



(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 201014606 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：098130781

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 09 月 11 日

(51)Int. Cl. : **A61K49/12 (2006.01)**

(30)優先權：2008/09/12 美國 61/096,488
2009/08/07 日本 2009-184806

(71)申請人：日東電工股份有限公司 (日本) NITTO DENKO CORPORATION (JP)
日本

(72)發明人：新津洋司郎 NIITSU, YOSHIRO (JP)；俞磊 YU, LEI (CA)；趙剛 ZHAO, GANG (CN)；桑凡 VAN, SANG (US)；王興河 WANG, XINGHE (CN)；劉健 LIU, JIAN (CN)；達司桑吉卜庫瑪 DAS, SANJIB KUMAR (IN)；田中康進 TANAKA, YASUNOBU (JP)；梶原慶子 KAJIWARA, KEIKO (JP)；高橋博一 TAKAHASHI, HIROKAZU (JP)；宮崎美代乃 MIYAZAKI, MIYONO (JP)

(74)代理人：蔡坤財；李世章

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：33 項 圖式數：16 共 142 頁

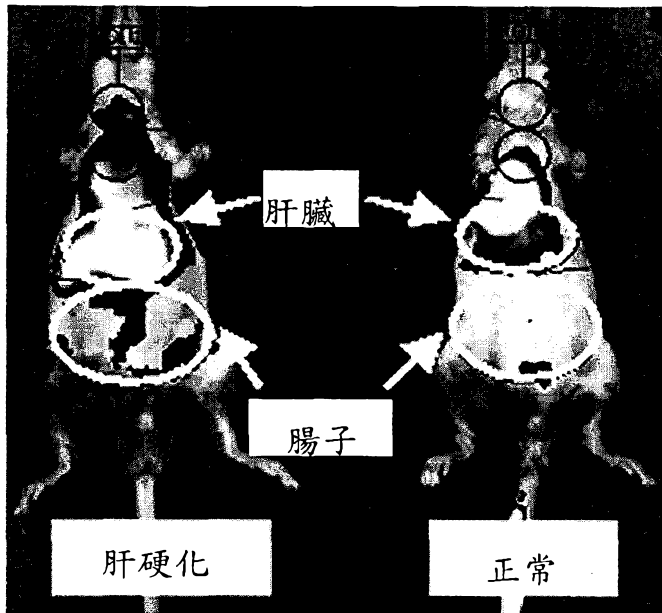
(54)名稱

纖維化疾病之造影劑

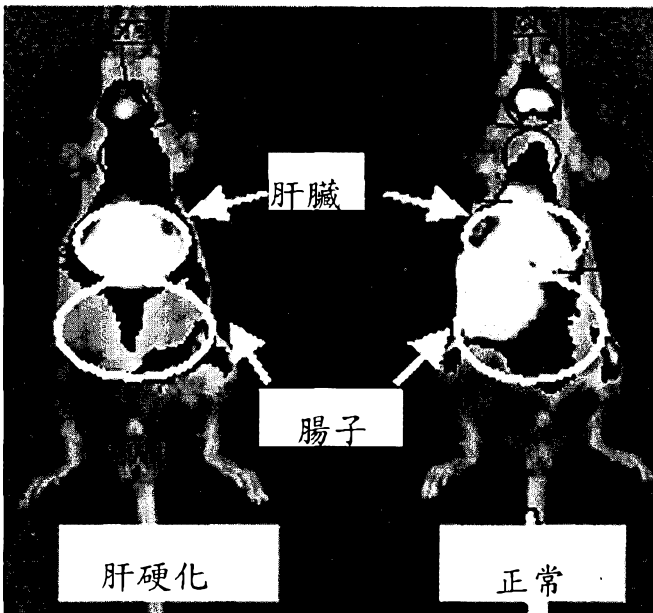
IMAGING AGENTS OF FIBROTIC DISEASES

(57)摘要

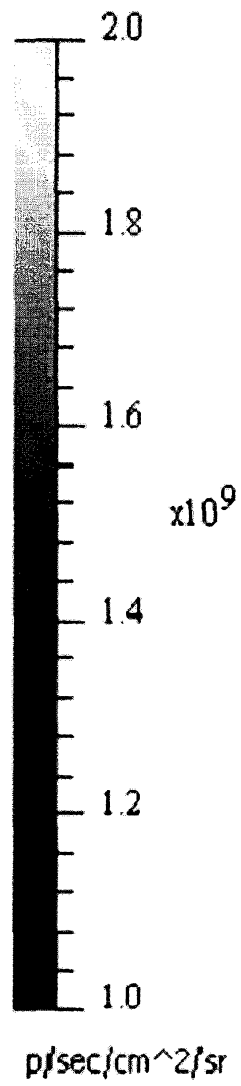
本文揭示用於將具纖維化特徵之一細胞及/或一部分組織造影成像之試劑及方法，並揭示用於判定及/或診斷纖維化疾病之試劑及方法。本文還揭示可包含一檢測標記、一類視色素及一聚合物之聚合共軛體。該聚合共軛體可用於將一部分組織造影成像、將一檢測標記傳送至一部分組織或一細胞及/或診斷一病況或疾病。



5 分鐘



90 分鐘





(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 201014606 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：098130781

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 09 月 11 日

(51)Int. Cl. : **A61K49/12 (2006.01)**

(30)優先權：2008/09/12 美國 61/096,488
2009/08/07 日本 2009-184806

(71)申請人：日東電工股份有限公司 (日本) NITTO DENKO CORPORATION (JP)
日本

(72)發明人：新津洋司郎 NIITSU, YOSHIRO (JP)；俞磊 YU, LEI (CA)；趙剛 ZHAO, GANG (CN)；桑凡 VAN, SANG (US)；王興河 WANG, XINGHE (CN)；劉健 LIU, JIAN (CN)；達司桑吉卜庫瑪 DAS, SANJIB KUMAR (IN)；田中康進 TANAKA, YASUNOBU (JP)；梶原慶子 KAJIWARA, KEIKO (JP)；高橋博一 TAKAHASHI, HIROKAZU (JP)；宮崎美代乃 MIYAZAKI, MIYONO (JP)

(74)代理人：蔡坤財；李世章

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：33 項 圖式數：16 共 142 頁

(54)名稱

纖維化疾病之造影劑

IMAGING AGENTS OF FIBROTIC DISEASES

(57)摘要

本文揭示用於將具纖維化特徵之一細胞及/或部分組織造影成像之試劑及方法，並揭示用於判定及/或診斷纖維化疾病之試劑及方法。本文還揭示可包含一檢測標記、一類視色素及一聚合物之聚合共軛體。該聚合共軛體可用於將一部分組織造影成像、將一檢測標記傳送至一部分組織或一細胞及/或診斷一病況或疾病。

六、發明說明：

相關申請書之交叉參考文獻

本申請書，對在 2008 年 9 月 12 日提出之美國第 61/096,488 號臨時專利申請案，以及在 2009 年 8 月 7 日提出之日本第 2009-184806 號專利申請案，聲明優先權；茲將其內容全數併入本文作為參考。

【發明所屬之技術領域】

本文揭示數種與有機化學、藥物化學、生物化學、分子生物學及醫學等領域相關之組合物及方法。特別是本文揭示之實施例，係關於數種用於將一細胞及/或一部分組織（例如，具纖維化特徵之一細胞及/或組織）造影成像之試劑及方法，以及關於數種用於判定及/或診斷纖維化疾病之試劑及方法。

【先前技術】

纖維化，抑或體內過量纖維結締組織之發育，一向和幾種疾病和失調有關，諸如肝纖維化、胰腺纖維化、聲帶疤痕、及多種形式的癌症。纖維化疾病係一組具纖維化特性之疾病，這種纖維化可在各種不同組織中發生，諸如肝臟。例如，肝纖維化（一種纖維化疾病）之所以會造成，舉例來說，是因為肝臟內的組織，由於病毒性肝病（其致病因為 B 型或 C 型肝炎病毒、非酒精性肝炎、營養不良相關的糖尿病、寄生蟲、如結核病或梅毒等的

傳染性疾病、心臟病引起的肝內阻塞、或輸膽管道內障礙等)之故，受到損傷，之後傷口癒合，使得肝星狀細胞(HSC)受到激活，其接著過度產生並分泌細胞外基質(ECM)，諸如許多類型的膠原分子和纖連蛋白(fibronectin)，而沉積在間質組織中。肝纖維化的最後階段是肝硬化，可造成肝功能衰竭、肝細胞癌等。

有許多種方法曾被試圖用來抑制器官或組織的纖維化。有一種方法可以抑制一個或多個星狀細胞的活化，其中此種細胞的活化，係以細胞外基質(ECM)產量增加為特徵。其他方法則可與抑制膠原蛋白的產生有關，例如促進膠原蛋白的降解或控制膠原蛋白代謝。然而目前尚未有修復纖維組織的方法，且當一種組織有一大部分被纖維化組織取代，而取代的範圍又大到受影響的組織不能正常運作時，要修復這樣一種組織，事實上除了移植之外，別無其他選擇。因此關鍵上，要在初期階段即發現纖維化疾病，並提供抗纖維化治療。

纖維化疾病的診斷，通常是藉由對疑似纖維化的組織進行一活體組織切片檢查(biopsy，以下稱活檢)。但由於活檢是一種高度侵入性的技術，可能會導致其他組織如感染、出血、疼痛和損傷等的併發症，因此有許多研究進行有關纖維化疾病的非侵入性診斷方法。例如，據報導，有人嘗試將擴散加權之磁共振成像分析值，與肝硬化的存在作相互關聯(Aube 等人, J Radiol. 2004; 85(3): 301-6); 也有人嘗試利用檢測肝硬化的特徵(例如利用

CT、MRI、或超音波掃描術檢測肝臟於形態學上的變化)，來判定肝硬化的存在（Kudo 等人，Intervirolology. 2008；51 Suppl 1：17-26）；還有人嘗試利用生化指標，如透明質酸酯和凝血素指數，來判定肝硬化的存在（Oberti 等人，Gastroenterology. 1997；113(5)：1609-16）。然而，這些方法沒有一種令人滿意，因此需要發展更多的診斷技術。

此外，JP, A, 2009-518372 揭露，將類視色素-聚乙二醇（12）-賴氨酸-羥基（retinoil-PEG(12)-Lys-OH）合成，作為一種適用於纖維化之診斷顯影的診斷造影劑，但是其並未描述這種物質之作為造影劑，是否確實有用。

【發明內容】

[技術問題]

本發明的主要目的，係提供一種纖維化疾病造影劑、一種使用該造影劑之纖維化疾病顯影方法，一種包含該造影劑之纖維化疾病診斷劑、一種使用該診斷劑之纖維化疾病診斷方法等。

[問題解決方案]

本發明者在研究纖維化疾病的新型診斷方法時，發現纖維化疾病，可藉由施加一種包含一類視色素及一檢測標記的造影劑，進行非侵入性體內檢測，而達成本發明。雖然已知一種包含維生素 A 的載體會傳遞藥物給肝星狀細胞

(WO 2006/068232)，但是纖維化疾病，是否可藉一種包含一類視色素及一檢測標記的造影劑，進行非侵入性體內檢測，尚屬未知。

本發明係有關以下：

(1) 一種包含一類視色素 (retinoid) 及一檢測標記，用於一具有纖維化特徵之細胞及/或組織之造影劑。

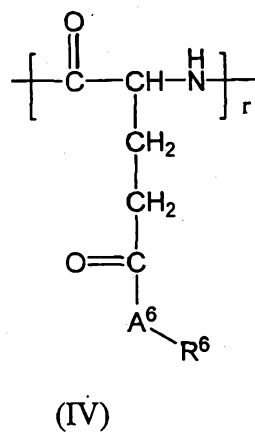
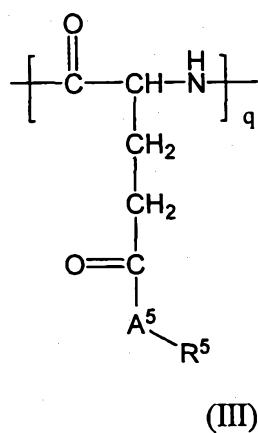
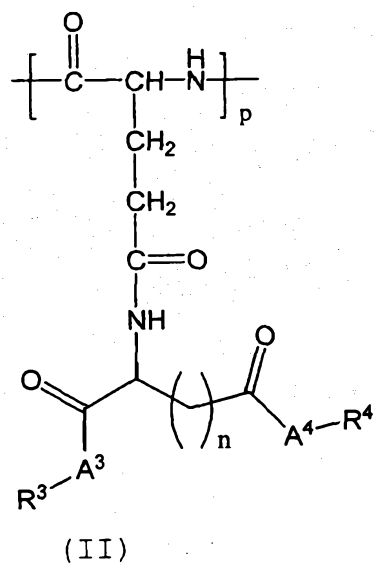
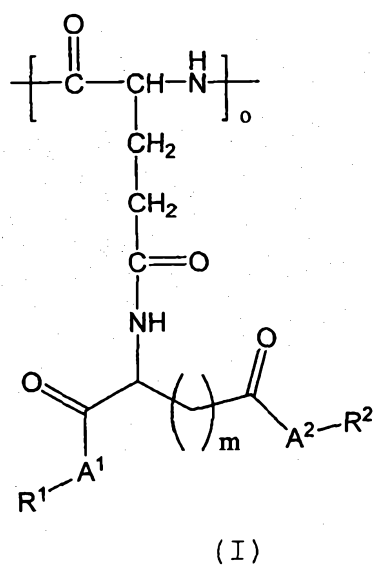
(2) 第(1)項之造影劑，其中該類視色素包含視黃醇 (retinol)。

(3) 第(1)項或第(2)項之造影劑，其中該造影劑係用於體內顯影。

(4) 第(1) - (3)項之任一造影劑，其中該造影劑係用於纖維化疾病顯影。

(5) 第(1) - (4)項之任一造影劑，包含一聚合共軛體，該聚合共軛體包含至少一選自化學式(I)、(II)、(III)及(IV)的重複單元：

[化學 1]



其中：

m 分別為 1 或 2 ;

n 分別為 1 或 2 ;

A^1 及 A^2 各者分別為氧或 NR^7 ;

A^3 及 A^4 各者分別為氧或 NR^8 ;

A^5 及 A^6 各者分別為氧或 NR^9 ;

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各者分別選自包含可選擇性經取代之 C_{1-10} 烷基、可選擇性經取代之 C_{6-20} 芳基、銨、鹼金屬、一類視色素及一包含一檢測標記之基團的群組；

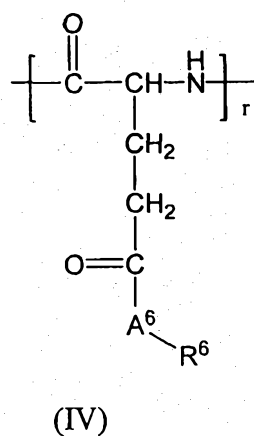
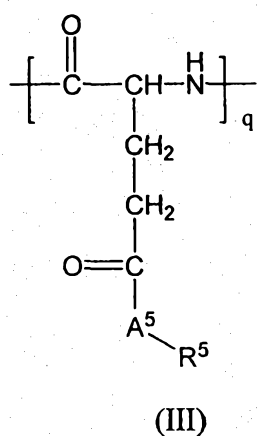
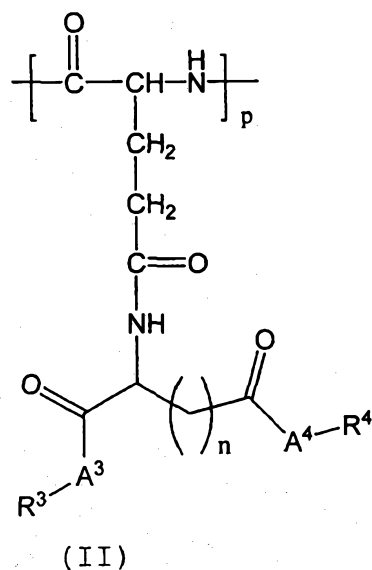
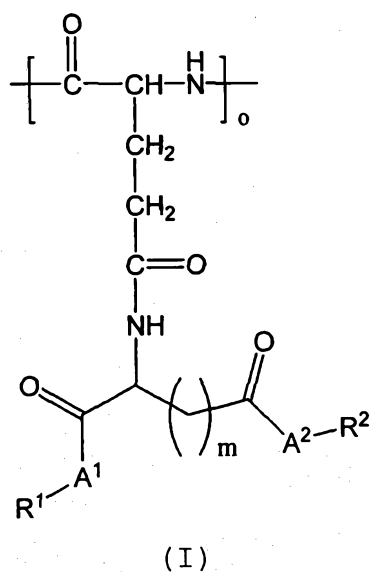
R⁷、R⁸及R⁹各者分別為氫或C₁₋₄烷基；

o 、 p 、 q 及 r 各者分別為 0、1 或更大數，其中 o 、 p 、 q 及 r 的和為 2 或更大數；及

前提為 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 之至少其一係一包含一檢測標記之基團，且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 之至少其一係一類視色素。

(6) 一聚合共軛體，包含至少一選自化學式 (I)、(II)、(III) 及 (IV) 的重複單元：

[化學 2]



其中：

m 分別為 1 或 2；

n 分別為 1 或 2；

A^1 及 A^2 各者分別為氧或 NR^7 ；

A^3 及 A^4 各者分別為氧或 NR^8 ；

A^5 及 A^6 各者分別為氧或 NR^9 ；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各者分別地選自包含可選擇性經取代之 C_{1-10} 烷基、可選擇性經取代之 C_{6-20} 芳基、銨、鹼金屬、一類視色素及一包含一檢測標記之基團的群組；

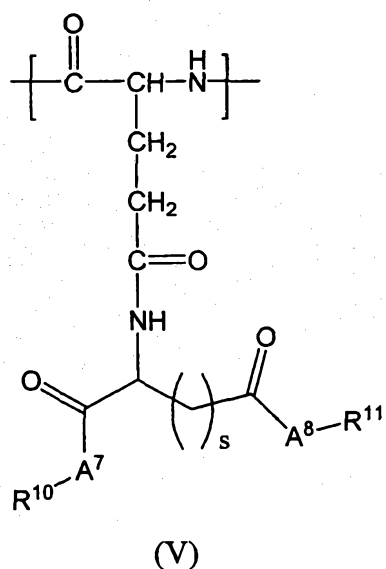
R^7 、 R^8 及 R^9 各者分別為氫或 C_{1-4} 烷基；

o 、 p 、 q 及 r 各者分別為 0、1 或更大數，其中 o 、 p 、 q 及 r 的和為 2 或更大數；及

前提為 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 之至少其一係一包含一檢測標記之基團，且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 之至少其一係一類視色素。

(7) 第 (6) 項之聚合共軛體，其中該聚合物還包含至少一化學式 (V) 之重複單元：

[化學 3]



其中：

s 分別為 1 或 2；

A^7 及 A^8 各者分別為氧或 NR^{12} ；

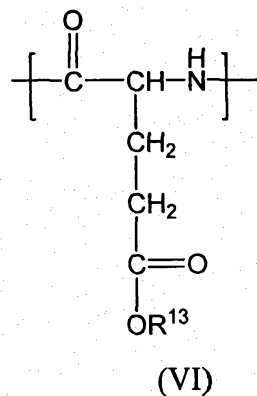
R^{12} 為氫或 C_{1-4} 烷基；

R^{10} 及 R^{11} 各者分別地選自包含可選擇性經取代之 C_{1-10} 烷基、可選擇性經取代之 C_{6-20} 芳基、銨及鹼金屬之群組。

(8) 第(6)或(7)項之聚合共軛體，其中該聚合物還

包含至少一化學式(VI)之重複單元：

[化學 4]



其中 R^{13} 為氫、銨或一鹼金屬。

(9) 第(6) - (8) 項之任一聚合共軛體，其中該檢測標記包含一選自包含 Gd(III)、釷-88 及鈾-111 之金屬的群組。

(10) 第(6) - (9) 項之任一聚合共軛體，其中該檢測標記包含一配體，該配體係選自下列所構成之群組：二伸乙基三胺五醋酸 (diethylenetriaminepentacetic acid) (DTPA)、四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四醋酸 (tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid) (DOTA)、(1,2-乙二基二胺)四醋酸鹽 ((1,2-ethanediyldinitrilo)tetraacetate) (EDTA)、乙二胺 (ethylenediamine)、2,2'-聯吡啶 (2,2'-bipyridine) (bipy)、1,10-啡啉 (1,10-phenanthroline) (phen)、1,2-雙(二苯基膦基)乙烷 (1,2-bis(diphenylphosphino)ethane) (DPPE)、2,4-戊二酮 (2,4-pentanedione) (acac)、及乙二酸 (ethanedioate) (ox)。

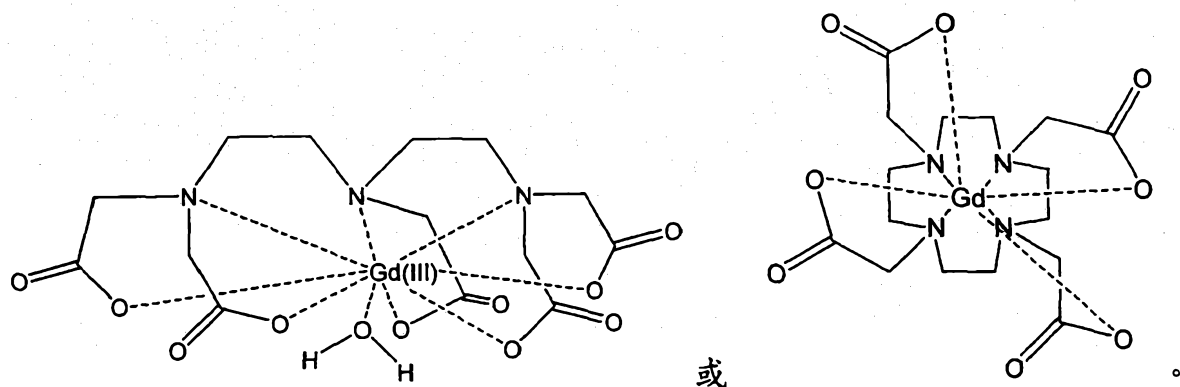
(11) 第(6) - (10) 項之任一聚合共軛體，其中該檢測標記包含一配體，該配體係選自下列所構成之群組：二伸乙基三胺五醋酸 (DTPA) 及四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四醋酸 (DOTA)。

(12) 任何第(6) - (11) 項之聚合共軛體，其中該檢測標記為一順磁性金屬螯合物。

(13) 第(12) 項之聚合共軛體，其中該順磁性金屬螯

合物包含

[化學 5]



(14) 任何第 (6) - (11) 項之聚合共軛體，其中該檢測標記為染料。

(15) 第 (14) 項之聚合共軛體，其中之染料包含德州紅 (Texas Red)

(16) 第 (6) - (15) 項之任一聚合共軛體，其中 m 為 1。

(17) 第 (6) - (15) 項之任一聚合共軛體，其中 m 為 2。

(18) 第 (6) - (17) 項之任一聚合共軛體，其中 n 為 1。

(19) 第 (6) - (17) 項之任一聚合共軛體，其中 n 為 2。

(20) 第 (7) - (19) 項之任一聚合共軛體，其中 s 為 1。

(21) 第 (7) - (19) 項之任一聚合共軛體，其中 s 為 2。

(22) 一種製造第 (6) - (21) 項之任一聚合共軛體的方法，包含：將一聚合物反應物，其包含化學式(VII)之一重複單元及化學式(VIII)之一重複單元的至少

其一，溶解或部分溶解於一溶劑中，形成一溶解或部分溶解之聚合物反應物；

[化學 6]

$$\left[\text{C} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \end{array} \text{---} \text{CH} \begin{array}{c} \text{H} \\ | \end{array} \text{---} \text{N} \right] \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{C} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \end{array} \text{---} \text{NH} \text{---} \text{CH} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \end{array} \text{---} \text{C} \begin{array}{c} \text{R}^{14} \text{---} \text{A}^9 \end{array} \text{---} \text{C} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \end{array} \text{---} \text{A}^{10} \text{---} \text{R}^{15} \quad (\text{VII})$$

之基團或該配體。

(23) 第(22)項之方法，其中該第二反應物包含該類視色素。

(24) 第(22)或(23)項之方法，其中該第三反應物包含了包含該檢測標記之基團。

(25) 第(22)或(23)項之方法，其中該第三反應物包含該配體。

(26) 第(25)項之方法，其中該配體係選自下列所構成之群組：二伸乙基三胺五醋酸(DTPA)、四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四醋酸(DOTA)、(1,2-乙二基二胺)四醋酸鹽(EDTA)、乙二胺、2,2'-聯吡啶(bipy)、1,10-啡啉(phen)、1,2-雙(二苯基膦基)乙烷(DPPE)、2,4-戊二酮(acac)、及乙二酸(ox)。

(27) 第(22)-(26)項之任一方法，還包含加入一第四反應物，其中該第四反應物包含一金屬。

(28) 第(27)項之方法，其中該金屬係選自包含Gd(III)、釔-88及鈾-111之群組。

(29) 一種纖維化疾病之診斷劑，包含第(1)-(5)項之任一造影劑及/或第(6)-(21)項之任一聚合共軛體。

(30) 一種組合物，包含第(1)-(5)項之任一造影劑及/或第(6)-(21)項之任一聚合共軛體及/或第(29)項之診斷劑，與選自一藥學上可接受之賦形劑、一載體及一稀釋劑之至少一者。

- (31) 一種將一檢測標記傳送至一部分組織之方法，包含將該部分組織或一細胞與第(1)-(5)項之任一造影劑及/或第(6)-(21)項之任一聚合共軛體及/或第(29)項之診斷劑及/或第(30)項之組合物之至少一者接觸。
- (32) 一種將一部分組織造影成像之方法，包含將該部分組織或一細胞與第(1)-(5)項之任一造影劑及/或第(6)-(21)項之任一聚合共軛體或第(30)項之組合物之至少一者接觸。
- (33) 一種診斷一疾病或病況之方法，包含將一部分組織或一細胞與第(6)-(21)項任一所述之聚合共軛體、及/或第(29)項之診斷劑、及/或第(30)項之組合物之至少一者接觸。
- (34) 第(31)-(33)項之任一方法，其中該組織為纖維組織。
- (35) 一種用於將一纖維化疾病造影成像之方法，包含一步驟，即施加給於茲有需的一受療者一有效量之第(1)-(5)項之任一造影劑、第(6)-(21)項之任一聚合共軛體及/或第(30)項之組合物，並包含一步驟，即檢測包含在該被施加之造影劑、聚合共軛體或組合物中之標記。
- (36) 一種判定纖維化疾病的方法，包含一步驟，係將一被投與第(1)-(5)項之任一造影劑、及/或第(6)-(21)項之任一聚合共軛體、及/或第(29)

項之診斷劑、及/或第(30)項之組合物的受療者，所檢測出之一標記的一信號強度及/或一信號分布，和一參考信號強度及/或一參考信號分布作比較。

(37) 一種監控纖維化疾病的方法，包含一步驟，係將一被投與第(1)-(5)項之任一造影劑、及/或第(6)-(21)項之任一聚合共軛體、及/或第(29)項之診斷劑、及/或第(30)項之組合物的受療者，其在一第一時間點所檢測出之一標記的一信號強度及/或一信號分布，和該受療者在一遲於該第一時間點的第二時間點，所檢測出之一信號強度及/或一信號分布作比較。

一種用於判定一纖維化疾病治療之一效果的方法，包含一步驟，係將一被投與第(1)-(5)項之任一造影劑、及/或第(6)-(21)項之任一聚合共軛體、及/或第(29)項之診斷劑、及/或第(30)項之組合物的受療者，在一第一時間點所檢測出之一標記的一信號強度及/或一信號分布，和該受療者在一遲於該第一時間點的第二時間點，所檢測出之一信號強度及/或一信號分布作比較，其中該第一時間點係在該受療者接受該纖維化疾病治療之前，且該第二時間點係在該受療者接受了該纖維化疾病治療之後；又或者，該第一時間點係在該受療者接受一第一纖維化疾病治療之後，且該第二時間點係在該受療者接受一第二纖維化疾病治療之後，而該第二纖維化疾病治療係在該第一纖維化疾病治療之後進行。

本文所述的一些實施例，係有關一聚合共軛體，其可包含至少一選自如本文前述之化學式 (I)、(II)、(III) 及 (IV) 的重複單元。

本文所述的其他實施例，係有關一種將一檢測標記傳送至一部分組織或一細胞之方法，其可包含將該部分組織或該細胞與至少一本文所述之聚合共軛體接觸。

本文所述的再其他實施例，係有關一種將一部分組織或一細胞造影成像之方法，其可包含將該部分組織或該細胞與至少一本文所述之聚合共軛體接觸。

本文所述的又再其他實施例，係有關一種診斷一疾病或病況（例如一種具纖維化特性之疾病或病況）之方法，其可包含將一部分組織與至少一本文所述之聚合共軛體接觸。

本文所述的一些實施例，係有關使用至少一本文所述之聚合共軛體，將一檢測標記傳送至一部分組織或一細胞。

本文所述的其他實施例，係有關使用至少一本文所述之聚合共軛體，將一部分組織或一細胞造影成像。

本文所述的再其他實施例，係有關使用至少一本文所述之聚合共軛體，診斷一疾病或病況，例如一種具纖維化特性之疾病或病況。

本文所述的一些實施例，係有關本文所述之一聚合共軛體，用於將一檢測標記傳送至一部分組織或一細胞。

本文所述的其他實施例，係有關本文所述之一聚合共軛體，用於將一部分組織或一細胞造影成像。

本文所述的再其他實施例，係有關本文所述之一聚合共軛體，用於診斷一疾病或病況，例如一種具纖維化特性之疾病或病況。

[發明的有利影響]

雖然本發明之造影劑，其精確機制尚未完全闡明，我們假設將類視色素作為 α -SMA（平滑肌肌動蛋白）-陽性 ECM（細胞外基質）-產生細胞（例如活化之星狀細胞）之定位劑，並藉由將之傳送到一標記物質，而使該細胞之檢測有可能做到。

由於本發明之造影劑得無損傷地，較佳是無侵入性地檢測體內纖維化疾病，便消除了傳統活檢所致的併發症風險，也因此有可能大大減輕受療者受檢的負擔。此外，因為這可擴大受檢之受療者的範圍，故而有利於及早發現纖維化疾病，使該疾病的進展得以有效放緩。因此本發明對人用和獸用藥品作出相當大的貢獻。

再者，本發明之造影劑得無損傷地，較佳是無侵入性地，在同一個體內隨時間進行體內觀察一纖維化疾病，這導致在評估該疾病之治療上有著高度的準確性。

下文更詳細地介紹這些和其他實施例。

【實施方式】

纖維化的早期診斷，可以提供更大的機會，來找到一個適合的療法。目前，唯一臨床上可行且經核准之診斷

肝纖維化的方法，為活體組織切片檢查法（以下簡稱活檢）。但一活檢需要移除組織來進行檢查。而一非侵入性的方法，卻可盡量減少移除組織的必要，以及有異物插入到受療者的相關風險。如此一種非侵入性方法，會為纖維化診斷提出一個之前未遇的選擇。

除非另有定義，本文使用的所有技術和科學詞彙，具有相同的含義，誠如嫻於此門技藝者一般所理解。除非另有說明，本文所參照之所有專利、申請案、已出版之申請案及其他出版品，其全部悉皆納入參考。萬一本文的一個詞彙有多種定義，除非另有說明，否則以本節中的那些定義為準。

「酯（ester）」一詞，係以其一般意義使用於本文，因此包含一具有化學式 $-(R)_n-COOR'$ 的化學部分，其中 R 及 R' 分別地選自包含烷基、環烷基、芳基、雜芳基（經由一環碳而鍵結）及雜脂環基（heteroalicyclic）（經由一環碳或雜原子而鍵結）之群組，且其中 n 為 0 或 1。

「醯胺（amide）」一詞，係以其一般意義使用於本文，因此包含一具有化學式 $-(R)_n-C(O)NHR'$ 或 $-(R)_n-NHC(O)R'$ 的化學部分，其中 R 及 R' 分別地選自包含烷基、環烷基、芳基、雜芳基（經由一環碳而鍵結）及雜脂環基（經由一環碳或雜原子而鍵結）之群組，且其中 n 為 0 或 1。一醯胺可如本文所述，包含在附著於

一藥物分子的一胺基酸或一肽分子中，藉而形成一種前驅藥物。

本文揭露之化合物上的任何胺、羥基或羧基側鏈，皆可酯化或醯胺化。用來達成這目標的程序和特定群組，係嫻於此門技藝者所已知，且能夠快速地在參考來源中找到，如「Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999」，其全部悉皆納入本文參照。

當使用於本文時，「烷基 (alkyl)」是指一直鏈或支鏈羥，其包括一個完全飽和（無雙鍵或三鍵）之羥基團。烷基團可具 1 至 20 個碳原子（每當出現在本文，一數字範圍如「1 至 20」，指的是在給定之範圍內的每個整數；例如：「1 至 20 個碳原子」意指烷基團可包含 1 個碳原子、2 個碳原子、3 個碳原子等，高達且包含 20 個碳原子，然而本定義還包括「烷基」一詞之出現，其並未指定有數值範圍）。烷基團也可為一中等尺寸烷基，具 1 至 10 個碳原子。烷基團亦可為一低階烷基，具 1 至 5 個碳原子。化合物之烷基團可指定為「C₁-C₄ 烷基」或類似之指定。僅由範例而言，「C₁-C₄ 烷基」是指烷基鏈中有 1 至 4 個碳原子，例如，烷基鏈係選自甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、及三級丁基。典型上，烷基團包括，但絕不限於甲基、乙基、丙

基、異丙基、丁基，異丁基、三級丁基、戊基、己基以及諸如此類者。

烷基團可被取代或不被取代。當被取代時，取代基團為一個或多個基團，獨自地且分別地選自烯基

(alkenyl)、炔基(alkynyl)、環烷基(cycloalkyl)、環烯基(cycloalkenyl)、環炔基(cycloalkynyl)、芳基(aryl)、雜芳基(heteroaryl)、雜脂環基

(heteroalicyclic)、芳烷基(aralkyl)、雜芳烷基(heteroaralkyl)、(雜脂環基)烷基

((heteroalicyclic)alkyl)、羥基(hydroxy)、保護羥基(protected hydroxyl)、烷氧基(alkoxy)、芳氧基(aryloxy)、醯基(acyl)、酯(ester)、巰基(mercapto)、烷基硫基(alkylthio)、芳基硫基(arylthio)、氰基

(cyano)、鹵素(halogen)、羰基(carbonyl)、硫羰基(thiocarbonyl)、O-胺甲醯基(O-carbamyl)、N-

胺甲醯基(N-carbamyl)、O-胺硫甲醯基(O-thiocarbamyl)、N-胺硫甲醯基(N-thiocarbamyl)、C-

醯氨基(C-amido)、N-醯氨基(N-amido)、S-磺醯氨基(S-sulfonamido)、N-磺醯氨基(N-sulfonamido)、

C-羧基(C-carboxy)、保護C-羧基(protected C-carboxy)、O-羧基(O-carboxy)、異氰酸基

(isocyanato)、氰硫基(thiocyanato)、異硫氰基

(isothiocyanato)、硝基(nitro)、矽基(silyl)、硫基(sulfenyl)、亞磺醯基(sulfinyl)、磺醯基(sulfonyl)、鹵烷基(haloalkyl)(例如單-、雙-及三-鹵烷基)、鹵烷氧基(haloalkoxy)(例如單-、雙-及三-鹵烷氧基)、三鹵甲烷磺醯基(trihalomethanesulfonyl)、三鹵甲烷磺醯氨基(trihalomethanesulfonamido)及氨基(amino)，包含單-及雙-取代氨基團，及其保護衍生物。每當描述一取代物為「可選擇性取代」，那取代物即可用一個上述取代物來取代。

當使用於本文時，「芳基(aryl)」是指一碳環(全部為碳)單環或多環之芳環系統，具有完全離域的 π 電子系統。芳基團之範例包含，但不限定於，苯(benzene)、萘(naphthalene)和萸(azulene)。一本發明之芳基團可被取代或不被取代。當被取代時，氫原子係被取代基團替換，而除非對該取代基團另有說明，該取代基團係一或多個基團，分別地選自烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基、雜芳烷基、(雜脂環基)烷基、羥基、保護羥基、烷氧基、芳氧基、醯基、酯、巰基、氰基、鹵素、硫羰基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、O-胺硫甲醯基、N-胺硫甲醯基、C-醯氨基、N-醯氨基、S-磺醯氨基、N-磺醯氨基、C-羧基、保護C-羧基、O-羧基、異氰酸基、氰硫基、異

硫氮基、硝基、矽基、硫基、亞磺醯基、磺醯基、鹵烷基（例如單-、雙-及三-鹵烷基）、鹵烷氧基（例如單-、雙-及三-鹵烷氧基）、三鹵甲烷磺醯基、三鹵甲烷磺醯氮基及氮基，包含單-取代及雙-取代氮基團，及其保護衍生物。

一「順磁性金屬螯合物」係一複合物，其中一配體鍵結著一順磁金屬離子。範例包含，但不限定於，1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四醋酸（DOTA）-Gd(III)、DOTA-釷-88、DOTA-鈾-111、二伸乙基三胺五醋酸（DTPA）-Gd(III)、DTPA-釷-88、DTPA-鈾-111。

一「類視色素」係包含了4個以頭對尾方式連接之異戊二烯（isoprenoid）單位的化合物類之一員，詳見「G. P. Moss, "Biochemical Nomenclature and Related Documents," 2nd Ed. Portland Press, pp. 247-251 (1992)」。 「維生素A」為類視色素的通用描述，質化地展示視黃醇的生物活性。當使用於本文時，類視色素指的是天然及合成之類視色素，包含第一代、第二代及第三代類視色素。自然存在之類視色素的範例包含，但不限定於，（1）11-順式視黃醇、（2）全反式視黃醇、（3）視黃醇棕櫚酸酯（retinyl palmitate）、（4）全反式視黃酸（all-trans retinoic acid）、（5）13-順式視黃酸。此外，「類視色素」一詞包含視黃醇、視黃醛（retinals）

及視黃酸。

「纖維化」係以其一般意義使用於本文，且是指一器官或組織中，纖維瘢痕樣結締組織的發展，以作為修復或反應過程的一部分。「異常纖維化」是指一器官或組織中，纖維瘢痕樣結締組織的發展，而發展所達之程度損害了器官或組織的功能。本文之「纖維化疾病」指的是任何以一組織之纖維化為特徵之疾病，且包含，但不僅限於，如肝纖維化 (hepatic fibrosis)、肝硬化 (hepatic cirrhosis)、聲帶疤痕 (vocal cord scarring)、聲帶黏膜纖維化 (vocal cord mucosal fibrosis)、喉纖維化 (laryngeal fibrosis)、肺纖維化 (pulmonary fibrosis)、骨髓纖維化 (myelofibrosis)、心肌梗死 (myocardial infarction) 及心肌梗死後之心肌纖維化 (fibrosis of myocardium)。以本發明之目的而言，纖維化疾病通常是那些有 α -SMA-陽性之細胞外基質產生細胞，如肝星狀細胞，參與其中的疾病。

當使用於本文時，「鏈接物 (linker)」及「鏈接基團 (linking group)」是指將一化學部分連接到另一化學部分的一個或多個原子。鏈接基團的範例包含低分子量的基團，如醯胺、酯、碳酸鹽和醚，也包含高分子量的鏈接基團，如聚乙二醇 (PEG)。

據了解，在本文所述的任何化合物中，均有一個或多

個掌性中心，如果沒有明確表示出絕對的立體化學，那麼每個中心可分別為 R-結構配置或 S-結構配置或一它們的混合物。因此，本文提出之化合物可為鏡像上純正或為立體異構體混合物。此外，據了解，本文所述的任何化合物，均有一個或多個雙鍵，以產生可被定義為 E 或 Z 之幾何異構體，每個雙鍵可分別為 E 或 Z 或一它們的混合物。同樣地，還打算把所有變異構體包括在內。

當在本文中使用时，任何保護基團、胺基酸及其他化合物之縮寫，除非另有說明外，係符合它們的一般用法、公認縮寫或 IUPAC-IUP 委員會之於生化命名（詳見 Biochem. 11: 942-944 (1972)）。

本發明之一方面係有關纖維化疾病之一造影劑，包含一類視色素及一檢測標記。

本發明中之類視色素，可定位與纖維化病有關之 α -SMA-陽性之 ECM 產生細胞，如活化之星狀細胞。雖然一類視色素定位 α -SMA-陽性 EMC 產生細胞的機制，尚未完全闡明，我們假設，例如特定鍵結於 RBP (retinol binding protein, 視黃醇結合蛋白) 之類視色素，經由該細胞表面上的某一類型受體，而連結於及/或吸收入該細胞。

可用於本發明之類視色素包含，但不僅限於，類視色素衍生物如視黃醇、視黃醛、視黃酸、視黃醇和一脂肪

酸所得之一酯、一脂族醇和視黃酸所得之一酯、阿維 A 酯 (etretinate)、維生素 A 酸 (tretinoin)、異維生素 A 酸 (isotretinoin)、阿達帕林 (adapalene)、阿維 A 酸 (acitretine)、他佐羅汀 (tazarotene) 及軟脂酸視黃酯 (retinol palmitate)，以及維生素 A 類物質如芬維 A 胺 (fenretinide) (4-HPR)、及蓓薩羅汀 (bexarotene)。類視色素還包含雷辛諾德 (rexinoids)，例如對類視色素 X 受體 (RXR) 有選擇性的類視色素化合物，如蓓薩羅汀。

從為該 ECM 產生細胞特別定位的效率觀點而言，在上述這些物質中，較為偏好的是視黃醇、視黃醛、視黃酸、視黃醇和一脂肪酸所得之一酯【例如，視黃酯 (retinyl acetate)、軟脂酸視黃酯 (retinyl palmitate)、硬脂酸視黃酯 (retinyl stearate)、月桂酸視黃酯 (retinyl laurate)】以及一脂族醇和視黃酸所得之一酯【例如 (視黃乙酸 ethyl retinoate)】。在另一實施例中，本發明中之類視色素並不包含視黃酸及/或視黃酸衍生物。因此，這些實施例中之較佳類視色素包含視黃醇、視黃醛、視黃醇和一脂肪酸所得之一酯等。

為本發明之目的，類視色素還包含所有的類視色素異構物，如順/反異構物。這種異構物的特定範例包含，但不限定於，例如全反式視黃醇、全反式視黃酸、11-順式

-視黃醛及 13-順式-視黃酸。該類視色素可被一或多個取代物所取代。本發明之類視色素包含一類視色素，係處於一孤立狀態，以及處於一具有一能夠溶解或保有該類視色素之介質的溶液或混合物狀態中。

本發明中之一檢測標記（或簡稱為「標記」）包含能被任何現有檢測方法檢測出之任何標記。一檢測方法包含，但不僅限於，例如，肉眼、光學檢測儀器（如光學顯微鏡、螢光顯微鏡、相位差顯微鏡、活體造影儀）、X光儀【如簡式 X 光儀、CT（電腦斷層攝影）設備】、MRI（核磁共振造影）設備、核子醫學儀器【如閃爍掃描儀、PET（正電子發射斷層攝影術）儀器、SPECT（單光子發射電腦斷層攝影）設備】、超音波儀和溫度記錄儀。適用於各種檢測方法的標記係嫻於本門技藝者所已知，並描述於，例如 *Lecchi et al., Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 ; 51(2) : 111-26。

適於用肉眼及光學檢測儀器進行檢測之標記包含，例如，各種螢光標記及發光標記。可使用之特定螢光標記包含，但不僅限於，例如 CyTM 系列（如 CyTM 2、3、5、5.5、7）、DyLightTM 系列（如 DyLightTM 405、488、549、594、633、649、680、750、800）、Alexa Fluor^(R) 系列（如 Alexa Fluor^(R) 405、488、549、594、633、647、680、750）、HiLyte FluorTM 系列（如 HiLyte FluorTM 488、555、

647、680、750)、ATTO 系列(如 ATTO 488、550、633、647N、655、740)、FAM、FITC、德州紅、GFP、RFP 及 Qdot。在本發明中,適用於體內造影之螢光標記為,例如,那些發出一種螢光,其波長高度透射過活體,且較不易受自發性螢光影響者,例如一具近紅外線波長之螢光,或展示出強烈螢光強度者。這種螢光標記包含,但不僅限於,例如 CyTM 系列、DyLightTM 系列、Alexa Fluor^(R) 系列、HiLyte FluorTM 系列、ATTO 系列、德州紅、GFP、RFP、Qdot 及它們的衍生物。

可使用之特定發光標記包含,但不僅限於,例如,發光胺(luminol)、螢光素(lucigenin)、及水母發光蛋白(aequorin)。

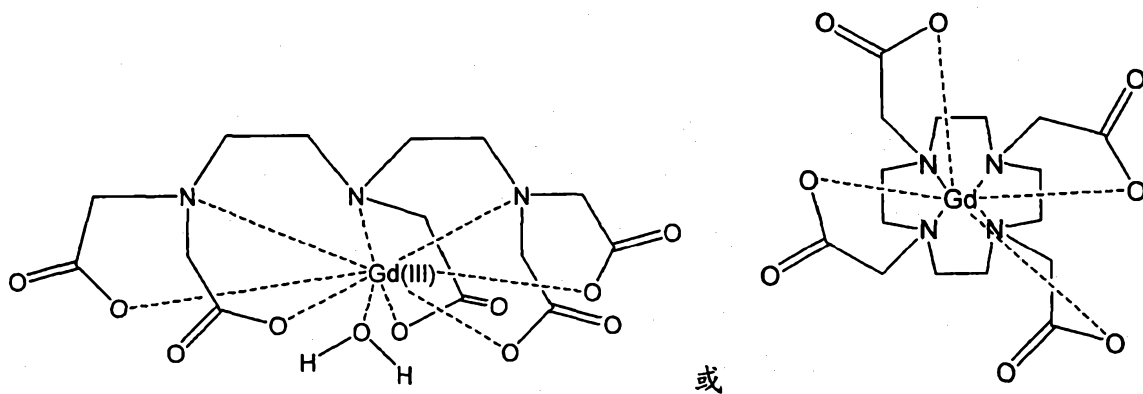
適於用 X 光儀進行檢測之標記包含,例如,各種對比劑。可使用之特定對比劑包含,但不僅限於,例如碘原子、碘離子和含碘化合物。

適於用 MRI 儀器進行檢測之標記包含,例如,各種金屬原子以及包含該金屬原子之化合物,諸如該金屬原子之複合物。特定上,可使用,但不僅限於,例如釷(III)(Gd(III))、釷-88(⁸⁸Y)、銦-111(¹¹¹In)、這種(或這些)金屬原子和一配體【如二伸乙基三胺五醋酸(DTPA)、四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四醋酸(DOTA)、(1,2-乙二基二胺)四醋酸鹽(EDTA)、乙二胺、2,2'-聯

吡啶 (bipy)、1,10-啡啉 (phen)、1,2-雙(二苯基膦基)乙烷 (DPPE)、2,4-戊二酮 (acac)、乙二酸 (ox)、超順磁性氧化鐵 (super-paramagnetic iron oxide) (SPIO) 及氧化錳 (MnO) 之複合物。

一包含一順磁性金屬螯合物之基團，係一適於用 MRI 儀器進行檢測之標記之一範例。在一些實施例中，順磁性金屬螯合物可包含下列其中一個基團：

[化學 7]



適於用核子醫學儀器進行檢測之標記包含，例如，各種放射性同位素 (radioisotopes) 以及包含該放射性同位素之化合物，如該放射性同位素之複合物。可使用之放射性同位素包含，但不僅限於，例如鎝-99m (^{99m}Tc)、銦-111 (^{111}In)、碘-123 (^{123}I)、碘-124 (^{124}I)、碘-125 (^{125}I)、碘-131 (^{131}I)、鉍-201 (^{201}Tl)、碳-11 (^{11}C)、氮-13 (^{13}N)、氧-15 (^{15}O)、氟-18 (^{18}F)、銅-64 (^{64}Cu)、鎳-67 (^{67}Ga)、氪-81m (^{81m}Kr)、氙-133 (^{133}Xe)、銦-89 (^{89}Sr) 及釷-90 (^{90}Y)。包含放射性同位素的化合物包

含，但不僅限於，例如 ^{123}I -IMP、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -替曲膦 ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin)、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI、 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA 及 ^{18}F -FDG1。

可以使用且適於用超音波儀器進行檢測之標記包含，但不限定於，例如，奈米粒子和脂質體 (liposomes)。

本發明之造影劑可僅由上述類視色素及標記形成，或可藉由將這兩種化合物鍵結於或內含於一非該化合物之其他載體而形成。因此本發明之造影劑可包含一除類視色素和標記之外的載體。如此一種載體並無特別限制，且任何醫藥領域已知的載體皆可使用，但那些能夠內含類視色素者或能夠與之結合者，是較為偏好的。

如此一種載體之範例包含一脂質 (lipid)，例如，一如甘油磷脂 (glycerophospholipid) 等之磷脂

(phospholipid)、一如鞘磷脂 (sphingomyelin) 等之鞘脂質 (sphingolipid)、一如膽固醇 (cholesterol) 等之固醇 (sterol)、一如豆油或罌粟子油等之植物油、一礦物油、一如蛋黃卵磷脂等之卵磷脂、聚合物以及包含一不僅限於一聚合物之配體的載體，但範例並不僅限於這些載體。這些範例載體當中，以那些可形成一脂質體者較佳，例如，一天然磷脂 (如卵磷脂)、一半合成磷脂【如

二肉豆蔻醯磷脂醯膽鹼

(dimyristoylphosphatidylcholine) (DMPC)、二棕櫚醯
 磷脂醯膽鹼 (dipalmitoylphosphatidylcholine) (DPPC)、
 或二硬脂醯磷脂醯膽鹼 (distearoylphosphatidylcholine)
 (DSPC)】、二油醯磷脂醯膽鹼

(dioleoylphosphatidylethanolamine) (DOPE)、二月桂醯
 磷脂醯膽鹼 (dilauroylphosphatidylcholine) (DLPC) 及
 膽固醇。配體可為一單齒配體或一多齒配體，其可形成
 一螯合物。

一特佳之載體為那些能避免被網狀內皮

(reticuloendothelial) 系統捕獲者，而其範例包含陽離
 子脂質，如氯化 N-(α -三甲氨基乙醯基)-二(十二烷基)-D-
 麩胺酸酯

【N-(α -trimethylammonioacetyl)-didodecyl-D-glutam
 ate chloride】(TMAG)、N,N',N'',N'''-四甲基
 -N,N',N'',N'''-四軟脂精胺

(N,N',N'',N'''-tetramethyl-N,N',N'',N'''-tetrapalmitylspe
 rmine) (TMTPS)、三氟乙酸 2,3-二油氧-N-[2(精胺甲醯
 胺基)乙基]-N,N-二甲基-1-丙烷銨自由基

【2,3-dioleyloxy-N-[2(sperminecarboxamido)ethyl]-N,N-
 dimethyl-1-propanaminium trifluoroacetate】(DOSPA)、
 氯化 N-[1-(2,3-二油氧)丙基]-N,N,N-三甲銨

【N-[1-(2,3-dioleyloxy)propyl]-N,N,N-trimethylammonium chloride】(DOTMA)、氯化二(十八基)二甲銨

(dioctadecyldimethylammonium chloride)(DODAC)、
溴化二(十二基)銨(didodecylammonium bromide)

(DDAB)、1,2-二油氧-3-三甲氨基丙烷

(1,2-dioleyloxy-3-trimethylammonio propane)

(DOTAP)、3b-[N-(N',N'-二甲氨基乙烷)氮甲酯]膽固醇

【3b-[N-(N',N'-dimethylaminoethane)carbamoyl]cholesterol】(DC-Chol)、1,2-二肉豆蔻酯氧丙基-3-二甲羥基乙銨

(1,2-dimyristoyloxypropyl-3-dimethylhydroxyethylamide)(DMRIE)及氯化O,O'-二(十四酯)-N-(α -三甲氨基乙酯基)二乙醇胺

【O,O'-ditetradecanoyl-N-(α -trimethylammonioacetyl)diethanolamine chloride】(DC-6-14)。

可利用一化學及/或物理方法，將類視色素及/或標記鍵結或封包至載體或於載體之中，藉而使本發明之類視色素及/或標記之鍵結於其載體，或是本文之類視色素及/或標記之封包有可能做到。例如，類視色素及/或標記可直接連附於載體。在一實施例中，其類視色素及/或其標記，可經由該類視色素及/或該標記之一氧、一硫、一氮及/或一碳原子，而直接連附到其載體。在另一實施例

中，其類視色素及/或標記還可包含一鏈接物基團。在一實施例中，其類視色素及/或其標記可經由一鏈接物基團而連附於其載體。該鏈接物基團可相對上較小，例如，該鏈接物基團可包含一胺、一醯胺、一醚、一酯、一羥基團、一羰基團、或一硫醚基團。或者，該鏈接物基團可相對上較大，例如，該鏈接物基團可包含一烷基團、一芳基團、一芳基(C₁₋₆烷基)群(例如苯基-(CH₂)₁₋₄-)、一雜芳基團、或一雜芳基(C₁₋₆烷基)基團。在一實施例中，其鏈接物可為-NH(CH₂)₁₋₄-NH-。在另一實施例中，其鏈接物可為-(CH₂)₁₋₄-芳基-NH-。作為一個例子，其鏈接物基團可替代其類視色素及/或其標記之一氫而連附於其一碳。而鏈接物基團可採用嫻於本門技藝者所已知之方法，添加至載體。

或者，當備製本造影劑時，其類視色素及/或其標記之鏈接或封包至其載體或於其載體之中，也可藉由將其類視色素及/或其標記與其載體混合而進行之。或者，當其載體包含一並不僅限於一聚合物之配體時，即有可能用磁共振造影或核醫檢查，輔以該配體，而使一標記可以被檢測到。

本發明之造影劑中，類視色素的量可較佳為 1-10000 奈米莫耳/微升 (nmol/microL)，更佳為 10-1000 奈米莫耳/微升。標記的量可為本門技藝所已知者，但可斟酌各

種狀況，例如類視色素的量和其載體的性質等，而適量地增減。要將類視色素及/或其標記鏈接或封包至其載體或於其載體之中，可在其標記被承載在其載體上之前進行，或可在載體、類視色素及標記正在混合的同時進行，亦或可藉由將類視色素與一其上已承載了一標記之載體混合而進行。因此本發明亦有關一種用於製備纖維化疾病之一造影劑的製程，該製程包含一個步驟，係將類視色素鍵結至任何現存之經標記配方。

本發明之載體的形態可為任何形態，只要標記可以被帶到一個標的細胞外基質產生細胞，雖然並不僅限於被帶到該種標的細胞，其範例包含一高分子微膠粒

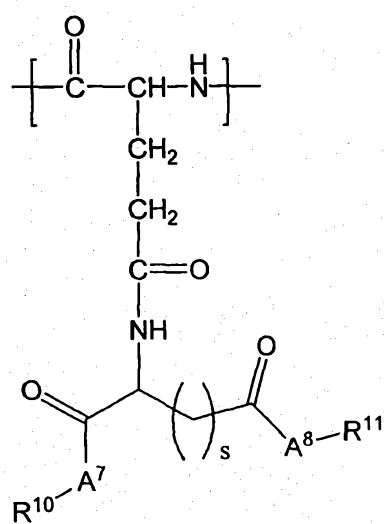
(micelle)、一脂質體、一乳劑、微球和奈米球。當該載體為脂質體形態，在考慮到類視色素之鍵結或封包至該載體或於該載體之中的效率下，類視色素對作為一載體且由脂質體形成之脂質的分子比，較佳為 8:1 至 1:4，更佳為 4:1 至 1:2。

本發明之造影劑的載體，可包含標記在其內部、可將標記附著於其外部、或可與標記混合，只要其類視色素存在的狀態，可作為定位劑(targeting agent)。此處「作為定位劑」是指含類視色素之造影劑，較之未含類視色素之造影劑，更加快速有效率地及/或以較大量地，到達其標靶細胞(例如一個外細胞基質產生細胞)及/或被其

標靶細胞留用。這可藉由將本發明之造影劑加到一標靶細胞培養基中，經過一個預定的時段，分析標記所在位置，而輕易得到證實。從結構上看，上述要求是可達成的，例如，如果類視色素在到達其靶細胞之前，至少有部分最遲暴露在造影劑的外部上。要評估是否類視色素至少有部分暴露在造影劑的外部上，可利用將該造影劑與一特定會鍵結於類視色素之物質，如視黃醇結合性蛋白質（RBP），接觸，並研究其對造影劑之鍵結。類視色素在到達其靶細胞之前，至少有部分最遲暴露在造影劑的外部上，是可能做到的，例如，利用調整其類視色素及其標記及/或非強制地調整其載體之配方比。

在一實施例中，其載體係一聚合物，該聚合物可包含一化學式 (V) 之重複單元：

[化學 8]

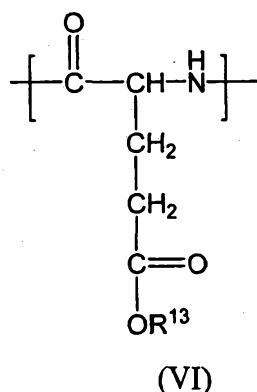


(V)

其中，s可分別為1或2； A^7 及 A^8 各者可分別為氧或

NR^{12} ; R^{12} 可為氫或 C_{1-4} 烷基 ; R^{10} 及 R^{11} 各者可分別地選自一可選擇性經取代之 C_{1-10} 烷基、一可選擇性經取代之 C_{6-20} 芳基、銨及一鹼金屬 ; 及/或一化學式 (VI) 之重複單元 :

[化學 9]



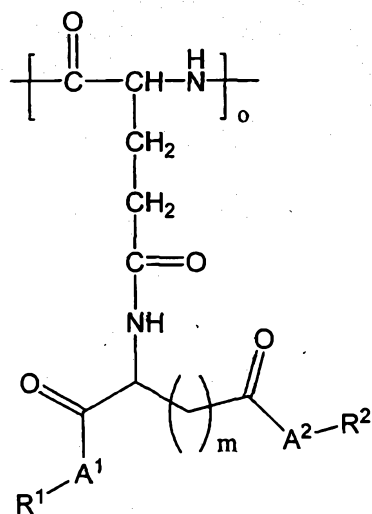
其中 R^{13} 為氫、銨、或一鹼金屬。當該 R^{13} 基團為氫時，則該化學式 (VI) 之重複單元為麩胺酸之一重複單元。

在本實施例中， R^{10} 、 R^{11} 及 R^{13} 中至少其一可為類視色素及/或一檢測標記所取代，以致於該類視色素及該檢測標記兩者均包含在造影劑中。換言之，類視色素及一檢測標記可連結於化學式 (V) 之 A^7 及/或 A^8 ，或連結於鍵結在化學式 (VI) 的 $\text{C}=\text{O}$ 之 O 原子。但類視色素及一檢測標記可連結於所述聚合物的其他部分。在一較佳實施例中， R^{10} 、 R^{11} 及 R^{13} 中至少其一為一檢測標記所取代，且 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{13} 中至少其一為一類視色素所取代。

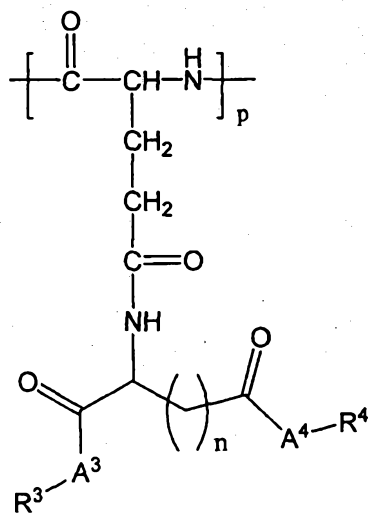
從而，本發明之造影劑可包含或包括一如下所定義之聚合共軛體。此外，本發明之一方面係有關該聚合共軛

體本身。該聚合共軛體可包含至少一選自化學式 (I)、
(II)、(III) 及 (IV) 的重複單元：

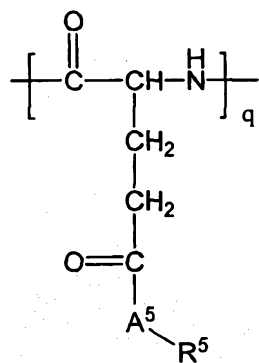
[化學 10]



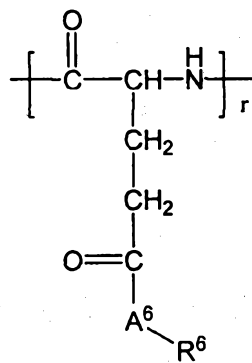
(I)



(II)



(III)



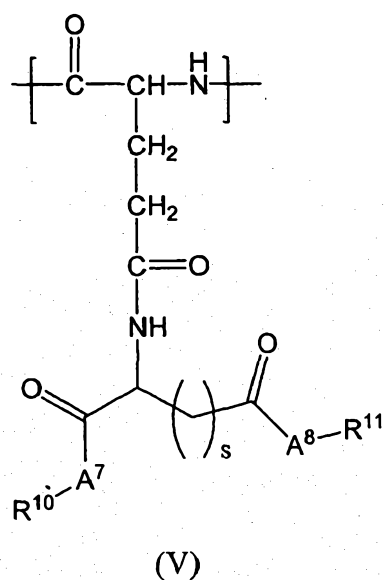
(IV)

其中：m 可分別為 1 或 2；n 可分別為 1 或 2；A¹ 及 A² 各者可分別為氧或 NR⁷；A³ 及 A⁴ 各者可分別為氧或 NR⁸；A⁵ 及 A⁶ 各者可分別為氧或 NR⁹；R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 及 R⁶ 各者可分別地選自一可選擇性經取代之 C₁₋₁₀ 烷基、一可選擇性經取代之 C₆₋₂₀ 芳基、銨、一鹼金屬、一類視色素及一包含一檢測標記之基團；R⁷、R⁸ 及 R⁹ 各者可分別為氫或 C₁₋₄ 烷基；o、p、q 及 r 各者可分別為 0

或 ≥ 1 ，其中 o 、 p 、 q 及 r 的和為 2 或更大數；且前提是 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 中至少其一係一包含一檢測標記之基團，以及 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 中至少其一係一類視色素。鹼金屬之範例包含鋰 (Li)、鈉 (Na)、鉀 (K)、銣 (Rb) 及銻 (Cs)。在一實施例中，該鹼金屬為鈉。

可包含在聚合共軛體的各種各樣其他重複單元包含至少一選自化學式 (I)、(II)、(III) 及 (IV) 的重複單元。在一些實施例中，一本文中所述之聚合共軛體還可包含一化學式 (V) 的重複單元：

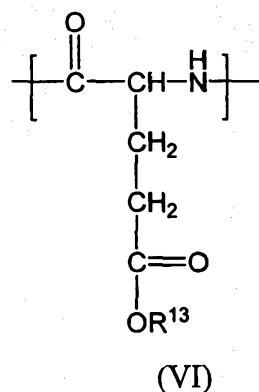
[化學 11]



其中：s 可分別為 1 或 2；A⁷ 及 A⁸ 各者可分別為氧或 NR¹²；R¹² 可為氫或 C₁₋₄ 烷基；R¹⁰ 及 R¹¹ 各者可分別地選自一可選擇性經取代之 C₁₋₁₀ 烷基、一可選擇性經取代之 C₆₋₂₀ 芳基、銨及一鹼金屬。

一實施例提出一如本文所述之聚合共軛體，其還包含一化學式 (VI) 的重複單元：

[化學 12]



其中 R^{13} 可為氫、銨或一鹼金屬。當該 R^{13} 群為氫時，則該化學式 (VI) 之重複單元為麩胺酸之一重複單元。

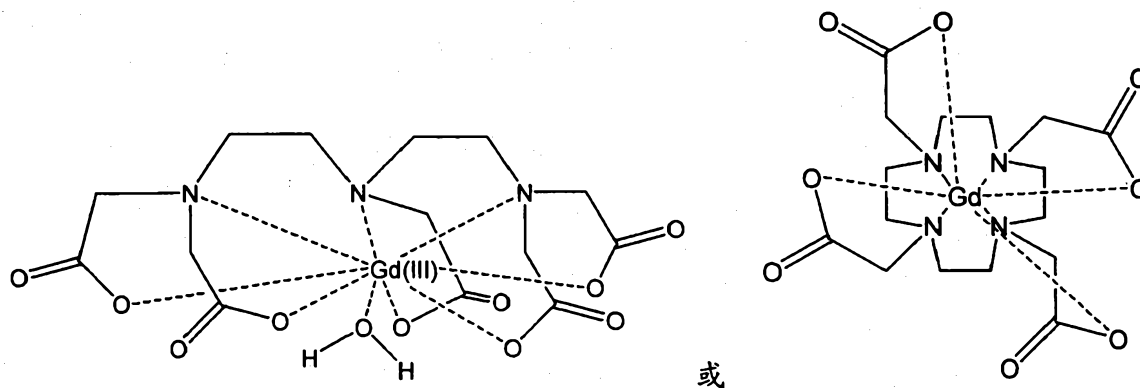
有許多的檢測標記可為本文所述之聚合共軛體的一部分，例如，一含有至少一選自化學式 (I)、(II)、(III) 及 (IV) 之重複單元的聚合共軛體。在一些實施例中，其檢測標記可包含一金屬。例如，該金屬可選自 Gd(III)、釔-88 及銥-111。在一些實施例中，其檢測標記可包含一配體。適合的配體包含，但不僅限於，二伸乙基三胺五醋酸 (DTPA)、四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四醋酸

(DOTA)、(1,2-乙二基二胺)四醋酸鹽 (EDTA)、乙二胺、2,2'-聯吡啶 (bipy)、1,10-啡啉 (phen)、1,2-雙(二苯基膦基)乙烷 (DPPE)、2,4-戊二酮 (acac)、及乙二酸 (ox)。在一實施例中，其檢測標記可包含一選自二伸乙基三胺五醋酸 (DTPA) 及四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四醋酸

(DOTA) 之配體。

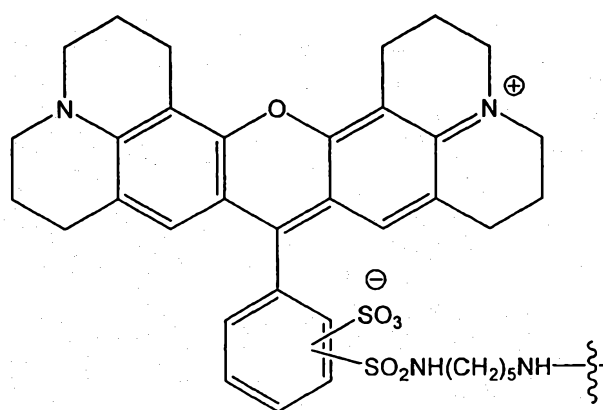
一包含一順磁性金屬螯合物之群組，係一適當檢測標記之一例。在一些實施例中，其順磁性金屬螯合物可包含如下群組之一：

[化學 13]



一適當檢測標記之另一例為一染料，如德州紅 (Texas-Red) 或其衍生物。

[化學 14]



Texas Red-NH--

德州紅-NH--

有許多的類視色素可使用於本文所述之聚合共軛體，例如，一含有至少一選自化學式 (I)、(II)、(III) 及 (IV) 之重複單元的聚合共軛體。適當的類視色素包含視黃

醇、視黃醛、視黃酸、雷辛諾德或它們的衍生物或類似物。可做範例之視黃醇包含維生素 A、全反式視黃醇、軟脂酸視黃酯 (retinyl palmitate) 及乙酸視黃酯 (retinyl acetate)。一視黃醛之一例為 11-順-視黃醛。雷辛諾德係類視色素化合物，其對類視色素 X 受體 (RXR) 具有選擇性。一可為範例之雷辛諾德為類視色素蓓薩羅丁。其它類視色素衍生物或類似物包含阿維 A 酯、阿維 A 酸 (acitretin)、他佐羅汀 (tazarotene)、蓓薩羅丁 (bexarotene)、阿達帕林 (adapalene) 及芬維 A 胺 (fenretinide)。在一些實施例中，其類視色素可選自視黃醇、視黃醛、視黃酸、全反式視黃醇、全反式視黃酸、軟脂酸視黃酯、11-順-視黃醛及 13-順-視黃酸。在一實施例中，其類視色素可包含維生素 A。在另一實施例中，其類視色素可包含視黃醇。

包含一檢測標記之基團可以多種不同的方式與聚合物軀合。在一實施例中，其包含一檢測標記之基團可直接連附於其聚合物。例如，包含一檢測標記之基團可直接連附於一化學式 (I)、(II)、(III) 及/或 (IV) 之重複單元。在一實施例中，其包含一檢測標記之基團，可經由該包含一檢測標記之基團的一氧、一硫、一氮及/或一碳原子，而直接連附於其聚合物。在其他實施例中，其包含一檢測標記之基團還可包含一鏈接物基團。在一實施

例中，其包含一檢測標記之基團可經由一鏈接物基團，直接連附於其聚合物，例如，連附於一化學式 (I)、(II)、(III) 及/或 (IV) 之重複單元。該鏈接物基團可相對上較小，例如，該鏈接物基團可包含一胺、一醯胺、一醚、一酯、一羥基團、一羰基團、或一硫醚群。或者，該鏈接物基團可相對上較大，例如，該鏈接物基團可包含一烷基團、一芳基團、一芳基(C₁₋₆ 烷基)群 (例如苯基-(CH₂)₁₋₄-)、一雜芳基團、或一雜芳基(C₁₋₆ 烷基)群。在一實施例中，其鏈接物可為-NH(CH₂)₁₋₄-NH-。在另一實施例中，其鏈接物可為-(CH₂)₁₋₄-芳基-NH-。作為一個例子，其鏈接物基團可替代其包含一檢測標記之基團的一氮而連附於一碳。而所述鏈接物基團可採用嫻於本門技藝者所已知之方法，添加至所述聚合物，例如，添加至一化學式 (I)、(II)、(III) 及/或 (IV) 之重複單元。

當有了包含一檢測標記之基團，類視色素可以多種不同的方式與聚合物軛合。在一實施例中，類視色素可直接連附於聚合物。例如，類視色素可直接連附於一化學式 (I)、(II)、(III) 及/或 (IV) 之重複單元。在一實施例中，類視色素可經由該類視色素之一氧、一硫、一氮及/或一碳原子，而直接連附於聚合物。類視色素也可經由一鏈接基團而與聚合物軛合，例如一包含至少一化學式 (I)、(II)、(III) 及/或 (IV) 之重複單元的聚合物。

本文所述之鏈接基團，對包含一檢測標記之基團而言，可與類視色素一起使用。所述鏈接物基團，可採用嫻於本門技藝者所已知之方法，添加至所述聚合物，例如添加至一化學式 (I)、(II)、(III) 及/或 (IV) 之重複單元及/或所述類視色素。

在一些實施例中，化學式 (I) 中之 m 可為 1。在一實施例中，化學式 (I) 中之 m 可為 2。在一些實施例中，化學式 (II) 中之 n 可為 1。在一實施例中，化學式 (II) 中之 n 可為 2。在一些實施例中，化學式 (III) 中之 s 可為 1。在其他實施例中，化學式 (III) 中之 s 可為 2。

在一些實施例中，本文所述之聚合共軛體可包含一鹼金屬，例如鋰 (Li)、鈉 (Na)、鉀 (K)、銣 (Rb) 及銫 (Cs)。在一實施例中，其鹼金屬可為鈉或鉀。在一實施例中，其鹼金屬可為鈉。

包含了至少兩個不同的化學式 (I)、(II)、(III) 及/或 (IV) 之重複單元的聚合物為共聚物 (copolymers)。再則，包含了至少一個化學式 (I)、(II)、(III) 及/或 (IV) 之重複單元的聚合物，可為包含了非化學式 (I)、(II)、(III) 及/或 (IV) 之其他重複單元的共聚物。

化學式 (I) 重複單元的數目和化學式 (II) 重複單元的數目各者可分別地挑選，且可大範圍變化。在一實施例中，化學式 (I) 重複單元的數目可在約 50 至約 5,000

的範圍內，且更偏好從約 100 至約 2,000。同樣地，在一些實施例中，化學式 (II) 重複單元的數目可在約 50 至約 5,000 的範圍內，且更偏好從約 100 至約 2,000。

同樣地，化學式 (III) 重複單元的數目和化學式 (IV) 重複單元的數目各者可分別地挑選且可變化。在一實施例中，化學式 (III) 重複單元的數目可在約 50 至約 5,000 的範圍內，且更偏好從約 100 至約 2,000。在一些實施例中，化學式 (IV) 重複單元的數目可在約 50 至約 5,000 的範圍內，且更偏好從約 100 至約 2,000。

根據重複單元的總數，所述聚合共軛體中化學式 (I) 重複單元的百分比可大範圍變化。在一實施例中，根據聚合共軛體中重複單元的總莫耳數，聚合共軛體可包含高達約 99 莫耳%之化學式 (I) 重複單元。在一實施例中，根據聚合共軛體中重複單元的總莫耳數，聚合共軛體可包含約 1 莫耳%至約 99 莫耳%之化學式 (I) 重複單元。在一實施例中，根據聚合共軛體中重複單元的總莫耳數，聚合共軛體可包含約 1 莫耳%至約 50 莫耳%之化學式 (I) 重複單元。在一實施例中，根據聚合共軛體中重複單元的總莫耳數，聚合共軛體可包含約 1 莫耳%至約 30 莫耳%之化學式 (I) 重複單元。在一實施例中，根據聚合共軛體中重複單元的總莫耳數，聚合共軛體可包含約 1 莫耳%至約 20 莫耳%之化學式 (I) 重複單元。

在一另實施例中，根據聚合共軛體中重複單元的總莫耳數，聚合共軛體可包含約 1 莫耳% 至約 10 莫耳% 之化學式 (I) 重複單元。

根據重複單元的總數，所述聚合共軛體中化學式 (II) 重複單元的百分比也可大範圍變化。在一實施例中，根據聚合共軛體中重複單元的總莫耳數，聚合共軛體可包含高達約 99 莫耳% 之化學式 (II) 重複單元。在一實施例中，根據聚合共軛體中重複單元的總莫耳數，聚合共軛體可包含約 1 莫耳% 至約 99 莫耳% 之化學式 (II) 重複單元。在一實施例中，根據聚合共軛體中重複單元的總莫耳數，聚合共軛體可包含約 1 莫耳% 至約 50 莫耳% 之化學式 (II) 重複單元。在一實施例中，根據聚合共軛體中重複單元的總莫耳數，聚合共軛體可包含約 1 莫耳% 至約 30 莫耳% 之化學式 (II) 重複單元。在一實施例中，根據聚合共軛體中重複單元的總莫耳數，聚合共軛體可包含約 1 莫耳% 至約 20 莫耳% 之化學式 (II) 重複單元。在另一實施例中，根據聚合共軛體中重複單元的總莫耳數，聚合共軛體可包含約 1 莫耳% 至約 10 莫耳% 之化學式 (II) 重複單元。

根據重複單元的總數，聚合共軛體中化學式 (III) 重複單元的百分比可大範圍變化。在一實施例中，根據聚合共軛體中重複單元的總莫耳數，聚合共軛體可包含高

達約 99 莫耳 % 之化學式 (III) 重複單元。在一實施例中，根據聚合共軛體中重複單元的總莫耳數，聚合共軛體可包含約 1 莫耳 % 至約 99 莫耳 % 之化學式 (III) 重複單元。在一實施例中，根據聚合共軛體中重複單元的總莫耳數，聚合共軛體可包含約 1 莫耳 % 至約 50 莫耳 % 之化學式 (III) 重複單元。在一實施例中，根據聚合共軛體中重複單元的總莫耳數，聚合共軛體可包含約 1 莫耳 % 至約 30 莫耳 % 之化學式 (III) 重複單元。在一實施例中，根據聚合共軛體中重複單元的總莫耳數，聚合共軛體可包含約 1 莫耳 % 至約 20 莫耳 % 之化學式 (III) 重複單元。在另一實施例中，根據聚合共軛體中重複單元的總莫耳數，聚合共軛體可包含約 1 莫耳 % 至約 10 莫耳 % 之化學式 (III) 重複單元。

同樣地，根據重複單元的總數，聚合共軛體中化學式 (IV) 重複單元的百分比可大範圍變化。在一實施例中，根據聚合共軛體中重複單元的總莫耳數，聚合共軛體可包含高達約 99 莫耳 % 之化學式 (IV) 重複單元。在一實施例中，根據聚合共軛體中重複單元的總莫耳數，聚合共軛體可包含約 1 莫耳 % 至約 99 莫耳 % 之化學式 (IV) 重複單元。在一實施例中，根據聚合共軛體中重複單元的總莫耳數，聚合共軛體可包含約 1 莫耳 % 至約 50 莫耳 % 之化學式 (IV) 重複單元。在一實施例中，根據聚合

共軛體中重複單元的總莫耳數，聚合共軛體可包含約 1 莫耳% 至約 30 莫耳% 之化學式 (IV) 重複單元。在一實施例中，根據聚合共軛體中重複單元的總莫耳數，聚合共軛體可包含約 1 莫耳% 至約 20 莫耳% 之化學式 (IV) 重複單元。在另一實施例中，根據聚合共軛體中重複單元的總莫耳數，聚合共軛體可包含約 1 莫耳% 至約 10 莫耳% 之化學式 (IV) 重複單元。

如果所述聚合共軛體中存有一個或多個化學式 (V) 重複單元，根據重複單元的總數，該聚合共軛體中化學式 (V) 重複單元的百分比可大範圍變化。同樣地，如果所述聚合共軛體中存有一個或多個化學式 (VI) 重複單元，根據重複單元的總數，該聚合共軛體中化學式 (VI) 重複單元的百分比可大範圍變化。表 1 顯示作為範例之實施例。

[表 1]

重複單元	聚合共軛體中之莫耳百分比
化學式 (V)	約 1 莫耳% 至約 99 莫耳%
	約 1 莫耳% 至約 50 莫耳%
	約 1 莫耳% 至約 30 莫耳%
	約 1 莫耳% 至約 20 莫耳%
	約 1 莫耳% 至約 10 莫耳%

化學式 (VI)	約 1 莫耳%至約 99 莫耳%
	約 1 莫耳%至約 50 莫耳%
	約 1 莫耳%至約 30 莫耳%
	約 1 莫耳%至約 20 莫耳%
	約 1 莫耳%至約 10 莫耳%

莫耳百分比係根據聚合共軛體中重複單元之總莫耳數。

在一實施例中，一檢測標記可非共價地封裝或部分封裝入一本文所述之聚合共軛體的一聚合物基體內。例如，本文所述之聚合共軛體可以多種形態呈現，包含顆粒、片、棒、纖維、薄膜、泡沫、懸浮體（液體或氣體）、一凝膠、一固體或一液體等形態。這許多形態並沒有限定其大小和形狀。自由且非共軛之檢測標記，例如本文所述者，可與一本文所述之聚合共軛體（當其形成一基體時）混合，而非共價地封裝或部分封裝入其中。同樣地，類視色素也可非共價地封裝或部分封裝入一本文所述之聚合共軛體的一聚合物基體內。

所述聚合共軛體中，檢測標記的量可大範圍變化。在一實施例中，根據其檢測標記對其聚合共軛體之質量比（聚合共軛體中所佔之檢測標記重量），其聚合共軛體可包含的檢測標記總量，範圍由約 0.5% 至約 50%（重量/重量）。在一實施例中，根據其檢測標記對其聚合共軛體

之質量比（在同樣的基礎上），其聚合共軛體可包含的檢測標記的量，範圍由約 1% 至約 40%（重量/重量）。在一實施例中，根據其檢測標記對其聚合共軛體之質量比（在同樣的基礎上），其聚合共軛體可包含的檢測標記的量，範圍由約 1% 至 30%（重量/重量）。在一實施例中，根據其檢測標記對其聚合共軛體之質量比（在同樣的基礎上），其聚合共軛體可包含的檢測標記的量，範圍由約 1% 至約 20%（重量/重量）。在一實施例中，根據其檢測標記對其聚合共軛體之質量比（在同樣的基礎上），其聚合共軛體可包含的檢測標記的量，範圍由約 1% 至約 10%（重量/重量）。

所述聚合共軛體中，所存有之類視色素的量，也可大範圍變化。在一些實施例中，其類視色素可佔其聚合共軛體總質量（其中該聚合共軛體的總質量包含該類視色素的質量）之約 1% 至約 50%（重量/重量）。在其他實施例中，其類視色素可佔其聚合共軛體總質量（其中該聚合共軛體的總質量包含該類視色素的質量）之約 10% 至約 30% w/w（在同樣的基礎上）。在再其他實施例中，其類視色素可佔其聚合共軛體總質量（其中該聚合共軛體的總質量包含該類視色素的質量）之約 20% 至約 40% w/w（在同樣的基礎上）。

檢測標記的量、類視色素的量以及化學式 (I)、(II)、

(III) 及/或 (IV) 之重複單元的百分比量可經較佳地揀選，以提供聚合共軛體，一比包含了大致等量同試劑之可相較麴胺酸軛合物，更高的溶解度。在一實施例中，其聚合共軛體溶解度，比一可相較之麴氨酸軛合物溶解度高。測量溶解度，係利用形成一聚合共軛體溶液，其在約攝氏 22 度 ($^{\circ}\text{C}$) 下，於 0.9 重量 % NaCl 水溶液中，包含至少 5 毫克/毫升之聚合共軛體，並判定其光學透明度 (optical clarity)。光學透明度可度量濁度而判定，例如利用視覺觀察或利用嫻於本門技藝者已知適當的儀器法。將所得之溶解度和一同樣形成之麴氨酸共軛物溶液作比較，顯示出更佳的溶解度，其證據在於，在一廣闊的 pH 範圍，其具較大的光學透明度。因此當一經測試之聚合共軛體溶液 (在約 22°C 下，於 0.9 重量 % NaCl 水溶液中，包含至少 5 毫克/毫升之該聚合共軛體)，在一廣闊的 pH 範圍，比一可相較之經測試麴氨酸軛合物溶液，具更大的光學透明度時，則一聚合共軛體溶解度，比一包含大致等量試劑之可相較麴氨酸軛合物溶解度高。嫻於本門技藝者當會理解，一「可相較 (comparable)」之麴氨酸軛合物，係一控制物質，其中該軛合物之聚合物部分的分子量，和與之相較之主題聚合共軛體 (包含一化學式 (I)、(II)、(III) 及/或 (IV) 之重複單元) 之聚合物部分的分子量，大致相同。

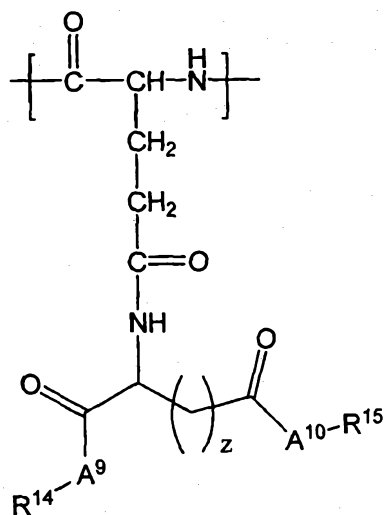
所述聚合共軛體可包含一或多個掌性碳原子。該掌性碳（可用一星號*表示）可具直（右手）或左（左手）結構配置，因此其重複單元可為消旋、鏡像或富於鏡像。除非另有說明，當使用於本文其他地方時，符號「n」和「*」（指一個掌性碳）具有與上述規定相同的含義。

包含至少一選自化學式（I）、（II）、（III）及（IV）之重複單元的聚合共軛體，可用多種方法製備。在一實施例中，可將一第一聚合物反應物溶解或部分溶解於一溶劑中，以形成一第一溶解或部分溶解聚合物反應物。然後該第一溶解或部分溶解聚合物反應物可與一第二反應物反應，以形成一第二聚合物反應物。在一實施例中，該第二反應物可包含一檢測標記之基團。在另一實施例中，該第二反應物可包含一類視色素。在一實施例中，該類視色素可為視黃醇或或其一衍生物。在又另一實施例中，該第二反應物可包含一配體，例如二伸乙基三胺五醋酸（DTPA）、四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四醋酸（DOTA）、(1,2-乙二基二胺)四醋酸鹽（EDTA）、乙二胺、2,2'-聯吡啶（bipy）、1,10-啡啉（phen）、1,2-雙(二苯基膦基)乙烷（DPPE）、2,4-戊二酮、及乙二酸（ox）。在一實施例中，該第二反應物可包含一選自一羥基及一胺之取代物。

所述第一聚合物反應物可包含任何能夠形成一包含至

少一選自化學式 (I)、(II)、(III) 及 (IV) 之重複單元的聚合物之適合物質。在一實施例中，其聚合物反應物可包含一化學式 (VII) 之重複單元：

[化學 15]

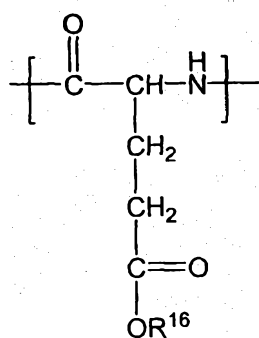


(VII)

其中 z 可分別為 1 或 2； A^9 及 A^{10} 可各為氧；且 R^{14} 及 R^{15} 各者可分別地選自氫、銨及一鹼金屬。

在另一實施例中，其第一聚合物反應物可包含一化學式 (VIII) 之重複單元：

[化學 16]



(VIII)

其中 R^{16} 可選自氫、銨及一鹼金屬。

然後該第二聚合物反應物可與一第三反應物反應，形成一中間產物，或在一些實施例中，形成一包含至少一選自化學式 (I)、(II)、(III) 及 (IV) 之重複單元的聚合物。假如有需要或是想要的話，可將該第二聚合物反應物溶解或部分溶解於一溶劑中，形成一第二溶解或部分溶解聚合物反應物。在一實施例中，該第三反應物可包含一包含一檢測標記之基團。在另一實施例中，該第三反應物可包含一類視色素。在一實施例中，該類視色素可為視黃醇或其一衍生物。在還又其他實施例中，該第三反應物可包含一配體，例如有關該第二反應物之所述者。在一實施例中，該第二反應物可包含一選自一羥基及一胺之取代物。

如果該第二或第三反應物係一配體，就可在添加該配體後，加入一第四反應物，其中該第四反應物包含一金屬。可為範例之金屬包含，但不僅限於，Gd(III)、釔-88及 鈾-111。

自由檢測標記及/或類視色素與本文所述之聚合共軛體的混合物可由多種方式形成，例如，形成一基體，該基體中有一些或全部之檢測標記及/或類視色素係非共價地封裝或部分封裝入內。如此一種混合物可包含，例如，共軛及非共軛兩者之檢測標記及/或類視色素。

所述聚合物反應物可溶解或部分溶解於各種溶劑中，

備用以與包含一檢測標記、所述類視色素及/或所述配體之基團混合。在一實施例中，該溶劑可包含一親水性溶劑，諸如一極性溶劑。適合的極性溶劑包含質子性溶劑，例如水、甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、甲酸和乙酸。其他適宜的極性溶劑包含非質子性溶劑，如丙酮 (acetone)、乙腈 (acetonitrile)、二甲基甲醯胺 (dimethylformamide)、二甲基亞砜 (dimethyl sulfoxide)、四氫呋喃 (tetrahydrofuran) 和 1,4-二氧六環 (1,4-dioxane)。在一實施例中，該溶劑可為一水性溶劑，例如水。

要將所述聚合物反應物溶解或部分溶解於一溶劑中，可進一步利用傳統機械技術輔助。例如，可搖震或攪動其溶劑中之聚合共軛體，促使其溶解或部分溶解。在一實施例中，其聚合物及溶劑受音波處理。音波處理係運用聲音能量，例如，超音波能量，攪拌一樣本中粒子的舉動。音波處理可使用，例如一超音波浴或一超音波探針，而進行。而控制聚合物溶解的程度，可利用改變其機械搖震或攪拌的強度及時間，或是改變音波處理的條件。搖震、攪動或音波處理的發生，可為任何長度時間。例如，音波處理混合物的時段可由幾秒鐘至幾個小時不等。在一實施例中，可在其溶劑中音波處理其聚合共軛體的時段介於約 1 分鐘及約 10 分鐘之間。在一實施例

中，可在其溶劑中音波處理其聚合共軛體約 5 分鐘。

在一實施例中，可將包含一檢測標記及/或所述配體的基團加到其聚合共軛體溶液中。在將該包含一檢測標記及/或所述配體的基團與其聚合共軛體混合前，該基團可溶解或部分溶解於溶劑中，或可不溶解或不部分溶解於溶劑中。如果該包含一檢測標記及/或所述配體的集團溶解或部分溶解於一溶劑中，該溶劑可包含一親水性溶劑，諸如一極性溶劑。適合的極性溶劑包含質子性溶劑，例如水、甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、甲酸、乙酸和丙酮。其他適宜的極性溶劑包含非質子性溶劑，如丙酮、乙腈、二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、四氫呋喃和 1,4-二氧六環。

同樣地在一實施例中，可將所述類視色素添加至其聚合物反應物溶液中。在該類視色素與該聚合物反應物混合前，該類視色素可溶解或部分溶解於溶劑中，或可不溶解或不部分溶解於溶劑中。如果該類視色素溶解或部分溶解於一溶劑中，該溶劑可包含一親水性溶劑，例如一極性溶劑。適合的極性溶劑包含質子性溶劑，例如水、甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、甲酸、乙酸和丙酮。其他適宜的極性溶劑包含非質子性溶劑，如丙酮、乙腈、二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、四氫呋喃和 1,4-二氧六環。

在該包含該包含一檢測標記、所述類視色素及/或所述

配體之基團的基團，添加到該聚合物反應物溶液之後，例如使用一吸量管添加，可執行更進一步的混合。例如，可搖震或攪動該包含該聚合物反應物及該包含一檢測標記之基團的溶液。在一實施例中，可音波處理其包含聚合共軛體及包含一檢測標記之基團的溶液。搖震、攪動或音波處理的發生，可為任何長度時間。例如，音波處理混合物的時段可由幾秒鐘至幾個小時不等。

在一實施例中，在將其聚合物反應物以及其包含一檢測標記、所述類視色素及/或所述配體之基團的任一，溶解於一溶劑之前，先將兩者混合在一起。在一實施例中，可將一溶劑或混合溶劑，添加至其聚合物反應物以及其包含一檢測標記、所述類視色素及/或所述配體之基團的混合物中。在該溶劑或混合溶劑加至該聚合物反應物以及該包含一檢測標記、該類視色素及/或該配體之基團的混合物中之後，一或多種該聚合物反應物以及該包含一檢測標記、該類視色素及/或該配體之基團，可被溶解或部分溶解。該溶劑或混合溶劑可包含一或多種如下：水、甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、甲酸、乙酸、丙酮、乙腈、二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、四氫呋喃和 1,4-二氧六環。在一實施例中，該混合溶劑可包含一醇類及水。在一實施例中，該混合溶劑可包含乙醇和水。

然後，可將該包含該包含一檢測標記及該類視色素之

基團的聚合共軛體，非強制性地隔離及/或純化。關於本門技藝者所已知的適宜方法，可用來隔離及/或純化本文所述之聚合共軛體。然後該聚合共軛體可用任何關於本門技藝者所已知的適宜方法加以乾燥。例如，在一實施例中，該聚合共軛體可冷凍乾燥。該組合物冷凍乾燥的條件可加以變化。在一實施例中，其混合物可在一介於約 -30°C 及約 -10°C 之間的溫度冷凍乾燥。在一實施例中，其混合物可在一約 -20°C 之溫度下冷凍乾燥。一旦該包含該包含一檢測標記及該類視色素之基團的聚合共軛體，經非強制性隔離並乾燥，即可在適當條件下儲藏。例如，該組合物可儲藏在一適於冷凍乾燥之溫度下，誠如上文所述。

與一第三反應物之反應，可在其溶解或部分溶解之聚合物反應物，與其第二反應物反應之前、之同時、或之後發生。在一些實施例中，其溶解或部分溶解之聚合物反應物，可在與其第三反應物反應之前，與至少一部分的其第二反應物反應。在一實施例中，在添加至少一部分的其第二反應物之後所形成的中間化合物，可在加入其第三反應物之前被隔離出來。在另一實施例中，可在其在添加了其第二反應物之後所形成的中間化合物未經隔離之下，將其第三反應物加入。在其他實施例中，其溶解或部分溶解之聚合物反應物，可在約與其第三反應

物反應的同時，與至少一部分的其第二反應物反應。在一實施例中，其溶解或部分溶解之聚合物反應物，可在與其第三反應物反應之後，與至少一部分的其第二反應物反應。在一實施例中，在添加至少一部分的其第三反應物之後所形成的中間化合物，可在加入其第二反應物之前被隔離出來。

如果添加了一包含一金屬之第四反應物，在一些實施例中，該第四反應物可與其第三及/或第二反應物約同時加入。在一實施例中，其第四反應物可添加於其第三及/或第二反應物加入之後。在一實施例中，可在添加其第四反應物之前，隔離其具一配體（例如本文所述者）之中間化合物。在另一實施例中，其第四反應物可在未隔離其含一配體之中間化合物之下，添加於該中間化合物。

在一實施例中，一製作其聚合共軛體之方法，可包含將其溶解或部分溶解之聚合物反應物，與其第二反應物及/或第三反應物，在存有一偶合劑之下反應。可使用任何適宜的偶合劑。在一實施例中，其偶合劑係選自 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)-碳二亞胺

(1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide)

(EDC)、1,3-二環己碳二亞胺 (1,3-dicyclohexyl carbodiimide) (DCC)、1,1'-羰基-二咪唑 (1,1'-carbonyl-diimidazole) (CDI)、N,N'-二琥珀醯亞氨基碳

酸酯 (N,N'-disuccinimidyl carbonate) (DSC)、N-[(二甲基)-1 氫-1,2,3-三唑并-[4,5-b]吡啶-1-基-亞甲基]-N-甲基甲胺自由基六氟磷酸鹽 N-氧化物

(N-[(dimethylamino)-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]pyridine-1-yl-methylene]-N-methylmethanaminium hexafluorophosphate N-oxide) (HATU)、2-[(1-苯並三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲胺自由基六氟磷酸鹽

(2-[(1-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylaminium hexafluorophosphate) (HBTU)、2-[(6-氯-1 氫-苯並三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲胺自由基六氟磷酸鹽

(2-[(6-chloro-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylaminium hexafluorophosphate) (HCTU)、苯並三唑-1-基-氧-參-吡咯啶基-六氟磷酸鹽

(benzotriazole-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate) (PyBOP^(R))、溴-參-吡咯啶基-六氟磷酸鹽 (bromo-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate) (PyBroP^(R))、2-[(1 氫-苯並三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲胺自由基四氟硼酸鹽

(2-[(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylaminium tetrafluoroborate) (TBTU) 及苯並三唑-1-基-氧-參-(二甲基)六氟磷酸鹽

(benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)phosphonium

m hexafluorophosphate) (BOP)。

可使用任何能讓反應發生的適宜溶劑。在一實施例中，其溶劑可為極性之非質子性溶劑。例如，該溶劑可選自 N,N-二甲基甲醯胺 (N,N-dimethylformamide)

(DMF)、二甲基亞砜 (dimethyl sulfoxide) (DMSO)、N-甲基-2-吡酮 (N-methyl-2-pyrindone) (NMP) 及 N,N-二甲基乙醯胺 (N,N-dimethylacetamide) (DMAc)。

在另一實施例中，其反應還可包含將其溶解或部分溶解之聚合物反應物，在存有一催化劑下反應。可使用任何促進反應的催化劑。在一實施例中，其催化劑可包含 4-二甲氨基吡啶 (4-dimethylaminopyridine) (DMAP)。

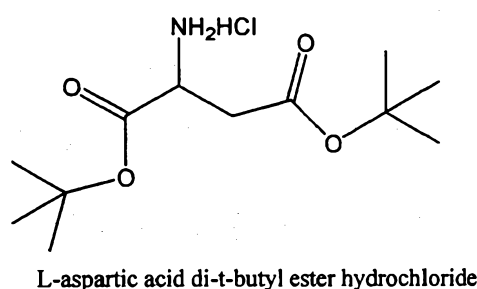
在一實施例中，一包含至少一選自化學式 (I) 及化學式 (II) 之重複單元的聚合物，其產製可從聚麩氨酸及一胺基酸（例如天門冬胺酸 (asparatic acid) 及/或麩氨酸）開始。或者在另一實施例中，其聚合物之創製，可利用首先將其起始聚麩氨酸類物質轉化成鹽類形態。要得到聚麩氨酸之鹽類形態，可將聚麩氨酸與一適宜的鹼類反應，如碳酸氫鈉 (sodium bicarbonate)。一胺基酸部分可連附於所述聚麩氨酸上垂懸的羧酸基團。該聚麩氨酸分子量的重量平均可大範圍變化，但較佳從約 10,000 至約 500,000 道爾頓，且更佳從約 25,000 至約 300,000 道爾頓。可採用如此一種反應來創製聚-(γ -L-天冬胺醯-

麩醯胺酸)【poly-(gamma-L-aspartyl-glutamine)】或聚-(γ-L-麩胺醯-麩醯胺酸)

【poly-(gamma-L-glutamyl-glutamine)】。

在一實施例中，胺基酸在附著於聚麩氨酸前，被一保護基團所保護。一適用本反應之經保護胺基酸部分，其一範例為 L-天門冬胺酸二-三級-氫氯化丁酯 (L-aspartic acid di-t-butyl ester hydrochloride)，如下所示：

[化學 17]



L-天門冬胺酸二-三級-氫氯化丁酯

該聚麩氨酸與該胺基酸之反應，可在存有任何適宜溶劑下發生。在一實施例中，其溶劑可為一非質子性溶劑。在一較佳實施例中，其溶劑可為 N,N'-二甲基甲醯胺 (N,N'-dimethylformamide)。

在一實施例中，可採用一諸如 EDC、DCC、CDI、DSC、HATU、HBTU、HCTU、PyBOP^(R)、PyBroP^(R)、TBTU 及 BOP 等的偶合劑。在其他實施例中，可用一催化劑（例如 DMAP）反應聚麩氨酸及一胺基酸。

反應結束之後，如果胺基酸中的氧原子是被保護著的，可採用已知方法，例如使用一適宜的酸類（例如三

氟乙酸)，將其保護基團移除。如果想要從聚麩氨酸與該胺基酸之反應下，獲得鹽類形態的聚合物，可利用一適宜的鹼性溶液，例如碳酸氫鈉溶液，對該酸類形態的聚合物加以處理而成。

可利用嫻於本門技藝者所已知的方法復原及/或純化所述聚合物。例如，可利用適宜的方法移除溶劑，例如旋轉減壓蒸發。此外，可將該反應混合物濾進一酸性水溶液中，以促使沉澱的發生。而後可將所得沉澱物過濾，並以水洗。

在一些實施例中，一包含至少一選自化學式 (I) 及化學式 (II) 之重複單元的聚合物，也可如前文所述，包含一之化學式 (VI) 重複單元。要形成如此一種聚合物的一種方法，係藉聚麩氨酸為起始，將之與一例如冬門氨酸及/或麩氨酸之胺基酸反應，而該聚麩氨酸的量，係少於以聚麩氨酸為基礎 1.0 當量之胺基酸。例如在一實施例中，一以聚麩氨酸為基礎 0.7 當量之胺基酸，可與聚麩氨酸反應，以致所得之聚合物約有 70% 之重複單元包含該胺基酸。如上所述，該胺基酸之氧原子可用適宜的保護基團加以保護。在一實施例中，該胺基酸可為 L-天門冬胺酸或 L-麩氨酸。在另一實施例中，該胺基酸之氧原子可為三級丁基團所保護。如果該胺基酸之氧原子是被保護著的，可採用已知方法，例如使用一適宜的酸

類（例如三氟乙酸），將其保護基團移除。

在一些實施例中，一包含至少一選自化學式（III）及化學式（VI）之重複單元的聚合物，可由聚麩氨酸為起始而產製。如前文所述，一包含至少一選自化學式（III）及化學式（VI）之重複單元的聚合物，也可包含一化學式（V）重複單元。要形成如此一種聚合物的一種方法，係藉聚麩氨酸及/或其鹽類為起始，並加入一小於 1.0 當量之胺基酸，例如 L-冬門氨酸或 L-麩氨酸。

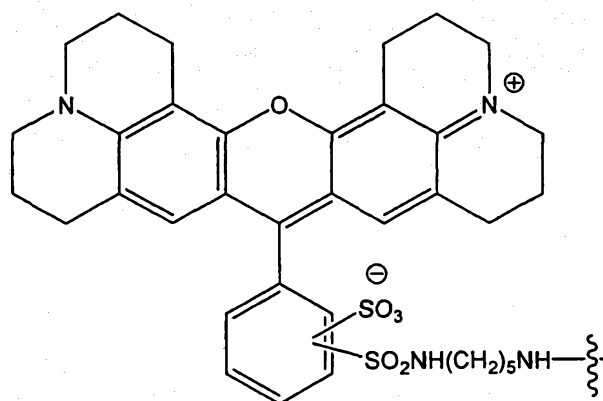
所包含之重複單元包含了一或多選自化學式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）及（VI）之重複單元的聚合物，可用多種相應之起始單體，採嫻於本門技藝者所已知的方法，而加以合成。

包含一檢測標記之基團與所述聚合物酸類或其鹽類形態之軛合，可以各種方式進行，例如將包含一檢測標記之基團共價鍵結於各種聚合物。同樣地，一類視色素可以各種方式軛合於所述聚合物酸類或其鹽類。一種用於將前述群組軛合於所述聚合物的方法是採用熱（例如採一微波方法所得之熱）。或者，可在室溫下發生軛合。嫻於本門技藝者一般所知曉及/或本文所述之適當溶劑、偶合劑、催化劑及/或緩衝劑，可用來形成所述聚合共軛體。

在一實施例中，一本文所述之聚合物（例如一包含一選自化學式（I）、（II）、（III）及/或（IV）之重複單元的

聚合物)可與一檢測標記(例如本文所述者)軛合。在一實施例中,該檢測標記可為德州紅-NH₂。

[化學 18]



Texas Red-NH-

德州紅-NH--

在一特定實施例中,一包含至少一選自化學式(I)、化學式(II)及化學式(V)之重複單元的聚合物,可與DCC、德州紅-NH₂染料、吡啶(pyridine)及4-二甲氨基吡啶反應。該混合物可採一微波方法加熱。在一實施例中,其反應可加熱高達至約100°C-150°C之溫度範圍。在另一實施例中,其物質可加熱時間係由5至40分鐘。如果想要的話,該反應混合物可冷卻至室溫。可採嫻於本門技藝者所知之適宜方法來隔離及/或純化該聚合共軛體。例如,反應混合物可濾進一酸性水溶液中。而後可將任何形成之沉澱物過濾,並以水清洗。非強制性地,該沉澱物可用任何適宜的方法加以純化。例如,可將該沉澱物轉送入丙酮中溶解,並將所得溶液再一次過濾入一碳酸氫鈉溶液中。如果想要的話,可將所得反應溶液,

在水中用一纖維素膜透析，可凍乾和隔離該聚合物。

或者該包含一檢測標記及/或所述類視色素之基團，可與一例如麩氨酸及/或天門冬胺酸等之胺基酸反應，其中該包含一檢測標記及/或類視色素之基團與該胺基酸偶合（例如共價地鍵結著）。然後該胺基酸-標記及/或胺基酸-類視色素化合物可與聚麩氨酸或其鹽類反應，形成一包含至少一選自化學式（I）及化學式（II）之重複單元的聚合共軛體。該包含一檢測標記及/或類視色素之基團也可附著於一單體，該單體會被用來形成部分聚合共軛體，諸如包含一選自化學式（I）、（II）、（III）及（IV）之重複單元的聚合共軛體。之後可用嫻於本門技藝者所知之方法將該單體聚合，而形成所述聚合共軛體。例如，一包含一檢測標記及/或一類視色素之基團，在聚合反應之前，可連附於麩氨酸。同樣地，一包含一檢測標記及/或一類視色素之基團可連附於 L- γ -麩胺醯麩胺酸及/或 γ -L-天門冬胺醯麩胺酸。之後可採嫻於本門技藝者已知的方法將該所得單體（具有該包含一檢測標記及/或一類視色素之附著群體）聚合，而形成所述之聚合共軛體。

在聚合共軛體形成之後，也可測量任何未與該高分子共價鍵結之試劑，其仍自由未經作用的量。可採嫻於本門技藝者已知的方法，來確認實質短缺的自由檢測標記

及/或類視色素。

上述聚合共軛體可在水溶液中形成奈米粒子。聚合共軛體（例如一包含至少一選自化學式（I）、（II）、（III）及（IV）之重複單元的聚合共軛體）可以同樣的方式形成奈米粒子。如此之奈米粒子，可用於較佳地將一檢測標記，傳送到一選定的組織。

本發明之造影劑及化合物（例如一包含至少一選自化學式（I）、（II）、（III）及（IV）之重複單元的聚合共軛體）可用於診斷纖維化疾病。因此本發明還有關一種包含本發明之造影劑及/或化合物之纖維化疾病診斷劑，以及一種診斷纖維化疾病的方法，該方法包含一對有需要的受療者施用一有效量之本發明的造影劑、化合物或該診斷劑的步驟，及一檢測含在所施用之造影劑、化合物或診斷劑中之標記的步驟。

一實施例提出一種組合物，其包含本文所述之試劑（例如所述造影劑或所述診斷劑）及/或化合物（例如一包含至少一選自化學式（I）、（II）、（III）及（IV）之重複單元的聚合共軛體）以及至少一選自一藥學上可接受之賦形劑、一載體及一稀釋劑。在一些實施例中，提出了本文所揭示之化合物（例如一包含至少一選自化學式（I）、（II）、（III）及（IV）之重複單元的聚合共軛體）的前驅藥物、代謝物、立體異構物、水合物、溶劑合物、多

形態以及藥學上可接受的鹽。

一「前驅藥物 (prodrug)」指的是一種試劑，其在活體中轉化成母體藥物。前驅藥物往往是有益的，因為在一些情況下，其可比母體藥物更易施加。例如，前驅藥物可在口服投藥上具生物可利用性，而其母體藥物則否。前驅藥物也可比其母體藥物，在藥物組合物中具更佳的溶解性。一前驅藥物的一個範例，在無限制下，會是一種化合物，其以一酯類 (該「前驅藥物」) 形式進行施加，以利傳送過一細胞膜，細胞膜處之水溶性是不利於活動的，但一旦進入到對水溶性有利的細胞內部，則對羧酸 (活動實體) 進行代謝性水解。一前驅藥物的再一範例，可為一鍵結於一酸基團的短肽 (聚胺基酸)，該在酸基團的短肽經代謝而露出活性的部分。用於選擇及製備適宜前驅藥物衍生物的傳統程序描述於，例如，「Design of Prodrugs (H. Bundgaard 編輯，Elsevier, 1985)」，茲將其全部併入本文作為參照。

「前驅藥酯類 (pro-drug ester)」一詞指的是本文揭示之化合物的衍生物，係藉添加任幾種在生理條件下水解之酯類形成群組而形成。前驅藥酯類群組之範例包含三甲基乙醯氧甲基 (pivaloyloxymethyl)、乙醯氧甲基 (acetoxymethyl)、酞基 (phthalidyl)、二氫茛基 (indanyl) 及甲氧甲基 (methoxymethyl)，還包含本門技藝已知的

其他如此群組，包含一(5-R-2-氧-1,3-二伸氧-4-基)甲基【(5-R-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl】群。前驅藥酯類群組的其他範例可在，例如 T. Higuchi 及 V. Stella 於「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」第 14 卷，A.C.S. 研討會系列，美國化學學會 (1975)；以及 E. B. Roche 編輯之「Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application」，Pergamon Press: New York, 14-21 (1987) (提出酯類作為前驅藥物，對含有羧基團之化合物有用的例子) 中找到。茲將各上述參考文獻全部併入作為參照。

「藥學上可接受之鹽類」一詞指的是一化合物之一鹽類，其並不造成其所施加之生物體重大刺激，且不廢除該化合物的生物活性及特性。在一些實施例中，其鹽類為其化合物之一加酸鹽。藥學上之鹽類可藉由將一反應物與無機酸反應而得，例如氫鹵酸 (例如氫氯酸或氫溴酸)、硫酸、硝酸、磷酸及諸如此類等。藥學上的鹽類也可藉由將一化合物與一有機酸反應而得，例如脂肪族或芳香族羧酸或磺酸【例如乙酸 (acetic)、琥珀酸 (succinic)、乳酸 (lactic)、蘋果酸 (malic)、酒石酸 (tartaric)、檸檬酸 (citric)、抗壞血酸 (ascorbic)、菸鹼酸 (nicotinic)，甲磺酸 (methanesulfonic)、乙磺酸 (ethanesulfonic)、p-甲苯磺醯酸 (p-toluensulfonic)、

水楊酸 (salicylic) 或萘磺酸 (naphthalenesulfonic acid)】。藥學上之鹽類可藉由將一反應物與一鹼類反應而得，例如一銨鹽、一鹼金屬鹽 (例如一鈉鹽或一鉀鹽)、一鹼土金屬鹽 (例如一鈣鹽或一鎂鹽)、一有機鹼鹽【例如二環己胺 (dicyclohexylamine)、N-甲基-D-還原葡萄糖胺 (N-methyl-D-glucamine)、參羥基(甲基)甲胺 (tris(hydroxymethyl)methylamine)、C₁-C₇ 烷胺 (C₁-C₇ alkylamine)、環己胺 (cyclohexylamine)、三乙醇胺 (triethanolamine)、乙二胺 (ethylenediamine)】以及具胺基酸之鹽類【例如精胺酸 (arginine)、離胺酸 (lysine) 及諸如此類者】。

如果藥劑配方的生產，包含將其藥用賦形劑與其鹽類形態之活性成分密切混合，則可能需要使用非鹼性藥用賦形劑，亦即酸性或中性賦形劑。

在許多實施例中，本文揭示之試劑或化合物 (例如一包含至少一選自化學式 (I)、(II)、(III) 及 (IV) 之重複單元的聚合共軛體) 可單獨使用、可與其他本文揭示之試劑或化合物合併使用、或是與本文所述通用於治療領域中之一或多種其他試劑合併使用。

在另一方面，本發明係有關一藥物組合物，包含一或多種生理可接受的表面活性劑、載體、稀釋劑、賦形劑、平滑劑、懸浮劑、成膜物質及塗層助劑，或它們的組合；

及包含本文揭示之一試劑及/或一化合物(例如一包含至少一選自化學式(I)、(II)、(III)及(IV)之重複單元的聚合共軛體)。治療用之可接受載體或稀釋劑,係藥學技藝中所週知,且描述於,例如「Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990)」, 本文將其全部併入作為參照。本藥物組合物中可提供防腐劑、穩定劑、染料、甜味劑、香精、調味劑及諸如此類等等。例如,可添加苯甲酸鈉、抗壞血酸以及 p-羥基苯甲酸的酯類,作為防腐劑。此外還可使用抗氧化劑和懸浮劑。在許多實施例中,醇類、酯類、硫酸化脂肪醇以及諸如此類等,可用來作為表面活性劑。蔗糖、葡萄糖、乳糖、澱粉、結晶纖維素、甘露醇、輕無水矽酸鹽、鋁酸鎂、矽酸鋁酸鎂(magnesium metasilicate aluminate)、合成矽酸鋁、碳酸鈣,鈉酸碳酸鹽(sodium acid carbonate)、磷酸氫鈣,鈣羧甲基纖維素(calcium carboxymethyl cellulose)以及諸如此類等,可用來作為賦形劑;硬脂酸鎂、滑石、硬化油及諸如此類者,可用來作為平滑劑;椰子油、橄欖油、芝麻油、花生油、大豆油可用來作為懸浮劑或潤滑劑;為一碳水化合物衍生物之鄰苯二甲酸醋酸纖維素(cellulose acetate phthalate)(例如纖維素或糖)或為聚乙烯衍生物之乙酸甲酯-甲基丙烯酸酯(methylacetate-methacrylate)

共聚物，可用來作為懸浮劑；例如鄰苯二甲酸酯（ester phthalates）等之塑化劑及諸如此類者，可用來作為懸浮劑。

「藥物組合物（pharmaceutical composition）」一詞指的是一種本文揭示之一試劑及/或一化合物（例如一包含至少一選自化學式（I）、（II）、（III）及（IV）之重複單元的聚合共軛體）與其他化學成分，例如稀釋劑或載體，之混合物。所述藥物成分有助於對一生物體施用所述試劑及/或化合物。本門技藝中存有眾多投施一試劑及/或一化合物的技術，包含但不僅限於，口服、注射、噴霧劑、腸胃外及外敷等用藥。藥物組合物可藉由將試劑及/或化合物與無機酸或有機酸反應而得，例如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、p-甲苯磺醯酸、水楊酸及諸如此類等。

當與藥物組合物相關而使用時，「載體」一詞是指一化學合成物，其有利於一試劑及/或一化合物併入細胞或組織中。例如二甲基亞砷（DMSO）為一普遍使用的載體，因為它有助於吸收許多有機化合物進入一個生物體的細胞或組織中。

「稀釋劑（diluent）」一詞指的是稀釋於水中之化學合成物，會溶解所感興趣之試劑及/或化合物（例如一包含至少一選自化學式（I）、（II）、（III）及（IV）之重複單

元的聚合共軛體)，並且穩定該試劑及/或化合物之生物活性狀態。本門技藝中利用溶解在緩衝液中的鹽類作為稀釋劑。以磷酸鹽緩衝過的鹽水是一種普遍使用的緩衝液，因為其與人類血液的鹽狀態相仿。由於緩衝鹽可在低濃度下控制溶液的 pH，所以一經緩衝之稀釋劑很少會變動一試劑及/或一化合物之生物活性。「生理上可接受 (physiologically acceptable)」一詞是指一載體或稀釋劑，其不會廢除其試劑及/或其化合物的生物活性及特性。

在本發明之試劑中，其標記可包含於該試劑內部之中、可附著於其外部、或可與之混合，只要類視色素的結構配置，可作為標靶分子。據此，本試劑可覆蓋著一適當之物質，例如，如一腸溶衣或一隨時間解體，或可併入一適當藥物釋放系統的物質。

本文所述之藥物組合物可施用於一病人本身，或在藥物組合物中與其它活性成分混合作為合併療法、或在藥物組合物中與適合的載體或賦形劑混合。本申請書之試劑及/或化合物的配方和用藥技術可在「Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 第 18 版, 1990」及「Hyojun Yakuzaigaku (Standard Pharmaceutics) Yoshiteru Watanabe 等人編輯, Nankodo, 2003」中找到。

給藥的適宜途徑可包含，例如，口服、直腸、粘膜滲透、皮膚滲透、鼻腔滲透、耳內、局部或腸道用藥；胃腸外之輸送，包括肌肉內、皮下、靜脈內、動脈內、門脈內、淋巴內、淋巴結內、髓內、鞘內、直接心室內、腦血管內、腹膜內、鼻腔內、腦內、眼內注射，以及肺內、氣道內、氣管內、支氣管內、子宮內、或氣管內用藥。在一些實施例中，為要在預定速率下，長時間及/或定時，脈動式用藥，其試劑及/或化合物（例如一包含至少一選自化學式（I）、（II）、（III）及（IV）之重複單元的聚合共軛體）也可採持續性或控制性釋放之型態進行用藥，包含積存注射（depot injections）、滲透壓幫浦、丸劑、皮膚滲透（包括電傳送）貼布及諸如此類者。

所述藥物組合物可調製成一種適用於各種給藥途徑的劑型。如此一種劑型及調製法可酌情選自任何已知劑型及方法。

適於口服用藥之劑型範例包含，但不限定於，粉末、顆粒、片劑、膠囊、液體、懸浮液、乳液、凝膠和糖漿，而適於腸胃外用藥之劑型範例包含注射劑，例如一注射用溶液、一注射用懸浮劑、一注射用乳劑及一使用時所備製之形式的注射劑。腸胃外用藥配方的一種結構配置可為，例如一水性或非水性等滲無菌溶液或懸浮劑。

所述藥物組合物可採該組合物本身的已知方式生產，

例如藉由傳統的混合、溶解、製粒、糖衣錠製作、磨光、乳化、封裝、包埋或壓片程序。

藥物組合物可採傳統方式調製，使用一或多種生理上可接受之載體，包含賦形劑及助劑，以利活性化合物融入藥學上可用之製備程序。恰當之配方取決於所選擇的用藥途徑。當適用且為本門技藝所理解，任何週知技術、載體以及賦形劑均可加以採用，如上於「Remington's Pharmaceutical Sciences」中及「Standard Pharmaceutics」中所述者。

注射劑可製備成傳統形態，可為溶液或懸浮劑，可為注射前適用於溶液或液體中之懸浮體的固體形態，或可為乳劑。適宜的賦形劑，例如，水、鹽水、葡萄糖、甘露醇、乳糖、卵磷脂、白蛋白、麩氨酸鈉、鹽酸半胱氨酸及諸如此類者。此外，如果有需要的話，注射型的藥物組合物可包含微量的無毒輔助物質，例如潤濕劑、pH值緩衝劑及諸如此類者。生理上相容之緩衝劑包含，但不限定於，漢克斯液（Hanks's solution）、林格氏液（Ringer's solution）或生理鹽水緩衝液。如果想要的話，可利用加強吸收製劑（例如脂質體）。

對於滲透粘膜型用藥，可在配方中使用適合滲透屏障物的滲透劑。

非腸胃道用藥，例如藉由靜脈注射或持續輸注，的藥

物配方，包含水溶形態的活性化合物水溶液。此外，活性化合物懸浮劑，可製備成適當的油性注射懸浮劑。適宜的脂溶劑或載體包括脂肪油（如芝麻油）、其他有機油類（如大豆油、柚子油或杏仁油）、合成脂肪酸酯（如油酸乙酯或甘油三酯）或脂質體。水性注射懸浮劑可包含會提高懸浮劑粘度的物質，如羧甲基纖維素鈉、山梨醇或葡聚糖。所述懸浮劑也可非強制性地包含合宜的穩定劑或是可提高化合物溶解度的試劑，使高濃度溶液得以備製。注射用配方可為單位劑量形式，例如，在安瓿或在多劑量容器，再加以防腐劑。該組合物可採取的形式有例如懸浮劑、溶液或是在油性或水性載體中的乳劑，且可包含調配劑，例如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑。或者，其活性成分可為粉末狀，以在使用前與一適宜載體，例如無菌無熱原水，組構。

對於口服用藥，可藉由將其試劑及/或其活性化合物（一包含至少一選自化學式（I）、（II）、（III）及（IV）之重複單元的聚合共軛體）與本門技藝中所熟知、藥學上可接受之載體結合，而快速配製成該試劑及/或該化合物。此種載體使本發明之試劑及/或化合物得以配製成片劑、丸劑、糖衣錠、膠囊、液體、凝膠劑、糖漿、泥漿劑、懸浮劑以及諸如此類者，以利受療病患口服吸收。口服用藥物製劑的取得，可藉由加入合適的輔助劑後，

將其試劑及/或其活性化合物與固態賦形劑結合、非強制性地研磨一所得混合物、並加工該顆粒混合物，如果想要的話，藉以得到片劑或糖衣錠內核。適用的賦形劑，特別地來說，為填充劑，例如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇；纖維素製劑，例如，玉米澱粉、小麥澱粉、米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃蓍膠（gum tragacanth）、甲基纖維素、羥丙甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、及/或聚乙炔吡咯烷酮（polyvinylpyrrolidone）（PVP）。如果想要的話，可添加崩解劑（disintegrating agents），例如交聯聚乙炔吡咯烷酮、瓊脂（agar）或海藻酸（alginic acid），或是其一鹽類，例如海藻酸鈉（sodium alginate）。糖衣錠內核被供給著適宜的糖衣。為此目的，可使用濃縮糖溶液，其可非強制性地包含阿拉伯樹膠（gum arabic）、滑石、聚乙炔吡咯烷酮、卡波普凝膠（carbopol gel）、聚乙二醇（polyethylene glycol）及/或二氧化鈦、漆溶液，以及適當的有機溶劑或混合溶劑。染料或顏料可被添加到藥片或糖衣錠的糖衣，作為識別，或用以表示活性化合物劑量各不同組合的特性。

可用於口服的藥物製劑包含明膠做成的壓接式（push-fit）膠囊，以及明膠和塑化劑（例如甘油或山梨醇）做成的軟式密封膠囊。壓接式膠囊可包含活性成分摻合著填充劑（如乳糖）、粘合劑（如澱粉）及/或潤滑

劑（如滑石或硬脂酸鎂）及非強制性地包含穩定劑。在軟式膠囊中，其試劑及/或其活性化合物可溶解或懸浮於適當的液體中，例如脂肪油、液態石蠟或液態聚乙二醇。此外可加入穩定劑。口服用藥的所有配方，應使用適於此種用藥的劑量。

對於頰用藥，其組合物可採以傳統方式配製的藥片或錠劑形式。

對於吸入式用藥，其試劑及/或其化合物（例如一包含至少一選自化學式（I）、（II）、（III）及（IV）之重複單元的聚合共軛體）係方便地以下列方式遞送：從加壓包或一噴霧器用一適宜推進劑呈現一噴霧，適宜推進劑的例子：二氯二氟甲烷（dichlorodifluoromethane）、三氯氟甲烷（trichlorofluoromethane）、二氯四氟乙烷（dichlorotetrafluoroethane）、二氧化碳或其他合適的氣體。在一加壓氣溶膠的案例中，可藉由提供一個閥門以輸送一經量計的量，以定其劑量單位。用於吸入器或吹入器的，舉例來說明膠，膠囊和匣，可配製成包含一其試劑及/或其化合物的混合粉末以及一合適的粉末基底，例如乳糖或澱粉。

本文還揭示多種藥物技術中所熟知的藥物組合物，用於包含眼內、鼻內和耳內等的遞送。適合這些用途的滲透劑在本門技藝中是眾所周知的。用於眼內給藥的藥物

組合物包含其試劑及/或其活性化合物於水溶形態（例如滴眼液）、結冷膠形態（Shedden 等人, Clin. Ther., 23(3): 440-50 (2001)）或水凝膠形態（Mayer 等人, Ophthalmologica, 210(2): 101-3 (1996)）的眼藥水；眼藥膏；眼用懸浮劑，例如微顆粒、懸浮在液體載體介質的含藥小聚合物顆粒（Joshi, A., J. Ocul. Pharmacol., 10(1): 29-45 (1994)）、脂溶性製劑（Alm 等人, Prog. Clin. Biol. Res., 312: 447-58 (1989)）及微球體（Mordenti, Toxicol. Sci., 52(1): 101-6 (1999)）；以及眼用植入劑。

茲將上述所有參考文獻之全部併入本文作為參照。這種適用的藥劑配方，最常也較佳配製成消毒過、等滲透並經緩衝，以求穩定性和舒適度。鼻內送藥的藥物組合物也可包含滴劑和噴劑，其常備製成多方面模擬鼻腔分泌物，以確保維護正常的纖毛行動。誠如全部併入本文作為參照的「Remington's Pharmaceutical Sciences，第 18 版，Mack Publishing Co., Easton, PA (1990)」所揭示，且為嫻於本門技藝者所週知，合宜的配方最常也較佳為等滲透、稍經緩衝，以維持 pH 值 5.5 至 6.5，且最常也較佳包含抗菌防腐劑和適當的藥物穩定劑。用於耳內送藥的藥物配方包含用於耳中的外用懸浮劑和藥膏。這種耳類配方的通用溶劑包括甘油和水。

也可將所述試劑及/或所述化合物（例如一包含至少一

選自化學式 (I)、(II)、(III) 及 (IV) 之重複單元的聚合共軛體) 配製在直腸用組合物中，例如栓劑或保留灌腸劑，例如含有如可可脂或其他甘油酯等之傳統栓劑基底。

除了前述配方外，所述試劑及/或所述化合物（例如一包含至少一選自化學式 (I)、(II)、(III) 及 (IV) 之重複單元的聚合共軛體）也可配製成一積存製劑（depot preparation）。這種長效製劑，可藉植入（如皮下或肌內）給藥或可藉肌肉注射給藥。因此，舉例來說，所述試劑及/或所述化合物可與適宜的聚合或疏水物質一起配製（例如在一種可接受的油中作為一個乳化油）或是與離子交換樹脂一起配製，或是作為難溶性衍生物，例如，作為一難溶性鹽。

對疏水性試劑或化合物而言，一合適的藥物載體可為一共溶劑系統，包括苯甲醇、一非極性表面活性劑、一水混溶的有機聚合物以及一水相。一常用的共溶劑系統為 VPD 共溶劑系統，其係一種 3% w/v 苯甲醇、8% w/v 非極性表面活性劑聚山梨酯 80TM 及 65% w/v 聚乙二醇 300，並由純乙醇把餘量填滿的溶液。當然，一共溶劑系統的比例在不破壞它的溶解度及毒性特徵下，可有極大的差異。此外，共溶劑成分的屬性可有所不同：例如，其他低毒性之非極性表面活性劑，可用於代替聚山梨酯

80TM (POLYSORBATE 80TM)；聚乙二醇的所佔比例的大小可有不同，其他生物相容聚合物可代替聚乙二醇，例如，聚乙烯吡咯烷酮；而其他糖或多糖可代替葡萄糖。

或者，可採用疏水性藥劑或化合物的其他傳輸系統。脂質體和乳液是用於疏水性藥物眾所周知的傳輸工具或載體範例。也可採用某些有機溶劑，如二甲基亞碲，但通常需付出具更大毒性的代價。此外，可使用一持續釋放系統傳輸試劑及/或化合物，如含有藥劑之固體疏水性聚合物的半透基質。許多持續釋放物質是已經確立的且為嫻於本門技藝者所週知。持續釋放膠囊，視其化學特性，可釋放其試劑及/或其化合物幾小時或幾週，甚至超過100天。而視藥劑的化學特性和生物穩定性，可採用額外的蛋白質穩定策略。

擬施用於細胞內的試劑，可使用嫻於本門一般技藝者所週知的技術進行投藥。例如，這種試劑可囊裝入脂質體中。脂質體形成之當下，所有存在水溶液中的分子都納入水內部。而脂質體內容物，除受保護免於外部微環境的影響，且由於脂質體與細胞膜的融合，此內容物被有效地運送到細胞質中。此脂質體可包覆上一組織特異性抗體。此脂質體將選擇性的把標的朝向所欲器官，並選擇性地為此器官所吸收。另外，小疏水性有機分子可直接投藥於細胞內。

可將另加的治療劑或診斷劑納入藥物組合物中。或者或另外地，藥物組合物可與其它包含其他治療劑或診斷劑的組合物合併。

所述試劑及/或所述化合物（例如：一包含至少一選自化學式（I）、（II）、（III）及（IV）之重複單元的聚合共軛體）或其藥物組合物可採任何合適的方法，施加給病患。投藥方法的無限定範例包含（a）經口服途徑用藥，其用藥包含施用膠囊、片劑、顆粒劑、噴霧、糖漿、或其他類似形式；（b）經非口服途徑用藥，例如直腸、陰道、尿道內、眼球、鼻內或耳內，其用藥包含以一水性懸浮劑、一油性製劑或諸如此類者進行施用，或以滴灌、噴霧、栓劑、油膏劑、軟膏或諸如此類者進行施用；（c）經由皮下、腹腔、靜脈、肌肉、皮內、眶內、關節囊內、脊椎內、胸骨內、或諸如此類者，進行注射，包含輸注幫浦傳輸；（d）區域性用藥，例如直接在腎臟或心臟區域注射，例如藉由積存式植入；以及（e）局部用藥；當其係嫻於本門技藝者認為適於促使活性化合物接觸活組織者。

適於投藥的藥物組合物所包含之組合物，其所含之活性成分，係一有效量，得以達到投藥之預期目的。本文所揭示，作為一劑量之化合物有效量，將視投藥途徑、受療動物型類（包含人類）以及考量下之特定動物的物

理特性而有所不同。此劑量可經量制，以達到預期效果，但將視例如重量、飲食、當時用藥及其他嫻於醫學技藝者所認知之因素，而有所不同。更確切地來說，一有效量意指化合物之一分量，其有效地防止、減輕或緩解疾病的症狀或延長正在接受治療之受療者的生存。決定一有效量係嫻於本門技藝者能力所易及的，尤其是因為本文提供了詳細發明。

誠如嫻於本門技藝者會快速顯見般，用於投藥的有用活體劑量以及投藥的特定模式，將視受療年齡、體重以及哺乳動物種類，所採用的特定試劑及/或化合物，以及採用這些試劑及/或化合物的特定用途而改變。決定有效劑量的多寡，亦即需要達到預期結果的劑量多寡，可由嫻於本門技藝者使用藥學常規方法而達成。通常情況下，於人體臨床應用上之產品，係由低劑量開始，逐漸提高劑量，直到達到預期的效果。或者，體外研究所接受者，可用於建立，藉使用已制定的藥學方法的本發明方法而鑑別出之組合物，於用藥上的有益劑量和途徑。

在非人類之動物研究中，有潛力的產品，其應用係由高劑量開始，逐漸減少劑量，直到不再達到預期效果或有害的副作用消失。而視預期效果和治療跡象，劑量可在的範圍相當廣闊。典型上，劑量可介於約 10 微克/公斤 (microg/kg) 體重及 100 毫克/公斤體重之間，較佳在

約 100 微克/公斤體重及 10 毫克/公斤體重之間。或者，劑量也可根據病患表面積加以計算，誠如嫻於本門技藝者所理解。

用於本文所述之藥物組合物的確切配方、用藥途徑以及劑量，可由個別醫師視病患狀況加以選擇（見如 Fingl 等人 1975 於「The Pharmacological Basis of Therapeutics」，茲將其全部併入本文作為參照，尤其是參照第 1 章第 1 頁）。典型上，施加於病患的組合物，其劑量範圍可由約 0.5 至 1000 毫克/公斤之病患體重。其劑量依病患所需，可為單一劑量或是一含兩個或多個的系列，經一天或多天的療程。以人類劑量為例，在一試劑及/或化合物已建立了至少一些條件的情況下，本發明將使用那些相同劑量，或是使用介於該已建立之人類劑量的約 0.1% 及 500% 間，更佳地介於約 25% 及 250% 間的劑量。在未建立人類劑量處，誠如會出現在新發現的藥物組合物的案例下，一適於人類的劑量可由 ED_{50} 或 ID_{50} 值，或是由體外或體內研究所導出的其他適當值，加以推斷，只要其於動物毒性研究及效果研究皆係合格者。

應該指出的是，主診醫師會因毒性或器官功能障礙，而知道如何和何時終止、中斷或調整用藥。相反地，如果臨床反應不適，主治醫生也知道要將治療調整到更高層次（排除毒性）。在處理所關切失調時的給藥劑量多

寡，將隨受療狀況的嚴重度以及給藥途徑的不同而改變。狀況的嚴重度在部分上可利用例如，標準預測評估法，進行評估。此外，劑量以及也許用劑頻率，也將根據個別病患不同的年齡、體重和反應而改變。獸醫用藥可採和上述所討論者類比的規劃。

雖然確切的劑量將取決於以各藥物為依據的基礎上，在大多數情況下，對於劑量可作出一些概括。成人患者的每日劑量療法可為，例如，一種口服劑量，其每活性成分介於 0.1 毫克及 2000 毫克間，較佳則介於 1 毫克及 500 毫克間，例如 5 至 200 毫克。在其他實施例中，使用了每活性成分介於 0.01 毫克及 100 毫克間，較佳地介於 0.1 毫克及 60 毫克間，例如 1 至 40 毫克，之靜脈、皮下或肌肉內劑量。在施加一藥學上可接受鹽類的案例中，可以不具有鹼類來計算劑量。在一些實施例中，其組合物每天被施用 1 至 4 次。或者本發明之組合物可藉連續靜脈輸注而進行施加，較佳地以一每活性成分高達每天 1000 毫克的用劑量。誠如嫻於本門技藝者會理解般，在某些狀況下可能需要施加本文揭示之試劑及/或化合物，其量超過或甚至遠超過上述之較佳劑量範圍，以有效積極地治療特定頑強疾病或感染。在一些實施例中，會施用其試劑及/或化合物一持續治療期，例如一週或數週、或數月或數年。]

用劑量和用劑時間間隔可個別調整，以供活性部分的血漿濃度，足以維持調節的效果或維持最小有效濃度（minimal effective concentration, MEC）。MEC 會隨每試劑及/或化合物而變，但可從體外數據評估。需要達到 MEC 的劑量會隨個體特性和用藥途徑而有所不同。然而，可採 HPLC 化驗或生物化驗來決定血漿濃度。

用劑時間間隔也可用 MEC 值決定。組合物於施用上，應使用一種療法，其 10-90% 的時間維持血漿濃度高於 MEC，較佳地介於 30-90%，且最佳介於 50-90%。

在區域性局部用藥或選擇性吸收的情況下，藥物的有效局部濃度可能和血漿濃度無關。

所施用的組合物量可視接受治療的受療者而定，視受療者的體重、痛苦的嚴重程度、給藥的方式及開處方醫師的判斷而定。

可採已知方法，對本文揭示之試劑及/或化合物（例如：一包含至少一選自化學式（I）、（II）、（III）及（IV）之重複單元的聚合共軛體）評估其效果及毒性。例如，一共有某些化學部分的特定試劑及/或化合物，或該試劑及/或該化合物之一子集，其毒物學的建立，可藉由對一細胞列，例如一哺乳動物，且較佳為人類，的細胞列，測定其體外毒性。這種研究的結果常於動物方面預測毒性，例如哺乳動物，或更確切地來說，如人類。或者，

在一動物模式，例如小鼠、大鼠、兔子或猴子，中之特定試劑及/或化合物，其毒性可採已知方法測定。可採數種公認的方法，確立一特定試劑及/或化合物的功效，例如體外法、動物模式或人類臨床試驗。存在幾乎每類狀況的公認體外模式，包含但不限定於癌症、心血管疾病和各種免疫功能障礙。同樣地，可採用可接受之動物模式，確立治療這些狀況的化學品的功效。當嫻於技藝者選擇一種模式來確定功效時，其可藉該技藝狀態之引導，選擇一適當模式、劑量、及給藥途徑，並依循政府規定。當然，人體臨床試驗也可以用來確定一試劑及/或一化合物之於人類的療效。

本發明之試劑及/或化合物可以任何形態供應，但以儲藏穩定性的角度而言，其可提供一種能在使用當時製備的形態，例如，以一種能讓一醫師及/或一藥劑師、一護士、其他護理人員等，在治療所在或鄰近處，將其備妥的形態。在這種情況下，本發明之試劑及/或化合物，係提供成一或多個包含至少一其基本組合物成分的容器，且其係於使用前製備，例如使用前的 24 小時內，較佳地在使用前 3 小時內，更佳地在使用前立即製備。在進行準備的時候，可酌情使用通常在準備場所可取得的一試劑、一溶劑、製備設備等。

因此本發明也有關一用於本文揭示之試劑、化合物或

組合物的試劑製備套組，套組中包含一或多個容器，容器中包含單一或組合之：一類視色素，及/或一檢測標記，及/或非強制性地包含一組成載體之物質，及/或非強制性地包含製備該試劑、該化合物或該組合物所需的其他成分。本發明也有關以這樣一種試劑套組形式提供的試劑、化合物或組合物所需的一組合物成分。本發明之試劑套組除上述外，可包含說明書、一電子紀錄介質（例如一與一製備本發明試劑、化合物或組合物之程序有關的 CD 或 DVD）或一用藥方法等。此外，本發明之試劑套組可包含用於完成本發明試劑、化合物或組合物的所有組成成分，但並不須總是包含所有的組成成分。因此本發明之試劑套組，不須包含通常在一醫療場所、一實驗設施等可取得的一試劑或一溶劑，例如無菌水、生理鹽水或一葡萄糖溶液。

如果想要的話，所述試劑、化合物或組合物可以一藥包或配藥裝置呈現，其可包含一或多種含有活性成分的單位劑型。所述藥包可包含，例如，金屬或塑膠箔，如泡罩包裝。所述藥包或配藥裝置可隨附用藥說明。所述藥包或配藥裝置也可隨附一與容器有關的通知，其形式係一個政府機構，規範生產、使用或銷售藥品的規定，這通知反應出該機構對該用藥於人類或動物的藥物形式予以核准。這種通知可為，例如美國食品及藥物管理局

對處方藥的核准標記，或經核准的產品插入物。也可製備包含本發明之一試劑及/或一化合物，且配製於一相容藥物載體中之組合物，並將其置入一適當容器，且標記出治療條件的說明。

本發明之試劑、化合物及組合物適於體內檢測纖維化疾病。因此它們適於無創傷地，較佳無侵入性地檢測纖維化疾病。本文中「無創傷地 (non-destructively)」一詞是指接受檢測而不破壞組織。例如，當接受檢測的組織是肝臟，此詞包含藉剖腹手術露出肝臟，或使用一內診鏡取得肝臟表面的圖像，但不包含切割肝臟及探測其內部。在另一方面，本文中「非侵入性 (non-invasively)」一詞是指，在不故意傷害活體的情況下，檢測包含在造影劑中的標記，且典型上包含從活體外面檢測，但也包含通過一自然孔口，如頰腔、鼻腔、肛門、尿道、外耳道和陰道，插入一探測器，例如一內診鏡或一超音波探針，以檢測標記。

本發明之試劑、包含至少一選自化學式(I)、(II)、(III)及(IV)之重複單元的化合物（例如聚合物及共聚物）以及組合物，可具多種不同的用途。在一些實施例中，本文所述之試劑、化合物或組合物，可用於傳遞一檢測標記到組織的一部分或一細胞。在一實施例中，本文所述之試劑、化合物或組合物，可用於診斷一疾病或病況，

例如一種以纖維化為特徵的疾病或病況。在又更一實施例中，本文所述之試劑、化合物或組合物，可用於對組織的一部分或一細胞造影成像。在一些實施例中，該組織可為纖維化組織。

在一實施例中，本發明係有關一種將一纖維化疾病造影成像的方法，該方法包含一施加給一於茲有需的受療者一有效量之本發明試劑、化合物或組合物的步驟，以及一檢測含在被施加試劑、化合物或組合物中之標記的步驟。此處有效量指的是，例如，能在用藥後的至少一個時間點，在身體的至少一個部位上，偵測到標記的一個量。也較佳是不會因用藥而導致有害影響超越所受益處的一個量。這樣的一個量可酌情利用一使用培養細胞的體外測試，或利用一模式動物（例如一小鼠、一大鼠、一狗或一豬）中的一試驗，而決定，此般測試方法係嫻於本門技藝者所熟知。此般測試的範例已論述於上。再則，本發明之含於造影劑中的類視色素、標記以及（非強制性地）載體，或本發明之化合物或組合物，其劑量係嫻於本門技藝者所已知，或可酌情利用上述方法等決定。

目前有多種途徑，包含口服和非腸胃道用藥，作為給藥途徑。而其範例包含口服、靜脈內、肌肉內、皮下、局部、肺內、氣道內、氣管內、支氣管內、滲透鼻腔、

直腸、動脈內、門脈內、(心或腦)室內、髓內、淋巴結內、淋巴內、大腦內、鞘內、腦室內、滲透粘膜、經皮、鼻腔內、腹腔內和子宮內等途徑。

在一實施例中，本發明提出一種判定纖維化疾病的方法，包含一步驟：將從一投與本發明之試劑、化合物或組合物的受療者身上檢測得的一個標記，其信號強度及/或信號分布和一參考信號強度及/或一參考信號分布作比較。

一標記之信號強度，在本文中想要指的是，該標記發射出的各種信號，例如螢光信號、發光信號、電磁信號和輻射信號，之一強度或一對該標記類似的測量，且典型上是藉由一適當的檢測方法進行測量，其特定範例已論述於上。信號強度可自一整體受療者或可自一受療者的一特定部位或區域取得。信號強度也可是對於一測量部位之面積或體積所取的一平均值或一整合值。如果一信號強度會隨時間變化，則本方法的信號強度可在一特定時間點，或可在一特定時段整合。

一標記之信號分布，在本文中想要指的是，從一受療者體中之標記發射出的一信號，有關其位置的信息，且信號分布可為二度空間或三度空間。藉由將信號分布與器官的一解剖相對位置配對，或與一組織的一結構信息，例如 CT 圖像、MRI 圖像或超音波圖像，配對，就

有可能標識信號是從哪個組織發射出的。如果一信號分布會隨時間變化，則本方法的信號分布可在一特定時間點，或可在一特定時段整合。

在本方法中，要評估一種一信號強度以及一信號分布的組合是可行的。同時評估信號的強度和位置讓測定更加準確。

一參考信號強度及/或一參考信號分布，在本文中想要指的是，在一已知未患有纖維化疾病，且被投與本發明之一試劑、一化合物或一組合物的受療者身上，測得之一標記的一信號強度及/或一信號分布（也稱為「負信號強度及/或負信號分布」）；或指在一已知患有一纖維化疾病，且被投與本發明之一試劑、一化合物或一組合物的受療者身上，測得之一標記的一信號強度及/或一信號分布（也稱為「正信號強度及/或正信號分布」）。例如，如果在受測患者身上檢測到之標記的信號強度及/或信號分布，和負信號強度及/或負信號分布類似（例如無顯著性差異），則可判定患者為纖維化疾病陰性，而如果患者的信號強度大大高於負信號強度及/或如果患者的信號分布遠大於負信號分布，則可判定患者為纖維化疾病陽性。此外，如果在受測患者身上檢測到之標記的信號強度及/或信號分布，和正信號強度及/或正信號分布類似（例如無顯著性差異），則可判定患者為纖維化疾病陽

性。

本發明還有關一種監控纖維化疾病的方法，包含一步驟，即是將在一被投與本發明之試劑、化合物或組合物的受療者身上，在一第一時間點檢測到之一標記的一信號強度及/或一信號分布，與在該被投與本發明之試劑、化合物或組合物的受療者身上，在一晚於第一時間點的第三時間點檢測到之一標記的一信號強度及/或一信號分布，作比較。例如，如果該第三時間點的信號強度比第一時間點低，則可判定該纖維化疾病業經改善，反之，如果該第三時間點的信號強度比第一時間點高，則可判定該纖維化疾病業已惡化。另外，例如，如果該第三時間點的信號分布比第一時間點窄，則可判定該纖維化疾病業經改善，反之，如果該第三時間點的信號分布比第一時間點寬，則可判定該纖維化疾病業已惡化。

本方法可包含一個對一受療者施加本發明之一試劑、一化合物或一組合物的步驟；及/或一個在至少兩個不同的時間點，檢測包含在該被施加之試劑、化合物或組合物中之標記的步驟；及/或一個在前述比較步驟前，測定該被檢測標記之一信號強度及/或信號分布的步驟。

本發明也有關一種判定一纖維化疾病治療之一效果的方法，包含一步驟，即是將在一被投與本發明之試劑、化合物或組合物的受療者身上，在一第一時間點檢測到

之一標記的一信號強度及/或一信號分布，與在該被投與本發明之試劑、化合物或組合物的受療者身上，在一晚於第一時間點的第二時間點檢測到之一標記的一信號強度及/或一信號分布，作比較；其中該第一時間點係在該受療者接受該纖維化疾病治療之前，而該第二時間點係在該受療者接受該纖維化疾病治療之後；或者，該第一時間點係在該受療者接受一第一纖維化疾病治療之後，而該第二時間點係在該受療者接受一第二纖維化疾病治療之後，該第二纖維化疾病治療係在該第一纖維化疾病治療之後進行。例如，如果該第二時間點的信號強度比第一時間點低，則可判定該纖維化疾病業經改善，因此其治療是成功的；反之，如果該第二時間點的信號強度比第一時間點高，則可判定該纖維化疾病業已惡化，因此其治療是較不成功的或是不成功的。另外，例如，如果該第二時間點的信號分布比第一時間點窄，則可判定該纖維化疾病業經改善，因此其治療是成功的；反之，如果該第二時間點的信號分布比第一時間點寬，則可判定該纖維化疾病業已惡化，因此其治療是較不成功的或是不成功的。

本方法可包含一個對受療者治療一纖維化疾病的步驟；及/或一個對受療者施加本發明之一試劑、一化合物或一組合物的步驟；及/或一個在至少兩個不同的時間

點，檢測包含在該被施加之試劑、化合物或組合物中之標記的步驟；及/或一個在前述比較步驟前，測定該被檢測標記之一信號強度及/或信號分布的步驟。

在本文所揭示的本發明方法中，「受療者 (subject)」一詞想要指的是，任何活著的個體，較佳為一動物個體，更佳為一哺乳動物個體，且又更佳為一人類個體。在本發明中，受療者可為健康的或受到一些失調影響，且當有意要進行造影、診斷、判定或監控一纖維化疾病時，其典型上意指一患有或疑似患有一纖維化疾病的受療者，而當有意要判定纖維化疾病治療的一效果時，其典型上意指亦已接受或將接受一纖維化疾病治療的受療者。

在本文所揭示的本發明方法中，「治療 (treatment)」一詞包含以治療、暫時緩解或預防一種失調為目的之所有類型的醫療上可接受預防及/或治療干預。例如，「治療」一詞包含出於各種目的之醫學上可以接受干預，包含延遲或阻止一纖維化疾病的進展、傷害的回歸或消失、預防一纖維化疾病的發病及預防復發。

嫻本門技藝者將會理解的是，在不背離本發明的精神下，可進行許多和各種的修改。因此，應該清楚地知道，本發明之形式僅屬說明性，而不意在限制本發明的範圍。

[範例]

下列範例的目的，在供作本文所述之實施例的進一步描述，並不限制本發明之範圍。

第 1 範例

類視色素-PGA-DOTA 之合成

一類視色素-PGA-DOTA 聚合共軛體，係根據第 1 圖中所描繪的一般架構，備製如下：將 PGA（150 毫克）溶解於 DMF（15 毫升）中。添加視黃醇（10 毫克）、EDC（50 毫克）及 DMAP（50 毫克）。攪拌混合物 24 小時。然後添加 $\text{pNH}_2\text{-Bn-DOTA}$ （10 毫克）、EDC（50 毫克）及 DMAP（50 毫克）。攪拌所得混合物 24 小時。然後添加經稀釋之 HCl 溶液（0.2M）促使沉澱。攪拌混合物 2 分鐘，並於 10,000 rpm 下離心 15 分鐘。收集一固態沉澱物，以水清洗之，並回溶於碳酸氫鈉溶液（0.5M）。將混合物在水中透析 24 小時。將所得產物，類視色素-PGA-DOTA 聚合共軛體，凍乾。藉 $^1\text{H-NMR}$ 確認該產物的屬性。

第 2 範例

類視色素-PGA-DTPA 之合成

一類視色素-PGA-DTPA 聚合共軛體，係根據第 2 圖中所描繪的一般架構，備製如下：將 PGA（150 毫克）溶解於 DMF（15 毫升）中。添加視黃醇（10 毫克）、EDC（50 毫克）及 DMAP（50 毫克）。攪拌混合物 24 小時。然後添加 $\text{pNH}_2\text{-Bn-DTPA}$ （10 毫克）、EDC（50 毫克）及 DMAP

(50 毫克)。攪拌所得混合物 24 小時。然後添加經稀釋之 HCl 溶液 (0.2M) 促使沉澱。攪拌混合物 2 分鐘，並於 10,000 rpm 下離心 15 分鐘。收集一固態沉澱物，以水清洗之，並回溶於碳酸氫鈉溶液 (0.5M)。將混合物在水中透析 24 小時。將所得產物，類視色素-PGA-DOTA 聚合共軛體，凍乾。藉 $^1\text{H-NMR}$ 確認該產物的屬性。

第 3 範例

類視色素-PGGA-DOTA 之合成

一類視色素-PGGA-DOTA 聚合共軛體，係根據第 3 圖中所描繪的一般架構，備製如下：將聚(L- γ -麩胺鹽麩氨酸) (Poly(L-gamma-glutamylglutamine)) (PGGA, 150 毫克) 溶解於 DMF (15 毫升) 中。添加視黃醇 (10 毫克)、EDC (50 毫克) 及 DMAP (50 毫克)。攪拌混合物 24 小時。然後添加 pNH₂-Bn-DOTA (10 毫克)、EDC (50 毫克) 及 DMAP (50 毫克)。攪拌所得混合物 24 小時。然後添加經稀釋之 HCl 溶液 (0.2M) 促使沉澱。攪拌混合物 2 分鐘，並於 10,000 rpm 下離心 15 分鐘。收集一固態沉澱物，以水清洗之，並回溶於碳酸氫鈉溶液 (0.5M)。將混合物在水中透析 24 小時。將所得產物，類視色素-PGGA-DOTA 聚合共軛體，凍乾。藉 $^1\text{H-NMR}$ 確認該產物的屬性。

第 4 範例

類視色素-PGGA-DTPA 之合成

一類視色素-PGGA-DTPA 聚合共軛體，係根據第 4 圖中所描繪的一般架構，備製如下：將聚(L- γ -麩胺醯麩氨酸) (PGGA, 150 毫克) 溶解於 DMF (15 毫升) 中。添加視黃醇 (15 毫克)、EDC (50 毫克) 及 DMAP (50 毫克)。攪拌混合物 24 小時。然後添加 pNH₂-Bn-DTPA (10 毫克)、EDC (50 毫克) 及 DMAP (50 毫克)。攪拌所得混合物 24 小時。然後添加經稀釋之 HCl 溶液 (0.2M) 促使沉澱。攪拌混合物 2 分鐘，並於 10,000 rpm 下離心 15 分鐘。收集一固態沉澱物，以水清洗之，並回溶於碳酸氫鈉溶液 (0.5M)。將混合物在水中透析 24 小時。將所得產物，類視色素-PGGA-DTPA 聚合共軛體，凍乾。藉 ¹H-NMR 確認該產物的屬性。

第 5 範例

類視色素-PGA-[(DOTA)Gd(III)]之合成

一類視色素-PGA-[(DOTA)Gd(III)] 聚合共軛體，係根據第 5 圖中所描繪的一般架構，備製如下：將類視色素-PGA-(DOTA) (45 毫克) 溶解於 EDTA 緩衝液 (10 毫升) 中。添加一於 EDTA (1 毫升) 之 Gd(III) (5 毫克) 溶液。攪拌混合物 4 小時，然後將之倒入碳酸氫鈉溶液 (50 毫升) 中，並在水中透析。再將所得產物，類視色素-PGA-[(DOTA)Gd(III)]，凍乾。

第 6 範例

類視色素-PGA-[(DTPA)Gd(III)]之合成

一類視色素-PGA-[(DTPA)Gd(III)]聚合共軛體，係根據第 6 圖中所描繪的一般架構，備製如下：將類視色素-PGA-(DTPA) (45 毫克) 溶解於 EDTA 緩衝液 (10 毫升) 中。添加一於 EDTA (1 毫升) 之 Gd(III) (5 毫克) 溶液。攪拌混合物 4 小時，然後將之倒入碳酸氫鈉溶液 (50 毫升) 中，並在水中透析。再將所得產物，類視色素-PGA-[(DTPA)Gd(III)]，凍乾。

第 7 範例

類視色素-PGGA-[(DOTA)Gd(III)]之合成

一類視色素-PGGA-[(DOTA)Gd(III)]聚合共軛體，係根據第 7 圖中所描繪的一般架構，備製如下：將類視色素-PGGA-(DOTA) (45 毫克) 溶解於 EDTA 緩衝液 (10 毫升) 中。添加一於 EDTA (1 毫升) 之 Gd(III) (5 毫克) 溶液。攪拌混合物 4 小時，然後將之倒入碳酸氫鈉溶液 (50 毫升) 中，並在水中透析。再將所得產物，類視色素-PGGA-[(DOTA)Gd(III)]，凍乾。

第 8 範例

類視色素-PGGA-[(DTPA)Gd(III)]之合成

一類視色素-PGGA-[(DTPA)Gd(III)]聚合共軛體，係根據第 8 圖中所描繪的一般架構，備製如下：將類視色素

-PGGA-(DTPA) (45 毫克) 溶解於 EDTA 緩衝液 (10 毫升) 中。添加一於 EDTA (1 毫升) 之 Gd(III) (5 毫克) 溶液。攪拌混合物 4 小時，然後將之倒入碳酸氫鈉溶液 (50 毫升) 中，並在水中透析。再將所得產物，類視色素-PGGA-[(DTPA)Gd(III)]，凍乾。PGGA-[(DTPA)Gd(III)] 中 Gd(III) 的量係藉 ICP-MS 測定，為 8%。

PGGA-[(DTPA)Gd(III)]之合成

將 PGGA-(DTPA) (45 毫克) 溶解於 EDTA 緩衝液 (10 毫升) 中。添加一於 EDTA (1 毫升) 之 Gd(III) (5 毫克) 溶液。攪拌混合物 4 小時，然後將之倒入碳酸氫鈉溶液 (50 毫升) 中，並在水中透析。再將所得產物，PGGA-[(DTPA)Gd(III)]，凍乾。PGGA-[(DTPA)Gd(III)] 中 Gd(III) 的量係藉感應耦合電漿質譜分析儀 (inductively coupled plasma-mass spectrometry) (ICP-MS) 測定，為 3%。

第 9 範例

德州紅-聚(L-麩氨酸)-類視色素 (TR-PGA-類視色素) 之合成

將聚(L-麩氨酸) (PGA, 95.6 毫克) 置入一 50 毫升之圓底燒瓶中。將無水 DMF (15 毫升) 加入燒瓶中，並攪拌懸浮液 30 分鐘。添加視黃醇 (5.5 毫克)、EDC (12.7 毫克) 和微量的 DMAP。攪拌混合物 40 小時。將德州紅

(1 毫克於 1 毫升 DMF)、EDC (300 微升, 5 毫克/毫升 DMF) 及 HOBt (300 微升, 1 毫克/毫升 DMF) 添加至混合反應物。攪拌混合物 15 小時。然後將混合反應物倒入 0.2 N HCl 水溶液 (75 毫升) 中。將所得混合物轉送至離心管並加以離心。丟棄上清液。將固體溶解於 0.5 N NaHCO_3 水溶液中 (約 60 毫升)。然後將所得溶液以去離子水透析, 濾經一 0.45 微米微孔乙酸注射過濾器, 並加以凍乾。得 TR-PGA-類視色素 (93 毫克), 並以 $^1\text{H-NMR}$ 及 UV-Vis 光譜示出其特性。

第 10 範例

德州紅-聚(L- γ -麩胺鹽麩氨酸)-類視色素 (TR-PGGA-類視色素) 之合成

將聚(L- γ -麩胺鹽麩氨酸) (PGGA, 95.5 毫克) 置入一 50 毫升之圓底燒瓶中。將無水 DMF (6 毫升) 加入燒瓶中, 並攪拌懸浮液 30 分鐘。添加視黃醇 (5.0 毫克)、EDC (16.3 毫克) 和微量的 DMAP。攪拌混合物 40 小時。將德州紅 (TR) (1 毫克於 1 毫升 DMF)、EDC (300 微升, 5 毫克/毫升 DMF) 及 HOBt (300 微升, 1 毫克/毫升 DMF) 添加至混合反應物。攪拌混合物 15 小時。然後將混合反應物倒入 0.2 N HCl 水溶液 (75 毫升) 中。將所得混合物轉送至離心管並加以離心。丟棄上清液。將固體溶解於 0.5 N NaHCO_3 水溶液中 (約 60 毫升)。然

後將所得溶液以去離子水透析，濾經一 0.45 微米微孔乙酸注射過濾器，並加以凍乾。得 TR-PGGA-類視色素 (91 毫克)，並以 $^1\text{H-NMR}$ 及 UV-Vis 光譜示出其特性。

第 11 範例

德州紅-聚(L-麩氨酸)-膽固醇 (TR-PGA-膽固醇) 之合成將聚(L-麩氨酸) (PGA, 99.7 毫克) 置入一 50 毫升之圓底燒瓶中。將無水 DMF (15 毫升) 加入燒瓶中，並攪拌懸浮液 30 分鐘。添加膽固醇 (5.9 毫克)、EDC (10.7 毫克) 和微量的 DMAP。攪拌混合物 40 小時。將德州紅 (1 毫克於 1 毫升 DMF)、EDC (300 微升，5 毫克/毫升 DMF) 及 HOBt (300 微升，1 毫克/毫升 DMF) 添加至混合反應物。攪拌混合物 15 小時。然後將混合反應物倒入 0.2 N HCl 水溶液 (75 毫升) 中。將所得混合物轉送至離心管並加以離心。丟棄上清液。將固體溶解於 0.5 N NaHCO_3 水溶液中 (約 60 毫升)。然後將所得溶液以去離子水透析，濾經一 0.45 微米微孔乙酸注射過濾器，並加以凍乾。得 TR-PGA-膽固醇 (90 毫克)，並以 $^1\text{H-NMR}$ 及 UV-Vis 光譜示出其特性。

第 12 範例

HSC-T6 細胞之吸收類視色素化合物

在程序開始的前一天，在一 96 井的盤中 (每井 100 微升培養基)，先植入 HSC-T6 細胞，其表現一鍵結維生素

A 之蛋白質受體。誠如於第 9-11 範例中備製般，將 TR-PGA-類視色素、TR-PGGA-類視色素及 TR-PGA-膽固醇溶於水中，作成約 2-4 毫克/毫升的儲備液。以培養基稀釋此溶液，並在室溫下培養 15 分鐘。取 15 微升加至細胞。在溶液中培養細胞之後，將培養基移除。以 DPBS 將細胞清洗一次，並加入新鮮的培養基（每井 100 微升培養基）。利用一 BioTek FLx800 96 井盤螢光讀取機讀取吸光度（激發波長分別為 560 奈米和 590 奈米）並加以記錄。結果示於第 8 圖。

第 8 圖將德州紅-非陽離子聚合物載體-類視色素的細胞吸收度，與德州紅-非陽離子聚合物載體-膽固醇的細胞吸收度，作一比較。吸光度較大，表較大的光密度和較大的細胞吸收度。因此第 8 圖顯示類視色素組成比膽固醇組成，得致較大的細胞吸收度。

第 13 範例

磁共振造影

在一 GE 3T MR 掃描器上，使用一膝線圈前對比或後對比，取得小鼠影像。造影參數如下為 TE：幾分鐘、TR = 250 毫秒、FOV：8 及 24 片/板、以及 1.0 毫米冠狀切片厚度。針對肝纖維化 DMA 大鼠模式，如第 8 範例所述而得之測試化合物、類視色素-PGGA-[(DPTA)Gd(III)]及 PGGA-[(DPTA)Gd(III)] 的注射劑量為 0.05 毫莫爾金屬

離子/公斤（每化合物每時間點 $n=3$ ）。將這些化合物經一尾靜脈，注射到麻醉過的小鼠身上，並於對比劑注射前、以及對比劑注射後 5 分鐘、15 分鐘和 60 分鐘取得圖像（見第 9 圖）。得 Gd(III) 之平均相對光密度，示於第 10 圖。

第 14 範例

肝硬化模式小鼠之活體造影

使用一具有由四氯化碳引發之肝硬化的模式小鼠（以下也稱為「肝硬化小鼠」）和一正常小鼠，從體外對病灶作非侵入性觀察。

將一隻 4 週大的 C57BL/6J 雄小鼠（查爾斯李佛），在其腹膜腔內，一週 2 次，為期 28 週，注射以橄欖油稀釋之 CCl_4 （1 微升/公克體重），其中 CCl_4 對橄欖油的比例為 1：10，來作為一肝硬化小鼠。使用一隻 20 週大的 C57BL/6J 雄小鼠，作為正常小鼠（控制組）。

在進行觀察的 2 週前起，照常以無苜蓿飲食飼養小鼠，以減少胃腸道中來自飲食的自主螢光影響。為了降低因皮膚毛髮所致之信號減少度，故將腹部和背部的毛髮移除。

使用標記著 $\text{Cy}^{\text{TM}}5.5$ 的拼湊 siRNA（正義：
 $5' - \text{Cy}^{\text{TM}}5.5 - \text{CUUACGCUGAGUACUUCGATT} - 3'$ （序列編號
 1） 、 反 義：

5'-CyTM5.5-UCGAAGUACUCAGCGUAAGTT-3' (序列編號：2)；以下也稱為「siRNA scr-CyTM5.5」)，作為一在器官內偵測信號的螢光探針。使用 Lipotrust SR(北海道系統科技有限公司 (Hokkaido System Science Co., Ltd.)) (以下也稱為脂質體) 作為一載體。製備 100 mM 之維生素 A(視黃醇 (Sigma)，以下也稱為 VA；溶解於二甲基亞碸)、1 mM 之 Lipotrust SR (溶解於無核酸酶的水中) 及在無核酸酶的水中稀釋成 10 微克/微升之 siRNA scr-CyTM5.5，作為一預混溶液。首先，將 Lipotrust SR 及 VA 以 1:1 (莫耳/莫耳) 混合，渦漩攪拌 15 秒，然後在光遮下靜置於室溫 5 分鐘，形成一複合物。將 10 微克/微升之 siRNA scr-CyTM5.5 加到此複合物中，並輕輕混合，得一本發明之造影劑 (VA-Lip-Cy)。所得造影劑的組合物，相對於 100 微升之造影劑，為 100 奈莫耳 (28.6 毫克) 之視黃醇、100 奈莫耳 (62.6 毫克) 之形成脂質體的陽離子脂質及 10 微克之標記著 CyTM5.5 的 siRNA。在此造影劑最遲到達靶細胞前，造影劑中至少有一部分的類視色素是露在造影劑外的。同樣地生產一不具 VA (Lip-Cy) 的造影劑。在異氟烷氣體麻醉下，將這些造影劑經尾靜脈，慢慢地施用給體重 30 公克的小鼠，每小鼠的施用量為 100 微升。

在給藥前，以及給藥後的 5 分鐘至 90 分鐘這段時間，使用 IVIS 造影系統（XENOGEN，IVIS^(R)200）觀察小鼠的螢光部位，並量化其螢光信號。量化方面，測量以組織擴散模式論（Tissue-Diffusion Model theory）為基礎的一物理量（光子/秒；以下也稱為 p/s）來代替輻射強度（計數），且測量係以數值化的平均輻射表示（平均輻射，p/s/cm²/sr），並在激發光源校正後繪製成圖（以平均效力（Avg Efficacy）表示）。此處，「p/s/cm²/sr」是「每立體弧度每平方公分每秒之光子數」的簡寫，其中立體弧度是固體角度的一種單位。

在給藥 90 分鐘後，把小鼠犧牲掉並移除其肝臟，再以 4% 三聚甲醛（paraformaldehyde）加以凝固，封入石蠟，作成一薄層樣品。樣品經 α -SMA-FITC(Σ , F3777) 染色，以確認 siRNA scr-CyTM5.5 信號在細胞內之定位。另外還分析 CyTM5.5 以及 FITC 兩者皆屬陽性的面積，相對於 CyTM5.5 陽性總面積的比，以及分析 CyTM5.5 以及 FITC 兩者皆屬陽性的細胞數，相對於 CyTM5.5 陽性細胞總數（融入 α -SMA / CyTM5.5 陽性細胞）的比。

對施給 VA-Lip-Cy 的肝硬化小鼠（肝硬化）以及正常小鼠（正常），在開始用藥的 5 分鐘後，觀察其肝臟（肝臟）中的信號，但在肝硬化小鼠中的信號要比正常小鼠中的信號強許多。比對下，肝硬化小鼠腸胃道中的信號，

顯示出幾乎沒有變化，而正常小鼠胃道中的信號則從開始給藥的 30 分鐘後，顯示逐漸增加（圖 12 和 13）。

從肝臟樣品的染色結果，可以見到在施給 VA-Lip-Cy (VA(+)) 的肝硬化小鼠中， α -SMA (FITC) 以及 SiRNA (CyTM5.5) 兩者皆屬陽性的細胞數，比在施給 Lip-Cy (VA(-)) 的肝硬化小鼠中者，或在施給 VA-Lip-Cy 的正常小鼠中者，要大許多（第 14-16 圖）。

這些結果顯示，在一肝硬化小鼠中，本發明之造影劑，特別標記 α -SMA-陽性的活性星狀細胞並停留聚焦在纖維化上，然在一正常小鼠中，本發明之造影劑則不留在肝臟中，而卻轉移到腸胃道中。因此，經由從一有機體外部觀察和量化這種標記，一纖維化疾病的存在/缺失及其嚴重程度，即可非侵入性並輕易地判定或診斷。此外，非侵入性地現時觀察一個體成為可能，從而使治療之評估高度準確。

【圖式簡單說明】

[第 1 圖]

第 1 圖描繪一用於製備一聚合共軛體之反應架構，該聚合共軛體包含一類視色素、聚麩胺酸鹽 (polyglutamate) 及四氫雜環十二烷-1,4,7,10-四醋酸 (DOTA)，亦即類視色素-PGA-DOTA。

[第 2 圖]

第 2 圖描繪一用於製備一聚合共軛體之反應架構，該聚合共軛體包含一類視色素、聚麩胺酸鹽 (PGA) 及二伸乙基三胺五醋酸 (DTPA)，亦即類視色素-PGA-DTPA。

[第 3 圖]

第 3 圖描繪一用於製備一聚合共軛體之反應架構，該聚合共軛體包含一類視色素、聚 (L- γ -麩胺醯基麩胺醯胺) 【poly(L-gamma-glutamylglutamine)】及四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四醋酸 (DOTA)，亦即類視色素-PGGA-DOTA。

[第 4 圖]

第 4 圖描繪一用於製備一聚合共軛體之反應架構，該聚合共軛體包含一類視色素、聚 (L- γ -麩胺醯基麩胺醯胺) 及二伸乙基三胺五醋酸 (DTPA)，亦即類視色素-PGGA-DTPA。

[第 5 圖]

第 5 圖描繪一用於製備一聚合共軛體之反應架構，該聚合共軛體包含一類視色素、聚麩胺酸鹽及四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四醋酸 (DOTA) Gd(III)，亦即類視色素-PGA-[(DOTA)Gd(III)]。

[第 6 圖]

第 6 圖描繪一用於製備一聚合共軛體之反應架構，該聚合共軛體包含一類視色素、聚麩胺酸鹽及二伸乙基三胺五醋酸 (DTPA) Gd(III)，亦即類視色素-PGA-[(DTPA)Gd(III)]。

[第 7 圖]

第 7 圖描繪一用於製備一聚合共軛體之反應架構，該聚合共軛體包含一類視色素、聚（L- γ -麩胺醯基麩胺醯胺）及四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四醋酸（DOTA）Gd(III)，亦即類視色素-PGGA-[(DOTA)Gd(III)]。

[第 8 圖]

第 8 圖描繪一用於製備一聚合共軛體之反應架構，該聚合共軛體包含一類視色素、聚（L- γ -麩胺醯基麩胺醯胺）及二伸乙基三胺五醋酸（DTPA）Gd(III)，亦即類視色素-PGGA-[(DTPA)Gd(III)]。

[第 9 圖]

第 9 圖為一圖表，描繪細胞吸收德州紅（TR）-聚麩胺酸鹽（PGA）-類視色素（亦即 TR-PGA-類視色素），與吸收德州紅（TR）-聚麩胺酸鹽（PGA）-膽固醇（亦即德州紅-PGA-膽固醇）之比較。

[第 10 圖]

第 10 圖顯示纖維化 DMA 大鼠模式隨時間的 MRI 圖像。

[第 11 圖]

第 11 圖係 DMA 大鼠模式肝臟內，PGGA-[(DPTA)Gd(III)]與類視色素-PGGA-[(DPTA)Gd(III)]之 Gd(III)，相對光學密度隨時間所作的一圖。該纖維化 DMA 大鼠模式肝內，所 檢 測 出 類 視 色 素 -PGGA-[(DPTA)Gd(III)]PGGA-[(DPTA)Gd(III)]之 Gd(III)

量，比 PGGA-[(DPTA)Gd(III)]之 Gd(III)量，高出許多。

[第 12 圖]

第 12 圖說明肝硬化小鼠（左）及正常小鼠（右），在造影劑施用了 5 分鐘（上）和 90 分鐘（下）之後，螢光信號之強度和分布。螢光信號之強度係以平均輻射度顯示（平均輻射度，p/s/cm²/sr）。

[第 13 圖]

第 13 圖為一顯示圖，顯示肝硬化小鼠（實心圓）及正常小鼠（實心正方），在造影劑施用之後的 5 分鐘至 90 分鐘，於肝臟（左）和腸子（右），螢光信號強度隨時間之變化。

[第 14 圖]

第 14 圖說明肝硬化小鼠（左）及正常小鼠（右），在施用了一含 VA（上方照片）或不含 VA（下方照片）的造影劑 90 分鐘之後，肝臟組織中螢光信號之局部化。

[第 15 圖]

第 15 圖為一顯示圖，顯示肝硬化小鼠及正常小鼠，在一造影劑施用了 90 分鐘之後，肝臟內 CyTM5.5/FITC 雙重陽性面積對 CyTM5.5-陽性總面積之比（8 個隨機區域的平均值）。

[第 16 圖]

第 16 圖為一顯示圖，顯示肝硬化小鼠及正常小鼠，在一造影劑施用了 90 分鐘之後，肝臟內 CyTM5.5/FITC 雙重陽性細胞數對 CyTM5.5-陽性細胞總數之比（8 個隨機

區域的平均值)。

【主要元件符號說明】

無

2417 序列表

序列表

<110> 日東電工股分有限公司

<120> 纖維化疾病之造影劑

<130> F2417ND

<150> US 61/096,488

<151> 2008-09-12

<150> JP 2009-184806

<151> 2008-08-07

<160> 2

<170> 專利第 3.5 版

<210> 1

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> siRNA scr 正義

<400> 1

cuuacgcuga guacuucgat t

21

<210> 1

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> siRNA scr 反義

<400> 2

cuuacgcuga guacuucgat t

21

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫；惟已有申請案號者請填寫)

※申請案號：98130781

※申請日期：2009年9月11日

※IPC分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 49/12 (2006.01)

纖維化疾病之造影劑

IMAGING AGENTS OF FIBROTIC DISEASES

二、中文發明摘要：

本文揭示用於將具纖維化特徵之一細胞及/或一部分組織造影成像之試劑及方法，並揭示用於判定及/或診斷纖維化疾病之試劑及方法。本文還揭示可包含一檢測標記、一類視色素及一聚合物之聚合共軛體。該聚合共軛體可用於將一部分組織造影成像、將一檢測標記傳送至一部分組織或一細胞及/或診斷一病況或疾病。

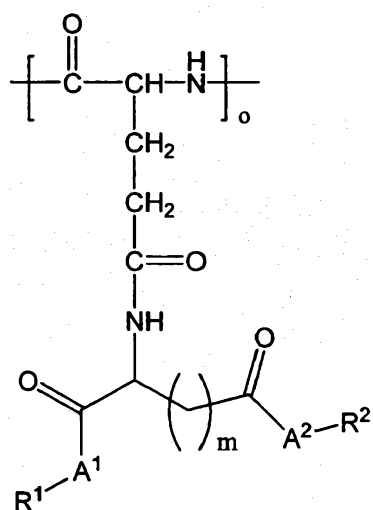
三、英文發明摘要：

Agents and methods for imaging a cell and/or a portion of tissue characterized by fibrosis, as well as to agents and methods for determining and/or diagnosing fibrotic diseases are disclosed herein. Also disclosed herein are polymer conjugates that can include a detectable label, a retinoid and a polymer. The polymer conjugates can be used to image a portion of tissue, deliver a detectable label to a portion of tissue or a cell and/or diagnosis a condition or disease.

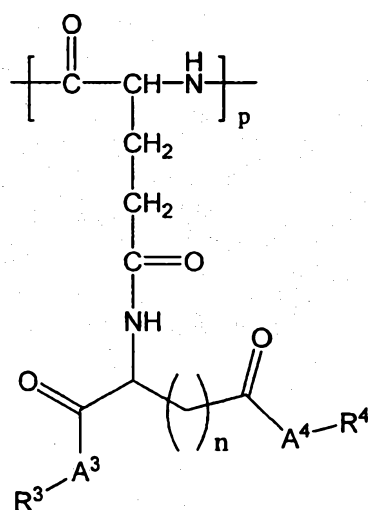
七、申請專利範圍：

1. 一種用於一具有纖維化特徵之細胞及/或組織之造影劑，至少包含一類視色素 (retinoid) 及一檢測標記。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之造影劑，其中該類視色素包含視黃醇 (retinol)。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述之造影劑，其中該造影劑係用於體內顯影。
4. 如申請專利範圍第 1 項或第 3 項所述之造影劑，其中該造影劑係用於纖維化疾病顯影。
5. 如申請專利範圍第 1 項或第 3 項所述之造影劑，至少包含一聚合共軛體，該聚合共軛體包含至少一選自化學式 (I)、(II)、(III) 及 (IV) 的重複單元：

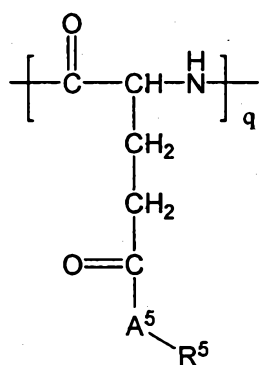
[化學 1]



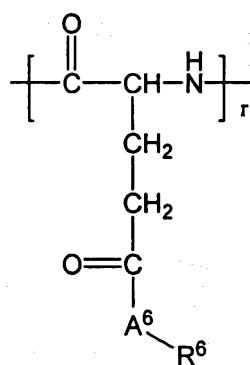
(I)



(II)



(III)



(IV)

其中：

m 分別為 1 或 2；

n 分別為 1 或 2；

A¹ 及 A² 各者分別為氧或 NR⁷；

A³ 及 A⁴ 各者分別為氧或 NR⁸；

A⁵ 及 A⁶ 各者分別為氧或 NR⁹；

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 及 R⁶ 各者分別地選自包含可選擇性經取代之 C₁₋₁₀ 烷基、可選擇性經取代之 C₆₋₂₀ 芳基、銨、鹼金屬、一類視色素及一包含一檢測標記之基團的群組；

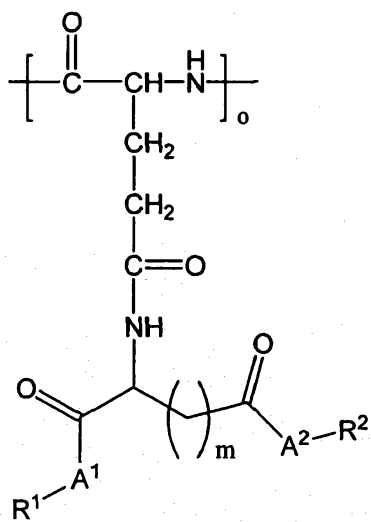
R^7 、 R^8 及 R^9 各者分別為氫或 C_{1-4} 烷基；

o 、 p 、 q 及 r 各者分別為 0、1 或更大數，其中 o 、 p 、 q 及 r 的和為 2 或更大數；及

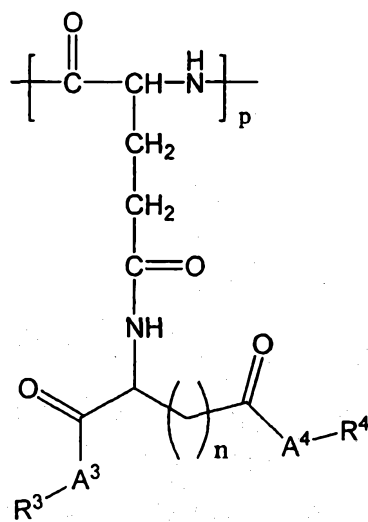
前提為 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 之至少一者係一包含一檢測標記之基團，且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 之至少一者係一類視色素。

6. 一聚合共軛體，包含至少一選自化學式(I)、(II)、(III)及(IV)的重複單元：

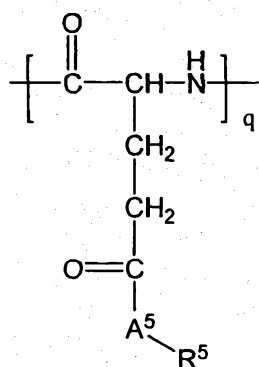
[化學 2]



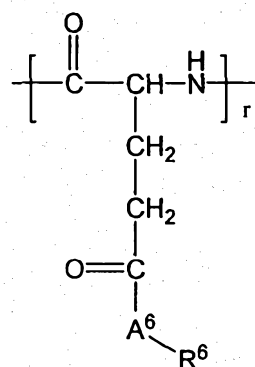
(I)



(II)



(III)



(IV)

其中：

m 分別為 1 或 2；

n 分別為 1 或 2；

A^1 及 A^2 各者分別為氧或 NR^7 ；

A^3 及 A^4 各者分別為氧或 NR^8 ；

A^5 及 A^6 各者分別為氧或 NR^9 ；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 各者分別地選自包含可選擇性經取代之 C_{1-10} 烷基、可選擇性經取代之 C_{6-20} 芳基、銨、鹼金屬、一類視色素及一包含一檢測標記之基團的群組；

R^7 、 R^8 及 R^9 各者分別為氫或 C_{1-4} 烷基；

o、p、q 及 r 各者分別為 0、1 或更大數，其中 o、p、q 及 r 的和為 2 或更大數；及

前提為 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 之至少一者係一包含一檢測標記之基團，且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 之至少一者係一類視色素。

7. 如申請專利範圍第 6 項所述之聚合共軛體，其中該聚合物還包含至少一化學式 (V) 之重複單元：

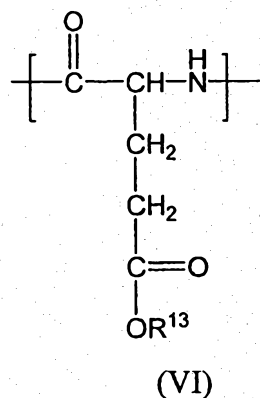
[化學 3]

其中：

A^7 及 A^8 各者分別為氧或 NR^{12} ;

R^{10} 及 R^{11} 各者分別地選自包含可選擇性經取代之 C_{1-10} 烷基、可選擇性經取代之 C_{6-20} 芳基、銨及鹼金屬的群且。

8. 如申請專利範圍第 6 項或第 7 項所述之聚合共軛體，其中該聚合物還包含至少一化學式 (VI) 之重複單元：
[化學 4]



其中 R^{13} 為氫、銨或一鹼金屬。

9. 如申請專利範圍第 6 項或第 7 項所述之聚合共軛體，其中該檢測標記包含一選自包含 Gd(III)、釷-88 及鈾-111 之群組的金屬。

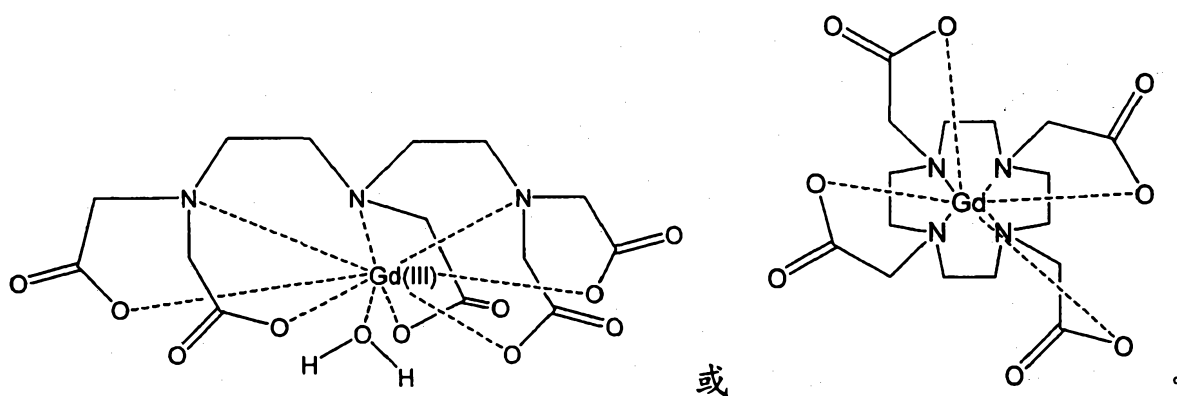
10. 如申請專利範圍第 6 項或第 7 項所述之聚合共軛體，其中該檢測標記包含一配體，該配體係選自包含下列之群組：二伸乙基三胺五醋酸 (diethylenetriaminepentacetic acid) (DTPA)、四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四醋酸 (tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid) (DOTA)、(1,2-乙二基二胺)四醋酸鹽 ((1,2-ethanedioldinitrilo)tetraacetate) (EDTA)、乙二胺 (ethylenediamine)、2,2'-聯吡啶 (2,2'-bipyridine) (bipy)、1,10-啡啉 (1,10-phenanthroline) (phen)、1,2-雙(二苯基膦基)乙烷 (1,2-bis(diphenylphosphino)ethane) (DPPE)、2,4-戊二酮 (2,4-pentanedione) (acac)、及乙二酸 (ethanedioate) (ox)。

11. 如申請專利範圍第 10 項所述之聚合共軛體，其中該檢測標記包含一配體，該配體係選自包含下列之群組：二伸乙基三胺五醋酸 (DTPA) 及四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四醋酸 (DOTA)。

12. 如申請專利範圍第 6 項或第 7 項所述之聚合共軛體，其中該檢測標記為一順磁性金屬螯合物。

13. 如申請專利範圍第 12 項所述之聚合共軛體，其中該順磁性金屬螯合物包含

[化學 5]



14. 如申請專利範圍第 6 項或第 7 項所述之聚合共軛體，其中該檢測標記為一染料。

15. 如申請專利範圍第 14 項所述之聚合共軛體，其中該染料包含德州紅 (Texas Red)。

16. 如申請專利範圍第 6 項或第 7 項所述之聚合共軛體，其中 m 為 1。

17. 如申請專利範圍第 6 項或第 7 項所述之聚合共軛體，其中 m 為 2。

18. 如申請專利範圍第 6 項或第 7 項所述之聚合共軛體，其中 n 為 1。

19. 如申請專利範圍第 6 項或第 7 項所述之聚合共軛體，其中 n 為 2。

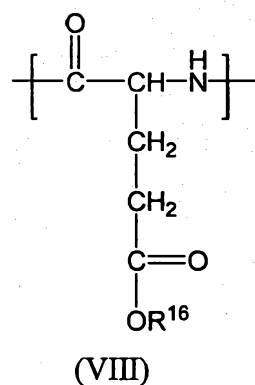
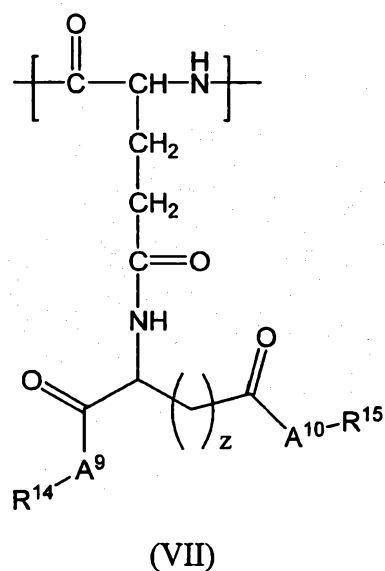
20. 如申請專利範圍第 7 項所述之聚合共軛體，其中 s 為 1。

21. 如申請專利範圍第 7 項所述之聚合共軛體，其中 s 為 2。

22. 一種製造如申請專利範圍第 6 項或第 7 項所述之聚合共軛體的方法，包含：

將一聚合物反應物溶解或部分溶解於一溶劑中以形成一溶解或部分溶解之聚合物反應物，該聚合物反應物包含化學式(VII)之一重複單元及化學式(VIII)之一重複單元的至少一者；

[化學 6]



其中：

為 1 或 2；

A^9 及 A^{10} 為氧；及

R^{14} 、 R^{15} 及 R^{16} 各者分別地選自包含氫、銨及一鹼金屬之群組；及

將該溶解或部分溶解之聚合物反應物與一第二反應物反應，其中該第二反應物包含了包含該檢測標記之基團或該類視色素；及

加入一第三反應物，其中該第三反應物包含了包含該檢測標記之基團、一配體或該類視色素；前提為如果該第二反應物包含了包含該檢測標記之基團或該配體，則該第三反應物包含該類視色素，且如果該第二反應物包含該類視色素，則該第三反應物包含了包含該檢測標記之基團或該配體。

23. 如申請專利範圍第 22 項所述之方法，其中該第二反

應物包含該類視色素。

24. 如申請專利範圍第 22 項或第 23 項所述之方法，其中該第三反應物包含了包含該檢測標記之基團。

25. 如申請專利範圍第 22 項或第 23 項所述之方法，其中該第三反應物包含該配體。

26. 如申請專利範圍第 25 項所述之方法，其中該配體係選自包含下列之群組：二伸乙基三胺五醋酸 (DTPA)、四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四醋酸 (DOTA)、(1,2-乙二基二胺)四醋酸鹽 (EDTA)、乙二胺、2,2'-聯吡啶 (bipy)、1,10-啡啉 (phen)、1,2-雙 (二苯基膦基)乙烷 (DPPE)、2,4-戊二酮 (acac)、及乙二酸 (ox)。

27. 如申請專利範圍第 22 項或第 23 項所述之方法，還包含加入一第四反應物，其中該第四反應物包含一金屬。

28. 如申請專利範圍第 27 項所述之方法，其中該金屬係選自包含 Gd(III)、釷-88 及銥-111 之群組。

29. 一種纖維化疾病之診斷劑，至少包含如申請專利範圍第 1-5 項任一所述之造影劑及/或如申請專利範圍第 6-21 項任一所述之聚合共軛體。

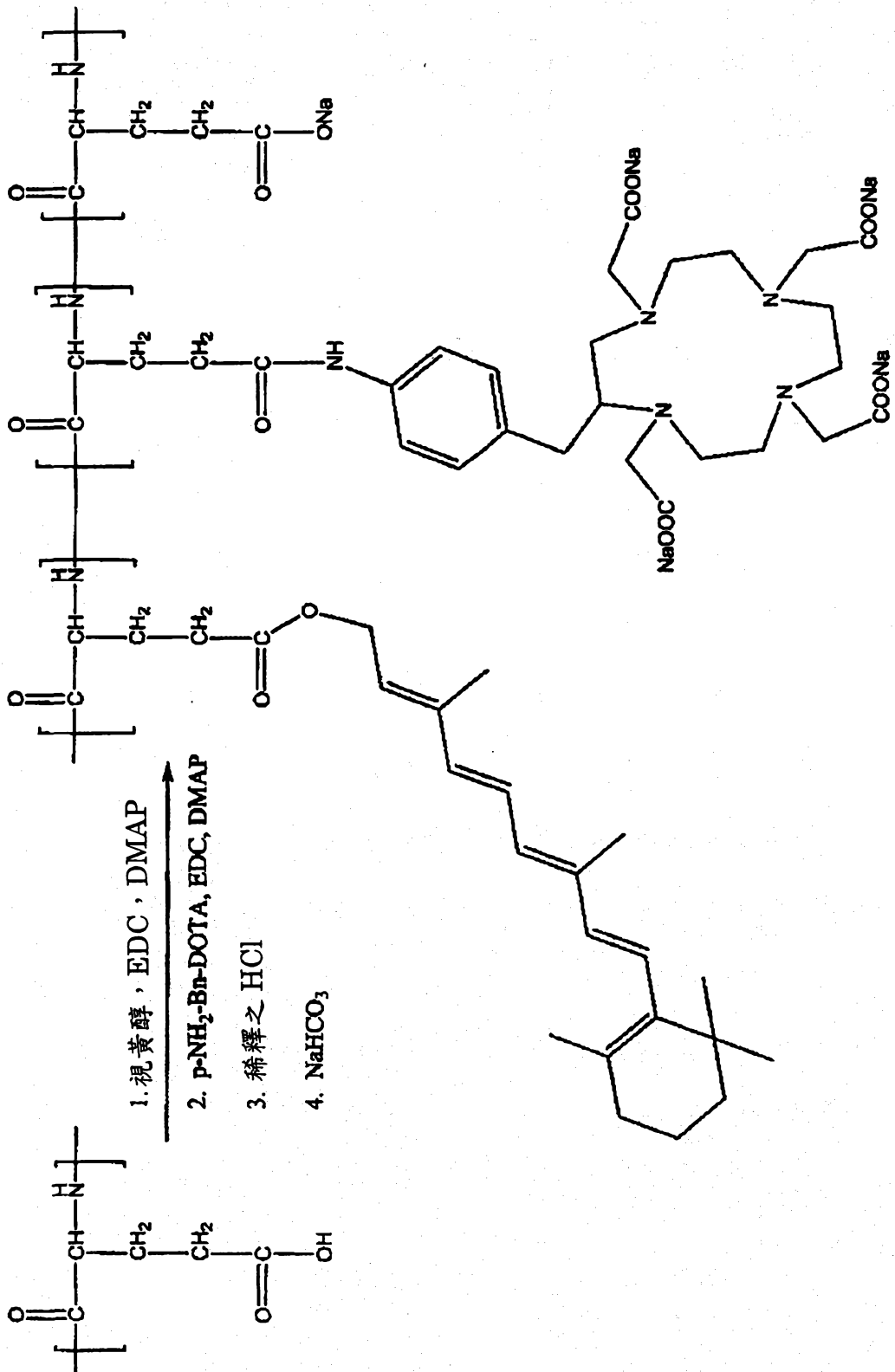
30. 一種組合物，至少包含如申請專利範圍第 1-5 項任一所述之造影劑及/或如申請專利範圍第 6-21 項任一所述之聚合共軛體及/或如申請專利範圍第 29 項所述之診斷劑，以及選自一藥學上可接受之賦形劑、一載體及一稀釋劑的至少一者。

31. 一種判定纖維化疾病的方法，包含一步驟，係將一被投與如申請專利範圍第 1-5 項任一所述之造影劑、及/或如申請專利範圍第 6-21 項任一所述之聚合共軛體、及/或如申請專利範圍第 29 項所述之診斷劑、及/或如申請專利範圍第 30 項所述之組合物的受療者，所檢測出之一標記的一信號強度及/或一信號分布，和一參考信號強度及/或一參考信號分布作比較。

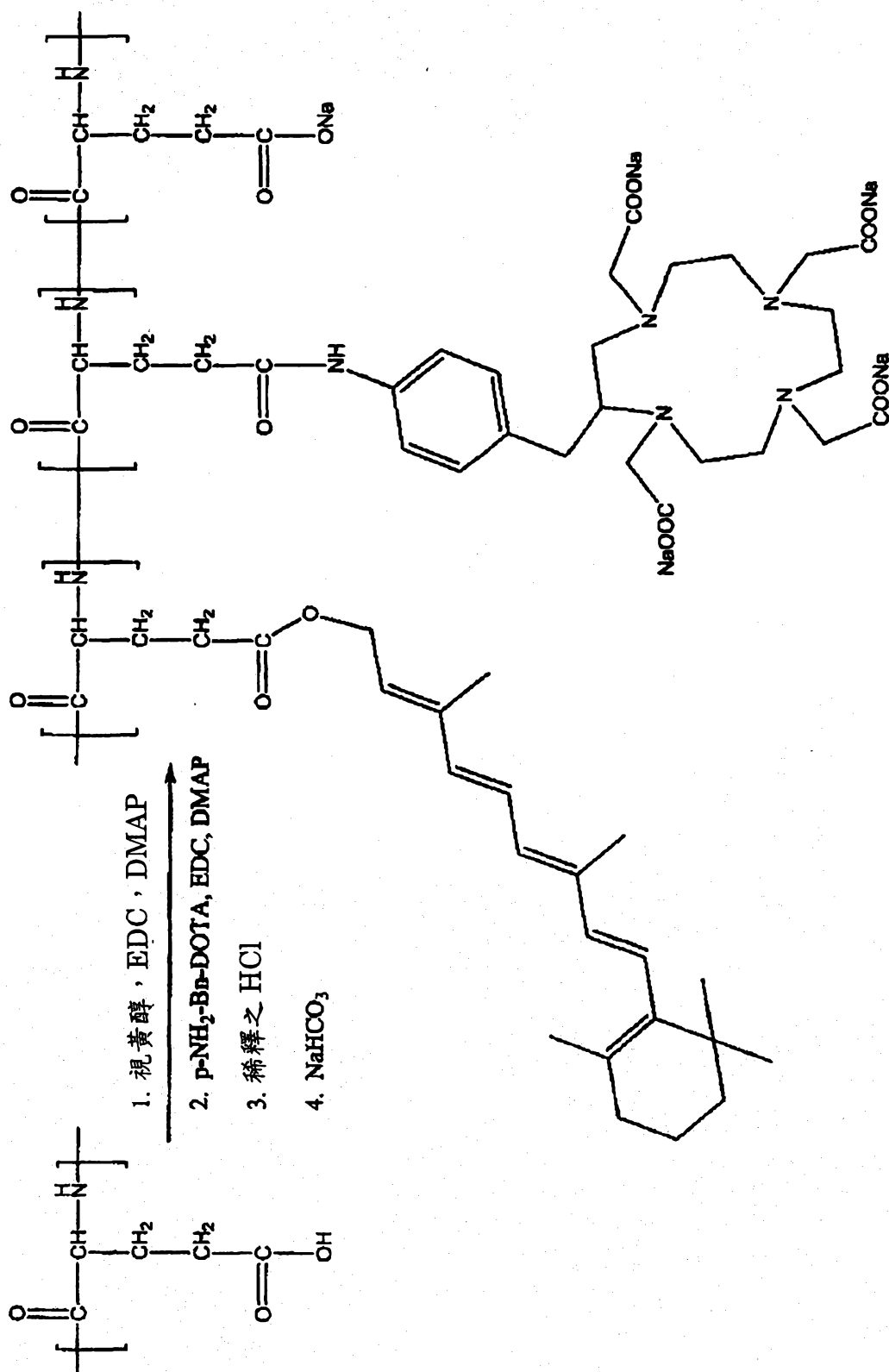
32. 一種監控纖維化疾病的方法，包含一步驟，係將一被投與如申請專利範圍第 1-5 項任一所述之造影劑、及/或如申請專利範圍第 6-21 項任一所述之聚合共軛體、及/或如申請專利範圍第 29 項所述之診斷劑、及/或如申請專利範圍第 30 項所述之組合物的受療者，其在一第一時間點所檢測出之一標記的一信號強度及/或一信號分布，和該受療者在一遲於該第一時間點的第二時間點，所檢測出之一標記的一信號強度及/或一信號分布作比較。

33. 一種用於判定一纖維化疾病治療之一效果的方法，包含一步驟，係將一被投與如申請專利範圍第 1-5 項任一所述之造影劑、及/或如申請專利範圍第 6-21 項任一所述之聚合共軛體、及/或如申請專利範圍第 29 項所述之診斷劑、及/或如申請專利範圍第 30 項所述之組合物的受療者，在一第一時間點所檢測出之一標記的一信號強度及/或一信號分布，和該受療者在一遲於該第一時間點的第二時間點，所檢測出之一標記的一信號強度及/或一信號分布作比較，其中該第一時間點係在該受療者接受該纖維化疾病治療之前，且該第二時間點係在該受療者接受了該纖維化疾病治療之後；又或者，該第一時間點係在該受療者接受一第一纖維化疾病治療之後，且該第二時間點係在該受療者接受一第二纖維化疾病治療之後，而該第二纖維化疾病治療係在該第一纖維化疾病治療之後進行。

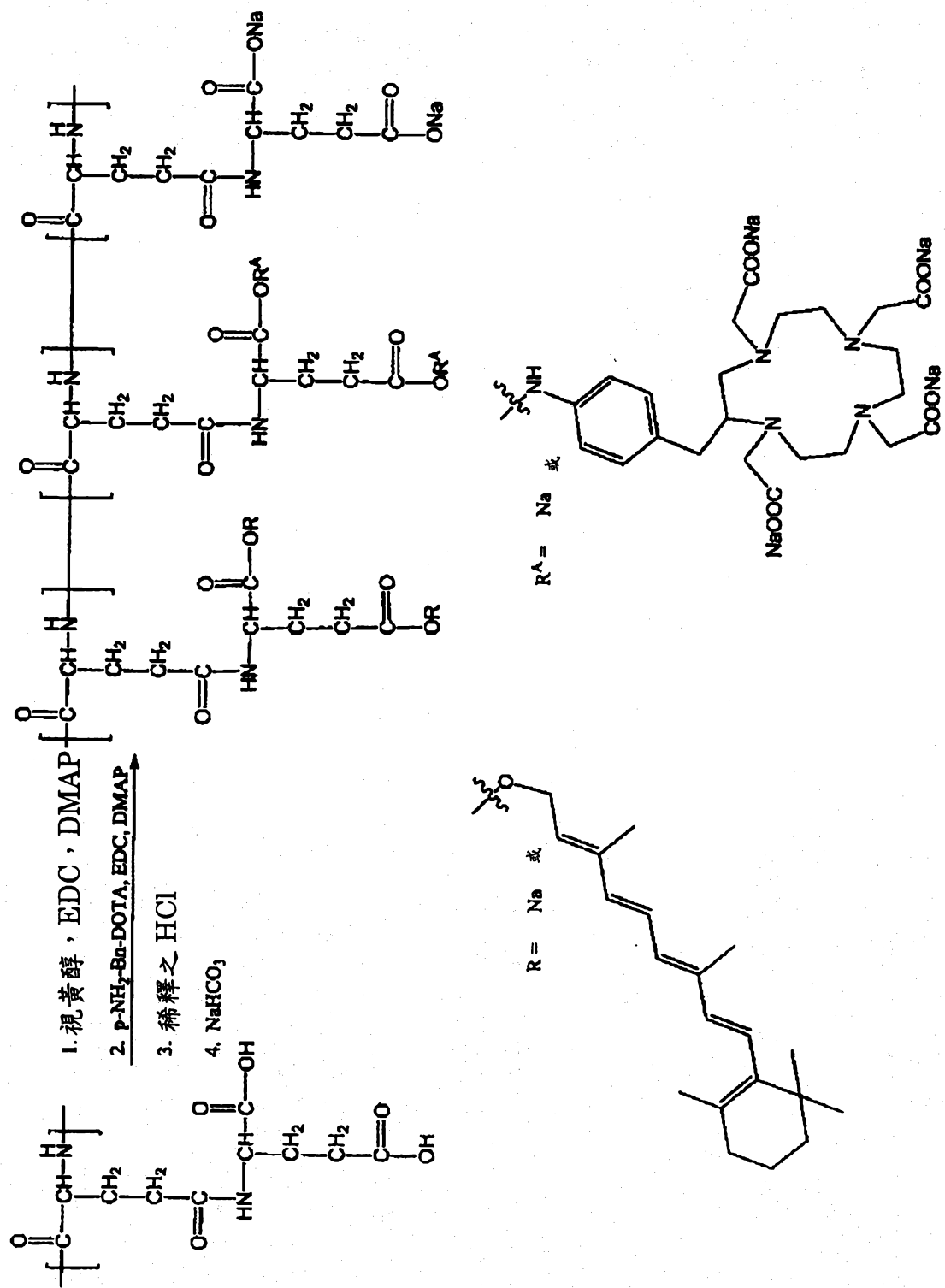
第 1 圖



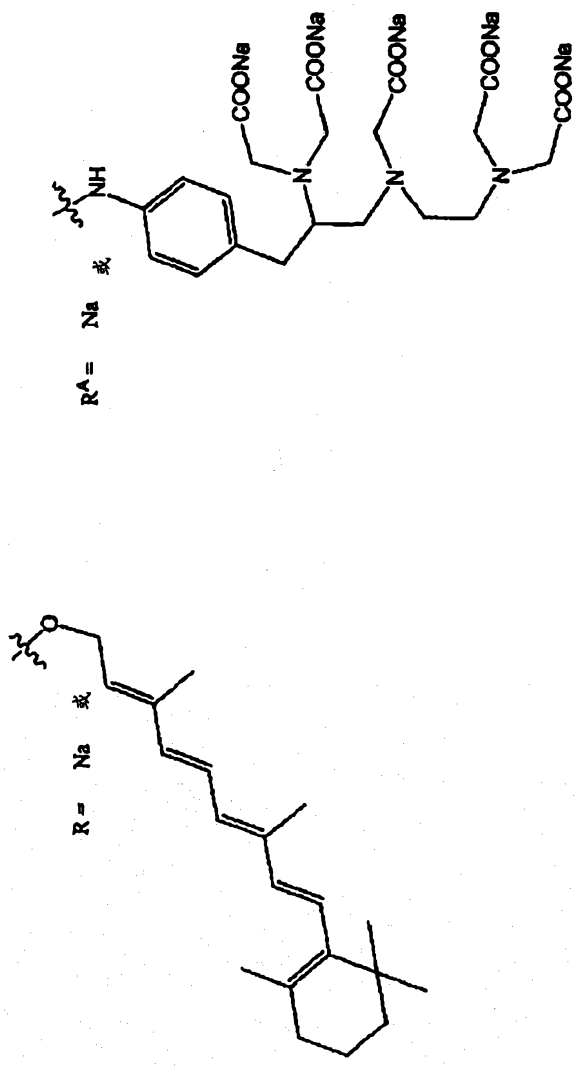
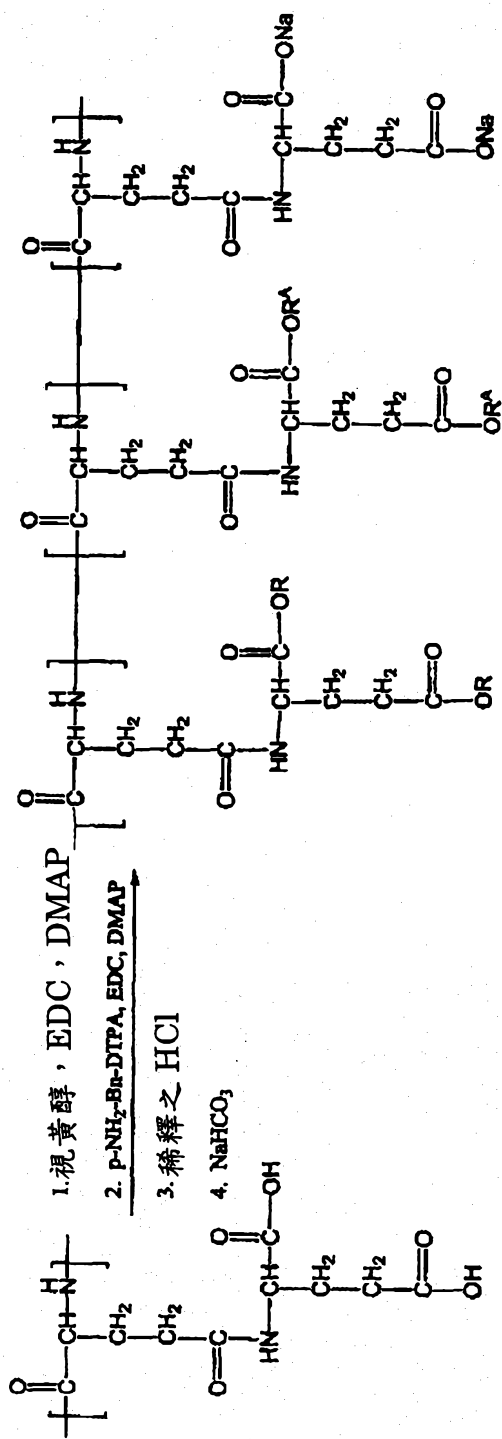
第 2 圖



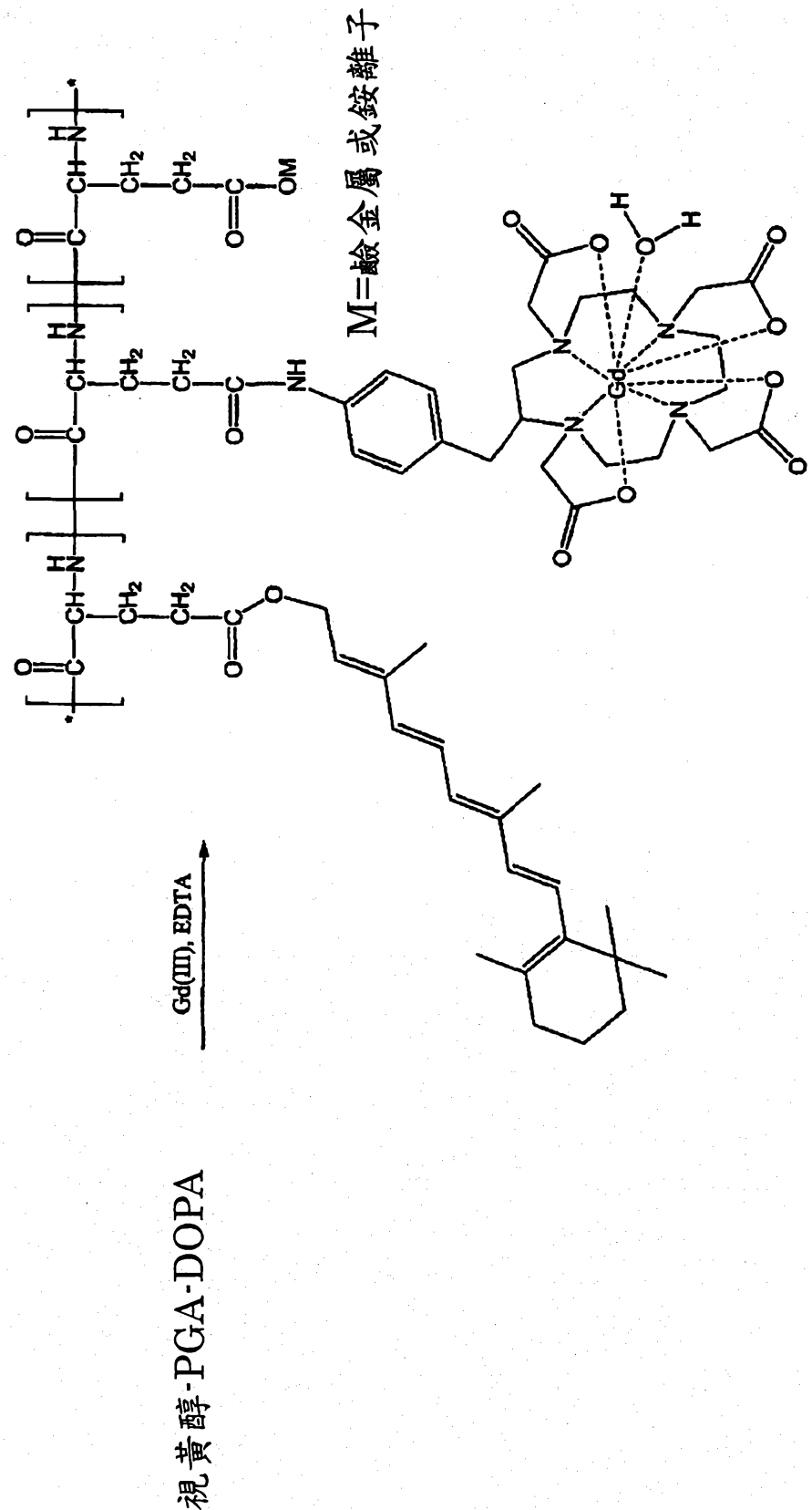
第 3 圖



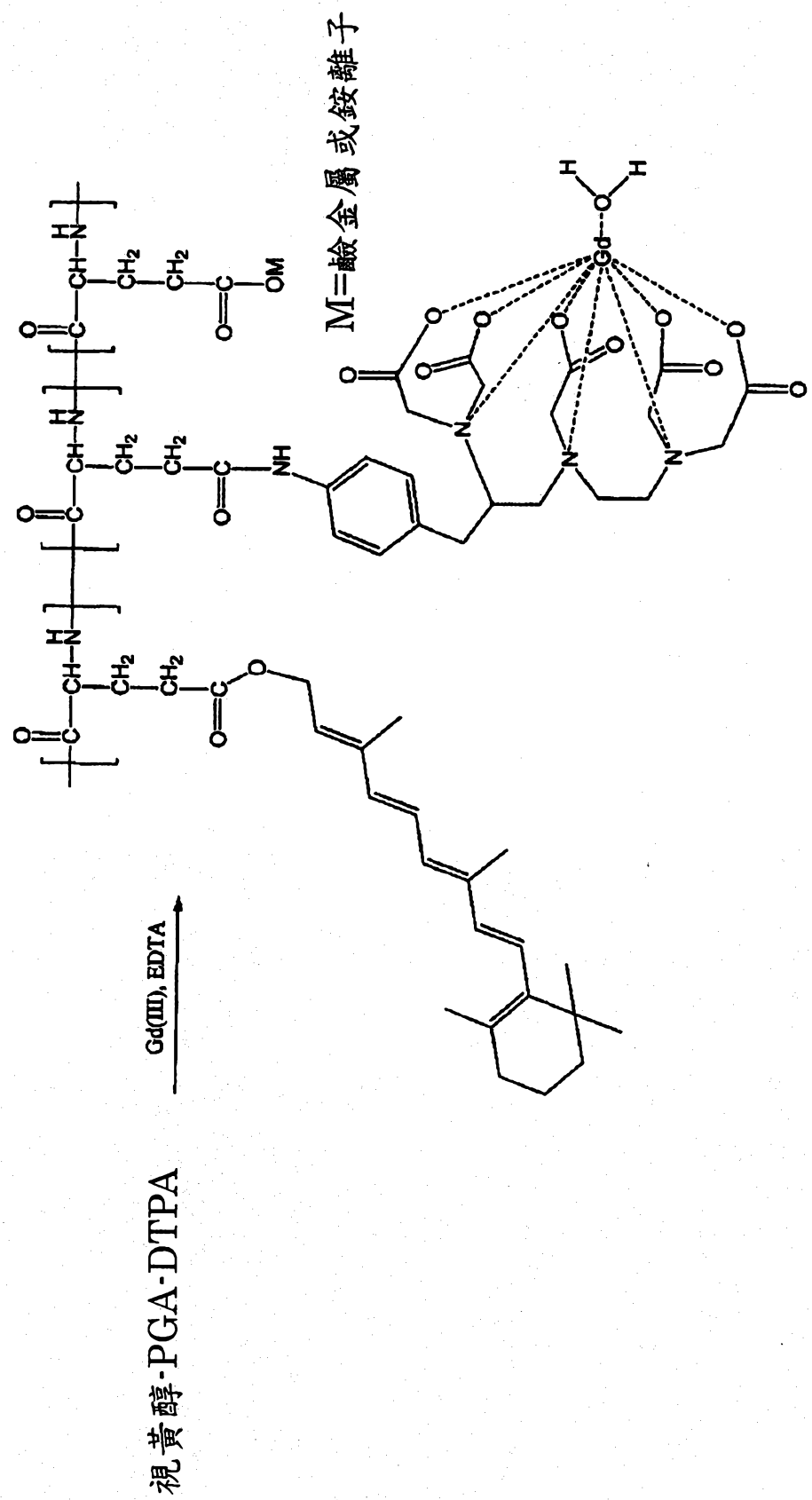
第 4 圖



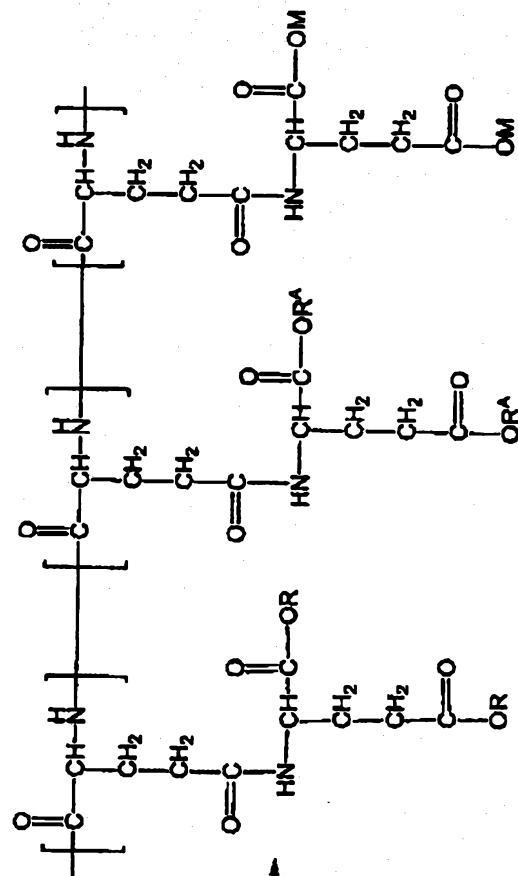
第 5 圖



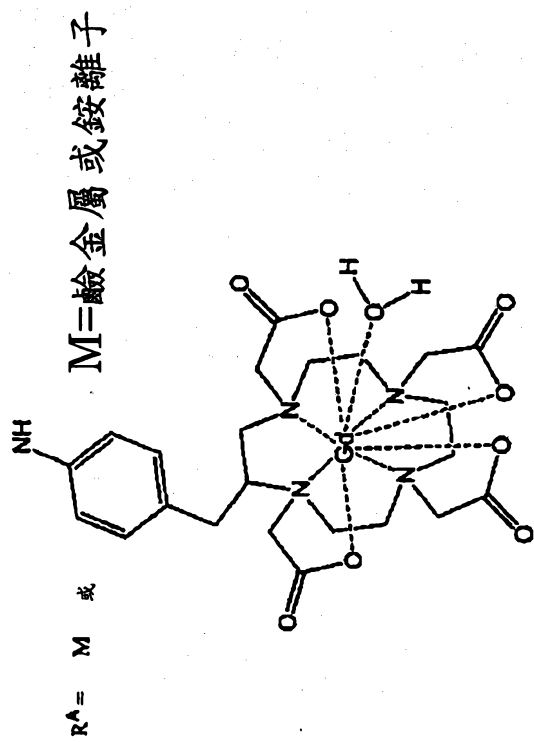
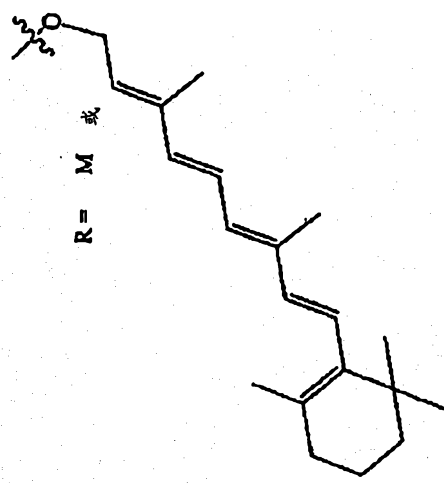
第 6 圖



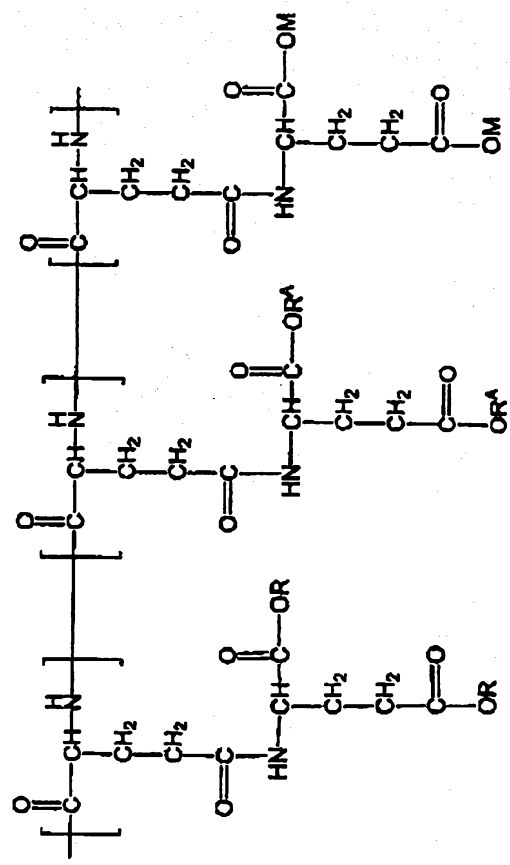
第 7 圖



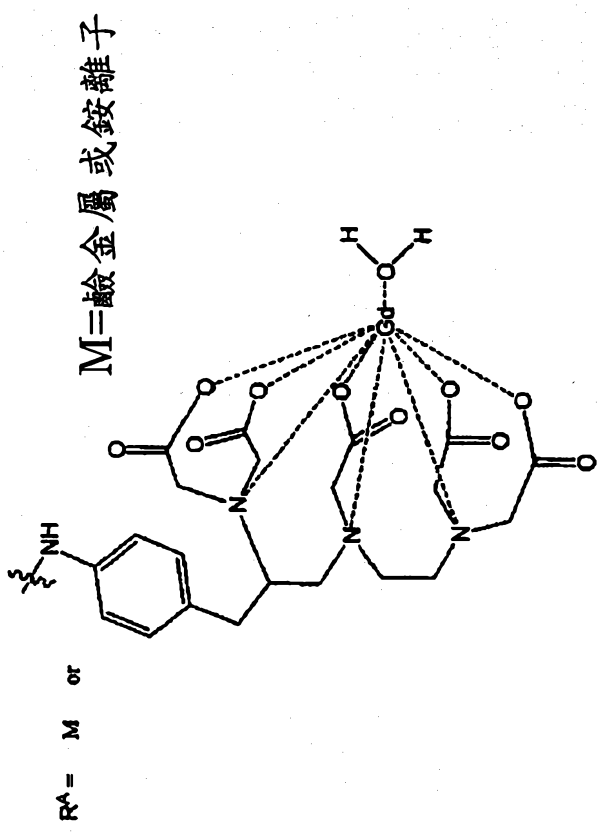
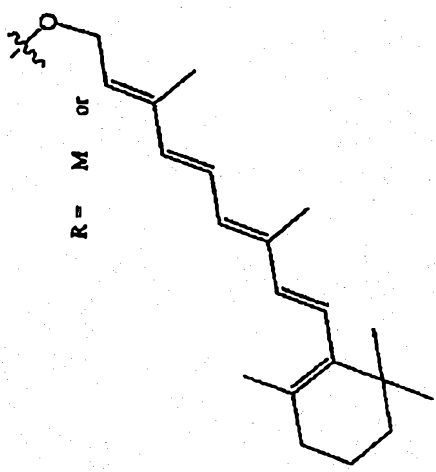
視黃醇-PGA-DOPA



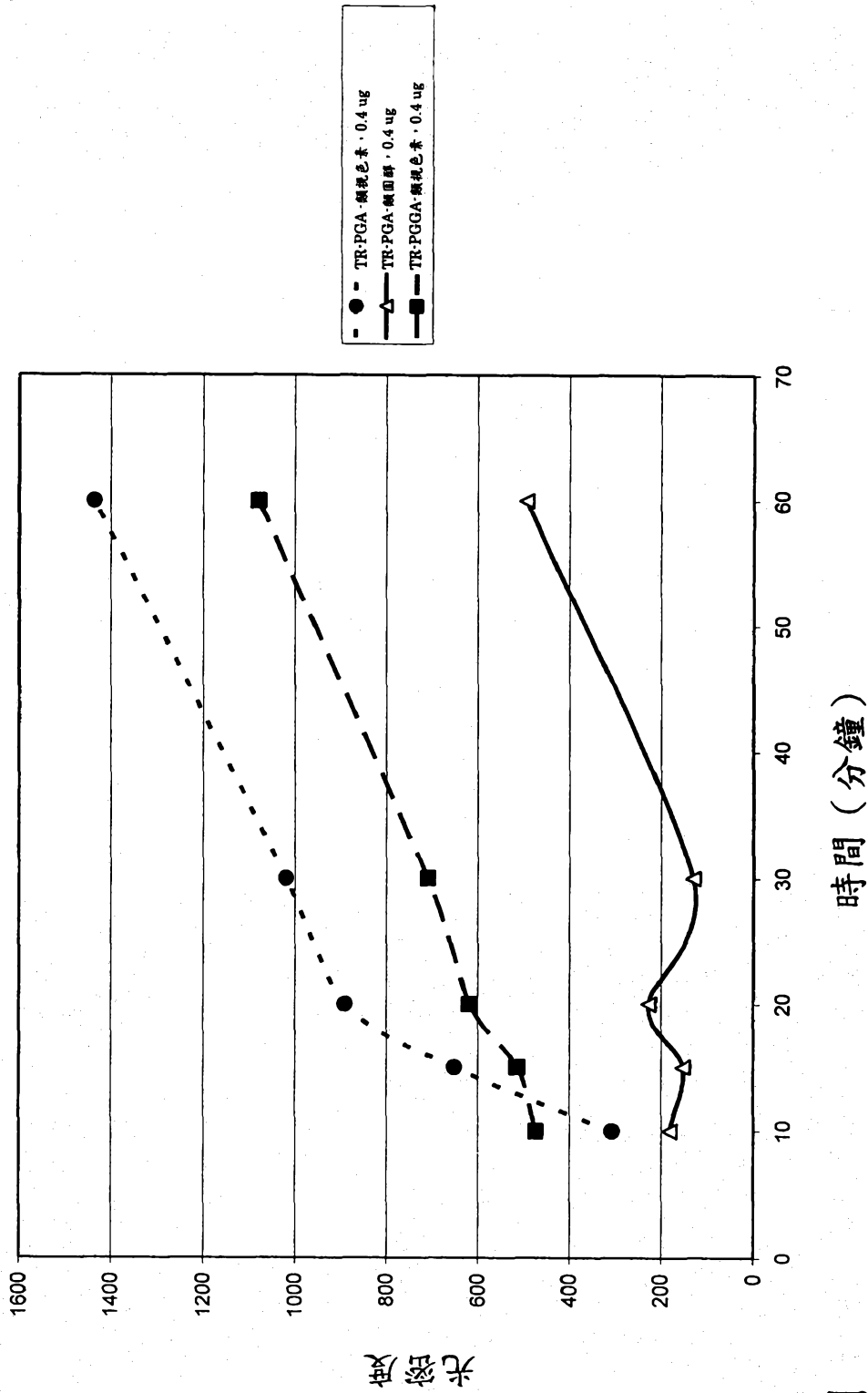
第 8 圖



視黃醇-PGGA-DTPA $\xrightarrow{\text{Gd(III), EDTA}}$



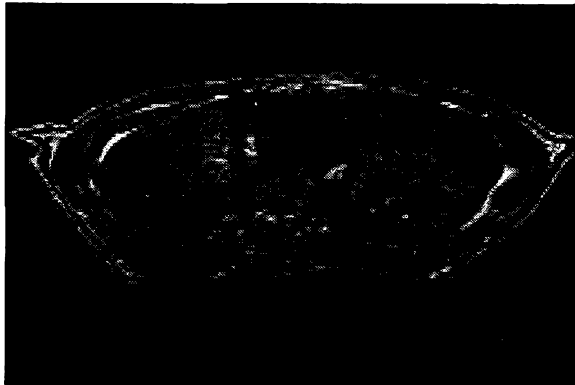
TR-聚合物-類視色素對 TR-聚合物-類固醇作圖



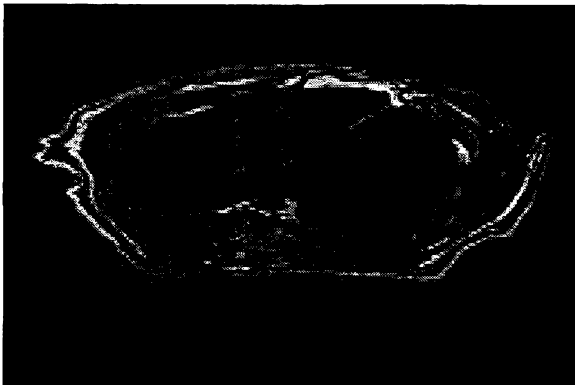
第 9 圖

第 10 圖

注射前

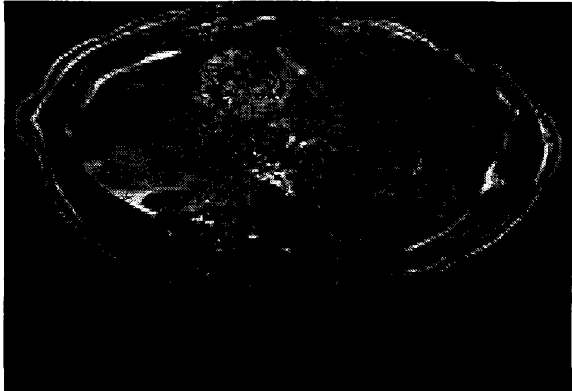


PGGA-[(DPTA)Gd(III)]

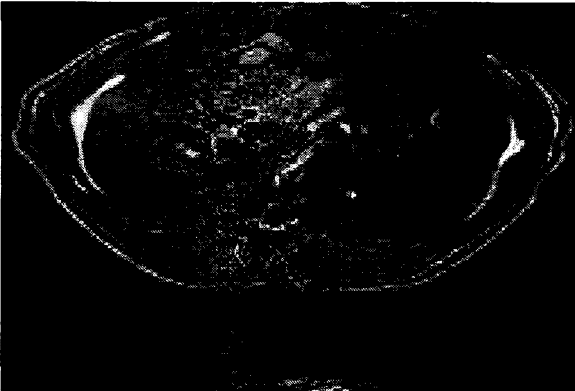


類視色素-PGGA-[(DPTA)Gd(III)]

注射後 5 分鐘

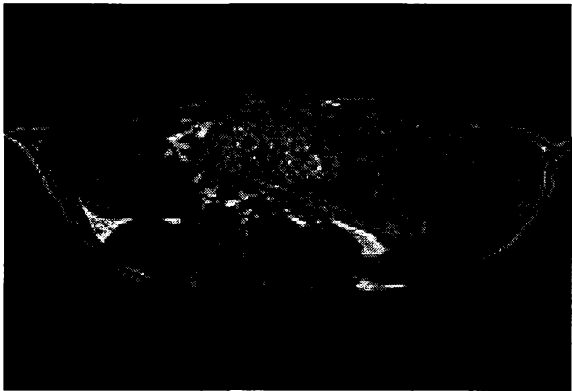


PGGA-[(DPTA)Gd(III)]

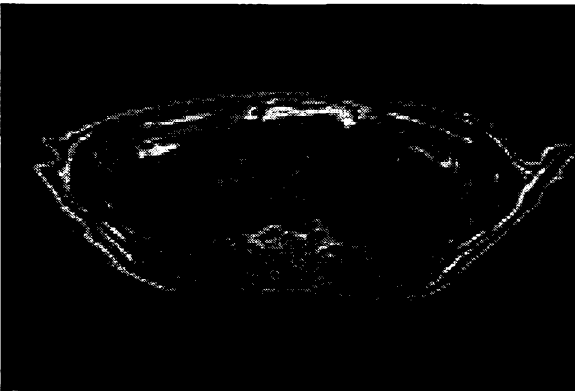


類視色素-PGGA-[(DPTA)Gd(III)]

注射後 60 分鐘

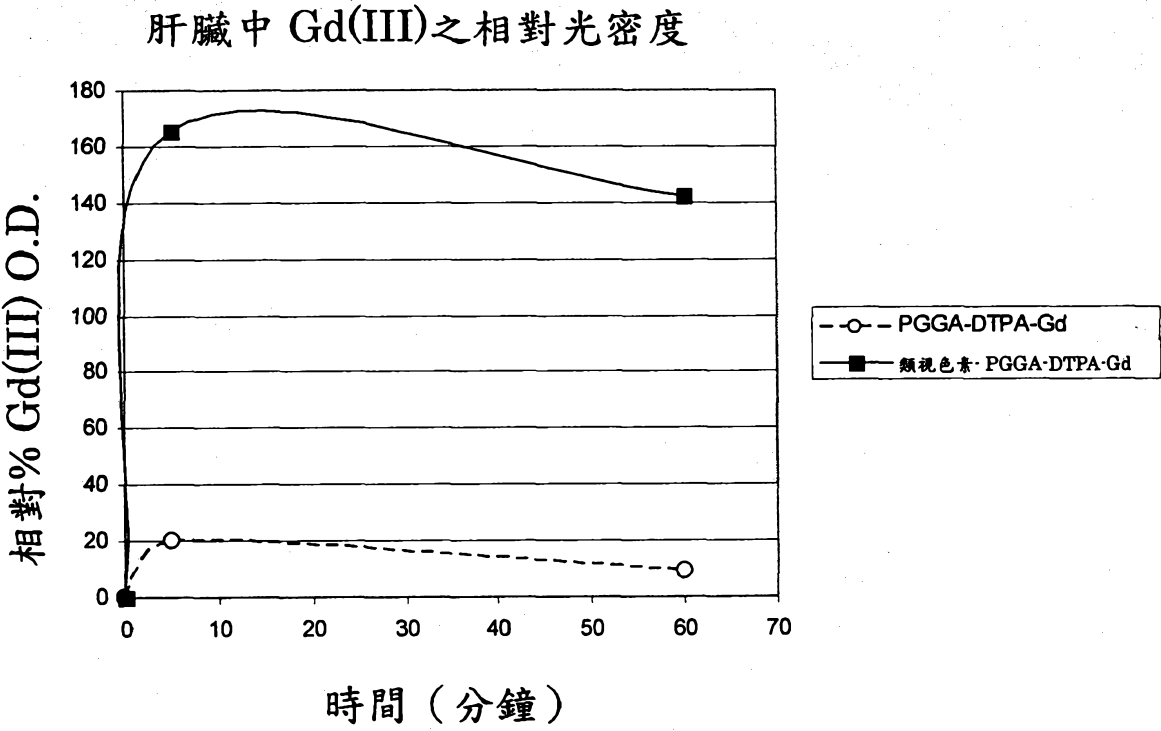


PGGA-[(DPTA)Gd(III)]

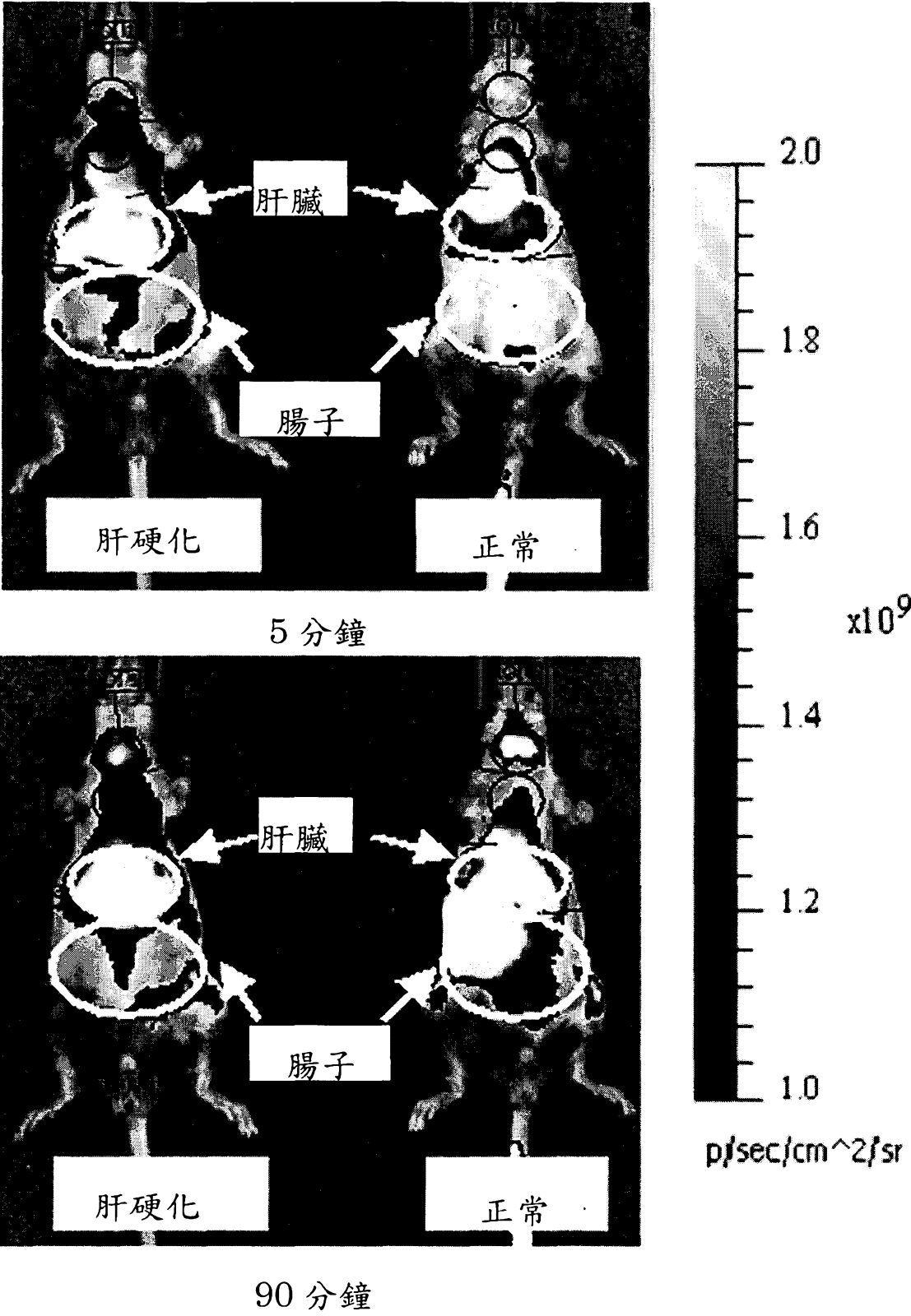


類視色素-PGGA-[(DPTA)Gd(III)]

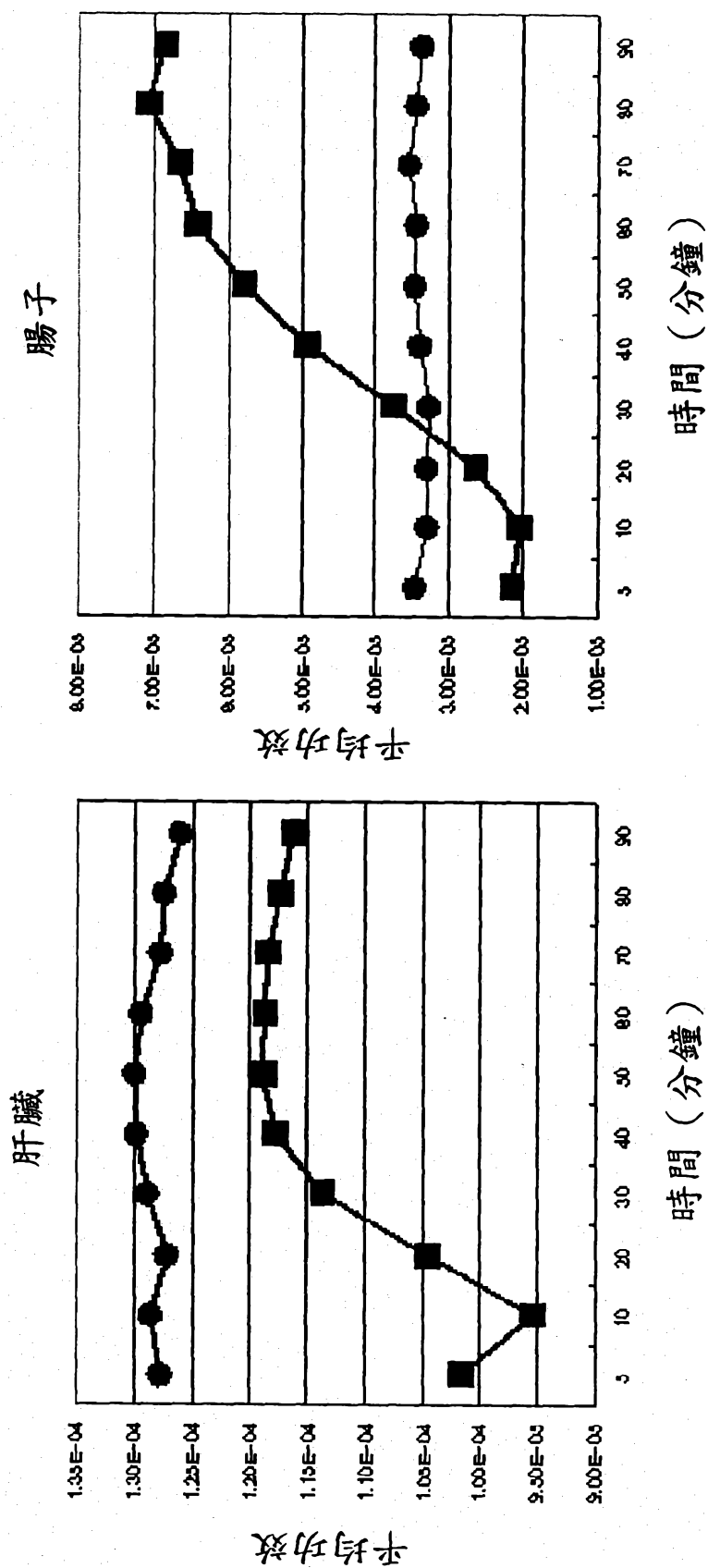
第 11 圖

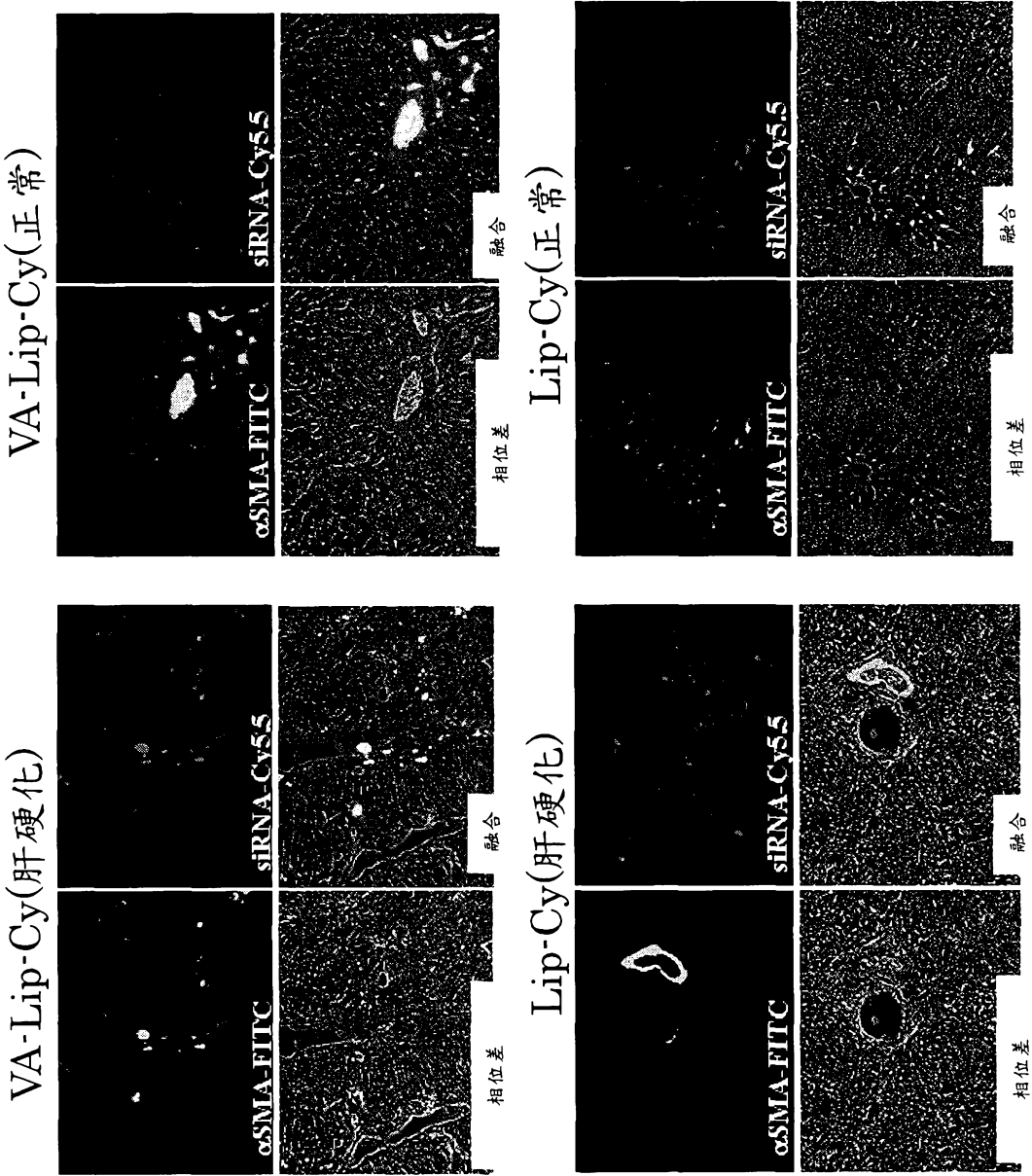


第 12 圖



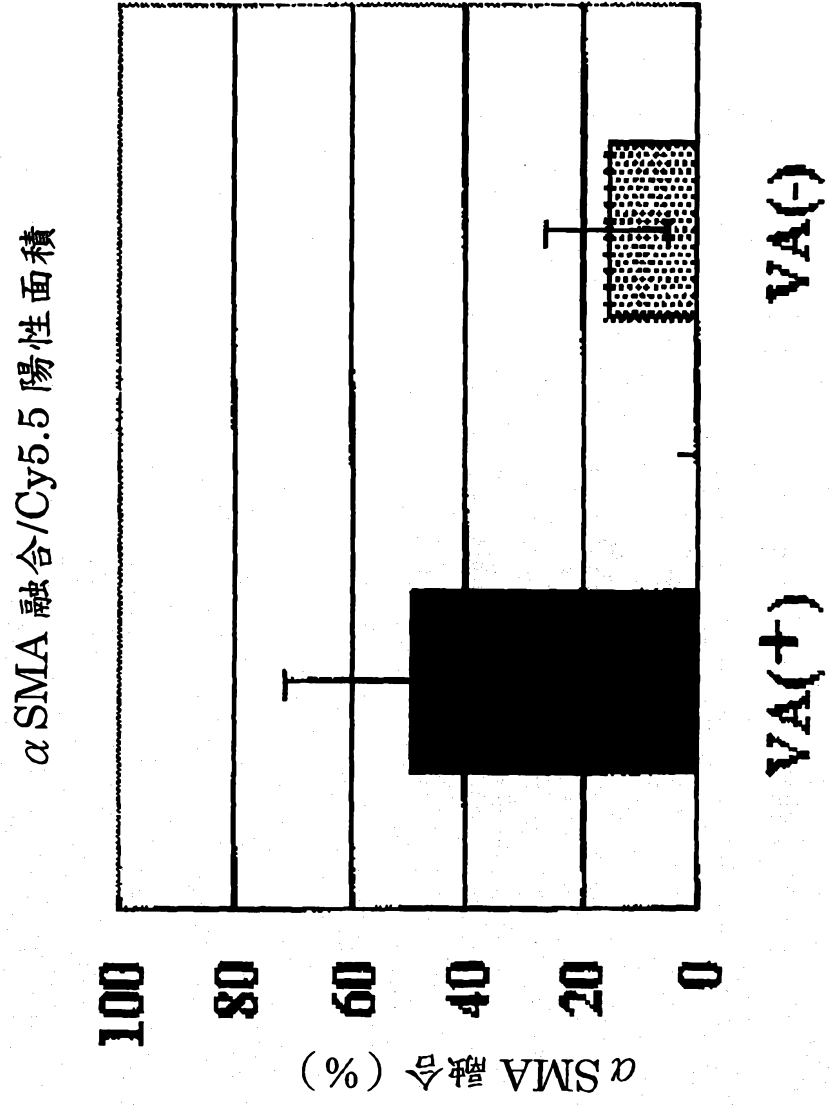
第 13 圖





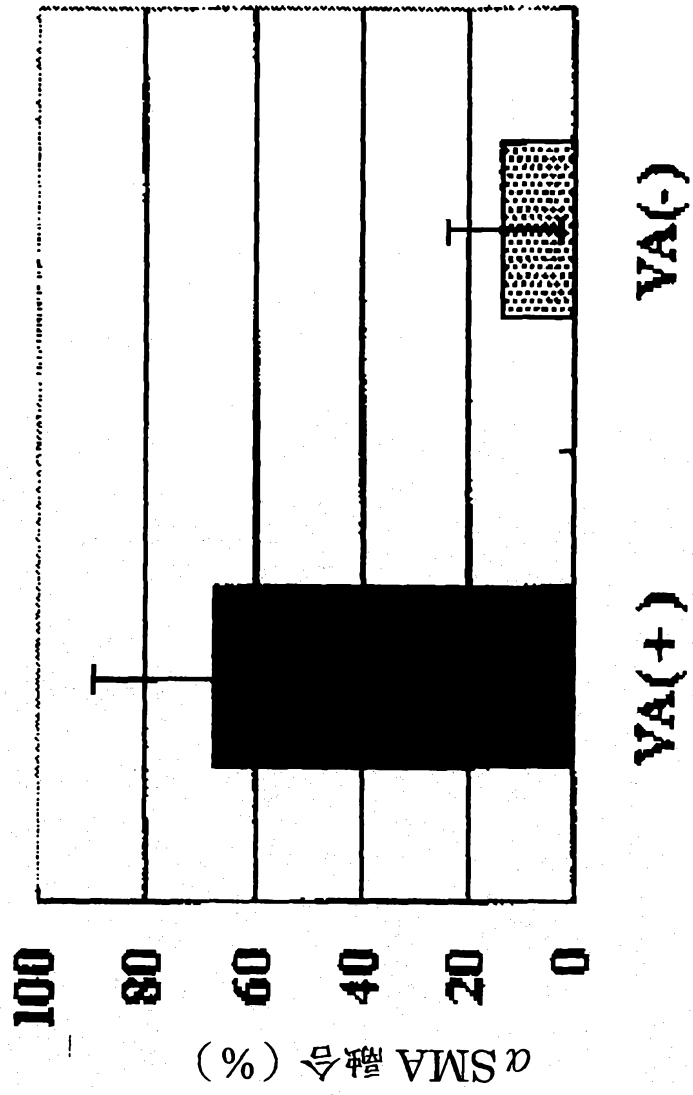
第 14 圖

第 15 圖



第 16 圖

α SMA 融合/Cy5.5 陽性細胞



四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(12)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

