

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-533504
(P2024-533504A)

(43)公表日 令和6年9月12日(2024.9.12)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/728 (2006.01)	A 6 1 K	31/728	4 C 0 7 6	
A 6 1 P	19/04 (2006.01)	A 6 1 P	19/04	4 C 0 8 6	
A 6 1 K	47/54 (2017.01)	A 6 1 K	47/54		
A 6 1 K	47/10 (2017.01)	A 6 1 K	47/10		
A 6 1 K	47/34 (2017.01)	A 6 1 K	47/34		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全27頁) 最終頁に続く

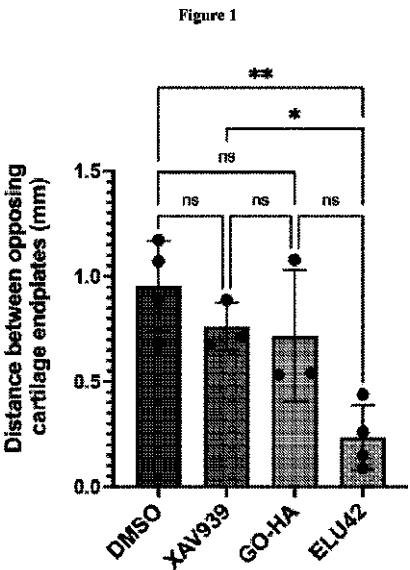
(21)出願番号	特願2024-516479(P2024-516479)	(71)出願人	524096037
(86)(22)出願日	令和4年9月13日(2022.9.13)		エリュシダーム インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年5月8日(2024.5.8)		ELUCIDERM INC.
(86)国際出願番号	PCT/US2022/043391		アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9
(87)国際公開番号	WO2023/039298		2129、サン ディエゴ、トーリー メ
(87)国際公開日	令和5年3月16日(2023.3.16)		サ コート 7163
(31)優先権主張番号	63/243,638		7163 Torrey Mesa Co
(32)優先日	令和3年9月13日(2021.9.13)		urt, San Diego, Cali
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		fornia 92129, United
(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,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,	(74)代理人	100136629
			弁理士 鎌田 光宜
		(74)代理人	100080791
			弁理士 高島 一
		(74)代理人	100125070
最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 傷害に続く軟骨の再生および再成長のための方法における使用のための組成物

(57)【要約】

哺乳動物を、軟骨への傷害を経験しているとして同定すること、それに、共有結合している酸化グラフェン（GO）およびヒアルロン酸（HA）、XAV939、および水を含む組成物を適用することを含む、軟骨の創傷に続くその再生を増進する方法が提供される。該方法の組成物はまた、PEGなどの、界面活性剤を含み得る。該組成物は、対象の軟骨の創傷を治療するために対象に局所的に投与することができる。

【選択図】 図 1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

傷害を受けた哺乳動物の軟骨の再生を刺激する方法であって、
任意に、哺乳動物を、軟骨への傷害を経験しているとして同定すること；
任意に、傷害を受けた該軟骨の位置および範囲を同定すること；並びに
前記傷害を受けた軟骨の、有効量の組成物と接触させることであって、該組成物が、
酸化グラフェン（GO）およびヒアルロン酸（HA）のコンジュゲート（GO-HA）
（ここで、GOおよびHAは、リンカーを介して共有結合している）を含むマトリック
ス成分；

3, 5, 7, 8-テトラヒドロ-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4
H-チオピラノ[4, 3-d]ピリミジン-4-オン（XAV939）；および
水

を含む、接触させること

を含み；

任意にここで、XAV939は、全組成物の約0.001重量%から約5重量%を構成
する、方法。

【請求項 2】

前記傷害を受けた軟骨が急性傷害を受けた軟骨である、請求項 1 の方法。

【請求項 3】

前記傷害を受けた軟骨が弾性軟骨である、請求項 2 の方法。

【請求項 4】

組成物がさらに界面活性剤を含む、請求項 1～3 のいずれか一項の方法。

【請求項 5】

界面活性剤が、ポリエチレングリコール（PEG）、またはポロキサマーである、請求
項 4 の方法。

【請求項 6】

界面活性剤がPEGであり、該PEGが約200から約400ダルトンの分子量を有す
る、請求項 5 の方法。

【請求項 7】

PEGが全組成物の約0.1重量%から約20重量%の量である、請求項 5 または請求
項 6 の方法。

【請求項 8】

組成物がさらに増粘剤を含む、請求項 1～7 のいずれか一項の方法。

【請求項 9】

増粘剤がヒドロキシプロピルセルロース（HPC）を含む、請求項 8 の方法。

【請求項 10】

リンカーが2～25個の炭素を含む、請求項 1～9 のいずれか一項の方法。

【請求項 11】

リンカーが1つ以上の-CH₂CH₂O-単位を含む、請求項 1～10 のいずれか一項
の方法。

【請求項 12】

リンカーが-R_x-R_s-R_y-（式中、R_xおよびR_yはそれぞれ独立して、-CO-
、-COO-、-NH-、-NH-NH-、-NH-NH-CO-、-CS-、-S-
、および-O-からなる群から選択され、R_sは、非置換の、飽和または不飽和の、2～
20個の骨格炭素を有する直鎖アルキレン基である）を含む、請求項 1～10 のいずれか
一項の方法。

【請求項 13】

R_xおよびR_yがそれぞれ-NH-NH-CO-である、請求項 12 の方法。

【請求項 14】

XAV939のGO-HAに対する重量比が約1：2から約2：1である、請求項 1～

10

20

30

40

50

13のいずれか一項の方法。

【請求項15】

G O - H A が全組成物の約0.001重量%から約5重量%を構成する、請求項1～14のいずれか一項の方法。

【請求項16】

傷害を受けた哺乳動物の軟骨の再生を刺激する方法であって、
任意に、哺乳動物を、軟骨への傷害を経験しているとして同定すること；
任意に、傷害を受けた該軟骨の位置および範囲を同定すること；並びに
前記傷害を受けた軟骨の、有効量の組成物と、48時間毎に1回接触させることであって、該組成物が、

酸化グラフェン（G O）およびヒアルロン酸（H A）のコンジュゲート（G O - H A）（ここで、G OおよびH Aは、リンカーを介して共有結合している）を含むマトリックス成分；

3, 5, 7, 8-テトラヒドロ-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4
H-チオピラノ[4, 3-d]ピリミジン-4-オン（X A V 9 3 9）；および
水

を含む、接触させること

を含み；

任意にここで、X A V 9 3 9は、全組成物の約0.001重量%から約5重量%を構成する、方法。

【請求項17】

前記傷害を受けた軟骨が急性傷害を受けた軟骨である、請求項16の方法。

【請求項18】

前記傷害を受けた軟骨が弾性軟骨である、請求項17の方法。

【請求項19】

組成物がさらに界面活性剤を含む、請求項16～18のいずれか一項の方法。

【請求項20】

界面活性剤が、ポリエチレングリコール（P E G）、またはポロキサマーである、請求項19の方法。

【請求項21】

界面活性剤がP E Gであり、該P E Gが約200から約400ダルトンの分子量を有する、請求項20の方法。

【請求項22】

P E Gが全組成物の約0.1重量%から約20重量%の量である、請求項20または請求項21の方法。

【請求項23】

組成物がさらに増粘剤を含む、請求項16～22のいずれか一項の方法。

【請求項24】

増粘剤がヒドロキシプロピルセルロース（H P C）を含む、請求項23の方法。

【請求項25】

リンカーが2～25個の炭素を含む、請求項16～24のいずれか一項の方法。

【請求項26】

リンカーが1つ以上の-C H₂ C H₂ O-単位を含む、請求項16～25のいずれか一項の方法。

【請求項27】

リンカーが-R_x-R_s-R_y-（式中、R_xおよびR_yはそれぞれ独立して、-C O-、-C O O-、-N H-、-N H-N H-、-N H-N H-C O-、-C S-、-S-、および-O-からなる群から選択され、R_sは、非置換の、飽和または不飽和の、2～20個の骨格炭素を有する直鎖アルキレン基である）を含む、請求項16～25のいずれか一項の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 28】

R_x および R_y がそれぞれ $-NH-NH-CO-$ である、請求項 27 の方法。

【請求項 29】

XAV939 の $GO-HA$ に対する重量比が約 1 : 2 から約 2 : 1 である、請求項 16 ~ 28 のいずれか一項の方法。

【請求項 30】

$GO-HA$ が全組成物の約 0.001 重量% から約 5 重量% を構成する、請求項 16 ~ 29 のいずれか一項の方法。

【請求項 31】

傷害を受けた哺乳動物の軟骨の再生を刺激する方法における使用のための組成物であって該組成物が、

酸化グラフェン (GO) およびヒアルロン酸 (HA) のコンジュゲート ($GO-HA$) (ここで、 GO および HA は、リンカーを介して共有結合している) を含むマトリックス成分；

3, 5, 7, 8-テトラヒドロ-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-チオピラノ[4, 3-d]ピリミジン-4-オン (XAV939)；および水

を含み；

任意にここで、XAV939 は、全組成物の約 0.001 重量% から約 5 重量% を構成し；

ここで、該方法は、

任意に、哺乳動物を、軟骨への傷害を経験しているとして同定すること；

任意に、傷害を受けた該軟骨の位置および範囲を同定すること；および

前記傷害を受けた軟骨の、有効量の前記組成物と接触させること

を含む、組成物。

【請求項 32】

前記傷害を受けた軟骨が急性傷害を受けた軟骨である、請求項 31 の組成物。

【請求項 33】

前記傷害を受けた軟骨が弾性軟骨である、請求項 32 の組成物。

【請求項 34】

組成物がさらに界面活性剤を含む、請求項 31 ~ 33 のいずれか一項の方法。

【請求項 35】

界面活性剤が、ポリエチレングリコール (PEG)、またはポロキサマーである、請求項 34 の方法。

【請求項 36】

界面活性剤が PEG であり、該 PEG が約 200 から約 400 ダルトンの分子量を有する、請求項 35 の方法。

【請求項 37】

PEG が全組成物の約 0.1 重量% から約 20 重量% の量である、請求項 35 または請求項 36 の方法。

【請求項 38】

組成物がさらに増粘剤を含む、請求項 31 ~ 37 のいずれか一項の方法。

【請求項 39】

増粘剤がヒドロキシプロピルセルロース (HPC) を含む、請求項 38 の方法。

【請求項 40】

リンカーが 2 ~ 25 個の炭素を含む、請求項 31 ~ 39 のいずれか一項の方法。

【請求項 41】

リンカーが 1 つ以上の $-CH_2CH_2O-$ 単位を含む、請求項 31 ~ 40 のいずれか一項の方法。

【請求項 42】

10

20

30

40

50

リンカーが $-R_x-R_S-R_y-$ （式中、 R_x および R_y はそれぞれ独立して、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-NH-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-NH-NH-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-S-$ 、および $-O-$ からなる群から選択され、 R_S は、非置換の、飽和または不飽和の、2～20個の骨格炭素を有する直鎖アルキレン基である）を含む、請求項31～40のいずれか一項の方法。

【請求項43】

R_x および R_y がそれぞれ $-NH-NH-CO-$ である、請求項42の方法。

【請求項44】

XAV939のGO-HAに対する重量比が約1：2から約2：1である、請求項31～43のいずれか一項の方法。

【請求項45】

GO-HAが全組成物の約0.001重量%から約5重量%を構成する、請求項31～44のいずれか一項の方法。

【請求項46】

傷害を受けた哺乳動物の軟骨の再生を刺激する方法における使用のための組成物であって該組成物が、

酸化グラフェン（GO）およびヒアルロン酸（HA）のコンジュゲート（GO-HA）（ここで、GOおよびHAは、リンカーを介して共有結合している）を含むマトリックス成分；

3, 5, 7, 8-テトラヒドロ-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-チオピラノ[4, 3-d]ピリミジン-4-オン（XAV939）；および水

を含み；

任意にここで、XAV939は、全組成物の約0.001重量%から約5重量%を構成し；

ここで、該方法は、

任意に、哺乳動物を、軟骨への傷害を経験しているとして同定すること；

任意に、傷害を受けた該軟骨の位置および範囲を同定すること；および

前記傷害を受けた軟骨の、有効量の前記組成物と、48時間毎に1回接触させることを含む、組成物。

【請求項47】

前記傷害を受けた軟骨が急性傷害を受けた軟骨である、請求項46の組成物。

【請求項48】

前記傷害を受けた軟骨が弾性軟骨である、請求項46の組成物。

【請求項49】

組成物がさらに界面活性剤を含む、請求項46～48のいずれか一項の方法。

【請求項50】

界面活性剤が、ポリエチレングリコール（PEG）、またはポロキサマーである、請求項49の方法。

【請求項51】

界面活性剤がPEGであり、該PEGが約200から約400ダルトンの分子量を有する、請求項50の方法。

【請求項52】

PEGが全組成物の約0.1重量%から約20重量%の量である、請求項50または請求項51の方法。

【請求項53】

組成物がさらに増粘剤を含む、請求項46～52のいずれか一項の方法。

【請求項54】

増粘剤がヒドロキシプロピルセルロース（HPC）を含む、請求項53の方法。

【請求項55】

10

20

30

40

50

リンカーが 2 ～ 25 個の炭素を含む、請求項 46 ～ 54 のいずれか一項の方法。

【請求項 56】

リンカーが 1 つ以上の $-CH_2CH_2O-$ 単位を含む、請求項 46 ～ 55 のいずれか一項の方法。

【請求項 57】

リンカーが $-R_x-R_S-R_y-$ (式中、 R_x および R_y はそれぞれ独立して、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-NH-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-NH-NH-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-S-$ 、および $-O-$ からなる群から選択され、 R_S は、非置換の、飽和または不飽和の、2 ～ 20 個の骨格炭素を有する直鎖アルキレン基である) を含む、請求項 46 ～ 55 のいずれか一項の方法。

【請求項 58】

R_x および R_y がそれぞれ $-NH-NH-CO-$ である、請求項 57 の方法。

【請求項 59】

XAV939 の $GO-HA$ に対する重量比が約 1 : 2 から約 2 : 1 である、請求項 46 ～ 58 のいずれか一項の方法。

【請求項 60】

$GO-HA$ が全組成物の約 0.001 重量% から約 5 重量% を構成する、請求項 46 ～ 59 のいずれか一項の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、2021 年 9 月 13 日に提出した米国仮特許出願第 63 / 243, 638 号の利益を主張し、そのような出願は、全ての目的のために参照により本明細書に明示的に組み込まれる。

【0002】

分野

本明細書において記載する本開示は、軟骨の傷害の治療、および特に、軟骨の傷害に続く増進した軟骨の再生のための、組成物および方法に関する。

【背景技術】

【0003】

背景

この出願内で引用する全ての刊行物、特許および特許出願は、各個々の刊行物、特許出願または特許の開示が、参照によりその全体が組み込まれることが具体的にかつ個別に示されているかのように同程度まで、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【0004】

軟骨は、哺乳動物における結合組織の重要な形態を表し、体の中で構造的および機能的活性の両方を提供する。軟骨は、3 つの広いカテゴリーで構成され、最も広く普及している形態は、一般的に関節の一部を形成する骨の末端で見出される硝子軟骨、体上の構造を提供する、耳または鼻において見出されるものなどの弾性軟骨、並びに靱帯および腱の挿入部で見出される線維軟骨である。

【0005】

軟骨の修復は、胎児発生中または非常に若い時期において観察されるが、成熟した哺乳動物における、創傷に続く軟骨の修復および再生は、ほぼ完全でない。従来技術は、修復プロセスにおける成長因子および創傷病変エッジの統合の役割を認識してきたが、傷害に続く、軟骨の再生および治癒を改善する治療薬について満たされないニーズがある。

【0006】

Wnt 経路は、真皮の線維化および瘢痕化において重要な役割を果たすことが示されてきた。Wnt 経路は、胚発生中の、細胞運命決定、細胞極性、細胞遊走、神経パターン形成、および器官形成の極めて重要な側面を制御する、進化的に保存された経路である。こ

10

20

30

40

50

の経路は、胚における適切な組織の発生および成人における組織の維持を確実にするのに役立つ。Wntシグナル伝達は、皮膚の発生の初期段階に参与している。原腸形成に続き、外胚葉および中胚葉の胚細胞が分化して、それぞれ表皮および真皮を形成する。

【0007】

シグナル伝達プロセスに参与する少なくとも3つの別個のWntシグナル伝達経路があるが、標準的な（すなわちβ-カテニン依存性の）Wnt経路が、最もよく理解されている。β-カテニンは、標準的なWnt経路のシグナル伝達から結果として生じる重要なエフェクター分子であり、そのタンパク質レベルは、「破壊複合体」を通して制御される。Wntシグナルがない場合は、転写活性化因子β-カテニンは、「破壊複合体」と指定される、タンパク質複合体の作用によって、細胞において能動的に分解される。この複合体内では、Axin-1および-2が大腸腺腫性ポリポーシスと足場を形成し、これが、カゼインキナーゼ19aおよびグリコゲン合成酵素キナーゼ3βによるβ-カテニンのリン酸化を促進する。リン酸化されたβ-カテニンは、認識され、ユビキチン化され、これが、そのプロテオソーム分解をもたらす。タンキラーゼ（Tankyrase）IおよびII（TK1およびTK2）は、Axin-1および-2タンパク質をPAR化して（paralyze）不安定化し、そのようにしてβ-カテニン破壊複合体を不安定化するように機能する、ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（PARP）である。いったん破壊複合体が不安定化すると、これは、β-カテニンが、脱リン酸化されて、引き続き安定化され、細胞質において蓄積し、それがTcf/Lefファミリーのメンバーと相互作用する、細胞核に入ることができることを可能にする。β-カテニンは、共活性化因子タンパク質を動員することによってTcfタンパク質を強力な転写活性化因子に変換し、そのようにしてWnt標的遺伝子の効率的な活性化を確実にする。Wnt経路は、いったんWntファミリーの天然リガンドによって活性化されると、TNK1およびTNK2をアップレギュレートして、破壊複合体を不安定化させるのを助ける。研究は、TNK1およびTNK2が標準的なWntシグナル伝達の極めて重要な制御因子であることを示してきた。

10

20

【0008】

XAV939は、無細胞アッセイにおいて11nM/4nMのIC₅₀を有するTNK1阻害およびTNK2阻害を通してWnt/β-カテニンが媒介する転写を選択的に阻害し、アクシンレベルを制御し、CRE、F-κβ、またはTGF-βには影響を及ぼさない、低分子である。マウス耳パンチアッセイにおけるXAV939の局所適用は、XAV939が、低下した線維化（瘢痕化）で、創傷閉鎖の率を著しく増加させることを実証した。しかしながら、XAV939は、その非常に低い水溶性（<1μg/mL）のため、DMSO中で溶解され、「研究ツール」化合物としてのみ使用された。このアプローチでの問題は、局所投与についてのDMSOの使用は、望ましくない薬理学的活性または副作用を生じさせ得るということである。ヒトに適したXAV939の可溶性形態が、実用的なかつ医学の使用について必要とされている。

30

【0009】

酸化グラフェン（GO）およびヒアルロン酸（HA）を含むマトリックス成分は、XAV939についての支持マトリックスを提供すること、並びにヒトおよび動物における創傷治癒のための治療薬としてのXAV939の使用を可能にするこの両方において効果的であることが示されてきた。例えば、GO-HAマトリックス中のXAV939が、創傷治癒の速度および質の実質的な改善を提供し、具体的には、組織に、瘢痕化につながる線維性治癒経路に続く創傷治癒を制限させる、米国特許出願公開第20210000959号を参照。さらに、例えば、C57BL/CJマウスの軟骨領域の中心において作成した2mmの生検パンチ創傷を利用した、DMSO中で溶解させたXAV939の投与を利用した、急性傷害に続く増加した軟骨の再生および治癒が報告されている（Bastakoty, D. et al. 2015, 29(12): 4881-4892）。

40

【0010】

治療薬の投与に続く軟骨の任意の再生は、非胎児哺乳動物における軟骨の限られた自然

50

再生能を考慮すると、有益であるが、一方で、当技術分野は、急性傷害に続く軟骨の再生を誘導する、増進するまたは増加させるための改善された組成物の必要があることにある。

【発明の概要】

【0011】

概要

本開示は、傷害を受けた (subject to an injury) 哺乳動物の軟骨の再生を刺激する方法であって、任意に、哺乳動物を、軟骨への傷害を経験しているとして同定すること；任意に、傷害を受けた該軟骨の位置および範囲を同定すること；前記傷害を受けた軟骨の、有効量の組成物と接触させることであって、該組成物が、酸化グラフェン (GO) およびヒアルロン酸 (HA) のコンジュゲート (GO-HA) (ここで、GO および HA は、リンカーを介して共有結合している) からなるマトリックス成分；3, 5, 7, 8-テトラヒドロ-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-チオピラノ [4, 3-d] ピリミジン-4-オン (XAV939)；および水を含む、接触させることを含み、任意にここで、XAV939 は、全組成物の約 0.001 重量% から約 5 重量% を構成する、方法を提供する。一つの実施態様においては、前記傷害を受けた軟骨は、急性傷害を受けた軟骨である。さらなる実施態様においては、前記傷害を受けた軟骨は、弾性軟骨である。別の実施態様においては、組成物はさらに、界面活性剤を含む。さらなる実施態様においては、界面活性剤は、ポリエチレングリコール (PEG)、またはポロキサマーである。なおさらなる実施態様においては、PEG は、約 200 から約 400 ダルトンの分子量を有する。なおさらなる実施態様においては、PEG は、全組成物の約 0.1 重量% から約 20 重量% の量である。別の実施態様においては、組成物はさらに、増粘剤を含む。さらなる実施態様においては、増粘剤は、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC) を含む。別の実施態様においては、リンカーは、2~25 個の炭素を含む。さらなる実施態様においては、リンカーは、1 つ以上の $-CH_2CH_2O-$ 単位を含む。別の実施態様においては、リンカーは、 $-R_x-R_S-R_y-$ (式中、 R_x および R_y はそれぞれ独立して、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-NH-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-NH-NH-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-S-$ 、および $-O-$ からなる群から選択され、 R_S は、非置換の、飽和または不飽和の、2~20 個の骨格炭素を有する直鎖アルキレン基である) を含む。さらなる実施態様においては、 R_x および R_y はそれぞれ、 $-NH-NH-CO-$ である。別の実施態様においては、XAV939 の GO-HA に対する重量比は、約 1:2 から約 2:1 である。別の実施態様においては、GO-HA は、全組成物の約 0.001 重量% から約 5 重量% を構成する。

【0012】

別の態様においては、本開示は、傷害を受けた哺乳動物の軟骨の再生を刺激する方法であって、任意に、哺乳動物を、軟骨への傷害を経験しているとして同定すること；任意に、傷害を受けた軟骨の位置および範囲を同定すること；前記傷害を受けた軟骨の、有効量の組成物と、48 時間毎に 1 回接触させることであって、該組成物が、酸化グラフェン (GO) およびヒアルロン酸 (HA) のコンジュゲート (GO-HA) (ここで、GO および HA は、リンカーを介して共有結合している) を含むマトリックス成分；3, 5, 7, 8-テトラヒドロ-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-チオピラノ [4, 3-d] ピリミジン-4-オン (XAV939)；および水を含む、接触させることを含み、任意にここで、XAV939 は、全組成物の約 0.001 重量% から約 5 重量% を構成する、方法を提供する。一つの実施態様においては、前記傷害を受けた軟骨は、急性傷害を受けた軟骨である。さらなる実施態様においては、前記傷害を受けた軟骨は、弾性軟骨である。別の実施態様においては、組成物はさらに、界面活性剤を含む。さらなる実施態様においては、界面活性剤は、ポリエチレングリコール (PEG)、またはポロキサマーである。なおさらなる実施態様においては、PEG は、約 200 から約 400 ダルトンの分子量を有する。なおさらなる実施態様においては、PEG は、全組成物の約 0.1 重量% から約 20 重量% の量である。別の実施態様においては、組成物はさらに、増粘

剤を含む。さらなる実施態様においては、増粘剤は、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）を含む。別の実施態様においては、リンカーは、2～25個の炭素を含む。さらなる実施態様においては、リンカーは、1つ以上の $-CH_2CH_2O-$ 単位を含む。別の実施態様においては、リンカーは、 $-R_x-R_s-R_y-$ （式中、 R_x および R_y はそれぞれ独立して、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-NH-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-NH-NH-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-S-$ 、および $-O-$ からなる群から選択され、 R_s は、非置換の、飽和または不飽和の、2～20個の骨格炭素を有する直鎖アルキレン基である）を含む。さらなる実施態様においては、 R_x および R_y はそれぞれ、 $-NH-NH-CO-$ である。別の実施態様においては、XAV939の $GO-HA$ に対する重量比は、約1：2から約2：1である。別の実施態様においては、 $GO-HA$ は、全組成物の約0.001重量%から約5重量%を構成する。

10

【0013】

別の態様においては、本開示は、傷害を受けた哺乳動物の軟骨の再生を刺激する方法における使用のための組成物であって該組成物が、酸化グラフェン（GO）およびヒアルロン酸（HA）のコンジュゲート（GO-HA）（ここで、GOおよびHAは、リンカーを介して共有結合している）を含むマトリックス成分；3，5，7，8-テトラヒドロ-2-〔4-（トリフルオロメチル）フェニル〕-4H-チオピラノ〔4，3-d〕ピリミジン-4-オン（XAV939）；および水を含み；任意にここで、XAV939は、全組成物の約0.001重量%から約5重量%を構成し；ここで該方法は任意に、哺乳動物を、軟骨への傷害を経験しているとして同定すること；任意に、傷害を受けた該軟骨の位置および範囲を同定すること；および前記傷害を受けた軟骨の、有効量の前記組成物と接触させることを含む、組成物を提供する。一つの実施態様においては、前記傷害を受けた軟骨は、急性傷害を受けた軟骨である。さらなる実施態様においては、前記傷害を受けた軟骨は、弾性軟骨である。別の実施態様においては、組成物はさらに、界面活性剤を含む。さらなる実施態様においては、界面活性剤は、ポリエチレングリコール（PEG）、またはポロキサマーである。なおさらなる実施態様においては、PEGは、約200から約400ダルトンの分子量を有する。なおさらなる実施態様においては、PEGは、全組成物の約0.1重量%から約20重量%の量である。別の実施態様においては、組成物はさらに、増粘剤を含む。さらなる実施態様においては、増粘剤は、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）を含む。別の実施態様においては、リンカーは、2～25個の炭素を含む。さらなる実施態様においては、リンカーは、1つ以上の $-CH_2CH_2O-$ 単位を含む。別の実施態様においては、リンカーは、 $-R_x-R_s-R_y-$ （式中、 R_x および R_y はそれぞれ独立して、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-NH-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-NH-NH-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-S-$ 、および $-O-$ からなる群から選択され、 R_s は、非置換の、飽和または不飽和の、2～20個の骨格炭素を有する直鎖アルキレン基である）を含む。さらなる実施態様においては、 R_x および R_y はそれぞれ、 $-NH-NH-CO-$ である。別の実施態様においては、XAV939の $GO-HA$ に対する重量比は、約1：2から約2：1である。別の実施態様においては、 $GO-HA$ は、全組成物の約0.001重量%から約5重量%を構成する。

20

30

【0014】

別の態様においては、本開示は、傷害を受けた哺乳動物の軟骨の再生を刺激する方法における使用のための組成物であって該組成物が、酸化グラフェン（GO）およびヒアルロン酸（HA）のコンジュゲート（GO-HA）（ここで、GOおよびHAは、リンカーを介して共有結合している）を含むマトリックス成分；3，5，7，8-テトラヒドロ-2-〔4-（トリフルオロメチル）フェニル〕-4H-チオピラノ〔4，3-d〕ピリミジン-4-オン（XAV939）；および水を含み；ここで、XAV939は、全組成物の約0.001重量%から約5重量%を構成し、ここで、該方法は、哺乳動物を、軟骨への傷害を経験しているとして同定すること；傷害を受けた該軟骨の位置および範囲を同定すること；および前記傷害を受けた軟骨の、有効量の前記組成物と、48時間毎に1回接触させることを含む、組成物を提供する。一つの実施態様においては、前記傷害を受けた軟

40

50

骨は、急性傷害を受けた軟骨である。さらなる実施態様においては、前記傷害を受けた軟骨は、弾性軟骨である。別の実施態様においては、組成物はさらに、界面活性剤を含む。さらなる実施態様においては、界面活性剤は、ポリエチレングリコール（PEG）、またはポロキサマーである。なおさらなる実施態様においては、PEGは、約200から約400ダルトンの分子量を有する。なおさらなる実施態様においては、PEGは、全組成物の約0.1重量%から約20重量%の量である。別の実施態様においては、組成物はさらに、増粘剤を含む。さらなる実施態様においては、増粘剤は、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）を含む。別の実施態様においては、リンカーは、2～25個の炭素を含む。さらなる実施態様においては、リンカーは、1つ以上の $-CH_2CH_2O-$ 単位を含む。別の実施態様においては、リンカーは、 $-R_x-R_s-R_y-$ （式中、 R_x および R_y はそれぞれ独立して、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-NH-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-NH-NH-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-S-$ 、および $-O-$ からなる群から選択され、 R_s は、非置換の、飽和または不飽和の、2～20個の骨格炭素を有する直鎖アルキレン基である）を含む。さらなる実施態様においては、 R_x および R_y はそれぞれ、 $-NH-NH-CO-$ である。別の実施態様においては、XAV939のGO-HAに対する重量比は、約1：2から約2：1である。別の実施態様においては、GO-HAは、全組成物の約0.001重量%から約5重量%を構成する。

10

【0015】

前述の実施態様のいくつかまたはいずれかにおいては、XAV939は、XAV939、GO-HA、および水の合計の約0.001重量%から約5重量%を構成する。

20

【0016】

前述の実施態様のいくつかまたはいずれかにおいては、GO-HAは、XAV939、GO-HA、および水の合計の約0.001重量%から約5重量%を構成する。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】図1は、生検パンチ創傷の、生理食塩水およびDMSO中のXAV939での30日の治療とGO-HA、およびELU42での15日の治療との間の、マウスにおける対向する軟骨エンドポイント（end point）間の距離を示す。

【図2】図2は、生検パンチ創傷の、DMSO中のXAV939での30日の治療とELU42での15日の治療との間の、マウスにおける対向する軟骨エンドポイント（end point）間の距離を示す。

30

【図3】図3は、GO-HAでの15日の治療と15 ELU42との間の、マウスにおける対向する軟骨エンドポイント（end point）間の距離を示す。

【図4】図4は、生検パンチ創傷の、生理食塩水での21日の治療とELU42での21日の治療との間の、ウサギにおける対向する軟骨エンドポイント（end point）間の距離を示す。

【発明を実施するための形態】

【0018】

詳細な説明

本開示は、改善された軟骨の再生および治療を誘導するための、本開示の組成物の投与の新規な方法を提供する。

40

【0019】

本明細書において記載する化合物、組成物、製剤、および治療の方法の説明は、「含む」、「からなる」、および「から本質的になる」実施態様を含むことが、理解されるべきである。いくつかの実施態様においては、本明細書において記載する全ての組成物、および本明細書において記載する組成物を使用する全ての方法について、該組成物は、列挙する成分若しくは工程を含み得るか、または列挙する成分若しくは工程「から本質的になり」得るかのいずれかである。組成物を、列挙する成分「から本質的になる」として記載するとき、該組成物は、列挙する成分を含有し、基本的なおよび新規な特性（いくつかの実施態様においては、治療する状態）に実質的に影響を及ぼさない他の成分を含有し得るが

50

、基本的なおよび新規な特性（いくつかの実施態様においては、治療する状態）に実質的に影響を及ぼす、明示的に列挙する成分以外の任意の他の成分を含有しない；または、該組成物が、基本的なおよび新規な特性（いくつかの実施態様においては、治療する状態）に実質的に影響を及ぼす、列挙する成分以外の追加の成分を含有する場合、該組成物は、基本的なおよび新規な特性（いくつかの実施態様においては、治療する状態）に実質的に影響を及ぼすのに十分な濃度若しくは量の該追加の成分を含有しない。方法を、列挙する工程「から本質的になる」として記載するとき、該方法は、列挙する工程を含有し、基本的なおよび新規な特性（いくつかの実施態様においては、治療する状態）に実質的に影響を及ぼさない他の工程を含有し得るが、該方法は、基本的なおよび新規な特性（いくつかの実施態様においては、治療する状態）に実質的に影響を及ぼす、明示的に列挙する工程以外の任意の他の工程を含有しない。非限定的な具体例として、組成物を、ある成分「から本質的になる」として記載するとき、該組成物はさらに、任意の量の薬学的に許容される担体、ビヒクル、または希釈剤並びに基本的なおよび新規な特性（いくつかの実施態様においては、治療する状態）に実質的に影響を及ぼさない他のそのような成分を含有し得る。

10

【0020】

本明細書において使用する「アルキル」は、直鎖状または分枝状の炭化水素を指す。アルキルは、直鎖、分枝状、環状、またはそれらの組合せであり得、例えば、1から60個の炭素原子を含有し得る。アルキル基の例は、エチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル異性体（例えばn-ブチル、iso-ブチル、tert-ブチル等）、シクロブチル異性体（例えばシクロブチル、メチルシクロプロピル等）、ペンチル異性体、シクロペンタン異性体、ヘキシル異性体、シクロヘキサン異性体等を含むが、これらに限定されない。

20

【0021】

本明細書において使用する用語「直鎖アルキル」は、炭素原子および水素原子の鎖を指す（例えば、エタン、プロパン、ブタン、ペンタン、ヘキサン等）。

【0022】

本明細書において使用する用語「分枝状アルキル」は、鎖中に叉、枝、および／または分裂を含有する二重結合または三重結合なしの、炭素原子および水素原子の鎖を指す。「分枝する」は、炭素鎖の分岐を指し、一方、「置換」は、部分における非炭素／非水素原子の存在を指す。

30

【0023】

本明細書において使用する用語「シクロアルキル」は、完全に飽和した単環式のまたは多環式の炭化水素環系を指す。2つ以上の環で構成されるとき、環は、縮合、架橋またはスピロ接続様式で互いに接合し得る。シクロアルキル基は、非置換、置換、分枝状、および／または非分枝状であり得る。典型的なシクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等を含むが、これらに限定されない。置換されている場合、置換基（複数可）は、アルキルであり得るか、または別途示さない限り、アルキル基の置換に関して上に示したものから選択し得る。別途指定しない限り（例えば、置換シクロアルキル基、ヘテロシクリル、シクロアルコキシ基、ハロシクロアルキル、シクロアルキルアミン、チオシクロアルキル等）、アルキル基は、炭素原子および水素原子のみを含有する。

40

【0024】

本明細書において使用する用語「ヘテロアルキル」は、1つ以上の炭素原子が独立して1つ以上のヘテロ原子（例えば、酸素、硫黄、窒素、リン、ケイ素、またはそれらの組合せ）によって置き換わられている、アルキル基を指す。非炭素置換基（複数可）を含有するアルキル基は、直鎖アルキル、分枝状アルキル、シクロアルキル（例えば、シクロヘテロアルキル）、またはそれらの組合せであり得る。非炭素は、末端位置にあり得るか（例えば、2-ヘキサノール）またはアルキル基の一部をなし得る（例えば、ジエチルエーテル）。

50

【0025】

本明細書において使用する「アルコキシ」は、単独でまたは組み合わせて使用され、基—O—アルキルを意味する。

【0026】

本明細書において使用する「アルケニル」は、単独でまたは組み合わせて使用され、少なくとも1つの炭素—炭素二重結合を含有する、少なくとも2個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素を意味する。

【0027】

本明細書において使用する「アルキニル」は、単独でまたは組み合わせて使用され、少なくとも1つの炭素—炭素三重結合を含有する、少なくとも2個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素を意味する。

10

【0028】

本明細書において使用する「アミン」または「アミノ」は、式 $\text{N A}_1 \text{ A}_2 \text{ A}_3$ （式中、 A_1 、 A_2 、および A_3 は、独立して、水素、または本明細書において記載する、任意に置換されているアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、若しくはヘテロアリール基であり得る）によって表される。特定の実施態様においては、アミンは、 NH_2 、 NH （アルキル）、 NH （アリール）、 N （アルキル） $_2$ 、 N （アルキル）（アリール）、および N （アリール） $_2$ のいずれかを指す。

【0029】

本明細書において使用する「急性傷害」は、とりわけ、外傷力、化学毒性、熱傷、凍傷、急性虚血、および再灌流傷害によって引き起こされる、損傷または創傷を意味する。例示的な外傷力傷害は、とりわけ、外科手術外傷および鈍器外傷（例えば、銃創、ナイフ創等）を含む。組成物は、そのような損傷した組織の血管新生、修復、および再生を促進するために、罹患した組織上に適用または罹患した組織中に注入し得る。

20

【0030】

本明細書において使用する「再生」は、破壊されたまたは失活した組織の、遺残組織からの成長を意味する。それは、体の修復の試みであり、軟骨の観点からは、軟骨細胞の遊走若しくは複製、または前駆細胞の軟骨細胞への転換を表し、それが、前記軟骨細胞の組織化を生じさせて、硝子軟骨、弾性軟骨または線維軟骨を形成する。

30

【0031】

本明細書において使用する「増粘剤」は、液体の化学的なまたは生物学的な特性への実質的な変更なしに液体の粘度を増加させる物質である。

【0032】

用語「薬学的に許容される担体」または「薬学的に許容される賦形剤」は、生物学的にまたは他の点で望ましくなくない、ありとあらゆる溶媒、共溶媒、錯化剤、分散媒、コーティング、抗菌および抗真菌剤、等張および吸収遅延剤等を含む。薬学的に活性な物質についてのそのような媒体および剤の使用は、当技術分野において周知である。任意の従来の媒体または剤が活性成分と不適合である限りを除いて、治療組成物におけるその使用は、企図される。補足の活性成分もまた、組成物中に組み込むことができる。さらに、当技術分野において一般的に使用されるようなさまざまなアジュバントを、含め得る。これらのおよび他のそのような化合物は、文献に、例えば、Merck Index (Merck & Company, Rahway, N. J.) に記載されており、医薬組成物中のさまざまな成分の包含についての考慮すべき事項が記載されている（例えば、Gilman et al. (Eds.), 2010, Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Ed., The McGraw-Hill Companies）。

40

【0033】

用語「薬学的に許容される塩」は、生物学的にまたは他の点で望ましくなくない、本明細書において提供する化合物の生物学的な効果および特性を保持する塩を指す。多くの場

50

合においては、本明細書において提供する化合物は、アミノ基および／若しくはカルボキシル基またはそれらに類似する基の存在のおかげで、酸塩および／または塩基塩を形成し得る。薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸および有機酸と形成し得る。塩が由来し得る無機酸は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等を含む。塩が由来し得る有機酸は、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸等を含む。薬学的に許容される塩基付加塩は、無機塩基および有機塩基と形成し得る。塩が由来し得る無機塩基は、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム等を含み、特に好ましいのは、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム、およびマグネシウムの塩である。塩が由来し得る有機塩基は、例えば、具体的には、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、およびエタノールアミンなどの、第一級、第二級、および第三級のアミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂等を含む。そのような塩の多くは、国際公開第87／05297号に記載されているように、当技術分野において公知である。

10

【0034】

本明細書において提供する化合物の「治療的に有効な量」または「薬学的に有効な量」は、所望の効果を達成するのに十分である量であり、疾患状態の性質および重症度、並びに化合物の有効性に従って変化し得る。「治療的に有効な量」はまた、急性傷害に続く軟骨の増加した再生をもたらすように本開示の組成物の1つ以上を含むことを意図する。化合物および／または組成物の組合せは好ましくは、相乗効果のある組合せである。相乗効果は、当技術分野において説明されているように（例えば、Chou, 2010, Canc. Res. 70(2): 440-446）、組み合わせて投与したときの化合物の効果が、単剤として単独で投与したときの化合物の相加効果より大きいときに起こる。一般に、相乗効果は、化合物の最適以下の濃度で最も明確に実証される。活動性疾患の予防については、その治療についてとは異なる濃度を使い得ることが認識されるであろう。この量はさらに、患者の身長、体重、性別、年齢および病歴に依存し得る。

20

【0035】

用語「哺乳動物」は、その通常の生物学的な意味で使用する。すなわち、それは具体的には、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、およびネコを含むが、多くの他の種も含む。

30

【0036】

本開示の一つの態様においては、酸化グラフェン（GO）およびヒアルロン酸（HA）のコンジュゲート（ここで、GOおよびHAは、リンカーを介して共有結合している）を含むマトリックス成分；XAV939；および水を含む、急性傷害を受けた軟骨を治療するための組成物が、提供される。共有結合しているGOおよびHAはまた、本明細書においてはGO-HAコンジュゲートまたは単にGO-HAと呼ばれる。

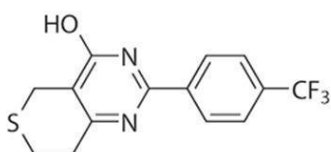
【0037】

XAV939は、化学名3, 5, 7, 8-テトラヒドロ-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4H-チオピラノ[4, 3-d]ピリミジン-4-オンを有する、強力なタンキラーゼ阻害剤である。XAV939の構造を、以下に示す：

40

【0038】

【化1】



50

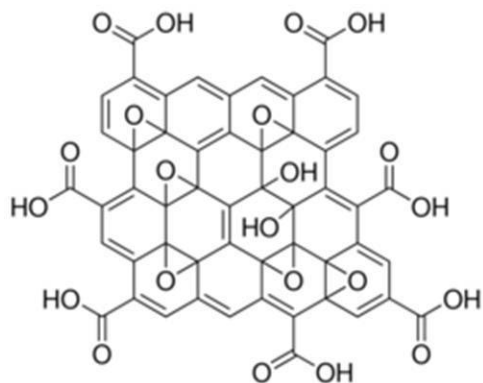
【 0 0 3 9 】

本明細書において使用する酸化グラフェン（GO）は、グラファイトの単層形態である、グラフェンの酸化形態を指す。GOは、グラファイトを強い酸化剤で処理することによって取得することができる。GOは、それを作製する方法に依存して、炭素、酸素、および水素をさまざまな量で含有する。それは、その平面方向は数百ナノメートル、最大数マイクロメートルであり得、厚さは約0.7～1.2ナノメートルであり得る。GOは、硫酸を使用して調製するとき（例えばHummers法）、酸素エポキシド基、カルボン酸（-COOH）、フェノールなどの、さまざまな酸素含有部分を含み得る。GO構造の例を、以下に示す。

【 0 0 4 0 】

10

【化2】



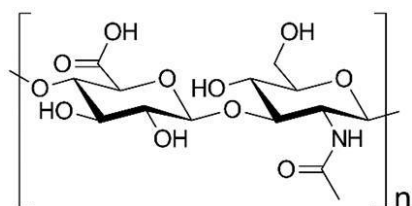
20

【 0 0 4 1 】

ヒアルロン酸（HA）は、人体の至る所で天然に存在する、アニオン性で、高度に親水性の、非硫酸化グリコサミノグリカンである。それは、数千の炭水化物単位の長さであり得、水に結合して、硬く粘性のある質のゲルになり得る。HAの構造の例を、以下に提供する：

【 0 0 4 2 】

【化3】



30

【 0 0 4 3 】

本開示の組成物においては、GOおよびHAは、共有結合して、マトリックス成分（すなわち担体）を形成し、これは、XAV939を可溶化し、並びに創傷治癒に対する他の同時の利益を提供するのに役立ち得る。共有結合は、リンカー（またはリンカー部分）を使用することによって達成し得る。いくつかの実施態様においては、リンカーは、2～25個の炭素を含み得る。いくつかの実施態様においては、リンカーは、直鎖である。他の実施態様においては、リンカーは、分枝状である。リンカーは、飽和または不飽和であり得る。

40

【 0 0 4 4 】

いくつかの実施態様においては、リンカーは、C₂～C₂₅アルキレン基を含み得、ここで、アルキレン基中の炭素および水素は、酸素、またはヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、ニトロなどの他の原子若しくは基によって置換され得る。いくつかの実施態様においては、リンカーは、1つ以上の-CH₂CH₂O-単位を含み得る。

【 0 0 4 5 】

50

いくつかの実施態様においては、リンカーは、 $-R_x-R_s-R_y-$ （式中、 R_x および R_y はそれぞれ独立して、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-H-$ 、 $-H-H-$ 、 $-H-H-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ からなる群から選択され、 R_s （この出願においてはスパーサー基としても呼ばれる）は、2～20個の骨格炭素を有する、非置換または置換の、飽和または不飽和の直鎖アルキレン基であり得る）を含む。特定の実施態様においては、 R_x および R_y は両方とも、 $*-H-H-CO-$ （*は、 R_s から遠位のリンカーの末端を示す）である。

【0046】

組成物のいくつかの実施態様においては、XAV939のGO-HAに対する重量比は、約1：100から100：1、例えば、約1：2から約2：1であり得る。いくつかの実施態様においては、GO-HAコンジュゲートにおいて、GO：HAの重量比は、約1：1から約1：20、または約1：6から約1：10であり得る。

10

【0047】

PEGおよびPPG（ポリプロピレングリコール）のコポリマー、例えば、ポロキサマーなどの他の非イオン性親水性材料もまた、使用することができる。一つの例においては、Poloxamer-188（約8400ダルトンの平均分子量を有する）を、使用することができる。

【0048】

いくつかの実施態様においては、組成物はさらに、XAV939に加えての、医薬担体、賦形剤、化合物（複数可）、または該組成物を局所投与可能な半固体水性ゲル形態で提示することを可能にする材料を含む。例えば、カルボキシメチルセルロースを、ゲル形成剤として使用することができる。しかしながら、微結晶セルロースなどの他のセルロース誘導体、並びにアルギン酸塩、アガロース、トラガカント、グアーガム、およびキサンタムガムなどの多糖類もまた、ゲル形成剤として適切である。ゲルは、必要とされれば、架橋された線維性タンパク質、例えばホルムアルデヒドで架橋されたゼラチンまたはコラーゲンなどの比較的弾力性のあるゲル形成材料の添加により、より厚くおよび／またはより硬くし得る。いくつかの実施態様においては、組成物は、パラフィン油、ワセリン、ワックス、パルミチン酸セチルなどの有機エステルなどの、クリーム製剤に適した賦形剤を含み得る、クリームの形態であり得る。

20

【0049】

いくつかの実施態様においては、本開示の組成物はさらに、皮膚送達についての、該組成物の望ましい粘度のために、増粘剤を含む。例えば、増粘剤は、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、またはキサンタンガムを含み得る。HPCは、組成物を、容易な適用のための滑らかなフィルムにし得る。それはまた、蒸発を低下させ、創傷が、治癒を改善し、減少した瘢痕をもたらすことが示されている因子である、湿った状態のままで、より長くいることを可能にする。分子量または特定の濃度のHPC水溶液の粘度に従って、種々のグレードのHPCが利用可能である。

30

【0050】

組成物のいくつかの実施態様においては、XAV939は、全組成物（水を含む）の約0.001重量%から約5重量%を構成し得る。いくつかの実施態様においては、XAV939は、全組成物の約0.01重量%から約2重量%、約0.02重量%から約1重量%、または約0.05重量%から約0.5重量%を構成し得る。いくつかの実施態様においては、GO-HAは、全組成物の約0.001重量%から約5重量%を構成する。いくつかの実施態様においては、GO-HAは、全組成物の約0.01重量%から約2重量%、約0.02重量%から約1重量%、または約0.05重量%から約0.5重量%を構成し得る。前述の実施態様のいくつかまたはいずれかにおいては、XAV939の重量%は、XAV939、GO-HA、および水の合計に基づく。前述の実施態様のいくつかまたはいずれかにおいては、GO-HAの重量%は、XAV939、GO-HA、および水の合計に基づく。

40

【0051】

50

XAV939は、室温で数ヶ月間安定である、粘性懸濁液中で均一に分散させる。いくつかの実施態様においては、組成物はさらに、疎水性物質の水中での混合性または可溶性を増進する界面活性剤を含む。いくつかの例においては、界面活性剤は、ポリエチレングリコール（PEG）などの非イオン性親水性材料であり得る。PEGは、約100から約10,000ダルトン、または約200から約4000ダルトン、例えば、約200から約1000ダルトン、約200から約800ダルトン、約200から約500ダルトン、約200から約400ダルトン、約300から約400ダルトン、約350から約450ダルトン、約200ダルトン、約250ダルトン、約300ダルトン、約350ダルトン、約400ダルトン、約450ダルトン、約500ダルトン、約550ダルトン、約600ダルトン、約650ダルトン、約700ダルトン、約750ダルトン、約800ダルトン、約850ダルトン、約900ダルトン、約950ダルトン、約1000ダルトン等の数平均分子量を有し得る。いくつかの実施態様においては、PEGは、組成物中で、全組成物の量の約0.1から約20重量%の量で存在し得る。例えば、PEGは、全組成物の約0.2重量%から約10重量%、または約0.5重量%から約10重量%、または約1重量%から約10重量%であり得る。

10

【0052】

提供されるのは、組成物がリポソーム製剤である、該組成物である。提供されるのは、組成物が酸化グラフェン（GO）およびヒアルロン酸（HA）のコンジュゲート（GO-HA）（ここで、GOおよびHAは、リンカーを介して共有結合している）を含むマトリックス成分；XAV939；水；およびブチレングリコールを含む、該組成物である。いくつかのまたは任意の実施態様においては、組成物は、酸化グラフェン（GO）およびヒアルロン酸（HA）のコンジュゲート（GO-HA）（ここで、GOおよびHAは、リンカーを介して共有結合している）を含むマトリックス成分；XAV939；水；およびポリソルベート20を含む。いくつかのまたは任意の実施態様においては、組成物は、酸化グラフェン（GO）およびヒアルロン酸（HA）のコンジュゲート（GO-HA）（ここで、GOおよびHAは、リンカーを介して共有結合している）を含むマトリックス成分；XAV939；水；およびホスファチジルコリンを含む。いくつかのまたは任意の実施態様においては、組成物は、酸化グラフェン（GO）およびヒアルロン酸（HA）のコンジュゲート（GO-HA）（ここで、GOおよびHAは、リンカーを介して共有結合している）を含むマトリックス成分；XAV939；水；およびエタノールを含む。いくつかのまたは任意の実施態様においては、組成物は、酸化グラフェン（GO）およびヒアルロン酸（HA）のコンジュゲート（GO-HA）（ここで、GOおよびHAは、リンカーを介して共有結合している）を含むマトリックス成分；XAV939；水；およびヒドロキシプロピルセルロースを含む。この段落における前述の実施態様のいずれも、互いに組み合わせることができ；特に、リポソーム製剤は、XAV939、ブチレングリコール、ポリソルベート20、ホスファチジルコリン、エタノール、GO-HA、水、およびヒドロキシプロピルセルロースを含む。いくつかまたは任意の実施態様においては、リポソーム製剤は、特許請求の範囲中のものを含む、本明細書において記載する実施態様のいずれをも実施するために使用する。

20

30

【0053】

本明細書において記載する組成物においては、他の医薬化合物または治療化合物を、XAV939に加えて含み得る。換言すると、XAV939が存在する組成物はまた、例えば、急性傷害を受けた軟骨への局所投与について、他の医薬品または治療剤、特に疎水性であるものを分散させ得るベース分散媒として役立ち得る。これらの剤は、ピルフェニドン、ハロフジノン、ニンテダニブ、トシリズマブ、リロナセプトなどの抗線維化化合物、抗がん剤、抗炎症剤、鎮痛剤、抗生物質等を含み得る。

40

【0054】

一つの態様においては、本開示は、急性傷害を受けた軟骨の再生を刺激する方法であって、該方法が、該軟骨を、有効量の本明細書において記載する組成物と接触させることを含む、方法を提供する。急性傷害を受けた軟骨は、軟骨の構造および機能を崩壊させる物

50

理的衝撃によって引き起こされる外科的創傷（ナイフ、メス、または他の鋭器若しくは鈍器による裂傷、擦り傷、切り傷、引っかき傷または穿刺などの）から生じるもの、または軟骨の構造および機能を崩壊させる非外科的設定における物理的衝撃（ナイフ、銃弾、または他の鋭器若しくは鈍器などの）から生じるものを含むが、これらに限定されないことが企図される。本開示は、火傷、電離放射線、化学療法、または事故若しくは偶発事故から生じる予期せぬ急性傷害などの、過度の（低いまたは高い）温度のための急性傷害を受けた軟骨を企図する。

【0055】

いくつかの実施態様においては、治療の方法は、コルチコステロイド、細胞毒性薬、抗生物質、防腐剤、ニコチン、抗血小板薬、NSAID、コルヒチン、抗凝固剤、血管収縮薬または免疫抑制薬、成長因子、抗体、プロテアーゼ、プロテアーゼ阻害剤、抗菌ペプチド、接着ペプチド、止血剤、生細胞、蜂蜜、または一酸化窒素の1つ以上を含む、第2の薬または治療剤を、急性傷害を受けた軟骨に送達することを含み得る。これらの治療剤は、本明細書において記載する組成物とは別個の剤形として送達させることができ、または本明細書において記載する組成物の追加の成分として含めさせ、それゆえXAV939と一緒に送達させ得る。

10

【0056】

本明細書において記載する本開示の組成物（複数可）は、該組成物（複数可）を、急性傷害を受けた軟骨上に局所的に適用することによって投与することができる。組成物が、パッチまたはパッドなどの基材を含む、本明細書において記載する医療機器中に含まれる場合は、該医療機器は、該組成物が軟骨に接触するように急性傷害部位に固定することができる。

20

【0057】

本開示の方法において使用する組成物の調製方法においては、スペーサー基は、2～20個の骨格炭素を有する、非置換または置換の、飽和または不飽和の直鎖アルキレン基であり得る。例示のためであって限定のためではないが、HAを誘導体化するための試薬は以下から選択することができる：

【0058】

30

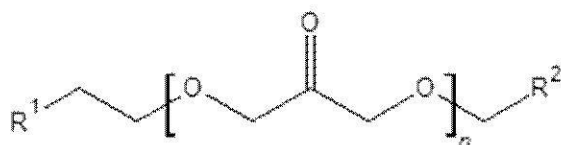
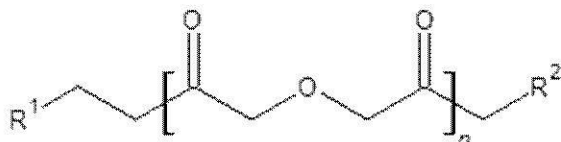
40

50

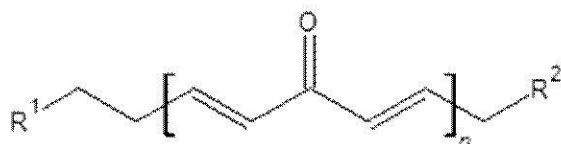
【化 4】



10



20



【0059】

(式中、 R^1 および R^2 は独立して、 $-COH-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-H_2$ 、 $-OH$ 、または他の求核剤であり得、 n は、整数であり、例えば 1~20、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 等であり得る)。いくつかの実施態様においては、HA を誘導体化するための試薬は、アジピン酸ジヒドラジドなどの、ジヒドラジドであり得る。

30

【0060】

いくつかの実施態様においては、本開示の組成物を調製する方法は、(例えば、上記の方法によって) $GO-HA$ を取得すること、 $GO-HA$ コンジュゲートを水中で溶解させて、 $GO-HA$ 水溶液を取得すること、および $XAV939$ を $GO-HA$ 水溶液に添加して、混合物を形成させることを含む。いくつかの例においては、これは、 $XAV939$ を、まず非イオン性親水性ポリマー、例えば、 $PEG-400$ (すなわち約 400 の平均分子量を有する、 $PEG-400$) 中で溶解させ、次いで $XAV939$ 溶液を $GO-HA$ コンジュゲート水溶液中に添加することによって達成される。

【0061】

本開示は、哺乳動物における急性傷害に続く、再成長の量並びに軟骨の再生および再成長の質の両方における、軟骨の著しく増加した再生の、新規なかつ予期せぬ知見から生じる。 $XAV939$ などの Wnt 阻害剤の投与に続く軟骨の増加した再生は、 $GO-HA$ のマトリックス中で $XAV939$ を提供することの利益と同様に、当技術分野において公知であるが、一方、 $GO-HA$ を含むマトリックス中の $XAV939$ の適時の投与での傷害軟骨の軟骨の再生における著しい増加は、新規であり予期せぬものでもある。

40

【0062】

$DMSO$ 中で溶解させた活性 $XAV939$ の投与と比較した、本開示の組成物の投与の減少した速度は、低下した治癒速度を提供するとして当技術分野によって認識されている動物モデルにおいて急性軟骨傷害に続く増加した軟骨の再生を実証し (例えば、Sullivan S. R., 2004, *Plast. Reconstr. Surg.* 113:9

50

53-60を参照)、DMSO中のXAV939と比較して半分の時間で、軟骨の再成長の著しく改善された量および軟骨の生成の改善された質を提供した。

【実施例】

【0063】

以下の実施例は、本明細書における説明の特定の態様の例示の目的で提供し、決して本発明を限定するとみなされるべきでない。

【0064】

実施例1：創傷治療組成物の調製。

組成物を調製する手順は、米国特許第11,369,685B2号に開示されている。簡単に言うと、酸化グラフェン(1.25g、脱イオン水中の5mg/mL GO分散液250mL、供給元:Goographe Inc.)を、250mLの脱イオン超純水に添加し、5分間攪拌した。水酸化ナトリウムペレット(3g(0.075モル;供給元:Sigma-Aldrich))を、混合物に、少量の固体ずつ30分かけて添加した。いったん添加が完了したら、それを、1時間室温で攪拌した。次に、溶液を、30分間超音波処理し、次いでクロロ酢酸(3.54g、0.0375モル、供給元:Alfa Aesar)を、少量の固体ずつ20分かけて添加した。反応混合物を次いで、18時間室温で攪拌した。反応混合物を、塩酸(7mL、12N)で酸性化した。溶液を次いで、遠心管に移し、15分間5,000rpmで遠心分離した。水層を次いでデカントし、さらなる脱イオン超純水(約30mL)を管に添加した後、再度遠心分離した。このプロセスを、3回繰り返した。メタノール(約30mL)を、遠心分離した管中に残っている沈殿した修飾酸化グラフェンに添加し、5,000rpmで15分間遠心分離した。このプロセスを、3回繰り返した。いったんメタノールをデカントしたら、管を、乾燥のために48時間室温で真空下に置いた。生成物を次いで、0.1N塩酸でpHを維持しながら1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(52mg、0.00027モル、供給元:Alfa Aesar)の添加によって誘導体化し、次いで、5mLの脱イオン超純水中のアジピン酸ジヒドラジド(17mg、0.00027モル;供給元:Alfa Aesar)を含有する別個の混合物に室温で滴下した。いったん添加が完了したら、それを、室温で18時間攪拌した。溶液を次いで、24時間透析(MWC=3500)に供し、凍結乾燥して、本明細書においてさらに言及するGO-HAをもたらしした。

【0065】

11mgのGO-HAを11mLの超純水中で溶解させて、1mg/mLの有効濃度を作り出した。溶液を、10分間超音波処理した。XAV939(11mg;供給元:APBIO)を、PEG-400(0.5mL)に添加し、超音波処理に30分間供した。XAV939溶液を、GO-HAに滴下し、5分間激しく攪拌した。合わせた溶液を次いで、超音波処理に1時間供し、次いで室温で18時間攪拌した。ヒドロキシプロピルセルロース(0.2g;供給元:Sigma-Aldrich)を、激しく攪拌しながら室温で少量ずつ添加した。いったん添加が完了したら、溶液を室温で24時間攪拌して、GO-HA/XAV939複合体の粘性溶液を形成させた。該複合体を、1.0mg/mL GO-HA中の1.0mg/mLの最終濃度のXAV939、および0.182g/mLヒドロキシプロピルセルロースで使用した(ELU42)。

【0066】

実施例2：本開示の化合物の投与に続くマウスにおける軟骨の再成長。

C57BL/6Jマウスは、The Jackson Laboratory(Bar Harbor, ME, USA)から購入し、PPYによって維持した。C57BL/6Jマウス(少なくとも3ヶ月齢)を、Tabletop Laboratory Animal Anesthesia System(VetEquip Inc., Pleasanton, CA, USA)を使用して投与したO₂中の3~5%イソフルランで麻酔した。2mmの生検パンチ創傷を、以前に記載したように(Rai, M. F. et al, 2021, Arthritis Rheum., 64:2300-2310)、使い捨

ての生検パンチ (Acuderm Inc., Fort Lauderdale, FL, USA) を使用して各耳の軟骨領域の中心において作製した。耳を、ジメチルスルホキシド (DMSO) 中で $5\text{ }\mu\text{M}$ に溶解させた、 $5\text{ }\mu\text{L}$ / 耳の XAV939 (Selleck Chemicals, S1180, Houston, TX, USA) または DMSO の対照溶液で、毎日、30 日間、局所的に治療して、毎日 $7.81\text{ }\mu\text{g}$ の XAV939 の投与をもたらした。

【0067】

30 日の治療後、耳を、Nikon Coolpix 8700 デジタルカメラ (株式会社ニコン、日本) を使用して撮像した。創傷の閉鎖を定量するために、耳を、マウスの犠牲に続いて摘出し、固定し、Micromaster Inverted microscope (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) に取り付けてあるデジタルカメラを利用した検査のためにスライドグラス上に置いた。固定は、10% 緩衝ホルマリン中での 24 時間の浸漬を利用してであり、傷害を横切って長手方向にスライスし、次いで薄片にするためにパラフィン中に埋め込んだ。組織の切片を次いで、Trichome blues で染色し、Olympus DP71 顕微鏡カメラ (Olympus America, Center Valley, PA, USA) を利用して撮像し解析した。

【0068】

ELU42 の投与については、STZ 誘発 I 型糖尿病 C57BL/6J マウスを、使用した。血清グルコースレベルが $270\sim 478\text{ mg/dL}$ の間である 8 から 12 週齢の糖尿病誘発マウスを、研究において開始した。マウスを、Tabletop Laboratory Animal Anesthesia System (VetEquip Inc., Pleasanton, CA, USA) を使用して投与した O_2 中の 3~5% イソフルランで麻酔した。2mm の生検パンチ創傷を、以前に記載したように (Rai, M. F. et al, 2021, Arthritis Rheum., 64:2300-2310)、使い捨ての生検パンチ (Acuderm Inc., Fort Lauderdale, FL, USA) を使用して各耳の軟骨領域の中心において作製した。耳を、 1 mg/mL の XAV939 ($n=6$) を含有する、実施例 1 において記載するようにして調製した、 $50\text{ }\mu\text{L}$ の ELU42 または GO-HA の対照溶液で、1 日おきに 15 日間、局所的に治療した。創傷閉鎖の定量のために、耳を、マウスを犠牲にした後に摘出し、スライドグラス (Denville Scientific, South Plainfield, NJ, USA) 上に置き、Micromaster Inverted microscope (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) に取り付けてある Nikon Coolpix 8700 を使用して撮像した。摘出した耳を、24 時間 10% 緩衝ホルマリン中で固定し、傷害を横切って長手方向に切断し、パラフィンブロック中に埋め込んだ。埋め込んだ組織の切片を、Trichome blues で染色し Olympus DP71 顕微鏡カメラ (Olympus America, Center Valley, PA, USA) を使用して撮像し解析した。

【0069】

対向する軟骨終板間の距離を、生検パンチ創傷の治療に続き、4 つの別個の動物群において測定した: DMSO 中の XAV939 毎日 30 日間、DMSO (対照として) 毎日 30 日間、ELU42 1 日おき 15 日間、および GO-HA (対照として) 1 日おき 15 日間。図 1 は、生検パンチ創傷の DMSO 中の XAV939 での 30 日治療と、生検パンチ創傷の GO-HA での 15 日治療と、生検パンチ創傷の生理食塩水での 30 日治療と、ELU42 での 15 日治療との間の、対向する軟骨エンドポイント (endpoint) 間の距離を示し; ここで、ELU42 の投与は、比較したとき半分の時間で、より少ない用量の有効成分 XAV939 の投与で軟骨の再成長において有意な (ANOVA * $p < 0.05$ 、対応のない t 検定 ** $p < 0.001$) 量的改善を提供し、有意差が ELU42 と DMSO との間で観察された (ANOVA ** $p < 0.0001$)。GO-HA

と比較して、ELU42については著しく有意な改善が観察された（対応のないt検定* $p < 0.05$ ）。さらに、創傷における軟骨の再成長の性質および特徴が、それぞれDMSOおよびGO-HAの対照と比較して、DMSOおよびELU42中のXAV939において改善されているとして観察された。図2は、生検パンチ創傷の、DMSO中のXAV939での30日の治療とELU42での15日の治療との間の、対向する軟骨エンドポイント（end point）間の距離の直接比較を示す。図3は、生検パンチ創傷の、GO-HAでの15日の治療とELU42での15日の治療との間の、対向する軟骨エンドポイント（end point）間の距離の直接比較を示す。

【0070】

実施例3：本開示の化合物の投与に続くウサギ耳における軟骨の再成長。

10

ウサギにおける、軟骨の創傷に続く増加した軟骨の再生についての本開示の組成物の試験のために；本開示の例示的な組成物を、以下のように、リン脂質の一部として製剤化した。

【0071】

XAV939（0.09重量%）を、2mL（4.6重量%）のブチレングリコールおよび2mL（4.6重量%）のポリソルベート20中で懸濁させ、攪拌しながら10分間60℃に加熱した。混合物を次いで、超音波浴中に置き、30分間超音波処理した。ホスファチジルコリン（1.2重量%）を、2mL（4.6重量%）のエタノール中でゆっくり溶解させた。いったん溶解したら、溶液を、XAV939／ブチレングリコール／ポリソルベート20混合物に添加し、室温で5分間攪拌し、次いで超音波処理に30分間供した。30分後、溶液を、予め作製した水（84%）中のGO-HA（0.09重量%）の溶液に添加し、この新たな溶液を、30分間超音波処理した。超音波処理後、ヒドロキシプロピルセルロース（0.75重量%）を混合物に添加し、混合物を使用前に室温で24時間攪拌し、ELU42のリボソーム製剤を提供した。

20

【0072】

ニュージーランドホワイトウサギは、Western Oregon Rabbit Companyから購入した。動物を、吸入イソフルラン（1～5% Iso／2.0L O₂）または筋肉内に投与するケタミン／ジラジンのカクテルのいずれかを利用して、本明細書において記載する生検手順を完了するために可能な最小の量の時間、麻酔した。手術前に、各耳の腹側の毛をカミソリまたは他の適切な方法（例えば脱毛剤）で徹底的に除去し、生検部位を、クロルヘキシジンおよびアルコールで外科的にごしごしこすった。6mmサイズの創傷を、使い捨て生検パンチを使用するパンチ生検を介して、該創傷が耳の全体の至る所に広がる形で作り出した。1動物あたり最大合計8つの創傷を作り出し、摘出した組織を廃棄した。創傷の作成に続き、創傷床を、滅菌生理食塩水および／またはガーゼで清潔にして、必要であれば、任意の異物／緩んだ組織の破片を除去した。

30

【0073】

創傷に、0.3mLの生理食塩水または0.3mLの、ELU42の1mg/mLリボソーム製剤のいずれかを、1日おきに21日間投与した。各投与日に、創傷の表面を清潔にして、任意の血餅、過剰の滲出液、包帯の破片、試験品の残留物、または創傷床上に蓄積した組織を、滅菌材料（すなわち生理食塩水で湿らせた滅菌ガーゼ）を使用して除去したが、創傷の表面を乱すことを避けるために、注意を払った。試験品を、滅菌アプリーターを使用して、薄い層で指定した創傷部位上で均一に該創傷部位に直接適用した。各投与後、創傷部位を、研究プロトコルに従ってまたは担当獣医師によって推奨されるように被覆した／包帯した。画像を、各投与日に、創傷を徹底的に清潔にした後かつ投与日の用量投与の前に、撮った。各画像は、正確な測定を確実にするために創傷の真正面で撮り、適切な識別子を有する定規を含んだ。

40

【0074】

図4は、ウサギの耳を通した生検パンチ創傷の、生理食塩水での21日の治療とELU42のリボソーム製剤での治療との間の、対向する軟骨エンドポイント（end point）間の距離の直接比較を示す。分かるように、ELU42は、生理食塩水と比較して、

50

軟骨の再生の統計的に有意な改善を有する（ANOVA * $p < 0.05$ 、対応のないt検定）。

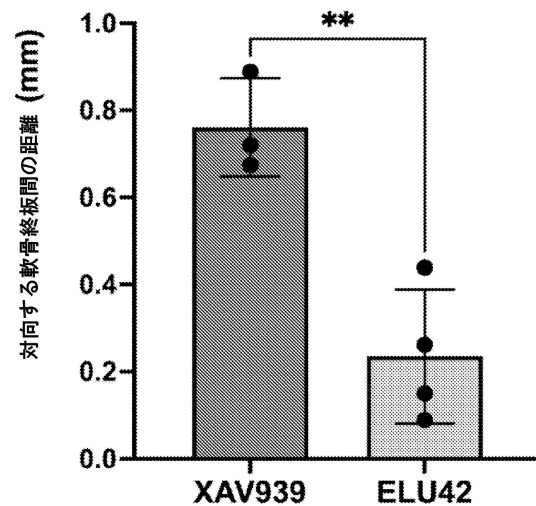
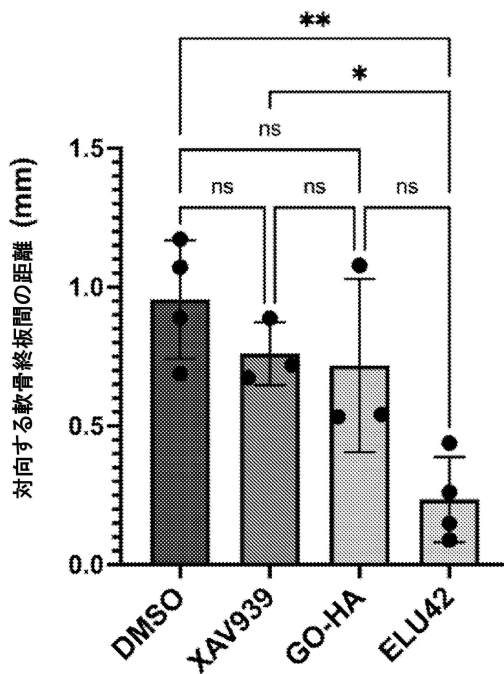
【0075】

本発明の特定の実施態様を、前述の記載において説明してきたが、他の実施態様が、本発明の範囲内で可能であり、本明細書に含めることを意図していることが理解されるべきである。示していない、この発明の変更およびこの発明への調整が、例示的な実施態様を通して実証したように、本発明の精神から逸脱することなしに可能であることが、当業者には明らかであろう。本発明は従って、添付の特許請求の範囲の範囲によってのみ限定されたいと考えるべきである。

【図面】

【図1】

【図2】



10

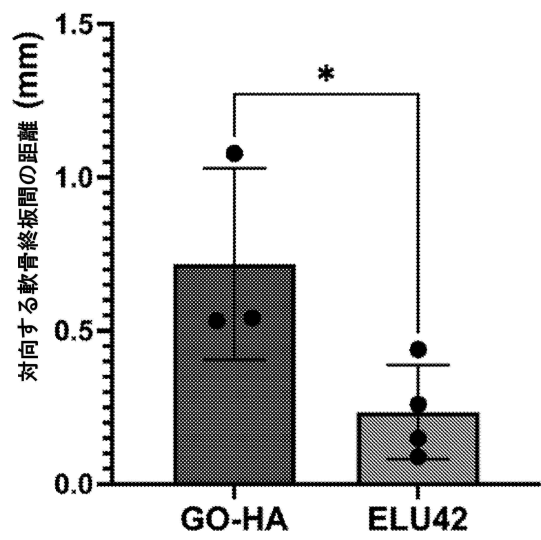
20

30

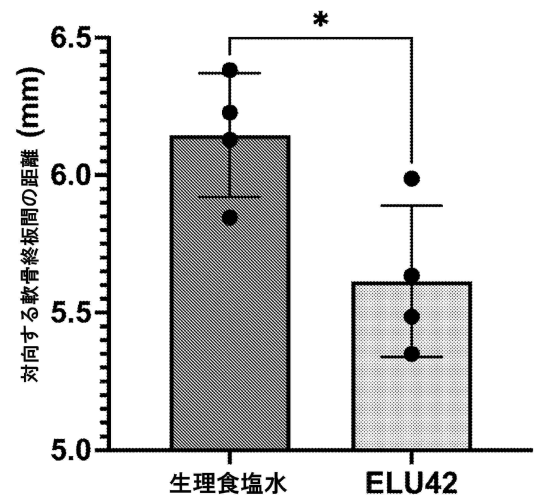
40

50

【 図 3 】



【 図 4 】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/043391

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. **A61K31/519 A61K31/728 A61P19/04**
ADD.

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)
A61K A61P

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, FSTA, INSPEC, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	LIU AIFENG ET AL: "Restoration Effect and Tribological Behavior of Hyaluronic Acid Reinforced with Graphene Oxide in Osteoarthritis.", JOURNAL OF NANOSCIENCE AND NANOTECHNOLOGY 01 01 2019, vol. 19, no. 1, 1 January 2019 (2019-01-01), pages 91-97, XP002808081, ISSN: 1533-4880 page 91, abstract ----- -/--	1-60

☒ 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

"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

28 November 2022

Date of mailing of the international search report

07/12/2022

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Baurand, Petra

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

page 1 of 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/043391

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MALEKI MASOMEH ET AL: "Graphene Oxide: A Promising Material for Regenerative Medicine and Tissue Engineering", BIOMOLECULAR CONCEPTS, vol. 11, no. 1, January 2020 (2020-01), pages 182-200, XP002808082, ISSN: 1868-503X page 182, abstract -----	1-60
Y	BASTAKOTY DIKSHYA ET AL: "Restoration Effect and Tribological Behavior of Hyaluronic Acid Reinforced with Graphene Oxide in Osteoarthritis.", THE FASEB JOURNAL, vol. 29, no. 12, 12 August 2015 (2015-08-12), pages 4881-4892, XP055806117, US ISSN: 0892-6638, DOI: 10.1096/fj.15-275941 page 4881, abstract -----	1-60
Y	YU HAO ET AL: "Strontium ranelate promotes chondrogenesis through inhibition of the Wnt/beta-catenin pathway", STEM CELL RESEARCH & THERAPY, vol. 12, no. 1, 20 May 2021 (2021-05-20), XP002808083, ISSN: 1757-6512 the whole document -----	1-60
Y	HASSAN D: "Elu42, a small molecule wnt signaling inhibitor, promotes regenerative repair following cutaneous and cartilage injury in diabetic mice", WOUND REPAIR AND REGENERATION 20210501 BLACKWELL PUBLISHING INC. NLD, vol. 29, no. 3, 1 May 2021 (2021-05-01), XP002808084, ISSN: 1524-475X abstract -----	1-60
T	WO 2019/071242 A1 (ELUCIDERM INC [US]) 11 April 2019 (2019-04-11) the whole document -----	1-60

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International application No PCT/US2022/043391	
Information on patent family members					
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2019071242 A1		11-04-2019	CA 3092171 A1		11-04-2019
			CN 111194216 A		22-05-2020
			EP 3691649 A1		12-08-2020
			PL 3691649 T3		21-11-2022
			US 2019105398 A1		11-04-2019
			US 2021000959 A1		07-01-2021
			WO 2019071242 A1		11-04-2019

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 9/127(2006.01)	A 6 1 K 9/127	

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,N
E,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,J
M,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,T
H,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 土井 京子

(74)代理人 100121212

弁理士 田村 弥栄子

(74)代理人 100174296

弁理士 當麻 博文

(74)代理人 100137729

弁理士 赤井 厚子

(74)代理人 100152308

弁理士 中 正道

(74)代理人 100201558

弁理士 亀井 恵二郎

(74)代理人 100118371

弁理士 ▲駒▼谷 剛志

(72)発明者 ホルズワース、ダニエル

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 2 9、サン ディエゴ、トーリー メサ コート 7 1 6
3 エリュシダーム インコーポレイテッド内

(72)発明者 サラスワティ、サリカ

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 2 9、サン ディエゴ、トーリー メサ コート 7 1 6
3 エリュシダーム インコーポレイテッド内

F ターム (参考) 4C076 AA19 AA95 BB40 CC09 CC41 DD59 EE23F EE32G EE59 FF16
FF17 FF68
4C086 AA01 AA02 CB26 MA02 MA03 MA05 NA05 NA10 NA13 ZA96
ZC20 ZC75