202133882

(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 202133882 A

(43)公開日： 中華民國 110 (2021) 年 09 月 16 日

(21)申請案號：109142487 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 12 月 02 日

(51)Int. Cl.： *A61K47/61 (2017.01)* *A61K38/08 (2019.01)*
A61K38/17 (2006.01) *A61P29/00 (2006.01)*
A61P17/00 (2006.01) *A61K8/64 (2006.01)*
A61Q19/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/12/02 世界智慧財產權組織 PCT/CN2019/122391

(71)申請人：大陸商江陰貝瑞森生化技術有限公司 (中國大陸) JIANGYIN USUN BIOCHEMICAL TECHNOLOGY CO., LTD. (CN)
中國大陸

(72)發明人：詹森 詹 克里斯特 JANSON, JAN-CHRISTER (SE) ；顧銘 GU, MING (CN) ；宋茂謙 SONG, MAOQIAN (CN) ；山謬森 班傑特 英格瑪 SAMUELSSON, BENGT INGEMAR (SE)

(74)代理人：閻啓泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：77 項 圖式數：0 共 95 頁

(54)名稱

肽與多醣的新共軛物

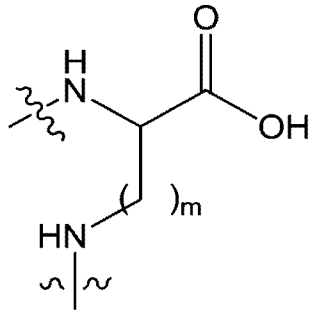
(57)摘要

本文提供了一種共軛物，所述共軛物是一個或多個線性多醣鏈與肽之間形成的，所述肽選自如下所定義的肽組分 (a)、(b)、(c) 或 (d) 中的一種或多種：

(a) 式 I 的肽組分，

A-Q-B I

其中 Q 代表式 II 的結構片段，



II

其中：

波浪線和 m 具有說明書中給出的含義，並且 A 和 B 具有說明書中給出的含義，但是可以代表具有以下胺基酸序列的肽組分：

[W-Lys-X^1-Ser-U-X^2-Y]$_n$-W-Lys-X^1-Ser-U-X^2-Y---（SEQ ID No: 3）

其中虛線、n、W、X^1、U、X^2 和 Y 具有說明書中給出的含義；

(b) 具有以下胺基酸序列的肽組分：

[Ala-Lys-X^1-Ser-U-X^2-Y]$_p$-Ala-Lys-X^1-Ser-U-X^1-Y-G（SEQ ID No: 4）

其中 p、G、X^1、U、X^2 和 Y 具有說明書中給出的含義；

(c) 具有以下胺基酸序列的肽組分：

W-Lys-X^1-Ser-U-X^2-Y-G（SEQ ID No: 5）

其中 W、X^1、U、X^2、Y 和 G 具有說明書中給出的含義；或

(d) 具有以下胺基酸序列的肽組分：

K-W^1-Lys-X^1-Ser-U^1-X^2-Y^1-I-J（SEQ ID No: 6）

其中 K、W^1、U^1、Y^1、I、J、X^1 和 X^2 具有說明書中給出的含義，

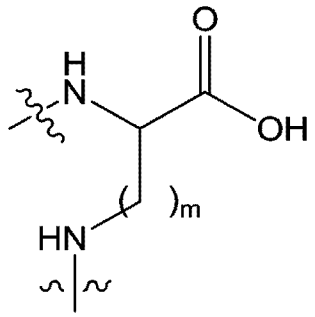
以及所述共軛物的位置異構物、立體異構物和藥學上或化妝品可接受的鹽，所述共軛物特別可用於治療以炎症為特徵的病症，包括傷口；燒傷；和黏膜病狀，諸如肛門直腸疾病、炎性腸病、婦科疾病和牙科疾病。較佳的線性多醣包括透明質酸。

There is provided a conjugate formed between one or more linear polysaccharide chains and a peptide selected from one or more of the peptide components (a), (b), (c) or (d) as defined below:

(a) a peptide component of formula I,

A-Q-B I

wherein Q represents a structural fragment of formula II,



II

wherein:

the squiggly lines and m have meanings given in the description and A and B have meanings given in the description, but may represent a peptide component of the amino acid sequence:

$[W\text{-}Lys\text{-}X^1\text{-}Ser\text{-}U\text{-}X^2\text{-}Y]_n$-W-Lys-$X^1$-Ser-U-$X^2$-Y--- (SEQ ID No: 3)

wherein the dashed line, n, W, X^1, U, $X^2$and Y have meanings given in the description;

(b) a peptide component of the amino acid sequence:

$[Ala\text{-}Lys\text{-}X^1\text{-}Ser\text{-}U\text{-}X^2\text{-}Y]_p$-Ala-Lys-$X^1$-Ser-U-$X^1$-Y-G (SEQ ID No: 4)

wherein p, G, X^1, U, $X^2$and Y have meanings given in the description;

(c) a peptide component of the amino acid sequence:

W-Lys-X^1-Ser-U-X^2-Y-G (SEQ ID No: 5)

wherein W, X^1, U, X^2, Y and G have meanings given in the description; or

(d) a peptide component of the amino acid sequence:

K-W^1-Lys-X^1-Ser-U^1-X^2-Y^1-I-J (SEQ ID No: 6)

wherein K, W^1, U^1, Y^1, I, J, $X^1$and X^2have meanings given in the description,

as well as regioisomers, stereoisomers, and pharmaceutically- or cosmetically-acceptable salts of said conjugates, which conjugates are particularly useful in the treatment of conditions characterised by inflammation, including wounds, burns, and disorders of the mucosa, such as anorectal diseases,

inflammatory bowel diseases, gynaecological diseases and dental diseases. Preferred linear polysaccharides include hyaluronic acid.

202133882

【發明摘要】

【中文發明名稱】 肽與多醣的新共軛物

【英文發明名稱】 NEW CONJUGATES OF PEPTIDES AND POLYSACCHARIDE

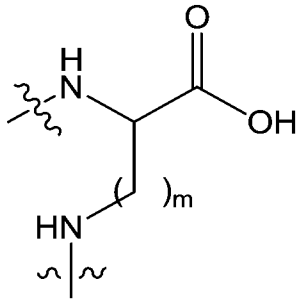
【中文】

本文提供了一種共軛物，所述共軛物是一個或多個線性多醣鏈與肽之間形成的，所述肽選自如下所定義的肽組分 (a)、(b)、(c) 或 (d) 中的一種或多種：

(a) 式I的肽組分，

A-Q-B I

其中Q代表式II的結構片段，



II

其中：

波浪線和m具有說明書中給出的含義，並且A和B具有說明書中給出的含義，但是可以代表具有以下胺基酸序列的肽組分：

$[W\text{-}Lys\text{-}X^1\text{-}Ser\text{-}U\text{-}X^2\text{-}Y]_n\text{-}W\text{-}Lys\text{-}X^1\text{-}Ser\text{-}U\text{-}X^2\text{-}Y$---（SEQ ID No: 3）

其中虛線、n、W、X^1、U、X^2和Y具有說明書中給出的含義；

(b) 具有以下胺基酸序列的肽組分：

$[Ala\text{-}Lys\text{-}X^1\text{-}Ser\text{-}U\text{-}X^2\text{-}Y]_p\text{-}Ala\text{-}Lys\text{-}X^1\text{-}Ser\text{-}U\text{-}X^1\text{-}Y\text{-}G$（SEQ ID No: 4）

其中p、G、X^1、U、X^2和Y具有說明書中給出的含義；

(c) 具有以下胺基酸序列的肽組分：

W-Lys-X^1-Ser-U-X^2-Y-G（SEQ ID No: 5）

其中W、X^1、U、X^2、Y和G具有說明書中給出的含義；或

(d) 具有以下胺基酸序列的肽組分：

K-W^1-Lys-X^1-Ser-U^1-X^2-Y^1-I-J（SEQ ID No: 6）

其中K、W^1、U^1、Y^1、I、J、X^1和X^2具有說明書中給出的含義，

以及所述共軛物的位置異構物、立體異構物和藥學上或化妝品可接受的鹽，所述共軛物特別可用於治療以炎症為特徵的病症，包括傷口；燒傷；和黏膜病狀，諸如肛門直腸疾病、炎性腸病、婦科疾病和牙科疾病。較佳的線性多醣包括透明質酸。

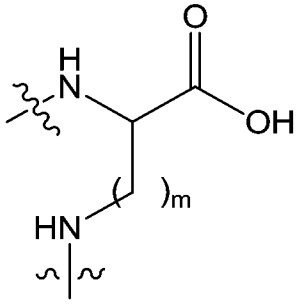
【英文】

There is provided a conjugate formed between one or more linear polysaccharide chains and a peptide selected from one or more of the peptide components (a), (b), (c) or (d) as defined below:

(a) a peptide component of formula I,

A-Q-B　　I

wherein Q represents a structural fragment of formula II,



II

wherein:

the squiggly lines and m have meanings given in the description and A and B have meanings given in the description, but may represent a peptide component of the amino

acid sequence:

$[W\text{-}Lys\text{-}X^1\text{-}Ser\text{-}U\text{-}X^2\text{-}Y]_n\text{-}W\text{-}Lys\text{-}X^1\text{-}Ser\text{-}U\text{-}X^2\text{-}Y\text{---}$ (SEQ ID No: 3)

wherein the dashed line, n, W, X^1, U, X^2 and Y have meanings given in the description;

(b) a peptide component of the amino acid sequence:

$[Ala\text{-}Lys\text{-}X^1\text{-}Ser\text{-}U\text{-}X^2\text{-}Y]_p\text{-}Ala\text{-}Lys\text{-}X^1\text{-}Ser\text{-}U\text{-}X^1\text{-}Y\text{-}G$ (SEQ ID No: 4)

wherein p, G, X^1, U, X^2 and Y have meanings given in the description;

(c) a peptide component of the amino acid sequence:

$W\text{-}Lys\text{-}X^1\text{-}Ser\text{-}U\text{-}X^2\text{-}Y\text{-}G$ (SEQ ID No: 5)

wherein W, X^1, U, X^2, Y and G have meanings given in the description; or

(d) a peptide component of the amino acid sequence:

$K\text{-}W^1\text{-}Lys\text{-}X^1\text{-}Ser\text{-}U^1\text{-}X^2\text{-}Y^1\text{-}I\text{-}J$ (SEQ ID No: 6)

wherein K, W^1, U^1, Y^1, I, J, X^1 and X^2 have meanings given in the description,

as well as regioisomers, stereoisomers, and pharmaceutically- or cosmetically-acceptable salts of said conjugates, which conjugates are particularly useful in the treatment of conditions characterised by inflammation, including wounds, burns, and disorders of the mucosa, such as anorectal diseases, inflammatory bowel diseases, gynaecological diseases and dental diseases. Preferred linear polysaccharides include hyaluronic acid.

【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】　肽與多醣的新共軛物

【英文發明名稱】　NEW CONJUGATES OF PEPTIDES AND POLYSACCHARIDE

【技術領域】

【0001】　本發明涉及新肽共軛物，此類肽共軛物在人類醫學中的用途，並且涉及包含所述肽共軛物的藥物組成物。特別地，本發明涉及這些共軛物和組成物在治療例如炎症中的用途。

【先前技術】

【0002】　炎症典型地被定性為對例如微生物、某些抗原、受損害的細胞或物理和/或化學因子的入侵的局部組織反應。炎症反應通常是一種保護機制，所述保護機制用於破壞、稀釋或隔離有害媒介和受損傷的組織，以及用於引發組織癒合。

【0003】　炎症可能是由物理創傷、感染、一些慢性疾病（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，作為過敏反應的一部分）導致的。可能涉及一系列複雜事件，其中炎性介質增加局部血管的血流量和擴張，導致發紅和發熱、體液滲出，通常導致局部腫脹、白血球遷移到發炎區域中以及疼痛。

【0004】　許多病症/病狀以異常的、組織損害性的炎症為特徵和/或由其引起。此類病症典型地以活化免疫防禦機制為特徵，導致對宿主的危害大於益處的作用，並且通常與不同程度的組織發紅或充血、腫脹、體溫過高、疼痛、瘙癢、細胞死亡、組織破壞、細胞增殖和/或功能喪失相關。例子包括炎性腸病、類風

濕性關節炎、多發性硬化症、牛皮癬、腎小球腎炎和移植排斥。

【0005】 典型地，一系列複雜事件會導致炎性變化，諸如通過局部血管擴張導致的血流量增加，從而導致發紅和發熱、白血球和血漿的外滲，通常導致局部腫脹、感覺神經的活化（導致一些組織疼痛）和功能喪失。這些炎性變化是由一連串細胞事件和生化事件觸發的，所述事件涉及像嗜中性球、單核球、巨噬細胞和淋巴球的細胞，以及諸如血管活性胺、細胞因子、補體因子和活性含氧物的炎症介質。

【0006】 此外，炎症在傷口癒合過程中起關鍵作用。因此，傷口和燒傷可以歸類為與炎症相關的病症。本領域的傳統觀念是抗炎藥物不應被直接應用於開放性傷口，因為這將不利於傷口癒合的進展。

【0007】 纖維化是由發炎或受損害組織中及周圍的纖維結締組織(細胞外基質（ECM）的組分，諸如膠原蛋白和纖網蛋白）的過度積聚所定義的。儘管膠原蛋白沉積通常是傷口癒合的可逆部分，但如果組織損傷很嚴重，或者傷口癒合反應本身變得失調，膠原蛋白沉積通常可能演變為逐漸不可逆的纖維化反應。此外，已知纖維化是許多慢性炎性疾病以及終末期肝病、腎病、特發性肺纖維化（IPF）和心臟衰竭的發病和死亡的主要原因。它也是許多慢性自體免疫疾病的病理特徵，諸如硬皮病、類風濕性關節炎、克隆氏病、潰瘍性結腸炎、骨髓纖維化和全身性紅斑狼瘡。纖維化也可影響許多進行性肌病、轉移和移植物排斥的發病機理。

【0008】 貽貝黏附蛋白（mussel adhesive protein，MAP）（也稱為貽貝（*Mytilus edulis*）足絲蛋白（foot protein）（mefp））是由海洋貝類物種（諸如貽貝（*Mytilus edulis*）、厚殼貽貝（*Mytilus coruscus*）和翡翠貽貝（*Perna viridis*））分泌的蛋白質。已從貽貝產生十一種已鑒定的獨立黏附蛋白亞型，包括膠原蛋白pre-COL-P、pre-COL-D和pre-COL-NG；貽貝足絲基質蛋白PTMP（近端絲基質蛋

白）和DTMP（遠端絲基質蛋白）；和mfp蛋白mfp-2（有時稱為“mefp-2”，下文可互換使用）、mfp-3/mefp-3、mfp-4/mefp-4、mfp-5/mefp-5、mfp-6/mefp-6以及最佳的mfp-1/mefp-1（參見，例如Zhu等人, *Advances in Marine Science*, **2014**, *32*, 560-568和Gao等人, *Journal of Anhui Agr. Sci.*, **2011**, *39*, 19860-19862）。

【0009】 mefp-1的重要部分由70至90個以下十肽的縱排重複序列組成：Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys（SEQ ID No: 1；參見Waite, *Int. J. Adhesion and Adhesives,* 1987, *7,* 9-14）。此十肽序列可以作為天然存在的MAP的低分子量衍生物被分離，或者可以例如如Yamamoto在*J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1987**, *1*, 613-618中所述合成。還參見Dalsin等人, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 4253-4258。

【0010】 還公開了十肽的類似物，尤其是Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys（SEQ ID No: 2）。參見，例如，US 5,616,311和WO 96/39128。

【0011】 例如Tam, *Proc. Natl. Acad., Sci. USA*, **1988**, *85*, 5409-5413；Rao等人, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 6975-6976；US 5,229,490和WO 2010/038220中公開了離胺酸胺基酸殘基用於製備多抗原肽的用途。

【0012】 已經公開了基於肽的支架作為藥物遞送媒劑的用途。參見例如，Brokx等人, *J. Control. Release*, **2002**, *78*, 115-123。

【0013】 透明質酸（HA）和透明質酸鈉被廣泛用於製備用於組織工程的生物材料（參見例如，Khunmanee等人, *J. Tissue Eng.*, **2017**, *8*, 1-16）。HA是一種天然存在的多醣，廣泛分佈於整個人體的結締、上皮和神經組織中。它是滑液的主要組分，並且是滑液的主要潤滑組分之一。它也是關節軟骨的重要組分，並且在軟骨抗壓迫中發揮作用。作為皮膚的主要組分，它參與組織修復，並且還有助於組織流體動力學、運動和細胞增殖。作為細胞外基質的主要組分，它在組織再生、炎症反應和血管生成（皮膚傷口修復階段）中具有關鍵作用。

【0014】 HA可以與水形成凝膠。這使其作為關節內注射劑而可用於骨關節炎，以及在皮膚治療中作為皮膚填充劑用於在整形手術中治療面部皺紋。HA被美國食品藥品管理局（FDA）批准用於此目的，其中治療涉及使用皮下注射針頭或微型插管以6至12個月的間隔進行重複注射。

【0015】 需要HA的交聯以防止由自由基和酶引起的生物降解以及增加HA填充劑的持續時間。目前，採用化學交聯劑（諸如1,4-丁二醇二縮水甘油醚（BDDE），但是已知在交聯的HA產物中這些交聯劑的存在會引起問題。例如，已經發現BDDE在果蠅模型生物體中具有誘變性（Foureman等人, *Environ. Mol. Mutagen.*, **1994**, *23*, 51-63）。此外，BDDE是疑似致癌物（WO 2017/076495）。

【0016】 顯然需要可以用於治療炎症和以炎症為特徵的病症的新的和/或改進的醫藥。

【發明內容】

【0017】 根據本發明的第一方面，提供了一種共軛物，所述共軛物是一個或多個線性多醣鏈與肽組分之間形成的，所述肽組分較佳地選自如下定義的肽組分 (a)、(b)、(c) 或 (d) 中的一種或多種：

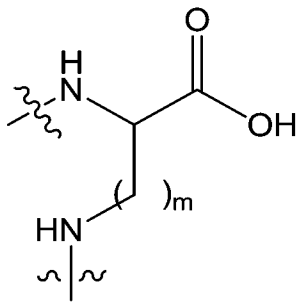
(a) 式I的肽組分，

A-Q-B I

其中：

A和B獨立地代表Z或A^1-Q^1-B^1；

Q代表式II的結構片段，



II

其中：

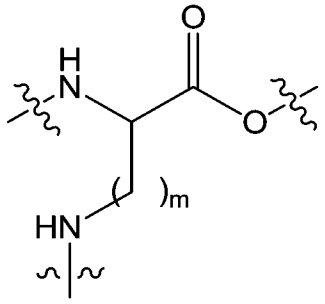
波浪線代表Q與A和/或B的附接點；並且

m代表1至4的整數；

A^1和B^1獨立地代表Z或A^2-Q^2-B^2；

A^2和B^2獨立地代表Z或Z-Q^3-Z；

Q^1、Q^2和Q^3獨立地代表式III的結構片段，



III

其中：

與NH基團相鄰的波浪線分別代表Q^1、Q^2和Q^3與A^1和/或B^1、A^2和/或B^2和Z的附接點；並且與O原子相鄰的波浪線分別代表Q^1、Q^2和Q^3與Q、Q^1和Q^2的附接點；並且m是如上所定義的；

在採用它的每種情況下，Z代表具有以下胺基酸序列的肽組分：

$[W\text{-}Lys\text{-}X^1\text{-}Ser\text{-}U\text{-}X^2\text{-}Y]_n\text{-}W\text{-}Lys\text{-}X^1\text{-}Ser\text{-}U\text{-}X^2\text{-}Y$---（SEQ ID No: 3）

其中：

虛線代表Z與所述分子的其餘部分的附接點；

n代表0或1至4的整數；並且

在採用它們的每種情況下：

W代表1或2胺基酸序列，其中所述胺基酸選自以下的組的一種或多種：Lys、Ala、DOPA和3,4-二氫肉桂酸（HCA）殘基，條件是當存在時，所述HCA殘基位於肽序列Z的N末端；

X^1代表Pro、Hyp或diHyp；

U代表Tyr或DOPA；

X^2代表Ser、Pro、Hyp或diHyp；並且

Y代表1至5（例如1至4）胺基酸序列，其中所述胺基酸選自以下的組的一種或多種：Lys、Ala、Pro、Hyp、diHyp、Thr、DOPA和Tyr；或

(b) 具有以下胺基酸序列的肽組分：

$[Ala\text{-}Lys\text{-}X^1\text{-}Ser\text{-}U\text{-}X^2\text{-}Y]_p\text{-}Ala\text{-}Lys\text{-}X^1\text{-}Ser\text{-}U\text{-}X^2\text{-}Y\text{-}G$（SEQ ID No: 4）

其中

p代表1至4的整數；

G可能不存在（在這種情況下，Y是C末端胺基酸），或G可以代表DOPA或多巴胺（或更恰當地，“多巴胺片段”）；並且

X^1、U、X^2和Y是如上文所定義的；

或者

(c) 具有以下胺基酸序列的肽組分：

$W\text{-}Lys\text{-}X^1\text{-}Ser\text{-}U\text{-}X^2\text{-}Y\text{-}G$（SEQ ID No: 5）

其中W、X^1、U、X^2、Y和G是如上文所定義的；或

(d) 具有以下胺基酸序列的肽組分：

$K\text{-}W^1\text{-}Lys\text{-}X^1\text{-}Ser\text{-}U^1\text{-}X^2\text{-}Y^1\text{-}I\text{-}J$（SEQ ID No: 6）

其中K代表視需要的N末端HCA基團：

W^1可以不存在（在這種情況下，Lys是N末端胺基酸）或者W^1可以代表1或2胺基酸序列，其中所述胺基酸選自以下的組的一種或多種：Ser、Lys、Ala和DOPA；

U^1代表Tyr、DOPA或單鍵（即不存在）；

Y^1代表單鍵（即不存在）或代表Y；

I代表Pro、Hyp、diHyp、Thr、DOPA或Tyr；並且

J代表Lys或不存在（在這種情況下，I代表C末端胺基酸）；並且

X^1、X^2和Y是如上文所定義的；以及所述共軛物的位置異構物（regioisomer）、立體異構物和藥學上或化妝品可接受的鹽，所述共軛物、位置異構物、立體異構物和鹽在下文中統稱為“本發明的共軛物”。

【0018】 較佳地，所述一個或多個線性多醣鏈包含透明質酸（HA）。

【0019】 可提及的本發明共軛物包括這些共軛物，其中：

肽組分選自 (a)、(b) 和/或 (c) 中的一種或多種；

W代表1或2胺基酸序列，其中所述胺基酸選自以下的組的一種或多種：Lys、Ala和DOPA；

X^1代表Pro；

X^2代表Ser、Pro或Hyp；

Y代表1至5（例如1至4）胺基酸序列，其中所述胺基酸選自以下的組的一種或多種：Lys、Ala、Pro、Hyp、Thr、DOPA和Tyr。

【0020】 本發明的較佳共軛物包括這些共軛物，其中：

X^1代表Hyp或更佳地Pro；

X^2代表Pro或更佳地Hyp；

W代表HCA、HCA-Ala-、較佳地Ala或Lys-Ala或更佳地DOPA或DOPA-Ala-；和/或

Y代表5、較佳地3或更佳地4胺基酸序列，其中所述胺基酸選自以下的組的一種或多種：Lys、Ala、Hyp、Thr、DOPA和Tyr。

【0021】 更佳地，本發明共軛物還包括這些化合物，其中Y代表選自以下

的組的4胺基酸序列：-Pro-Y^1-Y^2-Lys-，或更佳地-Hyp-Y^1-Y^2-Lys-和-Thr-Y^1-Y^2-Lys-，其中Y^1和Y^2各自獨立地選自以下的組：Pro或更佳地Ala、Hyp、Thr、DOPA和Tyr。

【0022】 其中Y代表4胺基酸序列，本發明的較佳共軛物包括這些共軛物，其中由Y定義的胺基酸序列選自以下的組：

-Pro-Thr-DOPA-Lys-；

-Pro-Thr-Tyr-Lys-；

-Thr-Tyr-Pro-Lys-；和

-Thr-DOPA-Pro-Lys-；並且更佳地，

-Hyp-Thr-Tyr-Lys-；

-Hyp-Thr-DOPA-Lys-；

-Hyp-Thr-Ala-Lys-；

-Thr-Tyr-Hyp-Lys-；

-Thr-DOPA-Hyp-Lys-；和

-Thr-Ala-Hyp-Lys-。

【0023】 當Y代表2胺基酸序列時，本發明較佳的共軛物包括這些共軛物，其中由Y定義的胺基酸序列選自以下的組：-Hyp-Thr-、-Thr-Tyr-、-Pro-Thr-和-Thr-DOPA-。

【0024】 可提及的本發明的其他較佳的共軛物包括這些共軛物，其中由Y定義的胺基酸序列選自：-Thr-Tyr-Lys-、-Tyr-Pro-Lys-、-DOPA-Pro-Lys-、-Hyp-Thr-Tyr-、-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys-，並且更佳地以下的組：-Thr-Tyr-Hyp-Lys-DOPA-和-Hyp-Thr-DOPA-。

【0025】 當本發明的共軛物包含式I的肽組分（如上文在 (a) 中所定義的）時，可提及的那些是其中m代表1、3或更佳4的那些，使得Q、Q^1、Q^2和Q^3中的一

個或多個代表Lys，或更恰當地，根據以上定義為“式II和III的結構片段”的“Lys片段”（適當時）。

【0026】 在採用它們的每種情況下，Q、Q^1、Q^2和Q^3可以各自附接到零個、一個或兩個Z基團。

【0027】 在此方面，本發明的較佳共軛物包括這些共軛物，其中在式I的肽組分中：

A或B之一代表Z，並且其他代表A^1-Q^1-B^1；或更佳地，

A和B均代表Z或均代表A^1-Q^1-B^1，

其中在每種情況下，Q^1較佳地代表Lys片段，並且Z是如上文所定義的。

【0028】 本發明的進一步較佳的共軛物還包括這些共軛物，其中：

A^1和B^1之一代表Z，並且其他代表A^2-Q^2-B^2；或更佳地，

A^1和B^1均代表Z或均代表A^2-Q^2-B^2，

其中在每種情況下，Q^2較佳地代表Lys片段，並且Z是如上文所定義的。

【0029】 本發明的進一步較佳的共軛物還包括這些共軛物，其中：

A^2和B^2之一代表Z，並且其他代表Z-Q^3-Z；或更佳地，

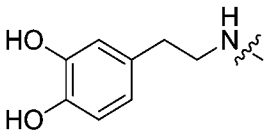
A^2和B^2均代表Z或均代表Z-Q^3-Z，

其中在每種情況下，Q^3較佳地代表Lys片段，並且Z是如上文所定義的。

【0030】 本發明更佳的共軛物包括其中A^2和B^2均代表Z的那些。

【0031】 可提及的本發明共軛物的肽組分包括其中n是0、1或4或更佳地n是0的那些。

【0032】 當本發明的共軛物包含如上在 (b) 或 (c) 中所定義的肽組分時，可以通過取代基G定義的術語“多巴胺”和“多巴胺片段”是指式IV的結構片段，



IV

其中波浪線代表與Y的附接點。

【0033】 在如上在 (b) 中所定義的肽組分中，p的較佳值按偏好升序排列為2、3、1和4。

【0034】 可提及的包含如上在 (b) 中所定義的肽組分的本發明的特定共軛物是其中G不存在的那些，並且在此方面，較佳的肽組分包括具有以下胺基酸序列的那些：

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Ser-Hyp-Thr-Tyr-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Ser-Hyp-Thr-Tyr-Lys（SEQ ID No: 7）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys（SEQ ID No: 8）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys（SEQ ID No: 9）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys（SEQ ID No: 10）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys（SEQ ID No: 11）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys（SEQ ID No: 12）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-

Thr-DOPA-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys（SEQ ID No: 13）；和

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys（SEQ ID No: 14）。

【0035】 可提及的本發明共軛物包括這些共軛物，其中：

U代表Tyr；和/或

W代表Ala，並且在此方面，本發明的共軛物包含：

可提及的如上在 (a) 中所定義的式I的肽組分包括其中Z選自以下的組的那些：

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys---（SEQ ID No: 2）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys---（SEQ ID No: 1）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 15）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 16）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys-DOPA---（SEQ ID No: 17）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Ser-Hyp-Thr-Tyr-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Ser-Hyp-Thr-Tyr-Lys--（SEQ ID No: 18）；和

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys---（SEQ ID No: 19）；和

可提及的如上在 (c) 中所定義的肽組分包括具有以下胺基酸序列的那些：

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys-DOPA（SEQ ID No: 20）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys-多巴胺（SEQ ID No: 21）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys-多巴胺（SEQ ID No: 22）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Pro-Pro-Thr-DOPA-Lys（SEQ ID No: 23）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Pro-Thr-Tyr-Pro-Lys（SEQ ID No: 24）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Pro-Thr-DOPA-Pro-Lys（SEQ ID No: 25）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Pro-Hyp-Thr-Tyr-Lys（SEQ ID No: 26）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Pro-Hyp-Thr-DOPA-Lys（SEQ ID No: 27）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Pro-Thr-Tyr-Lys（SEQ ID No: 28）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Pro-Thr-DOPA-Lys（SEQ ID No: 29）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys（SEQ ID No: 30）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys（SEQ ID No: 31）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys-DOPA（SEQ ID No: 32）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-DOPA（SEQ ID No: 33）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-多巴胺（SEQ ID No: 34）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys-DOPA（SEQ ID No: 35）；和

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys-多巴胺（SEQ ID No: 36）。

【0036】 可提及的本發明共軛物包括這些共軛物，其中：

U代表Tyr；和/或

W代表Lys-Ala-，並且在此方面，本發明的共軛物包含：

可提及的如上在 (a) 中所定義的式I的肽組分包括其中Z選自以下的組的那些：

Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr---（SEQ ID No: 37）；

Lys-Ala-Lys-Hyp-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA---（SEQ ID No: 38）；並且更佳地，

Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA---（SEQ ID No: 39）；和

可提及的如上在 (c) 中所定義的肽組分包括具有以下胺基酸序列的那些：

Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA（SEQ ID No: 40）；

Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-多巴胺（SEQ ID No: 41）；

Lys-Ala-Lys-Hyp-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA（SEQ ID No: 42）；

Lys-Ala-Lys-Hyp-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr（SEQ ID No: 43）；和

Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr（SEQ ID No: 44）。

【0037】 可提及的本發明的另外共軛物包括這些共軛物，其中：

U代表Tyr；和/或

W代表HCA、HCA-Ala-或更佳地DOPA或DOPA-Ala-，並且在此方面，本發明的共軛物包含：

可提及的如上在 (a) 中所定義的式I的肽組分包括其中Z選自以下的組的那些：

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 45）；

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys---（SEQ ID No: 46）；

HCA-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Ala-Lys---（SEQ ID No: 47）；

HCA-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Ala-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 48）；

並且更佳地，其中Z選自以下的組：

DOPA-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Ala-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 49）；

DOPA-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Ala-Lys---（SEQ ID No: 50）；

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 51）；和

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys---（SEQ ID No: 52）；並且

可提及的如上在 (c) 中所定義的肽組分包括具有以下胺基酸序列的那些：

DOPA-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Ala-Hyp-Lys（SEQ ID No: 53）；

DOPA-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Ala-Lys（SEQ ID No: 54）；

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys（SEQ ID No: 55）；

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys（SEQ ID No: 56）；

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys（SEQ ID No: 57）；

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys（SEQ ID No: 58）；

HCA-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Ala-Lys（SEQ ID No: 59）；

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys（SEQ ID No: 60）；

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys（SEQ ID No: 61）；

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys（SEQ ID No: 62）；

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys（SEQ ID No: 63）；和

HCA-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Ala-Hyp-Lys（SEQ ID No: 64）。

【0038】 可提及的本發明的其他共軛物包括這些共軛物，其中：

U代表DOPA；和/或

W代表Ala或Lys-Ala-，並且在此方面，可提及的包含如上在 (a) 中所定義的式I的肽組分的本發明共軛物包括其中Z選自以下的組的那些：

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 65）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys---（SEQ ID No: 66）；

Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA---（SEQ ID No: 67）；

Lys-Ala-Lys-Hyp-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA---（SEQ ID No: 68）；

並且更佳地，其中Z選自以下的組：

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-Ala-lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys---（SEQ ID No: 69）；和

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-Ala-

Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys---（SEQ ID No: 70）；並且

可提及的如上在 (c) 中所定義的肽組分包括具有以下胺基酸序列的那些：

Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-多巴胺（SEQ ID No: 71）；

Lys-Ala-Lys-Hyp-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA（SEQ ID No: 72）；

Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA（SEQ ID No: 73）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Pro-Pro-Thr-Tyr-Lys（SEQ ID No: 74）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Pro-Pro-Thr-DOPA-Lys（SEQ ID No: 75）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Pro-Thr-Tyr-Pro-Lys（SEQ ID No: 76）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Pro-Thr-DOPA-Pro-Lys（SEQ ID No: 77）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Pro-Hyp-Thr-Tyr-Lys（SEQ ID No: 78）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Pro-Hyp-Thr-DOPA-Lys（SEQ ID No: 79）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Pro-Thr-Tyr-Lys（SEQ ID No: 80）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Pro-Thr-DOPA-Lys（SEQ ID No: 81）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys（SEQ ID No: 82）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys（SEQ ID No: 83）；

Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Tyr（SEQ ID No: 84）；

Lys-Ala-Lys-Hyp-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Tyr（SEQ ID No: 85）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys-DOPA（SEQ ID No: 86）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-DOPA（SEQ ID No: 87）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys-多巴胺（SEQ ID No: 88）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-多巴胺（SEQ ID No: 89）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys-DOPA（SEQ ID No: 90）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys-DOPA（SEQ ID No: 91）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys-多巴胺（SEQ ID No: 92）；和

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys-多巴胺（SEQ ID No: 93）。

【0039】 可提及的本發明的另外共軛物包括這些共軛物，其中：

U代表DOPA；和/或

W代表HCA、HCA-Ala-或更佳地DOPA或DOPA-Ala-，並且在此方面，可提及的包含如上在 (a) 中所定義的式I的肽組分的本發明的具體共軛物包括其中Z選自以下的組的那些：

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 94）；

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys---（SEQ ID No: 95）；

HCA-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-Ala-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 96）；

HCA-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Ala-Lys---（SEQ ID No: 97）；

並且更佳地，其中Z選自以下的組：

DOPA-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-Ala-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 98）；

DOPA-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Ala-Lys---（SEQ ID No: 99）；

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 100）；

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys---（SEQ ID No: 101）；和

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys---（SEQ ID No:102）；和

可提及的如上在 (c) 中所定義的肽組分包括具有以下胺基酸序列的那些：

DOPA-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-Ala-Hyp-Lys（SEQ ID No: 103）；

DOPA-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Ala-Lys（SEQ ID No: 104）；

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys（SEQ ID No: 105）；

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys（SEQ ID No: 106）；

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys（SEQ ID No: 107）。

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys（SEQ ID No: 108）；

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys（SEQ ID No: 109）；

HCA-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-Ala-Hyp-Lys（SEQ ID No: 110）；

HCA-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Ala-Lys（SEQ ID No: 111）；

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys（SEQ ID No: 112）；

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys（SEQ ID No: 113）；和

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys（SEQ ID No: 114）。

【0040】 當本發明的共軛物包含如上在 (a) 中所定義的式I的肽組分時，可提及的那些包括這些共軛物，其中在式I的肽組分中：

A和B均代表Z；

一個或較佳地兩個Z基團代表：

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 45），

HCA-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Ala-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 48），

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 51），

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 65），

Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA---（SEQ ID No: 67）

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 94），

DOPA-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Ala-Lys---（SEQ ID No: 99），

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 100），

或更佳地，一個或較佳地兩個Z基團代表：

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 15），或

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 16）；

或者，甚至更佳地，一個或較佳地兩個Z基團代表：

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys---（SEQ ID No: 2），或

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys---（SEQ ID No: 1），

並且

Q代表Lys片段。

【0041】 可提及的包含如上在 (a) 中所定義的式I的肽組分的本發明的另外共軛物包括這些共軛物，其中在式I的肽組分中：

A和B均代表A^1-Q^1-B^1；

A^1和B^1均代表Z；

一個或較佳地兩個Z基團代表：

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 15），

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 16），

Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA---（SEQ ID No: 39），

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 45），

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys---（SEQ ID No: 46），

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 51），

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 65），

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys---（SEQ ID No: 66），

Lys-Ala-Lys-Hyp-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA---（SEQ ID No: 38），

HCA-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-Ala-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 96），

DOPA-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-Ala-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 98），

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 100），

或更佳地，一個或較佳地兩個Z基團代表：

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys---（SEQ ID No: 2）或

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys---（SEQ ID No: 1）；並且

Q^1代表Lys片段。

【0042】 可提及的包含如上在 (a) 中所定義的式I的肽組分的本發明的另外共軛物包括這些共軛物，其中在式I的肽組分中：

A和B均代表A^1-Q^1-B^1；

A^1和B^1均代表A^2-Q^2-B^2；

A^2和B^2均代表Z；

一個或較佳地兩個Z基團代表：

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 15），

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 16），

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 45），

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 51），

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys---（SEQ ID No: 66），

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 100），

或更佳地，一個或較佳地兩個Z基團代表：

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys---（SEQ ID No: 52），

或者，甚至更佳地，一個或較佳地兩個Z基團代表：

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys---（SEQ ID No: 2），或

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys---（SEQ ID No: 1）；並且

Q^1和Q^2均代表Lys片段。

【0043】 可提及的包含如上在 (a) 中所定義的式I的肽組分的本發明的另外共軛物包括這些共軛物，其中在式I的肽組分中：

A和B均代表A^1-Q^1-B^1；

A^1和B^1均代表A^2-Q^2-B^2；

A^2和B^2均代表Z-Q^3-Z；

一個或較佳地兩個Z基團代表：

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys---（SEQ ID No: 2），或

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys---（SEQ ID No: 1）；並且

Q^1、Q^2和Q^3均代表Lys片段。

【0044】 當本發明的共軛物包含如上在 (d) 中所定義的肽組分時，可提及的那些包括這些共軛物，其中：

W^1代表Ala或Ser，或不存在（在這種情況下，Lys是N末端胺基酸）；

X^2代表Pro、Hyp或diHyp；和/或

當K不存在，W^1代表Ala或不存在，並且J代表Lys時，則I代表Pro、Hyp、diHyp或Thr（即I不代表DOPA或Tyr）。

【0045】 包含如上在 (d) 中所定義的肽組分的本發明的較佳共軛物包括這些共軛物，其中：

U^1代表DOPA或較佳地Tyr；

X^1代表Hyp或更佳地Pro；

X^2代表diHyp或更佳地Hyp；和/或

Y^1代表1至4胺基酸序列，諸如3、1或較佳2胺基酸序列，其中胺基酸選自以下的組：Pro、Hyp、Thr、DOPA和Tyr。

【0046】 可提及的如上在 (d) 中所定義的肽組分包括其中W^1代表Ser的那些。

【0047】 然而，如上在 (d) 中所定義的更佳肽組分包括其中W^1不存在或更佳地W^1代表Ala的那些。

【0048】 如上在 (d) 中所定義的較佳肽組分還包括其中J代表Lys的那些。

【0049】 更佳地，如上在 (d) 中所定義的肽組分還包括其中I代表DOPA或Tyr，更佳Pro或尤其Hyp的那些。

【0050】 如上在 (d) 中所定義的較佳肽組分還包括這些共軛物，其中當J

代表Lys時，Z代表DOPA或Tyr，更佳Pro或尤其Hyp。

【0051】 如上在 (d) 中所定義的進一步較佳的肽組分包括這些共軛物，其中由Y^1定義的序列中的胺基酸選自Pro，較佳DOPA，更佳Hyp、Thr和Tyr。

【0052】 如上在 (d) 中所定義的尤其較佳的肽組分包括這些共軛物，其中在由Y^1定義的序列中：

胺基酸DOPA，較佳Thr或更佳Tyr與I連接；和/或

胺基酸Pro、或更佳Hyp或Thr與X^2連接。

【0053】 當在如上在 (d) 中所定義的肽組分中的Y^1為3員胺基酸序列時，其較佳值包括-Hyp-Thr-Tyr或更佳-Hyp-Thr-DOPA-，並且當其為2員胺基酸序列時，其較佳值包括-Thr-Tyr-或更佳-Thr-DOPA-或-Pro-Thr-或更佳-Hyp-Thr-。

【0054】 可提及的包含如上在 (d) 中所定義的肽組分的本發明的具體共軛物包括其中K不存在的那些。

【0055】 在此方面，如上在 (d) 中所定義的肽組分包括包含以下胺基酸序列的那些：

Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys（SEQ ID No: 115）；

Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys（SEQ ID No: 116）；

Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys（SEQ ID No: 117）；

Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys（SEQ ID No: 118）；

Ser-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys（SEQ ID No: 119）；

Ser-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys（SEQ ID No: 120）；

Ser-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys（SEQ ID No: 121）；

Ser-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys（SEQ ID No: 122）；

包含如上在 (d) 中所定義的肽組分的本發明的更佳共軛物包括包含以下胺基酸序列的那些：

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys（SEQ ID No: 123）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys（SEQ ID No: 124）；更佳地包含以下胺基酸序列的那些：

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys（SEQ ID No: 125）；和

特別是包含以下胺基酸序列的那些：

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys（SEQ ID No: 126）。

【0056】 可提及的包含如上在 (d) 中所定義的肽組分的本發明的另外共軛物包括其中J不存在的那些，諸如包含以下胺基酸序列的那些：

Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Hyp（SEQ ID No: 127）；

Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Hyp（SEQ ID No: 128）；

Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp（SEQ ID No: 129）；

Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp（SEQ ID No: 130）；

Ser-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr（SEQ ID No: 131）；

Ser-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp（SEQ ID No: 132）；

Ser-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp（SEQ ID No: 133）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Hyp（SEQ ID No: 134）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Hyp（SEQ ID No: 135）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp（SEQ ID No: 136）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp（SEQ ID No: 137）；和

特別是包含以下胺基酸序列的那些：

Ser-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA（SEQ ID No: 138）。

【0057】 包含如上在 (d) 中所定義的肽組分的本發明的另外共軛物包括其中K是N末端HCA基團的那些，包括包含以下胺基酸序列的那些：

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys（SEQ ID No: 139）；以及更

佳地由以下胺基酸序列定義的那些：

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys（SEQ ID No: 140）。

【0058】 可提及的包含如上在 (d) 中所定義的肽組分的本發明的進一步較佳共軛物包括其中W^1是Ala並且J是Lys的那些，諸如包含以下胺基酸序列的那些：

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys（SEQ ID No: 141）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Pro-Thr-Tyr-Pro-Lys（SEQ ID No: 142）；

Ala-Lys-Hyp-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys（SEQ ID No: 143）；

Ala-Lys-Hyp-Ser-DOPA-Hyp -Thr-DOPA-Hyp-Lys（SEQ ID No: 144）；和

特別是由以下胺基-酸序列定義的那些：

Ala-Lys-Hyp-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys（SEQ ID No: 145）。

【0059】 可提及的包含如上在 (d) 中所定義的肽組分的本發明的進一步較佳共軛物包括其中J不存在的那些，諸如包含以下胺基酸序列的那些：

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr（SEQ ID No: 146）；

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp（SEQ ID No: 147）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp（SEQ ID No: 148）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Pro-Thr-Tyr-Pro（SEQ ID No: 149）；

Ala-Lys-Hyp-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp（SEQ ID No: 150）；

Ala-Lys-Hyp-Ser-DOPA-Hyp -Thr-DOPA-Hyp（SEQ ID No: 151）；和

Ala-Lys-Hyp-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp（SEQ ID No: 152）。

【0060】 技術人員應理解，共軛物是通過將化學化合物與不同的化學化合物靜電連接和/或共價連接而形成的化合物。

【0061】 技術人員應理解，術語“靜電交聯”包括借助其性質或通過靜電相互作用將無序分子締合為有序狀態（也稱為“自組裝”，它是在兩親性肽分子中觀

察到的主要膠凝化的機制（Hauser等人, *Biomed. Mat.* **2015,** 11, 014103）。

【0062】 在這種情況下，本發明的共軛物較佳地通過將一個或多個線性多醣鏈與如上式 (a)、(b)、(c) 和/或 (d) 中的一種或多種中所定義的一種或多種肽組分共價連接而形成。

【0063】 在此方面，本發明的共軛物可以包含一種或多種（較佳至少兩種）線性多醣（諸如HA）鏈。換句話說，此類線性多醣鏈（例如HA）可以通過與如上在式 (a)、(b)、(c) 和/或 (d) 中的一種或多種中所定義的一種或多種肽組分連接而交聯。

【0064】 例如，本發明的共軛物的特徵在於通過胺基（即-NH_2）與羧酸（即-CO_2H）部分之間的反應形成的至少一個共價鍵（例如醯胺鍵），所述胺基存在於如上在 (a)、(b)、(c) 和/或 (d) 中所定義的肽組分中，所述羧酸部分存在於一個或多個HA鏈中。例如，可以在式I的肽組分中的一個Lys殘基的胺基與HA的一個葡萄糖醛酸殘基的羧酸基團之間形成醯胺鍵。

【0065】 較佳地，在本發明的共軛物中，HA鏈中至少約0.1（例如至少約1%）的羧酸基團與此類肽組分的胺基形成醯胺鍵。

【0066】 可提及的本發明的其他共軛物是這些共軛物，其中HA鏈中至多約25%（例如至多約5%）的羧酸基團與此類肽組分的胺基形成醯胺鍵。

【0067】 可提及的本發明的具體共軛物是這些共軛物，其中HA鏈中從約0.1%至約25%（例如形成約1%至約5%）的羧酸基團與此類胺基肽組分的胺基形成醯胺鍵。

【0068】 本領域技術人員應理解，交聯是從一條聚合物鏈（例如，多醣鏈，諸如HA）到另一條聚合物鏈的連接。在本發明的上下文中，可以將如上在 (a)、(b)、(c) 和/或 (d) 中所定義的一種或多種肽組分化學鍵合至兩條或更多條例如HA鏈中的每一條，使得通過HA鏈之間的交聯形成本發明的共軛物。

【0069】 本發明的具體共軛物是在以上一個或多個 (a)、(b)、(c) 和/或 (d) 中所定義的任何特定肽組分並且特別是如上在 (a) 中所定義的式I的肽組分之間形成的那些，其中：

A和B均代表Z或A^1-Q^1-B^1；

A^1和B^1均代表Z或A^2-Q^2-B^2；

A^2和B^2均代表Z-Q^3-Z；

根據以上所定義的，Q^1、Q^2和Q^3均代表“Lys片段”；並且

W代表DOPA或DOPA-Ala-；和/或

U代表DOPA，

並且所述共軛物包含至或多個並且兩個或更多個透明質酸分子。

【0070】 本發明的另外具體共軛物是在如上在 (a) 中所定義的式I的肽組分之間形成的那些，其中：

A和B均代表Z；並且

W代表DOPA或DOPA-Ala-；和/或

U代表DOPA，

並且所述共軛物包含至或多個並且兩個或更多個透明質酸分子。

【0071】 如本文所用，Pro代表脯胺酸，Ala代表丙胺酸，Ser代表絲胺酸，Tyr代表酪胺酸，Hyp代表羥基脯胺酸（包括3-羥基脯胺酸（3Hyp）和4-羥基脯胺酸（4Hyp）），diHyp代表二羥基脯胺酸（包括3,4-二羥基脯胺酸（3,4diHyp）、3,5-二羥基脯胺酸（3,5diHyp）和4,5-二羥基脯胺酸（4,5diHyp）），Thr代表蘇胺酸，Lys代表離胺酸，Ala代表丙胺酸，並且DOPA代表3,4-二羥基苯丙胺酸。3,4-二氫肉桂酸（HCA）殘基基本上是DOPA殘基，但是相對於與N-末端胺基酸（Lys或Ala）附接的羧酸，在2-或α-碳位置上沒有-NH_2基團。

【0072】 本發明共軛物，無論是呈鹽的形式還是其他形式，包括在肽的胺

基酸（例如，diHyp、Hyp和Tyr部分）內的位置異構物，以及此類位置異構物的混合物。例如，Tyr的定義內不僅包括酪胺酸（4-羥基苯丙胺酸），而且還包括2-和3-羥基苯丙胺酸。Hyp的定義內包括4-羥基脯胺酸（4Hyp）、3-羥基脯胺酸（3Hyp）和5-羥基脯胺酸（5Hyp）。更佳的是，Hyp殘基為4-羥基脯胺酸。類似地，diHyp的定義內包括3,4-二羥基脯胺酸（3,4diHyp）、3,5-二羥基脯胺酸（3,5diHyp）和4,5-二羥基脯胺酸（4,5diHyp）。更佳的是，diHyp殘基為3,4-二羥基脯胺酸（3,4diHyp）。

【0073】 另外，除了本發明共軛物中的胺基酸的標準中心碳原子（通常但非排他性地呈L-構型）之外，序列中的某些胺基酸還包含另外的手性碳原子。所有此類立體異構物及其混合物（包括外消旋混合物）包括在本發明的範圍內。就此而言，Hyp的定義內包括反式-4-羥基-L-脯胺酸、順式-4-羥基-L-脯胺酸、反式-3-羥基-L-脯胺酸、順式-3-羥基-L-脯胺酸、反式-5-羥基-L-脯胺酸和順式-5-羥基-L-脯胺酸，但是我們優選的是，用於本發明共軛物的Hyp是4-羥基-L-脯胺酸。類似地，可以將相應的定義應用於diHyp，其中兩個羥基也可以相對於彼此為順式或反式。無論如何，可以形成本發明共軛物的一部分的如上在式 (a)、(b)、(c) 或 (d) 中所定義的肽組分的個別對映異構物都包括在本發明的範圍內。

【0074】 本發明的共軛物可以呈鹽的形式。可提及的鹽包括藥學上可接受的和/或化妝品可接受的鹽，諸如藥學上和/或化妝品上可接受的酸加成鹽和鹼加成鹽。此類鹽可以通過常規手段形成，例如通過以下方式形成：使本發明共軛物與一或多當量的適當的酸或鹼視需要地在溶劑中或在鹽不溶的介質中反應，接著使用標準技術（例如，在真空中，通過冷凍乾燥或通過過濾）除去所述溶劑或所述介質。鹽也可以通過以下方式製備：將呈鹽形式的本發明共軛物的反離子與另一種反離子交換，例如使用合適的離子交換樹脂。

【0075】 較佳的鹽包括例如乙酸鹽、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（諸如鈣和鎂鹽）或鹼金屬鹽（諸如鈉和鉀鹽）。最佳地，本發明共軛物可以呈乙酸鹽的形式。

【0076】 本發明共軛物可以通過常規技術，例如通過標準胺基酸偶合技術，使用標準偶合劑和溶劑來製備，例如如下文所述。本發明共軛物可以使用適當的試劑和反應條件由可用的起始材料來合成。在此方面，技術人員尤其可以參考"*Comprehensive Organic Synthesis*", B. M. Trost和I. Fleming, Pergamon Press, 1991。可使用的另外參考文獻包括"*Heterocyclic Chemistry*", J. A. Joule, K. Mills和G. F. Smith, 第3版, 由Chapman & Hall出版；"*Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*", A. R. Katritzky, C. W. Rees和E. F. V. Scriven, Pergamon Press, 1996以及"*Science of Synthesis*", 第9-17卷 (Hetarenes and Related Ring Systems), Georg Thieme Verlag, 2006。

【0077】 本發明共軛物可以從其反應混合物中分離出，並且如果需要，可以使用如本領域技術人員已知的常規技術進行純化。因此，如本文所述的用於製備本發明共軛物的方法可以包括分離並且視需要地純化本發明共軛物（作為最終步驟）。

【0078】 本領域技術人員應意識到，在上文和下文所述方法中，可能需要通過保護基團來保護中間體化合物的官能基團。官能基團的保護和脫保護可以在反應之前或之後進行。

【0079】 可以根據本領域技術人員熟知的和如下文所述的技術來應用和除去保護基團。例如，可以使用標準脫保護技術將本文所述的受保護的化合物/中間體化學地轉化為未受保護的化合物。所涉及的化學類型將決定保護基團的需要和類型以及完成合成的順序。保護基團的使用完整地描述於"*Protective Groups in Organic Synthesis*", 第5版, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (2014)，將其內容通過引用併入本文。

【0080】 本發明共軛物可用作人類和動物醫藥。因此，儘管它們也可以用作化妝品和/或用作醫療裝置的一部分，但是它們被指示作為藥物（和/或在獸醫科學中）。

【0081】 本發明共軛物本身還可以具有藥理活性，但是可以存在或可以製備本發明共軛物的某些藥學上可接受的（例如，“受保護的”）衍生物，所述衍生物可不具有此類活性，但是所述衍生物可以被投予並且之後被代謝或化學地轉化以形成本發明共軛物。此類化合物（其可具有某種藥理活性，條件是這種活性明顯低於其代謝/轉化所得的活性共軛物的活性）因此可以被描述為本發明共軛物的“前藥”。

【0082】 如本文所用，對前藥的提及將包括在投予後預定時間內以實驗上可檢測的量形成本發明共軛物的共軛物。本發明共軛物的所有前藥都包括在本發明的範圍內。

【0083】 當本發明的共軛物具有藥理活性時，它們在炎症的治療中特別有用。

【0084】 術語“炎症的治療”包括對身體的任何器官（包括軟組織、關節、神經、血管系統、內臟器官，尤其是黏膜表面，特別是皮膚）中的炎症（無論何種原因）的治療，並且還包括所有此類炎性病狀或病症、和/或以炎症為特徵（例如，作為症狀）的病狀或病症。

【0085】 炎性病狀和/或病症可以（並且典型地）以免疫防禦機制的活化為特徵，所述活化產生對宿主的危害大於益處的作用。此類病症通常與不同程度的組織發紅或充血、腫脹、水腫、體溫過高、疼痛（包括隱痛（aching））、體液滲出、瘙癢（瘙癢症）、細胞死亡和組織破壞、細胞增殖和/或功能喪失相關。

【0086】 可提及的炎性病症包括動脈炎、糖尿病、代謝症候群、酒渣、氣喘和過敏、僵直性脊柱炎、慢性阻塞性肺病、痛風性關節炎、炎性腸病（諸如克

隆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、肌腱炎、黏液囊炎、鳩氏症候群（Sjogren’s syndrome）、全身性紅斑狼瘡、眼色素層炎、蕁麻疹、血管炎、肥胖細胞增多症、糖尿病性血管併發症、偏頭痛、動脈粥狀硬化和相關的心血管病狀。可提及的以炎症為特徵的疾病狀態是慢性阻塞性肺病（COPD）。可提及的另外的以炎症為特徵的疾病狀態是炎性腸病，包括克隆氏病以及尤其是潰瘍性結腸炎。可提及的以炎症為特徵的其他疾病狀態是婦科疾病，諸如子宮頸炎、陰道炎（vaginitis）（例如放射性陰道炎（radiation vaginitis））和陰道發炎（colpitis）。影響胃腸道的疾病，諸如胃潰瘍病（例如胃炎、胃潰瘍、胃癌和其他胃黏膜疾病）以及胃食道逆流（GERD）、便秘、和胃炎；與癌症和感染（例如病毒感染，諸如普通感冒或流感）相關的炎症。

【0087】 可更尤其提及的炎性病症包括皮膚或黏膜（包括口腔、鼻、眼、陰道、子宮頸和/或肛門直腸黏膜、更特別是口腔或鼻黏膜）的炎症，諸如由感染（諸如病毒和/或細菌感染）引起的炎症，或過敏性/異位性病症（諸如鼻炎（例如，過敏性鼻炎）、咽炎、牙周炎、牙齦炎、乾眼症、結膜炎（例如，過敏性結膜炎）、皮炎、蕁麻疹（urticaria）（風疹（hives））和食物過敏）；和其他炎性病症，諸如皰疹、藥疹、多形性日光疹、曬傷、皮膚癌的早期表現（紅斑樣皮膚病變）、病理性脫髮（包括皮膚移植後）、化學性皮疹、牛皮癬、多形性紅斑、毛囊炎、濕疹和外耳炎。可提及的疾病狀態是多形性日光疹。

【0088】 更特別地，本發明的共軛物可以用於治療以炎症為特徵和/或與炎症相關的某些病症。此類病症可以包括傷口（包括擦傷（劃痕）、切口（包括手術切口）、撕裂、穿刺、撕除、瘀傷和結疤）和燒傷（包括在燒傷後由外科手術（諸如皮膚移植）引起的炎症）和其他病症（諸如痔瘡）。傷口可以是急性的或慢性的，和/或可以由如本文所定義的一種或多種炎性病狀引起。

【0089】 皮膚或黏膜的傷口可由對膜表面的內部或外部物理損傷引起，或者可由潛在的生理病狀引起（即，是其症狀）。

【0090】 物理（例如“開放性”）傷口可能是由以下引起的：鋒利的物體（割口、切口、穿刺）或鈍的物體/機械力（撕裂、擦傷、撕除）、物理打擊（瘀傷）、熱或化學物（燒傷和水疱）、紫外線（曬傷）、寒冷（凍瘡或凍傷）。傷口可以是淺表的（僅對表皮和/或真皮的損害），或者可以是全層傷口（在表皮和/或真皮下方的損害）。在嚴重的情況下，可能損害皮下和/或黏膜下組織，諸如肌肉、骨、關節、甚至內臟器官。

【0091】 本發明共軛物可用於緩解與炎症和/或傷口相關的疼痛（包括隱痛）。特別地，本發明共軛物可用於緩解操作性疼痛和/或非操作性疼痛。技術人員應理解，術語“操作性疼痛”（即，手術疼痛）是指與出於醫療保健目的而進行的醫學研究和治療相關的急性疼痛。術語“非操作性”是指與炎症和/或受傷相關的一般性疼痛（例如，與牙潰瘍、燒傷和/或疤痕相關的疼痛），並且不是特定醫學干預的結果。

【0092】 本發明共軛物不僅可用於治療與傷口本身和癒合過程相關的炎症、疼痛（包括隱痛）和/或瘙癢症（瘙癢），而且還可預防體液從傷口滲出、感染風險以及預防由炎症和/或傷口癒合過程引起的生理反應（諸如結疤和黑色素沉著）。

【0093】 結疤是炎症和/或傷口癒合的結果，並且是作為這種炎症/癒合的結果的纖維組織形成的通用術語。

【0094】 本發明共軛物還可用於抑制黑色素沉著的產生，所述黑色素沉著的產生可能是或可能不是由炎症和/或傷口癒合引起的。本發明共軛物還可用於抑制與黑色素沉著相關的病狀，諸如黃褐斑、雀斑、黑變病、面頰皮疹和其他色素沉著症，伴有黑素瘤的皮膚癌，以及由暴露於陽光或皮膚疾病（像痤瘡）引起

的色素沉著症。

【0095】 傷口也可作為（例如，炎性）疾病或病狀的結果而發生。此類傷口可以包括皮膚和黏膜的水疱和/或潰瘍。這些是通常長期持續且難以治療的常見病症。皮膚組織可能經常被損害，去除，液化，感染和/或壞死。潰瘍可能對健康導致繼發性結果（特別是如果它們受感染的話），難以治癒並且治療昂貴。它們還可能對患者造成顯著的心理壓力和經濟損失，從而影響總體幸福感和生活品質。

【0096】 在替代方案中，其中發現本發明共軛物特別有用的炎性皮膚病症或疾病包括牛皮癬、痤瘡、濕疹和皮炎，尤其是過敏性皮炎/異位性皮炎，以及在如以例如鼻炎（尤其是過敏性鼻炎）、痔瘡、慢性阻塞性肺病和潰瘍性結腸炎為特徵的黏膜炎症的治療中。

【0097】 牛皮癬是一種慢性炎性皮膚疾病，具有復發的趨勢（一些患者在其整個一生中都無法治癒）。牛皮癬的臨床表現主要包括紅斑和鱗屑。它可以在全身發生，但更常見地在頭皮和四肢上被觀察到。

【0098】 痤瘡是一種濾泡性（毛囊皮脂腺單位）慢性炎性皮膚疾病，其發生與像皮脂分泌過多、毛囊皮脂腺導管阻塞（包括封閉性粉刺和開放性粉刺）、細菌感染和炎症反應的主要因素密切相關，其傾向於在青年時期發生，以在面部的多形性皮膚病變為特徵。因此，術語痤瘡包括普通痤瘡和酒渣（即，酒渣鼻（copper nose））。

【0099】 濕疹是由多種內部和外部因素引起的具有強烈瘙癢的皮膚炎症反應。它具有三個階段：急性、亞急性和慢性。在急性階段，有滲出物產生的趨勢，而慢性階段包括浸潤和肥大。皮膚病變通常瘙癢並且容易復發。

【0100】 皮炎是一種常見的皮膚疾病，以粗糙、發紅、瘙癢、濕疹和乾燥為特徵。如果不迅速治療，由皮炎引起的小塊、頑固性潰瘍和色素斑可能發展為

基底細胞癌、鱗狀細胞癌和惡性黑色素瘤。皮炎可能是由各種內部和外部感染或非感染因素引起的，所述因素包括物質（接觸性皮炎）或過敏（過敏性/異位性皮炎）。還包括脂溢性皮炎（脂溢性濕疹）和所有形式的類固醇依賴性皮炎（包括光敏感性皮脂溢疹、口周皮炎、酒渣樣皮炎、類固醇-酒渣、類固醇誘導的酒渣、酒渣、類似酒渣的類固醇性皮炎、外用皮質類固醇誘導的酒渣樣皮炎、更特別是面部皮質類固醇成癮性皮炎（FCAD）或面部皮質類固醇依賴性皮炎（FCDD），如以在長期用（包括不受控制的使用、濫用或誤用）外用皮質類固醇治療後在面部區域的潮紅、紅斑、毛細血管擴張、萎縮、丘疹和/或膿皰為特徵；參見例如，Xiao等人，*J. Dermatol.*, **2015**, *42*, 697-702和Lu等人，*Clin. Exp. Dermatol.*, **2009**, *35*, 618-621。

【0101】 鼻炎是在鼻內部的黏膜的刺激和炎症。鼻炎的常見症狀包括鼻塞、流鼻涕、打噴嚏和後鼻滴涕。最常見的一種鼻炎是由過敏原引起的過敏性鼻炎，所述過敏原是諸如花粉、灰塵、黴菌或某些動物的皮膚屑。已出人意料地發現，即使當本發明共軛物經鼻（即，向鼻黏膜）投予時，用本發明共軛物治療的患有過敏性鼻炎的患者也會經歷眼部瘙癢的緩解。

【0102】 痔瘡是由在直腸和肛門內部或周圍存在的痔瘡血管的炎症引起的腫脹。症狀包括大便通過後出血（即，受傷），痔瘡脫垂，黏液排出以及在肛門區域中的瘙癢、痛、發紅和腫脹。痔瘡被認為是腹部壓力升高的結果，例如作為便秘或腹瀉的結果。

【0103】 慢性阻塞性肺病（COPD）是一組導致呼吸困難的肺病症的名稱，所述肺病症包括肺氣腫（對肺泡的損害）和慢性支氣管炎（長期的呼吸道炎症）。當肺發炎、受損害和變窄時，發生COPD。對肺的損害通常是不可逆的並且導致進出肺的空氣流動的傷損害。COPD的症狀包括呼吸急促、痰性咳嗽、頻繁的胸部感染和持續喘息。所述疾病的最常見原因是吸煙，但其他風險因素包括嚴重的

空氣污染和職業性暴露於粉塵、化學物和煙霧。

【0104】 本發明共軛物可在減輕由包括本文一般性和具體提及的那些在內的各種病症引起的紅斑、發紅和腫脹、水腫、水疱和大皰性類天皰瘡方面具有正面作用，並且可抑制皮下組織液的滲出，並且抑制由此類炎性病症引起的瘙癢和疼痛。

【0105】 可提及的其他炎性病症包括：

(a) 黏膜炎症，諸如口腔黏膜炎、口瘡性潰瘍、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限性腸炎）、子宮頸炎和子宮頸內膜炎、子宮內膜炎、由吸入損傷等等引起的炎症以及與影響黏膜表面（諸如在口腔、鼻咽、耳、喉嚨、氣管、胃腸道、子宮頸等等中的那些）的癌症和感染（例如，病毒感染，諸如普通感冒或流感）相關的黏膜炎症。

(b) 與例如骨折、骨和關節的化膿性感染相關的骨科炎症、由風濕性骨病引起的炎症以及化膿性骨髓炎（急性、慢性、局部、硬化、創傷後）、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（bone sarcoma）（骨肉瘤（osteosarcoma）、軟骨肉瘤、骨纖維肉瘤、尤因肉瘤（Ewing's sarcoma）、非霍奇金淋巴瘤、骨髓瘤、脊索瘤）、轉移性骨腫瘤、骨腫瘤樣病變（骨囊腫、動脈瘤樣骨囊腫、嗜酸性球性肉芽腫、纖維性發育不良）；和風濕性關節炎。

(c) 神經炎症，諸如周圍性多發性神經炎、面部神經炎、周圍性神經炎、皮下神經炎、尺神經炎、肋間神經炎等等。

(d) 皮下和黏膜下軟組織炎症，諸如肌炎、韌帶炎、肌腱炎、脂膜炎、囊炎、淋巴腺炎、腹股溝淋巴腺炎（bubonadentitis）、扁桃腺炎、滑膜炎、筋膜炎以及由肌肉、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、淋巴球性血管炎、血液組成異常的血管炎、和風濕性血管炎、以及與由過敏性白血球破碎性血管炎、結節性多動脈炎、血栓性血管炎、肉芽腫性血管炎、淋巴球性血管炎、血液組成異常的血管炎、和風濕性血管炎引起的血管癌相關的血管炎症。

(f) 內臟器官（諸如心臟、胃、腸、肺、肝、脾、腎、胰腺、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、胰腺炎、膀胱炎、卵巢炎、前列腺炎和胃部潰瘍的治療。

(g) 眼和周圍區域的炎症，諸如結膜炎、角膜炎（例如，急性上皮角膜炎、錢幣狀角膜炎、間質性角膜炎、盤狀角膜炎、神經營養性角膜炎、黏斑性角膜炎、單純皰疹角膜炎、帶狀皰疹角膜炎、細菌性角膜炎、真菌性角膜炎、棘阿米巴性角膜炎（acanthamoebic keratitis）、盤尾絲蟲性角膜炎（onchocercal keratitis）、淺層點狀角膜炎、潰瘍性角膜炎、暴露性角膜炎、光性角膜炎和隱形眼鏡急性紅眼）、視神經炎等等。

(h) 牙齦和口腔的炎症，諸如牙周炎、牙齦炎、牙潰瘍等等。

(i) 與風濕病相關的炎症、諸如風濕性血管炎、類風濕性關節炎、風濕性骨病、僵直性脊柱炎、滑囊炎、克隆氏病、痛風、傳染性關節炎、幼年特發性關節炎、骨關節炎、骨質疏鬆症、風濕性多肌痛、多肌炎、牛皮癬性關節炎、硬皮病、鳩氏症候群、脊柱關節病、全身性紅斑狼瘡、肌腱炎等等。

【0106】 本發明共軛物還可以用於治療消化系統的某些特定疾病，諸如胃食道逆流（GERD），其特徵可以在於嘴裡有酸味、反胃、胃灼熱、吞咽疼痛和/或咽喉痛、流涎增加（心灼熱，water brash）、噁心、胸痛和咳嗽。GERD可能引起食道損傷，包括逆流性食道炎（即，食道上皮炎症，其可能在胃和食道的交界

處或周圍引起潰瘍）、食道狹窄（即，由逆流誘導的炎症引起的食道持續狹窄）、巴雷特（Barrett's）食道（即，腸化生（即，遠端食道的上皮細胞從鱗狀到腸柱狀上皮的變化））和/或食道腺癌（一種癌症形式））。

【0107】 本發明共軛物還可以用於治療呼吸系統的某些特定疾病，諸如肺囊性纖維化、普通型間質性肺炎、過敏性肺炎、石棉肺、肺氣腫、肺源性心臟病、肺栓塞等等。可提及的特定疾病狀態是特發性肺纖維化（IPF）。

【0108】 IPF是一種彌漫性且致命性的肺間質疾病，其病理特徵包括肺泡上皮損害、肺纖維母細胞的大量增殖、細胞外基質的過度沉積，最終導致不可逆的肺組織損害。在所述疾病的後期，患有IPF的個體經歷呼吸衰竭和死亡。已發現，本發明共軛物可用於治療IPF和/或減輕與所述疾病相關的症狀。

【0109】 本發明共軛物還特別可用於治療以下肺部和/或纖維化病症（無論是否在本文中另外提及）：肺纖維化、腎纖維化、肝纖維化、矽肺、急性支氣管炎、慢性支氣管炎、氣管支氣管炎、支氣管性氣喘、重積性氣喘（status asthmatics）、支氣管擴張、上呼吸道感染（包括普通感冒和流感）、過敏性呼吸道炎症、細菌性肺炎、病毒性肺炎、黴漿菌肺炎、立克次體肺炎（reckettsia）、放射性肺炎、肺炎球菌（包括葡萄球菌、鏈球菌和革蘭氏陰性桿菌）肺炎、肺念珠菌病（包括麴黴菌病、白黴菌病、組織漿菌病、放線菌病和諾卡氏菌病（nocardiosis））、肺黴菌病、隱球菌病、肺膿腫、過敏性肺炎、外源性過敏性肺泡炎、肺嗜酸性球增多症（pulmonary eosinophia）（包括呂弗琉症候群（Leoffer's syndrome）和嗜酸性球增多症（eosinophilosis））、阻塞性肺氣腫、肺水腫、肺結核、呼吸性鹼中毒/酸中毒、急性肺損傷、間質性肺病、膿胸、肺纖維瘤和肺原性心臟病。

【0110】 本發明共軛物有用的特定黏膜病狀和疾病包括例如肛門直腸疾病，諸如腹瀉、痔瘡、膿腫、瘻管、裂（fissure）、肛門瘙癢、肛竇炎、疣和直腸

脫垂；炎性腸病，包括克隆氏病、特別是潰瘍性結腸炎；婦科疾病，諸如子宮頸炎、陰道炎、骨盆疼痛和病狀；以及牙科疾病，諸如牙周炎。

【0111】 通過增加SOD（超氧化物歧化酶）的產生並且降低脂質氧化，本發明共軛物可以進一步具有抗氧化作用。因此可以認為本發明共軛物具有抗氧化特性。

【0112】 本發明共軛物還可以具有退熱特性，所述退熱特性允許治療發燒和/或減輕其症狀；例如，通過降低個體的體溫，這導致發燒降低。因此，本發明共軛物和包含它們的調配物可以被認為是退熱藥。

【0113】 根據本發明的另外方面，提供了一種治療炎症、炎性病狀、和/或以炎症為特徵（例如，作為症狀）的病狀/病症的方法，所述方法包括向需要這種治療的患者投予本發明共軛物或其鹽。

【0114】 為避免疑義，在本發明的上下文中，術語“治療”、“療法”和“治療方法”包括對有需要的患者進行的治療性或姑息性治療以及對易患炎症和/或炎性病狀的患者進行的預防性治療和/或診斷。

【0115】 本發明共軛物可以進一步具有抗病毒特性，如與任何病毒感染或疾病的任何症狀（諸如疼痛和/或炎症）的治療相反，所述抗病毒特性允許在本質上治療病毒感染，即，通過干擾病毒在宿主內的複製來治療病毒感染或病毒性疾病。此類抗病毒特性還可允許預防此類感染或疾病的發作、保護宿主細胞免受（例如，進一步）病毒感染、預防或停止病毒感染或疾病的傳播（在單一宿主內，或從一個宿主到新宿主）、或預防病毒在宿主中潛伏後的重新活化。

【0116】 根據本發明的另外方面，提供了一種治療病毒感染的方法，所述方法包括向需要這種治療的患者投予本發明共軛物或其鹽。

【0117】 可提及的病毒感染包括由以下科的病毒引起的那些：腺病毒科（例如，腺病毒）、乳頭瘤病毒科（例如，人乳頭瘤病毒）、多瘤病毒科

（polyomaviridae，例如，BK病毒；JC病毒）、皰疹病毒科（herpesviridae，例如，1型單純皰疹；2型單純皰疹；水痘帶狀皰疹病毒；EB病毒（Epstein-Barr virus）；人巨細胞病毒；人皰疹病毒，8型）、痘病毒科（poxviridae，例如，天花）、肝DNA病毒科（hepadnaviridae，例如，B型肝炎病毒）、細小病毒科（parvoviridae，例如，細小病毒B19）、星狀病毒科（astroviridae，例如，人星狀病毒）、杯狀病毒科（caliciviridae，例如，諾羅病毒；諾沃克（Norwalk）病毒）、小RNA病毒科（例如，柯薩奇病毒（coxsackievirus）、A型肝炎病毒；脊髓灰白質炎病毒；鼻病毒）、冠狀病毒科（例如，嚴重急性呼吸症候群病毒）、黃病毒科（例如，C型肝炎病毒；黃熱病毒；登革熱病毒；西尼羅河病毒；蜱傳腦炎病毒）、反轉錄病毒科（例如，人免疫缺乏病毒；HIV）、披膜病毒科（togaviridae，例如，風疹病毒）、沙粒病毒科（例如，賴薩病毒）、布尼亞病毒科（bunyaviridae，例如，漢他病毒（hantavirus）；克里米亞-剛果出血熱病毒；漢江病毒（Hantaan virus））、絲狀病毒科（例如，伊波拉病毒；馬堡病毒；拉文病毒（Ravn virus））、正黏病毒科（例如，流感病毒，包括A型流感病毒（例如，H1N1和H3N2病毒）、B型流感病毒或C型流感病毒）、副黏病毒科（例如，麻疹病毒；腮腺炎病毒；副流感病毒、呼吸道融合細胞病毒）、彈狀病毒科（rhabdoviridae，例如，狂犬病病毒）、肝炎病毒科（hepeviridae，例如，E型肝炎病毒）、呼腸孤病毒科（reoviridae，例如，輪狀病毒；環狀病毒；科蜱病毒（coltivirus）；版納病毒（Banna virus））以及未分配到科的病毒（諸如D型肝炎病毒）。

【0118】 可更特別提及的病毒包括1型單純皰疹和2型單純皰疹病毒、人乳頭瘤病毒、流感病毒和副流感病毒。

【0119】 本發明共軛物可以進一步具有抗細菌和/或細菌抑制特性，如與任何細菌感染或疾病的任何症狀（諸如疼痛和/或炎症）的治療相反，所述特性可允許在本質上治療細菌感染，即，通過干擾細菌在宿主中的生長或增殖來治療

細菌感染或細菌性疾病。因此，本發明共軛物可以被認為是殺細菌劑和/或較佳細菌抑制劑。

【0120】 此類抗細菌特性還可允許預防這種感染或疾病的發作、保護宿主細胞免受（例如，進一步）細菌感染、預防或停止細菌感染或疾病的傳播（在單個宿主內、或從一個宿主到新宿主）、或預防細菌在宿主中潛伏後的重新活化。

【0121】 根據本發明的另外方面，提供了一種治療細菌感染的方法，所述方法包括向需要這種治療的患者投予本發明共軛物或其鹽。

【0122】 如本文所公開的，本發明共軛物可以進一步具有抗癌特性，如與癌症的任何症狀（諸如疼痛和/或炎症）的治療相反，所述抗癌特性可允許在本質上治療癌症，即，通過干擾癌症來治療癌症。此類抗癌特性還可以包括預防這種疾病的發作，例如通過治療炎症並且從而預防這種發作。

【0123】 根據本發明的另一方面，提供了一種治療癌症的方法，所述方法包括向需要這種治療的患者投予本發明共軛物或其鹽。

【0124】 可提及的特定癌症包括由口腔黏膜炎、鼻炎、中耳炎、結膜炎、咽炎、喉炎、氣管炎、食道炎、胃炎、小腸結腸炎、子宮頸炎、子宮內膜炎、紅斑樣皮膚病變等等引起的口腔癌、鼻咽癌、中耳癌、結膜癌、喉癌、氣管癌、食道癌、胃癌、腸癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、皮膚癌等等。可提及的特定皮膚癌是基底細胞癌。

【0125】 “患者”包括爬蟲類患者、鳥類患者以及較佳哺乳動物（特別是人類）患者。

【0126】 根據本發明，將本發明共軛物較佳地局部或全身投予，例如口服、靜脈內或動脈內（包括通過血管內和其他血管周圍裝置/劑型（例如，支架））、肌內、皮膚、皮下、經黏膜（例如，舌下或經頰）、直腸、陰道內、皮內、透皮、經鼻、經肺（例如，氣管或支氣管），較佳地外用（topically），或通過任何其他

腸胃外途徑，以包含一種或多種共軛物的藥物製劑的形式，以一種或多種藥學上可接受的劑型。

【0127】 當待治療的病症是鼻炎或由呼吸道的病毒感染（例如上呼吸道感染，諸如普通感冒和流感）引起的炎症時，通過吸入（例如，經鼻）投予是特別有用的。

【0128】 當待治療的病症是COPD或IPF時，經肺投予是特別有用的。外用投予形式可以通過產生包含本發明共軛物的噴霧劑來增強，例如通過使用粉末氣霧劑或通過水霧（aqueous mist）的方式使用適當的霧化技術或設備（諸如噴霧器）來增強。

【0129】 當待治療的病症是痔瘡或潰瘍性結腸炎時，肛門直腸投予是特別有用的，其使用適當的遞送手段，諸如待注射的泡沫溶液或栓劑。

【0130】 還可以借助本領域技術人員已知的標準延遲或延長釋放包衣技術，通過腸胃外、特別是通過經口遞送來實現至下胃腸道的投予。特別地，可以靶向上腸或下腸的不同部分。例如，也可以通過最初經口或腸胃外投予的靶向結腸的藥物遞送裝置來實現結腸投予。

【0131】 在替代方案中，可以將本發明共軛物通過直接全身腸胃外投予來投予。這樣的投予在治療患者的一種或多種內臟器官的炎性和/或纖維化病狀或病症的方法中可以是有用的。

【0132】 可提及的內臟器官包括胃、腸、胰腺、肝、脾、膀胱、血管系統、卵巢、前列腺，較佳心臟和腎，並且更佳肺。

【0133】 可提及的內臟器官的纖維化病症包括急性和/或嚴重內部纖維化病症，其特徵在於發炎或受損害組織中及周圍的纖維結締組織的過度積聚（如上所述）。因此，本發明的調配物可用於治療或預防纖維發生（如上所述）以及可與之相關的發病和死亡。因此，可以用本發明的調配物治療的內臟器官的（例如

急性和/或嚴重）纖維化病症包括肝、腎、肺、心血管系統（包括心臟和血管系統）、胰腺、脾、中樞神經系統（神經纖維化）、骨髓纖維化、眼睛、陰道、子宮頸等等的纖維化。

【0134】 內臟器官的炎性病症包括任何嚴重病症(即需要密集醫學治療的病症）或任何可發展為嚴重病症的病症，並且其中某種炎症組分明顯（如以可檢測到的炎症為特徵），並且另外地其中發病是明顯的（或預期的）和/或威脅生命的。

【0135】 可提及的炎性病症包括內臟器官的一種或多種急性病狀或病症（即需要立即進行醫療干預的一種或多種病症或可能發展為需要立即進行醫療干預的病症的一種或多種病症），其特徵在於一種或多種內臟器官（包括上文提及的器官中的任一種）中的炎症（例如，作為症狀），諸如急性內部損害。通過治療此類急性炎性病狀，本發明的調配物可以預防或阻止與此類病症相關的症狀（急性或慢性）的發展，並且還可以阻止與此類病症相關的發病和/或死亡的進展。

【0136】 因此可提及的急性炎性病症包括諸如腹膜炎、胰腺炎、結腸炎、直腸炎、胃炎、十二指腸炎、咽炎、GERD、牙周炎和口腔炎等等病症。可提及的特定急性炎性病症包括對一種或多種內臟器官（包括上文提及的那些中的任一種）的急性損傷，例如急性肺損傷、吸入損傷（諸如燒傷）、急性呼吸窘迫症候群（ARDS）、嚴重急性呼吸症候群（SARS）、和多器官炎症、損傷和/或衰竭。

【0137】 此類病症可由內部或外部創傷（例如損傷或燒傷）引起，或由例如病毒、細菌或真菌的感染引起。

【0138】 例如，直腸炎（其包括嗜酸性、淋病性和/或潰瘍性直腸炎）可能是由炎性腸病、感染、輻射（例如，對於癌症）、藥物（諸如抗生素）、外科手術或過敏性病症（諸如食物不耐受）引起的。

【0139】 例如，多器官炎症、損傷和/或衰竭可由廣泛性和/或創傷性外部損傷（包括創傷性和/或廣泛性外部燒傷）引起。創傷性外部燒傷應理解為包括二度燒傷，更特別地包括三度燒傷和四度燒傷。廣泛性外部燒傷應理解為包括累及患者身體面積的至少約10%，例如至少約15%，包括至少約20%的燒傷。外部（和內部）燒傷可由暴露於熱、化學物等等引起。

【0140】 急性炎性和/或纖維化病症也可由敗血症或敗血性休克引起，所述敗血症或敗血性休克可由病毒、細菌或真菌感染引起。此外，急性肺損傷、ARDS、以及特別是SARS可由病毒引起，諸如冠狀病毒，包括新型SARS冠狀病毒2型（SARS-CoV-2）。

【0141】 因此，此外，一種或多種前述（例如，急性）炎性病症可（確實在某些情況下可能會）導致某種形式的內部組織損害和/或相關內部組織的功能病狀。因此，相關組織包括（例如黏膜）組織，諸如呼吸道上皮。這種組織損害也可造成上文提及的一種或多種纖維化病症。例如，已知在許多情況下，由新型冠狀病毒SARS-CoV-2（2019年冠狀病毒疾病或COVID-19）引起的SARS疾病會導致纖維化，其由多種因素（包括炎症）中的一種或多種引起。

【0142】 在這方面，本發明共軛物及其鹽在治療相關的炎性和/或纖維化病症中特別有用，因為此類病症通常以一種或多種合併症為特徵。通過“以合併症為特徵”的病症，我們認為所討論的主要病症同時導致包括（並且確實較佳）上文所述的那些病症在內的一種或多種其他醫學病症（或由其引起），所述病症可相互影響和/或以某種方式彼此重疊。

【0143】 因此，提供了：

- 治療患者的一種或多種內臟器官的至少一種炎性和/或纖維化病狀或病症的方法，所述方法包括將本發明共軛物或其藥學上可接受的鹽直接全身腸胃外投予需要這種治療的患者；

- 治療患者的一種或多種內臟器官的兩種或更多種炎性和/或纖維化病狀或病症的方法，所述方法包括將本發明共軛物或其藥學上可接受的鹽直接全身腸胃外投予需要這種治療的患者；以及
- 降低與患者的一種或多種內臟器官的一種或多種炎性和/或纖維化病狀或病症相關或可能相關的發病和/或死亡的發生率的方法，所述方法包括將本發明共軛物或其藥學上可接受的鹽直接全身腸胃外投予需要這種治療的患者。

【0144】 當將本發明共軛物/其鹽直接和腸胃外投予時，可以將它們靜脈內、動脈內、血管內、血管周圍、肌內、皮膚和/或皮下投予，例如通過直接注射或通過任何其他腸胃外途徑、以本發明共軛物或其鹽以藥學上可接受的劑型形式投予。

【0145】 因此，用於這種投予的藥學上可接受的調配物可以包含與藥學上可接受的佐劑、稀釋劑或載劑混合的本發明共軛物，可以適當考慮直接腸胃外投予的預期途徑和標準藥學實踐來選擇所述藥學上可接受的佐劑、稀釋劑或載劑。此類藥學上可接受的載劑可以是對活性化合物呈化學惰性的，並且在使用條件下可以無有害副作用或毒性。此類藥學上可接受的載劑還可以賦予本發明共軛物的立即釋放或調節釋放。

【0146】 因此，用於注射的調配物可以呈諸如懸浮液和/或更佳溶液的水性調配物（例如，（視需要）緩衝的水性調配物（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）、含乙酸鹽的調配物（例如溶液）或含硼酸鹽的調配物（例如溶液）、或可以在使用之前用諸如水性媒劑的媒劑重構的凍乾粉末（例如注射劑））的形式。

【0147】 用於注射的調配物可以包括本領域技術人員已知的其他合適的賦形劑，例如溶劑（例如水）、共溶劑、增溶劑（例如環糊精）、潤濕劑、助懸劑、乳化劑、增稠劑、螯合劑、抗氧化劑、還原劑、抗微生物防腐劑、增積劑和/或

保護劑。

【0148】 用於注射的調配物被較佳用如本文所述的緩衝液和/或pH調節劑通過標準技術緩衝至生理學上可接受的pH值（例如，pH在約4.5與約9.5之間，例如約6與約9之間，諸如約6.5與約8.5之間），和/或可以進一步包含張力調節劑（諸如氯化鈉）。

【0149】 儘管本發明共軛物的上述較佳遞送方式包括以適用於應用於皮膚和/或適當的黏膜表面的適當的（例如，藥學上可接受的和外用可接受的）媒劑和/或可商購的調配物外用至炎症部位（例如，黏膜（包括口腔黏膜和/或鼻黏膜、肺、肛門直腸區域和/或結腸），或更佳皮膚），但還可以包括口服、靜脈內、皮膚或皮下、經鼻、肌內、腹膜內或經肺遞送。

【0150】 通過注射投予對於將呈懸浮液的溶液形式的本發明共軛物投予例如真皮（例如皮內注射）、關節腔或眼部中是特別有用的。

【0151】 通過皮內注射（例如，皮內）投予對於將呈溶液或懸浮液形式（例如，真皮填充劑）的本發明共軛物投予真皮中是特別有用的。這特別可用作如上文所述的用於黑色素沉著療法的投予手段，或用於本發明共軛物在治療例如皺紋中的用途。

【0152】 通過注射投予對於填充（例如鼻腔的外科手術部位、肛瘻管、在牙齦與牙根或鼻竇之間的空間）特別有用。這特別可用於定型支撐和/或潤滑。

【0153】 本發明共軛物通常將以例如與（例如，藥學上可接受的）佐劑、稀釋劑或載劑混合的一種或多種藥物調配物的形式投予，所述形式可以適當考慮預期的投予途徑（例如，外用至相關黏膜（包括肺）或較佳皮膚）和標準藥用或其他（例如化妝）實踐來選擇。此類藥學上可接受的載劑可以是對活性化合物呈化學惰性的，並且在使用條件下可以無有害副作用或毒性。此類藥學上可接受的載劑還可以賦予本發明共軛物的立即釋放或調節釋放。

【0154】 合適的藥物調配物可以是可商購的，或者在其他方面根據文獻中描述的技術來製備，所述文獻是例如Remington *The Science and Practice of Pharmacy*, 第22版, Pharmaceutical Press (2012)和*Martindale - The Complete Drug Reference,* 第38版, Pharmaceutical Press (2014)及其中提及的文件，將所有所述文件的相關公開內容通過引用特此併入。在其他方面，技術人員可以使用常規技術非進步性地實現包含本發明共軛物的合適調配物的製備。

【0155】 本發明共軛物可以呈諸如乳液、懸浮液和/或溶液的水性調配物（例如，（視需要）緩衝的水性調配物（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）、含乙酸鹽的調配物（例如，溶液）或含硼酸鹽的調配物（例如，溶液））或凍乾粉末的形式。

【0156】 可以將本發明共軛物進一步和/或在替代方案中與適當的賦形劑組合以製備：

- 凝膠調配物（對於所述凝膠調配物，合適的凝膠基質材料包括纖維素衍生物、卡波姆（carbomer）和海藻酸鹽、西黃蓍膠（gummi tragacanthae）、明膠、果膠、角叉菜膠、結蘭膠（gellan gum）、澱粉、黃原膠、陽離子瓜爾膠、瓊脂、非纖維素多醣、糖類（諸如葡萄糖）、甘油、丙二醇、乙烯基聚合物、丙烯酸樹脂、聚乙烯醇、羧乙烯基聚合物、特別是透明質酸）；
- 洗劑（對於所述洗劑，合適的基質材料包括纖維素衍生物、甘油、非纖維素多醣、不同分子量的聚乙二醇和丙二醇）；
- 糊劑或軟膏（對於所述糊劑或軟膏，合適的糊劑基質材料包括甘油、凡士林、石蠟、不同分子量的聚乙二醇等等）；
- 乳膏或泡沫（對於所述乳膏或泡沫，合適的賦形劑（例如，發泡劑）包括羥丙基甲基纖維素、明膠、不同分子量的聚乙二醇、十二烷基硫酸鈉、脂肪醇聚氧乙烯醚磺酸鈉、玉米麩質粉和丙烯醯胺）；

- 粉末氣霧劑（對於所述粉末氣霧劑，合適的賦形劑包括甘露醇、甘胺酸、糊精、右旋糖、蔗糖、乳糖、山梨糖醇和聚山梨醇酯，例如乾粉吸入劑）；和/或
- 液體，例如用於口服使用或用於吸入的水（氣霧劑）噴霧劑（對於所述液體，合適的賦形劑包括黏度調節劑，諸如透明質酸、糖類（諸如葡萄糖和乳糖）、乳化劑、緩衝劑、醇、水、防腐劑、甜味劑、調味劑等等）；和/或
- 可注射溶液或懸浮液（所述可注射溶液或懸浮液可以是水性的或其他性質的，並且對於所述可注射溶液或懸浮液，合適的賦形劑包括溶劑和共溶劑、增溶劑、潤濕劑、懸浮劑、乳化劑、增稠劑、螯合劑、抗氧化劑、還原劑、抗微生物防腐劑、緩衝劑和/或pH調節劑、增積劑、保護劑和張力調節劑），可提及的特定可注射溶液或懸浮液包括真皮填充劑（即，可注射填充劑或軟組織填充劑），特別地當本發明共軛物與透明質酸組合時。

【0157】 適當時，此類調配物還可以包含保濕劑，諸如丙三醇、甘油、聚乙二醇、海藻糖、丙三醇、礦脂、石蠟油、矽油、透明質酸及其鹽（例如，鈉鹽和鉀鹽）、辛酸（octanoic/caprylic）甘油三酯等等；和/或抗氧化劑，諸如維生素和麩胱甘肽；和/或pH調節劑，諸如酸、鹼和pH緩衝液。此外，可以包括表面活性劑/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）、去水山梨糖醇酯（例如，去水山梨糖醇硬脂酸酯、去水山梨糖醇油酸酯等等）、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，聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯）、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、乙氧基化脂肪酸酯、聚氧甘油酯、月桂基二甲基氧化胺、膽鹽（例如，去氧膽酸鈉、膽酸鈉）、脂質（例如，脂肪酸、甘油脂質、甘油磷脂、鞘脂、固醇、戊烯醇（prenol）、糖脂（saccharolipid）、聚酮化合物）、磷脂、N,N-二甲基十二烷基胺-N-氧化物、十六烷基三甲基溴化銨、泊洛沙姆（poloxamer）、卵磷脂、固醇（例如，膽固醇）、糖酯、聚山梨醇酯等等；防腐

劑，諸如苯氧基乙醇、乙基己基甘油等等；以及增稠劑，諸如丙烯醯基二甲基牛磺酸酯/VP共聚物。具體地，特別是在乳膏調配物中，可以包括硬脂酸、單硬脂酸甘油酯、十六烷醇、去水山梨糖醇硬脂酸酯、鯨蠟醇、辛酸/癸酸甘油酯等等。

【0158】 本發明共軛物以及包含它們的（例如，藥物）調配物（例如，如上所述的水溶液、凝膠、乳膏、軟膏、洗劑、泡沫、糊劑和/或乾粉）可以進一步與適當的基質材料組合以製備用於應用在生物表面（諸如皮膚或黏膜表面）上的敷料或治療性貼片。因此，可以使用此類調配物浸漬基質材料，諸如紗布、無紡布或絲質紙。可替代地，治療性貼片可以是例如OK繃、面膜、眼膜、手膜、腳膜等等。

【0159】 凡士林可用於將此類敷料應用於傷口，但我們還已發現，可以將基於PEG（例如，PEG 400）的軟膏與基質材料組合以製備敷料，而無需使用凡士林。

【0160】 本發明共軛物還可以與固體支持物（諸如鼻敷料（例如，用於阻止鼻出血）、真皮支架（例如，用於傷口癒合）或人造骨（例如，在骨移植/植入的情況下）組合使用。

【0161】 本發明共軛物可以通過懸浮液、乾粉或溶液的方式吸入投予。合適的吸入裝置包括加壓計量劑量吸入器（pMDI）（所述加壓計量劑量吸入器可以是手動致動的或呼吸致動的，並且可以用或不用標準間隔器裝置來進行使用）、乾粉吸入器（DPI）（所述乾粉吸入器可以是單劑的、多劑的和動力輔助的）以及軟霧吸入器（SMI）或噴霧器（其中以比使用例如pMDI遞送的噴霧劑慢的速度遞送在細霧中的氣霧劑藥物）。

【0162】 在pMDI中，本發明共軛物可以作為分佈在推進劑（例如，與賦形劑一起的HFA，所述賦形劑諸如甘露醇、乳糖、山梨糖醇等等）中的微粒化顆粒的加壓懸浮液或作為乙醇溶液被投予以便每次致動遞送一個或多個在約20 μL

與約100 μL之間的計量劑量。可以通過手動（例如，按壓）或通過吸入（呼吸致動）來進行致動，其中涉及由彈簧驅動的流量觸發系統。

【0163】 在DPI中，本發明共軛物可以以在膠囊內的微粒化藥物顆粒（尺寸在約1 μm與約5 μm之間）（單獨地或與較大粒度的無活性賦形劑（例如，甘露醇）共混）的形式投予，所述膠囊可以預裝載或手動裝載到裝置中。從DPI吸入可以解聚藥物顆粒並且將其在呼吸道內分散。

【0164】 在SMI中，本發明共軛物可以作為溶液儲存在裝載到裝置中的盒內。彈簧可以將劑量釋放到微型泵中，使得當按鈕被按壓時釋放所述劑量，從而釋放出藥物溶液的噴射流。

【0165】 也可以使用各種噴霧器投予呈氣霧化溶液的細霧的形式的本發明共軛物。噴霧器可以包括呼吸增強型噴射噴霧器（在其中，在壓縮機的輔助下，氣流通過噴射移動，使藥物溶液氣霧化）；呼吸致動型噴射噴霧器（在其中，在患者吸入後，在壓縮機的輔助下，氣流通過管移動，使藥物溶液氣霧化）；超聲噴霧器（在其中，壓電晶體振動，通過加熱引起氣霧化，引起霧化）；振動式網孔噴霧器（在其中，壓電晶體使網孔板振動，引起氣霧化以給出非常細小的液滴，而在霧化期間溶液的溫度沒有明顯變化）。

【0166】 根據本發明的另外方面，提供了一種用於製備如本文所定義的藥物組成物/調配物的方法，所述方法包括使如上文所定義的本發明共軛物與如上文所定義的一種或多種藥學上可接受的賦形劑聯合。

【0167】 本發明共軛物也可以在治療中與一種或多種生長因子組合，所述生長因子選自血小板型生長因子（包括血小板衍生生長因子，PDGF）、骨肉瘤衍生生長因子（ODGF）、表皮生長因子（EGF）、轉形生長因子（TGFα和TGFβ）、纖維母細胞生長因子（αFGF、βFGF）、胰島素樣生長因子（IGF-I、IGF-II）、神經生長因子（NGF）、介白素型生長因子（IL-1、IL-1、IL-3）、紅血球生成素（EPO）

和群落刺激因子（CSF）。

【0168】 根據本發明的另外方面，提供了一種（例如，藥物）組成物，其包含本發明共軛物和一種或多種藥學上可接受的賦形劑，諸如佐劑、稀釋劑或載劑。較佳的調配物適合於局部應用於例如黏膜（包括口腔黏膜和/或鼻黏膜、肺、肛門直腸區域和/或結腸）或更佳地皮膚，並且因此包含外用可接受的佐劑、稀釋劑或載劑。

【0169】 因此，進一步提供了適用於、經調適於和/或包裝並且呈現用於外用投予（例如，至黏膜，包括口腔黏膜和/或鼻黏膜、肺、肛門直腸區域和/或結腸，或較佳至皮膚）的包含本發明共軛物的藥物組成物，以及此類調配物在通過將所述調配物直接外用投予（例如，至黏膜，包括口腔黏膜和/或鼻黏膜、肺、肛門直腸區域和/或結腸，或較佳至皮膚）的方式治療包含炎症的病狀、炎性病狀和/或以炎症為特徵（例如，作為症狀）的病症中的用途。

【0170】 關於本發明的這個方面，為避免疑義，包含本發明共軛物的外用調配物可用於本文所述的任何和所有病症，包括（如上文提及、定義或描述的）在任何和所有炎性病狀的治療中和/或在任何和所有的以炎症為特徵的病狀的治療中治療炎症。類似地，可提及的包含本發明共軛物的外用調配物包括本文提及、定義或描述的那些中的任何和全部。將本文相關公開內容的任何和全部通過與本發明的這個方面結合的方式引用特此併入。

【0171】 包含本發明共軛物的外用（例如，基於液體或基於（例如，水性）溶液的調配物可以特別用於傷口恢復，並且可以減輕與傷口本身和傷口癒合過程相關的疼痛（包括隱痛）以及特別是瘙癢症/瘙癢。包含本發明共軛物的此類外用調配物可以特別用於預防和/或抑制體液從傷口滲出，特別是在急性炎症階段期間，例如在遭受燒傷或傷口後的最初48小時期間。這預防感染和其他生理反應的風險。包含本發明共軛物的此類外用調配物還可以特別用於預防和/或抑制

結疤和黑色素沉著（見上），無論是否與傷口或其他方面相關。

【0172】 本發明共軛物的投予可以是連續的或間歇的。投予方式還可以通過投予的時機和頻率來確定，但是在炎症的治療性治療的情況下還取決於病症的嚴重程度。

【0173】 取決於病狀和待治療的患者以及投予途徑，可以以不同的治療有效劑量向有此需要的患者投予本發明共軛物。

【0174】 類似地，調配物中本發明共軛物的量將取決於病症的嚴重程度以及待治療的患者，但是可以由技術人員確定。

【0175】 在任何情況下，醫療從業者或其他技術人員將能夠常規確定實際劑量，所述實際劑量將是最適合於個別患者的，這取決於病症的嚴重程度和投予途徑。本文提及的劑量是平均情況的例示；當然可存在較高或較低的劑量範圍是理所當然的的個別情況，而且這些情況在本發明的範圍內。

【0176】 劑量可以在每天一次與四次之間（例如，三次）投予。

【0177】 在所有情況下以游離（非鹽）共軛物計算，本發明共軛物在水溶液產品中的適當濃度可以為約0.01（例如，約0.1）至約15.0 mg/mL。

【0178】 在所有情況下以游離（非鹽）共軛物計算，本發明共軛物的適當外用劑量在約0.05 μg至約50 μg/cm^{2}處理面積，諸如約0.1 μg（例如，約0.5 μg）至約20 μg/cm^{2}處理面積，包括約1 μg至約10 μg/cm^{2}處理面積，諸如約5 μg/cm^{2}處理面積的範圍內。

【0179】 用於經鼻投予（例如通過吸入）的本發明共軛物的適當劑量在約0.01 μg至約2000 mg的範圍內，例如在約0.1 μg至約500 mg之間、或在1 μg至約100 mg之間。可提及的用於經鼻投予的特定劑量包括在約10 μg至約1 mg之間，特別是約0.1 mg（即，約100 μg）的劑量。已經發現在與鼻通道和黏膜的炎症相關的病症（諸如鼻炎（例如，過敏性鼻炎））和/或與鼻竇炎外科手術相關的病症

的治療中，每天經鼻投予約0.1 mg本發明共軛物是特別有效的。

【0180】 用於經肺投予（例如通過吸入）的本發明共軛物的適當劑量在約0.01 μg至約2000 mg的範圍內，例如在約0.1 μg至約500 mg之間、或在1 μg至約100 mg之間。可提及的用於經肺投予的特定劑量包括在約10 μg至約10 mg之間，特別是約0.6 mg（即，60 μg）至6 mg的劑量（例如，用於治療COPD或IPF）。

【0181】 我們優選的是，包含本發明共軛物的調配物的pH值在約1.0至約9.0的範圍內（例如，約3.0至約8.0）。

【0182】 在任何情況下，在本發明的上下文中，投予哺乳動物、特別是人的劑量應足以在合理的時間範圍內在哺乳動物中產生治療反應（如上文所述）。本領域技術人員會認識到，確切劑量和組成以及最適當的遞送方案的選擇也將尤其受以下者影響：調配物的藥理特性，所治療病症的性質和嚴重程度，和接受者的身體狀況和精神敏銳度，以及待治療的患者的年齡、狀況、體重、性別和反應，和疾病的階段/嚴重程度，以及患者之間的遺傳差異。

【0183】 本發明共軛物可用於人類和動物醫藥。在此方面，並且如上所述，本身具有適當程度的相關藥理（或生物）活性的本發明共軛物可以用作人類和/或動物醫藥。

【0184】 包含如上在 (a)、(b)、(c) 或 (d) 中所定義的肽組分（較佳是其中W/W^1代表HCA、HCA-Ala或更佳地DOPA或DOPA-Ala和/或U/U^1代表DOPA的那些）的本發明的某些共軛物除了具有前述生物活性之外還可以具有和/或取而代之地可以具有黏附特性。

【0185】 這些黏附特性源於以下事實：相關W/W^1和/或U/U^1基團能夠相互交聯以形成三維網絡。

【0186】 本發明的此類共軛物可以黏附到多種基底上，包括無機基底（諸如玻璃、金屬等等）以及有機基底（諸如生物組織）。

【0187】 就此而言，本發明的此類共軛物還可以用作傷口表面修復產品、傷口表面保護產品、醫用生物黏附劑產品、醫用塗料產品、工業塗料產品（例如，在船舶、電子設備、管道等的防腐蝕中）、生化試劑、醫用產品、滅菌產品、用於細胞培養的培養器皿等等。

【0188】 本發明的此類共軛物可以在各種皮膚和黏膜傷口表面（諸如燒傷、燙傷、潰瘍、凍瘡和褥瘡）上形成膜，以幫助恢復。本發明的此類共軛物也可以用於外科中，例如用於外科切口的閉合，骨折骨的黏附，黏膜的黏附，人體植入物諸如人工骨、軟骨支架、骨膜、人工關節、牙科植入物、堵塞支架、脊柱融合裝置、脊柱間隔器和器官貼片等等的塗層。

【0189】 根據本發明的另外方面，提供了本發明的共軛物，其作為黏附劑或成膜材料，所述共軛物包含如上在 (a)、(b)、(c) 和/或 (d) 中的任一項中所定義的一種或多種肽組分，較佳地其中W/W^{1}代表HCA、HCA-Ala-，或更佳地DOPA或DOPA-Ala-，和U/U^{1}代表DOPA。

【0190】 如上文所討論，天然存在的MAP因其黏附特性而為人所知，但是應記得，此類黏附特性可能源於以下事實：它是可以以多種構形存在的高分子量線性肽，能夠實現分子中的DOPA殘基的分子間和分子內反應/交聯並且從而能夠實現黏附。已經證明本發明的共軛物（由線性多肽和/或蛋白質或多分支的較低分子量殘基製成）具有與天然存在的MAP相似的特性（無論是黏附特性或生物特性）。

【0191】 除了此特性之外，可以在交聯和/或至少部分交聯之前或之後將可以用作藥學賦形劑的本發明的此類共軛物與相關活性成分混合，以便形成穩定的藥物組成物，其中本發明的共軛物是賦形劑，諸如載劑。

【0192】 可以通過多種化學手段（例如，碘蒸氣、戊二醛、N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽和N-羥基琥珀醯亞胺（EDC/NHS）、4-(4,6-二甲

氧基-1,3,5-三吩-2-基)-4-甲基味啉鹽酸鹽（DMTMM）或其他水溶性縮合劑）手段或酶手段（例如，酪胺酸酶或如下文所述）進行此類交聯。儘管如此，不管本發明的共軛物可能具有的藥理活性水平如何，它們在任何情況下都可以（和/或可以進一步）在組合療法（如下文所述）中與活性藥物成分組合，或通過作為藥學上可接受的賦形劑（佐劑、稀釋劑或載劑）或其一部分、作為醫療裝置的一部分、和/或作為藥物-醫療裝置組合的一部分而發揮功能。

【0193】 在此方面，本發明的某些共軛物因此可以被描述為新穎多功能賦形劑，其可以用於製藥領域中的多種應用。在此方面，本發明的共軛物可以用作黏附劑或成膜劑（例如，如下文所述）和/或可以用作延緩釋放聚合物、黏合劑、懸浮劑、膠凝劑、塗料劑、稀釋劑或用於不同溶解度的藥物的載劑。

【0194】 在此方面，本發明的共軛物可以與多種已知的藥物活性成分（包括能夠在活個體（包括特別是哺乳動物並且尤其是人類個體（患者））中產生某種生理作用（無論是針對特定疾病狀態或病症的治療或預防能力）的任何藥劑或藥物）組合。不管本發明的共軛物是否被用作以下用途，都是這樣：

- 在組合療法中作為分開的藥物活性成分本身；
- 作為醫療裝置或作為其一部分；
- 作為藥物-醫療裝置組合或作為藥物-醫療裝置組合的醫療裝置部分；或
- 作為藥學上可接受的賦形劑。

【0195】 此類患者也可能將（和/或可能已經正在）接受基於投予一種或多種此類其他已知的藥物活性成分的療法，我們將所述療法意指為在用本發明共軛物治療之前、之外和/或之後接受處方劑量的一種或多種本文提及的活性成分。

【0196】 可以與本發明的共軛物共投予的藥物活性劑包括能夠在活個體（包括特別是哺乳動物並且尤其是人類個體（患者））中產生某種生理作用（無

論是針對特定疾病狀態或病症的治療或預防能力）的任何藥劑或藥物。

【0197】 藥物活性劑可以例如選自抗炎劑、促炎劑、抗生素、抗細菌劑和/或抗原生動物劑、抗病毒劑（例如蛋白酶抑制劑）、麻醉劑和傷口恢復藥物（例如生長因子）。

【0198】 在此方面，本發明的共軛物可以與多種已知的藥物活性成分（包括能夠在活個體（包括特別是哺乳動物並且尤其是人類個體（患者））中產生某種生理作用（無論是針對特定疾病狀態或病症的治療或預防能力）的任何藥劑或藥物）組合。

【0199】 生物活性劑可以例如選自抗炎劑、促炎劑、抗生素、抗細菌劑和/或抗原生動物劑、抗病毒劑（例如蛋白酶抑制劑）、麻醉劑和傷口恢復藥物（例如生長因子）。

【0200】 可以使用的抗炎藥物的非限制性例子還包括用於治療風濕性疾病和/或關節炎的抗炎劑（諸如克他服寧（cataflam）、貝皮質醇（betamethasone）、萘普生（naproxen）、環孢素、軟骨素、塞來昔布（celecoxib）、依託度酸（etodolac）、甲氯芬那酸鹽（meclofenamate）、雙水楊酸酯（salsalate）、甲基強的松龍（methylprednisolone）和吡羅昔康（piroxicam））；用於治療骨關節炎的抗炎劑（諸如舒林酸、美洛昔康（meloxicam）、非諾洛芬（fenoprofen）、依託昔布（etoricoxib）和萘丁美酮（nabumetone））；用於治療炎症及其症狀（例如發燒、疼痛、瘙癢和/或腫脹）的抗炎劑（諸如甲滅酸（mefenamic acid）、吲哚美洒辛、阿斯匹靈、克妥洛（ketorolac）、氟米龍（fluorometholone）、氯替潑諾（loteprednol）、氫化可體松、氟米龍、溴芬酸（bromfenac）、醋酸去氫皮質醇、吲哚美洒辛和伊布洛芬）；用於治療過敏及其症狀的抗炎劑（諸如苯吡胺（pheniramine）、苯海拉明、萘甲唑啉、安塔洛啉、去氫皮質醇、洛度沙胺（lodoxamide）、吡嘧司特（pemirolast）、氧美佐林、酮替芬（ketotifen）、萘甲唑啉、吐根鹼富馬酸酯（emestine fumarate）、

奧洛他定（olopatadine）、氮卓斯汀（azelastine）、曲尼司特（tranilast）、左旋卡巴斯汀（levocabastine）、可體松、麻黃素、驅特異（cetirizine）、左旋驅特異、擬麻黃鹼（pseudophedrine）、非索非那定（fexofenadine,）、特非那定（terfenadine）、羅拉他定和alexis）；用於治療呼吸系統疾病（包括氣喘和/或COPD）的抗炎劑（諸如布地奈德（budesonide）、環索奈德（ciclesonide）、奈多羅米（nedocromil）、地塞米松、氨溴索（ambroxol）和普魯司特（pranlukast））；用於治療皮膚疾病的抗炎劑（諸如莫美他松、特安皮質醇、地奈德（desonide）、乙醯磺胺、他克莫司（tacrolimus）、尿囊素和特安皮質醇）；用於治療肥胖細胞增多症的抗炎劑（諸如色甘酸（cromolyn））；用於治療痛風的抗炎劑（諸如雙氯芬酸（diclofenac）和非布索坦（febuxostat））；用於治療結膜炎的抗炎劑（諸如羥苄唑（hydrobenzole）、普拉洛芬（pranoprofen）和硫酸鋅）；用於治療眼部疾病的抗炎劑（例如右旋葡萄聚糖70、甲狀腺素/三碘甲狀腺胺酸、和眼氨肽（ocular extractive）），上述任何已知或可商購獲得的藥學上可接受的鹽，以及上述任何化合物和/或鹽的組合。

【0201】 可提及的抗炎藥物包括內源性（和/或外源性）基於脂質的促消退、抗炎性分子或介質，諸如脂氧素類（lipoxin）、消退素（resolvin）和保護素。可提及的促炎劑包括前列腺素（例如拉坦前列素、前列腺素E1和前列腺素E2）和白三烯（例如白三烯B4）。

【0202】 可以使用的抗細菌藥物的非限制性例子還包括氯黴素、氧氟沙星（ofloxacin）、左旋氧氟沙星、妥布黴素（tobramycin）、諾氟沙星（norfloxacin）、塞普沙辛（ciprofloxacin）、洛美沙星（lomefloxacin）、林可黴素、氟康那唑、依諾沙星（enoxacin）、呋喃唑酮（furazolidone）、硝糠腙、利福平、小諾黴素（micronomicin）、正大黴素、鯨蠟吡啶、新黴素、羅紅黴素、磺胺嘧啶銀、克拉黴素、克林達黴素、甲硝唑、亞茲索黴素、磺胺米隆（mafenide）、磺胺甲噁唑、乙醯胺酚、氯黴素、擬麻黃鹼、莫螢菌素、阿莫西林、阿莫西林/克拉維酸（clavulanic

acid）、曲美普林/磺胺甲噁唑、頭孢氨苄（cefalexin）、莫西沙星（moxifloxacin）、任何前述藥物的已知或可商購獲得的藥學上可接受的鹽、以及任何前述化合物和/或鹽的組合。

【0203】 可以使用的抗病毒藥物的非限制性例子還包括妥布黴素（tobramycin）利巴韋林、無環鳥嘌核苷、嗎啉胍（moroxydine）、膦甲酸（foscarnet）、更昔洛韋（ganciclovir）、碘苷、曲氟尿苷（trifluridine）、溴夫定（brivudine）、阿糖腺苷（vidarabine）、恩替卡韋、替比夫定（telbivudine）、膦甲酸（foscarnet）、齊多夫定（zidovudine）、去羥肌苷（didanosine）、紮西他濱（zalcitabine）、司他夫定（stavudine）、拉米夫定（lamivudine）、阿巴卡韋（abacavir）、恩曲他濱（emtricitabine）、奈韋拉平（nevirapine）、地拉韋定（delavirdine）、依非韋侖（efavirenz）、依曲韋林（etravirine）、利匹韋林（rilpivirine）、沙奎那韋（saquinavir）、利托那韋（ritonavir）、茚地那韋（indinavir）、奈非那韋（nelfinavir）、安普那韋（amprenavir）、洛匹那韋（lopinavir）、利托那韋（ritonavir）、阿紮那韋（atazanavir）、福沙那韋（fosamprenavir）、替普那韋（tipranavir）、達盧那韋（darunavir）、特拉匹韋（telaprevir）、波普瑞韋（boceprevir）、西米普韋（simeprevir）、阿舒瑞韋（asunaprevir）、勞特雷韋（raltegravir）、埃替拉韋（elvitegravir）、度魯特韋（dolutegravir）、rsv-igiv、帕利韋珠單抗（palivizumab）、二十二烷醇、恩夫韋肽（enfuvirtide）、馬拉韋羅（maraviroc）、vzig、varizig、無環鳥嘌核苷、更昔洛韋、抗濾兒、伐昔洛韋（valacyclovir）、噴昔洛韋（penciclovir）、纈更昔洛韋（valganciclovir）、西多福韋（cidofovir）、富馬酸替諾福韋酯（tenofovir disoproxil fumarate）、阿德福韋酯（adefovir dipivoxil）、福米韋森（fomivirsen）、普達非洛（podofilox）、咪喹莫特（imiquimod）、賽兒茶素（sinecatechin）、干擾素-α 2b（重組，人類）、任何前述藥物的已知或可商購獲得的藥學上可接受的鹽、以及任何前述化合物和/或鹽的組合。

【0204】 可以使用的麻醉劑的非限制性例子還包括阿替卡因、右旋丙氧吩（dextropropoxyphene）、七氟烷、cophenylcaine、利多卡因、丙胺卡因（prilocaine）、普莫卡因（pramoxine）、苯唑卡因、待布卡因、diclonine、四卡因、布比卡因（bupivacaine）、和任何前述藥物的已知或可商購獲得的藥學上可接受的鹽、以及任何前述化合物和/或鹽的組合。

【0205】 可以使用的傷口恢復藥物的非限制性例子還包括鹼性纖維母細胞生長因子（重組，人類；重組，牛）、表皮生長因子（重組，人類；酵母）、rhEFG (I)、酸性纖維母細胞生長因子（重組，人類）、顆粒球巨噬細胞刺激因子（重組，人類）、磺胺嘧啶銀、磺胺嘧啶鋅、梭鏈孢酸、枯草桿菌肽、洛赫西定、硝酸銀、三乙醇胺、依沙吖啶（ethacridine）、維生素A類、小牛血去蛋白萃取物、角菜酸酯（carraghenate）、氨碘肽（amiotide）、和任何前述藥物的已知或可商購的藥學上可接受的鹽、以及任何前述化合物和/或鹽的組合。

【0206】 此類藥物活性成分包括可以例如與本發明的共軛物一起向皮膚或黏膜表面外用投予的那些。在此方面、從以上列表中較佳的活性成分包括環孢素、軟骨素、氯替潑諾、氟米龍、溴芬酸、醋酸去氫皮質醇、吲哚美洒辛、氧美佐林、酮替芬、萘甲唑啉、吐根鹼富馬酸酯、奧洛他定、氮卓斯汀、曲尼司特、左旋卡巴斯汀、可體松、麻黃鹼、驅特異、擬麻黃鹼、左旋驅特異、非索非那定、特非那定、羅拉他定、alexis、地塞米松、氨溴索）、乙醯磺胺、他克莫司、尿囊素、特安皮質醇、色甘酸、奈多羅米、雙氯芬酸、羥苄唑、普拉洛芬、硫酸鋅、右旋葡萄聚糖70、甲狀腺素/碘塞羅寧、眼氨肽、氯黴素、氧氟沙星、左旋氧氟沙星、妥布黴素、諾氟沙星、塞普沙辛、洛美沙星、林可黴素、氟康那唑、依諾沙星、呋喃唑酮、硝糠脒、利福平、小諾米星、慶大黴素、鯨蠟吡啶、新黴素、羅紅黴素、磺胺嘧啶銀、克拉黴素、磺胺甲噁唑、氯黴素、妥布黴素利巴韋林、無環鳥糞核苷、嗎啉胍、膦甲酸、更昔洛韋、干擾素-α2b（重組，人類）、阿替

卡因、、右旋丙氧吩、七氟烷、cophenylcaine、利多卡因、丙胺卡因、普莫卡因、苯唑卡因、待布卡因、diclonine、四卡因、布比卡因、鹼性纖維母細胞生長因子（重組，人類；重組，牛）、表皮生長因子（重組，人；酵母）、rhEFG (I)、酸性纖維母細胞生長因子（重組，人類）、顆粒球巨噬細胞刺激因子（重組，人類）、磺胺嘧啶銀、磺胺嘧啶鋅、梭鏈孢酸、枯草桿菌肽、洛赫西定、硝酸銀、三乙醇胺、依沙吖啶、維生素A類、小牛血去蛋白萃取物、角菜酸酯、氨碘肽、和任何前述藥物的已知或可商購獲得的藥學上可接受的鹽、以及任何前述化合物和/或鹽的組合。

【0207】 可以與本發明的共軛物共投予的其他藥物活性成分包括可以被投予以治療上文提及的一種或多種胃腸道病狀的那些。

【0208】 胃腸道藥物的非限制性例子包括奧沙拉嗪（oxalazine/olsalazine）、柳氮磺胺吡啶、多潘立酮（domperidone）、紅黴素、小檗鹼、地塞米松、頭孢呋辛酯（cefuroxime axetil）、左旋氧氟沙星、美沙拉嗪（mesalazine）、顛茄、磺酸聯苯胺（sulfobenzidine）、硫唑嘌呤、柳氮磺胺吡啶、活芽孢桿菌屬（諸如酪酸梭菌、地衣芽孢桿菌（clostridium licheniformis）、蠟樣芽孢桿菌（clostridium cereus））、益生菌（諸如雙叉桿菌）替加氟（tegafur）、硝呋太爾（nifuratel）、阿莫西林、胺苄青黴素、制黴菌素、大蒜素、頭孢卓西、達克羅甯（dyclonine）、卡莫氟（carmofur）、氟尿嘧啶、莫沙必利（mosapride）、丁硫克百威（carbosulfan）鈉、凝血酶、泮托拉唑、希美替定、西沙比利（cisapride）、乙二胺二乙醯胺（ethylenediamine diacetamine）、尼莫司汀（nimustine）、啡莫替定、硫酸鋇、胺基己酸、羅沙替丁（roxatidine）乙酸酯、長春新鹼、阿紮司瓊（azasetron）、蘑菇多醣、與例如鎂鹽組合的鉍鹽（例如鋁酸鹽、檸檬酸鉀）、三矽酸鎂、碳酸氫鹽、維生素U、氫氧化鋁、顛茄浸膏、啡莫替定和碳酸鈣、氫氧化鎂、菱水鎂鋁石、質子泵抑制劑（例如奧美拉唑、拉索米唑、拉培拉唑、泮托

拉唑、右旋拉索米唑或埃索美拉唑（esomeprazole））、甘胺酸、胰蛋白酶、尿囊素氫氧化鋁、L-麩醯胺酸呱侖酸（gualenate）鈉、rebampette、羅通定（rotundine）、曲昔匹特（quxipite）、拉呋替丁（ lafutidine）、胸腺蛋白、猴頭菌（hericium erinaceus）、馬來酸依索拉定（irsogladine）、尼紮替丁（nizatidine）、L-麩醯胺酸和蔞磺酸鈉（呱侖酸鈉）、雷尼替丁（ranitidine）、檸檬酸鉍、乳酸桿菌素、bisacordine、二甲基矽氧烷、活酪酸梭菌、鹽酸洛呱丁胺（loperamide ）、地巴唑（dibazol）、塞克硝唑（secnidazole）、乙醯甲胺磷（acephate）鋅、蒙脫石、替加氟（tegafur）/吉美拉西（gimeracil）/奧替拉西（oteracil）、啡莫替定、奧替拉西（oteracil）、去氧氟尿苷、卡培他濱（capecitabine）、和任何前述藥物的已知或可商購獲得的藥學上可接受的鹽。

【0209】 可提及與本發明的共軛物組合使用的藥物活性成分包括可用於治療炎症和/或炎性病狀的活性成分（其他抗炎劑）。

【0210】 可在炎症的治療中與本發明的共軛物組合使用的抗炎劑包括可用於治療炎症和/或以炎症作為其症狀之一為特徵的疾病（包括上文所述的那些）的治療劑。取決於待治療的病症，此類抗炎劑可以包括NSAID（例如阿司匹林）、胺基水楊酸鹽（aminosalysate）（例如5-胺基水楊酸（美沙拉嗪））、白三烯受體拮抗劑（例如孟魯司特（montelukast）、普魯司特（pranlukast）和紮魯司特（zafirlukast））、皮質類固醇、止痛劑和某些酶（諸如胰蛋白酶），例如如下文所述。本發明共軛物也可以與白三烯（例如半胱胺醯白三烯和白三烯B4）組合。

【0211】 可與本發明共軛物組合的其他較佳藥劑包括LTB4（用於治療傷口和燒傷）、NSAID（例如阿斯匹靈）或孟魯司特（通常用於治療炎症）和胰蛋白酶（用於治療與例如病毒感染相關的黏膜炎症）。

【0212】 本發明共軛物還可以與其他治療劑組合，所述其他治療劑在被投予時已知會產生作為副作用的炎症。

【0213】 本發明共軛物還可以與幹細胞（例如全潛能（全能（omnipotent））幹細胞、多能幹細胞（諸如胚胎或誘導性多能幹細胞）、多能性幹細胞（諸如間充質幹細胞）、寡能幹細胞（諸如造血幹細胞）或單能幹細胞（諸如肌肉幹細胞））組合。

【0214】 其他已知的藥學活性成分也可以以多種方式與本發明共軛物組合投予。

【0215】 例如，本發明的共軛物可以與（或與其他）藥物活性成分（或"治療劑"）"組合"用於在相同（例如藥物）調配物中一起投予，或在不同（例如，藥物）調配物中分開（同時或相繼地）投予。

【0216】 因此，此類組合產品提供用於本發明的共軛物與（或與其他）治療劑的聯合投予，並且因此可以呈現為分開的調配物，其中這些調配物中的至少一種包含本發明的共軛物並且至少一種包含（或其他）治療劑，或者可以呈現（即，調配）為組合製劑（即，呈現為包括本發明的共軛物和（或其他）治療劑的單一調配物）。

【0217】 因此，進一步提供了：

(1) 一種（例如藥物）調配物，其包含本發明的共軛物；另一種藥物活性成分；和視需要地，藥學上可接受的非活性賦形劑（例如，佐劑、稀釋劑或載劑），所述調配物在下文中被稱為"組合製劑"；和

(2) 一種套組（kit of parts），其包含以下組分：

(A)本發明的共軛物，視需要地呈與藥學上可接受的非活性賦形劑（例如，佐劑、稀釋劑或載劑）混合的（例如藥物）調配物的形式；和

(B)另一種藥物活性成分，視需要地呈與藥學上可接受的佐劑、稀釋劑或載劑混合的（例如藥物）調配物的形式，

所述組分 (A) 和 (B) 各自以適合於與彼此聯合投予的形式提供。

【0218】 在本發明的另外方面，提供了一種用於製備如上文所定義的組合製劑 (1) 的方法，所述方法包括使本發明的共軛物、其他藥物活性成分和至少一種（例如藥學上可接受的）賦形劑聯合。

【0219】 在本發明的另外方面，提供了一種用於製備如上文所定義的套組 (2) 的方法，所述方法包括使組分 (A) 和 (B) 聯合。如本文所用，對聯合的提及將意指使兩種組分適合於和彼此聯合投予。

【0220】 因此，關於通過使兩種組分彼此“聯合”的如上文所定義的用於製備套組的方法，我們包括，所述套組的兩種組分可以：

(i) 作為分開的調配物（即，彼此獨立）來提供，所述分開的調配物隨後被放在一起以用於在組合療法中彼此聯合使用；或者

(ii) 一起包裝並且呈現為“組合包”的個別組分以用於在組合療法中彼此聯合使用。

【0221】 因此，進一步提供了一種套組，其包含：

(I) 如本文所定義的組分 (A) 和 (B) 之一；以及

(II) 將所述組分與所述兩種組分中的另一種聯合使用的說明書。

【0222】 關於上述套組，儘管本發明的共軛物可以與一種或多種另外的藥學上可接受的賦形劑（例如佐劑、稀釋劑或載劑）混合而以（例如藥物）調配物的形式提供，但是當提供本發明的化合物的目的在於其主要發揮其作為醫療裝置或賦形劑的功能時，可能不將其與此類另外的藥學上可接受的賦形劑一起提供。無論如何，較佳地是，套組的（其他）藥物活性成分以與藥學上可接受的佐劑、稀釋劑或載劑混合而呈藥物調配物的形式提供。

【0223】 為了提供重複給藥，本文所述的套組可以包含多於一種適當量/劑量的本發明共軛物（例如包含它的調配物），和/或多於一種適當量/劑量的其他藥物活性成分（例如包含它的調配物）。如果存在多於一種包含一定量/劑量的任

一種前述物質的調配物或多於一種一定量/劑量的任一種前述物質，則此類調配物在任一種化合物的量、一種或多種化學組成物和/或一種或多種物理形式的方面可以相同或者可以不同。

【0224】 關於如本文所述套組，我們將“與……聯合投予”意指為，在相關病症的治療過程中相繼地、分開地和/或同時地投予相應組分。

【0225】 因此，關於根據本發明的組合產品，術語“與……聯合投予”包括，組合產品的兩種組分（本發明的共軛物和其他藥物活性成分）被一起或在時間上足夠接近地投予（視需要重複地），以使患者在相關病症的治療過程中能夠受到有益作用，所述有益作用大於在如果在相同治療過程中在不存在另一種組分的情況下單獨投予（視需要重複地）本發明的共軛物或另一種藥劑（例如包含它的調配物）的情況。對組合是否提供關於具體病症以及在其治療過程中的更大有益作用的確定將取決於待治療或預防的病症，但是可以由技術人員常規地實現。

【0226】 此外，在根據本發明的套組的上下文中，術語“與……聯合”包括，兩種組分中的一種或另一種可以在投予另一種組分之前、之後和/或與其同時被投予（視需要地重複地）。當在此上下文中使用時，術語“同時投予”和“與……同時投予”包括，個別量/劑量的本發明的相關共軛物和其他藥物活性成分在彼此的48小時（例如，24小時）內被投予。

【0227】 取決於病狀和待治療的患者以及投予途徑，可以以不同的治療有效劑量向有此需要的患者投予本發明共軛物。

【0228】 關於上述組合製劑和套組，較佳的是，所述另一種藥物活性成分是抗炎劑，或如上文所述的已知會引起炎症作為副作用的藥劑。

【0229】 無論在本文何處（例如，在諸如本發明的共軛物和/或藥物活性成分的濃度和/或劑量、分子量或pH的量的上下文中）使用詞語“約”時，應意識到，此類變量是近似的並且因此可以相對於本文指定的數字變化± 10%，例如±

5%、較佳地±2%（例如，±1%）。在此方面，術語“約10%”意指例如關於數字10的± 10%，即，在9%與11%之間。

【0230】 本發明的共軛物的優點在於它們具有多種多樣的用途，包括：

- 作為生物活性劑，用於以炎症為特徵的多種病症，無論所述病症是如上文所述的器官炎性疾病本身還是與炎症相關的或以炎症為特徵的（例如，傷口或燒傷），和/或用於外科手術應用和/或化妝品應用
- 與活性藥物成分組合，在組合療法中，或通過表現出更惰性的功能而作為以下或其一部分：
    - o 藥學上可接受的賦形劑（例如佐劑、稀釋劑或載劑），
    - o 醫療裝置，和/或
    - o 藥物-醫療裝置組合的醫療裝置部分。

【0231】 本文所述的共軛物、用途和方法還可以具有以下優點：在上文提及的病症的治療中，相比於在現有技術中已知的類似化合物或方法（治療），它們可以對於醫師和/或患者而言更方便，更有效，毒性更低，具有更廣泛的活性範圍，更有效力，產生更少副作用，或者它/它們可具有其他有用的藥理特性，無論用於治療炎症、炎性病狀或以炎症作為症狀為特徵的病狀（包括傷口）還是在其他方面都如此。

【0232】 通過以下實施例說明本發明，但絕不限制本發明

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

實施例

說明性實施例1

(Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys)$_2$（SEQ ID No: 11）

【0233】 將Fmoc-Lys(Boc)-Wang樹脂（9.15 g，GLS180322-41301，GL Biochem，中國上海）裝載到玻璃反應管柱中。

【0234】 將二氯甲烷（DCM，200 mL；Shandong Jinling Chemical Industry Co. Ltd.，中國山東）添加到管柱中並且允許將樹脂浸泡約半小時。然後通過真空過濾除去DCM。

【0235】 將樹脂用*N,N*-二甲基甲醯胺（DMF，200 mL；Shandong Shitaifeng Fertilizer Industry Co. Ltd.，中國山東）洗滌3次。

【0236】 將在DMF中的20%哌啶溶液（200 mL；Shandong Shitaifeng Fertilizer Industry Co. Ltd.，中國山東）作為脫保護溶液添加並且反應20分鐘。然後通過真空過濾除去溶液並且將管柱用DMF洗滌六次。

【0237】 將Fmoc-DOPA(縮丙酮（Acetonide）)-OH（4.14 g；GLS190219-21003，GL Biochem，中國上海）和2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基胺鎓四氟硼酸鹽（TBTU，2.89 g；GLS170805-00705，GL Biochem，中國上海）添加到樹脂中。將DMF（150 mL）添加到反應管柱中，接著添加*N,N*-二異丙基乙胺（DIPEA，2.33 g；Suzhou Highfine Biotech Co. Ltd.，中國江蘇）。反應30 min後，用少量樹脂進行Kiaser測試。30分鐘後在樹脂中檢測到顏色反應，表明反應完成。通過真空過濾除去溶劑。

【0238】 重複上述偶合步驟以偶合相同量（按莫耳計）的剩餘胺基酸：Fmoc-Thr(tBu)-OH、Fmoc-4-Hyp(tBu)-OH、Fmoc-4-Hyp(tBu)-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH、Fmoc-Ser(tBu)-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Lys(Boc)-OH和Fmoc-Ala-OH。

【0239】 在Fmoc-Ala-OH將偶合到樹脂上之後，從Fmoc-Lys(Boc)-OH開始並且然後用Fmoc-DOPA(縮丙酮)-OH、Fmoc-Thr(tBu)-OH、Fmoc-4-Hyp(tBu)-OH、

Fmoc-4-Hyp(tBu)-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH、Fmoc-Ser(tBu)-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Lys(Boc)-OH和Fmoc-Ala-OH重複以上偶合步驟。

【0240】 在分開的程序中，在將Fmoc-Ala-OH偶合到樹脂上之後，進行脫保護步驟以去除Dopa上的Fmoc保護。將樹脂用DMF洗滌3次（每次200 mL）。將在DMF中的20%哌啶溶液（200 mL）作為脫保護溶液添加並且反應20分鐘。然後，將樹脂用以下溶劑各洗滌三次：DMF（每次200 mL）、DCM（每次200 mL）和甲醇（每次200 mL；Xilong Scientific Co., Ltd.，中國廣東）。將樹脂在真空下乾燥約2小時。

【0241】 添加160.0 mL（即，10 mL/克乾燥樹脂）裂解液以浸沒與樹脂結合的含肽化合物，所述裂解液由95%三氟乙酸（TFA）、2.5%水和2.5%三異丙基矽烷（Tis）組成。裂解約2小時後，通過過濾除去固體支持物並且在減壓下收集濾液。將濾液用1600 mL（即10 mL/ml濾液）乙醚（Xilong Scientific Co., Ltd.，中國廣東）沉澱，並且通過過濾收集沉澱物。真空乾燥沉澱物約2小時，產生7.53 g粗標題化合物。

【0242】 將粗產物首先在純水中以1 mg/mL樣品進行分析，並使用Shimadzu LCMS-8050系統進行檢測。分析管柱為安捷倫ZORBAX Eclipse SB-C18（4.6×250 mm，5 μm管柱；檢測：在220 nm處的UV；溶劑A：在MeCN中的0.1% TFA，溶劑B：在水中的0.1% TFA，線性梯度為50分鐘內從5%-90%的溶劑A濃度；流速1.0 mL/min；樣品體積：10 μL）。

【0243】 目標峰在11.926分鐘時被溶析，並且具有預期的分子量，純度為60.345%。

【0244】 *MS：m/z 2380.6*

【0245】 然後將7.5 g粗產物溶解於80 mL純水中，並且使用LC3000半製備設備進行純化。製備管柱模型是Dubhe-C18模型（Hanbon Sci. & Tech. Co., Ltd.，

中國江蘇）（50 * 250 mm，100 Å管柱；檢測：在220 nm處的UV）。從LCMS檢測步驟計算出適當的溶析梯度（溶劑A：在MeCN中的0.1% TFA，溶劑B：在水中的0.1% TFA，線性梯度為在30分鐘內5%-20%的溶劑A濃度；流速60.0 mL/min）。收集餾份（fraction）並且使用Shimadzu LC-20 HPLC系統（管柱如上文，不同之處在於線性梯度為在25分鐘內從5%-30%的溶劑A濃度）進行分析。

【0246】 然後將純度為98%的餾份混合，以進行陰離子交換步驟。這是使用LC3000半製備設備（製備管柱型號：Dubhe-C18模型（如上文））實現的。將餾份用純水稀釋一次，並且直接裝載至管柱，在此之後以60 mL/min的流速將管柱用在純水中的0.37%乙酸銨洗滌約20分鐘然後用純水洗滌另外的20分鐘，然後按以下梯度溶析（溶劑A：在MeCN中的0.1% HAc，溶劑B：在水中的0.1% HAc，線性梯度為在30分鐘內從5%-20%的溶劑A濃度；流速60.0 mL/min）。收集餾份並且使用Shimadzu LC-20 HPLC系統（管柱和條件如上文）進行分析。將純度為98%的餾份混合並且冷凍乾燥以給出3.06 g純化的標題化合物。

說明性實施例2

(Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys)$_2$-Lys（SEQ ID No: 153）

【0247】 將Fmoc-Lys(fmoc)-Wang樹脂（9.9 g，GLS191010-41303，GL Biochem，中國上海）裝載到玻璃反應管柱中。

【0248】 所述方法與說明性實施例1中所述的相同，不同之處在於首先將Fmoc-Lys(Boc)-OH偶合到樹脂上，然後偶合Fmoc-Dopa(Acetonide)-OH、Fmoc-Thr(tBu)-OH、Fmoc-4-Hyp(tBu)-OH、Fmoc-4-Hyp(tBu)-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH、Fmoc-Ser(tBu)-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Lys(Boc)-OH和Fmoc-Ala-OH，並且與說明性實施例1相比，胺基酸、TBTU和DIPEA的量是兩倍（以mol計）。

【0249】 *MS：m/z 2508.8*

【0250】 重複基本上相同的方法給出另一批粗標題化合物（產量7.89 g）。分析顯示目標峰在11.376分鐘時被溶析，具有預期分子量（MS：m/z *2508.8*）。純度為68.985%。

【0251】 然後將7.8 g粗產物如上說明性實施例1所述純化，冷凍乾燥後給出2.57 g純標題化合物。

【0252】 *MS：m/z 2508.8*

說明性實施例3

{[(Dopa-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys)2-Lys]2-Lys}2-Lys（SEQ ID No: 154）

【0253】 將Fmoc-Lys(fmoc)-Wang樹脂（9.9 g，GLS191010-41303，GL Biochem，中國上海）裝載到玻璃反應管柱中。

【0254】 所述方法與說明性實施例2所述的相同，不同之處在於首先將Fmoc-Lys(Fmoc)-OH偶合到樹脂上，然後偶合Fmoc-Lys(Fmoc)-OH、Fmoc-Lys(Boc)-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH、Fmoc-Thr(tBu)-OH、Fmoc-4-Hyp(tBu)-OH、Fmoc-4-Hyp(tBu)-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH、Fmoc-Ser(tBu)-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Lys(Boc)-OH、Fmoc-Ala-OH和Fmoc-Dopa(Acetonide)-OH，並且與說明性實施例2相比，胺基酸、TBTU和DIPEA的量是4倍（以mol計）。

【0255】 *MS：m/z 11671.1*

【0256】 重複基本上相同的方法給出另一批粗標題化合物（產量28.89 g）。分析顯示目標峰在11.896分鐘時被溶析，具有預期分子量（MS：m/z *11671.1*）。純度為29.985%。

【0257】 然後將28.8 g粗產物如上說明性實施例1所述純化，冷凍乾燥後給出5.57 g純標題化合物。

說明性實施例4

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys（SEQ ID No: 2）

【0258】 使用與以上說明性實施例1中所述的基本相同的方法合成標題肽，不同之處在於在適當的肽偶合序列中使用適當的胺基酸。

【0259】 *MS：m/z 1183.3*

實施例1

(Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys)$_2$-Lys（SEQ ID No: 153）HA共軛物

【0260】 通過將HA-EP2（1 g，19072911，Furida Biotech.，中國山東）在100 mL純水中溶解8小時，製備1% HA溶液（50 mM的羧基）。

【0261】 將DMTMM（275 mg，Sigma）和實施例2的產物（22 mg）溶解於20 mL純水中，以製備DMTMM（50 mM）和肽（2.5 mM的胺基）溶液。將20 mL 1% HA溶液添加到20 mL DMTMM和肽溶液中，並且在室溫下攪拌一天。

【0262】 一天後，取出0.1 g反應的凝膠，並且與0.4 mL 96%乙醇充分混合。然後將樣品在15000 rpm下離心15分鐘。採集上清液，並且使用配備有LC-20AT二元泵、DGU-20A5脫氣裝置、SIL-20AC自動進樣器、CTO-20AC管柱溫箱和SPD-M20A光二極體陣列檢測器（Shimadzu，日本）的Shimadzu LC-20 HPLC系統進行檢測。

【0263】 在Agilent SB-C18管柱（5 μm，4.6 * 250 mm；Agilent，美國）上在以下條件下分析樣品：

- 流動相：在乙腈中的0.1% TFA（溶劑A）和在水中的0.1% TFA（溶劑B）；
- 線性梯度程序：0-25 min，10%-35%溶劑A；

- 流速：1.0 mL/min；
- 管柱溫度：30℃；
- PDA檢測器記錄在從190 nm至400 nm範圍內的UV光譜；
- 在220 nm下監測HPLC層析圖。

【0264】 根據其標準曲線計算上清液中實施例2的產物（未偶合的游離肽）的濃度為0.052 mg/mL。因此，將約0.29 mg/mL（=22/40-0.052*5）的肽偶合至HA-EP2，其為約11.6 mg（= 0.29 * 40）肽/200 mg（0.2g = 20 * 1%）HA-EP2。

【0265】 通過將96%乙醇（100 mL）逐滴添加到反應混合物中而通過沉澱分離產物。獲得白色粉末，並且用水 ： 乙醇1 : 4、96%乙醇並且最後用無水乙醇徹底洗滌。將產物在38℃下真空乾燥3天。

實施例2

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys（SEQ ID No: 2）HA共軛物

【0266】 將HA（200 mg，HA-EP2，Bloomage Biotechnology Co. Ltd.，中國濟南）放入試管中，添加2 mL 0.2M NaOH以溶解HA粉末並且充分混合。

【0267】 將肽（SEQ ID No: 2）（220 mg，P200921，USUN Pharmaceutical Co. Ltd.，中國江陰）放入另一個試管中。使用1 mL 0.4M HCl以溶解肽粉末，然後添加DMTMM（275 mg，Aladdin，中國上海）溶解並且充分混合。

【0268】 然後將混合物轉移到HA溶液的試管中並且充分混合，然後將試管蓋封，在35℃下加熱，並且反應約16小時。

【0269】 16小時後，溶液變成無色剛性凝膠。將凝膠去除，並且用20目篩網切割一次。然後將切割的凝膠浸入100 mL HA緩衝液（所述緩衝液在總體積1 L的純水中含有9.0 g NaCl、30 mg KH_2PO_4和140 mg $Na_2HPO_4 \cdot 12\ H_2O$）中一小時。浸泡後凝膠膨脹。通過過濾將HA緩衝液去除，並且用200目篩網將凝膠切三次，

以製得小且均勻的顆粒。

【0270】 然後將小顆粒浸入100 mL HA緩衝液中1小時以去除縮合劑（DMTMM）（類似透析的步驟），然後通過過濾去除HA緩衝液。將此步驟重複另外7次以徹底去除DMTMM。獲得濃度為約30 mg/g的較小顆粒。

【0271】 將HA（10 mg，HA-EP2，Bloomage Biotechnology Co. Ltd.，中國濟南）溶解於1 mL HA緩衝液中，然後添加1 g製備的小顆粒並且充分混合。獲得20 mg/g的最終產物。

【0272】 然後將獲得的產物填充到最終包裝材料中，並且經受濕熱滅菌。

【0273】 獲得的產物可以用於填充皺紋和褶皺。

實施例3

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys（SEQ ID No: 2）HA共軛物與塞來昔布的組合

【0274】 如實施例2所述獲得HA共軛物。

【0275】 根據10 : 1的質量比，將HA共軛物和塞來昔布混合並且攪拌至均勻。所獲得的產物可以用於關節內注射以減輕骨關節炎的症狀並且減輕疼痛。

實施例4

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys（SEQ ID No: 2）HA共軛物與雙氯芬酸鈉的組合

【0276】 如實施例2所述獲得HA共軛物。

【0277】 根據5 ：1的質量比，將HA共軛物和雙氯芬酸鈉混合並且攪拌至均勻。所獲得的產物可以作為止痛藥物和/或抗炎藥物用於關節內注射。

實施例5

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys（SEQ ID No: 2）HA共軛物與利福平的組合

【0278】 如實施例2所述獲得HA共軛物。

【0279】 根據20：1的質量比，將HA共軛物和利福平混合並且攪拌至均勻。所獲得的產物可以作為抗炎、消腫和/或止痛藥用於眼科手術。

實施例6

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys（SEQ ID No: 2）HA共軛物對抗出血

【0280】 一名49歲的女性患有過敏性鼻炎約5年。每年春季和秋季，她都會經受季節性過敏。為她開了氟替皮質醇丙酸酯鼻噴霧劑的處方以控制症狀，但是自從上個冬天以來，她開始出現鼻乾。她在不斷使用氟替皮質醇丙酸酯卡松鼻噴霧劑後流鼻血。當她在春季發生另一次過敏發作時，除處方藥物外，她還使用了Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys（SEQ ID No: 2）HA共軛物噴霧劑（包含溶解在1 mL HA緩衝液中的根據以上實施例2製備的共軛物的小顆粒（0.5 mg）。她白天使用共軛物噴霧劑4-5次。出血停止了，並且鼻乾感覺好多了。這表明標題化合物可以用於緩解鼻乾症狀。

實施例7

{[(Dopa-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys)$_2$-Lys]$_2$-Lys}$_2$-Lys（SEQ ID No. 154）HA凝膠

【0281】 通過將適當量的肽組分與甲基纖維素（2.2 g；Shandong Guangda Technology Development Co., Ltd.，中國山東）和純化水（75.3 g）混合，並且攪

拌直至形成均勻的膠體懸浮液來製備包含{[(Dopa-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys)$_2$-Lys]$_2$-Lys}$_2$-Lys（SEQ ID No. 154）的凝膠。然後，將0.5 g HA粉末（HA-EP2，Bloomage Biotechnology Co. Ltd.，中國濟南）、甘油（11 g）和丙二醇11 g（均來自Sinopharm Chemical Reagent Co. Ltd.）添加到甲基纖維素/水混合物中，並且將所得的混合物快速攪拌5分鐘以獲得標題產物。

【0282】 實施例7的產物在下文中被稱為“HA凝膠”。

實施例8

小鼠耳腫脹模型

【0283】 由Changzhou Cvens Experimental Animal Co. Ltd.提供20隻6-8週齡並且平均體重為18-25 g的健康雄性BALB/c小鼠，並且將其圈養並且護理約1週，然後進行實驗。圈養溫度為25℃-27℃，其中濕度為74%，12小時週期的光照與黑暗交替，並且自由獲取食物和水。將小鼠隨機分為4組，如下表1所述，其中每組5隻小鼠。

【0284】 每隻小鼠的左耳用作自體對照。將每隻小鼠的右耳通過各種不同的處理進行處理，如下表1所概括。將20 μL二甲苯（Shanghai Aladdin Bio-Chem Technology Co., Ltd.，中國上海）投予每隻小鼠的右耳的內側和外側兩者。在約4分鐘內，耳開始腫脹。然後，將40 μL治療劑或媒劑應用於每組的右耳。將小鼠放回它們的籠中。

【0285】 將地塞米松乙酸酯乳膏（DEX，Tianjin Jinyao Pharmaceutical Co., Ltd.）用作陽性對照。如上實施例7中所述合成HA凝膠。

表1

組	藥物濃度	在右耳上投予藥物	藥物總量（μg/隻小鼠）
模型	/	二甲苯	/
媒劑	/	二甲苯 + 含有HA的凝膠（無肽）	/
DEX	10 μg/μL	二甲苯 + Dex乳膏	400
HA凝膠	0.5 mg/g	二甲苯 + “HA凝膠”	40

【0286】 40分鐘後通過頸脫位處死小鼠。切下左耳和右耳。使用直徑為8 mm的皮袋（Electron Microscopy Sciences，美國賓夕法尼亞州哈特菲爾德）從兩耳的相同部位取下耳碎片。記錄重量並且如下計算腫脹率：

腫脹率 =(右耳重量 - 左耳重量) / 左耳重量 × 100%

並且結果在下表2中示出。

表2

	模型	媒劑	DEX	HA凝膠
平均值	97.4	97%	45%	50%
SD	0.03	0.35	0.19	0.25

以上結果顯示，HA凝膠可以降低二甲苯誘導的腫脹。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種共軛物，其是在一個或多個線性多醣鏈與肽之間形成的，所述肽組分選自如下所定義的肽組分 (a)、(b)、(c) 或 (d) 中的一種或多種：

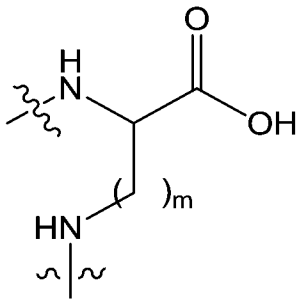
(a) 式I的肽組分，

A-Q-B I

其中：

A和B獨立地代表Z或A^1-Q^1-B^1；

Q代表式II的結構片段，



II

其中：

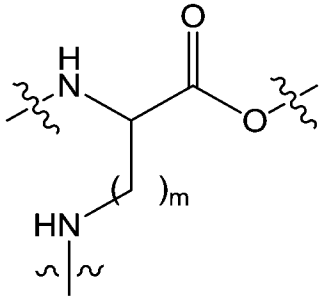
波浪線代表Q與A和/或B的附接點；並且

m代表1至4的整數；

A^1和B^1獨立地代表Z或A^2-Q^2-B^2；

A^2和B^2獨立地代表Z或Z-Q^3-Z；

Q^1、Q^2和Q^3獨立地代表式III的結構片段，



III

其中：

與NH基團相鄰的波浪線分別代表Q^1、Q^2和Q^3與A^1和/或B^1、A^2和/或B^2和Z的

附接點；並且與O原子相鄰的波浪線分別代表Q^1、Q^2和Q^3與Q、Q^1和Q^2的附接點；並且m是如上所定義的；

在採用它的每種情況下，Z代表具有以下胺基酸序列的肽組分：

$[W\text{-}Lys\text{-}X^1\text{-}Ser\text{-}U\text{-}X^2\text{-}Y]_n\text{-}W\text{-}Lys\text{-}X^1\text{-}Ser\text{-}U\text{-}X^2\text{-}Y$---（SEQ ID No: 3）

其中：

虛線代表Z與所述分子的其餘部分的附接點；

n代表0或1至4的整數；並且

在採用它們的每種情況下：

W不存在或代表1或2胺基酸序列，其中所述胺基酸選自以下的組的一種或多種：Lys、Ala、DOPA和3,4-二氫肉桂酸（HCA）殘基，條件是當存在時，所述HCA殘基位於肽序列Z的N末端；

X^1代表Pro、Hyp或diHyp；

U代表Tyr、DOPA或單鍵；

X^2代表Ser、Pro、Hyp或diHyp；

Y代表單鍵或代表1至5胺基酸序列，其中所述胺基酸選自以下的組的一種或多種：Lys、Ala、Pro、Hyp、diHyp、Thr、DOPA和Tyr；或

(b) 具有以下胺基酸序列的肽組分：

$[Ala\text{-}Lys\text{-}X^1\text{-}Ser\text{-}U\text{-}X^2\text{-}Y]_p\text{-}Ala\text{-}Lys\text{-}X^1\text{-}Ser\text{-}U\text{-}X^2\text{-}Y\text{-}G$（SEQ ID No: 4）

其中：

p代表1至4的整數；

G不存在或代表DOPA或多巴胺；並且

X^1、U、X^2和Y是如上文所定義的；或

(c) 具有以下胺基酸序列的肽組分：

$W\text{-}Lys\text{-}X^1\text{-}Ser\text{-}U\text{-}X^2\text{-}Y\text{-}G$（SEQ ID No: 5）

其中W、X^1、U、X^2、Y和G是如上文所定義的；或

(d) 具有以下胺基酸序列的肽組分：

K-W^1-Lys-X^1-Ser-U^1-X^2-Y^1-I-J（SEQ ID No: 6）

其中K代表視需要的N末端HCA基團：

W^1可以不存在或代表1或2胺基酸序列，其中所述胺基酸選自以下的組的一種或多種：Ser、Lys、Ala和DOPA；

U^1代表Tyr、DOPA或單鍵；

Y^1代表單鍵或代表Y；

I代表Pro、Hyp、diHyp、Thr、DOPA或Tyr；並且

J代表Lys或不存在；並且

X^1、X^2和Y是如上文所定義的，

以及所述共軛物的位置異構物、立體異構物、以及藥學上或化妝品可接受的鹽。

【請求項2】根據請求項1所述的共軛物，其中所述多醣鏈是透明質酸。

【請求項3】根據請求項1或2所述的共軛物，其中X^1代表Pro。

【請求項4】根據前述請求項中任一項所述的共軛物，X^2代表Pro或Hyp。

【請求項5】根據前述請求項中任一項所述的共軛物，其中W代表HCA、HCA-Ala-、Ala、DOPA、Lys-Ala或DOPA-Ala-。

【請求項6】根據請求項5所述的共軛物，其中W代表HCA、HCA-Ala-、DOPA、或DOPA-Ala-。

【請求項7】根據前述請求項中任一項所述的共軛物，其中Y代表4胺基酸序列，其中所述胺基酸選自以下的組的一種或多種：Lys、Ala、Hyp、Thr、DOPA和Tyr。

【請求項8】根據請求項7所述的共軛物，其中Y代表選自以下的組的胺基酸

序列：-Hyp-Y^1-Y^2-Lys-和-Thr-Y^1-Y^2-Lys-，其中Y^1和Y^2各自獨立地選自以下的組：Ala、Hyp、Thr、DOPA和Tyr。

【請求項9】根據請求項7所述的共軛物，其中由Y定義的胺基酸序列選自以下的組：-Pro-Thr-DOPA-Lys-、-Pro-Thr-Tyr-Lys-、-Thr-Tyr-Pro-Lys-、-Thr-DOPA-Pro-Lys-、-Hyp-Thr-Tyr-Lys-、-Hyp-Thr-Tyr-Lys-、-Hyp-Thr-DOPA-Lys-、-Hyp-Thr-Ala-Lys-、-Thr-Tyr-Hyp-Lys-、-Thr-DOPA-Hyp-Lys-、-Thr-Ala-Hyp-Lys-、-Hyp-Thr-、-Thr-Tyr-、-Pro-Thr-、-Thr-DOPA-、-Thr-Tyr-Lys-、-Tyr-Pro-Lys-、-DOPA-Pro-Lys、-Hyp-Thr-Tyr- 、 -Thr-Tyr-Hyp-Lys-DOPA- 、 -Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys 和 -Hyp-Thr-DOPA。

【請求項10】根據前述請求項中任一項所述的共軛物，其中m代表4。

【請求項11】根據前述請求項中任一項所述的共軛物，其中A和B均代表Z或均代表A^1-Q^1-B^1。

【請求項12】根據前述請求項中任一項所述的共軛物，其中A^1和B^1均代表Z或均代表A^2-Q^2-B^2。

【請求項13】根據前述請求項中任一項所述的共軛物，其中A^2和B^2均代表Z或均代表Z-Q^3-Z。

【請求項14】根據前述請求項中任一項所述的共軛物，其中n是0。

【請求項15】根據前述請求項中任一項所述的共軛物，其中G不存在。

【請求項16】根據請求項15所述的共軛物，其中根據 (b) 中所定義的肽組分包含以下胺基酸序列：

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Ser-Hyp-Thr-Tyr-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Ser-Hyp-Thr-Tyr-Lys（SEQ ID No: 7）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-

Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys（SEQ ID No: 8）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys（SEQ ID No: 9）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys（SEQ ID No: 10）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys（SEQ ID No: 11）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys（SEQ ID No: 12）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys（SEQ ID No: 13）；或

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys（SEQ ID No: 14）。

【請求項17】根據請求項1至15中任一項所述的共軛物，其中U代表Tyr和/或W代表Ala-。

【請求項18】根據請求項17所述的共軛物，其中在 (a) 中所定義的肽組分中的Z選自以下的組：

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys---（SEQ ID No: 2）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys---（SEQ ID No: 1）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 15）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 16）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys-DOPA---（SEQ ID No: 17）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Ser-Hyp-Thr-Tyr-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Ser-Hyp-Thr-Tyr-Lys--（SEQ ID No: 18）；和

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys---（SEQ ID No: 19）。

【請求項19】根據請求項1至15中任一項所述的共軛物，其中U代表Tyr和/或W代表Lys-Ala-。

【請求項20】根據請求項19所述的共軛物，其中在 (a) 中所定義的肽組分中的Z選自以下的組：

Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr---（SEQ ID No: 37）；

Lys-Ala-Lys-Hyp-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA---（SEQ ID No: 38）；和

Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA---（SEQ ID No: 39）。

【請求項21】根據請求項1至15中任一項所述的共軛物，其中U代表Tyr和/或W代表HCA-、HCA-Ala-、DOPA-或DOPA-Ala-。

【請求項22】根據請求項21所述的共軛物，其中在 (a) 中所定義的肽組分中的Z選自以下的組：

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 45）；

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys---（SEQ ID No: 46）；

HCA-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Ala-Lys---（SEQ ID No: 47）；

HCA-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Ala-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 48）；

DOPA-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Ala-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 49）；

DOPA-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Ala-Lys---（SEQ ID No: 50）；

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 51）；和

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys---（SEQ ID No: 52）。

【請求項23】根據請求項1至15中任一項所述的共軛物，其中U代表DOPA和/或W代表Ala或Lys-Ala-。

【請求項24】根據請求項23所述的共軛物，其中在 (a) 中所定義的肽組分中的Z選自以下的組：

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 65）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys---（SEQ ID No: 66）；

Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA---（SEQ ID No: 67）；

Lys-Ala-Lys-Hyp-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA---（SEQ ID No: 68）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-Ala-lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys---（SEQ ID No: 69）；和

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys---（SEQ ID No: 70）。

【請求項25】根據請求項1至15中任一項所述的共軛物，其中U代表DOPA和/或W代表HCA-、HCA-Ala-、DOPA-或DOPA-Ala-。

【請求項26】根據請求項25所述的共軛物，其中Z選自以下的組：

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 94）；

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys---（SEQ ID No: 95）；

HCA-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-Ala-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 96）；

HCA-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Ala-Lys---（SEQ ID No: 96）；

DOPA-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-Ala-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 98）；

DOPA-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Ala-Lys---（SEQ ID No: 99）；

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 100）；

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys---（SEQ ID No: 101）；和

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys---（SEQ ID No: 102）。

【請求項27】根據前述請求項中任一項所述的共軛物，其中在 (a) 中所定義的肽組分中，A和B均代表Z，一個或兩個Z基團代表：

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys---（SEQ ID No: 1）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys---（SEQ ID No: 2）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 15）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 16）；

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 45）；

HCA-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Ala-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 48）；

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 51）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 65）；

Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA---（SEQ ID No: 67）；

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 94）；

DOPA-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Ala-Lys---（SEQ ID No: 99）；或

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 100），

並且

Q代表Lys片段。

【請求項28】根據請求項1至26中任一項所述的共軛物，其中在 (a) 中所定義的肽組分中，A和B均代表A^1-Q^1-B^1，A^1和B^1均代表Z，一個或兩個Z基團代表：

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys---（SEQ ID No: 1）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys---（SEQ ID No: 2）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 15）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 16）；

Lys-Ala-Lys-Hyp-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA---（SEQ ID No: 38）；

Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA---（SEQ ID No: 39）；

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 45）；

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys---（SEQ ID No: 46）；

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 51）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 65）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys---（SEQ ID No: 66）；

HCA-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-Ala-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 96）；

DOPA-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-Ala-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 98）；或

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 100，

並且

Q^1代表Lys片段。

【請求項29】根據請求項1至26中任一項所述的共軛物，其中在 (a) 中所定義的肽組分中，A和B均代表A^1-Q^1-B^1，A^1和B^1均代表A^2-Q^2-B^2，A^2和B^2均代表Z，一個或兩個Z基團代表：

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys---（SEQ ID No: 1）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys---（SEQ ID No: 2）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 15）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 16）；

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 45）；

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 51）；

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys---（SEQ ID No: 52）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys---（SEQ ID No: 66）；或

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys---（SEQ ID No: 100），

並且

Q^1和Q^2均代表Lys片段。

【請求項30】根據請求項1至26中任一項所述的共軛物，其中在 (a) 中所定義的肽組分中，A和B均代表A^1-Q^1-B^1，A^1和B^1均代表A^2-Q^2-B^2，A^2和B^2均代表Z-Q^3-Z，一個或兩個Z基團代表：

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys---（SEQ ID No: 1）；或

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys---（SEQ ID No: 2），並且

Q^1、Q^2和Q^3均代表Lys片段。

【請求項31】根據請求項17所述的共軛物，其中在 (c) 中所定義的肽組分包含以下胺基酸序列：

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys-DOPA（SEQ ID No: 20）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys-多巴胺（SEQ ID No: 21）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys-多巴胺（SEQ ID No: 22）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Pro-Pro-Thr-DOPA-Lys（SEQ ID No: 23）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Pro-Thr-Tyr-Pro-Lys（SEQ ID No: 24）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Pro-Thr-DOPA-Pro-Lys（SEQ ID No: 25）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Pro-Hyp-Thr-Tyr-Lys（SEQ ID No: 26）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Pro-Hyp-Thr-DOPA-Lys（SEQ ID No: 27）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Pro-Thr-Tyr-Lys（SEQ ID No: 28）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Pro-Thr-DOPA-Lys（SEQ ID No: 29）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys（SEQ ID No: 30）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys（SEQ ID No: 31）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys-DOPA（SEQ ID No: 32）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-DOPA（SEQ ID No: 33）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-多巴胺（SEQ ID No: 34）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys-DOPA（SEQ ID No: 35）；或

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys-多巴胺（SEQ ID No: 36）。

【請求項32】根據請求項19所述的共軛物，其中在 (c) 中所定義的肽組分包含以下胺基酸序列：

Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA（SEQ ID No: 40）；

Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-多巴胺（SEQ ID No: 41）；和

Lys-Ala-Lys-Hyp-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA（SEQ ID No: 42）；

Lys-Ala-Lys-Hyp-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr（SEQ ID No: 43）；或

Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr（SEQ ID No: 44）。

【請求項33】根據請求項21所述的共軛物，其中在 (c) 中所定義的肽組分包含以下胺基酸序列：

DOPA-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Ala-Hyp-Lys（SEQ ID No: 53）；

DOPA-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Ala-Lys（SEQ ID No: 54）；

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys（SEQ ID No: 55）；

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys（SEQ ID No: 56）；

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys（SEQ ID No: 57）；

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys（SEQ ID No: 58）；

HCA-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Ala-Lys（SEQ ID No: 59）；

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys（SEQ ID No: 60）；

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys（SEQ ID No: 61）；

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys（SEQ ID No: 62）；

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys（SEQ ID No: 63）；或

HCA-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Ala-Hyp-Lys（SEQ ID No: 64）。

【請求項34】根據請求項23所述的共軛物，其中在 (c) 中所定義的肽組分包含以下胺基酸序列：

Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-多巴胺（SEQ ID No: 71）；

Lys-Ala-Lys-Hyp-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA（SEQ ID No: 72）；

Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA（SEQ ID No: 73）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Pro-Pro-Thr-Tyr-Lys（SEQ ID No: 74）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Pro-Pro-Thr-DOPA-Lys（SEQ ID No: 75）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Pro-Thr-Tyr-Pro-Lys（SEQ ID No: 76）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Pro-Thr-DOPA-Pro-Lys（SEQ ID No: 77）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Pro-Hyp-Thr-Tyr-Lys（SEQ ID No: 78）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Pro-Hyp-Thr-DOPA-Lys（SEQ ID No: 79）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Pro-Thr-Tyr-Lys（SEQ ID No: 80）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Pro-Thr-DOPA-Lys（SEQ ID No: 81）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys（SEQ ID No: 82）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys（SEQ ID No: 83）；

Lys-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Tyr（SEQ ID No: 84）；

Lys-Ala-Lys-Hyp-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Tyr（SEQ ID No: 85）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys-DOPA（SEQ ID No: 86）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-DOPA（SEQ ID No: 87）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys-多巴胺（SEQ ID No: 88）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys-多巴胺（SEQ ID No: 89）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys-DOPA（SEQ ID No: 90）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys-DOPA（SEQ ID No: 91）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys-多巴胺（SEQ ID No: 92）；或

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys-多巴胺（SEQ ID No: 93）。

【請求項35】根據請求項25所述的共軛物，其中在 (c) 中所定義的肽組分包含以下胺基酸序列：

DOPA-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-Ala-Hyp-Lys（SEQ ID No: 103）；

DOPA-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Ala-Lys（SEQ ID No: 104）；

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys（SEQ ID No: 105）；

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys（SEQ ID No: 106）；

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys（SEQ ID No: 107）；

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys（SEQ ID No: 108）；

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys（SEQ ID No: 109）；

HCA-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-Ala-Hyp-Lys（SEQ ID No: 110）；

HCA-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Ala-Lys（SEQ ID No: 111）；

DOPA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys（SEQ ID No: 112）；

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys（SEQ ID No: 113）；或

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys（SEQ ID No: 114）。

【請求項36】根據請求項1至4或7至9中任一項所述的共軛物，其中在 (d) 中所定義的肽組分中，W^1代表Ala或Ser或不存在。

【請求項37】根據請求項1至4或7至9或36中任一項所述的共軛物，其中在

(d) 中所定義的肽組分中，X^2代表Pro、Hyp或diHyp。

【請求項38】根據請求項1至4或7至9、36或37中任一項所述的共軛物，其中在 (d) 中所定義的肽組分中，當K不存在，W^1代表Ala或不存在，並且J代表Lys時，則I代表Pro、Hyp、diHyp或Thr。

【請求項39】根據請求項1至4或7至9、36至38中任一項所述的共軛物，其中在 (d) 中所定義的肽組分中，在由Y^1所定義的序列中：

所述胺基酸DOPA、Thr或Tyr與I連接；和/或

所述胺基酸Pro、Hyp或Thr與X^2連接。

【請求項40】根據請求項1至4、7至9或36至39中任一項所述的共軛物，其中在 (d) 中所定義的肽組分中，K不存在。

【請求項41】根據請求項40所述的共軛物，其中在 (d) 中所定義的肽組分包含以下胺基酸序列：

Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys（SEQ ID No: 115）；

Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys（SEQ ID No: 116）；

Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys（SEQ ID No: 117）；

Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys（SEQ ID No: 118）；

Ser-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Lys（SEQ ID No: 119）；

Ser-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys（SEQ ID No: 120）；

Ser-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys（SEQ ID No: 121）；

Ser-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys（SEQ ID No: 122）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys（SEQ ID No: 123）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys（SEQ ID No: 124）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys（SEQ ID No: 125）；或

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys（SEQ ID No: 126）。

【請求項42】根據請求項1至4、7至9、36、37、39或40中任一項所述的共軛物，其中在 (d) 中所定義的肽組分中，J不存在。

【請求項43】根據請求項42所述的共軛物，其中在 (d) 中所定義的肽組分包含以下胺基酸序列：

Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Hyp（SEQ ID No: 127）；

Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Hyp（SEQ ID No: 128）；

Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp（SEQ ID No: 129）；

Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp（SEQ ID No: 130）；

Ser-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr（SEQ ID No: 131）；

Ser-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp（SEQ ID No: 132）；

Ser-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp（SEQ ID No: 133）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA-Hyp（SEQ ID No: 134）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Hyp（SEQ ID No: 135）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp（SEQ ID No: 136）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp（SEQ ID No: 137）；

Ser-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-DOPA（SEQ ID No: 138）；

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr（SEQ ID No: 146）；

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp（SEQ ID No: 147）；

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp（SEQ ID No: 148）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Pro-Thr-Tyr-Pro（SEQ ID No: 149）；

Ala-Lys-Hyp-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp（SEQ ID No: 150）；

Ala-Lys-Hyp-Ser-DOPA-Hyp -Thr-DOPA-Hyp（SEQ ID No: 151）；或

Ala-Lys-Hyp-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp（SEQ ID No: 152）。

【請求項44】根據請求項1至4、7至9、36至39或42中任一項所述的共軛物，

其中在 (d) 中所定義的肽組分中，K是N末端HCA基團。

【請求項45】根據請求項44中任一項所述的共軛物，其中在 (d) 中所定義的肽組分包含以下胺基酸序列：

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Hyp-Thr-Tyr-Lys（SEQ ID No: 139）；或

HCA-Ala-Lys-Pro-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys（SEQ ID No: 140）。

【請求項46】根據請求項1至4、7至9、36至40或44中任一項所述的共軛物，其中在 (d) 中所定義的肽組分中，W^1是Ala並且J是Lys。

【請求項47】根據請求項46所述的共軛物，其中在 (d) 中所定義的肽組分包含以下胺基酸序列：

Ala-Lys-Pro-Ser-DOPA-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys（SEQ ID No: 141）；

Ala-Lys-Pro-Ser-Pro-Thr-Tyr-Pro-Lys（SEQ ID No: 142）；

Ala-Lys-Hyp-Ser-Tyr-Hyp-Thr-Tyr-Hyp-Lys（SEQ ID No: 143）；

Ala-Lys-Hyp-Ser-DOPA-Hyp -Thr-DOPA-Hyp-Lys（SEQ ID No: 144）；或

Ala-Lys-Hyp-Ser-Tyr-Hyp-Thr-DOPA-Hyp-Lys（SEQ ID No: 145）。

【請求項48】根據前述請求項中任一項所述的共軛物，其用於人類或動物醫藥。

【請求項49】根據請求項1至47中任一項所述的共軛物，其用作藥物。

【請求項50】一種藥物調配物，其包含根據請求項1至47中任一項所述的共軛物和藥學上或化妝品可接受的佐劑、稀釋劑或載劑。

【請求項51】根據請求項50所述的藥物調配物，其適用於、經調適於和/或包裝並且呈現用於外用投予，其中所述藥學上或化妝品可接受的佐劑、稀釋劑或載劑是外用佐劑、稀釋劑或載劑。

【請求項52】根據請求項50或請求項51所述的藥物調配物，其呈凝膠、噴霧劑、乳膏、軟膏或乾粉的形式。

【請求項53】根據請求項50所述的藥物調配物，其適用於、經調適於和/或包裝並且呈現用於通過注射投予。

【請求項54】根據請求項51或請求項53所述的藥物調配物，其用在治療黑色素沉著、皺紋和/或關節炎中的用途中。

【請求項55】根據請求項50至54中任一項所述的藥物調配物，其進一步包含一種或再一種藥物活性成分。

【請求項56】一種套組，其包含以下組分：

(A)根據請求項1至47中任一項所述的共軛物或根據請求項50至54中任一項所述的藥物調配物；和

(B)包含與藥學上可接受的佐劑、稀釋劑或載劑混合的一種或再一種藥物活性成分的藥物調配物，

所述組分 (A) 和 (B) 各自以適合於與彼此聯合投予的形式提供。

【請求項57】根據請求項55所述的藥物調配物或根據請求項56所述的套組，其中所述藥物活性成分是抗炎劑、促炎劑、抗生素、抗細菌劑和/或抗原生動物劑、抗病毒劑、麻醉劑和/或傷口恢復藥物。

【請求項58】根據請求項57所述的藥物調配物或套組，其中所述藥物活性成分是抗炎劑。

【請求項59】一種根據請求項1至47中任一項所述的共軛物、根據請求項50至55、57或58中任一項所述的調配物、或根據請求項56所述的套組，其用於治療炎症、炎性病狀、和/或以炎症為特徵的病狀。

【請求項60】一種根據請求項1至47中任一項所述的共軛物、根據請求項50至55、57或58中任一項所述的調配物、或根據請求項56所述的套組的用途，其係用於製造治療炎症、炎性病狀、和/或以炎症為特徵的病狀的醫藥品。

【請求項61】一種治療炎症、炎性病狀、和/或以炎症為特徵的病狀的方法，

所述方法包括向需要這種治療的患者投予根據請求項1至47中任一項所述的共軛物、根據請求項50至55、57或58中任一項所述的調配物、或根據請求項56所述的套組。

【請求項62】根據請求項59所述的用於所述用途的共軛物、調配物或套組、根據請求項60所述的用途、或根據請求項61所述的方法，其中所述炎症、炎性病狀、和/或以炎症為特徵的病狀選自以下的組：放射性陰道炎、陰道纖維化、和/或鼻竇炎。

【請求項63】根據請求項59所述的用於所述用途的共軛物、調配物或套組、根據請求項60所述的用途、或根據請求項61所述的方法，其中所述以炎症為特徵的病狀是傷口或燒傷或導致傷口或燒傷。

【請求項64】根據請求項63所述的用於所述用途的共軛物、調配物或套組、用途或方法，其中所述導致傷口的病狀是痔瘡或潰瘍性結腸炎。

【請求項65】根據請求項48至64中任一項（適合的情況下）所述的用於所述用途的共軛物、調配物或套組、用途或方法，其中將所述一種或多種共軛物或其鹽以外用調配物的形式外用投予。

【請求項66】根據請求項65所述的用於所述用途的共軛物、調配物或套組、用途或方法，其中通過向皮膚直接外用投予的方式來治療相關病症。

【請求項67】根據請求項65所述的用於所述用途的共軛物、調配物或套組、用途或方法，其中通過向黏膜表面直接外用投予的方式來治療相關病症。

【請求項68】根據請求項48至68中任一項（適合的情況下）所述的用於所述用途的共軛物、調配物或套組、用途或方法，其中將所述一種或多種共軛物通過口服、靜脈內、皮膚或皮下、經鼻、肌內、腹膜內、經肺或經肛門直腸遞送來投予。

【請求項69】根據請求項48至69中任一項（適合的情況下）所述的用於所述

用途的共軛物、調配物或套組、用途或方法，其中根據請求項1至47中任一項所述的共軛物用作賦形劑、醫療裝置、或藥物-醫療裝置組合的醫療裝置組分。

【請求項70】根據請求項48至67中任一項（適合的情況下）所述的用於所述用途的共軛物、調配物或套組、用途或方法，其中在投予個體之前或之後交聯根據請求項1至47中任一項所述的共軛物。

【請求項71】一種根據請求項70所述的共軛物，其用作黏附劑或成膜材料。

【請求項72】根據請求項71所述的用於所述用途的共軛物，其中所述用途是用作傷口表面修復產品、傷口表面保護產品、醫用生物黏附劑產品、醫用塗料產品、工業塗料產品、生化試劑、醫療產品、滅菌產品或用於細胞培養的培養容器。

【請求項73】根據請求項71或請求項72所述的用於所述用途的共軛物，其中在皮膚或黏膜傷口表面上形成膜以幫助恢復。

【請求項74】根據請求項71至73中任一項所述的用於所述用途的共軛物，其中所述用途是用於外科手術切口的閉合、骨折骨的黏附、黏膜的黏附或人體植入物的塗覆。

【請求項75】一種藥物調配物，其包含根據請求項71所述的共軛物和藥學上或化妝品可接受的佐劑、稀釋劑或載劑。

【請求項76】根據請求項75所述的藥物調配物，其適用於、經調適於和/或包裝並且呈現用於外用投予，其中所述藥學上或化妝品可接受的佐劑、稀釋劑或載劑是外用佐劑、稀釋劑或載劑。

【請求項77】根據請求項75或請求項76所述的藥物調配物，其呈凝膠、噴霧劑、乳膏、軟膏或乾粉的形式。

【序列表】

<110> 大陸商江陰貝瑞森生化技術有限公司
(Jiangyin USUN Biochemical Technology Co., Ltd.)

<120> 肽與多醣的新共軛物

<140> TW109142487
<141> 2020-12-02

<150> PCT/CN2019/122391
<151> 2019-12-02

<160> 169

<170> BiSSAP 1.3.6

<210> 1
<211> 10
<212> PRT
<213> 貽貝屬物種(Mytilus sp.)

<220>
<223> mefp-1縱排重複序列十肽

<220>
<221> SITE
<222> 6,7
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 9
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 1
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Xaa Lys
1 5 10

<210> 2
<211> 10
<212> PRT
<213> 貽貝屬物種

<220>
<223> mefp-1十肽類似物

<220>
<221> SITE
<222> 6,7
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 2
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Tyr Lys
1 5 10

<210> 3
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> REPEAT
<222> 1..12
<223> 其中所述序列可作爲特徵0至4次

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> VARIANT
<222> 1,13
<223> 其中Xaa係選自以下者之群組：離胺酸、丙胺酸、3,4-二羥基苯丙胺酸及3,4-二氫肉桂酸殘基，條件是當存在時，所述3,4-二氫肉桂酸殘基位於所述肽序列的N端

<220>
<221> VARIANT
<222> 2,14
<223> 其中Xaa不存在或係選自以下者之群組：離胺酸、丙胺酸、及3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> VARIANT
<222> 4,16
<223> 其中Xaa代表脯胺酸、羥基脯胺酸、或二羥基脯胺酸

<220>
<221> VARIANT
<222> 6,18
<223> 其中Xaa代表酪胺酸或3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> VARIANT
<222> 7,19

<223> 其中Xaa代表絲胺酸、脯胺酸、羥基脯胺酸、或
二羥基脯胺酸

<220>
<221> VARIANT
<222> 8,20
<223> 其中Xaa係選自以下群組之一或多者：離胺酸、
丙胺酸、脯胺酸、羥基脯胺酸、二羥基脯胺酸、蘇胺酸、
3,4-二羥基苯丙胺酸及酪胺酸

<220>
<221> VARIANT
<222> 9,10,11,12,21,22,23,24
<223> 其中Xaa係選自以下群組之一或多者：離胺酸、
丙胺酸、脯胺酸、羥基脯胺酸、二羥基脯胺酸、蘇胺酸、
3,4-二羥基苯丙胺酸及酪胺酸，或不存在

<400> 3
Xaa Xaa Lys Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Lys Xaa
1 5 10 15
Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20

<210> 4
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> REPEAT
<222> 1..11
<223> 其中所述序列可作爲特徵1至4次

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> VARIANT
<222> 3,14
<223> 其中Xaa代表脯胺酸、羥基脯胺酸、或
二羥基脯胺酸

<220>
<221> VARIANT
<222> 5,16
<223> 其中Xaa代表酪胺酸或3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> VARIANT

<222> 6,17
<223> 其中Xaa代表絲胺酸、脯胺酸、羥基脯胺酸、或
二羥基脯胺酸

<220>
<221> VARIANT
<222> 7,18
<223> 其中Xaa係選自以下群組之一或多者：離胺酸、
丙胺酸、脯胺酸、羥基脯胺酸、二羥基脯胺酸、蘇胺酸、
3,4-二羥基苯丙胺酸及酪胺酸

<220>
<221> VARIANT
<222> 8,9,10,11,19,20,21,22
<223> 其中Xaa係選自以下者之群組：離胺酸、丙胺酸、脯胺酸、
羥基脯胺酸、二羥基脯胺酸、蘇胺酸、
3,4-二羥基苯丙胺酸及酪胺酸，或不存在

<220>
<221> VARIANT
<222> 23
<223> 其中Xaa代表3,4-二羥基苯丙胺酸或多巴胺或
多巴胺片段，或不存在

<400> 4
Ala Lys Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Lys Xaa Ser Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20

<210> 5
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> VARIANT
<222> 1
<223> 其中Xaa係選自以下者之群組：離胺酸、丙胺酸、
3,4-二羥基苯丙胺酸及3,4-二氫肉桂酸
殘基，條件是當存在時，所述3,4-二氫肉桂
酸殘基位於所述肽序列的N端

<220>
<221> VARIANT
<222> 2

<223> 其中Xaa不存在或係選自以下者之群組：離胺酸、
丙胺酸、及3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> VARIANT
<222> 4
<223> 其中Xaa代表脯胺酸、羥基脯胺酸或
二羥基脯胺酸

<220>
<221> VARIANT
<222> 6
<223> 其中Xaa代表酪胺酸或3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> VARIANT
<222> 7
<223> 其中Xaa代表絲胺酸、脯胺酸、羥基脯胺酸、或
二羥基脯胺酸

<220>
<221> VARIANT
<222> 8
<223> 其中Xaa係選自以下者之群組：離胺酸、丙胺酸、脯胺酸、
羥基脯胺酸、二羥基脯胺酸、蘇胺酸、
3,4-二羥基苯丙胺酸及酪胺酸

<220>
<221> VARIANT
<222> 9..12
<223> 其中Xaa係選自以下者之群組：離胺酸、丙胺酸、脯胺酸、
羥基脯胺酸、二羥基脯胺酸、蘇胺酸、
3,4-二羥基苯丙胺酸及酪胺酸，或不存在

<220>
<221> VARIANT
<222> 13
<223> 其中Xaa代表3,4-二羥基苯丙胺酸或多巴胺或
多巴胺片段，或不存在

<400> 5
Xaa Xaa Lys Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 6
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1
<223> 其中Xaa視需要N端經3,4-二氫肉桂酸殘基修飾，或未經如此修飾

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> VARIANT
<222> 1,2
<223> 其中Xaa係選自以下者之群組：絲胺酸、離胺酸、丙胺酸
及3,4-二羥基苯丙胺酸，或不存在

<220>
<221> VARIANT
<222> 4
<223> 其中Xaa代表脯胺酸、羥基脯胺酸、或
二羥基脯胺酸

<220>
<221> VARIANT
<222> 6
<223> 其中Xaa代表酪胺酸、3,4-二羥基苯丙胺酸、或
不存在

<220>
<221> VARIANT
<222> 7
<223> 其中Xaa代表絲胺酸、脯胺酸、羥基脯胺酸、或
二羥基脯胺酸

<220>
<221> VARIANT
<222> 8..12
<223> 其中Xaa係選自以下者之群組：離胺酸、丙胺酸、脯胺酸、
羥基脯胺酸、二羥基脯胺酸、蘇胺酸、
3,4-二羥基苯丙胺酸、及酪胺酸，或不存在

<220>
<221> VARIANT
<222> 13
<223> 其中Xaa代表脯胺酸、羥基脯胺酸、二羥基脯胺酸、
蘇胺酸、3,4-二羥基苯丙胺酸、或酪胺酸

<220>
<221> VARIANT
<222> 14
<223> 其中Xaa代表離胺酸或不存在

<400> 6
Xaa Xaa Lys Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 7
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 7,17
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 7
Ala Lys Pro Ser Tyr Ser Xaa Thr Tyr Lys Ala Lys Pro Ser Tyr Ser
1 5 10 15
Xaa Thr Tyr Lys
20

<210> 8
<211> 50
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,7,16,17,26,27,36,37,46,47
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 8
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Tyr Lys Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa
1 5 10 15
Xaa Thr Tyr Lys Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Tyr Lys Ala Lys
20 25 30
Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Tyr Lys Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr
35 40 45
Tyr Lys
50

<210> 9
<211> 20

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5,9,15,19
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 6,7,16,17
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 9
Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Lys Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Thr Xaa Lys
20

<210> 10
<211> 50
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5,9,15,19,25,29,35,39,45,49
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 6,7,16,17,26,27,36,37,46,47
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 10
Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Lys Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Thr Xaa Lys Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Lys Ala Lys
20 25 30
Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Lys Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr
35 40 45
Xaa Lys

50

<210> 11
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,7,16,17
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 9,19
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 11
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Xaa Lys Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa
1 5 10 15
Xaa Thr Xaa Lys
20

<210> 12
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,7,16,17,26,27
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 9,19,29
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 12
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Xaa Lys Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa
1 5 10 15
Xaa Thr Xaa Lys Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Xaa Lys

20 25 30

<210> 13
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,7,16,17,26,27,36,37
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 9,19,29,39
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 13
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Xaa Lys Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa
1 5 10 15
Xaa Thr Xaa Lys Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Xaa Lys Ala Lys
20 25 30
Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Xaa Lys
35 40

<210> 14
<211> 50
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,7,16,17,26,27,36,37,46,47
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 9,19,29,39,49
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 14
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Xaa Lys Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa

1 5 10 15
Xaa Thr Xaa Lys Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Xaa Lys Ala Lys
20 25 30
Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Xaa Lys Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr
35 40 45
Xaa Lys
50

<210> 15
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 15
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Tyr Xaa Lys
1 5 10

<210> 16
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 8
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 16
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Xaa Xaa Lys
1 5 10

<210> 17

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 11
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 17
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Tyr Xaa Lys Xaa
1 5 10

<210> 18
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 7,17
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 18
Ala Lys Pro Ser Tyr Ser Xaa Thr Tyr Lys Ala Lys Pro Ser Tyr Ser
1 5 10 15
Xaa Thr Tyr Lys
20

<210> 19
<211> 50
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,7,16,17,26,27,36,37,46,47
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 19
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Tyr Lys Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa
1 5 10 15
Xaa Thr Tyr Lys Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Tyr Lys Ala Lys
20 25 30
Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Tyr Lys Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr
35 40 45
Tyr Lys
50

<210> 20
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 11
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 20
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Tyr Xaa Lys Xaa
1 5 10

<210> 21
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE

<222> 6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 11
<223> 其中Xaa是多巴胺

<400> 21
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Tyr Xaa Lys Xaa
1 5 10

<210> 22
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,7
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 11
<223> 其中Xaa是多巴胺

<400> 22
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Tyr Lys Xaa
1 5 10

<210> 23
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 9
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 23

Ala Lys Pro Ser Tyr Pro Pro Thr Xaa Lys
1 5 10

<210> 24
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<400> 24
Ala Lys Pro Ser Tyr Pro Thr Tyr Pro Lys
1 5 10

<210> 25
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 8
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 25
Ala Lys Pro Ser Tyr Pro Thr Xaa Pro Lys
1 5 10

<210> 26
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 7
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 26
Ala Lys Pro Ser Tyr Pro Xaa Thr Tyr Lys

1 5 10

<210> 27
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 7
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 9
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 27
Ala Lys Pro Ser Tyr Pro Xaa Thr Xaa Lys
1 5 10

<210> 28
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 28
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Pro Thr Tyr Lys
1 5 10

<210> 29
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 9
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 29
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Pro Thr Xaa Lys
1 5 10

<210> 30
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 30
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Tyr Xaa Lys
1 5 10

<210> 31
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE

<222> 8
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 31
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Xaa Xaa Lys
1 5 10

<210> 32
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,7
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 11
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 32
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Tyr Lys Xaa
1 5 10

<210> 33
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,7
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 9,11
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 33

Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Xaa Lys Xaa
1 5 10

<210> 34
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,7
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 9
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 11
<223> 其中Xaa是多巴胺

<400> 34
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Xaa Lys Xaa
1 5 10

<210> 35
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 8,11
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 35
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Xaa Xaa Lys Xaa
1 5 10

<210> 36
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 8
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 11
<223> 其中Xaa是多巴胺

<400> 36
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Xaa Xaa Lys Xaa
1 5 10

<210> 37
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 7,8
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 37
Lys Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Tyr
1 5 10

<210> 38
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 4,7,8
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 10
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 38
Lys Ala Lys Xaa Ser Tyr Xaa Xaa Thr Xaa
1 5 10

<210> 39
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 7,8
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 10
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 39
Lys Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Xaa
1 5 10

<210> 40
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 7,8
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 10
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 40
Lys Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Xaa
1 5 10

<210> 41
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 7,8
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 10
<223> 其中Xaa是多巴胺

<400> 41
Lys Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Xaa
1 5 10

<210> 42
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 4,7,8
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 10
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 42
Lys Ala Lys Xaa Ser Tyr Xaa Xaa Thr Xaa
1 5 10

<210> 43
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 4,7,8
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 43
Lys Ala Lys Xaa Ser Tyr Xaa Xaa Thr Tyr
1 5 10

<210> 44
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 7,8
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 44
Lys Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Tyr
1 5 10

<210> 45
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1
<223> 其中Ala爲N端經3,4-二氫肉桂酸殘基修飾

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 45
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Tyr Xaa Lys
1 5 10

<210> 46
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1
<223> 其中Ala爲N端經3,4-二氫肉桂酸殘基修飾

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,7
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 46
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Tyr Lys
1 5 10

<210> 47
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1
<223> 其中Lys爲N端經3,4-二氫肉桂酸殘基修飾

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5,6
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 47
Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Ala Lys
1 5

<210> 48
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1
<223> 其中Lys爲N端經3,4-二氫肉桂酸殘基修飾

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5,8
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 48
Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Ala Xaa Lys
1 5

<210> 49
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> SITE
<222> 1
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 49
Xaa Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Ala Xaa Lys
1 5 10

<210> 50
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,7
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 50
Xaa Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Ala Lys
1 5 10

<210> 51
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 7,10
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 51
Xaa Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Tyr Xaa Lys
1 5 10

<210> 52
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 7,8
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 52
Xaa Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Tyr Lys
1 5 10

<210> 53
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<223> 肽組分

<220>

<221> SITE
<222> 6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 53
Xaa Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Ala Xaa Lys
1 5 10

<210> 54
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,7
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 54
Xaa Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Ala Lys
1 5 10

<210> 55
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 7,10
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 55
Xaa Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Tyr Xaa Lys
1 5 10

<210> 56
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 7,8
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 56
Xaa Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Tyr Lys
1 5 10

<210> 57
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1,9
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 7,10
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 57
Xaa Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Xaa Xaa Lys
1 5 10

<210> 58
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1,10
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 7,8
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 58
Xaa Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Xaa Lys
1 5 10

<210> 59
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1
<223> 其中Lys爲N端經3,4-二氫肉桂酸殘基修飾

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5,6
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 59
Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Ala Lys
1 5

<210> 60
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1
<223> 其中Ala爲N端經3,4-二氫肉桂酸殘基修飾

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 60
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Tyr Xaa Lys
1 5 10

<210> 61
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1
<223> 其中Ala爲N端經3,4-二氫肉桂酸殘基修飾

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,8
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 9
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 61
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Xaa Xaa Lys
1 5 10

<210> 62
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1
<223> 其中Ala爲N端經3,4-二氫肉桂酸殘基修飾

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,7
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 62
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Tyr Lys
1 5 10

<210> 63
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1
<223> 其中Ala爲N端經3,4-二氫肉桂酸殘基修飾

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,7
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 9
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 63
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Xaa Lys
1 5 10

<210> 64
<211> 9

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1
<223> 其中Lys爲N端經3,4-二氫肉桂酸殘基修飾

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5,8
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 64
Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Ala Xaa Lys
1 5

<210> 65
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5,8
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 65
Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Lys
1 5 10

<210> 66
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5,9
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 6,7
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 66
Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Lys
1 5 10

<210> 67
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,10
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 7,8
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 67
Lys Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Xaa
1 5 10

<210> 68
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>

<221> SITE
<222> 4,7,8
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 6,10
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 68
Lys Ala Lys Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Thr Xaa
1 5 10

<210> 69
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5,9,15,19
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 6,7,16,17
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 69
Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Lys Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Thr Xaa Lys
20

<210> 70
<211> 50
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5,9,15,19,25,29,35,39,45,49

<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 6,7,16,17,26,27,36,37,46,47
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 70
Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Lys Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Thr Xaa Lys Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Lys Ala Lys
20 25 30
Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Lys Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr
35 40 45
Xaa Lys
50

<210> 71
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 7,8
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 10
<223> 其中Xaa是多巴胺

<400> 71
Lys Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Xaa
1 5 10

<210> 72
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 4,7,8
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 6,10
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 72
Lys Ala Lys Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Thr Xaa
1 5 10

<210> 73
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,10
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 7,8
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 73
Lys Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Xaa
1 5 10

<210> 74
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 74
Ala Lys Pro Ser Xaa Pro Pro Thr Tyr Lys
1 5 10

<210> 75
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5,9
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 75
Ala Lys Pro Ser Xaa Pro Pro Thr Xaa Lys
1 5 10

<210> 76
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 76
Ala Lys Pro Ser Xaa Pro Thr Tyr Pro Lys
1 5 10

<210> 77
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5,8
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 77
Ala Lys Pro Ser Xaa Pro Thr Xaa Pro Lys
1 5 10

<210> 78
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 7
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 78
Ala Lys Pro Ser Xaa Pro Xaa Thr Tyr Lys
1 5 10

<210> 79
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5,9
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 7
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 79
Ala Lys Pro Ser Xaa Pro Xaa Thr Xaa Lys
1 5 10

<210> 80
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 6
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 80
Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Pro Thr Tyr Lys
1 5 10

<210> 81
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5,9
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 6
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 81
Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Pro Thr Xaa Lys
1 5 10

<210> 82
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 82
Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Thr Tyr Xaa Lys
1 5 10

<210> 83
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5,8
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 83
Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Lys
1 5 10

<210> 84
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 7,8
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 84
Lys Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Tyr
1 5 10

<210> 85
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 4,7,8
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 6
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 85
Lys Ala Lys Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Thr Tyr
1 5 10

<210> 86
<211> 11
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5,11
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 6,7
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 86
Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Tyr Lys Xaa
1 5 10

<210> 87
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5,9,11
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 6,7
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 87
Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Lys Xaa
1 5 10

<210> 88
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 6,7
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 11
<223> 其中Xaa是多巴胺

<400> 88
Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Tyr Lys Xaa
1 5 10

<210> 89
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5,9
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 6,7
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 11
<223> 其中Xaa是多巴胺

<400> 89
Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Lys Xaa
1 5 10

<210> 90

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5,11
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 90
Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Thr Tyr Xaa Lys Xaa
1 5 10

<210> 91
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5,8,11
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 91
Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Lys Xaa
1 5 10

<210> 92
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 11
<223> 其中Xaa是多巴胺

<400> 92
Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Thr Tyr Xaa Lys Xaa
1 5 10

<210> 93
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5,8
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 11
<223> 其中Xaa是多巴胺

<400> 93
Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Lys Xaa
1 5 10

<210> 94
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1
<223> 其中Ala爲N端經3,4-二氫肉桂酸殘基修飾

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5,8
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 94
Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Lys
1 5 10

<210> 95
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1
<223> 其中Ala爲N端經3,4-二氫肉桂酸殘基修飾

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5,9
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> SITE

<222> 6,7
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 95
Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Lys
1 5 10

<210> 96
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1
<223> 其中Lys爲N端經3,4-二氫肉桂酸殘基修飾

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 4
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 5,8
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 96
Lys Pro Ser Xaa Xaa Thr Ala Xaa Lys
1 5

<210> 97
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1
<223> 其中Lys爲N端經3,4-二氫肉桂酸殘基修飾

<220>
<223> 肽組分

<220>

<221> SITE
<222> 4
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 5,6
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 97
Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Ala Lys
1 5

<210> 98
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1,5
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 98
Xaa Lys Pro Ser Xaa Xaa Thr Ala Xaa Lys
1 5 10

<210> 99
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1,5
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,7
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 99
Xaa Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Ala Lys
1 5 10

<210> 100
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1,6,9
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 7,10
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 100
Xaa Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Lys
1 5 10

<210> 101
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1,6
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 7,8
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 101
Xaa Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Tyr Lys
1 5 10

<210> 102
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1,6,10
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 7,8
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 102
Xaa Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Lys
1 5 10

<210> 103
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1,5
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 103
Xaa Lys Pro Ser Xaa Xaa Thr Ala Xaa Lys
1 5 10

<210> 104
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1,5
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,7
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 104
Xaa Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Ala Lys
1 5 10

<210> 105
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1,6,9
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 7,8
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 105
Xaa Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Lys
1 5 10

<210> 106
<211> 11
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1,6
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 7,8
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 106
Xaa Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Tyr Lys
1 5 10

<210> 107
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1,6,10
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 7,8
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 107
Xaa Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Lys
1 5 10

<210> 108
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> SITE
<222> 1
<223> 其中Ala爲N端經3,4-二氫肉桂酸殘基修飾

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5,8
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 108
Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Lys
1 5 10

<210> 109
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1
<223> 其中Ala爲N端經3,4-二氫肉桂酸殘基修飾

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5,9
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 6,7
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 109
Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Lys
1 5 10

<210> 110

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1
<223> 其中Lys爲N端經3,4-二氫肉桂酸殘基修飾

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 4
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 5,8
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 110
Lys Pro Ser Xaa Xaa Thr Ala Xaa Lys
1 5

<210> 111
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1
<223> 其中Lys爲N端經3,4-二氫肉桂酸殘基修飾

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 4
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 5,6
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 111
Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Ala Lys
1 5

<210> 112
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1,6
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 7,10
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 112
Xaa Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Thr Tyr Xaa Lys
1 5 10

<210> 113
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1
<223> 其中Ala爲N端經3,4-二氫肉桂酸殘基修飾

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 6,9

<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 113
Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Thr Tyr Xaa Lys
1 5 10

<210> 114
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1
<223> 其中Ala爲N端經3,4-二氫肉桂酸殘基修飾

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 6,7
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 114
Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Tyr Lys
1 5 10

<210> 115
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5,6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE

<222> 8
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 115
Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Lys
1 5 10

<210> 116
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5,6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 116
Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Tyr Xaa Lys
1 5 10

<210> 117
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5,8
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 7
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 117
Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Xaa Xaa Lys
1 5

<210> 118
<211> 9

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5,8
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 118
Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Tyr Xaa Lys
1 5

<210> 119
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,7
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 9
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 119
Ser Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Xaa Lys
1 5 10

<210> 120
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE

<222> 6,7
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 120
Ser Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Tyr Lys
1 5 10

<210> 121
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 8
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 121
Ser Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Xaa Xaa Lys
1 5 10

<210> 122
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 122
Ser Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Tyr Xaa Lys
1 5 10

<210> 123
<211> 11

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,7,10
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 9
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 123
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Lys
1 5 10

<210> 124
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,7,10
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 124
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Tyr Xaa Lys
1 5 10

<210> 125
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE

<222> 6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 8
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 125
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Xaa Xaa Lys
1 5 10

<210> 126
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 126
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Tyr Xaa Lys
1 5 10

<210> 127
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5,6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 8
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 127

Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Xaa Xaa
1 5

<210> 128
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5,6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 128
Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Tyr Xaa
1 5

<210> 129
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5,8
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 7
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 129
Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Xaa Xaa
1 5

<210> 130
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5,8
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 130
Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Tyr Xaa
1 5

<210> 131
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,7
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 131
Ser Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Tyr
1 5

<210> 132
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 8
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 132

Ser Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Xaa Xaa
1 5

<210> 133
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 133
Ser Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Tyr Xaa
1 5

<210> 134
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,7,10
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 9
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 134
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Xaa Xaa
1 5 10

<210> 135
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,7,10
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 135
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Tyr Xaa
1 5 10

<210> 136
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 8
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 136
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Xaa Xaa
1 5

<210> 137
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 137

Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Tyr Xaa
1 5

<210> 138
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,7
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 9
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 138
Ser Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Xaa
1 5

<210> 139
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1
<223> 其中Ala爲N端經3,4-二氫肉桂酸殘基修飾

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,7
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 139
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Tyr Lys
1 5 10

<210> 140

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1
<223> 其中Ala爲N端經3,4-二氫肉桂酸殘基修飾

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 140
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Tyr Xaa Lys
1 5 10

<210> 141
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5,8
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 141
Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Lys
1 5 10

<210> 142
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<400> 142
Ala Lys Pro Ser Pro Thr Tyr Pro Lys
1 5

<210> 143
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 3,6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 143
Ala Lys Xaa Ser Tyr Xaa Thr Tyr Xaa Lys
1 5 10

<210> 144
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 3,6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 5,8
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 144
Ala Lys Xaa Ser Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Lys
1 5 10

<210> 145

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 3,6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 8
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 145
Ala Lys Xaa Ser Tyr Xaa Thr Xaa Xaa Lys
1 5 10

<210> 146
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1
<223> 其中Ala爲N端經3,4-二氫肉桂酸殘基修飾

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,7
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 146
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Tyr
1 5

<210> 147
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1
<223> 其中Ala爲N端經3,4-二氫肉桂酸殘基修飾

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 147
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Thr Tyr Xaa
1 5

<210> 148
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 5,8
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 148
Ala Lys Pro Ser Xaa Xaa Thr Xaa Xaa
1 5

<210> 149
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<400> 149
Ala Lys Pro Ser Pro Thr Tyr Pro
1 5

<210> 150
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 3,6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 150
Ala Lys Xaa Ser Tyr Xaa Thr Tyr Xaa
1 5

<210> 151
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 3,6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 5,8
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 151
Ala Lys Xaa Ser Xaa Xaa Thr Xaa Xaa
1 5

<210> 152
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 3,6,9
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 8
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 152
Ala Lys Xaa Ser Tyr Xaa Thr Xaa Xaa
1 5

<210> 153
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> REPEAT
<222> 1..10
<223> 其中所述序列作爲特徵2次

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 6,7
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 9
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 153
Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Xaa Lys Lys
1 5 10

<210> 154
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> REPEAT
<222> 1..11
<223> 其中所述序列作爲特徵2次

<220>
<221> REPEAT
<222> 1..12
<223> 其中所述序列作爲特徵2次

<220>
<221> REPEAT
<222> 1..13
<223> 其中所述序列作爲特徵2次

<220>
<223> 肽組分

<220>
<221> SITE
<222> 7,8
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 154
Xaa Ala Lys Pro Ser Tyr Xaa Xaa Thr Tyr Lys Lys Lys Lys
1 5 10

<210> 155
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 由Y界定的序列

<220>
<221> VARIANT
<222> 2,3
<223> 其中Xaa係選自以下者之群組：脯胺酸、丙胺酸、
羥基脯胺酸、蘇胺酸、3,4-二羥基苯丙胺酸、及
酪胺酸

<400> 155
Pro Xaa Xaa Lys
1

<210> 156
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<223> 由Y界定的序列

<220>
<221> VARIANT
<222> 2,3
<223> 其中Xaa係選自以下者之群組：脯胺酸、丙胺酸、羥基脯胺酸、蘇胺酸、3,4-二羥基苯丙胺酸、及酪胺酸

<400> 156
Xaa Xaa Xaa Lys
1

<210> 157
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 由Y界定的序列

<220>
<221> VARIANT
<222> 2,3
<223> 其中Xaa係選自以下者之群組：脯胺酸、丙胺酸、羥基脯胺酸、蘇胺酸、3,4-二羥基苯丙胺酸、及酪胺酸

<400> 157
Thr Xaa Xaa Lys
1

<210> 158

<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 由Y界定的序列

<220>
<221> SITE
<222> 3
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 158
Pro Thr Xaa Lys
1

<210> 159
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 由Y界定的序列

<400> 159
Pro Thr Tyr Lys
1

<210> 160
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 由Y界定的序列

<400> 160
Thr Tyr Pro Lys
1

<210> 161
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 由Y界定的序列

<220>
<221> SITE
<222> 2
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 161
Thr Xaa Pro Lys
1

<210> 162
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<223> 由Y界定的序列

<400> 162
Xaa Thr Tyr Lys
1

<210> 163
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<223> 由Y界定的序列

<220>
<221> SITE
<222> 3
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 163
Xaa Thr Xaa Lys

1

<210> 164
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<223> 由Y界定的序列

<400> 164
Xaa Thr Ala Lys
1

<210> 165
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 由Y界定的序列

<220>
<221> SITE
<222> 3
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 165
Thr Tyr Xaa Lys
1

<210> 166
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 由Y界定的序列

<220>
<221> SITE
<222> 2

<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 3
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 166
Thr Xaa Xaa Lys
1

<210> 167
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 由Y界定的序列

<220>
<221> SITE
<222> 3
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<400> 167
Thr Ala Xaa Lys
1

<210> 168
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> SITE
<222> 1,4
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<223> 由Y界定的序列

<400> 168
Xaa Thr Tyr Xaa Lys
1 5

<210> 169
<211> 5
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 由Y界定的序列

<220>
<221> SITE
<222> 3
<223> 其中Xaa是羥基脯胺酸

<220>
<221> SITE
<222> 5
<223> 其中Xaa是3,4-二羥基苯丙胺酸

<400> 169
Thr Tyr Xaa Lys Xaa
1 5