(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-530714
(P2024-530714A)
(43)公表日　令和6年8月23日(2024.8.23)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ｃ０８Ｆ　220/56	*(2006.01)*	Ｃ０８Ｆ	220/56	４Ｃ０８６
Ｃ０８Ｆ　293/00	*(2006.01)*	Ｃ０８Ｆ	293/00	４Ｊ０２６
Ａ６１Ｐ　27/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02	４Ｊ１００
Ａ６１Ｋ　31/78	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/78	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全29頁）

(21)出願番号　特願2024-510427(P2024-510427)
(86)(22)出願日　令和4年8月30日(2022.8.30)
(85)翻訳文提出日　令和6年2月20日(2024.2.20)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/075616
(87)国際公開番号　WO2023/034765
(87)国際公開日　令和5年3月9日(2023.3.9)
(31)優先権主張番号　63/239,027
(32)優先日　令和3年8月31日(2021.8.31)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　507371168
ユニバーシティ オブ フロリダ リサーチ ファンデーション インコーポレーティッド
アメリカ合衆国 フロリダ州 ゲーンズビル グリンター ホール ２２３
(74)代理人　110000659
弁理士法人広江アソシエイツ特許事務所
(72)発明者　デビッドソン，カレン エル．
アメリカ合衆国 フロリダ州 ３２６１１，ゲーンズビル，グリンター ホール ２２３
(72)発明者　ソーヤー，ウォレス ジー．
アメリカ合衆国 フロリダ州 ３２６１１，ゲーンズビル，グリンター ホール ２
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　超高分子量ポリマー及びそれを使用する方法

(57)【要約】
本開示は、少なくとも１つのタイプの水溶性ポリマーを含む組成物、水溶性ポリマーを作製する方法、水溶性ポリマーが配置された構造、及びそれを使用する方法を提供する。本開示の水溶性ポリマーは、ムチン化されたネットワーク及び表面のゲル化及び機能的な生物学的特性の回復に使用することができる。
【選択図】図２

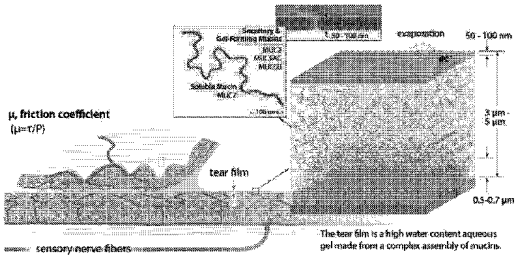


Figure 2

【特許請求の範囲】
【請求項１】
約１０ｋＤａ～１０，０００ｋＤａの分子量を有する第１の水溶性ポリマーであって、前記第１の水溶性ポリマーが、複数の骨格単位及び少なくとも１つの第１のタイプのムチン結合単位を含み、前記骨格単位が、分子量に基づいて、前記第１の水溶性ポリマーの５０％超を構成し、前記第１のタイプのムチン結合単位が、分子量に基づいて、前記第１の水溶性ポリマーの最大５０％に対して１単位を構成し、前記水溶性ポリマーが、ムチンポリマーの水和、レオロジー、又は両方を変化させる特徴を有するように、前記第１のタイプのムチン結合単位が官能化されている、第１の水溶性ポリマー、第２の水溶性ポリマー、又はそれらの組み合わせを含み、前記水和、レオロジー、又は両方を変化させることが、粘液接着性、粘液不安定性、粘液統合性、又はそれらの組み合わせを通じて達成される、組成物。
【請求項２】
前記骨格単位が、モノマー単位、前記モノマー単位を含むコポリマー、又は前記モノマー単位と前記コポリマーとの両方を含み、前記モノマー単位が、アクリルアミドモノマー、メタクリルアミドモノマー、アクリレートモノマー、メタクリレートモノマー、スチレン性モノマー、ビニルピリジンモノマー、マレイミドモノマー、無水マレイン酸由来モノマー、ビニルエステルモノマー、ビニルエーテルモノマー、ビニルアミドモノマー、ビニルアミンモノマー、ハロゲン化ビニルモノマー、又はこれらのうちのいずれか１つの誘導体からなる群から選択される、請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
前記骨格単位が、モノマー単位、前記モノマー単位を含むコポリマー、又は両方を含み、前記モノマー単位が、アクリルアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアクリルアミド、Ｎ，Ｎ－ジアルキルアクリルアミド、Ｎ－アルキルアクリルアミド、Ｎ，Ｎ－ジアルキルメタクリルアミド、Ｎ－アルキルメタクリルアミド、ポリ（エチレングリコール）アクリレート、ポリ（エチレングリコール）メタクリレート、ポリ（エチレングリコール）アクリルアミド、及びポリ（エチレングリコール）メタクリルアミドからなる群から選択される、請求項１に記載の組成物。
【請求項４】
前記骨格単位が、Ｎ，Ｎ－ジメチルアクリルアミドである、請求項１に記載の組成物。
【請求項５】
前記ムチン結合単位が、モノマー単位、前記モノマー単位を含むコポリマー、又は両方を含み、前記モノマー単位が、アクリル酸、メタクリル酸、４－ビニル安息香酸、４－（アクリルアミド）フェニルボロン酸、３－（アクリルアミド）フェニルボロン酸、（２－（３－アクリルアミドプロパンアミド）フェニル）ボロン酸（ＡＰＡＰＢＡ）、２－（アクリルアミド）フェニルボロン酸、４－ビニルフェニルボロン酸、３－ビニルフェニルボロン酸、２－ビニルフェニルボロン酸、２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルメタクリレート、ピリジルジスルフィドエチルアクリレート、ピリジルジスルフィドエチルアクリルアミド、ピリジルジスルフィドアルキル（例えば、エチル）メタクリルアミド、２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルアクリレート、２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルアクリルアミド、２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルメタクリレート、又は２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルメタクリレート、Ｎ－（２－（トリチルチオ）エチル）アクリルアミド、１つ以上のボロン酸基を含むモノマー、１つ以上のジスルフィド形成基を含有するモノマー、これらの各々のハロゲン化バージョン、又はこれらのうちのいずれか１つの誘導体、又はこれらのうちのいずれか１つのコポリマーからなる群から選択される、請求項１～４のいずれか一項に記載の組成物。
【請求項６】
前記ムチン結合単位が、モノマー単位、前記モノマー単位を含むコポリマー、又は両方を含み、前記モノマー単位が、ボロン酸基、カルボキシレート基、カルボン酸基、水素結

合基、疎水性基、１，２－ジオール基、１，３－ジオール基、ジスルフィド結合を形成することが可能な基、又はこれらのうちのいずれか１つの誘導体からなる群から選択される官能基を含む、請求項１～４のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項７】

前記第１の水溶性ポリマーが、第２のタイプのムチン結合単位を含み、前記第２のタイプのムチン結合単位が、モノマー単位、前記モノマー単位を含むコポリマー、又は両方を含み、前記モノマー単位が、アクリル酸、メタクリル酸、４－ビニル安息香酸、４－（アクリルアミド）フェニルボロン酸、３－（アクリルアミド）フェニルボロン酸、（２－（３－アクリルアミドプロパンアミド）フェニル）ボロン酸（ＡＰＡＰＢＡ）、２－（アクリルアミド）フェニルボロン酸、４－ビニルフェニルボロン酸、３－ビニルフェニルボロン酸、２－ビニルフェニルボロン酸、２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルメタクリレート、ピリジルジスルフィドエチルアクリレート、ピリジルジスルフィドエチルアクリルアミド、ピリジルジスルフィドアルキル（例えば、エチル）メタクリルアミド、２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルアクリレート、２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルアクリルアミド、２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルメタクリレート、又は２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルメタクリレート、Ｎ－（２－（トリチルチオ）エチル）アクリルアミド、１つ以上のボロン酸基を含むモノマー、１つ以上のジスルフィド形成基を含有するモノマー、これらの各々のハロゲン化バージョン、又はこれらのうちのいずれか１つの誘導体、又はこれらのうちのいずれか１つのコポリマーからなる群から選択され、前記第１のタイプのムチン結合単位が、前記第２のタイプのムチン結合単位とは異なる、請求項１～６のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項８】

前記第１の水溶性ポリマーが、第３のタイプのムチン結合単位を含み、前記第３のタイプのムチン結合単位が、モノマー単位、前記モノマー単位を含むコポリマー、又は両方を含み、前記モノマー単位が、アクリル酸、メタクリル酸、４－ビニル安息香酸、４－（アクリルアミド）フェニルボロン酸、３－（アクリルアミド）フェニルボロン酸、（２－（３－アクリルアミドプロパンアミド）フェニル）ボロン酸（ＡＰＡＰＢＡ）、２－（アクリルアミド）フェニルボロン酸、４－ビニルフェニルボロン酸、３－ビニルフェニルボロン酸、２－ビニルフェニルボロン酸、２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルメタクリレート、ピリジルジスルフィドエチルアクリレート、ピリジルジスルフィドエチルアクリルアミド、ピリジルジスルフィドアルキル（例えば、エチル）メタクリルアミド、２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルアクリレート、２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルアクリルアミド、２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルメタクリレート、又は２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルメタクリレート、Ｎ－（２－（トリチルチオ）エチル）アクリルアミド、１つ以上のボロン酸基を含むモノマー、１つ以上のジスルフィド形成基を含有するモノマー、これらの各々のハロゲン化バージョン、又はこれらのうちのいずれか１つの誘導体、又はこれらのうちのいずれか１つのコポリマーからなる群から選択され、前記第１のタイプのムチン結合単位が、前記第２のタイプのムチン結合単位とは異なり、前記第２のタイプのムチン結合単位が、１つ以上のピリジルジスルフィド基、又はこれらのうちのいずれか１つの誘導体を含む前記第３のタイプのムチン結合単位モノマーとは異なる、請求項７に記載の組成物。

【請求項９】

前記第１のタイプのムチン結合単位が、分子量に基づいて、前記第１の水溶性ポリマーの約５％に対して１官能単位を構成し、前記第２のタイプのムチン結合単位が、分子量に基づいて、前記第１の水溶性ポリマーの約５％に対して１官能単位を構成し、前記第３のタイプのムチン結合単位が、分子量に基づいて、前記第１の水溶性ポリマーの約５％に対して１官能単位を構成する、請求項８に記載の組成物。

【請求項１０】

前記第１の水溶性ポリマーが、線状又は非線状である構造を有し、前記非線状構造が、星状、分岐状、多分岐状、環式、グラフコポリマー、又はボトルブラシ状からなる群から選択される、請求項１～９のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項１１】

前記第１のタイプのムチン結合単位が、前記第１の水溶性ポリマーの一方又は両方の末端にのみ位置する、請求項１～１０のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項１２】

前記第１の水溶性ポリマーが、ブロックコポリマーである、請求項１～１１のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項１３】

前記第１の水溶性ポリマーが、ランダムコポリマーである、請求項１～１１のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項１４】

前記第１の水溶性ポリマーが、統計コポリマーである、請求項１～１１のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項１５】

前記第１の水溶性ポリマーが、交互コポリマーである、請求項１～１１のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項１６】

前記第１の水溶性ポリマーが、勾配コポリマーである、請求項１～１１のいずれか一項に記載の組成物。

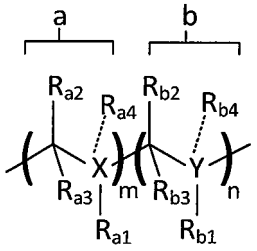
【請求項１７】

前記ブロックコポリマーが、ＡＢジブロックコポリマー又はＡＢＡトリブロックコポリマーであり、任意選択的に、前記ムチン結合単位が、前記ＡＢジブロックコポリマーのＡブロック、又は前記ＡＢＡトリブロックコポリマーの前記Ａブロック上で単離される、請求項１２に記載の組成物。

【請求項１８】

前記第１の水溶性ポリマーが、以下の化学構造：

【化１】



を有し、式中、単位ａが、骨格単位であり、ｍが、分子量に基づいて、前記第１の水溶性ポリマーの５０％超であり、単位ｂが、前記第１のタイプのムチン結合単位であり、ｎが、分子量に基づいて、前記第１の水溶性ポリマーの約５０％に対して１単位であり、

単位ａと単位ｂとが、互いに異なり、

R_{a1}、R_{a2}、R_{a3}、R_{a4}、R_{b1}、R_{b2}、R_{b3}、及びR_{b4}が、互いに独立して、Ｈ、－OR_1、－NR_1R_2、－$N^+(R_1)_3$、－$N^+(R_1)_2(R_2)$、－$N^+(R_1)(R_2)(R_3)$、－$S(O)_2R_1$、－$S(O)_2OR_1$、－$S(O)_2NR_1R_2$、－$NR_1S(O)_2R_2$、－$NR_1C(O)R_2$、－$C(O)R_1$、－$C(O)OR_1$、－$C(O)NR_1R_2$、－$NR_1C(O)OR_2$、－$NR_1C(O)NR_1R_2$、－$OC(O)NR_1R_2$、－$NR_1S(O)_2NR_1R_2$、－$C(O)NR_1S(O)_2NR_1R_2$、カテコール、ボロン酸基、及びピリジルジスルフィド基から選択され、各R_1、R_2、及びR_3が、独立して、Ｈ、又は線状若しくは分岐状C_{1-18}アルキル、並びに－

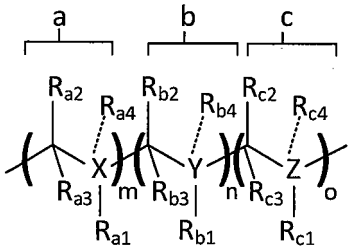
Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｎ$^+$（ＣＨ$_3$）$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－ＯＳＯ$_3^-$、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－ＯＳＯ$_3$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－ＳＯ$_3^-$、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－ＳＯ$_3$Ｈ、及び－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）Ｃ（（ＣＨ$_3$）$_2$）ＣＨ$_2$ＳＯ$_3^-$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）Ｃ（（ＣＨ$_3$）$_2$）ＣＨ$_2$ＳＯ$_3$Ｈであり、

Ｘが、Ｃであり、Ｙが、Ｃである、請求項１に記載の組成物。

【請求項１９】

前記第１の水溶性ポリマーが、以下の化学構造：

【化２】



を有し、式中、単位ａが、骨格単位であり、ｍが、分子量に基づいて、前記第１の水溶性ポリマーの５０％超であり、単位ｂが、前記第１のタイプのムチン結合単位であり、ｎが、分子量に基づいて、前記第１の水溶性ポリマーの約５０％に対して１単位であり、単位ｃが、前記第２のタイプのムチン結合単位であり、ｏが、分子量に基づいて、前記第１の水溶性ポリマーの約５０％に対して１単位であり、単位ａと単位ｂとが、互いに異なり、

Ｒ$_{a1}$、Ｒ$_{a2}$、Ｒ$_{a3}$、Ｒ$_{a4}$、Ｒ$_{b1}$、Ｒ$_{b2}$、Ｒ$_{b3}$、Ｒ$_{b4}$、Ｒ$_{c1}$、Ｒ$_{c2}$、Ｒ$_{c3}$、及びＲ$_{c4}$が、互いに独立して、Ｈ、－ＯＲ$_1$、－ＮＲ$_1$Ｒ$_2$、－Ｎ$^+$（Ｒ$_1$）$_3$、－Ｎ$^+$（Ｒ$_1$）$_2$（Ｒ$_2$）、－Ｎ$^+$（Ｒ$_1$）（Ｒ$_2$）（Ｒ$_3$）、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ$_1$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＯＲ$_1$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ$_1$Ｒ$_2$、－ＮＲ$_1$Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ$_2$、－ＮＲ$_1$Ｃ（Ｏ）Ｒ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ$_1$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_1$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_1$Ｒ$_2$、－ＮＲ$_1$Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_2$、－ＮＲ$_1$Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_1$Ｒ$_2$、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ$_1$Ｒ$_2$、－ＮＲ$_1$Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ$_1$Ｒ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_1$Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ$_1$Ｒ$_2$、カテコール、ボロン酸基、及びピリジルジスルフィド基であり得、各Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、及びＲ$_3$が、独立して、Ｈ、又は線状若しくは分岐状Ｃ$_{1-18}$アルキル、並びに－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｎ$^+$（ＣＨ$_3$）$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－ＯＳＯ$_3^-$、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－ＯＳＯ$_3$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－ＳＯ$_3^-$、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－ＳＯ$_3$Ｈ、及び－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）Ｃ（（ＣＨ$_3$）$_2$）ＣＨ$_2$ＳＯ$_3^-$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）Ｃ（（ＣＨ$_3$）$_2$）ＣＨ$_2$ＳＯ$_3$Ｈであり、

Ｘが、Ｃであり、Ｙが、Ｃであり、Ｚが、Ｃである、請求項１に記載の組成物。

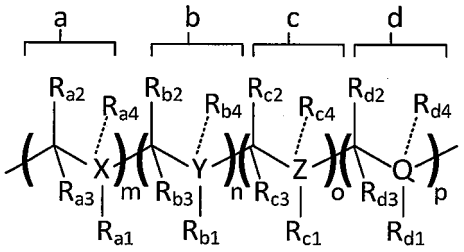
【請求項２０】

単位ａ、単位ｂ、及び単位ｃが、互いに異なる、請求項１９に記載の組成物。

【請求項２１】

前記第１の水溶性ポリマーが、以下に示される化学構造：

【化３】



を有し、式中、単位ａが、骨格単位であり、ｍが、分子量に基づいて、前記第１の水溶性ポリマーの５０％超であり、単位ｂが、前記第１のタイプのムチン結合単位であり、ｎが、分子量に基づいて、前記第１の水溶性ポリマーの約５０％に対して１単位であり、単位ｃが、前記第２のタイプのムチン結合単位であり、ｏが、分子量に基づいて、前記第１の水溶性ポリマーの約５０％に対して１単位であり、単位ｄが、前記第２のタイプのムチン結合単位であり、ｏが、分子量に基づいて、前記第１の水溶性ポリマーの約５０％に対して１単位であり、単位ａと単位ｂとが、互いに異なり、

R_{a1}、R_{a2}、R_{a3}、R_{a4}、R_{b1}、R_{b2}、R_{b3}、R_{b4}、R_{c1}、R_{c2}、R_{c3}、R_{c4}、R_{d1}、R_{d2}、R_{d3}、及びR_{d4}が、互いに独立して、Ｈ、$-OR_1$、$-NR_1R_2$、$-N^+(R_1)_3$、$-N^+(R_1)_2(R_2)$、$-N^+(R_1)(R_2)(R_3)$、$-S(O)_2R_1$、$-S(O)_2OR_1$、$-S(O)_2NR_1R_2$、$-NR_1S(O)_2R_2$、$-NR_1C(O)R_2$、$-C(O)R_1$、$-C(O)OR_1$、$-C(O)NR_1R_2$、$-NR_1C(O)OR_2$、$-NR_1C(O)NR_1R_2$、$-OC(O)NR_1R_2$、$-NR_1S(O)_2NR_1R_2$、$-C(O)NR_1S(O)_2NR_1R_2$、カテコール、ボロン酸基、及びピリジルジスルフィド基であり得、各R_1、R_2、及びR_3が、独立して、Ｈ、又は線状若しくは分岐状C_{1-18}アルキル、並びに$-C(O)OCH_2CH_2-OH$、$-C(O)OCH_2CH_2-N(CH_3)_2$、$-C(O)OCH_2CH_2-N^+(CH_3)_3$、$-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3^-$、$-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3H$、$-C(O)OCH_2CH_2-SO_3^-$、$-C(O)OCH_2CH_2-SO_3H$、及び$-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3^-$、$-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3H$であり、

Ｘが、Ｃであり、Ｙが、Ｃであり、Ｚが、Ｃであり、Ｑが、Ｃである、請求項１に記載の組成物。

【請求項２２】

単位ａ、単位ｂ、単位ｃ、及び単位ｄが、互いに異なる、請求項２１に記載の組成物。

【請求項２３】

前記第１の水溶性ポリマーが、約１００ｋＤａ～１０，０００ｋＤａの分子量を有する、請求項１～２２のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項２４】

骨格単位及び少なくとも１つのムチン結合単位を重合して、請求項１～２３に記載の第１の水溶性ポリマーを形成することを含む、請求項１～２３に記載の第１の水溶性ポリマーを作製する合成方法。

【請求項２５】

前記重合が、カチオン重合、アニオン重合、開環重合、又は配位重合である、請求項２４に記載の方法。

【請求項２６】

前記重合が、ラジカル重合、従来のラジカル重合、可逆的不活性化ラジカル重合、可逆性付加－開裂連鎖移動（ＲＡＦＴ）重合、ザンテートの交換反応を用いた巨大分子設計（ＭＡＤＩＸ）重合、光イニファータ重合、原子移動ラジカル重合（ＡＴＲＰ）、又は安定

フリーラジカル重合（ＳＦＲＰ）であるか、又は任意選択的に、前記重合が、可逆性付加－開裂連鎖移動（ＲＡＦＴ）重合、光イニファータ重合、若しくはザンテートの交換反応を用いた巨大分子設計（ＭＡＤＩＸ）重合である、請求項２４に記載の方法。

【請求項２７】

前記骨格単位が、前記モノマー単位を含み、アクリルアミドモノマー、メタクリルアミドモノマー、アクリレートモノマー、メタクリレートモノマー、スチレン性モノマー、ビニルピリジンモノマー、マレイミドモノマー、無水マレイン酸由来モノマー、ビニルエステルモノマー、ビニルエーテルモノマー、ビニルアミドモノマー、ビニルアミンモノマー、ハロゲン化ビニルモノマー、又はこれらのうちのいずれか１つの誘導体からなる群から選択される、請求項２４～２６のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２８】

前記骨格単位が、アクリルアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアクリルアミド、Ｎ，Ｎ－ジアルキルアクリルアミド、Ｎ－アルキルアクリルアミド、Ｎ，Ｎ－ジアルキルメタクリルアミド、Ｎ－アルキルメタクリルアミド、ポリ（エチレングリコール）アクリレート（例えば、オリゴ（エチレングリコール）アクリレート）、ポリ（エチレングリコール）メタクリレート（例えば、オリゴ（エチレングリコール）メタクリレート）、ポリ（エチレングリコール）アクリルアミド（例えば、オリゴ（エチレングリコール）アクリルアミド）、及びポリ（エチレングリコール）メタクリルアミド（例えば、オリゴ（エチレングリコール）メタクリルアミド）からなる群から選択される、請求項２４～２６のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２９】

前記ムチン結合単位が、モノマー単位、前記モノマー単位を含むコポリマー、又は両方を含み、前記モノマー単位が、ボロン酸基、カルボキシレート基、カルボン酸基、水素結合基、疎水性基、１，２－ジオール基、１，３－ジオール基、ジスルフィド結合を形成することが可能な基、又はこれらのうちのいずれか１つの誘導体からなる群から選択される官能基を含む、請求項２４～２８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３０】

前記ムチン結合単位が、アクリル酸、メタクリル酸、４－ビニル安息香酸、４－（アクリルアミド）フェニルボロン酸、３－（アクリルアミド）フェニルボロン酸、（２－（３－アクリルアミドプロパンアミド）フェニル）ボロン酸（ＡＰＡＰＢＡ）、２－（アクリルアミド）フェニルボロン酸、４－ビニルフェニルボロン酸、３－ビニルフェニルボロン酸、２－ビニルフェニルボロン酸、２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルメタクリレート、ピリジルジスルフィドエチルアクリレート、ピリジルジスルフィドエチルアクリルアミド、ピリジルジスルフィドアルキル（例えば、エチル）メタクリルアミド、２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルアクリレート、２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルアクリルアミド、２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルメタクリレート、又は２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルメタクリレート、Ｎ－（２－（トリチルチオ）エチル）アクリルアミド、１つ以上のボロン酸基を含むモノマー、１つ以上のジスルフィド形成基を含有するモノマー、これらの各々のハロゲン化バージョン、又はこれらのうちのいずれか１つの誘導体、又はこれらのうちのいずれか１つのコポリマーからなる群から選択される、請求項２４～２８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３１】

前記ムチン結合単位が、ボロン酸基、カルボキシレート基、カルボン酸基、水素結合基、疎水性基、１，２－ジオール基、１，３－ジオール基、及びジスルフィド結合を形成することが可能な基からなる群から選択される官能基を含む、請求項２４～２８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３２】

前記ムチン結合単位又はムチン結合単位の組み合わせが、コポリマー単位の重合後反応によって前記コポリマーに組み込まれる、請求項２４～３１のいずれか一項に記載の方法

。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、その開示全体が参照により本明細書に組み込まれる、２０２１年８月３１日出願の”ＵＬＴＲＡ－ＨＩＧＨ　ＭＯＬＥＣＵＬＡＲ　ＷＥＩＧＨＴ　ＰＯＬＹＭＥＲＳ　ＡＮＤ　ＭＥＴＨＯＤＳ　ＯＦ　ＵＳＩＮＧ　ＴＨＥ　ＳＡＭＥ”という題名を有する米国仮出願第６３／２３９，０２７号の利益及び優先権を主張する。
【背景技術】
【０００２】
外部環境に対する眼の最初の防御線は、角膜の表面にある湿った上皮細胞の薄い層状の層であり、これは、水性及び粘性の涙膜によって遮蔽されている。眼の健康、耐久性、及び快適性は、これらの上皮細胞がムチンを産生してグリコカリックスを形成し、涙膜を安定させる能力に厳然と関連している。眼のムチンは、眼表面の恒常性に寄与し、角膜及び涙膜の透明性を維持し、選択されたガス、流体、イオン、及び栄養素の迅速な通過を可能にしながら、異物（例えば、病原体、毒素、及び粒子）に対する保護の物理的障壁を提供する。
【０００３】
角膜及び結膜は、低分子量の膜貫通ムチン（ＭＵＣ１、ＭＵＣ４、ＭＵＣ１６、及びＭＵＣ２０）を発現し、これらは、結膜上皮に見出される杯細胞によって産生される分泌型ムチン及びゲル形成ムチン（ＭＵＣ２、ＭＵＣ５ＡＣ）を固定する。涙膜に存在するムチン（ＭＵＣ１、ＭＵＣ２、ＭＵＣ４、ＭＵＣ５ＡＣ、及びＭＵＣ１６）は、一緒になって、眼表面の水和及び透明性を維持し、潤滑性を提供し、まばたき中の角膜と結膜上皮との間の接着に抵抗するように機能するゲル層を形成する。
【０００４】
これらのムチンは、グリコカリックスと呼ばれるゲルを広げる（ｇｅｌ－ｓｐａｎｎｉｎｇ）ハイドロゲルネットワークを生成し、涙膜を安定させ、脱湿を防止する。このゲルネットワークは、化学的架橋とは対照的に、主に物理的架橋を通じて架橋している。重要なことに、弱い物理的架橋及び大きなメッシュサイズのムチンゲルは、スライド中の表面に本質的に低い剪断応力及び低い降伏応力を生じる。降伏応力が過度である場合の（例えば、まばたき中の）条件下では、物理的架橋は、動的に破綻及び修復され、ゲルを広げるムチンネットワークは、その下の上皮細胞に伝達され得る応力の潜在的な損傷レベルを制限する機械的ヒューズのように作用する。
【０００５】
表１（図１）は、眼環境で見出されるムチンの列挙を示している。この多彩なムチンは、限界降伏応力、シアシニングを有するゲルを広げるネットワークを生成し、光学界面にわたり滑らかかつ均一な膜厚を維持する系として機能する。ゲルを形成する可溶性ムチンは、角膜上皮細胞によって形成されない。
【０００６】
起きている間に、眼はほとんど休息せず、１日に約２０，０００回まばたきする。まばたきの間、まぶたワイパー（ｅｙｅｌｉｄ　ｗｉｐｅｒ）は、およそ１００ｍｍ／ｓの最大速度まで加速し、下まぶたに近づき、次いで後退し、プロセス全体は、約１００ミリ秒で行われる。この活動中にまぶたが角膜に及ぼす接触圧力は、直接測定されていないが、１～５ｋＰａ程度であると考えられる。
【０００７】
細胞間に分泌されるムチンＭＵＣ２０及びワックス状脂質層を含む、眼表面に会合している角膜上皮、涙膜、ムチンの概略図を、図２の挿入図に概略的に示す。健康な眼の恒常性は、動的均衡であり、角膜及び結膜にわたる低い剪断応力を必要とする。これは、ムチン、塩、タンパク質、並びにサイトカイン、ケモカイン、及び成長因子の複雑な配列で構

成される涙膜を維持することを通じて達成されてきた。涙膜の組成の欠陥は、脱水及び剪断応力レベルの上昇をもたらし得る。両方の組織は、疼痛受容体で高度に神経支配されており、生理学的に「正常」レベルを上回る剪断応力は、疼痛の知覚を生成し得る。涙膜（約５μｍの厚さ）は、眼表面の角膜上皮細胞（約５５μｍの厚さ）を覆う。脂質ラフト（５０～１００ｎｍの厚さ）は、まぶたの縁にあるマイボーム腺によって産生され、涙膜の蒸発を妨げ、微細な粉塵及び破片が眼環境に進入するのを防止すると考えられている。挿入図はまた、分泌型ムチン及びゲル形成ムチン、並びに可溶性の涙膜ムチンの大きな分子量及び複雑な構造を示している。角膜上皮の超微細構造及び層状の扁平上皮表面の微絨毛の細部は、膜結合ムチンＭＵＣ１、ＭＵＣ４、及びＭＵＣ１６を分泌するための表面積を増加させる。これらのムチンは一緒に、分泌型ムチン及び可溶性ムチンを固定し、涙膜を安定させ、脱湿を防止するグリコカリックスと呼ばれるバイオポリマーハイドロゲルを形成する。ドライアイの不快感は、根底にある病因を有し得、良好に忍容することができる生理学的レベルを超える摩擦剪断応力に関与する。涙膜の質は、これらの両方の用途に非常に重要である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００８】

本開示は、少なくとも１つのタイプの水溶性ポリマーを含む組成物、水溶性ポリマーを作製する方法、水溶性ポリマーが配置された構造、及びそれを使用する方法を提供する。

【課題を解決するための手段】

【０００９】

本開示は、約１０ｋＤａ～１０，０００ｋＤａの分子量を有する第１の水溶性ポリマーであって、第１の水溶性ポリマーが、複数の骨格単位及び少なくとも１つの第１のタイプのムチン結合単位を含み、骨格単位が、分子量に基づいて、第１の水溶性ポリマーの５０％超を構成し、第１のタイプのムチン結合単位が、分子量に基づいて、第１の水溶性ポリマーの最大５０％に対して１単位を構成し、水溶性ポリマーが、ムチンポリマーの水和、レオロジー、又は両方を変化させる特徴を有するように、第１のタイプのムチン結合単位が官能化されている、第１の水溶性ポリマー、第２の水溶性ポリマー、又はそれらの組み合わせを含み、水和、レオロジー、又は両方を変化させることが、粘液接着性（ｍｕｃｏａｄｈｅｓｉｏｎ）、粘液不安定性（ｍｕｃｏｌａｂｉｌｉｔｙ）、粘液統合性（ｍｕｃｏｉｎｔｅｇｒａｔｉｏｎ）、又はそれらの組み合わせを通じて達成される、組成物を提供する。

【００１０】

本開示は、骨格単位及び少なくとも１つのムチン結合単位を重合して、上記及び本明細書に記載の第１の水溶性ポリマーを形成することを含む、上記及び本明細書に記載の第１の水溶性ポリマーを作製する合成方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【００１１】

本開示の更なる態様は、添付の図面と併せて考慮されるとき、以下に記載される、その様々な実施形態の詳細な説明の検討後、より容易に理解されるであろう。

【００１２】

【図１】表１は、眼環境で見出されるムチンの列挙を示している。

【図２】細胞間に分泌されるムチンＭＵＣ２０及びワックス状脂質層を含む、眼表面に会合している角膜上皮、涙膜、ムチンの概略図である。

【発明を実施するための形態】

【００１３】

便宜上、本開示の更なる説明の前に、本明細書、実施例、及び添付の特許請求の範囲で使用されるある特定の用語がここに収集されている。本開示は、記載される特定の実施形態に限定されないと理解されるべきであり、したがって、そのような実施形態は、もちろん変化し得る。本明細書で使用される専門用語は、特定の実施形態を説明することのみを

目的とし、本開示の範囲が添付の特許請求の範囲によってのみ限定されるので、限定することを意図するものではないことも理解されたい。これらの定義は、本開示の残りの部分に照らして閲読され、当業者によって理解されるべきである。別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、当業者に一般的に理解される意味と同じ意味を有する。本明細書全体を通じて使用される用語は、別途特定の例で限定されない限り、以下のように定義される。

【００１４】

値の範囲が提供される場合、（別段文脈が明確にそうでないことを示さない限り）下限の単位の１０分の１まで、その範囲の上限と下限との間の各介在値、及びその記述された範囲内の任意の他の記述された値又は介在値が、本開示内に包含されることが理解される。これらのより小さな範囲の上限及び下限は、独立して、より小さな範囲に含まれてもよく、また、記述された範囲内の任意の明確に除外された限定を前提として、本開示内に包含される。記述された範囲が、限界の一方又は両方を含む場合、それらの含まれる限界のうちのいずれか又は両方を除外する範囲もまた、本開示に含まれる。

【００１５】

本開示を読むと当業者には明らかであろうように、本明細書に記載及び例示される個々の実施形態の各々は、本開示の範囲又は趣旨から逸脱することなく、他のいくつかの実施形態のいずれかの特徴から容易に分離され得る、又はそれらと組み合わされ得る個別の成分及び特徴を有する。任意の詳述された方法は、詳述された事象の順序、又は論理的に可能である任意の他の順序で実行することができる。

【００１６】

本開示の実施形態は、別段示されない限り、当該技術分野の範囲内にある化学、生化学、分子生物学、遺伝学などの技術を用いるであろう。そのような技術は、文献で十分に説明されている。

【００１７】

以下の例は、本明細書において開示及び特許請求される方法をどのように実施するか、並びに組成物及び化合物をどのように使用するかの完全な開示及び説明を当業者に提供するために記載される。数値（例えば、量、温度など）に関して精度を保証するように努力がなされてはいるが、いくらかの誤差及び偏差が考慮されるべきである。別段の指示がない限り、部は重量部であり、温度は℃であり、圧力は大気圧又はその付近である。標準温度及び圧力は、２０℃及び１気圧と定義されている。

【００１８】

本開示の実施形態が詳細に説明される前に、別段の指示がない限り、本開示は、特定の材料、試薬、反応物質、製造プロセスなどに限定されないので、変化し得ることが理解されるであろう。また、本明細書で使用される専門用語は、特定の実施形態を説明することのみを目的とし、限定することを意図するものではないことを理解されたい。本開示では、ステップが、これが論理的に可能である異なる順序で行われ得ることも可能である。

【００１９】

冠詞「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」は、冠詞の文法上の目的語のうちの１つ又は２つ以上（すなわち、少なくとも１つ）を指すために使用される。

【００２０】

本明細書で使用される場合、「約」、「およそ」などは、数値変数と関連して使用される場合、一般に、変数の値、及び実験誤差内（例えば、平均の９５％信頼区間内）、又は示された値の＋／－１０％以内のいずれか大きい方である変数の全ての値を指す。

【００２１】

「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」、「含むこと（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」、「含むこと（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」、「含有すること（ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ）」、「を特徴とする（ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚｅｄ　ｂｙ）」という用語、及びそれらの文法的等価物は、包括的な開放的な感覚で使用され、追加の要素が含まれ得ることを意味する。これは、「のみからなる」と解釈されることを意図していない。

【００２２】
本明細書で使用される場合、「対象」は、少なくとも１つの細胞で構成される任意の生体を指す。生物は、例えば、単一の単離された真核細胞若しくは培養細胞若しくは細胞株ほどに単純であり得るか、又はヒト、及び動物（例えば、脊椎動物、両生類、魚類、哺乳類、例えば、ネコ、イヌ、ウマ、ブタ、ウシ、ヒツジ、げっ歯類、ウサギ、リス、クマ、霊長類（例えば、チンパンジー、ゴリラ、及びヒト）を含む哺乳類ほど複雑であり得る。
【００２３】
本明細書で使用される場合、「治療すること」及び「治療」という用語は、一般に、所望の薬理学的及び／又は生理学的効果を得ることを指し得る。効果は、疾患、その症状又は状態を防止するか、又は部分的に防止するという点で、予防的であり得るが、必ずしもそうである必要はない。効果は、疾患、状態、症状、又は疾患、障害、若しくは状態に起因する副作用の部分的な又は完全な治癒の点で、療法的であり得る。本明細書で使用される「治療」という用語は、以下のうちのいずれか１つ以上を含み得る：（ａ）疾患の素因があり得るが、未だ疾患を有すると診断されていない対象において疾患が発生することを防止すること、（ｂ）疾患を阻害すること、すなわち、その発症を阻止すること、並びに（ｃ）疾患を軽減すること、すなわち、疾患及び／又はその症状若しくは状態を緩和又は改善すること。本明細書で使用される「治療」という用語は、療法的治療単独、予防的治療単独の両方、又は療法的治療と予防的治療との両方を指し得る。治療を必要とするもの（治療を必要とする対象）としては、既に障害を有するもの、及び／又は障害が防止されるべきものが挙げられる。本明細書で使用される場合、「治療すること」という用語は、疾患、障害、又は状態を阻害すること、例えば、その進行を妨げること、並びに疾患、障害、又は状態を軽減すること、例えば、疾患、障害、及び／又は状態の退行を引き起こすことを含み得る。疾患、障害、又は状態を治療することは、基礎となる病態生理が影響を受けない場合でさえも、そのような薬剤が疼痛の原因を治療しないが、鎮痛剤の投与によって対象の疼痛を治療することなどの、特定の疾患、障害、又は状態の少なくとも１つの症状を改善することを含み得る。
【００２４】
本明細書で使用される場合、「防止的」及び「防止する」は、診断されていなくても、又は疾患若しくは状態が依然として亜臨床段階にある間であっても、疾患又は状態が発生する前に、疾患又は状態を妨害又は停止することを指す。
【００２５】
「ポリマー」としては、限定されないが、ホモポリマー、例えば、ブロック、グラフト、ランダム、及び交互のコポリマー、ターポリマーなどのコポリマー、並びにそれらのブレンド及び修飾物が挙げられることが理解される。
【００２６】
本明細書で使用される場合、「疾患」という用語は、身体機能、系、又は臓器の妨害、停止、又は障害を指す。
【００２７】
本明細書で使用される場合、「誘導体」は、１つ以上の化学反応によって親化合物から作製される化学的な化合物又は分子を指す。
【００２８】
考察
本開示は、約１０ｋＤａ～１０，０００ｋＤａの分子量を有する少なくとも１つのタイプの水溶性ポリマーを含む組成物、水溶性ポリマーを作製する方法、水溶性ポリマーが配置された構造、及びそれを使用する方法を提供する。
【００２９】
本開示は、高分子量（例えば、約１０ｋＤａ～１０，０００ｋＤａの分子量）を有する水溶性ポリマー、及びムチン化されたネットワーク及び表面のゲル化及び機能的な生物学的特性の回復のための水溶性ポリマーの適用を提供する。水溶性ポリマーの実施形態は、以下の特徴のうちの１つ以上を有し得る：（１）粘液接着性：天然に存在するムチンとの

共有結合的又は非共有結合的相互作用（例えば、非共有結合的相互作用は、限定されないが、水素結合、イオン結合、ファンデルワールス相互作用、疎水性相互作用、及び巨大分子鎖絡み合いを含む超分子相互作用として説明することができる）を形成することが可能である、（２）粘液不安定性：水溶性ポリマーとムチンとの間の相互作用は、典型的には、可逆的であるべきであるので、これらの相互作用は、機械的な力、背景加水分解、酸化還元反応、又は他の相互作用による交換によって逆転される、並びに（３）粘液統合性：天然ムチンとの相互作用を形成する能力を理由として、及び天然ムチンと同程度の親水性を理由として、水溶性ポリマーは、ムチンネットワークに統合すること、及び／又は膜結合ムチンと相互作用することが可能である。これらの３つの特徴の組み合わせは、本明細書に記載の材料が、インビボでムチン化（ｍｕｃｉｎａｔｅ）された表面の水和及びレオロジーを増強することを可能にする。本開示の水溶性ポリマーは、急速に可逆的な相互作用を介して、又はムチンとの最小数の相互作用のみを形成することのいずれかによって、ムチンと弱く相互作用するように設計される。

【００３０】

本開示の水溶性ポリマーは、親水性モノマーの重合から合成することができ、非常に水溶性のポリマーが得られる。一態様では、水溶性ポリマーは、約１０ｋＤａ～１０，０００ｋＤａ、又は約１００ｋＤａ～１０，０００ｋＤａの全体分子量を有し得る。これらのポリマーの分子量の大部分（例えば、水溶性ポリマーの分子量の５０重量パーセント超又は約７５～９９．９重量パーセント）は、骨格中の不活性な親水性官能基（例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルアクリルアミド）に由来する。モノマーの官能基及び／又はモノマー上の官能基は、ムチンと、及び互いとの弱い一過性の可逆的相互作用を形成することによって、粘液性ゲルのシアシニング挙動を復元する能力に基づいて、選択され得る。これらの一過性相互作用は、共有結合（例えば、ボロン酸エステルの形成、ジスルフィドの形成）又は非共有結合（例えば、水素結合、カルボキシレートを介したカルシウム架橋）、又はそれらの組み合わせであり得る。言い換えれば、ポリマーの単位の一部分は、ムチン結合単位である。一例では、これらの相互作用は、それぞれ、Ｎ，Ｎ－ジメチルアクリルアミド、アクリル酸、３－（アクリルアミド）フェニルボロン酸、及びピリジルジスルフィドアクリルアミドで構成されるポリマーを通じて達成され得る。加えて、本開示の水溶性ポリマーはまた、全体的なポリマーが水溶性であることを条件として、疎水性及び親水性モノマーの混合物で（例えば、アクリレート又はスチレン酸及びマレイミドの重合を介して）構成され得る。一態様では、ムチンとの、又は本開示の水溶性ポリマー間の一過性相互作用を担う官能基（例えば、モノマー及び／又は官能基などのムチン結合単位）は、典型的には、骨格全体を通じてまばらに分布して、水溶性ポリマーの全分子量の約０．１％～５０％、約０．１％～４０％、約０．１％～３５％、約０．１％～３０％、約０．１％～２５％を構成する。一態様では、低含有量のモノマー／官能基は、ポリマーの特定の領域で単離され得、特定の領域では、結合官能基が、ポリマー骨格に沿って勾配型様式で存在するか、又は主に若しくはポリマーの一端若しくは両端（例えば、末端に位置する）単独の、又はポリマーの中間領域（例えば、中央に位置する）のみの領域へと単離される。この方式で、ムチン結合単位の重量パーセントは、非常に低いもの（例えば、０．１～１重量パーセント）から、水溶性ポリマーの全分子量の０．１～２５重量パーセント（例えば、約０．１～２５、約０．１～２０、約０．１～１５、約０．１～１０、約０．１～５、約０．１～２、約０．１～１、約０．１～０．５、約１～２５、約１～２０、約１～１５、約１～１０、約１～５、約１～２）の範囲内のいずれかであり得る。

【００３１】

「水溶性ポリマー」における「水溶性」という用語は、室温で水に可溶性である任意のポリマーである。典型的には、水溶性ポリマーの溶液は、濾過後に同じ溶液によって透過される光のうちの少なくとも約７５％、より好ましくは少なくとも約９５％を透過するであろう。重量基準では、水溶性ポリマーは、好ましくは、水に少なくとも約３５％（重量）可溶性であり、より好ましくは、水に少なくとも約５０％（重量）可溶性であり、なおより好ましくは、水に約７０％（重量）可溶性であり、なおより好ましくは、水に約８５

％（重量）可溶性である。水溶性ポリマーは、水に約９５％（重量）可溶性であるか、又は水に完全に可溶性であることが最も好ましい。

【００３２】

一態様では、本開示は、水溶性ポリマーを含む眼科用溶液を提供する。一態様では、本開示は、対象の眼の状態を治療又は防止する方法であって、治療有効量の本明細書に開示の眼科用溶液を眼に投与し、それによって、水溶性ポリマーが、ムチン又はムチン結合タンパク質と非共有結合的相互作用又は可逆的共有結合を形成することを含む、方法を提供する。別の態様では、水溶性ポリマーは、構造又はデバイス上に層を形成することができ、デバイスが、ムチン環境で使用される。

【００３３】

一態様では、組成物は、約１０ｋＤａ～１０，０００ｋＤａ、又は約１００ｋＤａ～１０，０００ｋＤａの分子量を有する水溶性ポリマーを含む。一態様では、組成物は、他のタイプの水溶性ポリマーを含み得る。本明細書の考察のうちの多くでは、「第１の水溶性ポリマー」に対して言及されているが、２つ以上のタイプの水溶性ポリマーを含む組成物では、「第１の水溶性ポリマー」について本明細書で提供される説明は、２つのタイプの水溶性ポリマーが化学的に異なる場合の、他のタイプの水溶性ポリマーに等しく適用されることに留意されるべきである。

【００３４】

第１の水溶性ポリマーは、複数の骨格単位、及び少なくとも１つの第１のタイプのムチン結合単位を含む。骨格単位は、分子量に基づいて、第１の水溶性ポリマーの５０％超又は約７５～９９．９％を構成する。第１のタイプのムチン結合単位は、分子量に基づいて、第１の水溶性ポリマーの最大５０％又は約０．１～２５％に対して１単位を構成する。他の態様では、第１の水溶性ポリマーは、第２のタイプ又は第３のタイプのムチン結合単位を含み得る。各タイプのムチン結合単位は、分子量に基づいて、第１の水溶性ポリマーの最大２５％に対して１単位、約５％、約０．１～２５％、約０．１～２０％、約０．１～１５％、約０．１～１０％、約０．１～５％、又は約０．１～１％に対して１官能単位であり得る。

【００３５】

一実施形態では、第１の水溶性ポリマーは、線状、又は星状、分岐状、多分岐状、くし／ブラシ状、グラフコポリマー、ボトルブラシ状、若しくは環式などの非線状であり得る。一実施形態では、第１の水溶性ポリマーは、高分子電解質、高分子両性電解質、又は高分子双性電解質であり得る。

【００３６】

一態様では、骨格単位は、モノマー単位、モノマー単位を含むコポリマー、又はモノマー単位とモノマー単位を含むコポリマー単位との両方を含み得る。一態様では、第１の水溶性ポリマーは、ブロックコポリマー、ランダムコポリマー、統計コポリマー、交互コポリマー、又は勾配コポリマーであり得る。一態様では、第１の水溶性ポリマーは、ＡＢジブロックコポリマー又はＡＢＡトリブロックコポリマーなどのブロックコポリマーである。任意選択的に、ムチン結合単位は、ＡＢジブロックコポリマーのＡブロック、又はＡＢＡトリブロックコポリマーのＡブロック上で単離される。一態様では、ＡＢ又はＡＢＡブロックコポリマーのＡ及びＢブロックは、コモノマー単位の混合物を含有する。一態様では、Ａ又はＢブロック内のコモノマー単位は、交互な様式、ランダムな様式、統計的な様式、又は勾配的な様式で配置され得る。別の態様では、コポリマーの１つ以上のブロックは、全体的なコポリマーが水溶性である限り、水不溶性であってもよい。例えば、ＡＢジブロックコポリマー又はＡＢＡトリブロックコポリマーのＡブロック又はＢブロックのうちの１つは、水不溶性であり得、コポリマー自体は、水溶性である。

【００３７】

勾配コポリマーは、少なくとも１つのモノマー単位の出現頻度がポリマー鎖に沿って徐々に変化する、２つ以上のタイプのモノマー単位を有するポリマーである。統計コポリマーは、モノマー単位の連続的な分布が既知の統計的法則に従い、相対反応性に基づいてい

る、コポリマーである。

【００３８】

一態様では、モノマー単位は、アクリルアミドモノマー、メタクリルアミドモノマー、アクリレートモノマー、メタクリレートモノマー、スチレン性モノマー、ビニルピリジンモノマー、マレイミドモノマー、無水マレイン酸由来モノマー、ビニルエステルモノマー、ビニルアミドモノマー、ハロゲン化ビニルモノマー、又はこれらのうちのいずれか１つの誘導体から選択され得る。特定の態様では、骨格単位は、モノマー単位、又はモノマー単位を含むコポリマーを含み得、モノマー単位が、アクリルアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアクリルアミド、Ｎ，Ｎ－ジアルキルアクリルアミド、Ｎ－アルキルアクリルアミド、Ｎ，Ｎ－ジアルキルメタクリルアミド、Ｎ－アルキルメタクリルアミド、アルキルメタクリレート、アルキルアクリレート、オリゴ（エチレングリコール）アクリレート、オリゴ（エチレングリコール）メタクリレート、オリゴ（エチレングリコール）アクリルアミド、又はオリゴ（エチレングリコール）メタクリルアミド、他の置換アクリレート（例えば、置換基（Ｒ）は、ヒドロキシ基、アミン基、カルボキシレート基、スルホネート基などの官能基を含む）、他の置換メタクリレート（例えば、置換基（Ｒ）は、ヒドロキシ基、アミン基、カルボキシレート基、スルホネート基などの官能基を含む）から選択される。特定の態様では、骨格単位は、Ｎ，Ｎ－ジメチルアクリルアミドである。

【００３９】

各タイプ（例えば、第１のタイプ、第２のタイプ、第３のタイプ）のムチン結合単位は、水溶性ポリマーが、ムチン系ポリマー、第２の水溶性ポリマー、又はそれらの組み合わせの水和、レオロジー、又は両方を変化させるという特徴を有するように官能化され得る。水和、レオロジー、又は両方を変化させる特徴は、本明細書に記載されるように、粘液接着性、粘液不安定性、粘液統合性、又はそれらの組み合わせを通じて達成することができる。

【００４０】

一態様では、ムチン結合単位は、モノマー単位、モノマー単位を含むコポリマー、又は両方を含み得、モノマー単位が、モノマーに結合した官能基を含み、官能基が、ボロン酸基、カルボキシレート基、カルボン酸基、水素結合基、疎水性基、又はジスルフィド結合を形成することが可能な基であり得る。一実施形態では、複数の官能基は、第１の水溶性ポリマーに均質に、ランダムに、勾配のある、又はブロック状の秩序で分布し、特定の態様では、水溶性ポリマーの末端に分布する。

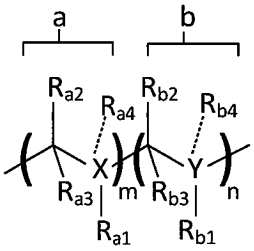
【００４１】

各タイプのムチン結合単位は、モノマー単位、又はモノマー単位を含むコポリマーのセグメントであり得る。モノマー単位は、アクリル酸、メタクリル酸、４－ビニル安息香酸、４－（アクリルアミド）フェニルボロン酸、３－（アクリルアミド）フェニルボロン酸、（２－（３－アクリルアミドプロパンアミド）フェニル）ボロン酸（ＡＰＡＰＢＡ）、２－（アクリルアミド）フェニルボロン酸、４－ビニルフェニルボロン酸、３－ビニルフェニルボロン酸、２－ビニルフェニルボロン酸、２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルメタクリレート、ピリジルジスルフィドエチルアクリレート、ピリジルジスルフィドエチルアクリルアミド、ピリジルジスルフィドアルキル（例えば、エチル）メタクリルアミド、２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルアクリレート、２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルアクリルアミド、２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルメタクリレート、又は２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルメタクリレート、Ｎ－（２－（トリチルチオ）エチル）アクリルアミド、これらの各々のハロゲン化バージョン、又はこれらのうちのいずれか１つの誘導体、又はこれらのうちのいずれか１つのコポリマーからなる群から選択され得る。

【００４２】

一態様では、第１の水溶性ポリマーは、

【化１】



などの化学構造を有し得る。一態様では、単位ａは、骨格単位であり、ｍは、分子量に基づいて、第１の水溶性ポリマーの５０％超又は約７５～９９．９％である。一態様では、ｍ及びｎは、互いに独立して、約１０００～１００，０００であり得る。単位ｂは、第１のタイプのムチン結合単位であり、ｎは、分子量に基づいて、第１の水溶性ポリマーの最大５０％又は約０．１～２５％（又は約０．１～１０％、約０．１～１５％、約１～１０％、約１～１５％、約５～１０％、約５～１５％、約５～２０％、約５～２５％などの本明細書で提供される別の範囲）に対して１単位である。単位ａと単位ｂとは、互いに異なる。R_{a4}及びR_{b4}の破線は、これが、それぞれＸ及びＹに基づいて、任意選択的に存在することを示した。

【００４３】

一態様では、R_{a1}、R_{a2}、R_{a3}、R_{a4}、R_{b1}、R_{b2}、R_{b3}、及びR_{b4}は、互いに独立して、Ｈ、－OR_1、－NR_1R_2、－$N^+(R_1)_3$、－$N^+(R_1)_2(R_2)$、－$N^+(R_1)(R_2)(R_3)$、－$S(O)_2R_1$、－$S(O)_2OR_1$、－$S(O)_2NR_1R_2$、－$NR_1S(O)_2R_2$、－$NR_1C(O)R_2$、－$C(O)R_1$、－$C(O)OR_1$、－$C(O)NR_1R_2$、－$NR_1C(O)OR_2$、－$NR_1C(O)NR_1R_2$、－$OC(O)NR_1R_2$、－$NR_1S(O)_2NR_1R_2$、－$C(O)NR_1S(O)_2NR_1R_2$、カテコール、ボロン酸基、及びピリジルジスルフィド基であり得、各R_1、R_2、及びR_3が、独立して、Ｈ、又は線状若しくは分岐状C_{1-18}アルキル、並びに－$C(O)OCH_2CH_2-OH$、－$C(O)OCH_2CH_2-N(CH_3)_2$、－$C(O)OCH_2CH_2-N^+(CH_3)_3$、－$C(O)OCH_2CH_2-OSO_3^-$、－$C(O)OCH_2CH_2-OSO_3H$、－$C(O)OCH_2CH_2-SO_3^-$、－$C(O)OCH_2CH_2-SO_3H$、－$C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3^-$、又は－$C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3H$である。

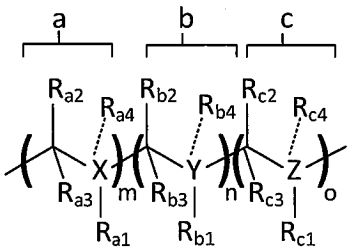
【００４４】

一態様では、Ｘは、Ｎ又はＣであり得、Ｙは、Ｃ又はＮであり得る。特定の態様では、Ｘ及びＹは、Ｃである。

【００４５】

別の態様では、第１の水溶性ポリマーは、

【化２】



などの化学構造を有する。一態様では、単位ａは、骨格単位であり得、ｍは、分子量に基づいて、第１のポリマーの５０％超又は約７５～９９．９％である。一態様では、ｍ、ｎ、及びｏは、互いに独立して、約１０００～１００，０００であり得る。単位ｂは、第１のタイプのムチン結合単位であり得、ｎは、分子量に基づいて、第１のポリマーの最大５０％又は約０．１～２４％（又は本明細書に提供される別の範囲）に対して１単位である。単位ｃは、第２のタイプのムチン結合単位であり、ｏは、分子量に基づいて、第１のポリマーの最大５０％又は約０．１～２４％（又は本明細書に提供される別の範囲）に対して１単位である。単位ａ及び単位ｂは、互いに異なるか、又は単位ａ、単位ｂ、及び単位ｃは、互いに異なる。R_{a4}、R_{b4}、及びR_{c4}の破線は、これが、それぞれＸ、Ｙ、及びＺに基づいて、任意選択的に存在することを示した。一態様では、単位ｃは、例えば、ムチン結合を担い得るか、又は（例えば、電荷を導入することによって）骨格の親水性を更に向上させることを担い得る。

【００４６】

一態様では、R_{a1}、R_{a2}、R_{a3}、R_{a4}、R_{b1}、R_{b2}、R_{b3}、R_{b4}、R_{c1}、R_{c2}、R_{c3}、及びR_{c4}は、互いに独立して、Ｈ、$-OR_1$、$-NR_1R_2$、$-N^+(R_1)_3$、$-N^+(R_1)_2(R_2)$、$-N^+(R_1)(R_2)(R_3)$、$-S(O)_2R_1$、$-S(O)_2OR_1$、$-S(O)_2NR_1R_2$、$-NR_1S(O)_2R_2$、$-NR_1C(O)R_2$、$-C(O)R_1$、$-C(O)OR_1$、$-C(O)NR_1R_2$、$-NR_1C(O)OR_2$、$-NR_1C(O)NR_1R_2$、$-OC(O)NR_1R_2$、$-NR_1S(O)_2NR_1R_2$、$-C(O)NR_1S(O)_2NR_1R_2$、カテコール、ボロン酸基、及びピリジルジスルフィド基であり得、各R_1、R_2、及びR_3が、独立して、Ｈ、又は線状若しくは分岐状C_{1-18}アルキル、並びに$-C(O)OCH_2CH_2-OH$、$-C(O)OCH_2CH_2-N(CH_3)_2$、$-C(O)OCH_2CH_2-N^+(CH_3)_3$、$-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3^-$、$-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3H$、$-C(O)OCH_2CH_2-SO_3^-$、$-C(O)OCH_2CH_2-SO_3H$、$-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3^-$、又は$-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3H$である。

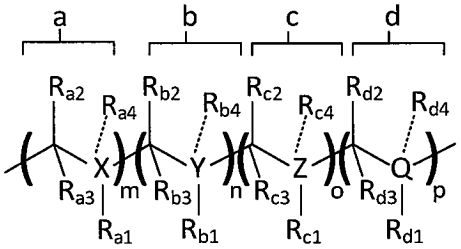
【００４７】

一態様では、Ｙが、Ｃ又はＮであり得、Ｚが、Ｎ又はＣであり得る場合、Ｘは、Ｎ又はＣであり得る。特定の態様では、Ｘ、Ｙ、及びＺは、Ｃである。

【００４８】

別の態様では、第１の水溶性ポリマーは、

【化３】



などの化学構造を有する。一態様では、単位ａは、骨格単位であり得、ｍは、分子量に基づいて、第１の水溶性ポリマーの５０％超又は約７５～９９．９％である。一態様では、ｍ、ｎ、及びｏは、互いに独立して、約１０００～１００，０００であり得る。単位ｂは、第１のタイプのムチン結合単位であり得、ｎは、分子量に基づいて、第１のポリマーの最大５０％又は約０．１～２４％に対して１単位である。単位ｃは、第２のタイプのムチン結合単位であり得、ｏは、分子量に基づいて、第１の水溶性ポリマーの約０．１～２４％である。単位ｄは、第３のタイプのムチン結合単位であり得、ｏは、分子量に基づいて

、第１の水溶性ポリマーの最大５０％又は約０．１～２４％に対して１単位である。単位ａ及び単位ｂは、互いに異なり得るか、単位ａ、単位ｂ、及び単位ｃは、互いに異なり得るか、又は単位ａ、単位ｂ、単位ｃ、及び単位ｄは、互いに異なり得る。R_{a4}、R_{b4}、R_{c4}、及びR_{d4}の破線は、これが、それぞれＸ、Ｙ、Ｚ、及びＱに基づいて、任意選択的に存在することを示した。一態様では、単位ｃ及び／又は単位ｄは、例えば、ムチン結合を担い得るか、又は（例えば、電荷を導入することによって）骨格の親水性を更に向上させることを担い得る。

【００４９】

一態様では、R_{a1}、R_{a2}、R_{a3}、R_{a4}、R_{b1}、R_{b2}、R_{b3}、R_{b4}、R_{c1}、R_{c2}、R_{c3}、R_{c4}、R_{d1}、R_{d2}、R_{d3}、及びR_{d4}は、互いに独立して、Ｈ、$-OR_1$、$-NR_1R_2$、$-N^+(R_1)_3$、$-N^+(R_1)_2(R_2)$、$-N^+(R_1)(R_2)(R_3)$、$-S(O)_2R_1$、$-S(O)_2OR_1$、$-S(O)_2NR_1R_2$、$-NR_1S(O)_2R_2$、$-NR_1C(O)R_2$、$-C(O)R_1$、$-C(O)OR_1$、$-C(O)NR_1R_2$、$-NR_1C(O)OR_2$、$-NR_1C(O)NR_1R_2$、$-OC(O)NR_1R_2$、$-NR_1S(O)_2NR_1R_2$、$-C(O)NR_1S(O)_2NR_1R_2$、カテコール、ボロン酸基、及びピリジルジスルフィド基であり得、各R_1、R_2、及びR_3が、独立して、Ｈ、又は線状若しくは分岐状C_{1-18}アルキル、並びに$-C(O)OCH_2CH_2-OH$、$-C(O)OCH_2CH_2-N(CH_3)_2$、$-C(O)OCH_2CH_2-N^+(CH_3)_3$、$-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3^-$、$-C(O)OCH_2CH_2-OSO_3H$、$-C(O)OCH_2CH_2-SO_3^-$、$-C(O)OCH_2CH_2-SO_3H$、$-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3^-$、又は$-C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3H$である。

【００５０】

一態様では、Ｙが、Ｃ又はＮであり得、Ｚが、Ｎ又はＣであり得、Ｑが、Ｎ又はＣであり得る場合、Ｘは、Ｎ又はＣであり得る。特定の態様では、Ｘ、Ｙ、Ｚ、及びＱは、Ｃである。

【００５１】

一態様では、本開示の水溶性ポリマーは、水性可逆的不活性化ラジカル重合を介して調製することができる（Ｃｈｅｍ，２０１７，２（１），９３－１０１を参照されたい）。一実施形態では、ポリマー性材料は、ザンテートの交換反応を用いた巨大分子設計（ＭＡＤＩＸ）重合を介して調製される。一実施形態では、ポリマー性材料は、光イニファータ重合を介して調製される。制御された分子量を有するこれらの材料はまた、原子移動ラジカル重合、及びニトロキシド媒介重合などの他の制御されたラジカル重合方法を通じて誘導することができる。加えて、これらの材料は、従来のラジカル、アニオン、カチオン、開環、及び開環メタセシス重合によって誘導することができる。

【００５２】

具体的には、本開示は、骨格単位及び少なくとも１つのムチン結合単位を重合して、第１の水溶性ポリマーを形成することによって、本明細書に提供される第１の水溶性ポリマーを作製する合成方法を提供する。重合は、ラジカル重合、従来のラジカル重合、可逆的不活性化ラジカル重合、可逆性付加－開裂連鎖移動（ＲＡＦＴ）重合、ザンテートの交換反応を用いた巨大分子設計（ＭＡＤＩＸ）重合、光イニファータ重合、原子移動ラジカル重合（ＡＴＲＰ）、又は安定フリーラジカル重合（ＳＦＲＰ）、並びに重合後修飾による（例えば、活性化エステル基を含有するモノマー単位の修飾による）ものであり得る。

【００５３】

トリチオカーボネートによって開始される典型的な光イニファータ重合は、以下の通りである。$M_n \geqq 5.00 \times 106$ｇ／ｍｏｌを目標とする）。ＤＭＡ（３９４ｍｇ、３．９７ｍｍｏｌ）及びトリチオカーボネートイニファータ（１．００ｍｇ／ｍＬのジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）ストック溶液からの２０．０μｇ、7.45×10^{-5}ｍｍｏｌ）を、１０ｍＬシュレンクフラスコ内で水（１．７０ｍＬ、２Ｍ［ＤＭＡ］）に溶解させ、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（０．１００ｍＬ）を内部標準として添加

した。イニファータストック溶液を、更なる使用のために２～６℃で保存した。アルゴンを重合溶液に２０分間バブリングした。７．０ｍＷ／ｃｍ^{2}の強度の紫外線（ＵＶ）光源から２．５０ｃｍに反応容器を配置し、照射時に重合を開始させた。１Ｈ　ＮＭＲ分光法によってモノマー変換率を決定して、ＤＭＦ（ｓ，１Ｈ，８．０２ｐｐｍ）に対するＤＭＡビニルピーク（ｄ，１Ｈ，５．６０ｐｐｍ）の消失を監視した。各反応アリコートを凍結乾燥によって乾燥させ、分子量特徴評価の少なくとも２４時間前に、ＳＥＣ溶媒（≦１ｍｇ／ｍＬ）に溶解させた。

【００５４】

光イニファータ重合を介して高分子量ブロックコポリマーを作製する能力を実証する例示的な鎖伸長重合は、以下の通りである。ＤＭＡ（４１７ｍｇ、４．２０ｍｍｏｌ）及びトリチオカーボネートイニファータ（１．００ｍｇ／ｍＬのＤＭＳＯストック溶液からの０．１００ｍｇ、３．７２×１０$^{-4}$ｍｍｏｌ）を、１０ｍＬシュレンクフラスコ内で水（３．７０ｍＬ、１Ｍ［ＤＭＡ］）に溶解させ、ＤＭＦ（０．１００ｍＬ）を内部標準として添加した。アルゴンを重合溶液に２０分間バブリングした。７．０ｍＷ／ｃｍ^{2}の強度のＵＶ光源から２．５０ｃｍに反応容器を配置し照射時に重合を開始させた。反応物を２４時間の間照射し、少量を除去して、ビニルの消失、ＤＭＦ（ｓ、１Ｈ、８．０２ｐｐｍ）に対するＤＭＡピーク（ｄ、１Ｈ、５．６０ｐｐｍ）を監視することによって、^{1}ＨＮＭＲ分光法を介してモノマー変換率を決定し、ＳＥＣを介して分子量を特徴評価した。ポリ（ＤＭＡ）（ＰＤＭＡ）第一ブロックの重合は、９５％超のモノマー変換率に達した。ＤＭＡ（４２０ｍｇ、４．２４ｍｍｏｌ）を、水（３．１０ｍＬ）、ＤＭＦ（０．１００ｍＬ）、及び先のＰＤＭＡ重合混合物に溶解させた。アルゴンを粘性溶液に２０分間の間バブリングし、照射時に鎖伸長を開始させた。

【００５５】

一態様では、本開示は、ムチン結合単位又はムチン結合単位の組み合わせが、コポリマー単位の重合後反応によってコポリマーに組み込まれる方法を含む。ムチン結合単位を付加するために小分子と反応させることができる反応性モノマー単位としては、活性化エステル（例えば、Ｎ－ヒドロキシルスクシンイミドエステル、ペンタフルオロフェニルエステル、ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、ニトロフェノールエステル、フタルイミドエステル）、アジド基、アルキン基、ハロゲン基、カルボン酸基などを挙げることができる。

【実施例】

【００５６】

超高分子量ポリマー及びムチンの細胞モデル研究：

そのままの膜結合ムチン及び糖酵素（ｇｌｙｃｏｃａｌｙｃｅ）（ＭＵＣ１、ＭＵＣ４、及びＭＵＣ１６を含む）、並びに精製されたゲル形成分泌型ムチン、ＭＵＣ２を含む角膜上皮細胞（自己交配及び適合）のＧｅｍｉｎｉモデルを、粘液接着性部分を含有する超高分子量ポリマーの存在下及び不在下で評価した。これらの実験は、１ｍｍ／ｓのマイクロバイオトライボメータ上で３００～１０００サイクル以上の往復スライドでの生理学的接触圧力下で実施した。実験中、細胞培養培地を、ムチン又はポリマーを含まない新鮮な培地と継続的に置き換えて、眼環境における涙膜のターンオーバーを模倣した。超高分子量粘液接着性ポリマーを添加すると、摩擦低減が観察され、ムチン単独での実験よりも有意に多くのサイクルで摩擦係数が低いままであり、超高分子量粘液模倣ポリマーを適用した後、長く持続する粘液接着性を示している。

【００５７】

実験環境

角膜上皮細胞のＧｅｍｉｎｉモデルは、フィブロネクチンでコーティングされたガラス底培養皿及びコラーゲンでコンジュゲートされたポリアクリルアミド膜プローブの表面官能化を介して達成した。共焦点画像化及びバイオトライボロジー：角膜上皮細胞のコンフルエントな単層を、実験の前に、両方の表面（ガラス底培養皿及び膜プローブ）上で慎重に画像化し、特徴評価し、確認した。培養条件を、特性のステージインキュベータを使用

して、３７±０．２℃、５％ＣＯ２、及び約１００％の湿度で維持した。２つの上皮細胞表面間に３００μＮの通常負荷を印加し、界面にわたって約６００Ｐａの平均接触圧力を生じた。接触圧力は、角膜細胞でコーティングされた膜プローブの測定された接触面積によって、通常負荷を除算することによって決定した。往復ステージに取り付けられた培養皿上の角膜細胞単層を、１ｍｍ／ｓの速度で３００サイクル（３０分）の間、膜プローブ上の細胞単層対応物に対して３ｍｍのストローク長でスライドさせた。垂直抗力及び摩擦力は、１００Ｈｚのデータ取得速度でのカンチレバーの離反から記録した。トライボロジー実験中、シリンジポンプを使用して、ムチン又はポリマーが存在しない細胞培養物を、１８．５μＬ／分の速度で同時に注入及び吸引して、細胞結合ムチンとの統合性及び接着性を調査した。

【００５８】

超高分子量ポリマー及びムチンのマイクロレオロジー：

磁気ピンセットを使用するマイクロレオロジー実験は、超高分子量（ＵＨＭＷ）粘液接着性ポリマーと精製したゲル形成分泌型ムチンＭＵＣ２との混合物の降伏応力が、炎症誘発性サイトカイン（４０Ｐａ未満）及びアポトーシス（１００Ｐａ未満）を生成することが知られている臨界閾値未満であることを示した。重要なことに、ＭＵＣ２又はＵＨＭＷ粘液接着性ポリマーのいずれか単独で行ったレオロジー測定は、大きな周波数範囲にわたって粘性流体特徴（Ｇ”＞Ｇ’）を示したが、これら２つの混合物は、上首尾な動的ゲル形成及び保存／損失係数のクロスオーバー（Ｇ’＞Ｇ”）を示した。実験環境

【００５９】

ニッケル系軟磁性合金ロッド（ＡＳＴＭ　Ａ７５３　Ｔｙｐｅ４、ＭＩＬ　Ｎ－１４４１１Ｃ　Ｃｏｍｐ１）を、幅約１００μｍのチゼルチップを有するように機械加工した。先端の近くで最適な水平磁場を達成するように、先端の幾何学形状を設計した。次いで、ロッドに、１２０ｍｍの長さにわたりＡＷＧ２２銅マグネットワイヤを１２００回巻きつけた。装置全体を、倒立型ニコンＡ１Ｒ共焦点顕微鏡と共に手動ステージマニピュレータ（ＯｐｔｏＳｉｇｍａ）に取り付けた。試料の乾燥又は水分損失を防止するために、温度制御及び高湿度条件下で実験を行った。全ての測定に、１Ａの電流を印加した。これらの環境では、ロッドの電気抵抗加熱は、無視できる。蛍光標識及び超常磁性粒子、直径５．８μｍ（ＣＯＭＰＥＬ（商標）ＵＭＤＧ００２／ＵＭＣ３Ｆ、ＣＯＯＨ官能化ビーズ、Ｂａｎｇｓ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ　Ｉｎｃ．，Ｆｉｓｈｅｒｓ，Ｉｎｄｉａｎａ，ＵＳＡ）を、体積分画約０．０２の濃度で添加し、１５秒間ボルテックス混合して、均一な分散を確実にした。この作業濃度は、測定可能な単一粒子軌道を確保するために試験されている。磁気プローブ動的データは、高速電子増倍ＣＣＤカメラ（Ａｎｄｏｒ　ｉＸｏｎ　Ｌｉｆｅ　８８８，Ｏｘｆｏｒｄ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，Ｕ．Ｋ．）を使用して、１００フレームｓ－１の速度で撮像した。水平変位（ｘ方向）が優勢である。プローブ粒子に印加される力は、水中のグリセロール（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）の８０重量％溶液中の粒子運動を追跡することによって較正し、これはＰａ－ｓに対する動的粘度η＝０．０６０を有し、これはバルクレオロジー測定を使用して確認した。ストークス抵抗を使用して、粒子追跡を通じた位置の関数として測定される、速度の関数としての粒子への力をモデル化した。

【００６０】

具体的には、本開示は、限定されないが、以下の態様を提供する。

態様１．本開示は、約１０ｋＤａ～１０，０００ｋＤａの分子量を有する第１の水溶性ポリマーであって、第１の水溶性ポリマーが、複数の骨格単位及び少なくとも１つの第１のタイプのムチン結合単位を含み、骨格単位が、分子量に基づいて、第１の水溶性ポリマーの５０％超を構成し、第１のタイプのムチン結合単位が、分子量に基づいて、第１の水溶性ポリマーの最大５０％に対して１単位を構成し、水溶性ポリマーが、ムチンポリマーの水和、レオロジー、又は両方を変化させる特徴を有するように、第１のタイプのムチン結合単位が官能化されている、第１の水溶性ポリマー、第２の水溶性ポリマー、又はそれらの組み合わせを含み、水和、レオロジー、又は両方を変化させることが、粘液接着性、粘

液不安定性、粘液統合性、又はそれらの組み合わせを通じて達成される、組成物を提供する。
態様２．骨格単位が、モノマー単位、モノマー単位を含むコポリマー、又はモノマー単位とコポリマーとの両方を含み、モノマー単位が、アクリルアミドモノマー、メタクリルアミドモノマー、アクリレートモノマー、メタクリレートモノマー、スチレン性モノマー、ビニルピリジンモノマー、マレイミドモノマー、無水マレイン酸由来モノマー、ビニルエステルモノマー、ビニルエーテルモノマー、ビニルアミドモノマー、ビニルアミンモノマー、ハロゲン化ビニルモノマー、又はこれらのうちのいずれか１つの誘導体からなる群から選択される、態様１に記載の組成物。
態様３．骨格単位が、モノマー単位、モノマー単位を含むコポリマー、又は両方を含み、モノマー単位が、アクリルアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアクリルアミド、Ｎ，Ｎ－ジアルキルアクリルアミド、Ｎ－アルキルアクリルアミド、Ｎ，Ｎ－ジアルキルメタクリルアミド、Ｎ－アルキルメタクリルアミド、ポリ（エチレングリコール）アクリレート、ポリ（エチレングリコール）メタクリレート、ポリ（エチレングリコール）アクリルアミド、及びポリ（エチレングリコール）メタクリルアミドからなる群から選択される、態様１に記載の組成物。
態様４．骨格単位が、Ｎ，Ｎ－ジメチルアクリルアミドである、態様１に記載の組成物。
態様５．ムチン結合単位が、モノマー単位、モノマー単位を含むコポリマー、又は両方を含み、モノマー単位が、アクリル酸、メタクリル酸、４－ビニル安息香酸、４－（アクリルアミド）フェニルボロン酸、３－（アクリルアミド）フェニルボロン酸、（２－（３－アクリルアミドプロパンアミド）フェニル）ボロン酸（ＡＰＡＰＢＡ）、２－（アクリルアミド）フェニルボロン酸、４－ビニルフェニルボロン酸、３－ビニルフェニルボロン酸、２－ビニルフェニルボロン酸、２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルメタクリレート、ピリジルジスルフィドエチルアクリレート、ピリジルジスルフィドエチルアクリルアミド、ピリジルジスルフィドアルキル（例えば、エチル）メタクリルアミド、２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルアクリレート、２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルアクリルアミド、２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルメタクリレート、又は２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルメタクリレート、Ｎ－（２－（トリチルチオ）エチル）アクリルアミド、１つ以上のボロン酸基を含むモノマー、１つ以上のジスルフィド形成基を含有するモノマー、これらの各々のハロゲン化バージョン、又はこれらのうちのいずれか１つの誘導体、又はこれらのうちのいずれか１つのコポリマーからなる群から選択される、態様１に記載の組成物。
態様６．ムチン結合単位が、モノマー単位、モノマー単位を含むコポリマー、又は両方を含み、モノマー単位が、ボロン酸基、カルボキシレート基、カルボン酸基、水素結合基、疎水性基、１，２－ジオール基、１，３－ジオール基、ジスルフィド結合を形成することが可能な基、又はこれらのうちのいずれか１つの誘導体からなる群から選択される官能基を含む、態様１に記載の組成物。
態様７．第１の水溶性ポリマーが、第２のタイプのムチン結合単位を含み、第２のタイプのムチン結合単位が、モノマー単位、モノマー単位を含むコポリマー、又は両方を含み、モノマー単位が、アクリル酸、メタクリル酸、４－ビニル安息香酸、４－（アクリルアミド）フェニルボロン酸、３－（アクリルアミド）フェニルボロン酸、（２－（３－アクリルアミドプロパンアミド）フェニル）ボロン酸（ＡＰＡＰＢＡ）、２－（アクリルアミド）フェニルボロン酸、４－ビニルフェニルボロン酸、３－ビニルフェニルボロン酸、２－ビニルフェニルボロン酸、２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルメタクリレート、ピリジルジスルフィドエチルアクリレート、ピリジルジスルフィドエチルアクリルアミド、ピリジルジスルフィドアルキル（例えば、エチル）メタクリルアミド、２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルアクリレート、２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルアクリルアミド、２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルメタクリレート、又は２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルメタクリレート、Ｎ－（２－（トリチルチオ）エチル）アクリルアミド、１つ以上のボロン酸

基を含むモノマー、１つ以上のジスルフィド形成基を含有するモノマー、これらの各々のハロゲン化バージョン、又はこれらのうちのいずれか１つの誘導体、又はこれらのうちのいずれか１つのコポリマーからなる群から選択され、第１のタイプのムチン結合単位が、第２のタイプのムチン結合単位とは異なる、態様１に記載の組成物。

態様８．第１の水溶性ポリマーが、第３のタイプのムチン結合単位を含み、第３のタイプのムチン結合単位が、モノマー単位、モノマー単位を含むコポリマー、又は両方を含み、モノマー単位が、アクリル酸、メタクリル酸、４－ビニル安息香酸、４－（アクリルアミド）フェニルボロン酸、３－（アクリルアミド）フェニルボロン酸、（２－（３－アクリルアミドプロパンアミド）フェニル）ボロン酸（ＡＰＡＰＢＡ）、２－（アクリルアミド）フェニルボロン酸、４－ビニルフェニルボロン酸、３－ビニルフェニルボロン酸、２－ビニルフェニルボロン酸、２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルメタクリレート、ピリジルジスルフィドエチルアクリレート、ピリジルジスルフィドエチルアクリルアミド、ピリジルジスルフィドアルキル（例えば、エチル）メタクリルアミド、２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルアクリレート、２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルアクリルアミド、２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルメタクリレート、又は２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルメタクリレート、Ｎ－（２－（トリチルチオ）エチル）アクリルアミド、１つ以上のボロン酸基を含むモノマー、１つ以上のジスルフィド形成基を含有するモノマー、これらの各々のハロゲン化バージョン、又はこれらのうちのいずれか１つの誘導体、又はこれらのうちのいずれか１つのコポリマーからなる群から選択され、第１のタイプのムチン結合単位が、第２のタイプのムチン結合単位とは異なり、第２のタイプのムチン結合単位が、１つ以上のピリジルジスルフィド基、又はこれらのうちのいずれか１つの誘導体を含む第３のタイプのムチン結合単位モノマーとは異なる、態様７に記載の組成物。

態様９．第１のタイプのムチン結合単位が、分子量に基づいて、第１の水溶性ポリマーの約５％に対して１官能単位を構成し、第２のタイプのムチン結合単位が、分子量に基づいて、第１の水溶性ポリマーの約５％に対して１官能単位を構成し、第３のタイプのムチン結合単位が、分子量に基づいて、第１の水溶性ポリマーの約５％に対して１官能単位を構成する、態様８に記載の組成物。

態様１０．第１の水溶性ポリマーが、線状又は非線状である構造を有し、非線状構造が、星状、分岐状、多分岐状、環式、グラフコポリマー、又はボトルブラシ状からなる群から選択される、態様１に記載の組成物。

態様１１．第１のタイプのムチン結合単位が、第１の水溶性ポリマーの一方又は両方の末端にのみ位置する、態様１に記載の組成物。

態様１２．第１の水溶性ポリマーが、ブロックコポリマーである、態様１に記載の組成物。

態様１３．第１の水溶性ポリマーが、ランダムコポリマーである、態様１に記載の組成物。

態様１４．第１の水溶性ポリマーが、統計コポリマーである、態様１に記載の組成物。

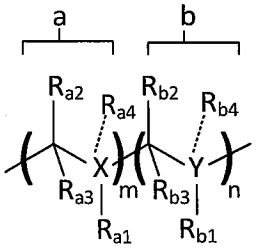
態様１５．第１の水溶性ポリマーが、交互コポリマーである、態様１に記載の組成物。

態様１６．第１の水溶性ポリマーが、勾配コポリマーである、態様１に記載の組成物。

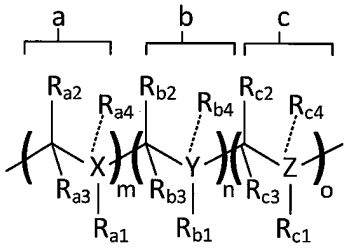
態様１７．ブロックコポリマーが、ＡＢジブロックコポリマー又はＡＢＡトリブロックコポリマーであり、任意選択的に、ムチン結合単位が、ＡＢジブロックコポリマーのＡブロック、又はＡＢＡトリブロックコポリマーのＡブロック上で単離される、態様１２に記載の組成物。

態様１８．第１の水溶性ポリマーが、以下の化学構造：

【化４】

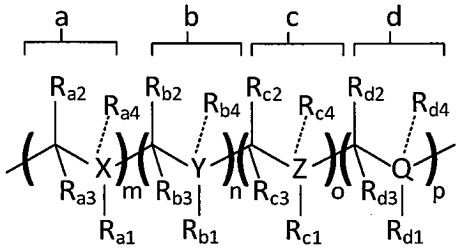


を有し、式中、単位ａが、骨格単位であり、ｍが、分子量に基づいて、第１の水溶性ポリマーの５０％超であり、単位ｂが、第１のタイプのムチン結合単位であり、ｎが、分子量に基づいて、第１の水溶性ポリマーの約５０％に対して１単位であり、
単位ａと単位ｂとが、互いに異なり、
R_{a1}、R_{a2}、R_{a3}、R_{a4}、R_{b1}、R_{b2}、R_{b3}、及びR_{b4}が、互いに独立して、Ｈ、－OR_1、－NR_1R_2、－$N^+(R_1)_3$、－$N^+(R_1)_2(R_2)$、－$N^+(R_1)(R_2)(R_3)$、－$S(O)_2R_1$、－$S(O)_2OR_1$、－$S(O)_2NR_1R_2$、－$NR_1S(O)_2R_2$、－$NR_1C(O)R_2$、－$C(O)R_1$、－$C(O)OR_1$、－$C(O)NR_1R_2$、－$NR_1C(O)OR_2$、－$NR_1C(O)NR_1R_2$、－$OC(O)NR_1R_2$、－$NR_1S(O)_2NR_1R_2$、－$C(O)NR_1S(O)_2NR_1R_2$、カテコール、ボロン酸基、及びピリジルジスルフィド基から選択され、各R_1、R_2、及びR_3が、独立して、Ｈ、又は線状若しくは分岐状C_{1-18}アルキル、並びに－$C(O)OCH_2CH_2-OH$、－$C(O)OCH_2CH_2-N(CH_3)_2$、－$C(O)OCH_2CH_2-N^+(CH_3)_3$、－$C(O)OCH_2CH_2-OSO_3^-$、－$C(O)OCH_2CH_2-OSO_3H$、－$C(O)OCH_2CH_2-SO_3^-$、－$C(O)OCH_2CH_2-SO_3H$、及び－$C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3^-$、－$C(O)N(H)C((CH_3)_2)CH_2SO_3H$であり、
Ｘが、Ｃであり、Ｙが、Ｃである、態様１に記載の組成物。
態様１９．第１の水溶性ポリマーが、以下の化学構造：
【化５】



を有し、式中、単位ａが、骨格単位であり、ｍが、分子量に基づいて、第１の水溶性ポリマーの５０％超であり、単位ｂが、第１のタイプのムチン結合単位であり、ｎが、分子量に基づいて、第１の水溶性ポリマーの約５０％に対して１単位であり、単位ｃが、第２のタイプのムチン結合単位であり、ｏが、分子量に基づいて、第１の水溶性ポリマーの約５０％に対して１単位であり、単位ａと単位ｂとが、互いに異なり、
R_{a1}、R_{a2}、R_{a3}、R_{a4}、R_{b1}、R_{b2}、R_{b3}、R_{b4}、R_{c1}、R_{c2}、R_{c3}、及びR_{c4}が、互いに独立して、Ｈ、－OR_1、－NR_1R_2、－$N^+(R_1)_3$、－$N^+(R_1)_2(R_2)$、－$N^+(R_1)(R_2)(R_3)$、－$S(O)_2R_1$、－$S(O)_2OR_1$、－$S(O)_2NR_1R_2$、－$NR_1S(O)_2R_2$、－$NR_1C(O)R_2$、－$C(O)R_1$、－$C(O)OR_1$、－$C(O)NR_1R_2$、－$NR_1C(O)OR_2$、

－ＮＲ１Ｃ（Ｏ）ＮＲ１Ｒ２、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ１Ｒ２、－ＮＲ１Ｓ（Ｏ）２ＮＲ１Ｒ２、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ１Ｓ（Ｏ）２ＮＲ１Ｒ２、カテコール、ボロン酸基、及びピリジルジスルフィド基であり得、各Ｒ１、Ｒ２、及びＲ３が、独立して、Ｈ、又は線状若しくは分岐状Ｃ１－１８アルキル、並びに－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ２ＣＨ２－ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ２ＣＨ２－Ｎ（ＣＨ３）２、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ２ＣＨ２－Ｎ＋（ＣＨ３）３、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ２ＣＨ２－ＯＳＯ３－、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ２ＣＨ２－ＯＳＯ３Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ２ＣＨ２－ＳＯ３－、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ２ＣＨ２－ＳＯ３Ｈ、及び－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）Ｃ（（ＣＨ３）２）ＣＨ２ＳＯ３－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）Ｃ（（ＣＨ３）２）ＣＨ２ＳＯ３Ｈであり、
Ｘが、Ｃであり、Ｙが、Ｃであり、Ｚが、Ｃである、態様１に記載の組成物。
態様２０．単位ａ、単位ｂ、及び単位ｃが、互いに異なる、態様１９に記載の組成物。
態様２１．第１の水溶性ポリマーが、以下に示される化学構造：
【化６】



を有し、式中、単位ａが、骨格単位であり、ｍが、分子量に基づいて、第１の水溶性ポリマーの５０％超であり、単位ｂが、第１のタイプのムチン結合単位であり、ｎが、分子量に基づいて、第１の水溶性ポリマーの約５０％に対して１単位であり、単位ｃが、第２のタイプのムチン結合単位であり、ｏが、分子量に基づいて、第１の水溶性ポリマーの約５０％に対して１単位であり、単位ｄが、第２のタイプのムチン結合単位であり、ｏが、分子量に基づいて、第１の水溶性ポリマーの約５０％に対して１単位であり、単位ａと単位ｂとが、互いに異なり、
Ｒａ１、Ｒａ２、Ｒａ３、Ｒａ４、Ｒｂ１、Ｒｂ２、Ｒｂ３、Ｒｂ４、Ｒｃ１、Ｒｃ２、Ｒｃ３、Ｒｃ４、Ｒｄ１、Ｒｄ２、Ｒｄ３、及びＲｄ４が、互いに独立して、Ｈ、－ＯＲ１、－ＮＲ１Ｒ２、－Ｎ＋（Ｒ１）３、－Ｎ＋（Ｒ１）２（Ｒ２）、－Ｎ＋（Ｒ１）（Ｒ２）（Ｒ３）、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ１、－Ｓ（Ｏ）２ＯＲ１、－Ｓ（Ｏ）２ＮＲ１Ｒ２、－ＮＲ１Ｓ（Ｏ）２Ｒ２、－ＮＲ１Ｃ（Ｏ）Ｒ２、－Ｃ（Ｏ）Ｒ１、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ１Ｒ２、－ＮＲ１Ｃ（Ｏ）ＯＲ２、－ＮＲ１Ｃ（Ｏ）ＮＲ１Ｒ２、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ１Ｒ２、－ＮＲ１Ｓ（Ｏ）２ＮＲ１Ｒ２、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ１Ｓ（Ｏ）２ＮＲ１Ｒ２、カテコール、ボロン酸基、及びピリジルジスルフィド基であり得、各Ｒ１、Ｒ２、及びＲ３が、独立して、Ｈ、又は線状若しくは分岐状Ｃ１－１８アルキル、並びに－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ２ＣＨ２－ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ２ＣＨ２－Ｎ（ＣＨ３）２、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ２ＣＨ２－Ｎ＋（ＣＨ３）３、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ２ＣＨ２－ＯＳＯ３－、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ２ＣＨ２－ＯＳＯ３Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ２ＣＨ２－ＳＯ３－、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ２ＣＨ２－ＳＯ３Ｈ、及び－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）Ｃ（（ＣＨ３）２）ＣＨ２ＳＯ３－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）Ｃ（（ＣＨ３）２）ＣＨ２ＳＯ３Ｈであり、
Ｘが、Ｃであり、Ｙが、Ｃであり、Ｚが、Ｃであり、Ｑが、Ｃである、態様１に記載の組成物。
態様２２．単位ａ、単位ｂ、単位ｃ、及び単位ｄが、互いに異なる、態様２１に記載の組成物。
態様２３．第１の水溶性ポリマーが、約１００ｋＤａ～１０，０００ｋＤａの分子量を有する、態様１に記載の組成物。
態様２４．骨格単位及び少なくとも１つのムチン結合単位を重合して、態様１～２３に記

載の第１の水溶性ポリマーを形成することを含む、態様１～２３に記載の第１の水溶性ポリマーを作製する合成方法。
態様２５．重合が、カチオン重合、アニオン重合、開環重合、又は配位重合である、態様２４に記載の方法。
態様２６．重合が、ラジカル重合、従来のラジカル重合、可逆的不活性化ラジカル重合、可逆性付加－開裂連鎖移動（ＲＡＦＴ）重合、ザンテートの交換反応を用いた巨大分子設計（ＭＡＤＩＸ）重合、光イニファータ重合、原子移動ラジカル重合（ＡＴＲＰ）、又は安定フリーラジカル重合（ＳＦＲＰ）であるか、又は任意選択的に、重合が、可逆性付加－開裂連鎖移動（ＲＡＦＴ）重合、光イニファータ重合、若しくはザンテートの交換反応を用いた巨大分子設計（ＭＡＤＩＸ）重合である、態様２４に記載の方法。
態様２７．骨格単位が、モノマー単位を含み、アクリルアミドモノマー、メタクリルアミドモノマー、アクリレートモノマー、メタクリレートモノマー、スチレン性モノマー、ビニルピリジンモノマー、マレイミドモノマー、無水マレイン酸由来モノマー、ビニルエステルモノマー、ビニルエーテルモノマー、ビニルアミドモノマー、ビニルアミンモノマー、ハロゲン化ビニルモノマー、又はこれらのうちのいずれか１つの誘導体からなる群から選択される、態様２４に記載の方法。
態様２８．骨格単位が、アクリルアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアクリルアミド、Ｎ，Ｎ－ジアルキルアクリルアミド、Ｎ－アルキルアクリルアミド、Ｎ，Ｎ－ジアルキルメタクリルアミド、Ｎ－アルキルメタクリルアミド、ポリ（エチレングリコール）アクリレート（例えば、オリゴ（エチレングリコール）アクリレート）、ポリ（エチレングリコール）メタクリレート（例えば、オリゴ（エチレングリコール）メタクリレート）、ポリ（エチレングリコール）アクリルアミド（例えば、オリゴ（エチレングリコール）アクリルアミド）、及びポリ（エチレングリコール）メタクリルアミド（例えば、オリゴ（エチレングリコール）メタクリルアミド）からなる群から選択される、態様２４に記載の方法。
態様２９．ムチン結合単位が、モノマー単位、モノマー単位を含むコポリマー、又は両方を含み、モノマー単位が、ボロン酸基、カルボキシレート基、カルボン酸基、水素結合基、疎水性基、１，２－ジオール基、１，３－ジオール基、ジスルフィド結合を形成することが可能な基、又はこれらのうちのいずれか１つの誘導体からなる群から選択される官能基を含む、態様２４に記載の方法。
態様３０．ムチン結合単位が、アクリル酸、メタクリル酸、４－ビニル安息香酸、４－（アクリルアミド）フェニルボロン酸、３－（アクリルアミド）フェニルボロン酸、（２－（３－アクリルアミドプロパンアミド）フェニル）ボロン酸（ＡＰＡＰＢＡ）、２－（アクリルアミド）フェニルボロン酸、４－ビニルフェニルボロン酸、３－ビニルフェニルボロン酸、２－ビニルフェニルボロン酸、２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルメタクリレート、ピリジルジスルフィドエチルアクリレート、ピリジルジスルフィドエチルアクリルアミド、ピリジルジスルフィドアルキル（例えば、エチル）メタクリルアミド、２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルアクリレート、２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルアクリルアミド、２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルメタクリレート、又は２－（ピリジン－２－イルジスルファンイル）エチルメタクリレート、Ｎ－（２－（トリチルチオ）エチル）アクリルアミド、１つ以上のボロン酸基を含むモノマー、１つ以上のジスルフィド形成基を含有するモノマー、これらの各々のハロゲン化バージョン、又はこれらのうちのいずれか１つの誘導体、又はこれらのうちのいずれか１つのコポリマーからなる群から選択される、態様２４に記載の方法。
態様３１．ムチン結合単位が、ボロン酸基、カルボキシレート基、カルボン酸基、水素結合基、疎水性基、１，２－ジオール基、１，３－ジオール基、及びジスルフィド結合を形成することが可能な基からなる群から選択される官能基を含む、態様２４に記載の方法。
態様３２．ムチン結合単位又はムチン結合単位の組み合わせが、コポリマー単位の重合後反応によってコポリマーに組み込まれる、態様のいずれか１つに記載の方法。
【００６１】

比、濃度、量、及び他の数値データは、本明細書では範囲の形式で表され得ることに留意されるべきである。そのような範囲形式は、利便性及び簡潔性のために使用され、よって、範囲の限界として明示的に列挙された数値だけでなく、各数値及び部分範囲が明示的に列挙されているかのように、その範囲内に包含される全ての個々の数値又は部分範囲も含むように柔軟に解釈されるべきであることを理解されたい。例示するために、「約０．１％～約５％」の濃度範囲は、約０．１ｗｔ％～約５ｗｔ％の明示的に列挙された濃度だけでなく、個々の濃度（例えば、１％、２％、３％、及び４％）及び示された範囲内の部分範囲（例えば、０．５％、１．１％、２．２％、３．３％、及び４．４％）も含むと解釈されるべきである。一実施形態では、「約」という用語は、数値の有効数字による従来の端数処理を含み得る。加えて、「約’ｘ’～’ｙ’」は、「約’ｘ’～約’ｙ’」を含む。

【００６２】

上記の実施形態には、多くの変形及び修正が行われ得る。そのような全ての修正及び変形は、本開示の範囲内で本明細書に含まれ、以下の特許請求の範囲によって保護されることが意図される。

【図面】

【図１】

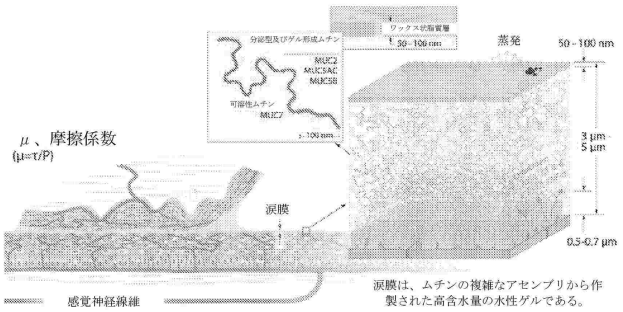
表１

HGNC ID	記号	膜会合	上皮：位置	
23282	MUC20		結膜	角膜
7508	MUC1		結膜	角膜
7514	MUC4		結膜	角膜
15582	MUC16		結膜	角膜
7512	MUC2	ゲル形成	結膜	
7515	MUC5AC	ゲル形成	結膜	
7516	MUC5B	ゲル形成	涙腺	
7518	MUC7	可溶性	涙腺	

涙膜

分泌型

【図２】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/75616

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. A61K 31/74, C08F 20/18, C08F 220/56 (2022.01)
ADD. C07F 5/02 (2022.01)
CPC - INV. A61K 31/74, C08F 20/18, C08F 220/56
ADD. C07F 5/025
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2010/0162663 A1 (MCGEE et al.) 01 July 2010 (01.07.2010) para [0022], [0067]-[0070], [0073], [0091]	1-3, (5-6)/(1-3), 18
A	US 7,832,856 B2 (VANDERBILT et al.) 16 November 2010 (16.11.2010) Entire Document	1-3, (5-6)/(1-3), 18
A	US 8,410,190 B2 (ZHU et al.) 02 April 2013 (02.04.2013) Entire Document	1-3, (5-6)/(1-3), 18
A	US 9,464,300 B2 (PRIEVE et al.) 11 October 2016 (11.10.2016) Entire Document	1-3, (5-6)/(1-3), 18
A	US 8,071,121 B2 (CHAUHAN et al.) 06 December 2011 (06.12.2011) Entire Document	1-3, (5-6)/(1-3), 18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 October 2022	JAN 26 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/75616

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 7-17 and 23-32
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
--Please see attached sheet----

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-3, (5-8)/(1-3) and 18

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/75616

Attachment to Box No. III:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-6 and 18-22, directed to a composition comprising: a first water-soluble polymer having a molecular weight of about 10 kDa to 10,000 kDa, and having the characteristic of altering the hydration, rheology, or both of a mucin polymer, a second water-soluble polymer, or a combination thereof; wherein the first water-soluble polymer includes a plurality of backbone units and at least one first type of a mucin-binding unit, wherein the backbone unit comprises monomer units, copolymers including the monomer units, or both the monomer units and the copolymers, wherein the monomer unit is selected from the group consisting of those specified in claim 2; and wherein the mucin-binding unit comprises monomer units, copolymers that include the monomer units, or both, wherein the monomer unit is selected from those specified in claim 5; and wherein the polymer has the structure specified in claim 18, 19 or 21. The composition comprising a first water-soluble polymer will be searched to the extent that the composition encompasses a polymer having backbone units of acrylamide monomer (first choice in claim 2) and mucin-binding units of acrylic acid monomer (first choice in claim 5).
It is believed that claims 1-3, (5-6)/(1-3) and 18 read on this first named invention, and these claims will therefore be searched without fee, to the extent that they encompass the composition, described above. This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines.€
Applicant is invited to elect additional composition(s), wherein each additional composition elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected composition. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention of Group I+, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the '+' group(s) will result in only the first claimed invention of Group I+ to be searched.
Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election for Group I+ would be a composition comprising a water-soluble polymer having backbone units of N,N-dimethylacrylamide monomer and mucin-binding units of 4-(acrylamido)phenylboronic acid monomer (i.e., claims 1-6 and 18).

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I+ includes the technical feature of a unique composition, which is not required by any other invention of Group I+.

Common technical features:

The inventions of Groups I+ share the technical feature of a composition comprising a first water-soluble polymer having a molecular weight of about 10 kDa to 10,000 kDa, wherein the first water-soluble polymer includes a plurality of backbone units and at least one first type of a mucin-binding unit, wherein the backbone units comprise greater than 50% of the first water-soluble polymer based on molecular weight, wherein the first type of mucin-binding unit comprises of 1 unit up to 50% of the first water-soluble polymer based on molecular weight, wherein the first type of mucin-binding unit is functionalized so the water-soluble polymer has the characteristic of altering the hydration, rheology, or both of a mucin polymer, a second water-soluble polymer, or a combination thereof, wherein altering the hydration, rheology, or both is achieved through mucoadhesion, mucolability, mucointegration, or a combination thereof.

This shared technical feature, however, does not provide a contribution over the prior art, as being obvious over US 2010/0162663 A1 to McGee et al. (hereinafter McGee), which teaches a composition comprising: a first water-soluble polymer (para [0067], the aqueous packaging solution will contain at least a hydrophilic reactive polymer) having a molecular weight of about 10 kDa to 10,000 kDa (para [0069], The weight average molecular weight of the hydrophilic reactive polymer may suitably range from about 200 to about 1,000,000), wherein the first water-soluble polymer includes a plurality of backbone units and at least one first type of a mucin-binding unit (para [0073], poly(acrylamide-co-AA); Note: According to instant claim 4, acrylic acid (AA) is a mucin-binding monomeric unit), wherein the backbone units comprise greater than 50% of the first water-soluble polymer based on molecular weight, wherein the first type of mucin-binding unit comprises of 1 unit up to 50% of the first water-soluble polymer based on molecular weight (para [0069], the hydrophilic reactive polymers comprise about 1 to about 100 mole percent of reactive monomeric units, more preferably. about 5 to about 50 mole per cent, most preferably about 10 to about 40 mole percent. The polymers may comprise 0 to about 99 mole percent of non reactive hydrophilic monomeric units, preferably about 50 to about 95 mole percent, more preferably about 60 to about 90 mole percent; para [0070], Suitable hydrophilic non-reactive monomers include.. acrylamides), wherein the first type of mucin-binding unit is functionalized so the water-soluble polymer has the characteristic of altering the hydration, rheology, or both of a mucin polymer, a second water-soluble polymer, or a combination thereof, wherein altering the hydration, rheology, or both is achieved through mucoadhesion, mucolability, mucointegration, or a combination thereof (para [0022], improved lubricity and wettability of the lens; allow for extended wear of the lens without irritation or other adverse effects to the cornea). While McGee does not teach a specific example of a composition comprising the water-soluble polymer having the specified molecular weight, based on the teachings of McGee described above, it would have been obvious to one of ordinary skill in the art to have designed such a composition, through routine experimentation, for effectively hydrating and storing contact lens prior to use (para [0022], [0091]).

As said composition was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature, that would otherwise unify the inventions of Group I+.

The inventions of Group I+, thus lack unity under PCT Rule 13.

Item 4:(contd.): Claims 7-17 and 23-32 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW
２３

(72)発明者　サマリン，ブレント エス．
アメリカ合衆国 フロリダ州 ３２６１１，ゲーンズビル，グリンター ホール ２２３
(72)発明者　ウルエニャ ヴァルガス，フアン エム．
アメリカ合衆国 フロリダ州 ３２６１１，ゲーンズビル，グリンター ホール ２２３

Ｆターム（参考）　4C086 AA02 FA02 MA01 MA04 MA58 NA14 ZA33
4J026 HA11 HA29 HA32 HA38 HA40 HA50 HB08 HB11 HB29 HB32
HB38 HB40 HB45 HB47 HC08 HC11 HC29 HC32 HC38 HC40 HC45
HC47 HC48 HD08 HD11 HE01 HE02
4J100 AB07Q AB07R AJ02Q AJ02R AL08P AL08Q AL08R AM15P AM17P AM19P
AM21P AM21Q AM21R BA03P BA08P BA16Q BA16R BA51Q BA51R BA87Q BA87R
BC43Q BC43R BC69Q BC69R CA04 CA05 CA06 FA03 FA04 FA34 JA51
JA53