide consisting of the sequence of SEQ ID NO:1 for increasing the production of melanin. The present disclosure provides methods and formulations for the treatment of pigmentation disorders or conditions. In some embodiments, provided herein are compositions and methods for sunless tanning. In other embodiments, the present disclosure is directed to such compositions that are formulated for use as pharmaceuticals and cosmetic products, and to medical devices comprising the disclosed compositions.

【發明說明書】

【中文發明名稱】 用於調節黑色素生成的方法及組成物

【英文發明名稱】 METHODS AND COMPOSITIONS FOR MODULATING MELANOGENESIS

【技術領域】

【0001】 無

【先前技術】

【0002】 皮膚為人體最大的器官，主要結構為表皮層及真皮層兩層。表皮的作用為與外界接觸，而其自身的各種生物及物理特性，使表皮具備抵禦反覆出現的外界環境刺激，避免受損。表皮由數種細胞組成，例如角質細胞（keratinocytes）、黑色素細胞（melanocytes）、蘭格罕細胞（Langerhans cells）、默克細胞（Merkel cells）及發炎細胞（inflammatory cells）。

【0003】 基底上層的角質細胞會分化成具化學及物理抗性的角質層，包覆於蛋白質及脂質（包括神經醯胺、膽固醇及脂肪酸）當中。角質化上皮組織的上層在自然脫落或經外力移除後，會誘發新陳代謝機制，促使底層細胞取代受損或流失的細胞。角質細胞最主要的功用為形成皮膚屏障，使身體免於各種化學性、物理性及機械性、微生物入侵、熱、紫外線等傷害，並防止水分流失。角質細胞亦為與表皮層相連的黏膜組織之主要成分。

【0004】 人體的表皮層黑色素細胞分布於皮膚、毛囊、眼睛、內耳、骨骼、心臟及大腦當中，其主要功能為製造黑色素。黑色素細胞衍生自多能性神經脊細

NDP-MSH的效力較兩棲動物、爬蟲動物及哺乳動物體內的原生α-MSH高出至少100倍，且明顯更加穩定、長效。針對經培養的人類黑色素細胞之酪胺酸酶（tyrosinase）的活性，NDP-MSH所能造成的影響較α-MSH更強、更長效。對人類受試者全身性施予NDP-MSH的試驗結果顯示，在無陽光曝曬的情形下，NDP-MSH能有效促使色素沉澱。對受試者施予此類似物後，其體內因陽光引起之DNA損傷的程度下降，顯見NDP-MSH具備光保護效果。不過，施予NDP-MSH亦有其副作用，包括噁心及食慾不振，其可歸因於NDP-MSH結合及活化於除黑色素細胞外之其他細胞上表現的黑皮質素受體。

【發明內容】

【0010】 無

【實施方式】

【0011】 本文揭露一種短胜肽，即本文所稱之P131（SEQ ID NO: 1），其具備可調節黑色素生成之優點。本文顯示，P131可調升MC1R以及其他與黑色素生成相關基因之表現量。具體而言，本文顯示P131可提高黑色素生成量。P131的另一項優點為可調升與間質修補及重塑、維持皮膚屏障功能恆定性相關之基因的表現量。此外，P131可顯著調降參與促發炎路徑之基因的表現量。有鑑於此，可將本文中的P131胜肽調製為一組合物或藥物（如乳液、乳霜等），供受試者施用以進行仿曬、改變髮色或者治療或改善狀況、疾病或異常。過去並未發現P131胜肽能調節黑色素生成。

【0012】 在本文的描述當中，除非另有說明，任何濃度範圍、百分比範圍、比率範圍或整數範圍應理解為包含所述範圍內的任何整數，如有必要時，則包含

整數的小數部分（如一整數的小數點第一位或第二位）。除非另有說明，就本文所述的物理特徵，如聚合物次單元（polymer subunits）、大小或厚度而言，與其相關的任何數字範圍皆應理解為包含所述範圍內的任何整數。除非另有說明，本文所使用之「大約」一詞，意指所述範圍、數值或結構的±20%範圍內。

【0013】 應理解的是，除非另有說明，本文所使用之「或」一詞皆包含「及/或」之義（即用來指涉任一者、兩者或其他替代詞之任何組合）。

【0014】 此外，除非另有說明，本說明書與所附請求項中使用之「一」、「一個」及「該」等單數修飾語亦指涉複數。

【0015】 「包括」、「具有」、「包含」等詞及其他變體皆屬同義，且應被理解為不具限制性。

【0016】 本文所使用之「一前述之組合（a combination thereof）」一詞，係指該詞前方列舉項目的所有可能組合其中之一。舉例而言，「A、B、C或一前述之組合（a combination thereof）」係欲指涉A、B、C、AB、AC、BC或ABC任一組合。同樣地，本文所使用之「前述之組合（combinations thereof）」一詞，係指該詞前方列舉項目之所有可能組合。舉例而言，「A、B、C及前述之組合（combinations thereof）」係欲指涉A、B、C、AB、AC、BC及ABC的所有組合。

【0017】 本文所使用之「黑色素生成」一詞，係指黑色素產生的過程。黑色素生成會在哺乳動物皮膚上形成持久曬痕。黑色素生成分為基態與激發態，一般而言，淺色皮膚人種的黑色素生成基態較低。如本文所述，本文各具體實施例提供促進或激發受試者體內黑色素生成的方法，該方法係藉由對受試者施予包含具SEQ ID NO: 1序列之胜肽的一組合物。經促進或激發的黑色素生成，可使患有色素沉澱病症的皮膚回復正常色素沉澱，或不需紫外線曝曬的風險而可使皮膚維持曬痕。

【0018】 本文中的SEQ ID NOs: 1、2及3皆包括於一研究當中，該研究提出尚未揭露的新穎皮膚科療法。

SEQ ID NO	序號	胺基酸序列
1	P131	KWKLF-NH_2
2	P129	FAKLF-NH_2
3	P130	KAKLF-NH_2

【0019】 使用B16F10黑色素細胞對SEQ ID NOs: 1、2、3三種胜肽進行黑色素篩選試驗。在與B16F10細胞共同培養後，SEQ ID NO: 1顯著促進黑色素產生，增幅具劑量依存性（見表1）。將加水處理之黑色素細胞的黑色素生成量提升率定為100%，則加入SEQ ID NO: 1之黑色素細胞於50 μg/ml下的黑色素生成量提升率為153%，於200 μg/ml下的黑色素生成量提升率為346%（見表1）。研究發現，前述誘發產量情形皆由SEQ ID NO: 1所導致，而SEQ ID NO: 2及SEQ ID NO: 3並不具任何誘發黑色素生成量的能力。

【0020】 為確認促發黑色素產生的原因為細胞毒性或細胞異常，使用MTT試驗測定細胞活性。如表2所示，於促發黑色素生成的必要濃度下，所有的胜肽皆不對B16F10黑色素細胞或新生兒皮膚纖維母細胞（neonatal dermal fibroblast）的活性構成顯著影響。

【0021】 使用MatTek’s MelanoDerm 模型進一步研究SEQ ID NO: 1，該模型由普通人源表皮角質細胞（NHEK）及黑色素細胞（NHM）組成，為透過細胞培養形成之高度分化人類表皮多層模型。共同培養物中的NHM會生成黑色素，引發組織中的色素沉澱。以SEQ ID NO: 1處理MelanoDerm組織24小時，再分析全部107組基因。

【0022】 如表3所示，SEQ ID NO: 1會顯著調升以下基因的表現量：MC1R（4.02倍）、MITF（1.93倍）、BMP4（1.92倍）。此三組基因是黑色素生成的關

α及IL8的表現量，以及其他數種與發炎反應高度相關因子的表現量，由此顯示，本案之胜肽可具備治療發炎狀況之療效，發炎狀況包括但不限於乾癬、全身性紅斑性狼瘡及風濕性關節炎。

【0068】 玫瑰斑係另一種好發於成人身上的發炎性病症。目前的理論研究認為，玫瑰斑的臨床誘發因子包括能調節類鐸受體（Toll-like receptor）之訊號傳遞或誘發活性氧化物及促發炎性細胞因子的紫外線輻射、熱、冷、壓力、辛辣食物及微生物。利用本案之胜肽調降促發炎性細胞因子的表現量可保證顯著及實用之療效，改善玫瑰斑病症的發炎狀況。

實例

【0069】 實例1：誘發B16F10黑色素細胞的黑色素表現

【0070】 使用Sunny Biodiscovery™測定胜肽對細胞生長及黑色素生成量的影響。簡而言之，測定方式為培養新生兒皮膚纖維母細胞（p.8，Cell Applications，San Diego，CA）及B16F10黑色素細胞（ATCC，Manassas，VA），培養環境為一96孔培養盤，每孔培養5,000個細胞，培養基為DMEM/5% FBS。培養一天後，將濃度200 μg/mL及濃度50 μg/mL之測試物質加入指數成長之細胞群中，每組三重複。8天後，以磺酸羅丹明B（sulforhodamine B）方法（Voigt，2005）及Molecular Devices MAX190微量盤分光光度計將細胞生長量化。此外，於490 nm下量化B16培養物中的培養基上色情形（與所分泌之黑色素量成正比），結果如表1所示。差異≥25%且$p<0.05$（使用雙尾Student檢定）之結果視為具統計顯著性。

【0071】 表1：添加各種胜肽反應8天後之黑色素表現量

SEQ ID NO	測試物質	濃度 (μg/ml)	黑色素 (% 對照組)	P 值*

-	H_2O	-	100	1
1	P131	50	**153**	0
1	P131	200	**346**	0
2	P129	50	114	0.186
2	P129	200	120	0.119
3	P130	50	97	0.773
3	P130	200	104	0.650

*：P<0.005 代表具顯著性，以粗體標示。

【0072】 實例2：胜肽影響細胞生長的效果

【0073】 在添加每一種胜肽進行反應後，對所有種類的胜肽進行細胞活性測試，以確認黑色素P131對B16F10黑色素細胞之黑色素生成誘發效果並非基於細胞增生或抑制。如表2所示，所有胜肽皆未顯著表現出對B16F10黑色素細胞及人類新生兒皮膚纖維母細胞的抑制性。

【0074】 表2：各種胜肽對B16F10黑色素細胞及新生兒皮膚纖維母細胞（nHF）生長情形之影響

SEQ ID No	測試物質	細胞數 (% 對照組)	p 值*	細胞種類
-	H_2O	100	-	B16F10
1	P131 50 μg/mL P131 200 μg/mL	95 73	0.681 0.016	
2	P129 50 μg/mL P129 200 μg/mL	84 89	0.133 0.331	
3	P130 50 μg/mL P130 200 μg/mL	111 105	0.399 0.632	
-	H_2O	100	-	nHF
1	P131 50 μg/mL P131 200 μg/mL	117 119	0.304 0.268	
2	P129 50 μg/mL P129 200 μg/mL	84 85	0.543 0.362	
3	P130 50 μg/mL P130 200 μg/mL	77 76	0.184 0.086	

*：p<0.05 代表具顯著性

基因	基因名	基因功能	線性倍數變化值
MC1R	黑皮質素1受體（Melanocortin 1 receptor）	白化/黑色素生成	4.02
MMP9	間質金屬蛋白酶9（Matrix metallopeptidase 9）	胞外間質崩解	2.04
MITF	小眼畸形相關轉錄因子	白化/黑色素生成	1.93
BMP4	骨形成蛋白4（Bone morphogenetic protein 4）	白化/黑色素生成	1.92
FLG	絲聚蛋白	屏障功能	1.92
AQP5	水通道蛋白5	促水合作用	1.82
KLK8	激肽釋放素相關肽酶8（Kallikrein-related peptidase 8）	胞外間質崩解/脫屑	1.71
IL-1B	白血球介素1，β（Interleukin 1, beta）	促發炎	-4.4
IL8	白血球介素8	促發炎	-4.06
PTGS2	前列腺素-內過氧化物合成酶2（Prostaglandin-endoperoxide synthase 2）	促發炎	-3.48
TNF	腫瘤壞死因子（Tumor necrosis factor）	促發炎	-3.23
LIF	白血病抑制因子（Leukemia inhibitory factor）	促發炎	-3.01
IL1A	白血球介素1，α（Interleukin 1, alpha）	促發炎	-2.08
IL6	白血球介素6	促發炎	-1.84
KLK6	激肽釋放素相關肽酶6（Kallikrein-related peptidase 6）	發炎反應/脫屑/胞外間質崩解	-1.67

【0079】 實例4：促進角質細胞移動及劃傷癒合

【0080】 於無血清角質細胞生長培養液中培養人類皮膚角質細胞（ATCC CRL-2404），並加入5 ng/ml之人類重組上皮成長因子（Life Technologies™，Grand Island，NY）。將角質細胞植入12孔洞培養盤，並使之達到100%滿度（confluent）。讓單層細胞挨餓24小時，並利用P200（200 μl）滴管之尖端在單層上製造劃傷。

【符號說明】

【0084】 無

SEQUENCE LISTING

<110> 美商赫里克斯生物醫療公司

<120> 用於調節黑色素生成的方法及組成物

<130> 18P1055(18Q0663)-CL

<140> 107141981
<141> 2018-11-26

<150> US62/592,724
<151> 2017-11-30

<160> 3

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 用於皮膚之新穎合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> AMIDATION

<400> 1

Lys Trp Lys Leu Phe
1 5

<210> 2
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 用於皮膚之新穎合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)
<223> AMIDATION

<400> 2

Phe Ala Lys Leu Phe
1 5

<210> 3
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 用於皮膚之新穎合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> AMIDATION

<400> 3

Lys Ala Lys Leu Phe
1 5

201924656

【發明摘要】

【中文發明名稱】 用於調節黑色素生成的方法及組成物

【英文發明名稱】 METHODS AND COMPOSITIONS FOR MODULATING MELANOGENESIS

【中文】

本文揭露一種組合物，包括由SEQ ID NO:1之序列所組成之胜肽，用以提高黑色素生成量。本文提供治療色素沉澱異常或狀況之方法及劑型。在某些具體實施例中，本文提供用於仿曬之多種組合物及方法。在其他具體實施例中，本文係針對被調製為醫藥及美容產品之前述組合物，且係針對包含所揭露組合物之醫療器材。

【英文】

Disclosed herein is a composition including a peptide consisting of the sequence of SEQ ID NO:1 for increasing the production of melanin. The present disclosure provides methods and formulations for the treatment of pigmentation disorders or conditions. In some embodiments, provided herein are compositions and methods for sunless tanning. In other embodiments, the present disclosure is directed to such compositions that are formulated for use as pharmaceuticals and cosmetic products, and to medical devices comprising the disclosed compositions.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種提高黑色素生成量的方法，包含

對一受試者施用一組合物，該組合物包含具一有效量之一胜肽，該胜肽由胺基酸序列 KWKLF（SEQ ID NO:1）所組成。

【第2項】如申請專利範圍第1項所述之方法，其中該胜肽係一醯胺化或自由酸序列；其N-端係脂質化或乙醯化；該胜肽與一可溶或不可溶之載體共軛；或前述之任何組合。

【第3項】如申請專利範圍第1項或第2項所述之方法，其中該黑色素為褐黑色素（pheomelanin）、真黑色素（eumelanin）、神經黑色素（neuromelanin）或前述之任何組合。

【第4項】如申請專利範圍第1項至第3項中任一項所述之方法，其中該方法用於治療一色素沉澱異常或狀況。

【第5項】如申請專利範圍第4項所述之方法，其中該色素沉澱異常或狀況包含減少或被抑制的黑色素生成。

【第6項】如申請專利範圍第4項或第5項所述之方法，其中該色素沉澱異常或狀況為白斑症（vitiligo）、白化症、白色糠疹（pityriasis alba）、汗斑（tinea versicolor）、發炎後色素減退（postinflammatory hypomelanosis）、色素減退之蕈狀肉芽腫（hypopigmented mycosis fungoides）、結核型痲瘋（tuberculoid leprosy）、伊藤色素減退（hypomelanosis of Ito）、貧血痣（naevus anaemicus）、眼皮膚白化症1-4（OCA 1-4）、小胖威利症/天使症候群（Prader-Will & Angelman syndrome）、Hermansky-Pudlak 症候群、Tietz 症候群、眼皮膚白化症（oculocutaneous albinism），或由脂漏性皮膚炎（seborrheic dermatitis）、異位

性皮膚炎(atopic dermatitis)、乾癬(psoriasis)、滴狀類乾癬(guttate parapsoriasis)、玫瑰斑(rosacea)、紅斑(erythema)引起的色素減退(hypopigmentation)或色素脫失(depigmentation),或前述之任何組合。

【第7項】如申請專利範圍第1項至第3項中任一項所述之方法,其中該方法係用於仿曬。

【第8項】如申請專利範圍第1項至第3項中任一項所述之方法,其中該方法包含使該組合物接觸一毛囊以調節髮色,藉此增加自該毛囊長出之新髮的色素濃度。

【第9項】如申請專利範圍第8項所述之方法,其中該毛囊係頭皮、眉毛或睫毛區域之一部分。

【第10項】一種治療或減輕一皮膚狀況之一症狀的方法,包含對一受試者施予包含一有效量胜肽之一組合物,該胜肽具有SEQ ID NO: 1所示之胺基酸序列,其中該皮膚狀況係磨皮手術(dermabraison)、化學換膚(chemical peel)、使用前列腺素衍生物療法(prostaglandin treatment)治療眼睛或睫毛、病灶內注射類固醇療法(intralesional steroid therapy)或由乾癬、面皰、玫瑰斑、膚色不均勻、異位性皮膚炎或皮膚擴張紋造成的色素減退或色素脫失所導致。

【第11項】如申請專利範圍第9項所述之方法,其中該前列腺素衍生物療法係施用比馬前列腺素(bimatoprost)、他氟前列腺素(tafluprost)、曲伏前列腺素(travoprost)或拉坦前列腺素(latanoprost)。

【第12項】如前述申請專利範圍中任一項所述之方法,其中該組合物係以外敷、經皮、注射、微針注射、中胚層療法(mesotherapy)、奈米科技或前述之任何組合施用於一目標區域。

【第13項】 如申請專利範圍第12項所述之方法，其中該目標區域係該受試者之皮膚、眼部區域或其他部位的子區域。

【第14項】 如申請專利範圍第12項或第13項所述之方法，其中相較於施用該組合物前或未經治療之受試者皮膚，該目標區域之色素沉澱量顯著增加。

【第15項】 一種美容組合物，包含：

a) 由胺基酸序列SEQ ID NO: 1所組成之一胜肽；

b) 一載體；及

c) 一第二活性製劑，其為仿曬劑或染髮劑。

【第16項】 如申請專利範圍第15項之美容組合物，其中該仿曬劑包含二羥丙酮（dihydroxyacetone）、赤蘚酮糖（erythrulose）、角黃素（canthaxanthin），或前述之任何組合。

【第17項】 如申請專利範圍第15項所述之美容組合物，其中該組合物可預防白髮生長或恢復自然髮色，且該染髮劑包含甲硫胺酸（methionine）、半胱胺酸（cysteine）、薊、椰子油、荷荷芭油（jojoba oil）、芥末籽油（muster seed oil）、蓖麻油（castor oil）、泛酸（pantothenic acid）、生物素（biotin）、維生素B6、銅、鋅或前述之任何組合。

【第18項】 一種醫藥組合物，包含：

a) 由胺基酸序列SEQ ID NO: 1所組成之一胜肽；

b) 一載體；及

c) 一穿透增強劑、一廣效性防曬乳或一第二活性製劑，該第二活性製劑用於治療或改善與色素沉澱異常或狀況相關的症狀。

【第19項】 如申請專利範圍第18項所述之組合物，其中該色素沉澱異常或狀況為白斑症、白化症、白色糠疹、汗斑、發炎後色素減退、色素減退之蕈狀肉芽腫、結核型痲瘋、伊藤色素減退、貧血痣、眼皮膚白化症1-4、小胖威利症/天使症候群、Hermansky-Pudlak症候群、Tietz症候群、眼皮膚白化症，或由脂漏性皮膚炎、異位性皮膚炎、乾癬、滴狀類乾癬、玫瑰斑或紅斑引起的色素減退或色素脫失。

【第20項】 如申請專利範圍第18項或第19項所述之組合物，其中該醫藥組合物包含該第二活性製劑，且該第二活性製劑用於治療或改善與白斑症相關的症狀，並包含一鈣調磷酸酶抑制劑（calcineurin inhibitor）、氧沙林（oxsoralen）、甲氧沙林（methoxsalen）、全反式視黃酸（all-trans-retinoic acid）、補骨脂素（psoralens）或前述之任何組合。

【第21項】 如申請專利範圍第18項或第19項所述之組合物，其中該醫藥組合物包含該第二活性製劑，且該第二活性製劑用於治療或改善與色素減退相關的症狀，並包含全反式視黃酸、補骨脂素或前述之任何組合。

【第22項】 如申請專利範圍第15項至第21項中任一項所述之組合物，其中該胜肽的濃度範圍為自0.01 μg/ml至大約50 mg/ml，按該組合物之重量計。

【第23項】 如申請專利範圍第15項至第22項中任一項所述之組合物，其中該組合物係凝膠、溶液、噴液、乳化劑、乳液、慕斯、噴霧、 濕巾、微囊、精華液、乳霜、軟膏、粉末或泡沫。

【第24項】 如申請專利範圍第15項至第23項中任一項所述之組合物，進一步包含一防曬劑、皮膚調整劑、仿曬劑、皮膚亮白劑、皮膚保護劑、潤膚霜、增稠劑、賦形劑、保濕劑或前述之任何組合。

【第25項】 如申請專利範圍第15項至第24項中任一項所述之組合物，其中該胜肽包覆於一微脂體或微海綿中。

【第26項】 如申請專利範圍第15項至第25項中任一項所述之組合物，其中該胜肽係配製於一裝置中，並經該裝置透過離子導入法（iontophoreisis）或超音波傳輸該胜肽。

【第27項】 如申請專利範圍第15項至第26項中任一項所述之組合物，進一步包含一脂肪醇、脂肪酸、有機鹼、無機鹼、防腐劑、酯蠟、類固醇、三酸甘油酯、磷脂、多元醇酯、脂肪醇醚、親水性羊毛脂衍生物、親水性蜜蠟衍生物、可可脂蠟、矽油、pH平衡劑、纖維素衍生物、烴油或前述之任何混合物。

【第28項】 如申請專利範圍第15項至第27項中任一項所述之組合物，其中該組合物與一裝置整合，該裝置可用於施用該組合物於皮膚組織下方、黏液組織、皮膚表面或頭皮。

【第29項】 如申請專利範圍第15項至第28項中任一項所述之組合物，其中該胜肽係一醯胺化或自由酸序列；其N-端係脂質化或乙醯化；該胜肽與一可溶或不可溶之載體共軛；或前述之任何組合。