(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第5788326号
(P5788326)
(45)発行日　平成27年9月30日(2015.9.30)　(24)登録日　平成27年8月7日(2015.8.7)

(51)Int.Cl.		F I		
A61L 31/00	(2006.01)	A61L	31/00	C
A61F 13/00	(2006.01)	A61F	13/00	301G
A61B 17/00	(2006.01)	A61B	17/00	320
C08G 64/18	(2006.01)	C08G	64/18	

請求項の数 27　(全 53 頁)

(21)出願番号	特願2011-534893 (P2011-534893)
(86)(22)出願日	平成21年11月3日 (2009.11.3)
(65)公表番号	特表2012-508173 (P2012-508173A)
(43)公表日	平成24年4月5日 (2012.4.5)
(86)国際出願番号	PCT/US2009/063177
(87)国際公開番号	WO2010/062783
(87)国際公開日	平成22年6月3日 (2010.6.3)
審査請求日	平成24年11月2日 (2012.11.2)
(31)優先権主張番号	61/110,734
(32)優先日	平成20年11月3日 (2008.11.3)
(33)優先権主張国	米国(US)

(73)特許権者　510296236
コーネル　ユニバーシティー
アメリカ合衆国　ニューヨーク　１４８５０，　イサカ，　パイン　ストリート　３９５，　スイート　３１０，　コーネル　センター　フォー　テクノロジー，　エンタープライズ　アンド　コマーシャライゼーション
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100062409
弁理士　安村　高明
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ジヒドロキシアセトンのポリマー組成物およびその使用

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
処置において使用するための組成物であって、該組成物は、ポリ（エチレングリコール）／ポリ－ジヒドロキシアセトン（ＰＥＧ－ｐＤＨＡ）コポリマーの物理的にもつれたネットワークを有するヒドロゲルであるか、または、投与の際にＰＥＧ－ｐＤＨＡコポリマーの物理的にもつれたネットワークを有するヒドロゲルを形成するものであり、該組成物は、患者の創傷床もしくは手術部位に、またはその近くに投与されることを特徴とする、組成物。
【請求項２】
漿液腫の予防または処置のための組成物であって、該組成物は、ポリ（エチレングリコール）／ポリ－ジヒドロキシアセトン（ＰＥＧ－ｐＤＨＡ）コポリマーの物理的にもつれたネットワークを有するヒドロゲルであるか、または、投与の際にＰＥＧ－ｐＤＨＡコポリマーの物理的にもつれたネットワークを有するヒドロゲルを形成するものであり、該組成物は、創傷床もしくは手術部位に、またはその近くに投与され、該ＰＥＧ－ｐＤＨＡコポリマーのｐＤＨＡブロックのＭｗは、２，５００ダルトン～３，５００ダルトンであることを特徴とする、組成物。
【請求項３】
手術後の組織の癒着の予防または処置のための組成物であって、該組成物は、ポリ（エチレングリコール）／ポリ－ジヒドロキシアセトン（ＰＥＧ－ｐＤＨＡ）コポリマーの物理的にもつれたネットワークを有するヒドロゲルであるか、または、投与の際にＰＥＧ－

ｐＤＨＡコポリマーの物理的にもつれたネットワークを有するヒドロゲルを形成するものであり、該組成物は、創傷床もしくは手術部位に、またはその近くに投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項４】

止血を達成するための組成物であって、該組成物は、ポリ（エチレングリコール）／ポリ－ジヒドロキシアセトン（ＰＥＧ－ｐＤＨＡ）コポリマーの物理的にもつれたネットワークを有するヒドロゲルであるか、または、投与の際にＰＥＧ－ｐＤＨＡコポリマーの物理的にもつれたネットワークを有するヒドロゲルを形成するものであり、該組成物は、創傷床もしくは手術部位に、またはその近くに投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項５】

前記ポリ（エチレングリコール）／ポリ－ジヒドロキシアセトン（ＰＥＧ－ｐＤＨＡ）コポリマーが粉末であり、投与の際にＰＥＧ－ｐＤＨＡコポリマーの物理的にもつれたネットワークを有するヒドロゲルを形成する、請求項４に記載の組成物。

【請求項６】

前記創傷床または手術部位が腹部にある、請求項１～３のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項７】

前記ＰＥＧ－ｐＤＨＡコポリマーがブロックコポリマーである、請求項１、３、または４のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項８】

前記ＰＥＧ－ｐＤＨＡコポリマーがジブロックコポリマーである、請求項１～４のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項９】

前記ＰＥＧ－ｐＤＨＡコポリマーがマルチブロックコポリマーである、請求項１～４のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１０】

前記ＰＥＧ－ｐＤＨＡコポリマーがヒドロゲルである、請求項１～４のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１１】

前記ＰＥＧ－ｐＤＨＡコポリマーが、ＰＥＧ、ｐＤＨＡおよび少なくとも１種類の他の単量体を含有するコポリマーである、請求項１～４のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１２】

前記ＰＥＧ－ｐＤＨＡジブロックコポリマーのＰＥＧブロックのM_wが、１００ダルトン～１，０００，０００ダルトンである、請求項８に記載の組成物。

【請求項１３】

前記ＰＥＧ－ｐＤＨＡジブロックコポリマーのＰＥＧブロックのM_wが、１００ダルトン～１０，０００ダルトンである、請求項１２に記載の組成物。

【請求項１４】

前記ＰＥＧ－ｐＤＨＡコポリマーがジブロックコポリマーであり、該ＰＥＧ－ｐＤＨＡジブロックコポリマーのｐＤＨＡブロックのM_wが、１００ダルトン～１，０００，０００ダルトンである、請求項１、３または４に記載の組成物。

【請求項１５】

前記ＰＥＧ－ｐＤＨＡジブロックコポリマーのｐＤＨＡブロックのM_wが、１，０００ダルトン～１０，０００ダルトンである、請求項１４に記載の組成物。

【請求項１６】

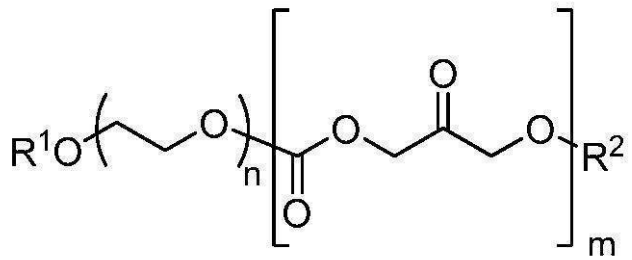
前記ＰＥＧ－ｐＤＨＡジブロックコポリマーのｐＤＨＡブロックのM_wが、２，５００ダルトン～３，５００ダルトンである、請求項１５に記載の組成物。

【請求項１７】

前記ＰＥＧブロックが線状である、請求項８に記載の組成物。

【請求項１８】

前記ＰＥＧブロックが分岐状である、請求項８に記載の組成物。
【請求項１９】
前記分岐状のＰＥＧブロックが、中心のコア基から生じる３～５０のＰＥＧ鎖を含む、請求項１８に記載の組成物。
【請求項２０】
前記ＰＥＧブロックがｃｏｍｂ　ＰＥＧである、請求項１８に記載の組成物。
【請求項２１】
前記ＰＥＧブロックがｓｔａｒ　ＰＥＧである、請求項１８に記載の組成物。
【請求項２２】
前記ｓｔａｒ　ＰＥＧが、中心のコア基から生じる３～２００のＰＥＧ鎖を含む、請求項２１に記載の組成物。
【請求項２３】
前記ＰＥＧ－ｐＤＨＡコポリマーが、ポリ（ＭＰＥＧ－ｂ－２－オキシプロピレンカーボネート）である、請求項８に記載の組成物。
【請求項２４】
ポリ（エチレングリコール）／ポリ－ジヒドロキシアセトン（ＰＥＧ－ｐＤＨＡ）コポリマーの物理的にもつれたネットワークを有するヒドロゲルであるか、または、投与の際にＰＥＧ－ｐＤＨＡコポリマーの物理的にもつれたネットワークを有するヒドロゲルを形成することを特徴とする、組成物。
【請求項２５】
前記コポリマーが、式ＶＩＩ－ａ：
【化８】



VII-a

のコポリマーであり、ここで式中、
Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、それぞれ独立して、Ｃ$_{1\sim20}$脂肪族；３員～７員の飽和もしくは部分不飽和の単環式炭素環；７員～１０員の飽和もしくは部分不飽和の二環式炭素環；フェニル；８員～１０員の二環式アリール環；窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される１個～２個のヘテロ原子を有している、３員～７員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環；窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される１個～３個のヘテロ原子を有している、７員～１０員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環；８員～１０員の二環式アリール環；窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される１個～３個のヘテロ原子を有している、５員～６員のヘテロアリール環；または、窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される１個～４個のヘテロ原子を有している、８員～１０員の二環式ヘテロアリール環より選択される、必要に応じて置換された基であり；そして
ｎおよびｍは、それぞれ独立して、１～２０００の範囲である、
請求項２４に記載の組成物。
【請求項２６】
前記創傷床または手術部位が肝臓表面を含む、請求項４または請求項５に記載の組成物。

【請求項２７】
前記組成物が、出血している表面に振りかけられることを特徴とする、請求項４または請求項５に記載の組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願への相互参照
この出願は、米国特許法§１１９（ｅ）の下、２００８年１１月３日に出願された米国仮出願Ｕ．Ｓ．Ｓ．Ｎ．第６１／１１０，７３４号（この全体の内容は、参考として本明細書に援用される）への優先権を主張する。
【０００２】
政府の支援
本発明は、Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｆｏｕｎｄａｔｉｏｎによって付与された助成金ＣＢＥＴ－０６４２５０９の下、米国政府の支援によってなされた。米国政府は、本発明に一定の権利を有する。
【背景技術】
【０００３】
発明の背景
漿液腫は術後の漿液の蓄積であり、今日の外科手術において最も一般的な合併症の１つである。漿液腫が臨床的問題となる場合には、従来型の創傷管理技術が一般的に適用される。漿液腫用のカテーテルまたはさらなるドレインの埋め込み、ならびに漿液腫のドレナージの繰り返しまたは連続的なドレナージが必要であり得る。そのような合併症は、患者に対して相当量の所得の喪失が生じ、さらには連続的なドレナージが必要なこれらの患者の援助や介護を行う必要のある保険会社および医師に、経費的負担が生じる。そのような合併症はまた創傷の治癒を遅らせ、これにはさらなる外科的処置が伴う場合があり、最終的には、仕事および日常的な機能的活動への患者の復帰を遅らせる。漿液腫の管理にはまたコストがかかり、さらに、医療従事者をさらなる注射針に曝すリスクと関連する結果も生じる可能性がある。
【０００４】
漿液腫の形成を減少させるためのいくつかのアプローチが研究されている。手術技法（例えば、縫合糸で漿液腫の空洞を崩壊させること）によって、漿液腫の形成を確実に、そして適切に排除することはできない（Ｃｈｉｌｓｏｎ，前出；非特許文献１；非特許文献２）。他の方法（例えば、硬化療法（Ｔｅｋｉｎ，Ｅ．，Ｋｏｃｄｏｒ，Ｍ．Ａ．，Ｓａｙｄａｍ，Ｓ．，Ｂｏｒａ，Ｓ．，Ｈａｒｍａｎｃｉｏｇｌｕ，Ｏ．（２００１）「Ｓｅｒｏｍａ ｐｒｅｖｅｎｔｉｏｎ ｂｙ ｕｓｉｎｇ Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｐａｒｖｕｍ ｉｎ ａ ｒａｔ ｍａｓｔｅｃｔｏｍｙ ｍｏｄｅｌ．」Ｅｕｒ Ｓｕｒｇ Ｒｅｓ ３３，２４５－２４８；Ｒｉｃｅ，Ｄ．Ｃ．，ら（２０００）「Ｉｎｔｒａｏｐｅｒａｔｉｖｅ ｔｏｐｉｃａｌ ｔｅｔｒａｃｙｃｌｉｎｅ ｓｃｌｅｒｏｔｈｅｒａｐｙ ｆｏｌｌｏｗｉｎｇ ｍａｓｔｅｃｔｏｍｙ：Ａ ｐｒｏｓｐｅｃｔｉｖｅ，ｒａｎｄｏｍｉｚｅｄ ｔｒｉａｌ．」Ｊ Ｓｕｒｇ Ｏｎｃｏｌ ７３，２２４－２２７）、圧迫包帯（Ｏ’ｈｅａ，Ｂ．Ｊ．，Ｈｏ，Ｍ．Ｎ．，Ｐｅｔｒｅｋ，Ｊ．Ａ．（１９９９）「Ｅｘｔｅｒｎａｌ ｃｏｍｐｒｅｓｓｉｏｎ ｄｒｅｓｓｉｎｇ ｖｅｒｓｕｓ ｓｔａｎｄａｒｄ ｄｒｅｓｓｉｎｇ ａｆｔｅｒ ａｘｉｌｌａｒｙ ｌｙｍｐｈａｄｅｎｅｃｔｏｍｙ．」Ａｍ Ｊ Ｓｕｒｇ １７７，４５０－４５３）、および生物学的接着剤（ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ ａｄｈｅｓｉｖｅ）、特に、フィブリン糊（Ｌｉｎｄｓｅｙ，Ｗ．Ｈ．，Ｍａｓｔｅｒｓｏｎ，Ｔ．Ｍ．，Ｓｐｏｔｎｉｔｚ，Ｗ．Ｄ．，Ｗｉｌｈｅｌｍ，Ｍ．Ｃ．，Ｍｏｒｇａｎ，Ｒ．Ｆ．（１９９０）「Ｓｅｒｏｍａ ｐｒｅｖｅｎｔｉｏｎ ｕｓｉｎｇ ｆｉｂｒｉｎ ｇｌｕｅ ｉｎ ａ ｒａｔ ｍａｓｔｅｃｔｏｍｙ ｍｏｄｅｌ．」Ａｒｃｈ Ｓｕｒｇ １２５，３０５－３０７；Ｈａｒａｄａ，Ｒ．Ｎ．，Ｐｒｅｓｓｌｅｒ，Ｖ．Ｍ．，ＭｃＮａｍａｒａ，Ｊ．Ｊ．（１９９

2）「Ｆｉｂｒｉｎ ｇｌｕｅ ｒｅｄｕｃｅｓ ｓｅｒｏｍａ ｆｏｒｍａｔｉｏｎ ｉｎ ｔｈｅ ｒａｔ ａｆｔｅｒ ｍａｓｔｅｃｔｏｍｙ.」Ｓｕｒｇ Ｇｙｎｅｃｏｌ Ｏｂｓｔｅｔ １７５，４５０－４５４；Ｗａｎｇ，Ｊ．Ｙ．，ら（１９９６）「Ｓｅｒｏｍａ ｐｒｅｖｅｎｔｉｏｎ ｉｎ ａ ｒａｔ ｍａｓｔｅｃｔｏｍｙ ｍｏｄｅｌ：Ｕｓｅ ｏｆ ａ ｌｉｇｈｔ－ａｃｔｉｖａｔｅｄ ｆｉｂｒｉｎ ｓｅａｌａｎｔ.」Ａｎｎ Ｐｌａｓｔ Ｓｕｒｇ ３７，４００－４０５；Ｓａｎｄｅｒｓ，Ｒ．Ｐ．，ら（１９９６）「Ｅｆｆｅｃｔ ｏｆ ｆｉｂｒｉｎｏｇｅｎ ａｎｄ ｔｈｒｏｍｂｉｎ ｃｏｎｃｅｎｔｒａｔｉｏｎｓ ｏｎ ｍａｓｔｅｃｔｏｍｙ ｓｅｒｏｍａ ｐｒｅｖｅｎｔｉｏｎ.」Ｊ Ｓｕｒｇ Ｒｅｓ ６１，６５－７０；Ｃａｒｌｅｓｓ，Ｐ．Ａ．，Ｈｅｎｒｙ，Ｄ．Ａ．（２００６）「Ｓｙｓｔｅｍａｔｉｃ ｒｅｖｉｅｗ ａｎｄ ｍｅｔａ－ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ ｔｈｅ ｕｓｅ ｏｆ ｆｉｂｒｉｎ ｓｅａｌａｎｔ ｔｏ ｐｒｅｖｅｎｔ ｓｅｒｏｍａ ｆｏｒｍａｔｉｏｎ ａｆｔｅｒ ｂｒｅａｓｔ ｃａｎｃｅｒ ｓｕｒｇｅｒｙ.」Ｂｒｉｔ Ｊ Ｓｕｒｇ ９３，８１０－８１９））は、漿液腫の形成の臨床所見を有意に低下させることはできない。漿液腫を扱う医師が利用できる有効な方法が現在は存在しないことが、漿液腫の予防または処置のための新規の方法の必要性を強調する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００５】

【非特許文献１】Ｏｄｗｙｅｒ，Ｐ．Ｊ．，Ｏ’Ｈｉｇｇｉｎｓ，Ｎ．Ｊ．，Ｊａｍｅｓ，Ａ．Ｇ．；「Ｅｆｆｅｃｔ ｏｆ ｃｌｏｓｉｎｇ ｄｅａｄ ｓｐａｃｅ ｏｎ ｉｎｃｉｄｅｎｃｅ ｏｆ ｓｅｒｏｍａ ａｆｔｅｒ ｍａｓｔｅｃｔｏｍｙ.」Ｓｕｒｇ Ｇｙｎｅｃｏｌ Ｏｂｓｔｅｔ（１９９１）１７２，５５～５６

【非特許文献２】Ｃｏｖｅｎｃｙ，Ｅ．Ｃ．，Ｏ’Ｄｗｙｅｒ，Ｐ．Ｊ．，Ｇｅｒａｇｈｔｙ，Ｊ．Ｇ．，Ｏ’Ｈｉｇｇｉｎｓ，Ｎ．Ｊ．「Ｅｆｆｅｃｔ ｏｆ ｃｌｏｓｉｎｇ ｄｅａｄ ｓｐａｃｅ ｏｎ ｓｅｒｏｍａ ｆｏｒｍａｔｉｏｎ ａｆｔｅｒ ｍａｓｔｅｃｔｏｍｙ － ａ ｐｒｏｓｐｅｃｔｉｖｅ ｒａｎｄｏｍｉｚｅｄ ｃｌｉｎｉｃａｌ ｔｒｉａｌ.」Ｅｕｒ Ｊ Ｓｕｒ Ｏｎｃｏｌ（１９９３）１９，１４３－１４６

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００６】

（発明の概要）

本開示は、ポリジヒドロキシアセトン（ｐＤＨＡ）の組成物、およびそれを使用する方法を提供する。いくつかの実施形態においては、提供される組成物は、ｐＤＨＡのコポリマーである。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーは、漿液腫の処置および／または予防に有用である。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーは、手術後の組織の癒着の処置および／または予防に有用である。いくつかの実施形態においては、提供されるコポリマーは、止血を達成するために有用である。

本発明は、例えば、以下を提供する：

（項目１）

処置方法であって、ポリ－ジヒドロキシアセトン（ｐＤＨＡ）コポリマーを含有する物質を、患者の創傷床もしくは手術部位に、またはその近くに投与する工程を含む、方法。

（項目２）

漿液腫の予防または処置のための方法であって、ポリ－ジヒドロキシアセトン（ｐＤＨＡ）コポリマーを含有する物質を、創傷床もしくは手術部位に、またはその近くに投与する工程を含む、方法。

（項目３）

手術後の組織の癒着の予防または処置のための方法であって、ポリ－ジヒドロキシアセトン（ｐＤＨＡ）コポリマーを含有する物質を、創傷床もしくは手術部位に、またはその近

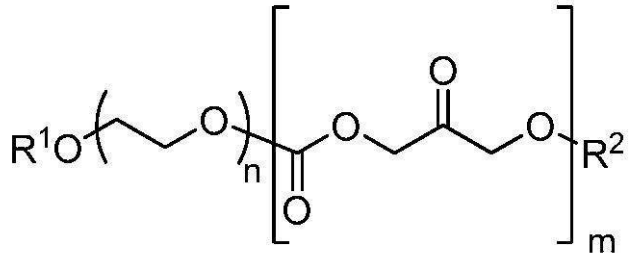
くに投与する工程を含む、方法。
（項目４）
止血を達成するための方法であって、ポリ－ジヒドロキシアセトン（ｐＤＨＡ）コポリマーを含有する物質を、創傷床もしくは手術部位に、またはその近くに投与する工程を含む、方法。
（項目５）
前記ポリ－ジヒドロキシアセトン（ｐＤＨＡ）コポリマーが粉末である、項目４に記載の方法。
（項目６）
前記創傷床または手術部位が腹部にある、項目１～３のいずれか１項に記載の方法。
（項目７）
前記ｐＤＨＡコポリマーがｐＤＨＡのブロックコポリマーである、項目１～４のいずれか１項に記載の方法。
（項目８）
前記ｐＤＨＡコポリマーがｐＤＨＡのジブロックコポリマーである、項目１～４のいずれか１項に記載の方法。
（項目９）
前記ｐＤＨＡコポリマーがｐＤＨＡのトリブロックコポリマーである、項目１～４のいずれか１項に記載の方法。
（項目１０）
前記ｐＤＨＡコポリマーがｐＤＨＡのクオードブロックコポリマーである、項目１～４のいずれか１項に記載の方法。
（項目１１）
前記ｐＤＨＡコポリマーがｐＤＨＡのマルチブロックコポリマーである、項目１～４のいずれか１項に記載の方法。
（項目１２）
前記ｐＤＨＡコポリマーがヒドロゲルである、項目１～４のいずれか１項に記載の方法。
（項目１３）
前記ｐＤＨＡコポリマーが架橋されている、項目１～４のいずれか１項に記載の方法。
（項目１４）
前記ｐＤＨＡコポリマーが架橋されていない、項目１～４のいずれか１項に記載の方法。
（項目１５）
前記ｐＤＨＡコポリマーが、ＤＨＡおよび少なくとも１種類の他の単量体を含有するコポリマーである、項目１～４のいずれか１項に記載の方法。
（項目１６）
前記ｐＤＨＡコポリマーがＤＨＡおよびグリセロールのコポリマーである、項目１～４のいずれか１項に記載の方法。
（項目１７）
前記ｐＤＨＡコポリマーがＤＨＡおよびポリオールのコポリマーである、項目１～４のいずれか１項に記載の方法。
（項目１８）
前記ｐＤＨＡコポリマーがＤＨＡおよびアルキレングリコールのコポリマーである、項目１～４のいずれか１項に記載の方法。
（項目１９）
前記ｐＤＨＡコポリマーがランダムコポリマーである、項目１～４のいずれか１項に記載の方法。
（項目２０）
前記ｐＤＨＡコポリマーがブロックコポリマーである、項目１～４のいずれか１項に記載の方法。
（項目２１）

前記ｐＤＨＡコポリマーがＰＥＧ－ｐＤＨＡジブロックコポリマーである、項目１～４のいずれか１項に記載の方法。
（項目２２）
前記ｐＤＨＡコポリマーがポリ（プロピレングリコール）－ｐＤＨＡジブロックコポリマーである、項目１～４のいずれか１項に記載の方法。
（項目２３）
前記ｐＤＨＡコポリマーがポリ（アルキレングリコール）－ｐＤＨＡジブロックコポリマーである、項目１～４のいずれか１項に記載の方法。
（項目２４）
前記ｐＤＨＡコポリマーがポリ（グリセロール）－ｐＤＨＡジブロックコポリマーである、項目１～４のいずれか１項に記載の方法。
（項目２５）
前記ＰＥＧ－ｐＤＨＡジブロックコポリマーのＰＥＧブロックのM_wが、１００ダルトン～１，０００，０００ダルトンである、項目２１に記載の方法。
（項目２６）
前記ＰＥＧ－ｐＤＨＡジブロックコポリマーのＰＥＧブロックのM_wが、１００ダルトン～１０，０００ダルトンである、項目２５に記載の方法。
（項目２７）
前記ＰＥＧ－ｐＤＨＡジブロックコポリマーのｐＤＨＡブロックのM_wが、１００ダルトン～１，０００，０００ダルトンである、項目１～４のいずれか１項に記載の方法。
（項目２８）
前記ＰＥＧ－ｐＤＨＡジブロックコポリマーのｐＤＨＡブロックのM_wが、１，０００ダルトン～１０，０００ダルトンである、項目２７に記載の方法。
（項目２９）
前記ＰＥＧ－ｐＤＨＡジブロックコポリマーのｐＤＨＡブロックのM_wが、２，５００ダルトン～３，５００ダルトンである、項目２８に記載の方法。
（項目３０）
前記ＰＥＧブロックが線状である、項目２１に記載の方法。
（項目３１）
前記ＰＥＧブロックが分岐状である、項目２１に記載の方法。
（項目３２）
前記分岐状のＰＥＧブロックが、中心のコア基から生じる３～５０のＰＥＧ鎖を含む、項目３１に記載の方法。
（項目３３）
前記ＰＥＧブロックがｃｏｍｂ　ＰＥＧである、項目３１に記載の方法。
（項目３４）
前記ＰＥＧブロックがｓｔａｒ　ＰＥＧである、項目３１に記載の方法。
（項目３５）
前記ｓｔａｒ　ＰＥＧが、中心のコア基から生じる３～２００のＰＥＧ鎖を含む、項目３４に記載の方法。
（項目３６）
前記アルキレングリコールブロックが適切な有機基で終わる、項目２３に記載の方法。
（項目３７）
前記有機基が、脂肪族、アシル、ヘテロ脂肪族、アリール、またはヘテロアリールである、項目３６に記載の方法。
（項目３８）
前記有機基が、炭水化物、タンパク質、およびペプチドからなる群より選択される、項目３６に記載の方法。
（項目３９）
前記有機基がモノメトキシ（ｍｏｎｏｍｅｔｈｙｏｘｙ）である、項目３７に記載の方法

。
（項目４０）
前記ｐＤＨＡコポリマーが、ポリ（ＭＰＥＧ－ｂ－２－オキシプロピレンカーボネート）である、項目２１に記載の方法。
（項目４１）
前記ｐＤＨＡコポリマーが、ポリ（ＭＰＥＧ－ｂ－２，２，ジ（C_{1}～$_{12}$脂肪族）オキシ－１，３－プロピレンカーボネート）である、項目２１に記載の方法。
（項目４２）
前記ｐＤＨＡコポリマーが、ポリ（ＭＰＥＧ－ｂ－２，２，ジメトキシ－１，３－プロピレンカーボネート）である、項目４１に記載の方法。
（項目４３）
ポリ－ジヒドロキシアセトン（ｐＤＨＡ）を含有するコポリマーであって、前記コポリマーが架橋されたヒドロゲルである、コポリマー。
（項目４４）
前記架橋されたヒドロゲルが物理的に架橋されている、項目４３に記載のコポリマー。
（項目４５）
前記コポリマーがチキソトロピー性である、項目４３に記載のコポリマー。
（項目４６）
前記コポリマーが、剪断速度の増大に伴い粘性が低下する特性を有する、項目４３に記載のコポリマー。
（項目４７）
前記ｐＤＨＡコポリマーが、ＤＨＡおよび少なくとも１種類の他の単量体を含有するコポリマーである、項目４３に記載のコポリマー。
（項目４８）
前記ｐＤＨＡコポリマーが、ＤＨＡおよびグリセロールのコポリマーである、項目４３に記載のコポリマー。
（項目４９）
前記ｐＤＨＡコポリマーが、ＤＨＡおよびポリオールのコポリマーである、項目４３に記載のコポリマー。
（項目５０）
前記ｐＤＨＡコポリマーが、ＤＨＡおよびアルキレングリコールのコポリマーである、項目４３に記載のコポリマー。
（項目５１）
前記ｐＤＨＡコポリマーが、ランダムコポリマーである、項目４３に記載のコポリマー。
（項目５２）
前記ｐＤＨＡコポリマーが、ブロックコポリマーである、項目４３に記載のコポリマー。
（項目５３）
前記ｐＤＨＡコポリマーが、ＰＥＧ－ｐＤＨＡジブロックコポリマーである、項目４３に記載のコポリマー。
（項目５４）
前記ｐＤＨＡコポリマーが、ポリ（プロピレングリコール）－ｐＤＨＡジブロックコポリマーである、項目４３に記載のコポリマー。
（項目５５）
前記ｐＤＨＡコポリマーが、ポリ（アルキレングリコール）－ｐＤＨＡジブロックコポリマーである、項目４３に記載のコポリマー。
（項目５６）
前記ｐＤＨＡコポリマーが、ポリ（グリセロール）－ｐＤＨＡジブロックコポリマーである、項目４３に記載のコポリマー。
（項目５７）
前記ＰＥＧ－ｐＤＨＡジブロックコポリマーのＰＥＧブロックのM_{w}が、１００ダルトン

～１，０００，０００ダルトンである、項目５３に記載のコポリマー。
（項目５８）
前記ＰＥＧ－ｐＤＨＡジブロックコポリマーのＰＥＧブロックのM_wが、１００ダルトン～１０，０００ダルトンである、項目５７に記載のコポリマー。
（項目５９）
前記ＰＥＧ－ｐＤＨＡジブロックコポリマーのｐＤＨＡブロックのM_wが、１００ダルトン～１，０００，０００ダルトンである、項目４３に記載のコポリマー。
（項目６０）
前記ＰＥＧ－ｐＤＨＡジブロックコポリマーのｐＤＨＡブロックのM_wが、１，０００ダルトン～１０，０００ダルトンである、項目５９に記載のコポリマー。
（項目６１）
前記ＰＥＧ－ｐＤＨＡジブロックコポリマーのｐＤＨＡブロックのM_wが、２，５００ダルトン～３，５００ダルトンである、項目６０に記載のコポリマー。
（項目６２）
前記ＰＥＧブロックが線状である、項目４３に記載のコポリマー。
（項目６３）
前記ＰＥＧブロックが分岐状である、項目４３に記載のコポリマー。
（項目６４）
前記分岐状のＰＥＧブロックが、中心のコア基から生じる３～５０のＰＥＧ鎖を含む、項目４３に記載のコポリマー。
（項目６５）
前記ＰＥＧブロックが、ｃｏｍｂ　ＰＥＧである、項目４３に記載のコポリマー。
（項目６６）
前記ＰＥＧブロックが、ｓｔａｒ　ＰＥＧである、項目４３に記載のコポリマー。
（項目６７）
前記ｓｔａｒ　ＰＥＧが、中心のコア基から生じる３～２００　ＰＥＧ鎖を含む、項目６６に記載のコポリマー。
（項目６８）
前記アルキレングリコールブロックが適切な有機基で終わる、項目５３に記載のコポリマー。
（項目６９）
前記有機基が、脂肪族、アシル、ヘテロ脂肪族、アリール、またはヘテロアリールである、項目６８に記載のコポリマー。
（項目７０）
前記有機基が、炭水化物、タンパク質、およびペプチドからなる群より選択される、項目６８に記載のコポリマー。
（項目７１）
前記有機基が、モノメトキシ（ｍｏｎｏｍｅｔｈｙｏｘｙ）である、項目６９に記載のコポリマー。
（項目７２）
前記ｐＤＨＡポリマーが、ポリ（ＭＰＥＧ－ｂ－２－オキシプロピレンカーボネート）である、項目４３に記載のコポリマー。
（項目７３）
前記ｐＤＨＡポリマーが、ポリ（ＭＰＥＧ－ｂ－２，２，ジ（$C_{1\sim12}$脂肪族）オキシ－１，３－プロピレンカーボネート）である、項目４３に記載のコポリマー。
（項目７４）
前記ｐＤＨＡポリマーが、ポリ（ＭＰＥＧ－ｂ－２，２，ジメトキシ－１，３－プロピレンカーボネート）である、項目７３に記載のコポリマー。
（項目７５）
前記コポリマーが、式ＶＩＩ－ａ：

【化８】



VII-a

のコポリマーであり、ここで式中、

Ｒ[1]およびＲ[2]は、それぞれ独立して、Ｃ[1～20]脂肪族；３員～７員の飽和もしくは部分不飽和の単環式炭素環；７員～１０員の飽和もしくは部分不飽和の二環式炭素環；フェニル；８員～１０員の二環式アリール環；窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される１個～２個のヘテロ原子を有している、３員～７員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環；窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される１個～３個のヘテロ原子を有している、７員～１０員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環；８員～１０員の二環式アリール環；窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される１個～３個のヘテロ原子を有している、５員～６員のヘテロアリール環；または、窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される１個～４個のヘテロ原子を有している、８員～１０員の二環式ヘテロアリール環より選択される、必要に応じて置換された基であり；そして

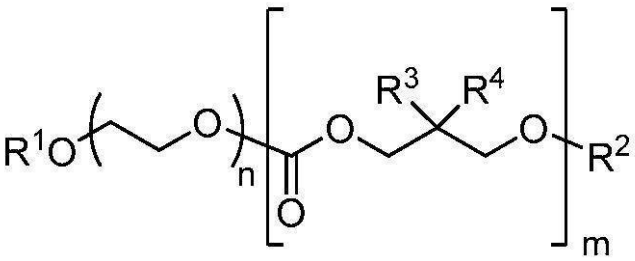
ｎおよびｍは、それぞれ独立して、１～２０００の範囲である、

項目４３に記載のコポリマー。

（項目７６）

前記コポリマーが式ＶＩＩＩ：

【化９】



VIII

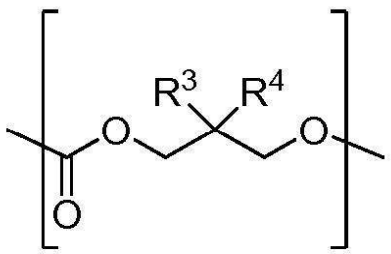
のコポリマーであり、ここで式中、

Ｒ[1]、Ｒ[2]、ｎ、およびｍは、それぞれ、上記で定義し、本明細書中でクラスおよびサブクラスにおいて記載したとおりであり、そして

Ｒ[3]およびＲ[4]は、それぞれ独立して、Ｒ[5]、－ＯＲ[5]、および－Ｎ（Ｒ[5]）[2]からなる群より選択されるか；あるいは：

Ｒ[3]とＲ[4]とが、必要に応じて、それらの間にある原子と一緒になって、窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される１個～２個のヘテロ原子を有している、３員～７員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環；または、窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される１個～３個のヘテロ原子を有している、７員～１０員の飽和もしくは部分

不飽和の二環式複素環より選択される、必要に応じて置換された環を形成し；そして
Ｒ^{5}は、それぞれ独立して、水素、あるいは、Ｃ$_{1\sim20}$脂肪族；３員～７員の飽和もしくは部分不飽和の単環式炭素環；７員～１０員の飽和もしくは部分不飽和の二環式炭素環；フェニル；８員～１０員の二環式アリール環；窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される１個～２個のヘテロ原子を有している、３員～７員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環；窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される１個～３個のヘテロ原子を有している、７員～１０員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環；８員～１０員の二環式アリール環；窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される１個～３個のヘテロ原子を有している、５員～６員のヘテロアリール環；または、窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される１個～４個のヘテロ原子を有している、８員～１０員の二環式ヘテロアリール環より選択される、必要に応じて置換された基である、
項目４３に記載のコポリマー。
（項目７７）
ＤＨＡおよびグリセロールを含有する、コポリマー。
（項目７８）
前記コポリマーがブロックコポリマーである、項目７７に記載のコポリマー。
（項目７９）
前記コポリマーがランダムコポリマーである、項目７７に記載のコポリマー。
（項目８０）
ＰＥＧの第１のブロックと、ＤＨＡおよびグリセロールを含有するポリマーの第２のブロックとを含有する、ＤＨＡ含有コポリマー。
（項目８１）
前記第２のブロックがブロックコポリマーである、項目８０に記載のコポリマー。
（項目８２）
前記第２のブロックがランダムコポリマーである、項目８０に記載のコポリマー。
（項目８３）
ＤＨＡ、グリセロール、およびＰＥＧを含有する、ＤＨＡ含有ポリマー。
（項目８４）
前記創傷床または手術部位が肝臓表面を含む、項目４または項目５に記載の方法。
（項目８５）
ポリ－ジヒドロキシアセトン（ｐＤＨＡ）コポリマーを含有する物質を投与する前記工程が、出血している表面に前記物質を振りかけることを含む、項目４または項目５に記載の方法。
（項目８６）
ポリ－ジヒドロキシアセトン（ｐＤＨＡ）を含有するコポリマーであって、前記コポリマーが、反復サブユニット：
【化１０】



を含有する架橋されたヒドロゲルであって、ここで式中：
Ｒ^{3}およびＲ^{4}は、それぞれ独立して、Ｒ^{5}、－ＯＲ^{5}、および－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$からなる群より選択されるか；または：
Ｒ^{3}とＲ^{4}とが、必要に応じて、それらの間にある原子と一緒になって、窒素、酸素、

もしくは硫黄より独立して選択される１個～２個のヘテロ原子を有している、３員～７員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環；または、窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される１個～３個のヘテロ原子を有している、７員～１０員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環より選択される、必要に応じて置換された環を形成し；そして

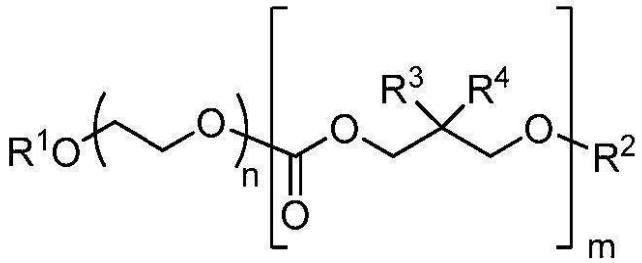
R^5は、それぞれ独立して、水素、あるいは、$C_{1～20}$脂肪族；３員～７員の飽和もしくは部分不飽和の単環式炭素環；７員～１０員の飽和もしくは部分不飽和の二環式炭素環；フェニル；８員～１０員の二環式アリール環；窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される１個～２個のヘテロ原子を有している、３員～７員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環；窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される１個～３個のヘテロ原子を有している、７員～１０員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環；８員～１０員の二環式アリール環；窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される１個～３個のヘテロ原子を有している、５員～６員のヘテロアリール環；または、窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される１個～４個のヘテロ原子を有している、８員～１０員の二環式ヘテロアリール環より選択される、必要に応じて置換された基である、

コポリマー。

（項目８７）

前記コポリマーが式ＶＩＩＩ：

【化１１】



VIII

のコポリマーであり、ここで式中：

R^1およびR^2は、それぞれ独立して、$C_{1～20}$脂肪族；３員～７員の飽和もしくは部分不飽和の単環式炭素環；７員～１０員の飽和もしくは部分不飽和の二環式炭素環；フェニル；８員～１０員の二環式アリール環；窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される１個～２個のヘテロ原子を有している、３員～７員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環；窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される１個～３個のヘテロ原子を有している、７員～１０員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環；８員～１０員の二環式アリール環；窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される１個～３個のヘテロ原子を有している、５員～６員のヘテロアリール環；または、窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される１個～４個のヘテロ原子を有している、８員～１０員の二環式ヘテロアリール環より選択される、必要に応じて置換された基であり；そして

ｎおよびｍは、それぞれ独立して、１～２０００の範囲である、

項目８６に記載のコポリマー。

【図面の簡単な説明】

【０００７】

【図１】図１は、凍結乾燥されたＭＰＥＧ－ｐＤＨＡゲルの走査電子顕微鏡写真（ＳＥＭ）を示す。（ａ）５０００－３０００、（ｂ）５０００－５０００、（ｃ）５０００－７０００。ｐＤＨＡ鎖の長さが長ければ長いほど、ヒドロゲルの空隙率が低下する。

【図２】図２は、ＭＰＥＧ－ｐＤＨＡについての特性評価データを示す。（ａ）粘性の読

み取り値は、ＭＰＥＧ－ｐＤＨＡヒドロゲルのチキソトロピー性を示す（１％の歪み、２８oC）。（ｂ）２６Ｇ針から押し出し成形したＭＰＥＧ－ｐＤＨＡ　５０００－５０００の一例。（ｃ）ＭＰＥＧ－ｐＤＨＡゲル上での周波数掃引実験により得たＧ’およびＧ’’の読み取り値（１％の歪み、２８℃）。

【図３】図３は、ＭＰＥＧ－ｐＤＨＡについてのさらなる特性評価データを示す。（ａ）水中でのＭＰＥＧ－ｐＤＨＡヒドロゲルの重量損失の速度論は、１日以内での１００％の分解を示す。（ｂ）D_2O中の加水分解されたＭＰＥＧ－ｐＤＨＡ生成物の^1H　ＮＭＲは、最終生成物がＭＰＥＧおよび単量体ＤＨＡであることを示す。

【図４】図４は、ラットの乳腺切除モデルによる漿液腫の容積を示す。未処置の対照は、２．２８±０．５５ｍＬの漿液腫の平均容積（ｎ＝６）を示した。ＭＰＥＧ－ｐＤＨＡ　５０００－３０００で処置したラットは、０．０４４±０．０１７ｍＬの漿液腫の平均容積（ｎ＝９、ｐ＜０．０１）を示した。ＭＰＥＧ－ｐＤＨＡ　５０００－５０００で処置したラットは、２．５３±０．７０の漿液腫の平均容積（ｎ＝８）を示した。ＭＰＥＧ－ｐＤＨＡ　５０００－７０００で処置したラットは、１．９３±０．６０（ｎ＝８）の漿液腫の平均容積を有していた。加水分解とリジン処理の両方を行ったＭＰＥＧ－ｐＤＨＡでの処置は、未処置の対照と比較して漿液腫の容積において統計的に有意な低下を生じなかった（それぞれ、２．６±１．１６、ｎ＝６、および１．４１±０．６３、ｎ＝６）。

【図５】図５は、７日目での手術部位の光学顕微鏡による外観を示す：（ａ）対照、（ｂ）ＭＰＥＧ－ｐＤＨＡ　５０００－３０００、（ｃ）ＭＰＥＧ－ｐＤＨＡ　５０００－５０００、および（ｄ）ＭＰＥＧ－ｐＤＨＡ　５０００－７０００。切片は、手術部位に隣接する初期の肉芽組織を示す。全ての画像の最下部には透明な空間がある。Ｈ＆Ｅ染色、１００倍の倍率。

【図６】図６は、ポリ（ＭＰＥＧ－ｂ－２－オキシプロピレンカーボネート）、ＭＰＥＧ－ｐＤＨＡ（ＶＩＩ）の合成経路を示す。（ａ）オルトギ酸トリメチル／ｐ－トルエンスルホン酸、（ｂ）クロロギ酸エチル／トリエチルアミン、（ｃ）オクタン酸第一スズ／１００℃、（ｄ）トリフルオロ酢酸／H_2O。命名：（Ｉ）ＤＨＡ；（ＩＩ）ＤＨＡ二量体；（ＩＩＩ）２，２－ジメトキシ－１，３－プロパンジオール；（ＩＶ）２，２－ジメトキシ－１，３－プロピレンカーボネート；（Ｖ）モノメトキシ－ＰＥＧ（ＭＰＥＧ）；（ＶＩ）ポリ（ＭＰＥＧ－ｂ－２，２－ジメトキシ－１，３－プロピレンカーボネート）；（ＶＩＩ）ポリ（ＭＰＥＧ－ｂ－２－オキシプロピレンカーボネート）（ｐＤＨＡ）（Ｚａｗａｎｅｈ，下記を参照）。Ｂｉｏｍａｃｒｏｍｏｌｅｃｕｌｅｓ　２００６，７，３２４５－３２５１　Ｃｏｐｙｒｉｇｈｔ　２００６　Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｓｏｃｉｅｔｙによる認可を受けて複写した。

【図７】図７は、１％の歪みのＭＰＥＧ－ｐＤＨＡヒドロゲル上での周波数掃引実験を示す。（ａ）２８℃、（ｂ）３７℃。これらの物質は、剪断速度が増大するに伴い粘性が低下する傾向（チキソトロピー性）を示す。温度の上昇は、ヒドロゲルの粘性に影響はない。

【図８】図８は、２８℃および１％の歪みでの、ＭＰＥＧ－ｐＤＨＡヒドロゲル上での周波数掃引実験を示す。（ａ）５０００－３０００、（ｂ）５０００－５０００、（ｃ）５０００－７０００。Ｇ’値は、周波数範囲全体にわたりＧ’’値より大きく、これは弾性ヒドロゲルに典型的な特徴である。Ｇ’値およびＧ’’値は、ゲルの絡み合い密度（ｅｎｔａｎｇｌｅｍｅｎｔ　ｄｅｎｓｉｔｙ）を計算するために使用される。

【図９】図９は、３７℃および１％の歪みでの、ＭＰＥＧ－ｐＤＨＡゲル上での周波数掃引実験を示す。（ａ）５０００－３０００、（ｂ）５０００－５０００、（ｃ）５０００－７０００。Ｇ’値は、周波数範囲全体にわたりＧ’’値より大きく、これは弾性ヒドロゲルに典型的な特徴である。Ｇ’値およびＧ’’値は、ゲルの絡み合い密度を計算するために使用される。

【図１０】図１０は、１％の歪みのＭＰＥＧ－ｐＤＨＡゲル上での緩和弾性率Ｇ（ｔ）の結果を示す。（ａ）２８℃、（ｂ）３７℃。これらの結果は、ゲルの緩和速度論を計算するために使用される。

【図１１】図１１は、D_2O^*中の（ａ）ＭＰＥＧおよび（ｂ）ＤＨＡの^1H ＮＭＲを示す。これらのスペクトルおよび図３ｂは、ｐＤＨＡヒドロゲルの分解生成物がＭＰＥＧと単量体ＤＨＡであることを示す。
【図１２】図１２は、手術の２４時間後の残留ＭＰＥＧ－ｐＤＨＡを示している摘出腔の写真を示す。
【図１３】図１３は、手術の７２時間後にＭＰＥＧ－ｐＤＨＡが存在しないことを示している摘出腔の写真を示す。
【発明を実施するための形態】
【０００８】
（定義）
本発明の化合物は、上記に一般的に記載されたもの、および本明細書中に開示されるクラス、サブクラス、および種によりさらに説明されるものを含む。本明細書中で使用される場合は、特に明記されない限り、以下の定義が適用されるものとする。本発明の目的のために、化学元素が、元素周期表、ＣＡＳ版、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｐｈｙｓｉｃｓ，第７５版に従って定義される。さらに、有機化学の一般的原理は、Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｔｈｏｍａｓ Ｓｏｒｒｅｌｌ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｂｏｏｋｓ，Ｓａｕｓａｌｉｔｏ：１９９９、およびＭａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，第５版：Ｓｍｉｔｈ，Ｍ．Ｂ．ａｎｄ Ｍａｒｃｈ，Ｊ．編，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：２００１（これらの内容全体が引用により本明細書中に組み入れられる）に記載されている。
【０００９】
用語「アシル」は、単独で、またはより大きな部分の一部として使用され、カルボン酸からヒドロキシ基を除去することにより形成される基をいう。このようなアシル基には、－Ｃ（＝Ｏ）脂肪族、－Ｃ（＝Ｏ）アリール、－Ｃ（＝Ｏ）ヘテロ脂肪族、または－Ｃ（＝Ｏ）ヘテロアリール基が含まれる。例示的なアシル基としては、－Ｃ（＝Ｏ）Ｍｅ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｅｔ、－Ｃ（＝Ｏ）ｉ－Ｐｒ、および－Ｃ（＝Ｏ）CH_2Fが挙げられるが、これらに限定されない。
【００１０】
用語「脂肪族」または「脂肪族基」は、本明細書中で使用される場合は、完全飽和であるかまたは１つまたは複数の不飽和の単位を含む直鎖（すなわち、非分枝）または分枝状の、置換または非置換の炭化水素鎖、あるいは、完全飽和であるかまたは１つまたは複数の不飽和の単位を含む単環式炭化水素または二環式炭化水素を意味するが、これらは芳香族ではなく、分子の残りの部分に対する連結点を１つ有する。特に明記されない限りは、脂肪族基は、１個～６個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態においては、脂肪族基は１個～５個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態においては、脂肪族基は１個～４個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態においては、脂肪族基は１個～３個の脂肪族炭素原子を含み、いくつかの実施形態においては、脂肪族基は１個～２個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態においては、「脂環式」（または「炭素環」もしくは「シクロアルキル」）は、完全飽和であるかまたは１つまたは複数の不飽和の単位を含むが、芳香族ではなく、分子の残りの部分に対する連結点を１つ有する単環C_3～C_6炭化水素をいう。適切な脂肪族基としては、直鎖または分枝状の、置換または非置換のアルキル基、アルケニル基、およびアルキニル基、ならびにそれらのハイブリッド（例えば、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル、または（シクロアルキル）アルケニル）が挙げられるが、これらに限定されない。
【００１１】
用語「ヘテロ脂肪族」は、本明細書中で使用される場合は、１つまたは複数の炭素原子が、独立して、酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素からなる群より選択される１つまたは複数の原子で置換されている脂肪族基を意味する。特定の実施形態においては、１個～６個の炭素原子が、１つまたは複数の酸素、硫黄、窒素、またはリンによって独立して

置換されている。ヘテロ脂肪族基は、置換または非置換、分岐状または非分岐状、環状または非環状であり得、これには、飽和、不飽和、または部分不飽和である基が含まれる。

【００１２】

用語「不飽和」は、本明細書中で使用される場合は、１つの部分が１つまたは複数の不飽和単位を有することを意味する。

【００１３】

用語「アルキレン」は２価のアルキル基をいう。「アルキレン鎖」は、ポリメチレン基、すなわち、－（ＣＨ$_2$）$_n$－であり、式中、ｎは、正の整数、好ましくは、１～６、１～４、１～３、１～２、または２～３である。置換されたアルキレン鎖は、１つまたは複数のメチレン水素原子が置換基で置換されているポリメチレン基である。適切な置換基としては、置換された脂肪族基について以下に記載される置換基が挙げられる。

【００１４】

用語「アリール」は、単独で、または「アラルキル」、「アラルコキシ」または「アリールオキシアルキル」などの、より大きな部分の一部として使用され、全部で５個～１４個の環メンバーを有している単環式および二環式環系をいい、ここでは、上記系の中の少なくとも１つの環は芳香族であり、上記系の中の各環は３個～７個の環メンバーを含む。用語「アリール」は、用語「アリール環」と互換的に使用され得る。

【００１５】

用語「アリール」は、単独で、または「アラルキル」、「アラルコキシ」または「アリールオキシアルキル」などの、より大きな部分の一部として使用され、全部で５個～１０個の環メンバーを有している単環および二環式環系をいい、ここでは、上記系の中の少なくとも１つの環は芳香族であり、上記系の中の各環は、３個～７個の環メンバーを含む。用語「アリール」は、用語「アリール環」と互換的に使用され得る。本発明の特定の実施形態においては、「アリール」は、１つまたは複数の置換基を有し得る芳香族環系をいい、これには、フェニル、ビフェニル、ナフチル、アントラシルなどが含まれるが、これらに限定されない。用語「アリール」の範囲には、これが本明細書で使用される場合は、インダニル、フタルイミジル、ナフトイミジル、フェナントリジニル、またはテトラヒドロナフチルなどのように、芳香環が、１つまたは複数の非芳香環に縮合されている基も含まれる。

【００１６】

用語「ヘテロアリール」および「ヘテロアル－（ｈｅｔｅｒｏａｒ－）」は、単独で、またはより大きな部分の一部として、例えば、「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアラルコキシ」として使用され、５個～１０個の環原子、好ましくは５個、６個、または９個の環原子を有しており、６個、１０個、または１４個の環状の配置の中で共有されるπ電子を有しており、炭素原子に加えて１個～５個のヘテロ原子を有している基をいう。用語「ヘテロ原子」は、窒素、酸素、または硫黄をいい、窒素または硫黄の任意の酸化された形態、および塩基性窒素の任意の四級化された形態を含む。ヘテロアリール基としては、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、およびプテリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。用語「ヘテロアリール」および「ヘテロアル－」は、本明細書中で使用される場合は、ヘテロ芳香族環には、１つまたは複数のアリール、脂環式、またはヘテロシクリル環に縮合されている（そのラジカルまたは連結点はヘテロ芳香族環上にある）基もまた含まれる。限定ではない例としては、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、４Ｈ－キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、およびピリド［２，３－ｂ］－１，４－オキサジン－３（４Ｈ）－オンが挙げられる。ヘテロアリー

ル基は、単環または二環であり得る。用語「ヘテロアリール」は、用語「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」、または「ヘテロ芳香族」と互換的に使用され得、これらの用語のいずれにも、必要に応じて置換された環が含まれる。用語「ヘテロアラルキル」は、ヘテロアリールで置換されたアルキル基をいい、ここでは、上記アルキル部分およびヘテロアリール部分は、独立して、必要に応じて置換されている。

【００１７】

本明細書中で使用される場合は、用語「ヘテロ環（ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｅ）」、「ヘテロシクリル（ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｙｌ）」、「複素環ラジカル（ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ　ｒａｄｉｃａｌ）」、および「複素環（ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ　ｒｉｎｇ）」は、互換的に使用され、飽和または部分不飽和のいずれかであり、炭素原子に加えて上記で定義されたような１つまたは複数、好ましくは１個～４個のヘテロ原子を有している安定な５員～７員の単環または７員～１０員の二環の複素環部分をいう。ヘテロ環の環原子を言及するために使用される場合は、用語「窒素」には、置換された窒素が含まれる。一例として、酸素、硫黄、または窒素より選択される０個～３個のヘテロ原子を有している飽和環または部分不飽和環において、窒素は、Ｎ（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロリルなど）、ＮＨ（ピロリジニルなど）、または$^{+}$ＮＲ（Ｎ－置換ピロリジニルなど）であり得る。

【００１８】

複素環は、そのペンダント基に、安定な構造をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子の位置で連結することができ、いずれの環原子も、必要に応じて置換することができる。このような飽和複素環ラジカルまたは部分不飽和の複素環ラジカルの例としては、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニルピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキソラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、およびキヌクリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「複素環基」、「複素環部分」および「複素環ラジカル」は、本明細書中では互換的に使用され、インドリニル、３Ｈ－インドリル、クロマニル、フェナントリジニル、またはテトラヒドロキノリニルのように、ヘテロシクリル環に、１つまたは複数のアリール環、ヘテロアリール環または脂環式環に縮合されている（ラジカルまたは連結点はヘテロシクリル環上にある）基も含まれる。ヘテロシクリル基は、単環または二環であり得る。用語「ヘテロシクリルアルキル」は、ヘテロシクリルで置換されたアルキル基をいい、ここでは、アルキル部分およびヘテロシクリル部分は、必要に応じて独立して置換されている。

【００１９】

本明細書中で使用される場合は、用語「部分不飽和」は、少なくとも１つの二重結合または三重結合を含む環部分をいう。用語「部分不飽和」は、複数の不飽和部位を有している環を含むように意図されるが、本明細書中で定義される場合には、アリール部分またはヘテロアリール部分を含むようには意図されない。

【００２０】

本明細中で記載される場合は、本発明の化合物は、「必要に応じて置換された」部分を含むことができる。一般的に、用語「置換された」は、用語「必要に応じて」が前にあるかどうかにかかわらず、指定された部分の１つまたは複数の水素が、適切な置換基で置換されていることを意味する。特に明記されない限りは、「必要に応じて置換された」基、は、その基のそれぞれ置換可能な位置に適切な置換基を有することができ、任意の与えられた構造の中の２つ以上の位置が、特定された基から選択される２つ以上の置換基で置換され得る場合は、その置換基は、それぞれの位置ごとに同じであってもまたは異なってもよい。本発明で想定される置換基の組合せは、好ましくは、安定な、または化学的に実行可能な化合物の形成をもたらす組合せである。用語「安定」は、本明細書中で使用される場合は、それらの生成、検出、および、いくつかの実施形態においては、それらの回収、精製、および本明細書に開示される１つまたは複数の目的のための使用を可能にする条件

にさらした場合に、実質的に変化しない化合物をいう。

【００２１】

「必要に応じて置換された」基の置換可能な炭素原子上の適切な一価の置換基は、独立して、ハロゲン；－（CH_2）$_{0\sim4}R^{\circ}$；－（CH_2）$_{0\sim4}OR^{\circ}$；－O－（CH_2）$_{0\sim4}C(O)OR^{\circ}$；－（CH_2）$_{0\sim4}CH(OR^{\circ})_2$；－（$CH_2$）$_{0\sim4}SR^{\circ}$；$R^{\circ}$で置換することができる－（$CH_2$）$_{0\sim4}Ph$；$R^{\circ}$で置換することができる－（$CH_2$）$_{0\sim4}O(CH_2)_{0\sim1}Ph$；$R^{\circ}$で置換することができる－CH＝CHPh；－$NO_2$；－CN；－$N_3$；－（$CH_2$）$_{0\sim4}N(R^{\circ})_2$：－（$CH_2$）$_{0\sim4}N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$；－$N(R^{\circ})C(S)R^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0\sim4}N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_2$；－$N(R^{\circ})C(S)NR^{\circ}_2$；－（$CH_2$）$_{0\sim4}N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$；－$N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$；－$N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_2$；－$N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0\sim4}C(O)R^{\circ}$；－$C(S)R^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0\sim4}C(O)OR^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0\sim4}C(O)N(R^{\circ})_2$；－（$CH_2$）$_{0\sim4}C(O)SR^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0\sim4}C(O)OSiR^{\circ}_3$；－（$CH_2$）$_{0\sim4}OC(O)R^{\circ}$；－$OC(O)(CH_2)_{0\sim4}SR$－；$SC(S)SR^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0\sim4}SC(O)R^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0\sim4}C(O)NR^{\circ}_2$；－$C(S)NR^{\circ}_2$；－$C(S)SR^{\circ}$；－$SC(S)SR^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0\sim4}OC(O)NR^{\circ}_2$；－$C(O)N(OR^{\circ})R^{\circ}$；－$C(O)C(O)R^{\circ}$；－$C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$；－$C(NOR^{\circ})R^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0\sim4}SSR^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0\sim4}S(O)_2R^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0\sim4}S(O)_2OR^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0\sim4}OS(O)_2R^{\circ}$；－$S(O)_2NR^{\circ}_2$；－（$CH_2$）$_{0\sim4}S(O)R^{\circ}$；－$N(R^{\circ})S(O)_2R^{\circ}_2$；－$N(R^{\circ})S(O)_2R^{\circ}$；－$N(OR^{\circ})R^{\circ}$；－$C(NH)NR^{\circ}_2$；－$P(O)_2R^{\circ}$；－$P(O)R^{\circ}_2$；－$OP(O)R^{\circ}_2$；－$OP(O)(OR^{\circ})_2$；$SiR^{\circ}_3$；－（$C_{1\sim4}$直鎖または分枝状アルキレン）$O-N(R^{\circ})_2$；または－（$C_{1\sim4}$直鎖または分枝状アルキレン）$C(O)O-N(R^{\circ})_2$であり、式中、$R^{\circ}$は、それぞれ、以下で定義されるように置換することができ、独立して、水素、$C_{1\sim8}$脂肪族、－CH_2Ph、－O（CH_2）$_{0\sim1}$Ph、あるいは窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される０個～４個のヘテロ原子を有している５員～６員の飽和環、部分不飽和環、またはアリール環であり、あるいは上記定義にかかわらず、独立して出現する２つのR°は、それらの間にある原子（単数または複数）と一緒になって、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される０個～４個のヘテロ原子を有している、３員～１２員の飽和、部分不飽和、またはアリールの単環式または多環式環を形成し、これらは以下で定義されるように置換され得る。

【００２２】

R°（または、独立して出現する２つのR°をそれらの間にある原子と一緒にして形成される環）上の適切な一価の置換基は、独立して、ハロゲン、－（CH_2）$_{0\sim2}R^{\bullet}$；－（ハロ$R^{\bullet}$）；－（CH_2）$_{0\sim2}OH$；－（CH_2）$_{0\sim2}OR^{\bullet}$；－（CH_2）$_{0\sim2}CH(OR^{\bullet})_2$；－O（ハロ$R^{\bullet}$）；－CN；－$N_3$；－（$CH_2$）$_{0\sim2}C(O)R^{\bullet}$；－（$CH_2$）$_{0\sim2}C(O)OH$；－（$CH_2$）$_{0\sim2}C(O)OR^{\bullet}$；－（$CH_2$）$_{0\sim4}C(O)N(R^{\circ})_2$；－（$CH_2$）$_{0\sim2}SR^{\bullet}$；－（$CH_2$）$_{0\sim2}SH$；－（$CH_2$）$_{0\sim2}NH_2$；－（$CH_2$）$_{0\sim2}NHR^{\bullet}$；－（$CH_2$）$_{0\sim2}NR^{\bullet}_2$；－$NO_2$；－$SiR^{\bullet}_3$；－$OSiR^{\bullet}_3$；－$C(O)SR^{\bullet}$；－（$C_{1\sim4}$直鎖または分枝状アルキレン）$C(O)OR^{\bullet}$；または－$SSR^{\bullet}$であり、式中、$R^{\bullet}$は、それぞれ、非置換であるか、あるいは「ハロ」が前に付いている場合は、１つまたは複数のハロゲンのみで置換されており、$C_{1\sim4}$脂肪族、－CH_2Ph、－O（CH_2）$_{0\sim1}$Ph、あるいは窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される０個～４個のヘテロ原子を有している５員～６員の飽和環、部分不飽和環、またはアリール環より独立して選択される。R°の飽和炭素原子上の適切な二価の置換基としては、＝Oおよび＝Sが挙げられる。

【００２３】

「必要に応じて置換された」基の飽和炭素原子上の適切な二価の置換基としては、以下が挙げられる：＝Ｏ、＝Ｓ、＝ＮＮＲ＊$_2$、＝ＮＮＨＣ（Ｏ）Ｒ＊、＝ＮＮＨＣ（Ｏ）ＯＲ＊、＝ＮＮＨＳ（Ｏ）$_2$Ｒ＊、＝ＮＲ＊、＝ＮＯＲ＊、－Ｏ（Ｃ（Ｒ＊$_2$））$_{2～3}$Ｏ－、または－Ｓ（Ｃ（Ｒ＊$_2$））$_{2～3}$Ｓ－。式中、Ｒ＊は、それぞれの出現のたびに、独立して、水素、以下で定義されるように置換することができるＣ$_{1～6}$脂肪族、あるいは窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される０個～４個のヘテロ原子を有している非置換の５員～６員の飽和環、部分不飽和環、またはアリール環より選択される。「必要に応じて置換された」基の近接の置換可能な隣接炭素に結合された適切な二価の置換基としては、－Ｏ（ＣＲ＊$_2$）$_{2～3}$Ｏ－が挙げられ、式中、Ｒ＊は、出現するたびに独立して、水素、以下で定義されるように置換することができるＣ$_{1～6}$脂肪族、あるいは窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される０個～４個のヘテロ原子を有している非置換の５員～６員の飽和環、部分不飽和環、またはアリール環が挙げられる。

【００２４】

Ｒ＊の脂肪族基上の適切な置換基としては、ハロゲン、－Ｒ●、－（ハロＲ●）、－ＯＨ、－ＯＲ●、－Ｏ（ハロＲ●）、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ●、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ●、－ＮＲ●$_2$、または－ＮＯ$_2$が挙げられ、式中、Ｒ●は、それぞれ、非置換であるか、あるいは「ハロ」が前に付いている場合は、１つまたは複数のハロゲンのみで置換され、そして独立して、Ｃ$_{1～4}$脂肪族、－ＣＨ$_2$Ｐｈ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0～1}$Ｐｈ、あるいは窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される０個～４個のヘテロ原子を有している５員～６員の飽和環、部分不飽和環、またはアリール環である。

【００２５】

「必要に応じて置換された」基の置換可能な窒素についての適切な置換基としては、－Ｒ†、－ＮＲ†$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ†、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ†、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ†、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ†、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ†、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ†$_2$、－Ｃ（Ｓ）ＮＲ†$_2$、－Ｃ（ＮＨ）ＮＲ†$_2$、または－Ｎ（Ｒ†）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ†が挙げられ、式中、Ｒ†は、それぞれ独立して、水素、以下で定義されるように置換することができるＣ$_{1～6}$脂肪族、非置換の－ＯＰｈ、あるいは窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される０個～４個のヘテロ原子を有している非置換の５員～６員の飽和環、部分不飽和環、またはアリール環であり、あるいは上記定義にかかわらず、独立して出現する２つのＲ†は、それらの間にある原子（単数または複数）と一緒になって、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される０個～４個のヘテロ原子を有している非置換の３員～１２員の飽和、部分不飽和、またはアリールの単環式環もしくは二環式環を形成する。

【００２６】

Ｒ†の脂肪族基についての適切な置換基は、独立して、ハロゲン、－Ｒ●、－（ハロＲ●）、－ＯＨ、－ＯＲ●、－Ｏ（ハロＲ●）、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ●、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ●、－ＮＲ●$_2$、または－ＮＯ$_2$であり、式中、Ｒ●は、それぞれ、非置換であるか、あるいは「ハロ」が前に付いている場合は、１つまたは複数のハロゲンのみで置換され、独立して、Ｃ$_{1～4}$脂肪族、－ＣＨ$_2$Ｐｈ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0～1}$Ｐｈ、あるいは窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される０個～４個のヘテロ原子を有している５員～６員の飽和環、部分不飽和環、またはアリール環である。

【００２７】

用語「炭水化物」は、糖または糖のポリマーをいう。用語「糖」、「多糖」、「炭水化物」、および「オリゴ糖」は、互換的に使用され得る。ほとんどの炭水化物は、多くのヒドロキシル基、通常は、分子の各炭素原子上に１つのヒドロキシル基を持つ、アルデヒドまたはケトンである。炭水化物は、一般的に、分子式Ｃ$_n$Ｈ$_{2n}$Ｏ$_n$を有する。炭水化物は、単糖、二糖、三糖、オリゴ糖、または多糖であり得る。最も基本的な炭水化物は、単糖（例えば、グルコース、スクロース、ガラクトース、マンノース、リボース、アラビノース、キシロース、およびフルクトース）である。二糖は、２つの結合した単糖である。例示的な二糖としては、スクロース、マルトース、セロビオース、およびラクトースが挙げられる。典型的には、オリゴ糖は、３個～６個の単糖単位を含み（例えば、ラフィノー

ス、スタキオース）、多糖は、６個以上の単糖単位を含む。例示的な多糖としては、デンプン、グリコーゲン、およびセルロースが挙げられる。炭水化物には、修飾された糖単位（例えば、２’－デオキシリボース（ここでは、ヒドロキシル基が除去されている）、２’－フルオロリボース（ここでは、ヒドロキシル基がフッ素で置換されている）、またはＮ－アセチルグルコサミン、グルコースの窒素含有形態（例えば、２’－フルオロリボース、デオキシリボース、およびヘキソース）が含まれ得る。炭水化物は、多くの様々な形態（例えば、配座異性体、環状形態、非環式形態、立体異性体、互変異性体、アノマー、および異性体）で存在し得る。

【００２８】

用語「ポリペプチド」は、一般的に言うと、ペプチド結合により互いに連結された、ひと続きの少なくとも２つのアミノ酸である。いくつかの実施形態においては、ポリペプチドは、少なくとも３個～５個のアミノ酸を含み、各アミノ酸は、少なくとも１つのペプチド結合により互いに連結されている。当業者は、ポリペプチドに、「非天然」アミノ酸、または必要に応じて、それにもかかわらずポリペプチド鎖に組み込むことができる他の構成要素が含まれる場合があることを理解するであろう。用語「ペプチド」は、一般的には、約１００個未満のアミノ酸の長さを有しているポリペプチドのことについていうために使用される。

【００２９】

本明細書中で使用される場合は、表現「非天然アミノ酸」は、タンパク質中に自然界に存在している２０種類のアミノ酸のリストに含まれないアミノ酸をいう。そのようなアミノ酸としては、２０種類の自然界に存在しているアミノ酸の全てのＤ異性体が挙げられる。非天然アミノ酸にはまた、ホモセリン、オルニチン、ノルロイシン、およびサイロキシンも含まれる。他の非天然アミノ酸側鎖は当業者に周知であり、これには、非天然脂肪族側鎖が含まれる。他の非天然アミノ酸としては、修飾されたアミノ酸が挙げられ、これには、Ｎ－アルキル化、環化、リン酸化、アセチル化、アミド化、アジジル化（ａｚｉｄｙｌａｔｅｄ）、標識化されたものなどが含まれる。いくつかの実施形態においては、非天然アミノ酸は、Ｄ異性体である。いくつかの実施形態においては、非天然アミノ酸は、Ｌ異性体である。

【００３０】

本明細書中で使用される場合は、用語「タンパク質」は、ポリペプチド（すなわち、ペプチド結合により互いに連結されたひと続きの少なくとも２つのアミノ酸）をいう。タンパク質は、アミノ酸以外の部分を含み得（例えば、糖タンパク質、プロテオグリカンなどであり得る）、そして／または別の方法でプロセシングされる場合も、また、修飾される場合もある。当業者は、「タンパク質」が、細胞により産生されるような（シグナル配列を持つかまたはシグナル配列を持たない）完全なポリペプチド鎖であり得、また、その特徴的な部分でもあり得ることを理解するであろう。当業者は、タンパク質が、（例えば、１つまたは複数のジスルフィド結合により連結されたか、または他の手段により結合された）２つ以上のポリペプチド鎖を含む場合があり得ることを理解するであろう。ポリペプチドは、Ｌ－アミノ酸、Ｄ－アミノ酸、またはこれらの両方を含み得、そして当該分野で公知のあらゆる様々なアミノ酸の変異体または類似体を含み得る。有用な変異体としては、例えば、末端アセチル化、アミド化などが挙げられる。いくつかの実施形態においては、タンパク質は、天然アミノ酸、非天然アミノ酸、合成アミノ酸、およびそれらの組み合わせを含み得る。

【００３１】

用語「適切な有機基（ｏｒｇａｎｉｃ　ｇｒｏｕｐ）」は、本明細書中で使用される場合は、タンパク質、ペプチド、炭水化物、脂肪族、アリール、ヘテロ脂肪族、ヘテロアリール、またはアシル基をいう。

【００３２】

本明細書中で使用される場合は、用語「ポリオール」は、複数のヒドロキシル官能基を持つ化合物をいう。いくつかの実施形態においては、ポリオールは、ジオール、トリオー

ル、またはテトロールである。いくつかの実施形態においては、ポリオールはアルキレングリコールである。いくつかの実施形態においては、ポリオールは、アルキレントリオールである。

【００３３】

本明細書では、用語「ヒドロゲル」は、ポリマー材料であり、典型的には、水中で膨潤するか、または水で膨潤するようになり得るポリマー鎖のネットワークまたはマトリックスをいう。水ですでに膨張したかまたは部分的に膨張したそのようなポリマー材料もまた、ヒドロゲルと呼ぶことができる。ヒドロゲルネットワークまたはマトリックスは、架橋されている場合も、また、架橋されていない場合もあり、架橋された材料は、物理的に架橋されている場合も、および／または、化学的に架橋されている場合もある。ヒドロゲルにはまた、水で膨張することができるポリマー材料および／または水で膨張したポリマー材料も含まれる。ヒドロゲルは、様々な水和状態で存在し得る。いくつかの実施形態においては、ヒドロゲルは水和されていない。いくつかの実施形態においては、ヒドロゲルは部分的に水和されている。いくつかの実施形態においては、ヒドロゲルは完全に水和されている。特定の実施形態においては、ヒドロゲルは、水で膨張したものであると記載され得る。特定の実施形態においては、ヒドロゲルは、水で膨張することができるものであると記載され得る。

【００３４】

本明細書中で使用される場合は、用語「漿液腫」は、創傷床（ｗｏｕｎｄ　ｂｅｄ）または手術部位の中での漿液血漿の蓄積をいう。漿液腫は感染し得るか、または感染した組織を含み得るが、漿液腫が、白血球、細菌、および両方の分解生成物の存在と必ずしも関係があるわけではない。

【００３５】

本明細書中で使用される場合は、用語「止血」は、（組織の、もしくは組織中の）出血を止めるまたは減少させる作用をいう。組織は、任意の生物学的組織であり得る。いくつかの実施形態においては、組織は生存している動物組織である。いくつかの実施形態においては、組織は、創傷床の中および／またはその周囲にある。いくつかの実施形態においては、組織は、手術部位の中および／またはその周囲にある。

【００３６】

本明細書中で使用される場合は、用語「手術部位」は、手術の間または手術後に、実際のまたは意図された手術操作に隣接する、手術を受ける患者の組織をいう。いくつかの実施形態においては、手術部位は、手術が行われているかまたは手術が行われた皮膚の表面の位置である。手術部位には、手術による切開が意図される部位、ならびに皮膚の創傷部位（例えば、ものによる刺創（ｐｕｎｃｔｕｒｅ　ｗｏｕｎｄｓ　ｂｙ　ｏｂｊｅｃｔｓ））が含まれる。いくつかの実施形態においては、手術部位には、手術部位のすぐ近くから、手術部位から約３０ｃｍまでの周辺部が含まれる。いくつかの実施形態においては、手術部位には、手術部位から約３ｃｍ～約３０ｃｍまでの周辺部が含まれる。

【００３７】

用語「切開」または「外科的切開」は、患者の皮膚の表皮層または真皮層より深い範囲に及ぶ任意の外科的な穿通をいい、これには、例えば、針、ナイフ（外科用メスおよび電気メスを含む）、医療用レーザー、トロカール、およびに穿刺（例えば、静脈内注射、輸血／献血、予防接種、医学的注射（ｍｅｄｉｃａｍｅｎｔ　ｉｎｊｅｃｔｉｏｎｓ）、血液透析などにより生じる穿刺）により作られた切開または穿刺が含まれる。

【００３８】

用語「創傷」は、あらゆる創傷またはけがをいい、これには、外科手術による創傷、および偶発的な創傷もしくは外傷による創傷（例えば、複雑骨折、銃創、刺し傷、ペレット弾による傷、汚染創または感染創）が含まれる。用語「創傷床」は、「創傷」と互換的に使用され得る。いくつかの実施形態においては、創傷には、創傷のすぐ近くから、創傷から約３０ｃｍまでに及ぶ周辺部が含まれる。いくつかの実施形態においては、創傷には、創傷から約３ｃｍ～約３０ｃｍまでの周辺部が含まれる。

【００３９】
本明細書中で使用される場合は、用語「被検体」または「患者」は、例えば、実験目的、診断目的、予防目的、および／または治療目的のために本発明の組成物が投与され得る任意の生命体をいう。典型的な被検体としては、動物（例えば、哺乳動物、例えば、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウサギ、ヒト以外の霊長類、およびヒト）が挙げられる。
【００４０】
疾患、障害、および／または症状に「罹患している」個体は、疾患、障害、および／もしくは症状の１つまたは複数の症候があると診断されているか、あるいはそれらを示す。
【００４１】
疾患、障害、および／または症状に「なりやすい」個体は、疾患、障害、および／または症状を有するとは診断されていない。いくつかの実施形態においては、疾患、障害、および／または症状になりやすい個体は、疾患、障害、および／または症状の症候を示さない場合がある。いくつかの実施形態においては、疾患、障害、および／または症状になりやすい個体は、疾患、障害、および／または症状を発症するであろう。いくつかの実施形態においては、疾患、障害、および／または症状になりやすい個体は、疾患、障害、および／または症状を発症しないであろう。いくつかの実施形態においては、疾患、障害、および／または症状になりやすい個体は、一般的な集団において観察されるよりも、（典型的には、遺伝的素因、環境要因、病歴、またはそれらの組み合わせに基づいて）特定の疾患もしくは障害、またはその症候を発症するより高いリスクを有している個体である。
【００４２】
用語「処置」は、本明細書中では、（１）疾患、障害、および／もしくは症状の発症を遅らせるかまたは予防する；（２）疾患、障害、および／もしくは症状の１つまたは複数の症候の進行、重症化、または悪化を遅くするかまたは停止する；（３）疾患、障害、および／または症状の症候の改善をもたらす；（４）疾患、障害、および／もしくは症状の重篤度または発症率を低下させる；ならびに／あるいは、（５）疾患、障害、および／もしくは症状を治癒することを目的とする方法あるいはプロセスを特性決定するために使用される。処置は、予防または防止作用のために、疾患、障害、および／もしくは症状の発症前に投与され得る。あるいは、または加えて、処置は、治療作用のために、疾患、障害、および／または症状の開始後に投与され得る。
【００４３】
用語「緩和」は、疾患の症候および／または治療レジュメの副作用を、治癒するのではなく和らげることに焦点を当てた処置をいう。
【００４４】
本明細書中および特許請求の範囲の中で使用される場合は、単数形「ａ」、「ａｎ」、および「ｔｈｅ」は、その文脈が明らかにそうでないこと示さない限りは、複数の言及を含む。したがって、例えば、「化合物」との言及は、複数のそのような化合物を含む。同様に、「ポリマー」との言及は、複数のそのようなポリマーを含む。
【００４５】
表現「薬学的に許容される」は、本明細書中では、合理的な利点／リスク比に見合う、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を伴うことなくヒトおよび動物の組織と接触させる使用に適している、適正な医学的判断の範囲である、そのような化合物、材料、組成物、および／または投薬形態をいうように使用される。
【００４６】
表現「薬学的に許容される担体」は、本明細書中で使用される場合は、本発明の物質の保持または輸送に関係している、薬学的に許容される物質、組成物、または媒体（例えば、液体もしくは固体の増量剤、希釈剤、賦形剤、または溶媒、カプセル化材料）を意味する。個々の担体は、本発明の化合物および処方物の他の成分と適合するとの意味で「許容され」なければならず、患者にとって有害であってはならない。薬学的に許容される担体となり得る物質のいくつかの例としては以下が挙げられる：糖（例えば、ラクトース、グルコース、およびスクロース）；デンプン（例えば、トウモロコシデンプン、およびジャ

ガイモデンプン）；セルロースおよびその誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、および酢酸セルロース）；粉末状トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤（例えば、ココアバター、および坐剤用ワックス）；油（例えば、ピーナッツ油、菜種油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、および大豆油）；グリコール（例えば、プロピレングリコール）；ポリオール（例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、およびポリエチレングリコール）；エステル（例えば、オレイン酸エチル、およびラウリン酸エチル）；寒天；緩衝剤（例えば、水酸化マグネシウム、および水酸化アルミニウム）；アルギン酸；発熱物質が含まれていない水；等張性生理食塩水；Ｒｉｎｇｅｒ溶液；エチルアルコール；ｐＨ緩衝化溶液；ポリエステル、ポリカーボネート、および／またはポリ無水物；ならびに、薬学的処方物において使用される他の毒性がない適合性の物質。

【００４７】

（特定の実施形態の詳細な説明）

高分子生体適合材料（Ｐｏｌｙｍｅｒｉｃ ｂｉｏｍａｔｅｒｉａｌｓ）は、過去数十年間にわたり、医学および外科診療の進歩に有意に貢献してきた。それらの巨大分子構造は、医学的および外科的用途の範囲に必要な化学的、物理的、および生物学的特性の適切な組み合わせをもたらすように合わせることができる。高分子生体適合材料の合理的設計は、薬物および遺伝子送達、整形外科、再生医療、眼科、および一般外科手術を含む多くの分野に影響を与えている（Ｌａｎｇｅｒ，Ｒ．，Ｔｉｒｒｅｌｌ，Ｄ．Ａ．（２００４）「Ｄｅｓｉｇｎｉｎｇ ｍａｔｅｒｉａｌｓ ｆｏｒ ｂｉｏｌｏｇｙ ａｎｄ ｍｅｄｉｃｉｎｅ．」Ｎａｔｕｒｅ ４２８，４８７－４９２；Ｐｕｔｎａｍ，Ｄ．（２００６）「Ｐｏｌｙｍｅｒｓ ｆｏｒ ｇｅｎｅ ｄｅｌｉｖｅｒｙ ａｃｒｏｓｓ ｌｅｎｇｔｈ ｓｃａｌｅｓ．」Ｎａｔｕｒｅ Ｍａｔｅｒｉａｌｓ ５，４３９－４５１；Ｗｏｎｇ，Ｓ．Ｙ．，Ｐｅｌｅｔ，Ｊ．Ｍ．，Ｐｕｔｎａｍ，Ｄ．（２００７）「Ｐｏｌｙｍｅｒ ｓｙｓｔｅｍｓ ｆｏｒ ｇｅｎｅ ｄｅｌｉｖｅｒｙ－ｐａｓｔ，ｐｒｅｓｅｎｔ，ａｎｄ ｆｕｔｕｒｅ．」Ｐｒｏｇ Ｐｏｌｙｍ Ｓｃｉ ３２，７９９－８３７）。

【００４８】

本開示は、高分子生体適合材料が創傷および術後の手術部位の処置に有用である可能性があることの認識を含む。出願人らの認識について、漿液腫の予防のための合成の生体適合材料について公開しているものは２つしか存在しない。Ｓｉｌｖｅｒｍａｎらは、ラットの乳腺切除モデルにおいて漿液腫を効果的に減少させた光重合型の材料を報告したが、この研究についての追跡調査は報告されていない（Ｓｉｌｖｅｒｍａｎ，Ｒ．Ｐ．，ら（１９９９）「Ｔｒａｎｓｄｅｒｍａｌ ｐｈｏｔｏｐｏｌｙｍｅｒｉｚｅｄ ａｄｈｅｓｉｖｅ ｆｏｒ ｓｅｒｏｍａ ｐｒｅｖｅｎｔｉｏｎ．」Ｐｌａｓｔ Ｒｅｃｏｎｓｔｒ Ｓｕｒｇ １０３，５３１－５３５）。Ｒｕｂｉｎと共同研究者らは、イヌの漿液腫モデルにおいて有効性を示すウレタン系の材料を開発した。しかし、その結果が期待できるにもかかわらず、この材料には長い硬化時間が必要であり、極めてゆっくりしか分解しないと見られる（Ｇｉｌｂｅｒｔ，Ｔ．ら（２００８）「Ｌｙｓｉｎｅ－ｄｅｒｉｖｅｄ ｕｒｅｔｈａｎｅ ｓｕｒｇｉｃａｌ ａｄｈｅｓｉｖｅ ｐｒｅｖｅｎｔｓ ｓｅｒｏｍａ ｆｏｒｍａｔｉｏｎ ｉｎ ａ ｃａｎｉｎｅ ａｂｄｏｍｉｎｏｐｌａｓｔｙ ｍｏｄｅｌ．」Ｐｌａｓｔ．Ｒｅｃｏｎｓｔｒ．Ｓｕｒｇ １２２，９５－１０２）。漿液腫が患者に相当の死亡率を生じると考えると、これらがバイオマテリアル学会から大きく注目されてこなかったことは興味深い。

【００４９】

本開示は、中でも、生体適合性であり、取り扱いおよび適用が容易であり、そして術後の症状および／または合併症の処置に有用である、調節可能な生理化学的特性を持つ新規の外科用生体適合材料を提供する。そのような材料は、コポリマーを含有し、上記コポリマーの物理的およびレオロジー特性は、その構成ブロックの長さを調節することにより細かく調整することができる。特定の実施形態においては、提供される外科用の生体適合材

料は、漿液腫、組織癒着、および／または出血の処置に有用である。

【００５０】

出願人らは、モノメトキシポリ（エチレングリコール）（ＭＰＥＧ）ブロックと、代謝中間体であるジヒドロキシアセトン（ＤＨＡ）をベースとするポリカーボネート（ｐＤＨＡ）ブロックとからなる、ジブロックコポリマーＭＰＥＧ－ｐＤＨＡの合成の成功ならびに特徴を以前に記載した。Ｚａｗａｎｅｈ，Ｐ．Ｎ．、Ｄｏｏｄｙ，Ａ．Ｍ．、Ｚｅｌｉｋｉｎ，Ａ．Ｎ．、Ｐｕｔｎａｍ，Ｄ．（２００６）「Ｄｉｂｌｏｃｋ ｃｏｐｏｌｙｍｅｒｓ ｂａｓｅｄ ｏｎ ｄｉｈｙｄｒｏｘｙａｃｅｔｏｎｅ ａｎｄ ｅｔｈｙｌｅｎｅ ｇｌｙｃｏｌ：Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ，ａｎｄ ｎａｎｏｐａｒｔｉｃｌｅ ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ．」Ｂｉｏｍａｃｒｏｍｏｌｅｃｕｌｅｓ ７，３２４５－３２５１；および米国特許出願公開番号２００８－０１９４７８６（これらのそれぞれの内容全体が引用により本明細書中に組み入れられる）を参照のこと。

【００５１】

ｐＤＨＡコポリマーを用いた次の作業により、このようなコポリマーが医学的に有用な特性を有していることを明らかにした。さらに、出願人らは、予想外に、高濃度で、ｐＤＨＡコポリマーが物理的に架橋されたヒドロゲルを形成し、これが物理的に架橋されていない非ヒドロゲル組成物とは異なる特性を持つことを見出した。特定の実施形態においては、提供されるｐＤＨＡコポリマーはチキソトロピー性である。特定の実施形態においては、提供されるｐＤＨＡコポリマーは、迅速な鎖緩和を示す。特定の実施形態においては、提供されるｐＤＨＡコポリマーは高い空隙率を有する。特定の実施形態においては、提供されるｐＤＨＡコポリマーは、高い水分含量を有する。特定の実施形態においては、提供されるｐＤＨＡコポリマーは注射可能である。特定の実施形態においては、提供されるｐＤＨＡコポリマーは粉末である。

【００５２】

出願人らは、提供されるコポリマーの濃度および組成を制御することにより、物理的に架橋されたヒドロゲルが形成されることを見出した。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーは、本明細書中に記載されるような使用について望ましい特徴（例えば、物理的架橋を形成する物理的にもつれた状態のネットワーク）を有する。いくつかの実施形態においては、そのような特徴は、提供されるコポリマーが低濃度である場合には存在しない。いくつかの実施形態においては、ヒドロゲルの形成のような特徴は、提供されるコポリマーが高濃度である場合に存在する。いくつかの実施形態においては、提供されるコポリマーは、低濃度でナノ粒子を形成する。

【００５３】

いくつかの実施形態においては、本開示は、提供されるヒドロゲル組成物を作製する方法を提供する。

【００５４】

特定の実施形態においては、本開示は、ポリ－ジヒドロキシアセトン（ｐＤＨＡ）を含有するコポリマーを提供する。いくつかの実施形態においては、提供されるコポリマーは、ｐＤＨＡのブロックコポリマーである。いくつかの実施形態においては、提供されるコポリマーは、ｐＤＨＡのジブロックコポリマー（ｄｉｂｌｏｃｋ ｃｏｐｏｌｙｍｅｒ）である。いくつかの実施形態においては、提供されるコポリマーは、ｐＤＨＡのトリブロックコポリマー（ｔｒｉｂｌｏｃｋ ｃｏｐｏｌｙｍｅｒ）である。いくつかの実施形態においては、提供されるコポリマーは、ｐＤＨＡのクオードブロックコポリマー（ｑｕａｄｂｌｏｃｋ ｃｏｐｏｌｙｍｅｒ）である。いくつかの実施形態においては、提供されるコポリマーは、ｐＤＨＡのマルチブロックコポリマー（ｍｕｌｔｉｂｌｏｃｋ ｃｏｐｏｌｙｍｅｒ）である。いくつかの実施形態においては、提供されるコポリマーは、ＤＨＡおよび少なくとも１種類の他の単量体を含有する。いくつかの実施形態においては、提供されるコポリマーは、ＤＨＡとグリセロールを含有する。いくつかの実施形態においては、提供されるコポリマーは、ＤＨＡとアルキレングリコールを含有する。いくつかの実

施形態においては、提供されるコポリマーは、ＤＨＡとＰＥＧを含有する。いくつかの実施形態においては、提供されるコポリマーは、ＰＥＧ－ｐＤＨＡジブロックコポリマーである。いくつかの実施形態においては、提供されるｐＤＨＡコポリマーは、ポリ（ＭＰＥＧ－ｂ－２－オキシプロピレンカーボネート）である。

【００５５】

いくつかの実施形態においては、提供されるコポリマーは、ＤＨＡとポリオールを含有する。いくつかの実施形態においては、ポリオールは、エチレングリコール、プロピレングリコール（すなわち、１，２－プロパンジオール、２－メチル－１，３－プロパンジオール、または１，３－プロパンジオールを含有するポリマー）、ブチレングリコール（すなわち、１，２－ブタンジオール、１，２－ブタンジオール、または１，４－ブタンジオールを含有するポリマー）、および炭水化物からなる群より選択される。いくつかの実施形態においては、炭水化物ポリオールは、環状の糖である。いくつかの実施形態においては、炭水化物ポリオールは、水素化された糖アルコールである。

【００５６】

いくつかの実施形態においては、提供されるコポリマーは、適切な有機基で終わる。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーのアルキレングリコールブロックは、適切な有機基で終わる。いくつかの実施形態においては、適切な有機基は、脂肪族、アシル、ヘテロ脂肪族、アリール、またはヘテロアリールである。いくつかの実施形態においては、適切な有機基は、炭水化物、タンパク質、またはペプチドである。

【００５７】

いくつかの実施形態においては、提供されるｐＤＨＡコポリマーは、ブロックコポリマーである。いくつかの実施形態においては、提供されるｐＤＨＡコポリマーは、ランダムコポリマーである。

【００５８】

いくつかの実施形態においては、提供されるコポリマーは、ＤＨＡ、グリセロール、およびＰＥＧを含有する。いくつかの実施形態においては、提供されるｐＤＨＡコポリマーは、ＰＥＧの第１のブロックと、ＤＨＡおよびグリセロールを含有する第２のブロックを含有する。いくつかの実施形態においては、ＤＨＡおよびグリセロールを含有する第２のブロックは、ブロックコポリマーである。いくつかの実施形態においては、ＤＨＡおよびグリセロールを含有する第２のブロックは、ランダムコポリマーである。

【００５９】

特定の実施形態においては、提供されるｐＤＨＡコポリマーは、ポリ（アルキレングリコール）－ｐＤＨＡジブロックコポリマーである。特定の実施形態においては、提供されるｐＤＨＡコポリマーは、ポリ（エチレングリコール）－ｐＤＨＡジブロックコポリマーである。特定の実施形態においては、提供されるｐＤＨＡコポリマーは、ポリ（プロピレングリコール）－ｐＤＨＡジブロックコポリマーである。特定の実施形態においては、提供されるｐＤＨＡコポリマーは、ポリ（グリセロール）－ｐＤＨＡジブロックコポリマーである。

【００６０】

特定の実施形態においては、提供されるコポリマーのポリ（アルキレン－グリコール）ブロックは線状である。他の実施形態においては、提供されるコポリマーのポリ（アルキレン－グリコール）ブロックは分岐状である。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーのＰＥＧブロックは分岐状である。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーのＰＥＧブロックは、ｃｏｍｂ　ＰＥＧである。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーのＰＥＧブロックは、ｓｔａｒ　ＰＥＧである。いくつかの実施形態においては、分岐状のＰＥＧブロックは、中心のコア基から生じる３～２００のＰＥＧ鎖を含有する。いくつかの実施形態においては、分岐状のＰＥＧブロックは、中心のコア基から生じる３～１００のＰＥＧ鎖を含有する。いくつかの実施形態においては、分岐状のＰＥＧブロックは、中心のコア基から生じる３～５０のＰＥＧ鎖を含有する。いくつかの実施形態においては、分岐状のＰＥＧブロックは、中心のコア基から生じる３～４０のＰＥ

Ｇ鎖を含有する。いくつかの実施形態においては、分岐状のＰＥＧブロックは、中心のコア基から生じる３～３０のＰＥＧ鎖を含有する。いくつかの実施形態においては、分岐状のＰＥＧブロックは、中心のコア基から生じる３～２０のＰＥＧ鎖を含有する。いくつかの実施形態においては、分岐状のＰＥＧブロックは、中心のコア基から生じる１０のＰＥＧ鎖を含有する。いくつかの実施形態においては、分岐状のＰＥＧブロックは、中心のコア基から生じる９のＰＥＧ鎖を含有する。いくつかの実施形態においては、分岐状のＰＥＧブロックは、中心のコア基から生じる８のＰＥＧ鎖を含有する。いくつかの実施形態においては、分岐状のＰＥＧブロックは、中心のコア基から生じる７のＰＥＧ鎖を含有する。いくつかの実施形態においては、分岐状のＰＥＧブロックは、中心のコア基から生じる６のＰＥＧ鎖を含有する。いくつかの実施形態においては、分岐状のＰＥＧブロックは、中心のコア基から生じる５のＰＥＧ鎖を含有する。いくつかの実施形態においては、分岐状のＰＥＧブロックは、中心のコア基から生じる４のＰＥＧ鎖を含有する。いくつかの実施形態においては、分岐状のＰＥＧブロックは、中心のコア基から生じる３のＰＥＧ鎖を含有する。

【００６１】

特定の実施形態においては、提供されるコポリマーのｐＤＨＡブロックは、約１００ダルトン～約１，０００，０００ダルトンのM_wを有する。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーのｐＤＨＡブロックは、約１，０００ダルトン～約１，０００，０００ダルトンのM_wを有する。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーのｐＤＨＡブロックは、約１０，０００ダルトン～約１，０００，０００ダルトンのM_wを有する。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーのｐＤＨＡブロックは、約１００，０００ダルトン～約１，０００，０００ダルトンのM_wを有する。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーのｐＤＨＡブロックは、約１００ダルトン～約１００，０００ダルトンのM_wを有する。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーのｐＤＨＡブロックは、約１００ダルトン～約５０，０００ダルトンのM_wを有する。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーのｐＤＨＡブロックは、約１００ダルトン～約１０，０００ダルトンのM_wを有する。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーのｐＤＨＡブロックは、約１，０００ダルトン～約５０，０００ダルトンのM_wを有する。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーのｐＤＨＡブロックは、約１，０００ダルトン～約１０，０００ダルトンのM_wを有する。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーのｐＤＨＡブロックは、約１，０００ダルトン～約５，０００ダルトンのM_wを有する。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーのｐＤＨＡブロックは、約２，０００ダルトン～約５，０００ダルトンのM_wを有する。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーのｐＤＨＡブロックは、約２，０００ダルトン～約４，０００ダルトンのM_wを有する。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーのｐＤＨＡブロックは、約２，５００ダルトン～約４，０００ダルトンのM_wを有する。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーのｐＤＨＡブロックは、約２，５００ダルトン～約３，５００ダルトンのM_wを有する。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーのｐＤＨＡブロックは、約３，０００ダルトンのM_wを有する。

【００６２】

特定の実施形態においては、提供されるコポリマーの非ＤＨＡポリオールブロックは、約１００ダルトン～約１，０００，０００ダルトンのM_wを有する。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーの非ＤＨＡポリオールブロックは、約１，０００ダルトン～約１，０００，０００ダルトンのM_wを有する。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーの非ＤＨＡポリオールブロックは、約１０，０００ダルトン～約１，０００，０００ダルトンのM_wを有する。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーの非ＤＨＡポリオールブロックは、約１００，０００ダルトン～約１，０００，０００ダルトンのM_wを有する。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーの非ＤＨＡポリオールブロックは、約１００ダルトン～約１００，０００ダルトンのM_wを有する。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーの非ＤＨＡポリオールブロックは、約１０

０ダルトン～約５０，０００ダルトンのM_wを有する。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーの非ＤＨＡポリオールブロックは、約１００ダルトン～約１０，０００ダルトンのM_wを有する。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーの非ＤＨＡポリオールブロックは、約１，０００ダルトン～約５０，０００ダルトンのM_wを有する。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーの非ＤＨＡポリオールブロックは、約１，０００ダルトン～約１０，０００ダルトンのM_wを有する。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーの非ＤＨＡポリオールブロックは、約１，０００ダルトン～約５，０００ダルトンのM_wを有する。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーの非ＤＨＡポリオールブロックは、約２，０００ダルトン～約５，０００ダルトンのM_wを有する。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーの非ＤＨＡポリオールブロックは、約３，０００ダルトン～約６，０００ダルトンのM_wを有する。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーの非ＤＨＡポリオールブロックは、約２，５００ダルトン～約４，０００ダルトンのM_wを有する。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーの非ＤＨＡポリオールブロックは、約２，５００ダルトン～約３，５００ダルトンのM_wを有する。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーの非ＤＨＡポリオールブロックは、約５，０００ダルトンのM_wを有する。

【００６３】

特定の実施形態においては、提供されるコポリマーはヒドロゲルである。いくつかの実施形態においては、提供されるコポリマーは、架橋されていない。いくつかの実施形態においては、提供されるコポリマーは架橋されている。いくつかの実施形態においては、提供されるコポリマーは、剪断速度の増大に伴い粘性が低下する特性を有する。いくつかの実施形態においては、提供されるヒドロゲルは、約１００％～約２，０００％の重量増加膨張率を有する。いくつかの実施形態においては、提供されるヒドロゲルは、約２００％～約１，０００％の重量増加膨張率を有する。いくつかの実施形態においては、提供されるヒドロゲルは、約２００％～約８００％の重量増加膨張率を有する。いくつかの実施形態においては、提供されるヒドロゲルは、約３００％～約７００％の重量増加膨張率を有する。いくつかの実施形態においては、提供されるヒドロゲルは、約４００％～約６００％の重量増加膨張率を有する。いくつかの実施形態においては、提供されるヒドロゲルは、約５００％～約６００％の重量増加膨張率を有する。

【００６４】

いくつかの実施形態においては、提供されるコポリマーは、約$5\times10^{22}m^{-3}$～約$5\times10^{26}m^{-3}$の絡み合い密度を有する。いくつかの実施形態においては、提供されるコポリマーは、約$5\times10^{23}m^{-3}$～約$1\times10^{25}m^{-3}$の絡み合い密度を有する。いくつかの実施形態においては、提供されるコポリマーは、約$5\times10^{24}m^{-3}$～約$5\times10^{25}m^{-3}$の絡み合い密度を有する。いくつかの実施形態においては、提供されるコポリマーは、約$1\times10^{24}m^{-3}$～約$5\times10^{24}m^{-3}$の絡み合い密度を有する。いくつかの実施形態においては、提供されるコポリマーは、約$5\times10^{24}m^{-3}$の絡み合い密度を有する。

【００６５】

特定の実施形態においては、提供されるコポリマーは、約３０秒～約１０００秒の緩和時間を有する。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーは、約１００秒～約５００秒の緩和時間を有する。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーは、約２００秒～約５００秒の緩和時間を有する。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーは、約２００秒～約４００秒の緩和時間を有する。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーは、約２００秒～約３５０秒の緩和時間を有する。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーは、約２２５秒～約２７５秒の緩和時間を有する。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーは、約２５０秒の緩和時間を有する。

【００６６】

ジヒドロキシアセトンは、皮膚の上層中のアミノ酸と反応して、色素沈着作用を生じることが知られている。したがって、ＤＨＡ－皮膚タンパク質反応の生成物は、ポリマーＤ

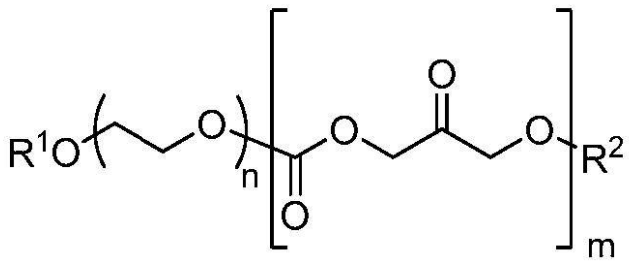
ＨＡではなく、単量体ＤＨＡで官能化されたタンパク質である。特定の実施形態においては、提供されるｐＤＨＡコポリマーは、メイラード反応（すなわち、還元糖とアミノ酸との間での反応）により形成されたＤＨＡ－タンパク質結合体を含有しない。

【００６７】

特定の実施形態においては、提供されるｐＤＨＡコポリマーは、式ＶＩＩ－ａのコポリマーである：

【００６８】

【化１】



VII-a

式中、

R^1およびR^2は、それぞれ独立して、$C_{1\sim20}$脂肪族；３員～７員の飽和もしくは部分不飽和の単環式炭素環；７員～１０員の飽和もしくは部分不飽和の二環式炭素環；フェニル；８員～１０員の二環式アリール環；窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される１個～２個のヘテロ原子を有している、３員～７員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環；窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される１個～３個のヘテロ原子を有している、７員～１０員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環；８員～１０員の二環式アリール環；窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される１個～３個のヘテロ原子を有している、５員～６員のヘテロアリール環；または、窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される１個～４個のヘテロ原子を有している、８員～１０員の二環式ヘテロアリール環より選択される、必要に応じて置換された基であり；そして、

ｎおよびｍは、それぞれ独立して、１～２０００の範囲である。

【００６９】

特定の実施形態においては、R^1は、$C_{1\sim20}$脂肪族である。特定の実施形態においては、R^1は、$C_{1\sim10}$脂肪族である。特定の実施形態においては、R^1は、$C_{1\sim6}$脂肪族である。特定の実施形態においては、R^1はメチルである。いくつかの実施形態においては、R^1は、適切な有機基である。いくつかの実施形態においては、R^1は、炭水化物、タンパク質、およびペプチドからなる群より選択される。

【００７０】

いくつかの実施形態においては、R^2は、$C_{1\sim20}$脂肪族である。特定の実施形態においては、R^2は、$C_{1\sim10}$脂肪族である。特定の実施形態においては、R^2は、$C_{1\sim6}$脂肪族である。特定の実施形態においては、R^2は、メチルである。

【００７１】

いくつかの実施形態においては、ｎは、１～２０００である。いくつかの実施形態においては、ｎは、１０～１０００である。いくつかの実施形態においては、ｎは、１０～５００である。いくつかの実施形態においては、ｎは、１０～２５０である。いくつかの実施形態においては、ｎは、１０～２００である。いくつかの実施形態においては、ｎは、１０～１５０である。いくつかの実施形態においては、ｎは、５０～２００である。いくつかの実施形態においては、ｎは、７５～１２５である。いくつかの実施形態においては、ｎは、ｎ個の括弧で囲まれたブロックの分子量の合計が、約２００ダルトン～約２０，０００ダルトンとなるような数である。いくつかの実施形態においては、ｎは、ｎ個の括

弧で囲まれたブロックの分子量の合計が、約５００ダルトン～約１０，０００ダルトンとなるような数である。いくつかの実施形態においては、ｎは、ｎ個の括弧で囲まれたブロックの分子量の合計が、約１，０００ダルトン～約１０，０００ダルトンとなるような数である。いくつかの実施形態においては、ｎは、ｎ個の括弧で囲まれたブロックの分子量の合計が、約２，０００ダルトン～約１０，０００ダルトンとなるような数である。いくつかの実施形態においては、ｎは、ｎ個の括弧で囲まれたブロックの分子量の合計が、約３，０００ダルトン～約６，０００ダルトンとなるような数である。

【００７２】

いくつかの実施形態においては、ｍは、１～２０００である。いくつかの実施形態においては、ｍは、２～２０００である。いくつかの実施形態においては、ｍは、５～１０００である。いくつかの実施形態においては、ｍは、５～５００である。いくつかの実施形態においては、ｍは、５～２５０である。いくつかの実施形態においては、ｍは、５～２００である。いくつかの実施形態においては、ｍは、５～１００である。いくつかの実施形態においては、ｍは、１５～５０である。いくつかの実施形態においては、ｍは、２０～３０である。いくつかの実施形態においては、ｍは、ｍ個の括弧で囲まれたブロックの分子量の合計が、約２００ダルトン～約２０，０００ダルトンとなるような数である。いくつかの実施形態においては、ｍは、ｍ個の括弧で囲まれたブロックの分子量の合計が、約５００ダルトン～約１０，０００ダルトンとなるような数である。いくつかの実施形態においては、ｍは、ｍ個の括弧で囲まれたブロックの分子量の合計が、約１，０００ダルトン～約１０，０００ダルトンとなるような数である。いくつかの実施形態においては、ｍは、ｍ個の括弧で囲まれたブロックの分子量の合計が、約２，０００ダルトン～約８，０００ダルトンとなるような数である。いくつかの実施形態においては、ｍは、ｍ個の括弧で囲まれたブロックの分子量の合計が、約３，０００ダルトン～約７，０００ダルトンとなるような数である。いくつかの実施形態においては、ｍは、ｍ個の括弧で囲まれたブロックの分子量の合計が、約４，０００ダルトン～約６，０００ダルトンとなるような数である。いくつかの実施形態においては、ｍは、ｍ個の括弧で囲まれたブロックの分子量の合計が、約５，０００ダルトンとなるような数である。

【００７３】

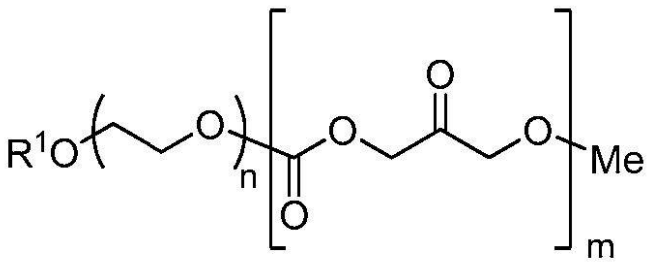
いくつかの実施形態においては、本明細書中に記載される分子量は、１つの分子または１つ分子の一部分の分子量をいう。いくつかの実施形態においては、本明細書中に記載される分子量は、提供されるポリマーの組成物中の平均分子量をいう。

【００７４】

特定の実施形態においては、提供されるｐＤＨＡコポリマーは、式ＶＩＩ－ｂのコポリマーである：

【００７５】

【化２】



VII-b

式中、Ｒ[1]、ｎ、およびｍのそれぞれは、上記で定義され、そして本明細書中のクラスおよびサブクラスに記載されるとおりである。

【００７６】

提供されるｐＤＨＡコポリマーが、カルボニル保護基で保護され得るケトン基を含むことが理解されるであろう。例えば、提供されるポリマーは、化学的に保護されているジヒドロキシアセトン単量体および／または二量体を使用して、例えば、保護されたジヒドロキシアセトン単量体（ここでは、単量体のカルボニル基が保護されている）から、例えば、２，２－ジ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルコキシ－プロパン－１，３－ジオールから、または２，２－ジメトキシ－プロパン－１，３－ジオールから作製され得る。出発材料の他の保護された形態としては、単量体のカルボニル基が、メトキシベンジル、ベンジルオキシ、もしくはアリルオキシで保護されているもの、または二量体のヒドロキシル基が保護されているもの（例えば、２，５－ジ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルコキシ－２，５－ビス（ヒドロキシメチル）－［１，４］－ジオキサンに由来する）が挙げられる。２，２－ジメトキシ－プロパン－１，３ジオールは、Ｆｅｒｒｏｎｉ，Ｅ．Ｌ．，ら，Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ ６４，４９４３－４９４５（１９９９）に記載されているように、ＤＨＡ単量体と二量体の組み合わせから容易に作製される。

【００７７】

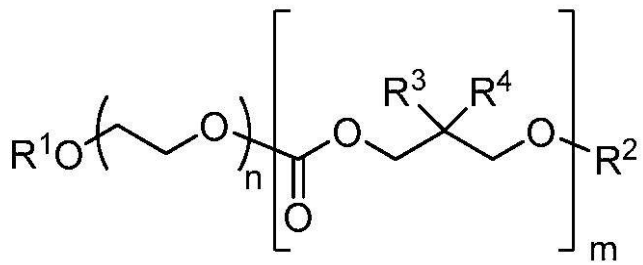
官能化された単量体を重合することに加えて、提供されるｐＤＨＡコポリマーは、ポリマー段階で官能化することもできる。そのような官能化は、当該分野でこれまでに実証されている（例えば、米国特許出願公開番号２００８－０１９４７８６を参照のこと）。例えば、式ＶＩＩ－ａの化合物は、１つまたは複数の求核試薬により官能化され得る。特定の実施形態においては、式ＶＩＩ－ａの化合物は、アミンと適切な還元剤で処理される。いくつかの実施形態においては、還元剤は、ＮａＢＨ$_{4}$、ＮａＢＨ$_{3}$ＣＮ、またはＮａＢＨ（ＯＣＯＣＨ$_{3}$）$_{3}$より選択される。

【００７８】

したがって、特定の実施形態においては、提供されるｐＤＨＡコポリマーは、式ＶＩＩＩのコポリマーである：

【００７９】

【化３】



VIII

式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、ｎ、およびｍはそれぞれ、上記で定義され、本明細書中のクラスおよびサブクラスに記載されるとおりであり；そして

Ｒ^{3}およびＲ^{4}は、それぞれ独立して、Ｒ^{5}、－ＯＲ^{5}、および－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$からなる群より選択されるか；あるいは：

Ｒ^{3}とＲ^{4}が、必要に応じて、それらの間にある原子と一緒になって、窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される１個～２個のヘテロ原子を有している、３員～７員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環；または窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される１個～３個のヘテロ原子を有している、７員～１０員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環より選択される、必要に応じて置換された環を形成し；そして

Ｒ^{5}は、それぞれ独立して、水素、あるいは、Ｃ$_{1-20}$脂肪族；３員～７員の飽和もしくは部分不飽和の単環式炭素環；７員～１０員の飽和もしくは部分不飽和の二環式炭素環；フェニル；８員～１０員の二環式アリール環；窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して

選択される１個～２個のヘテロ原子を有している、３員～７員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環；窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される１個～３個のヘテロ原子を有している、７員～１０員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環；８員～１０員の二環式アリール環；窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される１個～３個のヘテロ原子を有している、５員～６員のヘテロアリール環；または、窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される１個～４個のヘテロ原子を有している、８員～１０員の二環式ヘテロアリール環より選択される、必要に応じて置換された基である。

【００８０】

いくつかの実施形態においては、R^3はR^5である。いくつかの実施形態においては、R^3は、－OR^5である。他の実施形態においては、R^3は、－$N(R^5)_2$である。いくつかの実施形態においては、R^3は、－$N(R^5)_2$であり、式中、R^5は、それぞれ独立して、$C_{1\sim10}$脂肪族またはフェニルより選択される必要に応じて置換された基である。いくつかの実施形態においては、R^3は、－$NH(CH_2)_4CH(NH_2)CO_2H$である。

【００８１】

いくつかの実施形態においては、R^4はR^5である。いくつかの実施形態においては、R^4は、－OR^5である。他の実施形態においては、R^4は、－$N(R^5)_2$である。

【００８２】

特定の実施形態においては、R^3とR^4が、適切なカルボニル保護基を形成する。適切なカルボニル保護基は当該分野で周知であり、これには、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，第3版，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，１９９９（その全体が引用により本明細書中に組み入れられる）に詳細に記載されているものが含まれる。

【００８３】

いくつかの実施形態においては、R^3およびR^4は、それぞれ独立して、R^5、－OR^5、および－$N(R^5)_2$からなる群より選択される。特定の実施形態においては、R^3とR^4はそれぞれ、－$N(R^5)_2$であり、式中、R^5は$C_{1\sim20}$脂肪族である。特定の実施形態においては、R^3とR^4はそれぞれ、－OR^5であり、式中、R^5は$C_{1\sim20}$脂肪族である。特定の実施形態においては、R^3とR^4はそれぞれ、－OR^5であり、式中、R^5は$C_{1\sim10}$脂肪族である。特定の実施形態においては、R^3とR^4はそれぞれ、－OR^5であり、式中、R^5は、$C_{1\sim6}$脂肪族である。特定の実施形態においては、R^3とR^4はそれぞれ、－OR^5であり、式中、R^5はエチルである。特定の実施形態においては、R^3とR^4はそれぞれ、－OR^5であり、式中、R^5はメチルである。

【００８４】

いくつかの実施形態においては、R^3とR^4は、それらの間にある原子と一緒になって、窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される１個～２個のヘテロ原子を有している、必要に応じて置換されたスピロ環式の３員～７員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環を形成する。いくつかの実施形態においては、R^3とR^4は、それらの間にある原子と一緒になって、必要に応じて置換された５員～６員の環状ケタールを形成する。いくつかの実施形態においては、R^3とR^4は、必要に応じて置換された５員～６員の環状ケタールを形成するようにそれらの間にある原子と一緒になることはない。

【００８５】

特定の実施形態においては、R^5は水素である。特定の実施形態においては、R^5は、$C_{1\sim20}$脂肪族である。特定の実施形態においては、R^5は、３員～７員の飽和もしくは部分不飽和の単環式炭素環である。特定の実施形態においては、R^5は、７員～１０員の飽和もしくは部分不飽和の二環式炭素環である。特定の実施形態においては、R^5はフェニルである。特定の実施形態においては、R^5は、８員～１０員の二環式アリール環である。特定の実施形態においては、R^5は、窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される１個～２個のヘテロ原子を有している、３員～７員の飽和もしくは部分不飽和の単

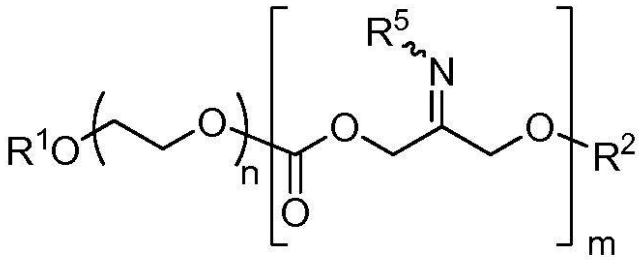
環式複素環である。特定の実施形態においては、R^5は、窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される１個～３個のヘテロ原子を有している、７員～１０員の飽和もしくは部分不飽和の二環式複素環である。特定の実施形態においては、R^5は、８員～１０員の二環式アリール環である。特定の実施形態においては、R^5は、窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される１個～３個のヘテロ原子を有している、５員～６員のヘテロアリール環である。特定の実施形態においては、R^5は、窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される１個～４個のヘテロ原子を有している、８員～１０員の二環式ヘテロアリール環である。

【００８６】

特定の実施形態においては、提供されるｐＤＨＡコポリマーは、式ＩＸのコポリマーである：

【００８７】

【化４】



IX

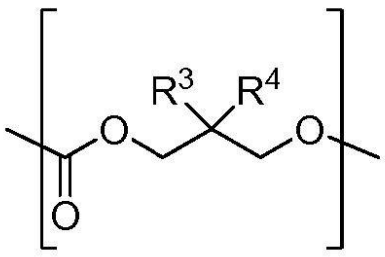
式中、R^1、R^2、R^5、ｎ、およびｍはそれぞれ、上記で定義され、そして本明細書中のクラスおよびサブクラスに記載されるとおりである。

【００８８】

特定の実施形態においては、提供されるｐＤＨＡコポリマーは、以下の反復サブユニットを含有する：

【００８９】

【化５】



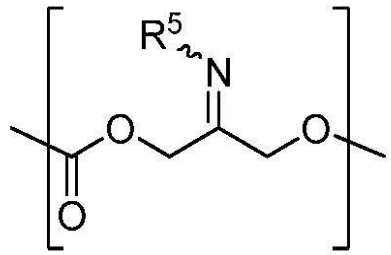
式中、R^3とR^4はそれぞれ、上記で定義され、そして本明細書中のクラスおよびサブクラスに記載されるとおりである。

【００９０】

特定の実施形態においては、提供されるｐＤＨＡコポリマーは、以下の反復サブユニットを含有する：

【００９１】

【化６】



式中、Ｒ^{5}は、上記で定義され、そして本明細書中のクラスおよびサブクラスに記載されるとおりである。

【００９２】

特定の実施形態においては、提供されるｐＤＨＡコポリマーは、ポリ（ＭＰＥＧ－ｂ－２－オキシプロピレンカーボネート）である。特定の実施形態においては、提供されるｐＤＨＡコポリマーは、ポリ（ＭＰＥＧ－ｂ－２，２，ジ（Ｃ$_{1\sim12}$脂肪族）オキシ－１，３－プロピレンカーボネート）である。特定の実施形態においては、提供されるｐＤＨＡコポリマーは、ポリ（ＭＰＥＧ－ｂ－２，２，ジメトキシ－１，３－プロピレンカーボネート）である。

【００９３】

（ＭＰＥＧ－ｐＤＨＡコポリマー）

上記のように、本開示は、ｐＤＨＡコポリマーとその使用を提供する。いくつかの実施形態においては、提供されるジブロックコポリマーは、モノメトキシ－ポリエチレングリコールと、ヒトの代謝物であるジヒドロキシアセトンをベースとするポリカーボネートを含有する。

【００９４】

ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）系ポリマーは、ＰＥＧの好ましい化学的特性および生物学的特性（特に、その確立された生体適合性と低い免疫原性）が原因で、生体適合材料として相当注目されている（Ｈｕｂｂｅｌｌ，Ｊ．Ａ．（１９９８）「Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ ｂｉｏｄｅｇｒａｄａｂｌｅ ｐｏｌｙｍｅｒｓ ｆｏｒ ｔｉｓｓｕｅ ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ ａｎｄ ｄｒｕｇ ｄｅｌｉｖｅｒｙ．」Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｓｏｌｉｄ Ｓｔ Ｍａｔ Ｓｃｉ ３，２４６－２５１）。ＤＨＡは、解糖経路の中間体代謝物である３炭素のケトースであり、このことから、これは新規の生体適合材料についての見込みのある構成要素となっている（Ｍａｔｈｅｗｓ，Ｃ．，Ｖａｎ Ｈｏｌｄｅ，Ｋ．（１９９６）Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ（Ｔｈｅ Ｂｅｎｊａｍｉｎ／Ｃｕｍｍｉｎｇｓ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ，Ｍｅｎｌｏ Ｐａｒｋ，ＣＡ））。さらに、ＤＨＡは、コーンシロップとメタノールから発酵産物として容易に製造することができる（Ｋａｔｏ，Ｎ．，Ｋｏｂａｙａｓｈｉ，Ｈ．，Ｓｈｉｍａｏ，Ｍ．，Ｓａｋａｚａｗａ，Ｃ．（１９８６）「Ｄｉｈｙｄｒｏｘｙａｃｅｔｏｎｅ ｐｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｆｒｏｍ ｍｅｔｈａｎｏｌ ｂｙ ａ ｄｉｈｙｄｒｏｘｙａｃｅｔｏｎｅ ｋｉｎａｓｅ ｄｅｆｉｃｉｅｎｔ ｍｕｔａｎｔ ｏｆ ｈａｎｓｅｎｕｌａ－ｐｏｌｙｍｏｒｐｈａ．」Ａｐｐｌ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ Ｂｉｏｔ ２３，１８０－１８６）。これは、第１級アミンのそのＣ２カルボニルとの反応によりシッフ塩基を形成するその能力から、サンレスタンニングローション中の有効成分として現在使用されている。（Ｓｏｌｅｒ，Ｃ．，Ｓｏｌｅｙ，Ｍ．（１９９３）「Ｒａｐｉｄ ａｎｄ ｄｅｌａｙｅｄ－ｅｆｆｅｃｔｓ ｏｆ ｅｐｉｄｅｒｍａｌ ｇｒｏｗｔｈ－ｆａｃｔｏｒ ｏｎ ｇｌｕｃｏｎｅｏｇｅｎｅｓｉｓ．」Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｊ ２９４，８６５－８７２；Ｄａｖｉｓ，Ｌ．（１９７３）「Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ｏｆ ｄｉｈｙｄｒｏｘｙａｃｅｔｏｎｅ ｉｎ ｓｏｌｕｔｉｏｎ．」Ｂｉｏｏｒｇ Ｃｈｅｍ ２，１９７－２０１；Ｎｇｕｙｅｎ，Ｂ．Ｃ．，Ｋｏｃｈｅｖａｒ，Ｉ．Ｅ．（２００３）「Ｉｎｆｌｕｅｎｃｅ ｏｆ ｈｙｄｒａｔｉｏｎ ｏｎ ｄｉｈｙｄｒｏｘｙａｃｅｔｏｎｅ－ｉｎｄｕｃｅｄ ｐｉｇｍｅｎｔａｔ

ion of stratum corneum.」J Invest Dermatol 120, 655－661）。DHAをベースとするポリカーボネート（pDHA）は親水性であるが、水および最も一般的な有機溶媒中では不溶性であり、これはまた、C2カルボニル基での還元的アミノ化による1工程での官能化がしやすい（Zelikin, A. N., Zawaneh, P. N., Putnam, D.（2006）「A functionalizable biomaterial based on dihydroxyacetone, an intermediate of glucose metabolism.」Biomacromolecules 7, 3239－3244）。

【0095】

特定の実施形態においては、提供されるMPEG－pDHAジブロックコポリマーは、その構成要素である両方のブロックの特性の一部を獲得し、それらを取り込んで水和の際に物理的に架橋されたヒドロゲルを形成する。いずれの特定の理論にも束縛されることは望ましくないが、MPEG－pDHAをベースとするヒドロゲルは、第1級アミン（Zelikin、前出）を結合するpDHAの能力の理由から、詰物および生体接着剤の両方として作用するように創傷床に注入することができ、それにより、ゲルが、たるんだ組織を互いに結び付け、周囲の漏れがある血管およびリンパ管を密閉し、それによって液体貯留を減少させることが可能となると考えられる。

【0096】

上記のように、ゲルの特性と性能は、ポリマーを構成しているブロックの長さを調節することにより制御することができる。実験は、様々な分子量（M_w）のMPEG－pDHAが合成される次の実施例に記載される。これらの特定の実験においては、MPEGのM_wは、5000で一定に保った。なぜなら、この低いM_wでは、承認されているヒトでの使用についてFDAにより求められる腎クリアランスを受けることができるからである。pDHAのM_wを変化させて（3000、5000、および7000）、3種類の所望されるブロックコポリマー（5000－3000、5000－5000、および5000－7000と略す）を生じさせた。pDHAは水中では不溶性であるが、接触角の測定値に基づくと親水性である（Zelikin, 前出）ので、MPEGは、水溶性の親水性ポリマーである。これらの特徴は、上記ブロックコポリマーが、水性環境中で低濃度でナノ粒子を形成することを可能にする（Zawaneh, 前出）。本開示は、予想外に、高いポリマー濃度で上記ブロックコポリマーが、物理的にもつれた状態のネットワーク持つゲルをを形成することを見出した。このような物理的ゲル化は、選択的溶媒中でマルチブロックコポリマーの特定のゲルを用いて、これまでに観察されている（Wang, L. W., Venkatraman, S., Gan, L. H., Kleiner, L.（2005）「Structure formation in injectable poly(lactide－co－glycolide)depots. II. Nature of the gel.」J Biomed Mater Res 72B, 215－222；Nyrkova, I. A., Khokhlov, A. R., Doi, M.（1993）「Microdomains in Block－Copolymer and Multiplets in Ionomers － Parallels in Behavior.」Macromolecules 26, 3601－3610；He, X. W., Herz, J., Guenet, J. M.（1988）「Physical gelation of a multiblock copolymer － Effect of copolymer composition.」Macromolecules 21, 1757－1763；He, X. W., Herz, J., Guenet, J. M.（1989）「Physical gelation of a multiblock copolymer － Effect of solvent type.」Macromolecules 22, 1390－1397）が、任意のどのようなコポリマーについてもヒドロゲルの形成を実現するために必要なプロセスおよび／または条件は予測不可能である。

【００９７】
ｐＤＨＡ鎖の長さの増大が、ゲルの物理的架橋を形成する不溶性ｐＤＨＡドメインの大きさを増大させ、親水性ＭＰＥＧドメインの相対的寄与を減少させることが、これまでに観察されている（Ｗａｎｇ　２００５、前出）。いずれの特定の理論にも束縛されることは望ましくないが、増大したｐＤＨＡ鎖の長さが、続いて、実施例１に示されるように絡み合い密度を増大させ、これは次に、ゲルの空隙率と水分の取り込みに影響を与えると考えられる。高い水分含量と増大した空隙率は、材料の生体適合性を改善する傾向があり、その粘性と弾性の性質にも影響を及ぼし得る（Ｌａｎｇｅｒ、前出）。
【００９８】
特定の実施形態においては、提供されるＭＰＥＧ－ｐＤＨＡゲルは、高い水分含量を示し、これは、実施例１の表２に示されるように、ｐＤＨＡ鎖の長さと絡み合い密度の増大に伴って減少する。例えば、図１に示される極低温で凍結した／凍結乾燥させたゲルの走査電子顕微鏡写真（ＳＥＭ）もまた、ｐＤＨＡ鎖の長さの増大と絡み合い密度の増加に伴って低下する高い程度の空隙率を説明する。
【００９９】
新規の生体適合材料に有用であり得る２つの特徴は、分解速度と分解生成物の組成である。実施例２は、ポリカーボネートについて驚くほど迅速であり、ｐＤＨＡブロックのM_wの増大に伴い低下する分解速度を示す、特定のＭＰＥＧ－ｐＤＨＡブロックコポリマーについて行ったインビトロでの分解実験を説明する。特定の実施形態においては、提供されるコポリマーは、２４時間で完全に分解する（図３ａ）。図３ｂは、特定のブロックコポリマーの分解生成物についての特徴的な^{1}Ｈ　ＮＭＲであり、これは、可溶性ポリマーの分解生成物が、ＭＰＥＧ、単量体ＤＨＡ、およびおそらく、CO_2（CO_2は、ポリカーボネートの分解に共通する副生成物である）であることを示す（Ｔａｎｇｐａｓｕｔｈａｄｏｌ，Ｖ．，Ｐｅｎｄｈａｒｋａｒ，Ｓ．Ｍ．，Ｋｏｈｎ，Ｊ．（２０００）「Ｈｙｄｒｏｌｙｔｉｃ　ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ　ｏｆ　ｔｙｒｏｓｉｎｅ－ｄｅｒｉｖｅｄ　ｐｏｌｙｃａｒｂｏｎａｔｅｓ，ａ　ｃｌａｓｓ　ｏｆ　ｎｅｗ　ｂｉｏｍａｔｅｒｉａｌｓ．Ｐａｒｔ　Ｉ：Ｓｔｕｄｙ　ｏｆ　ｍｏｄｅｌ　ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ．」Ｂｉｏｍａｔｅｒｉａｌｓ　２１，２３７１－２３７８；Ｚｈｕ，Ｋ．Ｊ．，Ｈｅｎｄｒｅｎ，Ｒ．Ｗ．，Ｊｅｎｓｅｎ，Ｋ．，Ｐｉｔｔ，Ｃ．Ｇ．（１９９１）「Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，ａｎｄ　ｂｉｏｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ　ｏｆ　ｐｏｌｙ（１，３－Ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｅｎｅ　Ｃａｒｂｏｎａｔｅ）．」Ｍａｃｒｏｍｏｌｅｃｕｌｅｓ　２４，１７３６－１７４０）。対照として、図１１は、もとのＭＰＥＧおよびＤＨＡの^{1}Ｈ　ＮＭＲをそれぞれ含む。図３と図１１の比較は、^{1}Ｈ　ＮＭＲのピークが重複することを示し、このことは、ＭＰＥＧ－ｐＤＨＡの分解生成物が、ＭＰＥＧと単量体ＤＨＡであることを示している。
【０１００】
これらのインビトロでの実験に加えて、インビボでの実験を、術後の漿液腫の予防におけるｐＤＨＡコポリマーの有効性を決定するために行った。実施例３に記載するように、提供されるｐＤＨＡコポリマーは、対照と比較して、漿液腫の平均容積を有意に減少させることに関して有効である。送達（注射）の容易さ、生体組織との適合性、およびインビボでの効力を考慮すると、提供されるコポリマーは、極めて効果的な外科用の生体適合材料であることが実証されている。
【０１０１】
（使用方法）
いくつかの実施形態においては、本開示のｐＤＨＡコポリマーは、医療での使用のために提供される。いくつかの実施形態においては、本開示のｐＤＨＡコポリマーは、外科手術での使用のために提供される。特定の実施形態においては、本開示のｐＤＨＡコポリマーは、再建手術での使用のために提供される。特定の実施形態においては、本開示のｐＤＨＡコポリマーは、漿液腫の予防における使用のために提供される。いくつかの実施形態においては、本開示は、術後の死腔をなくし、漿液腫の形成を減少させるために、提供さ

れるｐＤＨＡコポリマーを使用する方法を提供する。

【０１０２】

いくつかの実施形態においては、本開示は、患者の創傷床もしくは手術部位に、またはその近くに、ポリ－ジヒドロキシアセトン（ｐＤＨＡ）コポリマーを含有する物質を投与する工程を含む処置方法を提供する。特定の実施形態においては、本開示は漿液腫の予防または処置のための方法を提供し、上記方法は、ポリ－ジヒドロキシアセトン（ｐＤＨＡ）コポリマーを含有する物質を、創傷床もしくは手術部位に、またはその近くに投与する工程を含む。特定の実施形態においては、創傷床または手術部位は腹部にある。

【０１０３】

（漿液腫）

漿液腫は、内部の水膨れ（ｉｎｔｅｒｎａｌ　ｂｌｉｓｔｅｒ）に対して同種である体の組織内での漿液の異常な集積である。術後の漿液の蓄積は、特に、外科的処置に、下層の皮膚組織および深部筋膜から皮膚の比較的大きな組織片を剥がす必要がある（例えば、切除手術および再建手術）場合に、患者において頻繁に起こる。広範囲に及ぶ組織の切開が必要であり、大きな空間を作ってしまう外科手術は、正常なリンパの流れを崩壊させてしまう可能性がある。これに続き、浸出液（ｔｒａｎｓｄｕａｔｅ　ｆｌｕｉｄ）がこれらの排水の悪い「死腔」に集まり、これにより漿液腫の形成が生じる（Ａｇｒａｗａｌ，Ａ．，Ａｙａｎｔｕｎｄｅ，Ａ．Ａ．，Ｃｈｅｕｎｇ，Ｋ．Ｌ．（２００６）「Ｃｏｎｃｅｐｔｓ　ｏｆ　ｓｅｒｏｍａ　ｆｏｒｍａｔｉｏｎ　ａｎｄ　ｐｒｅｖｅｎｔｉｏｎ　ｉｎ　ｂｒｅａｓｔ　ｃａｎｃｅｒ　ｓｕｒｇｅｒｙ．」ＡＮＺ Ｊ Ｓｕｒｇ ７６，１０８８－１０９５；Ｋｕｒｏｉ，Ｋ．，ら（２００５）「Ｐａｔｈｏｐｈｙｓｉｏｌｏｇｙ　ｏｆ　ｓｅｒｏｍａ　ｉｎ　ｂｒｅａｓｔ　ｃａｎｃｅｒ．」Ｂｒｅａｓｔ Ｃａｎｃｅｒ １２，２８８－２９３）。漿液腫は、感染、四肢可動性の低下、および再手術のような、有意な疾病構造（ｐａｔｉｅｎｔ　ｍｏｒｂｉｄｉｔｙ）を導き得る（Ａｇｒａｗａｌ，前出；Ｓｃｈｗａｂｅｇｇｅｒ，Ａ．，Ｎｉｎｋｏｖｉｃ，Ｍ．，Ｂｒｅｎｎｅｒ，Ｅ．，Ａｎｄｅｒｌ，Ｈ．（１９９７）「Ｓｅｒｏｍａ　ａｓ　ａ　ｃｏｍｍｏｎ　ｄｏｎｏｒ　ｓｉｔｅ　ｍｏｒｂｉｄｉｔｙ　ａｆｔｅｒ　ｈａｒｖｅｓｔｉｎｇ　ｔｈｅ　ｌａｔｉｓｓｉｍｕｓ　ｄｏｒｓｉ　ｆｌａｐ：Ｏｂｓｅｒｖａｔｉｏｎｓ　ｏｎ　ｃａｕｓｅ　ａｎｄ　ｐｒｅｖｅｎｔｉｏｎ．」Ａｎｎ Ｐｌａｓ Ｓｕｒｇ ３８，５９４－５９７；Ｂｕｄｄ，Ｄ．Ｃ．，Ｃｏｃｈｒａｎ，Ｒ．Ｃ．，Ｓｔｕｒｔｚ，Ｄ．Ｌ．，Ｆｏｕｔｙ，Ｗ．Ｊ．（１９７８）「Ｓｕｒｇｉｃａｌ　ｍｏｒｂｉｄｉｔｙ　ａｆｔｅｒ　ｍａｓｔｅｃｔｏｍｙ　ｏｐｅｒａｔｉｏｎｓ．」Ａｍ Ｊ Ｓｕｒｇ １３５，２１８－２２０）。漿液腫の形成率は、外科的処置の性質により、９．１％～８１％の範囲である（Ｓｃｈｗａｂｅｇｇｅｒ，前出；Ｗｏｏｄｗｏｒｔｈ，Ｐ．Ａ．，ＭｃＢｏｙｌｅ，Ｍ．Ｆ．，Ｈｅｌｍｅｒ，Ｓ．Ｄ．，Ｂｅａｍｅｒ，Ｒ．Ｌ．（２０００）「Ｓｅｒｏｍａ　ｆｏｒｍａｔｉｏｎ　ａｆｔｅｒ　ｂｒｅａｓｔ　ｃａｎｃｅｒ　ｓｕｒｇｅｒｙ：Ｉｎｃｉｄｅｎｃｅ　ａｎｄ　ｐｒｅｄｉｃｔｉｎｇ　ｆａｃｔｏｒｓ．」Ａｍ Ｓｕｒｇ ６６，４４４－４５０；Ｒｏｓｅｓ，Ｄ．Ｆ．，Ｂｒｏｏｋｓ，Ａ．Ｄ．，Ｈａｒｒｉｓ，Ｍ．Ｎ．，Ｓｈａｐｉｒｏ，Ｒ．Ｌ．，Ｍｉｔｎｉｃｋ，Ｊ．（１９９９）「Ｃｏｍｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ　ｏｆ　ｌｅｖｅｌ　Ｉ　ａｎｄ　ＩＩ　ａｘｉｌｌａｒｙ　ｄｉｓｓｅｃｔｉｏｎ　ｉｎ　ｔｈｅ　ｔｒｅａｔｍｅｎｔ　ｏｆ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ　ｏｆ　ｔｈｅ　ｂｒｅａｓｔ．」Ａｎｎ Ｓｕｒｇ ２３０，１９４－２０１；Ａｂｅ，Ｍ．，Ｉｗａｓｅ，Ｔ．，Ｔａｋｅｕｃｈｉ Ｔ．，Ｍｕｒａｉ Ｈ．，Ｍｉｕｒａ Ｓ．（１９９８）「Ａ ｒａｎｄｏｍｉｚｅｄ ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ ｔｒｉａｌ ｏｎ ｔｈｅ ｐｒｅｖｅｎｔｉｏｎ ｏｆ ｓｅｒｏｍａ ａｆｔｅｒ ｐａｒｔｉａｌ ｏｒ ｔｏｔａｌ ｍａｓｔｅｃｔｏｍｙ ａｎｄ ａｘｉｌｌａｒｙ ｌｙｍｐｈ ｎｏｄｅ ｄｉｓｓｅｃｔｉｏｎ．」Ｂｒｅａｓｔ Ｃａｎｃｅｒ ５，６７－６９；Ｓａｙ，Ｃ．Ｃ．，Ｄｏｎｅｇａｎ，Ｗ．（１９７４）「Ｂｉｏｓｔａｔｉｓｔｉｃａｌ ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ ｏｆ ｃｏｍｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｆｒｏｍ ｍａｓｔｅｃｔｏｍｙ．」Ｓｕｒｇ Ｇｙｎｅｃｏｌ Ｏｂｓｔｅｔ １３８，３７０－３７６

；Ａｌｖａｎｄｉ，Ｒ．Ｙ．，Ｓｏｌｏｍｏｎ，Ｍ．Ｊ．，Ｒｅｎｗｉｃｋ，Ｓ．Ｂ．，Ｄｏｎｏｖａｎ，Ｊ．Ｋ．（１９９１）「Ｐｒｅｌｉｍｉｎａｒｙ ｒｅｓｕｌｔｓ ｏｆ ｃｏｎｓｅｒｖａｔｉｖｅ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ ｅａｒｌｙ ｂｒｅａｓｔ ｃａｎｃｅｒ ｗｉｔｈ ａｘｉｌｌａｒｙ ｄｉｓｓｅｃｔｉｏｎ ａｎｄ ｐｏｓｔ ｏｐｅｒａｔｉｖｅ ｒａｄｉｏｔｈｅｒａｐｙ．Ａ ｒｅｔｒｏｓｐｅｃｔｉｖｅ ｒｅｖｉｅｗ ｏｆ １０７ ｐａｔｉｅｎｔｓ．」Ａｕｓｔ Ｎ Ｚ Ｊ Ｓｕｒｇ ９，６７０－６７４；Ｏｓｔｅｅｎ，Ｒ．Ｔ．，Ｋａｒｎｅｌｌ，Ｌ．Ｈ．（１９９４）「Ｔｈｅ ｎａｔｉｏｎａｌ ｃａｎｃｅｒ ｄａｔａ－ｂａｓｅ ｒｅｐｏｒｔ ｏｎ ｂｒｅａｓｔ－ｃａｎｃｅｒ．」Ｃａｎｃｅｒ ７３，１９９４－２０００）。特に、改良型の定型的乳房切断術によっては、１５％～３８．６％の範囲の漿液腫の形成率が生じるが、定型的乳房切除術については、５２％の高い率が報告されている（Ｂｕｄｄ，前出；Ｈａｙｅｓ，Ｊ．Ａ．，Ｂｒｙａｎ，Ｒ．Ｍ．（１９８４）「Ｗｏｕｎｄ－ｈｅａｌｉｎｇ ｆｏｌｌｏｗｉｎｇ ｍａｓｔｅｃｔｏｍｙ．」Ａｕｓｔ Ｎ Ｚ Ｊ Ｓｕｒｇ ５４，２５－２７；Ａｉｔｋｅｎ，Ｄ．Ｒ．，Ｈｕｎｓａｋｅｒ，Ｒ．，Ｊａｍｅｓ，Ａ．Ｇ．（１９８４）「Ｐｒｅｖｅｎｔｉｏｎ ｏｆ ｓｅｒｏｍａｓ ｆｏｌｌｏｗｉｎｇ ｍａｓｔｅｃｔｏｍｙ ａｎｄ ａｘｉｌｌａｒｙ ｄｉｓｓｅｃｔｉｏｎ．」Ｓｕｒｇ Ｇｙｎｅｃｏｌ Ｏｂｓｔｅｔ １５８，３２７－３３０；Ｃｈｉｌｓｏｎ，Ｔ．Ｒ．，Ｃｈａｎ，Ｆ．Ｄ．，Ｌｏｎｓｅｒ，Ｒ．Ｒ．，Ｗｕ，Ｔ．Ｍ．，Ａｉｔｋｅｎ，Ｄ．Ｒ．（１９９２）「Ｓｅｒｏｍａ ｐｒｅｖｅｎｔｉｏｎ ａｆｔｅｒ ｍｏｄｉｆｉｅｄ ｒａｄｉｃａｌ－ｍａｓｔｅｃｔｏｍｙ．」Ａｍ Ｓｕｒｇ ５８，７５０－７５４；Ｔｅｒｒｅｌｌ，Ｇ．Ｓ．，Ｓｉｎｇｅｒ，Ｊ．Ａ．（１９９２）「Ａｘｉｌｌａｒｙ ｖｅｒｓｕｓ ｃｏｍｂｉｎｅｄ ａｘｉｌｌａｒｙ ａｎｄ ｐｅｃｔｏｒａｌ ｄｒａｉｎａｇｅ ａｆｔｅｒ ｍｏｄｉｆｉｅｄ ｒａｄｉｃａｌ－ｍａｓｔｅｃｔｏｍｙ．」Ｓｕｒｇ Ｇｙｎｅｃｏｌ Ｏｂｓｔｅｔ １７５，４３７－４４０）。

【０１０４】

一例として、定型的乳腺切除術を実施する過程において、執刀医は、胸郭とそれを覆っている皮膚の比較的大きな領域との間にある患者の乳房組織の実質的に全てを除去する。外科手術後、これにより生じる比較的大きな皮膚のたるみを、下層組織とともに治療し、そして下層組織と癒着させる必要がある。しかし、漿液の蓄積は、覆っている皮膚のたるみと下層組織との間に集まる傾向がある。この漿液（ｓｅｒｉｏｕｓ ｆｌｕｉｄ）の集まりには、皮膚が、皮下組織と深部筋膜とともに癒えることを妨げる傾向があり、これにより、極めて感染しやすい媒体も提供されてしまう。

【０１０５】

現在の臨床診療では、シリコーン製の外科用ドレインが、異なる位置での刺切を通じて創傷床の中に配置されて、浸出液（ｔｒａｎｓｕｄａｔｅ ｆｌｕｉｄ）が集められるが、これらは、特に、最初の外科的処置の遅くとも数週間後にそれらを除去する際に、患者に疼痛および不快感をもたらす重要な原因となる可能性がある。さらに、これらの手法は、手術部位の感染のリスクをさらに増大する可能性がある。

【０１０６】

提供されるｐＤＨＡコポリマーは、様々な外科的処置により生じる漿液腫を処置および予防するために使用することができる。そのような処置としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：癌切除および一般外科的処置、例えば、乳房切除術、腫瘍摘出手術、塞栓除去術、；脂肪腫切開、子宮摘出術、美用整形手術（例えば、腹部形成術、前額部フェイスリフト術、バトックリフト術、フェイスリフト術、脂肪吸引術、皮膚移植術、インプラント外科手術（例えば、ふくらはぎ、二頭筋、三頭筋、胸筋、陰茎、皮下、経皮、歯、骨）、皺切除術、または鼻形成術））；乳房形成術；生検閉鎖、口蓋裂閉鎖術、瘢痕ヘルニア修復術、リンパ節切除術、鼠径部の修復、帝王切開術、腹腔鏡によるトロカール修復、膣裂傷の修復、整形外科的処置、椎弓切除術、外傷性病変の処置、瘻孔の処置、移植片の固定、神経修復、電気焼灼術、甲状腺または副甲状腺の切除、歯科的処置（例え

ば、抜歯）、および手の外科手術。提供されるｐＤＨＡコポリマーはまた、獣医学的な外科的処置により生じ得る漿液腫の処置および予防においても有用である。

【０１０７】

（組織癒着）

提供されるｐＤＨＡコポリマーは、術後の組織癒着の予防に有用である。形成され得る癒着としては、組織と組織の癒着、または組織と骨との癒着が挙げられる。一般的に知られているように、内臓外科手術後の術後癒着形成の発生が、腹部外科手術における重大な問題である。例えば、組織癒着の合併症は、婦人科の患者においては生殖能力に影響を及ぼし得る。癒着は、婦人科での腹部の外科的処置の約７０％において起こるので、上記の癒着、それに伴う合併症および患者の不快感を予防するための適切な方法が必要であることは明らかである。

【０１０８】

外科手術後の組織再生の間に表面間の接触がないように、メッシュ（ｍｅｓｈ）または膜を差し込むことにより隣接する体の内表面を仕切ることは知られている。癒着を防ぐために利用されている１つの物質は、Ｇｏｒｅ－Ｔｅｘ（登録商標）として知られている、膨張性のあるポリテトラフルオロエチレン材料である。しかし、この物質は止血薬ではなく、ヒトの体により分解されない。したがって、この移植物は体内に留まり、必要であれば、治癒プロセス後に外科手術により取り出さなければならない。別の物質は、Ｉｎｔｅｒｃｅｅｄ（登録商標）として知られているカルボキシメチルセルロースのメッシュバリアである。しかし、この物質は、血液を多く含む環境には適用できない場合がある。なぜなら、そのような環境下では、この物質はすぐにそのバリア機能を失ってしまうからである。他の研究者らにより、ポリ（エチレンオキサイド）およびポリエチレンテレフタレートの膜が、外科手術による癒着を防ぐためのバリア物質として開示されている（Ｇｉｌｄｉｎｇ　ａｎｄ　Ｒｅｅｄ，Ｐｏｌｙｍｅｒ，第２０巻，１４５４－１４５８頁（１９７９年１２月）およびＰｏｌｙｍｅｒ，第２２巻，４９９－５０４頁（１９８１年４月）。

【０１０９】

本開示は、手術後の組織の癒着の予防または処置のための方法を提供する。この方法は、ポリ－ジヒドロキシアセトンコポリマーを含有する物質を、創傷床もしくは手術部位に、またはその近くに投与する工程を含む。本開示はまた、止血を達成するための方法も提供する。この方法は、ポリ－ジヒドロキシアセトン（ｐＤＨＡ）コポリマーを含有する物質を、創傷床もしくは手術部位に、またはその近くに投与する工程を含む。

【０１１０】

（止血）

本開示は、止血を達成するための方法を提供する。この方法は、ポリ－ジヒドロキシアセトン（ｐＤＨＡ）コポリマーを含有する物質を、創傷床もしくは手術部位に、またはその近くに投与する工程を含む。特定の実施形態においては、創傷床または手術部位は、肝臓表面を含む。特定の実施形態においては、ポリ－ジヒドロキシアセトン（ｐＤＨＡ）コポリマーを含有する物質を投与する工程は、出血している表面に上記物質を振りかけることを含む。

【０１１１】

特定の実施形態においては、本明細書中に記載される方法は、処置される症状に関して緩和的である。特定の実施形態においては、上記方法は予防的である。特定の実施形態においては、上記方法は治療的である。

【０１１２】

本開示は、「薬学的に許容される」組成物を提供し、これは、１種類以上の薬学的に許容される担体（添加剤）および／または希釈剤とともに処方された、本明細書中に記載される１種類以上の治療有効量の化合物を含有する。詳細に記載されるように、本開示の薬学的組成物は、以下のために適応させたものを含む、固体または液体の形態での投与のために特別に処方され得る：非経口投与（例えば、皮下、筋肉内、静脈内、または硬膜外注射）（例えば、滅菌溶液または懸濁液として）；局所塗布（例えば、クリーム、軟膏、ま

たは徐放パッチ）。

【０１１３】

本開示はさらに、ｐＤＨＡコポリマーの組成物を含有するキットを提供する。このキットは、必要に応じて、提供される組成物を調製するおよび／または投与するための説明書を含む。特定の実施形態においては、上記キットは、複数回投与量の組成物を含有する。特定の実施形態においては、上記キットは、組成物の調製および／または投与に有用なさらなる成分および／またはツールを含む。上記キットは、１週間に１回、２週間に１回、３週間に１回、４週間に１回、数か月に１回、被検体を処置するための十分な量の個々の成分を含有し得る。

【実施例】

【０１１４】

本明細書中に記載されるものに加えて、ポリ－ジヒドロキシアセトンおよびその誘導体を調製する方法が、米国特許公開番号２００８／０１９４７８６（その内容全体が引用により本明細書中に組み入れられる）に記載されている。

【０１１５】

（一般的手順）

モノメトキシ－ポリ（エチレングリコール）（ＭＰＥＧ）（M_w ５０００）をＰｏｌｙｓｃｉｅｎｃｅｓ（Ｗａｒｒｉｎｇｔｏｎ，ＰＡ）から購入した。使用前に、ＭＰＥＧをトルエン中での共沸蒸留により乾燥させた。ジヒドロキシアセトン二量体（ＤＨＡ）、ｐ－トルエンスルホン酸、オルトギ酸トリメチル、Ｓｎ（Ｏｃｔ）$_2$、クロロギ酸エチル、および５％のリンタングステン酸は、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ（Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）から購入し、受け取ったままの状態で使用した。トリエチルアミン、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、ジクロロメタン（CH_2Cl_2）、ジエチルエーテル、メタノール、トルエン、およびＴＦＡは、ＶＷＲ（Ｗｅｓｔ　Ｃｈｅｓｔｅｒ，ＰＡ）から購入し、受け取ったままの状態で使用した。注射器とＰＢＳ（ｐＨ７．４）は、Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃから購入した。コラーゲンは、ＭＰ　Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌｓから購入した。

【０１１６】

^{1}Ｈ　ＮＭＲスペクトルを、Ｍｅｒｃｕｒｙ　３００分光計で記録した。ゲル浸透クロマトグラフィー（ＧＰＣ）は、ＰＳＳ　ＳＤＶカラム５００Ａ、５０Ａ、およびリニアＭ（直列（ｉｎ　ｓｅｒｉｅｓ））をＴＨＦ移動相（１ｍｌ／分）とポリスチレン標準とともに使用し、ＵＶ（Ｗａｔｅｒｓ　４８６）およびＲＩ（Ｗａｔｅｒｓ　２４１０）の検出によって行った。レオロジー測定は、Ｐｈｙｓｉｃａ　Ｍｏｄｕｌａｒ　Ｃｏｍｐａｃｔ　３００　Ｒｈｅｏｍｅｔｅｒを使用して行った。走査電子顕微鏡（Ｓｃａｎｎｉｎｇ　Ｅｌｅｃｔｒｏｎ　Ｍｉｃｒｏｓｃｏｐｙ）（ＳＥＭ）測定は、ＬＥＩＣＡ　４４０を使用して行った。

【０１１７】

提供されるポリマーの膨張度（Ｓ．Ｄ．）は、１．０ｍＬのＰＢＳ中の３０ｍｇの各ＭＰＥＧ－ｐＤＨＡ分子量（ｎ＝４）を、室温で水和することにより得た。ゲルを、過剰量のＰＢＳを排水するための濾紙上におよそ４分間置いた。上記ゲルを秤量して膨張重量（W_s）を得、その後、凍結乾燥して再び秤量し、乾燥重量（W_d）を得た。Ｓ．Ｄ．を、方程式１を使用して計算した（Ｂａｒｂｕｃｃｉ，Ｒ．，Ｒａｐｐｕｏｌｉ，Ｒ．，Ｂｏｒｚａｃｃｈｉｅｌｌｏ，Ａ．，Ａｍｂｒｏｓｉｏ，Ｌ．（２０００）「Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，ｃｈｅｍｉｃａｌ　ａｎｄ　ｒｈｅｏｌｏｇｉｃａｌ　ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ　ｏｆ　ｎｅｗ　ｈｙａｌｕｒｏｎｉｃ　ａｃｉｄ－ｂａｓｅｄ　ｈｙｄｒｏｇｅｌｓ．」Ｊ　Ｂｉｏｍａｔ　Ｓｃｉ－Ｐｏｌｙｍ　Ｅ　１１，３８３－３９９）：

$$S.D.(\%) = (Ws / Wd) * 100 \quad (1)$$

。

【０１１８】

レオロジー試験を、並行平板配置（ｐａｒａｌｌｅｌ　ｐｌａｔｅ　ｇｅｏｍｅｔｒｙ）（８ｍｍの直径の並行平板）を使用し、Ｐｈｙｓｉｃａ　Ｍｏｄｕｌａｒ　Ｃｏｍｐａ

ｃｔ　３００を使用して行った。データは、ＵＳ２００ソフトウェアを使用して記録し、Ｅｘｃｅｌ表計算ソフトを使用して分析した。全ての実験を、２８℃および３７℃で行った。ゲルの粘弾性特性を、１％の歪み振幅と０．１ｌ／ｓ～１００ｌ／ｓの周波数範囲の振動モードで周波数掃引実験を行うことにより決定した。１％の歪みを用いた段階的歪み実験を行って、ゲルの応力緩和を決定した。

【０１１９】

絡み合い密度を、プラトー貯蔵弾性率G_e（最大Ｇ’、ここでは、Ｇ’／Ｇ’’＞１）を使用して計算した（Ｒｕｂｉｎｓｔｅｉｎ，Ｍ．，Ｃｏｌｂｙ，Ｒ．（２００３）Ｐｏｌｙｍｅｒ　Ｐｈｙｓｉｃｓ（Ｏｘｆｏｒｄ　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　Ｐｒｅｓｓ，ＮＹＣ）；Ｍａｃｏｓｋｏ，Ｃ．Ｗ．（１９９４）Ｒｈｅｏｌｏｇｙ：Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ，Ｍｅａｓｕｒｅｍｅｎｔｓ，ａｎｄ　Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ（ＶＣＨ　Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，ＮＹＣ）。方程式２を使用した：

$$G_e = \nu kT \qquad (2)$$

式中：
G_eは、プラトーＧ’であり、
νは、絡み合い密度（m^{-3}）であり、
ｋは、ボルツマン定数（$kg.m^2.s^{-2}.K^{-1}$）であり、そして
Ｔは、温度（Ｋ）である。

【０１２０】

鎖緩和時間（τ）の計算は、（図１０に示すような）小さい段階的歪み後の緩和弾性率（Ｇ（ｔ））を計算することにより得た。方程式３を使用した（Ｒｕｂｉｎｓｔｅｉｎ　ａｎｄ　Ｍａｃｏｓｋｏ，前出）。

【０１２１】

$$G(t) = G(\tau)\exp^{-t/\tau} \qquad (3)$$

式中：
Ｇ（ｔ）は、緩和弾性率（Ｐａ）であり、
Ｇ（τ）は、定数（Ｐａ）であり、
ｔは、時間（秒）であり、そして
τは、鎖緩和時間（秒）である。

【０１２２】

方程式（３）を微分および再配置すると次のようになる：

【０１２３】

【化７】

$$\left[tG(t)\right]' = G\exp^{-(\frac{t}{\tau})}\left(1-\frac{t}{\tau}\right) \qquad (4)$$

方程式４を使用して、ｔＧ（ｔ）対ｔのプロットから、鎖緩和時間（τ）であるｔ＝τに最大があるプロットを得る。

【０１２４】

（実施例１）

（ポリマーの合成）

ポリ（ＭＰＥＧ－ｂ－２－オキシプロピレンカーボネート）（ＶＩＩ）（ＭＰＥＧ－ｐＤＨＡ）を、以前に記載されたプロトコール（Ｚａｗａｎｅｈ，前出）を使用して合成した。簡単に説明すると、ジヒドロキシアセトン二量体（ＩＩ）を、オルトギ酸トリメチルｐ－トルエンスルホン酸を使用したそのＣ２カルボニル基のジメトキシアセタールへの転換により、その単量体形態に固定した（ＩＩＩ）（図６参照）。次いで、これを６員の環式炭化水素に転換した（ＩＶ）。ＩＶを、モノメトキシポリ（エチレングリコール）（ＭＰＥＧ）の存在下で$Sn(Oct)_2$を使用して重合させて、（ＶＩ）を形成させた。Ｍ

ＰＥＧの分子量は５０００に固定し、一方、ＤＨＡをベースとするポリマー鎖の分子量を、反応物供給比とＳｎ（Ｏｃｔ）$_2$注入条件に応じて変えた（３０００、５０００、７０００、および１００００の分子量を合成した）。続いてこのポリマーを、ＴＦＡ－水混合物（４：１）を使用して脱保護して、所望されるポリマーＭＰＥＧ－ｐＤＨＡ（ＶＩＩ）を生じさせた。ポリマーの脱保護に必要なＴＦＡ－水の量は、ｐＤＨＡをベースとするセグメントの長さに依存する。表１は、各分子量を合成するために使用した重合条件をまとめる。反応スキームもまた図６に示す。ＭＰＥＧ－ｐＤＨＡ ^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ：５．００ （ｓ； ４Ｈ）， ３．５０ （ｓ； ４Ｈ）， ３．２４（ｓ； ３Ｈ）

【０１２５】

【表１】

表1. 使用した重合および脱保護の条件のまとめ

MPEG-pDHA	MPEG 供給 (mg)	IV 供給 (mg)	$Sn(Oct)_2$ (μL)	$Sn(Oct)_2$ 注入温度 (ºC)	TFA-H_2O : VI (mL/100mg)
5000-3000	550	470	10	25	0.92
5000-5000	250	420	10	100	1.30
5000-7000	150	420	8	100	1.50
5000-10000	100	520	8	100	1.80

【０１２６】

【表２】

表2:剪断後の選択したMPEG－pDHAゲルの膨張の測定、架橋密度、および鎖緩和時間のまとめ。pDHA鎖の長さが長いほど、膨張の程度は減少し、ヒドロゲルの架橋密度と緩和時間は増大する。

試料 MPEG-pDHA	重量増加膨張 (%)	絡み合い密度 ν (m^{-3})	緩和時間 τ (s)
5000-3000	587.5 ± 18.3	4.96e24	250
5000-5000	513.1 ± 12.2	1.48e25	250
5000-7000	396.0 ± 22.3	3.25e25	350

（ヒドロゲルの特性決定）

いくつかの実施形態においては、ＭＰＥＧ－ｐＤＨＡヒドロゲルはチキソトロピー性であり、剪断速度が増大するに伴い粘性が低下する傾向を示す（図２ａ）。このチキソトロピー性の性質により、ヒドロゲルが、離れた部位での注射によってさえも（例えば、漿液腫に）送達することができる、押し出し成形が可能な物質を形成することが可能となる。ｐＤＨＡ鎖の長さの増大と、それに続く絡み合い密度の増大は、ヒドロゲルの粘性の増大をもたらす（図２ａ）。図２ｂは、狭口径の２６Ｇ皮下注射針から押し出し成型した際のＭＰＥＧ－ｐＤＨＡ ５０００－５０００の一例を説明する。２８℃および３７℃での粘性の測定の一式を図７に提供する。

【０１２７】

特定の実施形態においては、ヒドロゲルの絡み合い密度の制御は、その粘性と空隙率の制御に有用である。絡み合い密度は、貯蔵弾性率（Ｇ’）と損失弾性率（Ｇ’’）の測定（上記に詳細に記載したとおり）から計算し、これはまた、ゲルの弾性の性質に関する知

見を提供する。図２ｃは、ＭＰＥＧ－ｐＤＨＡヒドロゲル（５０００－３０００および５０００－７０００）について得られたような、典型的なＧ’およびＧ’’のグラフの一例である。Ｇ’値は、極めて低い周波数依存（ｆｒｅｑｕｅｎｃｙ ｄｅｐｅｎｄｅｎｃｅ）を示し、これは周波数範囲全体についてＧ’’値より大きく、弾性ヒドロゲルの特徴的な傾向である（Ｖｅｒｍｏｎｄｅｎ，Ｔ．，Ｂｅｓｓｅｌｉｎｇ，Ｎ．Ａ．Ｍ．，ｖａｎ Ｓｔｅｅｎｂｅｒｇｅｎ，Ｍ．Ｊ．，Ｈｅｎｎｉｎｋ，Ｗ．Ｅ．（２００６）「Ｒｈｅｏｌｏｇｉｃａｌ ｓｔｕｄｉｅｓ ｏｆ ｔｈｅｒｍｏｓｅｎｓｉｔｉｖｅ ｔｒｉｂｌｏｃｋ ｃｏｐｏｌｙｍｅｒ ｈｙｄｒｏｇｅｌｓ．」Ｌａｎｇｍｕｉｒ ２２，１０１８０－１０１８４；Ｎｏｗａｋ，Ａ．Ｐ．，ら（２００２）「Ｒａｐｉｄｌｙ ｒｅｃｏｖｅｒｉｎｇ ｈｙｄｒｏｇｅｌ ｓｃａｆｆｏｌｄｓ ｆｒｏｍ ｓｅｌｆ－ａｓｓｅｍｂｌｉｎｇ ｄｉｂｌｏｃｋ ｃｏｐｏｌｙｐｅｐｔｉｄｅ ａｍｐｈｉｐｈｉｌｅｓ．」Ｎａｔｕｒｅ ４１７，４２４－４２８）。Ｇ’値とＧ’’値もまた、ｐＤＨＡ鎖の長さおよび絡み合い密度の増大とともに増大する。Ｇ’およびＧ’’の測定の一式を、図８および図９に提供する。

【０１２８】

ＭＰＥＧ－ｐＤＨＡの鎖緩和時間を、レオロジーデータから計算した。緩和の計算は、段階的歪み後のヒドロゲルの緩和速度の決定に役立つ。これにより、ＭＰＥＧ－ｐＤＨＡヒドロゲル鎖が、漿液腫部位での注射後にそれらの平衡状態にまで緩和するのに要する時間の長さについての見解を得ることができる。迅速な緩和時間は、生体適合材料がその平衡状態に迅速に確実に戻ることを助け、それに続いて、インビボでの治療用ヒドロゲルの性能に影響を及ぼし得る変数の数を減らす。いくつかの実施形態においては、ＭＰＥＧ－ｐＤＨＡゲルは、迅速な緩和時間（２５０秒～３５０秒）を示し、これもまた、ｐＤＨＡ鎖の長さと絡み合い密度の増大に伴い増大する（表２参照）（Ｓａｈｉｎｅｒ，Ｎ．，Ｓｉｎｇｈ，Ｍ．，Ｄｅ Ｋｅｅ，Ｄ．，Ｊｏｈｎ，Ｖ．Ｔ．，ＭｃＰｈｅｒｓｏｎ，Ｇ．Ｌ．（２００６）「Ｒｈｅｏｌｏｇｉｃａｌ ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ａ ｃｈａｒｇｅｄ ｃａｔｉｏｎｉｃ ｈｙｄｒｏｇｅｌ ｎｅｔｗｏｒｋ ａｃｒｏｓｓ ｔｈｅ ｇｅｌａｔｉｏｎ ｂｏｕｎｄａｒｙ．」Ｐｏｌｙｍｅｒ ４７，１１２４－１１３１）。ＭＰＥＧ－ｐＤＨＡヒドロゲル緩和時間を計算するために使用した方程式は、上記に示す。鎖緩和データの一式を、図１０および表３に提供する。

【０１２９】

【表３】

表3：MPEG－pDHAの緩和時間。緩和時間はpDHA鎖の長さが増大するに伴い増大する。

MPEG-pDHA	28ºC での τ(秒)	37ºC での τ(秒)
5000-3000	250	250
5000-5000	250	250
5000-7000	350	300

（実施例２）

（インビトロでの加水分解）

インビトロでの分解実験を、ＭＰＥＧ－ｐＤＨＡ ５０００－３０００、５０００－５０００、および５０００－７０００について行った。ポリマー試料を２０ｍｇの試料になるように秤量し、１．５ｍＬのエッペンドルフチューブ中の１．０ｍＬのＰＢＳ（ｐＨ＝７．４）の中に入れた。試料を、オービタルシェーカーの上に置き、３７℃でインキュベートとした。試料を、選択した時点で各ポリマーについて回収した（ｎ＝３）。試料を回収し、ＤＩ水で洗浄し、凍結乾燥し、再度秤量した。完全に分解した試料由来の分解生成

物を、^{1}Ｈ　ＮＭＲにより特性決定した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（$Ｄ_{2}Ｏ$）　ＤＨＡ　δ：４．４０　（ｓ；　４Ｈ），　３．５５　（ｓ；　６Ｈ）．　^{1}Ｈ　ＭＰＥＧ　（$Ｄ_{2}Ｏ$）　ＤＨＡ　δ：３．７０（ｓ；　４Ｈ）

（実施例３）

（漿液腫に対する有効性（インビボ））

ＭＰＥＧ－ｐＤＨＡのレオロジー特性および分解特性の決定後、本発明者らは、可能性のある外科的用途である術後の漿液腫の予防において、ヒドロゲルがどのように作用するかを評価した。十分に確立されているラットの乳腺切除モデルを使用して、ＭＰＥＧ－ｐＤＨＡの有効性を決定し、これにより文献（Ｓｉｌｖｅｒｍａｎ、前出）と直接比較できるようにした。図４に示すように、未処置の対照は、２．２８±０．５５ｍＬの漿液腫の平均容積を示し、一方、ＭＰＥＧ－ｐＤＨＡ　５０００－３０００で処置したラットは、０．０４４±０．０１７ｍＬ（ｐ＜０．０１）の有意に低下した漿液腫の平均容積を示した。興味深いことに、ＭＰＥＧ－ｐＤＨＡ　５０００－５０００で処置したラット、およびＭＰＥＧ－ｐＤＨＡ　５０００－７０００で処置したラットは、それぞれ、２．５３±０．７０（ｐ＝０．８）および１．９３±０．６０（ｐ＝０．２）漿液腫の平均容積を示した。これらは、未処置の対照動物と統計的に同等である。ＭＰＥＧ－ｐＤＨＡ　５０００－３０００で処置した動物の死体解剖実験は、隆起した皮膚のたるみと胸壁との間の肉眼的な線維素性癒着を明らかにし、一方、他の処置グループまたは対照グループにおいては癒着は明らかではなかった。ポリマーのインビボでの分解を、適用の７日後の創傷床から切除した組織の組織学的試験の際に、残っているポリマー（全ての３種類の組成物）が存在しないことにより確認した。手術の１日後は、ＭＰＥＧ－ｐＤＨＡが残っていることが明らかであり（図１２）、これは、インビボでの分解速度がインビトロで観察されるよりも遅いことを示唆していたが、３日目には、残っているポリマーは見られなかった（図１３）。

【０１３０】

生体適合性に関しては、未処置の対照動物と等しく、正常に見える初期の肉芽組織と、軽度の炎症応答が存在した（図５）。これらの結果は、ＭＰＥＧ－ｐＤＨＡとその分解生成物が、創傷床の周囲の柔組織により十分に寛容化され、正常な順序の初期の創傷の治癒にネガティブな影響を及ぼさないことを示唆する。

【０１３１】

（実験）

ポリマーゲルの有効性を評価するために、各ＭＰＥＧ－ｐＤＨＡをベースとするゲルを、漿液腫の形成についての十分に確立されたラットモデルにおいて評価した（Ｌｉｎｄｓｅｙ，前出）。簡単に説明すると、中線切開後に、皮膚のたるみを右胸の上まで持ち上げ、主要な筋肉である右胸筋を露出させ、次にこれを切開した。次いで、右のリンパ節郭清を手術用顕微鏡下で行った。完全に水和したヒドロゲルを、１００ｍｇの凍結乾燥したＭＰＥＧ－ｐＤＨＡ粉末を滅菌の生理食塩水と濾紙上で混合することによる完全な水和のために新しく調製した。実験用ラットに、０．５ｃｃのＭＰＥＧ－ｐＤＨＡヒドロゲルを、閉鎖前の創傷床に投与し、一方、対照には、０．５ｃｃの生理食塩水を、閉鎖前の創傷床に投与した。

【０１３２】

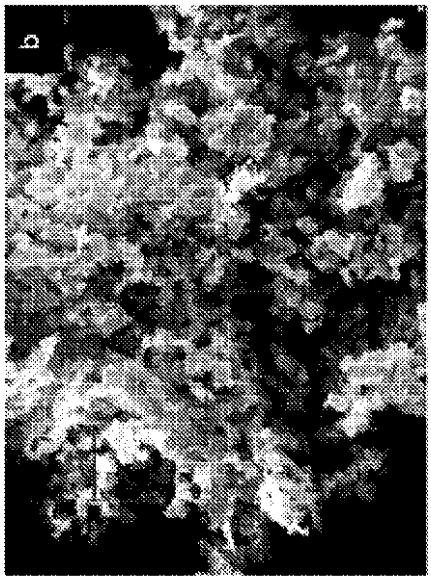
動物を、手術後７日目に、そのような研究について承認されている組織ガイドライン（ｉｎｓｔｉｔｕｔｉｏｎａｌ　ｇｕｉｄｅｌｉｎｅ）にしたがって、二酸化炭素での窒息、その後の頸椎脱臼により屠殺した。漿液を、１８ゲージ針により経皮的に吸引し、容量分析により測定した。その後、この切開部位を開き、残っている漿液を全て、針からの吸引により除去した。ポリマーのインビボでの生体適合性を決定するために、皮膚のたるみと下層の創傷床の切片をひとまとめにして取り出し、適用した領域の中の残っているポリマーと炎症の証拠について組織学的に分析（Ｈ＋Ｅ染色）した。不等分散を用いたスチューデント両側ｔ検定（ｓｔｕｄｅｎｔ　ｔｗｏ　ｔａｉｌ　ｔ－ｔｅｓｔ）を行って、ｐ値（α＝０．０５）を決定した。

【０１３３】
（実施例４）
漿液腫に対する有効性とポリマー構造との間を関係づけるために、本発明者らは、３つの機構による実験（ｔｈｒｅｅ　ｍｅｃｈａｎｉｓｍ－ｏｒｉｅｎｔｅｄ　ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔｓ）を行った。最初に、本発明者らは、水中でＭＰＥＧ－ｐＤＨＡ　５０００－３０００をオリゴマー生成物に分解して、ポリマー分解生成物が漿液腫の予防における原因であるかどうかを解明した。図４に示すように、加水分解したＭＰＥＧ－ｐＤＨＡは効果がなく、このことは、漿液腫に対する活性には、全長のポリマーが、投与の際に必要であることを示唆している。第２に、ＭＰＥＧ－ｐＤＨＡヒドロゲルを、２倍のモル過剰量のリジン（Ｃ２カルボニル基と比較して）の存在下で水和して、Ｃ２カルボニルの、組織中の第１級アミンとの反応性が、漿液腫に対する活性に必要であるかどうかを決定した。リジンを付加してＣ２カルボニル基を占有し、したがって、組織中のアミンとのＣ２反応性が活性に必要であれば、リジン水和型の処方物はほとんど活性がないはずであった。図４に示すように、リジン水和型の処方物は、低下した漿液腫の容積を示したが、この低下は統計学的には対照と同等であり、このことは、Ｃ２カルボニルの反応性が漿液腫の予防に関与していることを示唆していた。第３に、ＭＰＥＧ－ｐＤＨＡが、組織一体化を促進するための凝固カスケードを開始したかどうかを決定するために、本発明者らは、プロトロンビン時間（ＰＴ）と部分トロンボプラスチン時間（ＰＴＴ）に対するポリマーの効果を測定した。上記結果は、上記生体適合材料がＰＴおよびＰＴＴに対しては効果がないことを示しており、このことは、凝固カスケードの活性が漿液腫の予防における要因ではないことを示唆している。提供されるコポリマーの止血効果を記載している実験を含むさらなる詳細は、Ｈｅｎｄｅｒｓｏｎ，Ｐ．Ｗ．，ら（２００９）「Ａ　ｒａｐｉｄｌｙ　ｒｅｓｏｒｂａｂｌｅ　ｈｅｍｏｓｔａｔｉｃ　ｂｉｏｍａｔｅｒｉａｌ　ｂａｓｅｄ　ｏｎ　ｄｉｈｙｄｒｏｘｙａｃｅｔｏｎｅ．」Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌ　Ｍａｔｅｒｉａｌｓ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｐａｒｔ　Ａ．ＤＯＩ：１０．１００２／ｊｂｍ．ａ．３２５８６）（その内容全体が引用により本明細書中に組み入れられる）により記載されている。
【０１３４】
本発明者らは、本発明の多数の実施形態を記載してきたが、本発明者らの基本的な実施例が、本発明の化合物および方法を利用する他の実施形態が提供されるように変更される場合があることは明らかである。したがって、本発明の範囲が、実施例によって示された特定の実施形態ではなく、添付の特許請求の範囲により定義されることが理解されるであろう。

【図１ａ】



【図１ｂ】



【図１ｃ】



【図５】

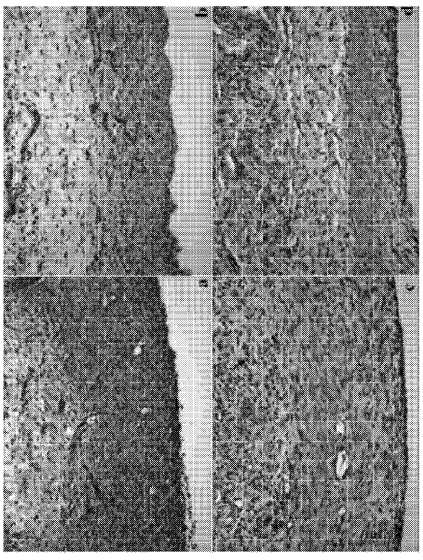


Figure 5

【図６】

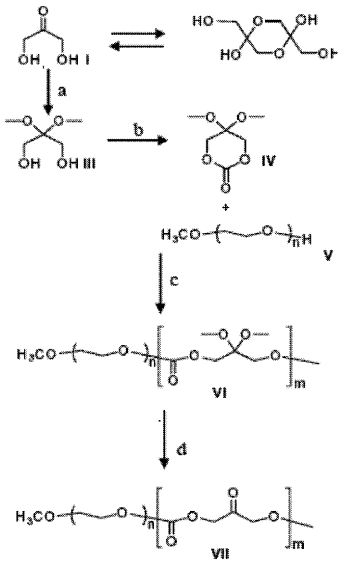
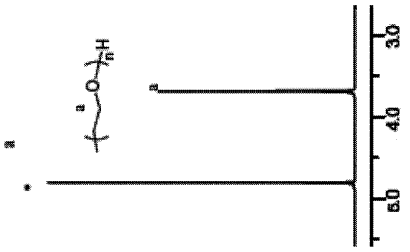
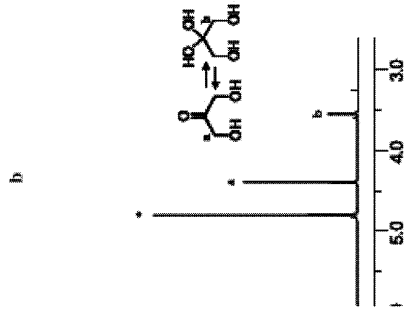


Figure 6

【図１１ａ】



【図１１ｂ】



【図１２】



Figure 12

【図１３】



Figure 13

【図２】

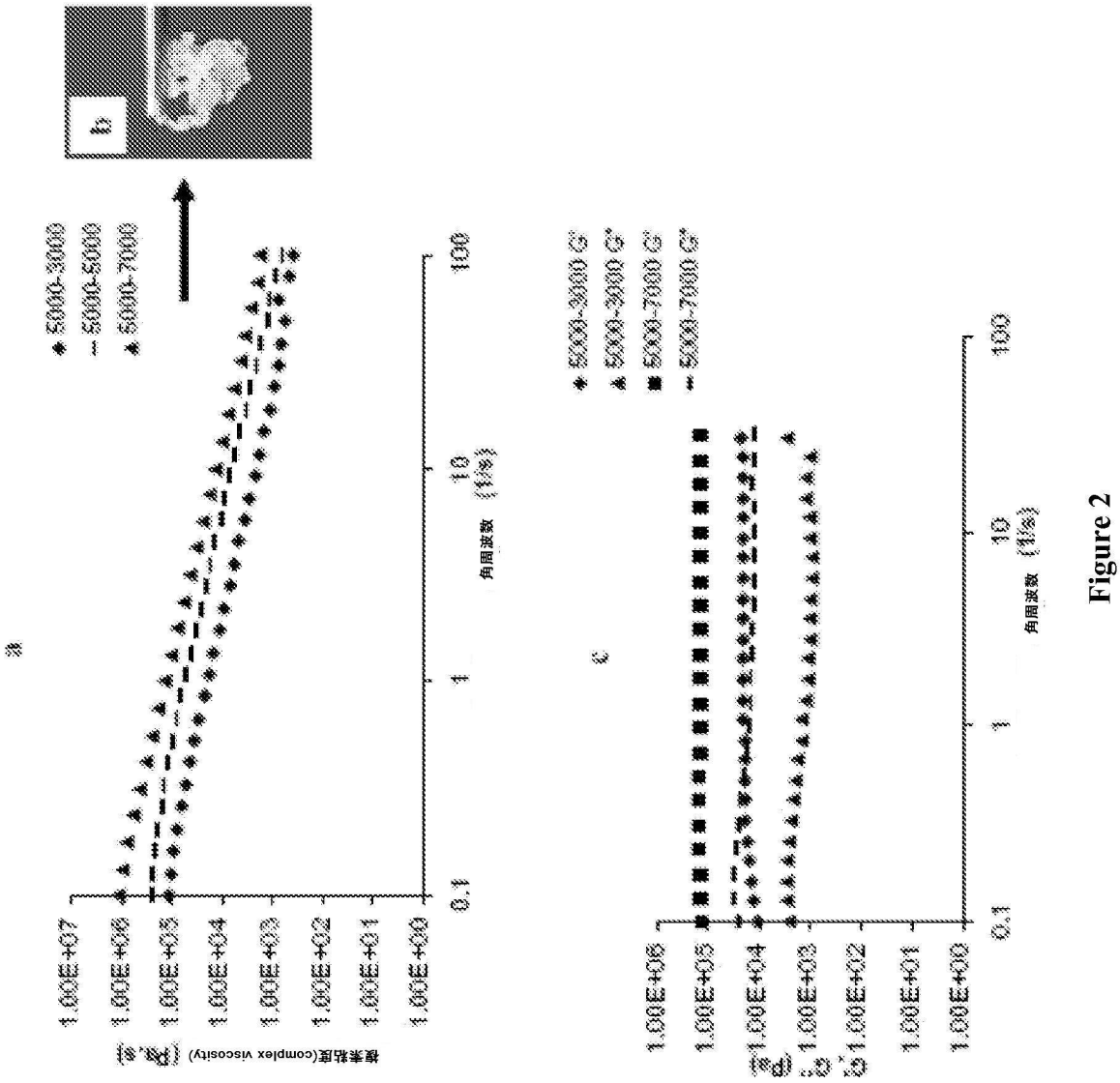

a
b
5000-3000
5000-5000
5000-7000
複素粘度(complex viscosity) (Pa, s)
1.00E+07
1.00E+06
1.00E+05
1.00E+04
1.00E+03
1.00E+02
1.00E+01
1.00E+00
0.1
1
10
100
角周波数 (1/s)
c
5000-3000 G'
5000-3000 G"
5000-7000 G'
5000-7000 G"
1.00E+08
1.00E+07
1.00E+06
1.00E+05
1.00E+04
1.00E+03
1.00E+02
1.00E+01
1.00E+00
(Pa)
0.1
1
10
100
角周波数 (1/s)

Figure 2

【図３】

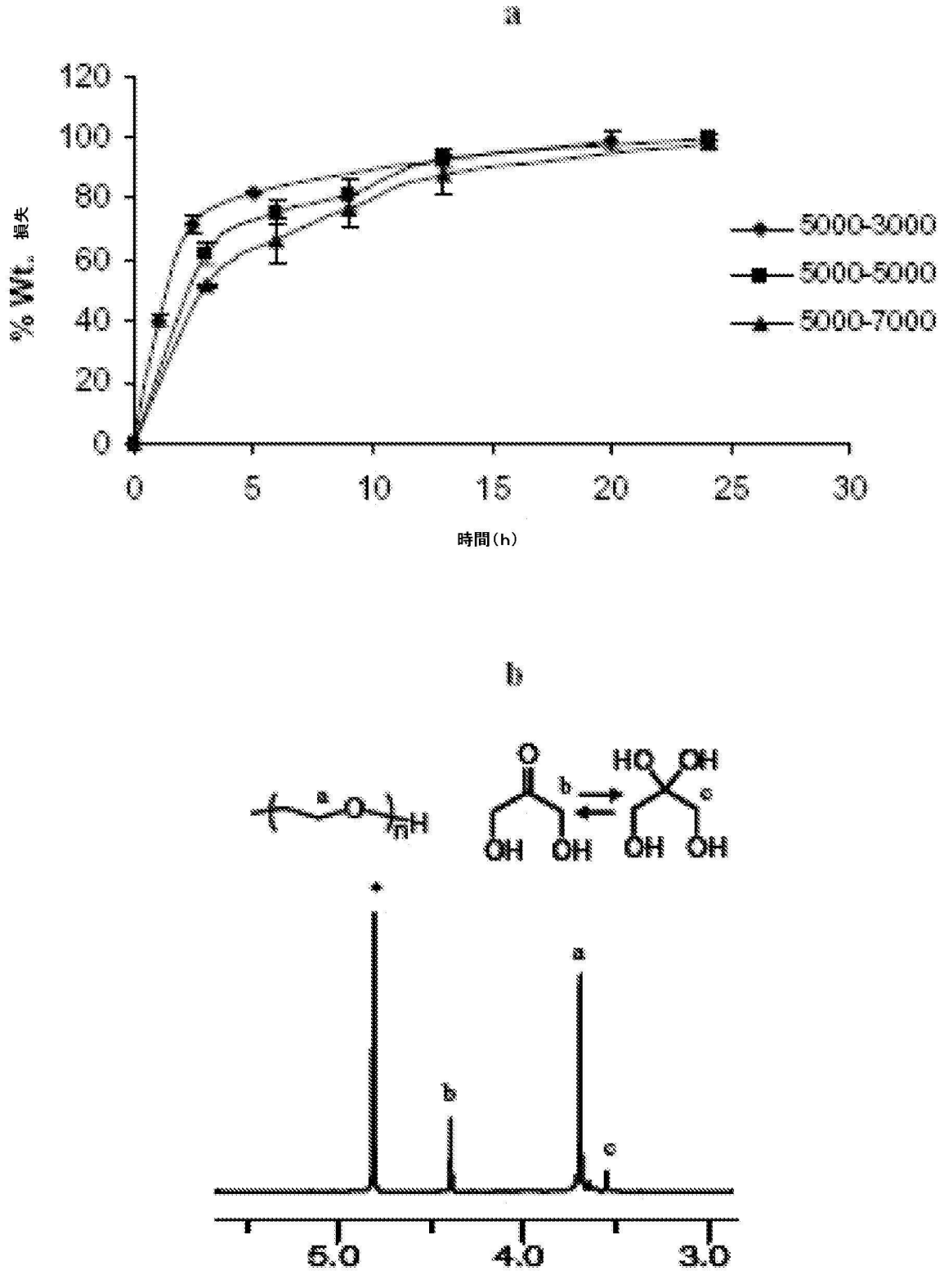

a
120
100
80
60
40
20
0
% Wt. 損失
0
5
10
15
20
25
30
時間(h)
5000-3000
5000-5000
5000-7000
b
HO
OH
OH
OH
OH
a
b
c
5.0
4.0
3.0

Figure 3

【図４】

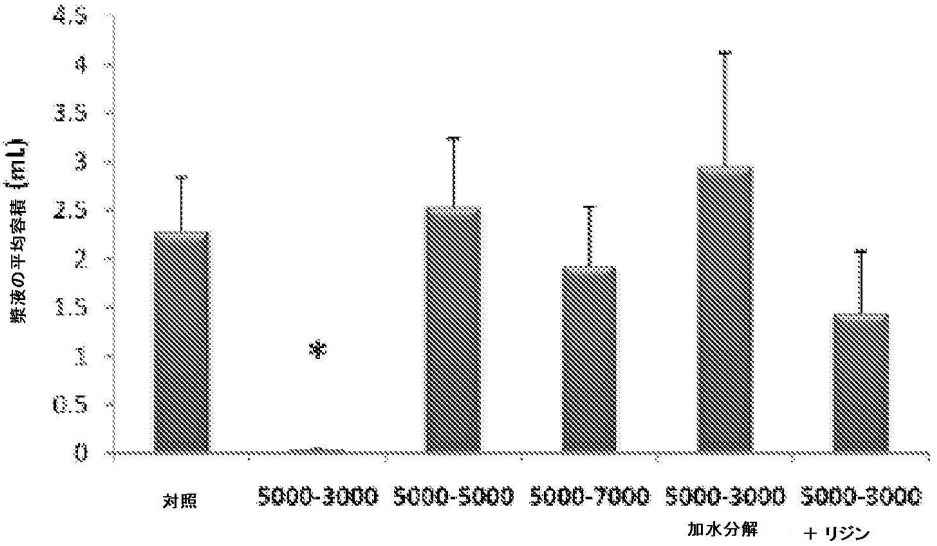

4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
精液の平均容積 (mL)
*
対照
5000-3000
5000-5000
5000-7000
5000-3000
加水分解
5000-3000
＋リジン

Figure 4

【図７】

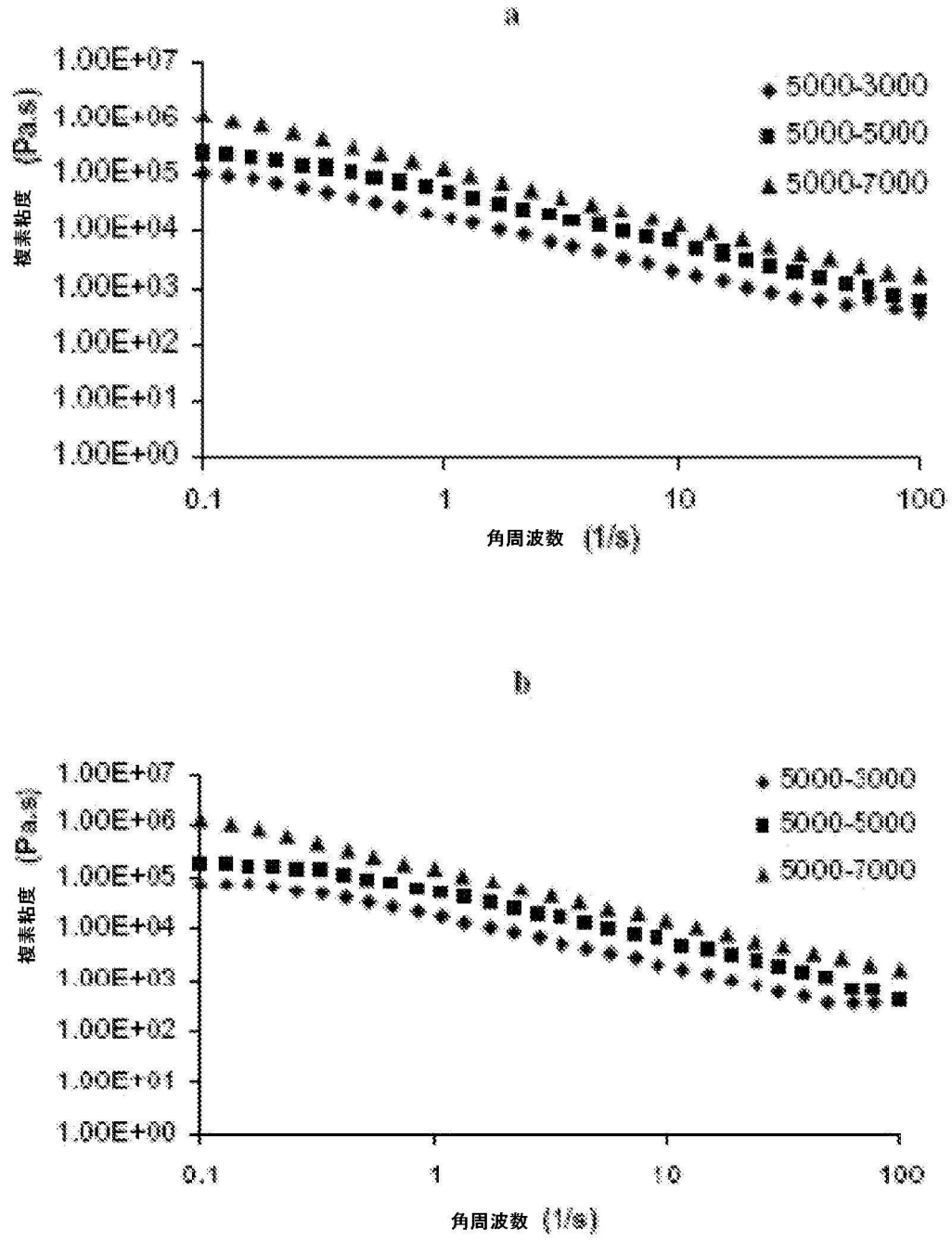

a
1.00E+07
1.00E+06
1.00E+05
1.00E+04
1.00E+03
1.00E+02
1.00E+01
1.00E+00
複素粘度 (Pa.s)
0.1
1
10
100
角周波数 (1/s)
5000-3000
5000-5000
5000-7000
b
1.00E+07
1.00E+06
1.00E+05
1.00E+04
1.00E+03
1.00E+02
1.00E+01
1.00E+00
複素粘度 (Pa.s)
0.1
1
10
100
角周波数 (1/s)
5000-3000
5000-5000
5000-7000

Figure 7

【図８】

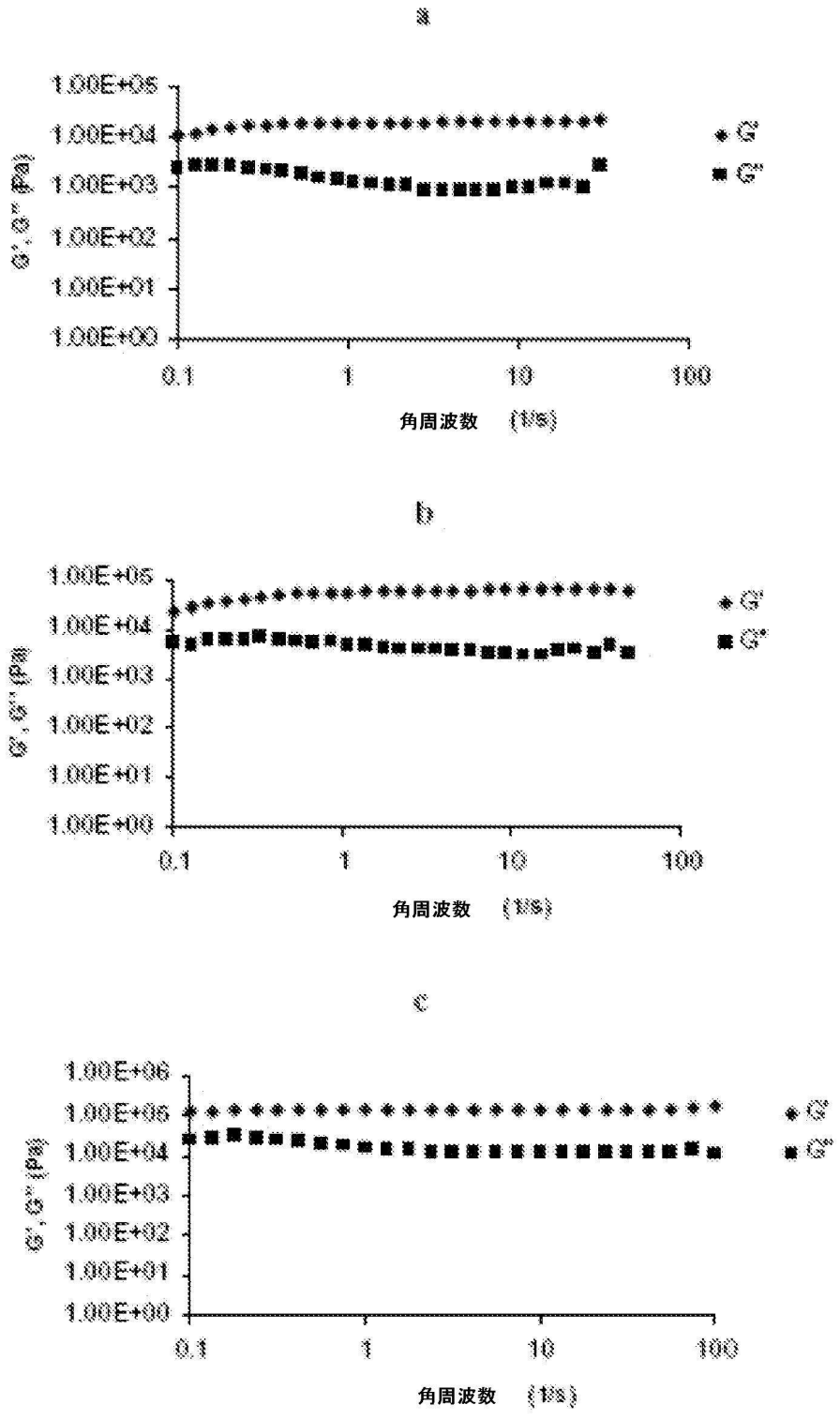

a
1.00E+05
1.00E+04
1.00E+03
1.00E+02
1.00E+01
1.00E+00
G', G'' (Pa)
0.1
1
10
100
角周波数 (1/s)
G'
G''
b
1.00E+05
1.00E+04
1.00E+03
1.00E+02
1.00E+01
1.00E+00
G', G'' (Pa)
0.1
1
10
100
角周波数 (1/s)
G'
G''
c
1.00E+06
1.00E+06
1.00E+04
1.00E+03
1.00E+02
1.00E+01
1.00E+00
G', G'' (Pa)
0.1
1
10
100
角周波数 (1/s)
G'
G''

Figure 8

【図９】

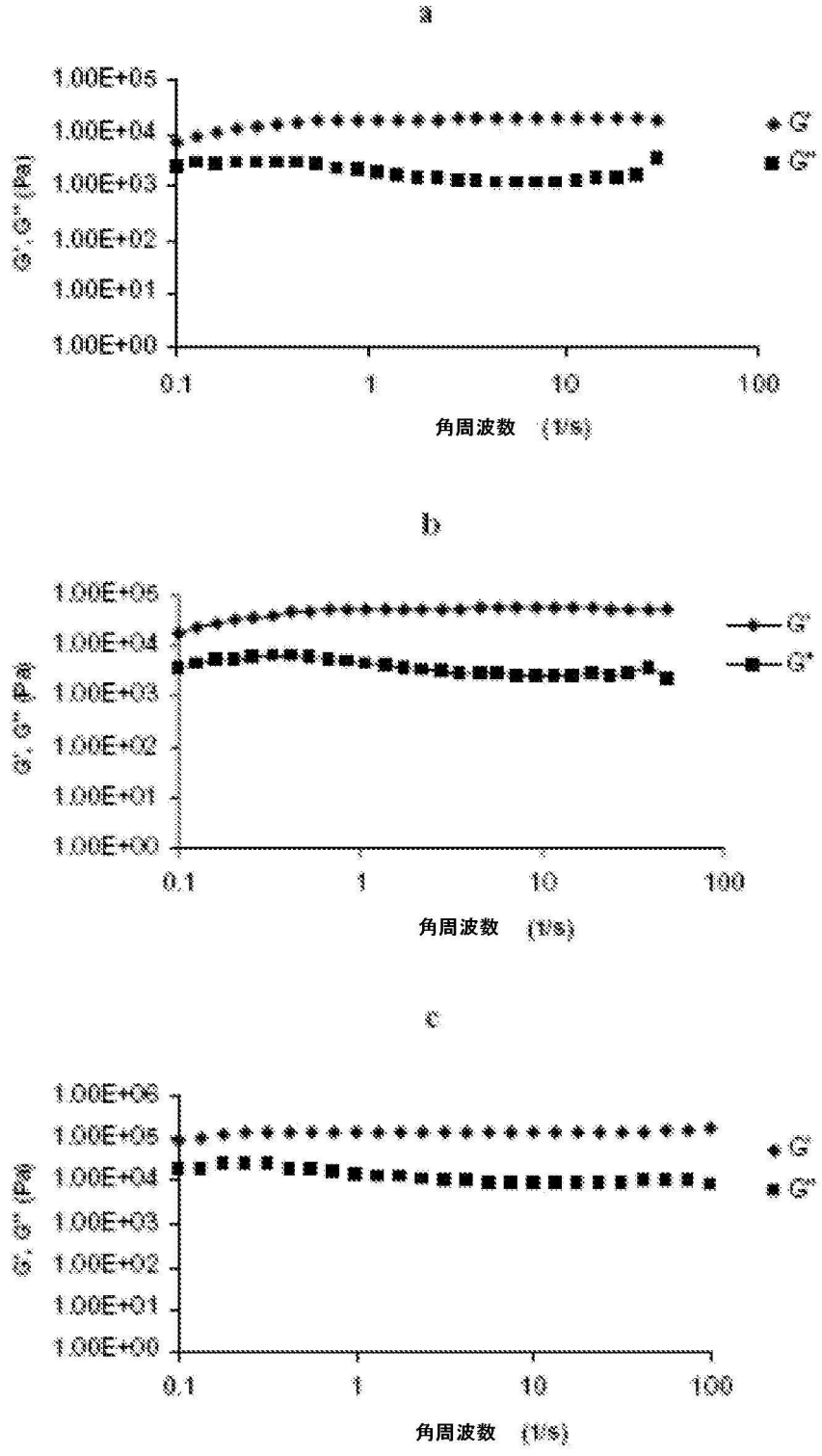
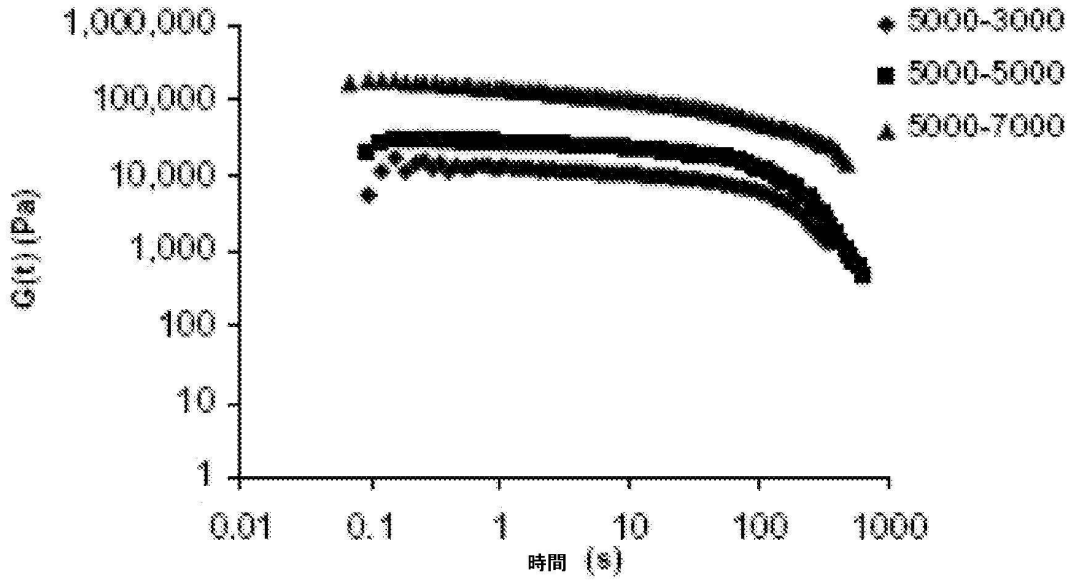

a
1.00E+05
1.00E+04
1.00E+03
1.00E+02
1.00E+01
1.00E+00
G', G'' (Pa)
0.1
1
10
100
角周波数 (1/s)
G'
G''
b
1.00E+05
1.00E+04
1.00E+03
1.00E+02
1.00E+01
1.00E+00
G', G'' (Pa)
0.1
1
10
100
角周波数 (1/s)
G'
G''
c
1.00E+06
1.00E+05
1.00E+04
1.00E+03
1.00E+02
1.00E+01
1.00E+00
G', G'' (Pa)
0.1
1
10
100
角周波数 (1/s)
G'
G''

Figure 9

【図１０】

a



b

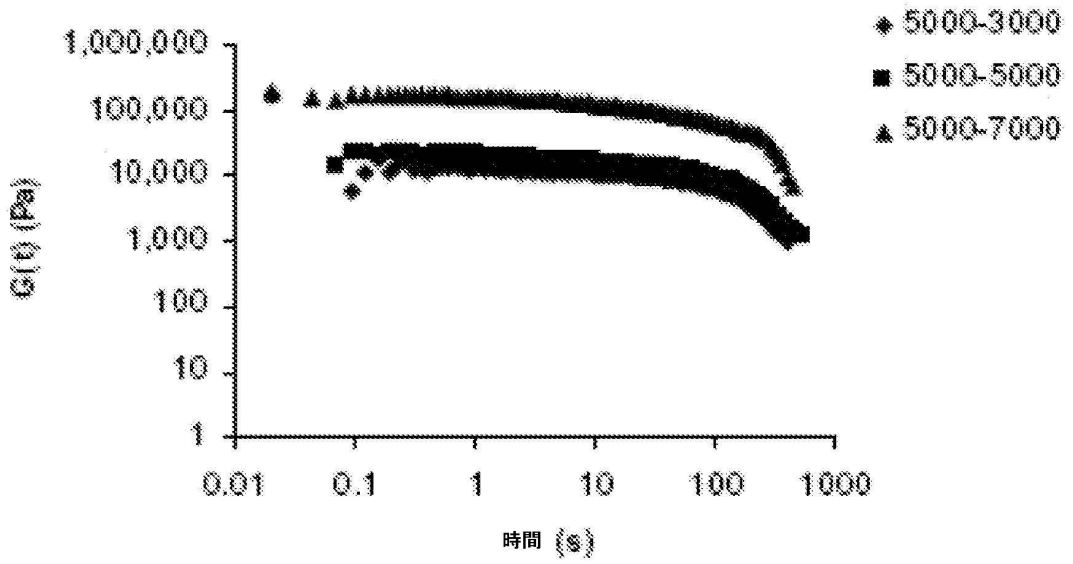


Figure 10

フロントページの続き

(72)発明者 パットナム, デイビッド
アメリカ合衆国 ニューヨーク １４８５０, イサカ, レンウィック ハイツ ロード １７
(72)発明者 ザウェネー, ピーター
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３９, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー ８５４, アパートメント ナンバー１２
(72)発明者 スペクター, ジェイソン
アメリカ合衆国 ニューヨーク １００６５, ニューヨーク, イースト ６８ティーエイチ ストリート ５２５, ペイソン ７０９－エー, ワイル メディカル カレッジ オブ コーネル ユニバーシティー 気付

審査官 吉田 佳代子

(56)参考文献 米国特許出願公開第２００８／０１９４７８６（ＵＳ，Ａ１）
ZAWANEH,PN. et al, Diblock copolymers based on dihydroxyacetone and ethylene glycol: synthesis, characterization, and nanoparticle formulation, Biomacromolecules, ２００６年, Vol.7, No.11, p.3245-51

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ａ６１Ｌ ３１／００－３１／１８
Ａ６１Ｋ ３１／００－３１／８０
Ａ６１Ｂ １７／００－１７／９４
Ｃ０８Ｇ ６４／００－６４／４２
ＣＡ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）