(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号

特表2009-537549

(P2009-537549A)

(43)公表日　平成21年10月29日(2009.10.29)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 47/32	(2006.01)	A61K 47/32		4C076
A61K 45/00	(2006.01)	A61K 45/00		4C081
A61L 27/00	(2006.01)	A61L 27/00	F	4C084
A61L 31/00	(2006.01)	A61L 31/00	P	4J032
A61P 19/02	(2006.01)	A61P 19/02		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 46 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2009-511079 (P2009-511079)
(86)(22)出願日　平成19年5月18日 (2007.5.18)
(85)翻訳文提出日　平成21年1月13日 (2009.1.13)
(86)国際出願番号　PCT/US2007/011888
(87)国際公開番号　WO2007/136738
(87)国際公開日　平成19年11月29日 (2007.11.29)
(31)優先権主張番号　60/801,751
(32)優先日　平成18年5月19日 (2006.5.19)
(33)優先権主張国　米国 (US)

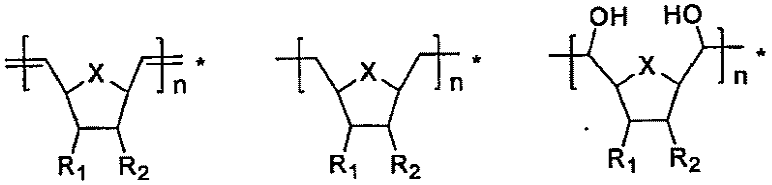
(71)出願人　595094600
トラスティーズ　オブ　ボストン　ユニバーシティ
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２２１５，　ボストン，　ワン　シルバー　ウェイ
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100062409
弁理士　安村　高明
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹

最終頁に続く

(54)【発明の名称】医療用潤滑剤およびゲルとしての新規の親水性ポリマー

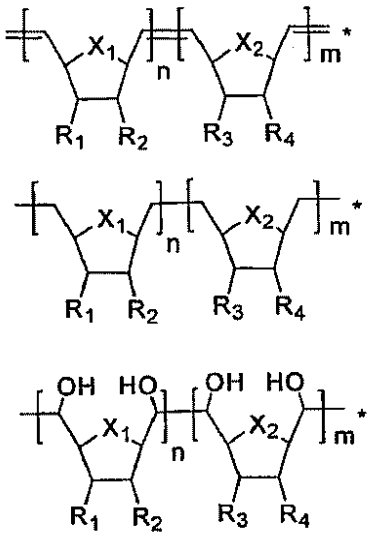
(57)【要約】
本発明は、ｉｎ　ｖｉｖｏで認められた天然の多糖類の特性を模倣する新規のバイオポリマーを提供する。本発明の多糖類は、関節内補充剤、粘弾性体、組織詰物および／または癒着防止剤として使用することができる。また、本発明のポリマーを含む医薬組成物、ならびに、例えば、関節炎やスポーツで負傷した膝関節の治療、再建術または美容整形術、椎間板の修復、声帯疾患の治療、尿失禁の治療、および腹部手術後または婦人科手術後の癒着形成の予防などにおける、前記組成物の使用方法も提供する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下の化学構造の１つを有するポリマーであって：
【化１６】



式中、
ｎが１００～２００，０００の整数であり；
ＸがＣＨ$_2$およびＯからなる群から選択され；
Ｒ$_1$およびＲ$_2$が、同じであるか異なっているかのいずれかであり、ならびにＨ、ＣＯＯＲ’、ＣＯＣＨ$_3$、ＣＯＮＨＲ’、ＯＲ’およびＳＲ’からなる群から選択され、
式中、Ｒ’の各存在が、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ＣＯＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＲ’’、アミノ酸、小ペプチドまたは大ペプチド、ＣＯＣＣＨ$_3$＝ＣＨ$_2$、ＣＯＣＨ＝ＣＨ$_2$、ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｈ、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｈ、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＳＨ、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＳＲ’’およびＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$、Ｒ’’’からなる群から独立して選択され、
式中、
ｎ’が１～２０００の整数であり；
Ｒ’’の各存在が、トリチル、４－メチルトリチルおよび２－ピリジルからなる群から独立して選択され；
Ｒ’’’の各存在が、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ＣＯＣＣＨ$_3$＝ＣＨ$_2$、ＣＯＣＨ＝ＣＨ$_2$、ＣＨ$_2$ＣＨＯ、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨＯ、ＣＯ$_2$Ｈ、ＣＯ$_2$Ｒ’’’、ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｈ、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｈ、ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、ＣＨ$_2$ＮＨＲ’’’’、ＣＨ$_2$Ｎ（Ｒ’’’’’）$_2$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＲ、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（Ｒ’’’’’）$_2$、ＳＨ、ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｒ’’’’およびＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｒ’’’’からなる群から独立して選択され、
式中、Ｒ’’’’’の各存在が、マレイミド、アミノ酸、小ペプチドまたは大ペプチド、ホスフェート、スルフェート、コリンおよび活性エステルからなる群から独立して選択される、
ポリマー。
【請求項２】
前記ポリマーが粘性液であることを特徴とする、請求項１に記載のポリマー。
【請求項３】
前記ポリマーがゲルであることを特徴とする、請求項１に記載のポリマー。
【請求項４】
以下の化学構造の１つを有するポリマーであって：

【化１７】



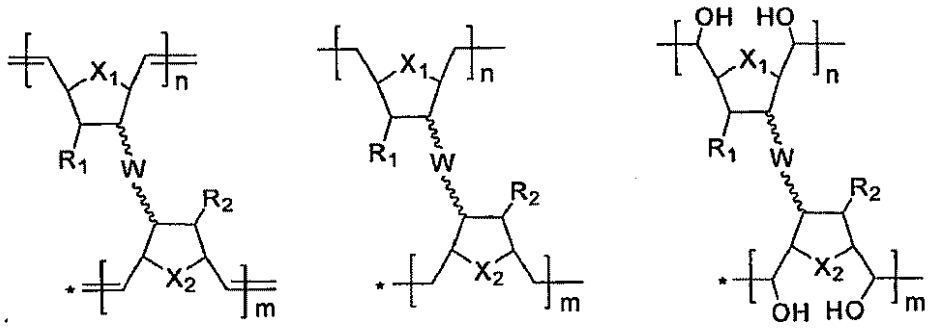
式中、
ｎおよびｍが、同じであるか異なっているかのいずれかであり、ｎおよびｍのそれぞれが１００～２００，０００の整数であり；
X_1およびX_2が、同じであるか異なっているかのいずれかであり、ならびにCH_2およびＯからなる群から選択され；
R_1、R_2、R_3およびR_4が、同じであるか異なっているかのいずれかであり、ならびにＨ、ＣＯＯＲ’、ＣＯＣＨ$_3$、ＣＯＮＨＲ’、ＯＲ’およびＳＲ’からなる群から選択され、
式中、Ｒ’の各存在が、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ＣＯＣＨ$_3$、CH_2CH_2OH、CH_2CH_2OR''、アミノ酸、小ペプチドまたは大ペプチド、ＣＯＣＣＨ$_3$＝CH_2、ＣＯＣＨ＝CH_2、CH_2CO_2H、$CH_2CH_2CO_2H$、CH_2CH_2SH、CH_2CH_2SR''および$(CH_2CH_2O)_n$、Ｒ’’’からなる群から独立して選択され、
式中、
ｎ’が１～２０００の整数であり；
Ｒ’’の各存在が、トリチル、４－メチルトリチルおよび２－ピリジルからなる群から独立して選択され；
Ｒ’’’の各存在が、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ＣＯＣＣＨ$_3$＝CH_2、ＣＯＣＨ＝CH_2、CH_2CHO、CH_2CH_2CHO、CO_2H、CO_2R''''、CH_2CO_2H、$CH_2CH_2CO_2H$、CH_2NH_2、CH_2NHR''''、$CH_2N(R'''')_2$、$CH_2CH_2NH_2$、CH_2CH_2NHR、$CH_2CH_2N(R'''')_2$、ＳＨ、CH_2CO_2R''''および$CH_2CH_2CO_2R''''$からなる群から独立して選択され、
式中、Ｒ’’’’の各存在が、マレイミド、アミノ酸、小ペプチドまたは大ペプチド、ホスフェート、スルフェート、コリンおよび活性エステルからなる群から独立して選択される、
ポリマー。

【請求項５】
前記ポリマーが粘性液であることを特徴とする、請求項４に記載のポリマー。

【請求項６】
前記ポリマーがゲルであることを特徴とする、請求項４に記載のポリマー。

【請求項７】
以下の化学構造の１つを有するポリマーであって：

【化１８】



式中、
ｎおよびｍが、同じであるか異なっているかのいずれかであり、ならびにｎおよびｍのそれぞれが１００～２００，０００の整数であり；
X_1およびX_2が、同じであるか異なっているかのいずれかであり、ならびにCH_2およびＯからなる群から選択され；
R_1およびR_2が、同じであるか異なっているかのいずれかであり、ならびにＨ、ＣＯＯＲ’、$COCH_3$、ＣＯＮＨＲ’、ＯＲ’およびＳＲ’からなる群から選択され、
式中、Ｒ’の各存在が、Ｈ、CH_3、アルキル、アルケニル、アルキニル、CH_2CH_3、$COCH_3$、CH_2CH_2OH、CH_2CH_2OR''、アミノ酸、小ペプチドまたは大ペプチド、$COCCH_3=CH_2$、$COCH=CH_2$、CH_2CO_2H、$CH_2CH_2CO_2H$、CH_2CH_2SH、CH_2CH_2SR''および$(CH_2CH_2O)_n$，Ｒ’’’からなる群から独立して選択され、
式中、
ｎ’が１～２０００の整数であり；
Ｒ’’の各存在が、トリチル、４－メチルトリチルおよび２－ピリジルからなる群から独立して選択され；
Ｒ’’’の各存在が、Ｈ、CH_3、アルキル、アルケニル、アルキニル、$COCCH_3=CH_2$、$COCH=CH_2$、CH_2CHO、CH_2CH_2CHO、CH_2CO_2H、$CH_2CH_2CO_2H$、CH_2NH_2、$CH_2CH_2NH_2$、ＳＨ、CH_2CO_2R''''および$CH_2CH_2CO_2R''''$からなる群から独立して選択され、
式中、Ｒ’’’’の各存在が、マレイミド、アミノ酸、小ペプチドまたは大ペプチド、ホスフェート、スルフェート、コリンおよび活性エステルからなる群から独立して選択され、
Ｗが結合部分である、
ポリマー。

【請求項８】
前記ポリマーが粘性液であることを特徴とする、請求項７に記載のポリマー。

【請求項９】
前記ポリマーがゲルであることを特徴とする、請求項７に記載のポリマー。

【請求項１０】
Ｗが共有結合を含む、請求項７に記載のポリマー。

【請求項１１】
前記共有結合が、エステル結合、エーテル結合、尿素結合、アミド結合、カーボネート結合、チオカーボネート結合、チオ尿素結合、カルバメート結合、ウレタン結合、シフト塩基結合、ペプチドライゲーションおよび炭素－炭素結合からなる群から選択される、請求項１０に記載のポリマー。

【請求項１２】
Ｗが非共有結合を含む、請求項７に記載のポリマー。

【請求項１３】

前記非共有結合が、イオン結合、金属リガンド結合、金属キレート結合、水素結合、疎水結合、疎フルオロ結合およびファンデルワールス結合からなる群から選択される、請求項１２に記載のポリマー。

【請求項１４】

Ｗが結合分子を含む、請求項７に記載のポリマー。

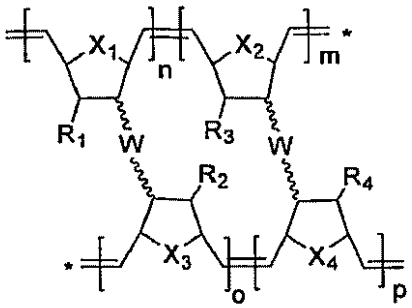
【請求項１５】

前記結合分子が、非置換ポリエチレングリコール、置換ポリエチレングリコール、非置換ポリアクリルグリコール、置換ポリアクリルグリコール、ポリペプチド、タンパク質、修飾タンパク質、天然の非置換多糖類、および天然の置換多糖類からなる群から選択される、請求項１４に記載のポリマー。

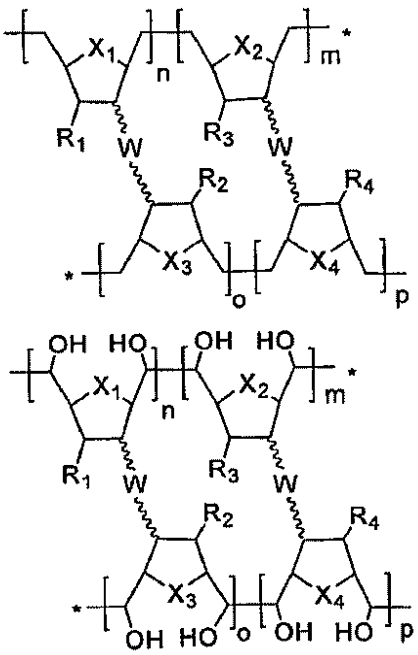
【請求項１６】

以下の化学構造の１つを有するポリマーであって：

【化１９】



【化２０】



式中、

ｎ、ｍ、ｏおよびｐが、同じであるか異なっているかのいずれかであり、ならびにｎ、ｍ、ｏおよびｐのそれぞれが１００～２００，０００の整数であり；

X_1、X_2、X_3およびX_4が、同じであるか異なっているかのいずれかであり、ならびにCH_2およびＯからなる群から選択され；

R_1、R_2、R_3およびR_4が、同じであるか異なっているかのいずれかであり、ならびにＨ、ＣＯＯＲ’、$COCH_3$、ＣＯＮＨＲ’、ＯＲ’およびＳＲ’からなる群から選択され、

式中、Ｒ’の各存在が、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、$COCH_3$、CH_2CH_2OH、CH_2CH_2OR''、アミノ酸、小ペプチドまたは大ペプチド、$COCCH_3=CH_2$、$COCH=CH_2$、CH_2CO_2H、$CH_2CH_2CO_2H$、CH_2CH_2SH、CH_2CH_2SR''および$(CH_2CH_2O)_{n'}R'''$からなる群から独立して選択され、

式中、

ｎ’が１～２０００の整数であり；

Ｒ’’の各存在が、トリチル、４－メチルトリチルおよび２－ピリジルからなる群から独立して選択され；そして

Ｒ’’’の各存在が、Ｈ、CH_3、アルキル、アルケニル、アルキニル、$COCCH_3=CH_2$、$COCH=CH_2$、CH_2CHO、CH_2CH_2CHO、CH_2CO_2H、$CH_2CH_2CO_2H$、CH_2NH_2、$CH_2CH_2NH_2$、ＳＨ、CH_2CO_2R''''および$CH_2CH_2CO_2R''''$からなる群から独立して選択され、

式中、Ｒ’’’’の各存在が、マレイミド、アミノ酸、小ペプチドまたは大ペプチド、ホスフェート、スルフェート、コリンおよび活性エステルからなる群から独立して選択され、

Ｗが結合部分である、

ポリマー。

【請求項１７】

前記ポリマーが粘性液であることを特徴とする、請求項１６に記載のポリマー。

【請求項１８】

前記ポリマーがゲルであることを特徴とする、請求項１６に記載のポリマー。

【請求項１９】

Ｗが共有結合を含む、請求項１６に記載のポリマー。

【請求項２０】

前記共有結合が、エステル結合、エーテル結合、尿素結合、アミド結合、カーボネート結合、チオカーボネート結合、チオ尿素結合、カルバメート結合、ウレタン結合、シフト塩基結合、ペプチドライゲーションおよび炭素－炭素結合からなる群から選択される、請求項１９に記載のポリマー。

【請求項２１】

Ｗが非共有結合を含む、請求項１６に記載のポリマー。

【請求項２２】

前記非共有結合が、イオン結合、金属リガンド結合、金属キレート結合、水素結合、疎水結合、疎フルオロ結合およびファンデルワールス結合からなる群から選択される、請求項２１に記載のポリマー。

【請求項２３】

Ｗが結合分子を含む、請求項１６に記載のポリマー。

【請求項２４】

前記結合分子が、非置換ポリエチレングリコール、置換ポリエチレングリコール、非置換ポリアクリルグリコール、置換ポリアクリルグリコール、ポリペプチド、タンパク質、修飾タンパク質、天然の非置換多糖類、および天然の置換多糖類からなる群から選択される、請求項２３に記載のポリマー。

【請求項２５】

有効量の少なくとも１つの請求項１に記載のポリマーと、少なくとも１つの医薬的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項２６】

有効量の少なくとも１つの請求項４に記載のポリマーと、少なくとも１つの医薬的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項２７】

有効量の少なくとも１つの請求項７に記載のポリマーと、少なくとも１つの医薬的に許

容される担体とを含む、医薬組成物。
【請求項２８】
有効量の少なくとも１つの請求項１７に記載のポリマーと、少なくとも１つの医薬的に許容される担体とを含む、医薬組成物。
【請求項２９】
生物活性剤もさらに含む、請求項２５～２９のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項３０】
前記生物活性剤が、成長因子、サイトカイン、小分子、鎮痛薬、麻酔薬、抗微生物剤、抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤、抗生物質、抗炎症剤、抗酸化剤、防腐剤、およびこれらのいずれかの組み合わせからなる群のメンバーである、請求項２９に記載の医薬組成物。
【請求項３１】
前記生物活性剤が、コラーゲン、脂肪、シリコーンペースト、ＴＥＦＬＯＮペースト、カルシウムヒドロキシアパタイト、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸塩、およびこれらのいずれかの組み合わせからなる群のメンバーである、請求項２９に記載の医薬組成物。
【請求項３２】
請求項１、４、７および１７のいずれか１項に記載の有効量のポリマーを、それを必要とする被験体に投与する工程を含む、方法。
【請求項３３】
前記被験体がヒトである、請求項３２に記載の方法。
【請求項３４】
前記ポリマーが粘性液であることを特徴とする、請求項３２に記載のポリマー。
【請求項３５】
前記ポリマーがゲルである、請求項３２に記載のポリマー。
【請求項３６】
前記投与工程が、前記被験体の軟部組織に有効量の前記ポリマーを局所投与する工程を含む、請求項３２に記載の方法。
【請求項３７】
前記投与工程が、単回注入を行う工程を含む、請求項３６に記載の方法。
【請求項３８】
前記投与工程が、少なくとも２回の注入を行う工程を含む、請求項３６に記載の方法。
【請求項３９】
前記２回の注入が、少なくとも６ヵ月間隔で行われる、請求項３８に記載の方法。
【請求項４０】
前記軟部組織が罹患または負傷した滑膜関節であり、前記ポリマーが関節内補充剤として使用される、請求項３６に記載の方法。
【請求項４１】
前記罹患または負傷した滑膜関節が、骨関節炎の関節または関節により誘発された関節（ｊｏｉｎｔ－ｉｎｄｕｃｅｄ　ｊｏｉｎｔ）である、請求項４０に記載の方法。
【請求項４２】
前記罹患または負傷した滑膜関節が、膝関節、股関節、肘関節、足関節および橈骨手根関節からなる群から選択される関節である、請求項４０に記載の方法。
【請求項４３】
前記軟部組織が、罹患した、負傷したまたは障害のある声帯；罹患した、負傷したまたは障害のある泌尿器系；罹患した、負傷した、変形したまたは老化した皮膚組織；ならびに罹患した、負傷したまたは障害のある椎間板であり、そして前記ポリマーが組織詰物として使用される、請求項３６に記載の方法。
【請求項４４】
前記被験体が手術を受けており、そして前記軟部組織が手術に含まれる、請求項３６に記載の方法。

【請求項４５】
前記手術が眼科手術であり、そして前記ポリマーが粘弾性剤として使用される、請求項４４に記載の方法。
【請求項４６】
前記手術が腹部手術または婦人科手術であり、そして前記ポリマーが癒着防止剤として使用される、請求項４４に記載の方法。
【請求項４７】
有効量の少なくとも１つの生物活性剤を前記被験体に投与する工程もさらに含む、請求項３２に記載の方法。
【請求項４８】
前記生物活性剤が、成長因子、サイトカイン、小分子、鎮痛薬、麻酔薬、抗微生物剤、抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤、抗生物質、抗炎症剤、抗酸化剤、防腐剤、およびこれらのいずれかの組み合わせからなる群のメンバーである、請求項４７に記載の方法。
【請求項４９】
前記生物活性剤が、コラーゲン、脂肪、シリコーンペースト、ＴＥＦＬＯＮペースト、カルシウムヒドロキシアパタイト、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸塩、およびこれらのいずれかの組み合わせからなる群のメンバーである、請求項４７に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【背景技術】
【０００１】
関連出願
本願は、２００６年５月１９日に出願された、米国仮特許出願番号６０／８０１，７５１より優先権を主張し、この出願の全体を本明細書中で参考として援用する。
【０００２】
発明の背景
関節軟骨の変性を特徴とする非炎症性関節疾患である骨関節炎（ＯＡ）は、手や、体重を支持する関節（例えば、膝、股関節、足、脊椎）などの身体の１つ以上の部分に影響を及ぼす可能性がある。健康な場合は、軟骨によって骨同士が滑らかに動くことが可能になり、軟骨が緩衝装置としての機能を果たす。骨関節炎では、軟骨の表層の分解および摩耗が生じ、それによって軟骨の下の骨が擦れ合い、疼痛や、腫脹、関節動作の低下という一般的なＯＡの症状が生じる。さらに、膝などの関節における骨関節炎は、滑液（関節を保護し、潤滑を行って骨の摩擦を減少させる濃厚なゲル状物質）の粘度の低下を伴うことが多い。
【０００３】
骨関節炎は、主に老化と関係しており、６５歳を超える個体の有病率は約８０％である。骨関節炎は、定年後の人口集団に大部分の疾患を引き起こす病態であるが、米国や欧州における労働損失の最大の要因とも考えられている。加齢の他に、骨関節炎と関連することが知られている危険因子には、肥満、外傷、スポーツや職場ストレスによる酷使が含まれる。
【０００４】
現在のところ骨関節炎の療法は存在せず、行うことが可能な関節炎治療は、疼痛の症状軽減や、関節機能の改善または少なくともその維持を目的とする。一般的に、非ステロイド系抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）やＣＯＸ－２阻害剤などの鎮痛剤は、理学療法とともに使用されている。しかし、最近になってＣＯＸ－２阻害剤の使用が中止されたという状況において、医師は、骨関節炎の治療の選択においてより一層の制限を受けている。
【０００５】
ゲル状物質（一般的にはヒアルロン酸塩（ｈｙａｌｕｒｏｎａｔｅ）、またはヒアルロン酸と呼ばれるもの）を関節内に注入して滑液の粘性を補う手術である、関節内補充療法は、鎮痛薬で疼痛が軽減しない多くの骨関節炎患者において疼痛の軽減が認められている。この術式は、欧州やアジアで数年前から使用されているが、米国食品医薬品局は１９９

７年までこの術式を承認しなかった。関節内補充療法の現在の手術では、身体の天然のヒアルロナン（滑液の多糖成分）を置換または補充するためにヒアルロン酸製剤が注入されている。この注入剤は、関節軟骨面をコーティングし、それによって関節軟骨で可能となる予防的隔膜を提供する。しかし、関節内における有効期間が短い（数日程度）ため、現在利用可能なヒアルロン酸製剤は、患者にとっての長期有益性がごく限られたものでしかなく、大量の製剤の注入および／または繰り返しの注入を必要とする。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００６】

したがって、体重を支持する関節に影響を及ぼす骨関節炎および他の病態を治療する関節内補充療法に使用する、性能の改善された材料が必要とされていることは明らかである。具体的には、注入された生体液や関節などの生物組織内における有効期間が長い材料が非常に望ましい。

【課題を解決するための手段】

【０００７】

発明の要旨

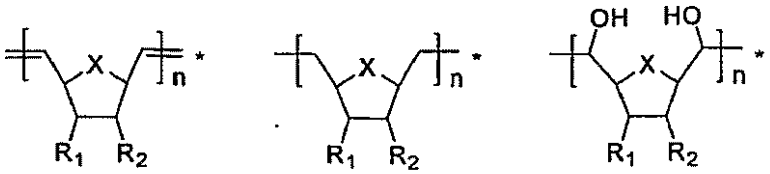
本発明は、ｉｎ　ｖｉｖｏで認められた天然の多糖類の特性を模倣するバイオポリマーを対象とする。粘性液または粘性ゲルであってよい、本発明のバイオポリマーは、バイオテクノロジー、製薬および医療分野において種々の用途が見出される「バイオ潤滑剤」となる可能性がある。例えば、本明細書に記載のバイオポリマーは、関節内補充療法において（例えば、骨関節炎やスポーツで負傷した膝関節の治療において）使用することができる。前記バイオポリマーはまた、白内障手術において使用される粘弾性体として、美容整形術または尿失禁治療のための充填剤として、ならびに創傷治療のための癒着防止剤として使用することもできる。

【０００８】

より具体的には、一態様において、本発明は、以下の化学構造の１つを有するポリマーであって：

【０００９】

【化１】



式中、

ｎが１００～２００，０００の整数であり；

ＸがＣＨ$_2$およびＯからなる群から選択され；

Ｒ$_1$およびＲ$_2$が、同じであるか異なっているかのいずれかであり、ならびにＨ、ＣＯＯＲ’、ＣＯＣＨ$_3$、ＣＯＮＨＲ’、ＯＲ’およびＳＲ’からなる群から選択され、

式中、Ｒ’の各存在が、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ＣＯＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＲ’’、アミノ酸、小ペプチドまたは大ペプチド、ＣＯＣＣＨ$_3$＝ＣＨ$_2$、ＣＯＣＨ＝ＣＨ$_2$、ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｈ、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｈ、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＳＨ、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＳＲ’’および（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$，Ｒ’’’からなる群から独立して選択され、

式中、

ｎ’が１～２０００の整数であり；

Ｒ’’の各存在が、トリチル、４－メチルトリチルおよび２－ピリジルからなる群から独立して選択され；

Ｒ’’’の各存在が、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ＣＯＣＣＨ$_3$＝ＣＨ$_2$、ＣＯＣＨ＝ＣＨ$_2$、ＣＨ$_2$ＣＨＯ、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨＯ、ＣＯ$_2$Ｈ、ＣＯ$_2$Ｒ’’’、ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｈ、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｈ、ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、ＣＨ$_2$ＮＨＲ’’’、ＣＨ$_2$Ｎ（Ｒ’’’’）$_2$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＲ、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（Ｒ’’’’）$_2$、ＳＨ、ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｒ’’’およびＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｒ’’’からなる群から独立して選択され、

式中、Ｒ’’’’の各存在が、マレイミド、アミノ酸、小ペプチドまたは大ペプチド、ホスフェート、スルフェート、コリンおよび活性エステルからなる群から独立して選択される、

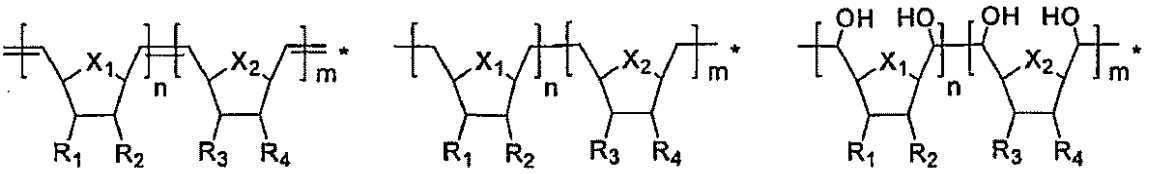
ポリマーを提供する。

【００１０】

別の態様において、本発明は、以下の化学構造の１つを有するポリマーであって：

【００１１】

【化２】



式中、

ｎが１００～２００，０００の整数であり、そしてｍが１００～２００，０００の整数であり、；

Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$およびＲ$_4$が、同じであるか異なっているかのいずれかであり、ならびにＣＨ$_2$およびＯからなる群から選択され；

Ｒ$_1$およびＲ$_2$が、同じであるか異なっているかのいずれかであり、ならびにＨ、ＣＯＯＲ’、ＣＯＣＨ$_3$、ＣＯＮＨＲ’、ＯＲ’およびＳＲ’からなる群から選択され、

式中、Ｒ’の各存在が、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ＣＯＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＲ’’、アミノ酸、小ペプチドまたは大ペプチド、ＣＯＣＣＨ$_3$＝ＣＨ$_2$、ＣＯＣＨ＝ＣＨ$_2$、ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｈ、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｈ、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＳＨ、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＳＲ’’および（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$，Ｒ’’’からなる群から独立して選択され、

式中、

ｎ’が１～２０００の整数であり；

Ｒ’’の各存在が、トリチル、４－メチルトリチルおよび２－ピリジルからなる群から独立して選択され；

Ｒ’’’の各存在が、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ＣＯＣＣＨ$_3$＝ＣＨ$_2$、ＣＯＣＨ＝ＣＨ$_2$、ＣＨ$_2$ＣＨＯ、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨＯ、ＣＯ$_2$Ｈ、ＣＯ$_2$Ｒ’’’、ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｈ、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｈ、ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、ＣＨ$_2$ＮＨＲ’’’、ＣＨ$_2$Ｎ（Ｒ’’’’）$_2$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＲ、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（Ｒ’’’’）$_2$、ＳＨ、ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｒ’’’およびＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｒ’’’からなる群から独立して選択され、

式中、Ｒ’’’’の各存在が、マレイミド、アミノ酸、小ペプチドまたは大ペプチド、ホスフェート、スルフェート、コリンおよび活性エステルからなる群から独立して選択される、

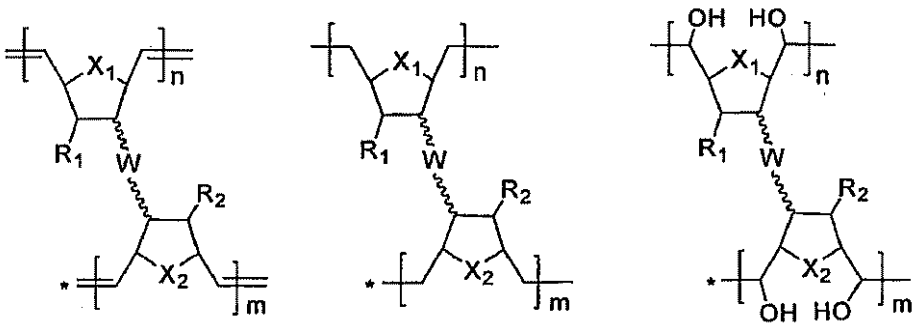
ポリマーを提供する。

【００１２】

別の態様において、本発明は、以下の化学構造の１つを有するポリマーであって：

【００１３】

【化３】



式中、
ｎが１００～２００，０００の整数であり、ｍが１００～２００，０００の整数であり；
X_1およびX_2が、同じであるか異なっているかのいずれかであり、ならびにCH_2およびＯからなる群から選択され；
R_1およびR_2が、同じであるか異なっているかのいずれかであり、ならびにＨ、ＣＯＯＲ’、$COCH_3$、ＣＯＮＨＲ’、ＯＲ’およびＳＲ’からなる群から選択され、
式中、Ｒ’の各存在が、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、$COCH_3$、CH_2CH_2OH、CH_2CH_2OR''、アミノ酸、小ペプチドまたは大ペプチド、$COCCH_3=CH_2$、$COCH=CH_2$、CH_2CO_2H、$CH_2CH_2CO_2H$、CH_2CH_2SH、CH_2CH_2SR''および$(CH_2CH_2O)_{n'}R'''$からなる群から独立して選択され、
式中、
ｎ’が１～２０００の整数であり；
Ｒ’’の各存在が、トリチル、４－メチルトリチルおよび２－ピリジルからなる群から独立して選択され；
Ｒ’’’の各存在が、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、$COCCH_3=CH_2$、$COCH=CH_2$、CH_2CHO、CH_2CH_2CHO、CO_2H、CO_2R''''、CH_2CO_2H、$CH_2CH_2CO_2H$、CH_2NH_2、CH_2NHR''''、$CH_2N(R'''')_2$、$CH_2CH_2NH_2$、CH_2CH_2NHR、$CH_2CH_2N(R'''')_2$、ＳＨ、CH_2CO_2R''''および$CH_2CH_2CO_2R''''$からなる群から独立して選択され、
式中、Ｒ’’’’の各存在が、マレイミド、アミノ酸、小ペプチドまたは大ペプチド、ホスフェート、スルフェート、コリンおよび活性エステルからなる群から独立して選択され、
Ｗが結合部分である、
ポリマーを提供する。

【００１４】
ある実施形態において、結合部分は共有結合を含む。例えば、Ｗは、エステル結合、アミド結合、カルバメート結合、カーボネート結合、エーテル結合、ウレタン結合、チオカーボネート結合、チオウレタン結合、シフト塩基結合（ｓｈｉｆｔ　ｂａｓｅ　ｂｏｎｄ）、ペプチドライゲーションおよび炭素－炭素結合からなる群から選択される共有結合を含む場合がある。

【００１５】
他の実施形態において、結合部分は非共有結合を含む。例えば、Ｗは、イオン結合、金属リガンド結合、金属キレート結合、水素結合、疎水結合、疎フルオロ結合およびファンデルワールス結合からなる群から選択される場合がある。

【００１６】
さらに他の実施形態において、結合部分は結合分子を含む。例えば、結合分子は、置換または非置換のポリエチレングリコール、ポリアクリルグリコールおよび天然多糖類からなる群から選択される場合がある。置換基は、マレイミド、活性エステル、カルボン酸、

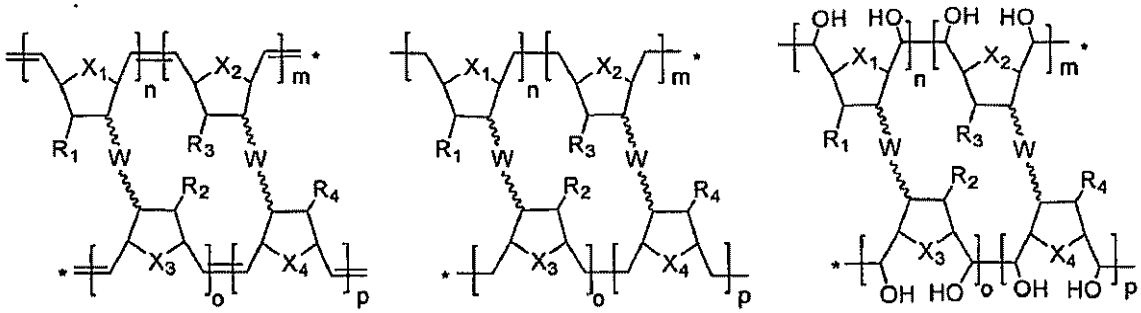
アミン、チオール、システイン、アミノ酸、アクリル酸塩、メタクリル酸塩、エステルアルデヒド、およびアルデヒドからなる群から選択される場合がある。

【００１７】

別の態様において、本発明は、以下の化学構造の１つを有するポリマーであって：

【００１８】

【化４】



式中、

ｎ、ｍ、ｏおよびｐが、同じであるか異なっているかのいずれかであり、ならびにｎ、ｍ、ｏおよびｐのそれぞれが１００～２００，０００の整数であり；

X_1、X_2、X_3およびX_4が、同じであるか異なっているかのいずれかであり、ならびにCH_2およびＯからなる群から選択され；

R_1、R_2、R_3およびR_4が、同じであるか異なっているかのいずれかであり、ならびにＨ、ＣＯＯＲ’、$COCH_3$、ＣＯＮＨＲ’、ＯＲ’およびＳＲ’からなる群から選択され、

式中、Ｒ’の各存在が、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、$COCH_3$、CH_2CH_2OH、CH_2CH_2OR''、アミノ酸、小ペプチドまたは大ペプチド、$COCCH_3=CH_2$、$COCH=CH_2$、CH_2CO_2H、$CH_2CH_2CO_2H$、CH_2CH_2SH、CH_2CH_2SR''および$(CH_2CH_2O)_{n'}R'''$からなる群から独立して選択され、

式中、

ｎ’が１～２０００の整数であり；

Ｒ’’の各存在が、トリチル、４－メチルトリチルおよび２－ピリジルからなる群から独立して選択され；

Ｒ’’’の各存在が、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、$COCCH_3=CH_2$、$COCH=CH_2$、CH_2CHO、CH_2CH_2CHO、CO_2H、CO_2R''''、CH_2CO_2H、$CH_2CH_2CO_2H$、CH_2NH_2、CH_2NHR''''、$CH_2N(R'''')_2$、$CH_2CH_2NH_2$、CH_2CH_2NHR、$CH_2CH_2N(R'''')_2$、ＳＨ、CH_2CO_2R''''および$CH_2CH_2CO_2R''''$からなる群から独立して選択され、

式中、Ｒ’’’’の各存在が、マレイミド、アミノ酸、小ペプチドまたは大ペプチド、ホスフェート、スルフェート、コリンおよび活性エステルからなる群から独立して選択され、

Ｗが結合部分である、

ポリマーを提供する。

【００１９】

ある実施形態において、結合部分は共有結合を含む。例えば、Ｗは、エステル結合、アミド結合、カルバメート結合、カーボネート結合、エーテル結合、ウレタン結合、チオカーボネート結合、チオウレタン結合、シフト塩基結合、ペプチドライゲーションおよび炭素－炭素結合からなる群から選択される共有結合を含む場合がある。

【００２０】

他の実施形態において、結合部分は非共有結合を含む。例えば、Ｗは、イオン結合、金

属リガンド結合、金属キレート結合、水素結合、疎水結合、疎フルオロ結合およびファンデルワールス結合からなる群から選択される場合がある。

【００２１】

さらに他の実施形態において、結合部分は結合分子を含む。例えば、結合分子は、置換または非置換のポリエチレングリコール、ポリアクリルグリコールおよび天然多糖類からなる群から選択される場合がある。置換基は、マレイミド、活性エステル、カルボン酸、アミン、チオール、システイン、アミノ酸、アクリル酸塩、メタクリル酸塩、エステルアルデヒド、およびアルデヒドからなる群から選択される場合がある。

【００２２】

別の態様において、本発明は、少なくとも１つの医薬的に許容される担体と、有効量の上述の少なくとも１つの本発明のポリマーとを含む医薬組成物を提供する。

【００２３】

別の態様において、本発明は、被験体の罹患または負傷した滑膜関節を治療する方法であって、有効量の本発明のポリマーを注入する工程を含む、方法を提供する。ある実施形態において、有効量の本発明のポリマーの注入は、単回注入を実施する工程を含む。他の実施形態において、有効量の本発明のポリマーの注入は、異なる時点で少なくとも２回の注入を実施する工程を含む。本発明の方法を使用して治療することができる罹患または負傷した滑膜関節には、膝関節、股関節、肘関節、足関節、手関節などの骨関節炎の関節およびスポーツで負傷した関節が含まれる。

【００２４】

別の態様において、本発明は、被験体の皮膚を修復する方法であって、有効量の本発明のポリマーを被験体に投与する工程を含む、方法を提供する。ある実施形態において、前記ポリマーは、修復する皮膚領域に注入される。他の実施形態において、前記ポリマーは、修復する皮膚領域に局所的に適用される。

【００２５】

さらに別の態様において、本発明は、被験体の椎間板を修復する方法であって、有効量の本発明のポリマーを被験体に投与する工程を含む、方法を提供する。例えば、前記ポリマーは、修復する椎間板に注入される場合がある。

【００２６】

さらに別の態様において、本発明は、被験体の尿失禁を治療する方法であって、有効量の本発明のポリマーを被験体に投与する工程を含む、方法を提供する。前記ポリマーは、被験体の泌尿器系の少なくとも１つの障害領域に注入される場合がある。

【００２７】

本発明の治療方法において、前記ポリマーは、粘性液またはゲルとして使用される場合があり、他の物質（例えば、前記ポリマーの投与領域（例えば、関節、皮膚、椎間板、泌尿器系）に送達する物質）もさらに含む場合がある。前記他の物質は、成長因子、サイトカイン、小分子、鎮痛薬、麻酔薬、抗微生物剤、抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤、抗生物質、抗炎症剤、抗酸化剤および防腐剤の内の１つ以上である場合がある。

【図面の簡単な説明】

【００２８】

【図１】図１は、アルギン酸およびヒアルロン酸ならびに本発明の多糖類模倣体例の化学構造を示す。

【図２】図２は、本発明に記載の多糖類模倣体の合成例を示す模式図である。

【図２Ａ】表１は、本発明のポリマーの一部で得たＳＥＣおよび接触角のデータの一覧を示す。

【図３】図３は、アルギン酸ならびに本発明のポリマー４および８の粘度データを示す。

【図４】図４は、本発明の化合物１～９の化学構造を示す。

【図５】図５は、ヒアルロン酸およびポリマー９の粘度データを示す。

【図６】図６は、ヒアルロン酸およびポリマー９の摩擦係数データを示す。

【図７】図７は、（Ａ）２２Ｇ針を使用して滑膜関節腔にアクセスしている最中のニュー

ジランドホワイトラビット肘関節；（Ｂ）造影剤とポリマー９との混合物を含有して使用される注射器；および（Ｃ）滑膜関節腔にポリマー９と造影剤との混合物が充填されるニュージランドホワイトラビットの肘関節、を示すＸ線図である。

【発明を実施するための形態】

【００２９】

定義

本明細書全体を通して、以下のパラグラフで定義されるいくつかの用語が使用される。

【００３０】

「個体」および「被験体」という用語は、本明細書で交換可能に使用される。これらは、ヒトまたは別の哺乳類（例えば、霊長類、イヌ、ネコ、ヤギ、ウマ、ブタ、マウス、ウサギなど）を指す。ある好ましい実施形態において、被験体はヒトである。これらの用語は、特定の年齢を示すものではなく、したがって、成体、小児および新生児を包含する。

【００３１】

「治療」という用語は、（１）疾患または病態の発症を遅延または予防する；（２）疾患または病態の症状の進行、増悪または悪化を緩慢化または停止させる；（３）疾患または病態の症状を改善させる；あるいは（４）疾患または病態を治癒させる、ことを目的とする方法またはプロセスの特徴を記述するものとして本明細書で使用される。治療は、予防作用のために疾患の発症前に施される場合がある。あるいはまたはさらに、治療は、治療作用のために疾患または病態の初発後に施される場合がある。

【００３２】

「局所」という用語は、本発明のポリマーまたはその医薬組成物の送達、投与または適用の特徴を記述するものとして本明細書で使用される場合、前記ポリマーまたは組成物が、治療する部位に直接、もしくは局所的効果のために治療する部位の近くに送達、投与、または適用されることを指すものとして意図される。例えば、関節内補充剤（ｖｉｓｃｏｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ）として使用される本発明の多糖類模倣体は一般的に、骨関節炎の膝関節に直接注入され；組織詰物として使用される本発明の多糖類模倣体は一般的に、罹患または損傷した声帯、または線もしくはしわを示す皮膚領域に直接注入される。好ましくは、局所投与は、多糖類模倣体の成分が罹患体の血流内に有意に吸収されることなく行われる（全身効果を回避するため）。

【００３３】

「医薬組成物」は、有効量の少なくとも１つの活性成分（例えば、本発明の多糖類模倣体）と、少なくとも１つの医薬的に許容される担体とを含むものとして本明細書で定義される。

【００３４】

本明細書で使用される「医薬的に許容される担体」という用語は、活性成分の生物活性の有効性に干渉せず、投与濃度で宿主に対して過度に有毒とならない担体媒質を指す。本用語には、溶媒、分散媒、コーティング剤、抗菌剤、抗真菌剤、等張剤、吸収遅延剤などが含まれる。医薬活性物質へのこのような媒質および薬剤の使用は、当該技術分野で周知である（例えば、全体が参考として本明細書で援用される、“Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ”, Ｅ．Ｗ．Ｍａｒｔｉｎ, １８th Ｅｄ．, １９９０, Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．：Ｅａｓｔｏｎ, ＰＡを参照）。

【００３５】

本明細書で使用される「有効量」という用語は、所期の目的を実現する、すなわち、組織または被験体において所望の生体反応または医薬反応を誘発するのに十分な、分子、化合物または組成物の量を指す。本発明のポリマーの所期の目的の例には、関節に関節内補充療法を提供すること、軟部組織の増大を実現すること、癒着形成を予防または抑制すること、組織の取扱いを容易にすること、および／または軟部組織を維持、支持または保護することが含まれるが、これらに限定されない。

【００３６】

本明細書で使用される「軟部組織の増大」という用語には、皮膚組織の増大；特に顔および頸部における、線、ひだ、しわ、軽度の顔の陥凹、口唇裂などの充填；手足、指、足指などにおける、加齢や疾患による軽度の変形の矯正；発語の回復のための声帯または声門の増大；寝しわおよび表情しわの皮膚の充填；加齢による皮膚組織および皮下組織の置換；唇の増大；目の周囲の目尻のしわおよび眼窩溝の充填；豊胸；顎の増大；頬および／または鼻の増大；例えば過度の脂肪吸引や他の外傷による皮膚軟部組織または皮下軟部組織内の陥凹の充填；座瘡や、外傷性の瘢痕およびしわの充填；鼻唇溝、鼻と眉間のしわ、および口腔内のしわの充填が含まれるが、これらに限定されない。

【００３７】

本明細書で使用される「軟部組織」という用語には、骨を除く身体のすべての組織が含まれる。軟部組織の例には、筋肉、腱、繊維組織、脂肪、血管、神経、および滑液組織が含まれるが、これらに限定されない。

【００３８】

「生物活性剤」および「生物学的活性剤」という用語は、本明細書で交換可能に使用される。これらの用語は、生物学的または化学的事象を変更する、阻害する、活性化する、またはその他の方法で影響を及ぼす化合物または構成要素を指す。例えば、生物活性剤には、ビタミン剤、抗癌物質、抗菌薬、免疫抑制剤、抗ウイルス物質、酵素阻害剤、オピオイド、催眠薬、潤滑剤、精神安定剤、抗痙攣剤、筋弛緩剤、抗痙攣薬および筋収縮薬、抗緑内障化合物、細胞成長阻害剤や抗接着分子などの細胞－細胞外マトリックス相互作用のモジュレーター、血管拡張剤、鎮痛薬、解熱剤、ステロイド系および非ステロイド系消炎薬、抗血管新生因子、抗分泌性因子、抗凝固剤および／または抗血栓薬剤、局所麻酔薬、眼薬、プロスタグランジン、抗鬱薬、抗精神病物質、制吐薬、イメージング剤が含まれる場合があるが、これらに限定されない。本発明での使用に適切な種類および特定薬剤の網羅的ではないが、より詳細な一覧については、いずれも参考として本明細書で援用される、“Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｕｂｓｔａｎｃｅｓ：Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｐａｔｅｎｔｓ，Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ”ｂｙ Ａ．Ｋｌｅｅｍａｎ ａｎｄ Ｊ．Ｅｎｇｅｌ，Ｔｈｉｅｍｅ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ，１９９９；および“Ｍｅｒｃｋ Ｉｎｄｅｘ：Ａｎ Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ，Ｄｒｕｇｓ，ａｎｄ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌｓ”，Ｓ．Ｂｕｄａｖａｒｉ ｅｔ ａｌ．（Ｅｄｓ），ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ，１９９６に記載されている。

【００３９】

「小分子」という用語は、天然由来であろうと人工的に（例えば、化学合成法により）作製されたものであろうと、比較的低分子量の分子を指す。好ましい小分子は、動物、好ましくは哺乳類、より好ましくはヒトにおいて局所的または全身性作用を生じるという点で生物活性を有する。通常、小分子は、約１，５００Ｄａ未満の分子量を有する。ある好ましい実施形態において、小分子は薬物である。必ずしも必須ではないが、好ましくは、前記薬物は、適切な行政機関または行政体によって使用に安全かつ有効であるとすでに認められたものである。例えば、参考として本明細書で援用される、ＦＤＡにより２１ Ｃ．Ｆ．Ｒ．§§３３０．５，３３１～３６１および４４０～４６０の下に列挙されたヒト用の薬物；参考として本明細書で援用される、ＦＤＡにより２１ Ｃ．Ｆ．Ｒ．§§５００～５８９の下に列挙された獣医学用の薬物はすべて、本発明の多糖類模倣体ポリマーとともに使用するのに適切であると考えられる。

【００４０】

「多糖類」、「炭水化物」および「オリゴ糖類」という用語は、本明細書で交換可能に使用される。これらの用語は、少なくとも２個の糖単位を含む化合物、またはその誘導体を指す。多糖類は、植物などの天然の原料から精製される場合もあれば、あるいは研究機関で新たに合成される場合もある。天然の原料から単離される多糖類は、化学的または物理的な特性を変化させるために化学修飾（例えば、還元、酸化、リン酸化、架橋）される場合がある。炭水化物ポリマーまたは炭水化物オリゴマーには、天然糖類（例えば、グルコース、フルクトース、ガラクトース、マンノース、アラビノース、リボース、キシロー

スなど）および／または修飾糖類（例えば、２’－フルオロリボース、２’－デオキシリボースなど）が含まれる場合がある。多糖類はまた、直鎖である場合もあれば、分岐鎖である場合もある。多糖類は、天然炭水化物残基および／または非天然炭水化物残基を含有する場合がある。残基間の結合は、通常は天然で認められるエーテル結合である場合もあれば、あるいは単に合成化学者に利用可能な結合である場合もある。多糖類の例には、セルロース、マルチトール、マルトース、デンプン、修飾デンプン、デキストラン、ポリ（デキストロース）、およびフルクトースが含まれる。グリコサミノグリカンもまた、多糖類であると考えられる。本明細書で使用される糖アルコールとは、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、ガラクチトール、エリトリトール、イノシトール、リビトール、ズルシトール、アドニトール、アラビトール、ジチオエリトリトール、ジチオスレイトール、グリセロール、イソマルト、および水素化デンプン加水分解物などのいずれかのポリオールを指す。

【００４１】

構成要素は、直接的または間接的な共有結合または非共有結合相互作用によって結合する場合に、別の構成要素と「会合する」と本明細書では考えられる。ある実施形態において、前記会合は共有結合である。望ましい非共有結合相互作用には、水素結合、ファンデルワールス相互作用、疎水性相互作用、磁気的相互作用、静電的相互作用、またはこれらの組み合わせが含まれる。

【００４２】

一般的に、本明細書で使用される「脂肪族」という用語には、以下に定義するように１個以上の官能基で場合により置換される飽和および不飽和両方の直鎖（すなわち非分枝鎖）または分岐鎖の脂肪族炭化水素が含まれる。当業者であれば理解するように、「脂肪族」とは、アルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分を含むがこれらに限定されないものとして本明細書で意図される。したがって、本明細書で使用される「アルキル」という用語には、直鎖および分岐鎖のアルキル基が含まれる。類似の表記法は、「アルケニル」や「アルキニル」などの他の一般名にも当てはまる。さらに、本明細書で使用される「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」などの用語は、置換基および非置換基の両方を包含する。ある実施形態において、本明細書で使用される「低級アルキル」は、１～６個の炭素原子を有するアルキル基（置換、非置換、分岐鎖、または非分枝鎖）を示すものとして使用される。ある実施形態において、本発明で使用されるアルキル基、アルケニル基およびアルキニル基は、１～２０個の脂肪族炭素原子を含有する。ある他の実施形態において、本発明で使用されるアルキル基、アルケニル基およびアルキニル基は、１～１０個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態において、本発明で使用されるアルキル基、アルケニル基およびアルキニル基は、１～８個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態において、本発明で使用されるアルキル基、アルケニル基およびアルキニル基は、１～６個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態において、本発明で使用されるアルキル基、アルケニル基およびアルキニル基は、１～４個の炭素原子を含有する。

【００４３】

したがって、例示的な脂肪族基には、例えば、すでに定義した通り１個以上の置換基をさらに担持する場合があるメチル部分、エチル部分、ｎ－プロピル部分、イソプロピル部分、アリル部分、ｎ－ブチル部分、ｓｅｃ－ブチル部分、イソブチル部分、ｔｅｒｔ－ブチル部分、ｎ－ペンチル部分；ｓｅｃ－ペンチル部分、イソペンチル部分、ｔｅｒｔ－ペンチル部分、ｎ－ヘキシル部分、ｓｅｃ－ヘキシル部分などが含まれるが、これらに限定されない。アルケニル基には、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、１－メチル－２－ブテン－１－イルなどが含まれるが、これらに限定されない。代表的なアルキニルには、エチニル、２－プロピニル（プロパルギル）、１－プロピニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【００４４】

本明細書で使用される「脂環式」という用語は、脂肪族化合物と環式化合物との特性を

組み合わせた化合物を指し、以下に定義する通り１個以上の官能基で場合により置換される環式または多環式の脂肪族炭化水素および架橋シクロアルキル化合物を含むが、これらに限定されない。当業者であれば理解するように、「脂環式」には、１個以上の官能基で場合により置換されるシクロアルキル部分、シクロアルケニル部分、またはシクロアルキニル部分が含まれるがこれらに限定されないものとして本明細書で意図される。したがって、例示的な脂環式基には、例えば、１個以上の置換基をさらに担持する場合があるシクロプロピル部分、－ＣＨ$_2$－シクロプロピル部分、シクロブチル部分、－ＣＨ$_2$－シクロブチル部分、シクロペンチル部分、－ＣＨ$_2$－シクロペンチル－ｎ部分、シクロヘキシル部分、－ＣＨ$_2$－シクロヘキシル部分、シクロヘキセニルエチル部分、シクロヘキサニルエチル部分、ノルボルビル部分などが含まれるが、これらに限定されない。

【００４５】

本明細書で使用される「ヘテロ脂肪族」という用語は、主鎖中の１個以上の炭素原子がヘテロ原子で置換されている脂肪族部分を指す。したがって、ヘテロ脂肪族基とは、例えば炭素原子の代わりに、１個以上の酸素原子、硫黄原子、窒素原子、リン原子またはケイ素原子を含有する脂肪族鎖を指す。ヘテロ脂肪族部分は、飽和または不飽和、分岐鎖または直鎖（すなわち、非分岐鎖）、および置換または非置換である場合がある。置換基には、下記の置換基のいずれか、すなわち安定した化合物を形成する以下に列挙する置換基が含まれるが、これらに限定されない。

【００４６】

本明細書で使用される「ヘテロ脂環式」という用語は、ヘテロ脂肪族化合物と環式化合物との特性を組み合わせた化合物を指し、１個以上の官能基で場合により置換される、モルホリノ、ピロリジニル、フラニル、チオフラニル、ピロリルなどの飽和および不飽和の単環式または多環式ヘテロ環式基を含むが、これらに限定されない。置換基には、下記の置換基のいずれか、すなわち、安定した化合物を形成する以下に列挙する置換基が含まれるが、これらに限定されない。

【００４７】

本明細書で使用される「アルキル」という用語は、アルキル基が１個以上の官能基で場合により置換される、１個の水素原子の除去によって１～２０個の炭素原子を含有する炭化水素部分から誘導される直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素ラジカルを指す。置換基には、下記の置換基のいずれか、すなわち、安定した化合物を形成する以下に列挙する置換基が含まれるが、これらに限定されない。アルキルラジカルの例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、ネオペンチル、ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチル、ｎ－デシル、ｎ－ウンデシル、およびドデシルが含まれるが、これらに限定されない。

【００４８】

本明細書で使用される「アルコキシ」という用語は、すでに定義した通り、酸素原子を介して親分子部分に結合するアルキル基を指す。例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ネオペントキシ、およびｎ－ヘキソキシが含まれるが、これらに限定されない。

【００４９】

「アルケニル」という用語は、アルケニル基が１個以上の官能基で場合により置換される、少なくとも１個の炭素－炭素二重結合を有する炭化水素部分から誘導される一価の基を示す。ある実施形態において、アルケニル基は、１～２０個の炭素原子を含む。置換基には、下記の置換基のいずれか、すなわち、安定した化合物を形成する以下に列挙する置換基が含まれるが、これらに限定されない。アルケニル基には、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、１－メチル－２－ブテン－１－イルなどが含まれる。

【００５０】

本明細書で使用される「アルキニル」という用語は、アルキニル基が場合により置換される、少なくとも１個の炭素－炭素三重結合を有する炭化水素から誘導される一価の基を指す。ある実施形態において、アルキニル基は、１～２０個の炭素原子を含む。置換基に

は、下記の置換基のいずれか、すなわち、安定した化合物を形成する以下に列挙する置換基が含まれるが、これらに限定されない。代表的なアルキニル基には、エチニル、２－プロピニル（プロパルギル）、１－プロピニルなどが含まれる。

【００５１】

本明細書で使用される「アミン」という用語は、すでに定義した通り、窒素原子を介して親分子部分に結合する１個、２個または３個のアルキル基を指す。「アルキルアミノ」という用語は、－ＮＨＲ’の構造(式中、Ｒ’は、すでに定義した通りアルキル基である)を有する基を指し；「ジアルキルアミノ」という用語は、－ＮＲ’Ｒ’’の構造（式中、Ｒ’およびＲ’’は、アルキル基からなる群からそれぞれ独立して選択される）を有する基を指す。「トリアルキルアミノ」という用語は、－ＮＲ’Ｒ’’Ｒ’’’の構造（式中、Ｒ’、Ｒ’’およびＲ’’’は、アルキル基からなる群からそれぞれ独立して選択される）を有する基を指す。さらに、Ｒ’、Ｒ’’および／またはＲ’’’は一緒になって、場合により－（CH_2）$_k$－（式中、ｋは２～６の整数である）である場合がある。アミノ基の例には、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジエチルアミノカルボニル、メチルエチルアミノ、イソプロピルアミノ、ピペリジノ、トリメチルアミノ、およびプロピルアミノが含まれるが、これらに限定されない。

【００５２】

本明細書で使用される「アリール」という用語は、それぞれ置換される場合もあれば置換されない場合もある、好ましくは３～１４個の炭素原子を有する安定した単環式または多環式不飽和部分を指す。置換基には、下記の置換基のいずれか、すなわち、安定した化合物を形成する以下に列挙する置換基が含まれるが、これらに限定されない。アリールという用語は、１個または２個の芳香族環を有する単環式または二環式の環状炭素系を指し、これには、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、インデニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

【００５３】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」という用語は、５～１０個の環原子を有する安定したヘテロ環式またはポリヘテロ環式の不飽和ラジカルを指し、その内の１個の環原子はＳ、ＯおよびＮから選択され；０個、１個または２個の環原子が、Ｓ、ＯおよびＮから独立して選択される他のヘテロ原子であり；残りの環原子が炭素であって、前記ラジカルが、環原子のいずれかを介して残りの分子に結合する。ヘテロアリール部分は、置換される場合もあれば置換されない場合もある。置換基には、下記の置換基のいずれか、すなわち、安定した化合物を形成する以下に列挙する置換基が含まれるが、これらに限定されない。ヘテロアリール核の例には、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフェニル、フラニル、キノリニル、イソキノリニルなどが含まれる。

【００５４】

また、本明細書で定義される通り、アリール部分およびヘテロアリール部分は、脂肪族部分、脂環式部分、ヘテロ脂肪族部分、ヘテロ脂環式部分、アルキル部分またはヘテロアルキル部分を介して結合する場合があり、したがってまた、－（脂肪族）アリール部分、－（ヘテロ脂肪族）アリール部分、－（脂肪族）ヘテロアリール部分、－（ヘテロ脂肪族）ヘテロアリール部分、－（アルキル）アリール部分、－（ヘテロアルキル）アリール部分、－（ヘテロアルキル）アリール部分、および－（ヘテロアルキル）－ヘテロアリール部分を含むことも理解されるであろう。したがって、本明細書で使用される「アリールまたはヘテロアリール」および「アリール、ヘテロアリール、－（脂肪族）アリール、－（ヘテロ脂肪族）アリール、－（脂肪族）ヘテロアリール、－（ヘテロ脂肪族）ヘテロアリール、－（アルキル）アリール、－（ヘテロアルキル）アリール、－（ヘテロアルキル）アリール、および－（ヘテロアルキル）－ヘテロアリール」という語句は、交換可能である。

【００５５】

本明細書で使用される「カルボン酸」という用語は、式－ＣＯ$_2$Ｈの基を指す。

【００５６】

本明細書で使用される「ハロ」、「ハロゲン化物」および「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素から選択される原子を指す。

【００５７】

本明細書で使用される「メチロール」という用語は、－ＣＨ$_2$ＯＨの構造のアルコール基を指す。

【００５８】

「ヒドロキシアルキル」という用語は、上に定義した通り、少なくとも１個のＯＨ基を担持するアルキル基を指す。

【００５９】

本明細書で使用される「メルカプトアルキル」という用語は、上に定義した通り、少なくとも１個のＳＨ基を担持するアルキル基を指す。

【００６０】

本明細書で使用される「ヘテロ環式」という用語は、非芳香族環に縮合した芳香族６員アリール基または芳香族ヘテロ環式基を含む場合がある、大きさが３～８個の原子の単環、ならびに二環式環系および三環式環系を含む部分不飽和または完全飽和の３～１０員非芳香族環系を指す。ヘテロ環式部分は、置換される場合もあれば置換されない場合もある。置換基には、下記の置換基のいずれか、すなわち、安定した化合物を形成する以下に列挙する置換基が含まれるが、これらに限定されない。ヘテロ環式環には、窒素ヘテロ原子および硫黄ヘテロ原子が場合により酸化される場合があり、窒素ヘテロ原子が場合により四級化される場合がある、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有するものが含まれる。

【００６１】

本明細書で使用される「アシル」という用語は、式Ｃ＝Ｏのカルボニル基を含む基を指す。アシル基の例には、アルデヒド、ケトン、カルボン酸、ハロゲン化アシル、無水物、チオエステル、アミド、尿素、カルバメート、およびカルボン酸エステルが含まれる。

【００６２】

本明細書で使用される「炭化水素」という用語は、水素と炭素とを含むいずれかの化学基を指す。炭化水素は、置換される場合もあれば置換されない場合もある。炭化水素は、不飽和、飽和、分岐鎖、非分岐鎖、環式、多環式、またはヘテロ環式である場合がある。例示的な炭化水素基には、例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、アリル、ビニル、ｎ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、エチニル、シクロヘキシル、メトキシ、ジエチルアミノなどが含まれる。当業者に既知の通り、いかなる置換の調製においてもすべての原子価を満足する必要がある。同様に、本明細書で使用される「フルオロカーボン」という用語は、炭素に結合する水素原子よりも多くのフッ素原子を含むいずれかの化学基を指す。フルオロカーボンは、置換される場合もあれば置換されない場合もある。フルオロカーボンは、飽和、不飽和、分岐鎖、非分岐鎖、環式、多環式、またはヘテロ環式である場合がある。

【００６３】

「置換」という用語は、「場合により」という用語が前置しているかにかかわらず、特定の置換基のラジカルを有する所定の構造における水素ラジカルの置換を指す。所定の構造の複数の位置が、特定の基から選択される複数の置換基で置換される場合、置換基は、あらゆる位置で同じである場合もあれば異なる場合もある。本明細書で使用される「置換」という用語は、有機化合物の許容されるすべての置換基を含むものとして企図される。広範な態様において、許容される置換基には、有機化合物の非環式および環式、分岐鎖および非分岐鎖、炭素環式およびヘテロ環式、芳香族および非芳香族の置換基が含まれる。窒素などのヘテロ原子は、水素置換基、および／またはヘテロ原子の原子価を満足する本明細書に記載の有機化合物の許容されるいずれかの置換基を有する場合がある。置換基の例には、脂肪族；脂環式；ヘテロ脂肪族；ヘテロ脂環式；アリール；ヘテロアリール；ア

ルキルアリール；アルキルヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ；Ｆ；Ｃｌ；Ｂｒ；Ｉ；－ＯＨ；－NO_2；－ＣＮ；－ＮＣＯ；－CF_3；－CH_2CF_3；－$CHCl_2$；－CH_2OR_X；－$CH_2CH_2OR_X$；－$CH_2N(R_X)_2$；－$CH_2SO_2CH_3$；－Ｃ（Ｏ）R_X；－$CO_2(R_X)$；－ＣＯＮ$(R_X)_2$；－ＯＣ（Ｏ）R_X；－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（Ｏ）R_X；－OCO_2R_X；－ＯＣＯＮ$(R_X)_2$；－Ｎ$(R_X)_2$；－Ｓ（Ｏ）$_2R_X$；－OCO_2R_X；－NR_X（ＣＯ）R_X；－NR_X（ＣＯ）Ｎ$(R_X)_2$が含まれるが、これらに限定されず、式中、R_Xの各存在には、独立して、Ｈ、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、またはアルキルヘテロアリールが含まれるが、これらに限定されず、式中、上記および本明細書に記載の脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アルキルアリールまたはアルキルヘテロアリール置換基のいずれれも、置換または非置換、分岐鎖または非分枝鎖、環式または非環式である場合があり、式中、上記および本明細書に記載のアリールまたはヘテロアリール置換基のいずれも、置換される場合もあれば置換されない場合もある。

【００６４】

特定の好ましい実施形態の詳細な説明

本発明は、ｉｎ ｖｉｖｏで認められた天然の多糖類の特性を模倣する新規のバイオポリマーを対象とする。粘性液または粘性ゲルであってよい、本発明のバイオポリマーは、バイオテクノロジー、製薬および医療分野において種々の用途が見出される「バイオ潤滑剤」となる可能性がある。

【００６５】

Ｉ．多糖類置換物

多糖類は自然界に遍在しており、バイオテクノロジー、食品および医薬品産業において広範囲に使用されている。多糖類の生物学的役割は多様であり、その役割には、植物におけるエネルギーの貯蔵および生成（アミロース、アミロペクチン）、動物におけるエネルギーの貯蔵および生成（グリコーゲン）、植物における構造材料（セルロース、アルギン酸エステル）ならびに昆虫および節足動物の外骨格（キチン）、細胞認識アクチュエータおよびシグナル伝達アクチュエータ（グリコサミノグリカン、ヘパリン、抗原）、ならびに哺乳類の細胞外マトリックスの動的潤滑成分（ヒアルロナン、プロテオグリカン）が含まれる（Ｐ．Ｍ．Ｃｏｌｌｉｎｓ，“Ｃａｒｂｏｈｙｄｒａｔｅｓ”，Ｃｈａｐｍａｎ ａｎｄ Ｈａｌｌ：Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ，１９８７；Ｈ．Ｓ．Ｅｌ Ｋｈａｄｅｍ，“Ｃａｒｂｏｈｙｄｒａｔｅ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ：Ｏｒｌａｎｄｏ，ＦＬ，１９８８；Ｒ．Ａ．Ｄｗｅｋ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．，１９９３，６２：６５－１００；Ｌ．Ａ．Ｌａｓｋｙ，Ｓｃｉｅｎｃｅ，１９９２，２５８：９６４－９６９；Ｎ．Ｓｈａｒｏｎ，Ｓｃｉ．Ａｍｅｒ．，１９８０，２５４：９０－１１６；Ｎ．Ｓｈａｒｏｎ ａｎｄ Ｈ．Ｌｉｓ，Ｓｃｉｅｎｃｅ，１９８９，２４６：２２７－２３４；Ｖ．Ｇｉｎｓｂｕｒｇ ａｎｄ Ｐ．Ｒｏｂｂｉｎｓ，“Ｂｉｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｃａｒｂｏｈｙｄｒａｔｅｓ－Ｖｏｌｓ．Ｉ－ＩＩＩ”，Ｗｉｌｅｙ：Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ，１９８１；Ｊ．Ｐｒｅｉｓｓ，“Ｔｈｅ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｐｌａｎｔｓ Ｖｏｌ．３．Ｃａｒｂｏｈｙｄｒａｔｅｓ：Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ａｎｄ Ｆｕｎｃｔｉｏｎ”，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ：Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ，１９８０；Ｗ．Ｉ．Ｗｅｉｓｓ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，１９９２，３６０：１２７－１３４；Ｌ．Ｋｊｅｌｌｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．，１９９１，６０：４４３－４７５）。多糖類の巨大分子の力学的特性と目立たない化学的官能性との特定の組み合わせ（カルボン酸、アミド、スルホン酸塩など）によって、これらの数多くの生物学的役割が可能となる。

【００６６】

本発明は、化学的誘導体化に適するとともに、多糖類の巨大分子の特性を模倣するポリマーの合成に関する。この手法は、分子構造と物理的特性と生物学的機能との間の関係を

さらに理解し、ならびに酸性多糖の数多くの産業応用および医薬品応用のために新しい種類の合成ポリマーの置換物を提供することを目的とする。

【００６７】

大部分の多糖類は、単純な化学量論式（CH_2O）$_n$とのエーテル結合によって結合した反復プラナーゼ構造を有する。酸性多糖は、植物と微生物の両方において広く認められることから、第１のケーススタディとして同定された。したがって、天然の酸性多糖、ヒアルロン酸塩、およびそれらの誘導体の合成類似体である新規のポリマーの合成および物理的特性を、本明細書で報告する。

【００６８】

多糖類置換物の調製

図１に示す通り、酸性多糖類（アルギン酸）は、１－４結合のβ－Ｄ－マンヌロン酸とα－Ｌ－グルロン酸の直鎖ブロックポリマーである。アルギン酸ナトリウムは、バイオテクノロジー（細胞のカプセル封入）、食品（増粘剤）、および医薬品（製剤）産業において商品価値を有する。本出願人が最初に取り組んだのは、２種の第二級アルコールとカルボン酸とを含有する反復環状構造のこの塩基性巨大分子構造を再現することであった。親水性ポリマー（ポリ（５，６－ジヒドロキシノルボルナンカルボン酸）およびポリ（５，６－ジヒドロキシオキサノルボルナンカルボン酸））は、これらの塩基性の特性を有する（図１を参照）。

【００６９】

カルボン酸ペンダント基（およびそれらの誘導体）を担持する新規の親水性ポリマーを合成する、効率的かつ一般的な合成方法を、本明細書に記載する。例えば、前記ポリマー（ポリ（５，６－ジヒドロキシノルボルナンカルボン酸）およびポリ（５，６－ジヒドロキシオキサノルボルナンカルボン酸））は、グラブス触媒の存在下で適切な緊張オレフィンのＲＯＭＰ（開環複分解重合）によって調製した後、これらの疎水性／親水性の特性を調整する改質を行った。

【００７０】

より具体的には、図２に示す通り、ポリ（５，６－ジヒドロキシノルボルナンカルボン酸）およびポリ（５，６－ジヒドロキシオキサノルボルナンカルボン酸）を、環状オレフィンのＲＯＭＰにより合成した後、二重結合のジヒドロキシル化した。モノマー（エチル－５－ノルボルネン－２－カルボン酸塩１またはメチル－５－ノルボルネン－２－カルボン酸塩５のいずれか）を、ベンゼン：ジクロロメタン（８：１）に溶解し、異なるモノマー対触媒比（表１を参照）でグラブス触媒（（ビス－トリシクロヘキシル－ホスフィン）ベンジリデン二塩化ルテニウム（ＩＶ）（Ｂ．Ｍ．Ｎｏｖａｋ ａｎｄ Ｒ．Ｈ．Ｇｒｕｂｂｓ，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，１９８８，１１０：９６０－９６１；Ｐ．Ｓｃｈｗａｂ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，１９９６，１１８：１００－１１０；Ｐ．Ｓｃｈｗａｂ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｇｅｗａｎｄｔｅ Ｃｈｅｍｉｅ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｅｄ．Ｅｎｇ．，１９９５，３４：２０３９－２０４１；Ｍ．Ｒ．Ｂｕｃｈｍｅｉｓｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，１９９７，１１９：９１６６－９１７４）を使用して重合した。重合反応を、エチルビニルエーテルを添加して終了させた。ポリマー２および６における約５．３ｐｐｍのトランス型のビニルピークと５．２ｐｐｍのシス型のビニルピークとをまとめると、それぞれのポリマーの８７％および７７％がトランス型であることが示され、このことは、この触媒を使用した以前の研究と一致していた。ここで重要なことは、高粘度などの所望の特性を有する高分子量のポリマーが調製された点である。

【００７１】

次いで、ポリマー２および６をトリフルオロ酢酸およびH_2O_2でジヒドロキシル化してポリマー３および７を得るか、あるいはＮａＯＨで鹸化してポリマー９および１０を得た。例えば、ポリマー９の分子量は３，４００，０００であった。あるいは、ポリマーを水素化してメチレン主鎖ポリマーを得ることもできる。

【００７２】

ポリマー３および７については、オレフィンプロトンがもはやＮＭＲスペクトルに存在せず、３．５～３．６ｐｐｍの新しいプロトン共鳴がその構造と一致していることが認められた。最後に、エステルをメタノール中のK_2CO_3で加水分解し、凍結乾燥時に白色の繊維状ポリマー４および８を得た。ポリマー４および８は、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）ではなく水に溶解したため、分子量は測定せず、ポリスチレン標準品と比較しなかったが、デキストラン標準品と比較した。ＧＰＣ分析では、化学的誘導体化工程時に分解しなかったポリマーと一致するＭｎが明らかになった。

【００７３】

ポリマー９および１０については、エステルプロトンがもはやＮＭＲスペクトルに存在せず、これらのポリマーが水溶性であることが明らかになった。

【００７４】

また、主鎖構造のこれらの変形を、赤外（ＩＲ）分光法によって観察した。ポリオレフィン２およびポリオレフィン６は、２３６０cm^{-1}でアルケンのＩＲ吸収を有することが明らかになった。その後、２および６のジヒドロキシル化および／または脱エステル化を行い、それによりそれぞれポリマー４、８、９および１０を得て、ヒドロキシル基のＩＲストレッチが３４００cm^{-1}で認められた。

【００７５】

ポリマー２～４および６～１０は、これらの化学組成と一致した物理的特性の範囲を示すことが明らかになった。ポリマー２および６は、ベンゼン、トルエンおよびクロロホルム（$CHCl_3$）などの疎水性溶媒に溶解する。ヒドロキシル化したポリマー３および７は、疎水性溶媒に溶解しないが、メタノールにはわずかに溶解する。親水性ポリマー４、９および１０は、メタノールにはわずかに溶解し、水に溶解するのに対し、ポリマー８は、水にのみ溶解する。

【００７６】

これらのポリマーの薄膜における接触角実験によって、疎水性／親水性の特性が同じ傾向であることが明らかになった。ポリマー２および６の接触角はそれぞれ５７°および４６°であり、このことは疎水性ポリマーと一致していることが明らかになった。ヒドロキシル官能基とカルボキシル官能基とを前記ポリマーに導入することによって、接触角は、ポリマー４および８の場合それぞれ９°および１２°に、ポリマー９および１０の場合はそれぞれ１０°および３０°に大幅に低下した。比較として、アルギン酸塩は、水にのみ溶解し、アルギン酸塩膜の接触角は７°である。親水性ポリマー４および８はまた、図３に示す通り、水溶液中のアルギン酸塩と同様のレオロジー特性を示すことが明らかになった。ポリマー４および８ならびにアルギン酸は、それぞれ１．０６ｃｐ、１．１２ｃｐおよび１．１１ｃｐの粘度（５％ｗ／ｖ溶液）のニュートン挙動を示す。

【００７７】

溶解状態のこれらのポリマーの流体力学的実験（図５および６を参照）では、粘度および摩擦係数に関して天然のヒアルロン酸塩またはヒアルロン酸（ＨＡ）と同じ傾向が明らかなった。例えば、ポリマー９の粘度および摩擦係数は、ＨＡと同様であることが明らかになった。２ｗｔ／ｗｔ％のポリマー９および１．１ｗｔ／ｗｔ％のＨＡの粘度は、それぞれ３．６Ｐａ・ｓおよび３．５Ｐａ・ｓであり、２ｗｔ／ｗｔ％のポリマー９および１．５ｗｔ／ｗｔ％のＨＡの摩擦係数は、それぞれ０．００６８および０．００７６である。

【００７８】

したがって、本発明は、グラブス触媒の存在下における環状オレフィンのＲＯＭＰを含む新規のポリマーをもたらす容易な経路を提供する。本明細書で提供される合成プロトコルは、新規のポリマー（具体的には親水性ポリマー）をもたらす魅力的な方法であり、以下の利点を有する：（１）リビング重合反応、（２）低ＰＤＩの制御された分子量、（３）モノマーの調製に適切な求ジエン体およびジエンの選択によって得られる、容易に入手可能な二環式オレフィンモノマー、および（４）特定の化学基の導入に対するオレフィン官能性の融通性。本明細書に記載の手順によって、無水糖の重合（Ｍ．Ｏｋａｄａ　ｅｔ

ａｌ．，Ｍａｋｒｏｍｏｌ．Ｃｈｅｍ．，１９７８，１７９：９４９－９５８；Ｍ．Ｃ．Ｋａｓｕｙａ ａｎｄ Ｋ．Ｈａｔａｎａｋａ，Ｍａｃｒｏｍｏｌｅｃｕｌｅｓ，１９９９，３２：２１３１－２１３６；Ｔ．Ｙｏｓｈｉｄａ ｅｌ ａｌ．，Ｊ．Ｐｏｌｙｍｅｒ Ｓｃｉ．Ａ：Ｐｏｌｙｍｅｒ Ｃｈｅｍ．，１９９８，３６：８４１－８５０）；炭水化物誘導体化環状オレフィンの重合（Ｋ．Ｈ．Ｍｏｒｔｅｌｌ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，１９９４，１１６：１２０５３－１２０５４；Ｃ．Ｆｒａｓｅｒ ａｎｄ Ｒ．Ｈ．Ｇｒｕｂｂｓ，Ｍａｃｒｏｍｏｌｅｃｕｌｅｓ，１９９５，２８：７２４８－７２５５），炭水化物誘導体化ビニルモノマーの重合（Ｊ．Ｍ．Ｈａｖａｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｍａｃｒｏｍｏｌｅｃｕｌｅｓ，１９９９，３２：８６－９４；Ｗ．Ｊ．Ｚｈｏｕ ｅｔ ａｌ．，Ｍａｃｒｏｍｏｌｅｃｕｌｅｓ，１９９９，３２：５５０７－５５１３）、ならびにジアミンおよび二酸誘導体化炭水化物モノマーの重縮合（Ｄ．Ｅ．Ｋｉｅｌｙ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，１９９４，１１６：５７１－５７８）に現在のところ限定されている合成の種類が拡大される。

【００７９】

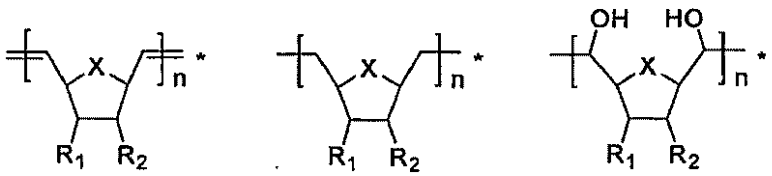
合成したポリマーは、物理的特性の範囲を示すことが明らかになり、特定の巨大分子の特性が確立されたことが示された。例えばポリマー４および９の溶液挙動は、グリコシド結合およびピラノース反復構造が欠如しているものの、酸性多糖類、ヒアルロン酸またはアルギン酸の挙動と類似していることが明らかになった。ペンダントカルボン酸官能性は、アルギン酸中の場合のように、二価のカチオンおよびポリカチオンに対するｐＨ感受性反応性要素またはイオン架橋部位としての役割を果たす可能性がある。

【００８０】

当業者であれば理解するように、上述の合成法は、カルボキシル基もエステル基も含有しないポリマーの合成に適用される場合がある。したがって、本発明の合成法は、以下の化学構造のいずれかを有するポリマーであって：

【００８１】

【化５】



式中、

ｎが１００～２００，０００の整数であり；

ＸがＣＨ$_2$およびＯからなる群から選択され；

Ｒ$_1$およびＲ$_2$が、同じであるか異なっているかのいずれかであり、ならびにＨ、ＣＯＯＲ’、ＣＯＣＨ$_3$、ＣＯＮＨＲ’、ＯＲ’およびＳＲ’からなる群から選択され、

式中、Ｒ’の各存在が、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ＣＯＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＲ’’、アミノ酸、小ペプチドまたは大ペプチド、ＣＯＣＣＨ$_3$＝ＣＨ$_2$、ＣＯＣＨ＝ＣＨ$_2$、ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｈ、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｈ、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＳＨ、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＳＲ’’および（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_n$，Ｒ’’’からなる群から独立して選択され、

式中、

ｎ’が１～２０００の整数であり；

Ｒ’’の各存在が、トリチル、４－メチルトリチルおよび２－ピリジルからなる群から独立して選択され；

Ｒ’’’の各存在が、Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ＣＯＣＣＨ$_3$＝ＣＨ$_2$、ＣＯＣＨ＝ＣＨ$_2$、ＣＨ$_2$ＣＨＯ、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨＯ、ＣＯ$_2$Ｈ、ＣＯ$_2$Ｒ’’’’、ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｈ、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＯ$_2$Ｈ、ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、ＣＨ$_2$ＮＨＲ’’’’、ＣＨ$_2$Ｎ（Ｒ’’’’）$_2$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨＲ、ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（

Ｒ’’’’）$_2$、ＳＨ、CH_2CO_2Ｒ’’’’および$CH_2CH_2CO_2$Ｒ’’’’からなる群から独立して選択され、
式中、Ｒ’’’’の各存在が、マレイミド、アミノ酸、小ペプチドまたは大ペプチド、ホスフェート、スルフェート、コリンおよび活性エステルからなる群から独立して選択される、
ポリマーを調製するために使用される場合がある。

【００８２】

本発明は、これらのポリマーのいずれかを包含する。さらに、本発明は、上述のポリマーの複数を使用して形成することができるポリマーを提供する。前記ポリマーは、複数のポリマーの間の直接結合または間接結合の形成により生じる場合がある。直接結合の例には、共有結合および非共有結合が含まれる。共有結合の例には、エステル結合、エーテル結合、尿素結合、アミド結合、カーボネート結合、チオカーボネート結合、チオ尿素結合、カルバメート結合、ウレタン結合、シフト塩基結合、ペプチドライゲーション（例えば、チアゾリジン、Ｎ－チアゾリジン）、および炭素－炭素結合が含まれるが、これらに限定されない。非共有結合の例には、イオン結合、金属リガンド結合、金属キレート結合（例えば、カルボン酸が配位結合するカルシウムまたはバリウム）、水素結合、疎水結合、疎フルオロ結合、およびファンデルワールス結合が含まれるが、これらに限定されない。間接結合の例には、例えばマレイミド基、活性エステル基、カルボン酸基、アミン基、チオール基、システイン基、アミノ酸基、アクリル酸塩基、メタクリル酸塩基、エステルアルデヒド基、またはアルデヒド基と場合により置換することができる、ポリエチレングリコール、ポリアクリルグリコール、および天然多糖類などの結合分子が含まれるが、これらに限定されない。

【００８３】

ＩＩ．送達剤としての多糖類置換物

粘性液または粘性ゲルであってよい、本発明のポリマーは、送達剤として使用することができる。例えば、本発明のポリマーは、ポリマーが注入される（または適用される）場所（例えば、関節、椎間板、泌尿器系、皮膚）において１つ以上の物質を送達するために使用することができる。

【００８４】

本発明のポリマーを使用して送達することができる物質には、本発明のポリマーを注入または適用する場所で罹患体に送達するのに適切ないずれかの分子、薬剤、または化合物が含まれる。例えば、適切な物質は、成長因子、サイトカイン、小分子、鎮痛薬、麻酔薬、抗微生物剤、抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤、抗生物質、抗炎症剤、抗酸化剤および防腐剤の内の１つ以上である場合がある。

【００８５】

ポリマーと物質との間の会合は、共有結合または非共有結合による会合、直接の会合、またはリンカー（例えば、二官能性剤）を介する会合である場合がある。会合は、ポリマーおよび物質上に存在する官能基を活用することによって達成される場合がある。当業者であれば容易に理解できるように、ポリマーは、同一であっても異なってもよい任意の数の物質と会合する場合がある。ある実施形態において、ポリマーと物質との間の会合は、ｉｎ　ｖｉｖｏにて物質がポリマーから放出されるような会合である。

【００８６】

ＩＩＩ．本発明の多糖類置換物の使用および用途

本明細書で開示される新規のポリマーは、バイオテクノロジー、製薬および医療分野において種々の用途が見出される。例えば、本発明のポリマーは、例えば骨関節炎やスポーツで負傷した膝関節の治療において、関節内補充剤として使用することができる。これらのポリマーはまた、例えば眼の手術における粘弾性体として、美容整形術または尿失禁治療のための充填剤として、ならびに創傷治療のための癒着防止剤としても使用することができる。

【００８７】

したがって、本発明は、有効量の本発明のポリマーまたはその医薬組成物を、これを必要とする個体に投与する工程を一般的に含む方法を提供する。

【００８８】

Ａ．適応症

関節内補充剤

本発明のポリマーは、関節内補充剤として使用することができる。上に前述した通り、関節内補充療法は、ゲル状物質（一般的にはヒアルロン酸塩（ＨＡ））を関節内に注入して滑液の粘性を補う手術である。ＨＡの注入を行うと、分子量が低い（すなわち粘度が低い）ものよりも良好な有効性を示す分子量が高い（すなわち粘度が高い）ＨＡによって、多くの骨関節炎患者の疼痛が軽減されることが明らかにされている。しかし、関節内における有効期間が短い（数日程度）ため、現在利用可能なヒアルロン酸製剤は、患者にとっての長期有益性がごく限られたものでしかなく、大量の製剤の注入および／または繰り返しの注入を必要とする。

【００８９】

粘弾性体

本発明のポリマーは、手術において有用な粘弾性体としての用途が見出される場合がある。手術で使用される粘弾性剤は、軟部組織の維持および支持、組織の取扱い、潤滑、組織の保護、および癒着形成の予防を含むがこれらに限定されない、いくつかの異なる機能を果たす場合がある。当業者であれば理解するように、前記ポリマーのレオロジー特性は、これらの機能を果たす能力に必然的に影響を及ぼし、その結果、特定の外科手術に対する適性にも影響を及ぼすことになる。

【００９０】

例えば、粘弾性体は、白内障手術などの眼科手術に使用される。生来の眼球水晶体の混濁である白内障は、４０歳台および５０歳台の個体に発症する可能性があるが、最も発症率が高いのは６０歳を超える個体であり、６０歳以降の有病率は急激に上昇する。６５歳以上の全アメリカ人の半数超が白内障を患っており、７５歳超になると罹患率は７０％に上昇する。視力を改善するには、眼から白内障水晶体を外科手術により切除し、人工眼内レンズをその位置に挿入する。白内障手術時に機器、装置、液泡および眼内レンズとの接触によって角膜の下側が損傷することが多いという報告を受けて、１９８０年代初頭に粘弾性体が導入された。この部位の細胞は再生することができないため、これらの細胞を保護する必要があった。したがって、この外科手術時に、通常は、粘弾性材を前眼房に注入して前眼房の虚脱を予防し、繊細な眼組織を物理的操作により生じる損傷から保護する。また、粘弾性体は、眼内の空間を徐々に膨張させ、それによって各種の道具を眼内で操作しやすくなる。

【００９１】

粘弾性体を使用する眼の手術の他の例には、線維柱帯切除（すなわち、緑内障の濾過手術）および硝子体切除（すなわち、硝子体（眼球の中央部に充填する通常は透明なゲル状物質）の置換）が含まれ、これらは、眼の血液および細片を清浄にするため、瘢痕組織を切除するため、または網膜の牽引を軽減するために行われる場合がある。

【００９２】

組織詰物

本発明のポリマーは、再建または美容エンハンスメント、腹圧性尿失禁の治療、および声帯疾患（例えば、麻痺、萎縮、または不全麻痺）の治療を含むがこれらに限定されない、広範な軟部組織増大術のいずれかにおける組織詰物としての用途が見出される場合がある。

【００９３】

再建または美容エンハンスメント術：組織詰物は、変形を矯正するため、あるいは外科的介入、外傷、疾患、加齢または先天性の病態によって喪失または損傷した領域を再建するために使用される。再建または美容エンハンスメント術の例には、皮膚組織の増大；特に顔および頸部における、線、ひだ、しわ、軽度の顔の陥凹、口唇裂などの充填；手、足

、指、足指などにおける、加齢や疾患による軽度の変形の矯正；寝しわおよび表情しわの皮膚の充填；加齢による皮膚組織および皮下組織の置換；唇の増大；目の周囲の目尻のしわおよび眼窩溝の充填；豊胸；顎の増大；頬および／または鼻の増大；例えば過度の脂肪吸引や他の外傷による皮膚軟部組織または皮下軟部組織内の陥凹の充填；座瘡や、外傷性の瘢痕および外傷性のしわの充填；鼻唇溝、鼻と眉間のしわ、および口腔内のしわの充填が含まれるが、これらに限定されない。

【００９４】

尿失禁：尿失禁の市場の対応は不十分である。米国では約４千万人が尿失禁を患っているが、１年間に実施されている手術は、わずか約２５０，０００件のみである。尿失禁の治療には、一般的にコラーゲン充填剤が使用されている。コラーゲン充填剤は、尿道を囲む組織内に注入され、尿道括約筋を締めて、尿漏れを防止する。しかし、これらのコラーゲン充填剤は、複数回の治療において何回かの注入が必要となる。また、その治癒率も約２７％～３６％と低い。仮に手術が成功しても、コラーゲンが周囲の組織に再吸収されるため、成功は単に一時的なものとなる。炭素－ビーズ系製品（Ｄｕｒａｓｐｈｅｒｅ™、Ａｄｖａｎｃｅｄ　ＵｒｏＳｃｉｅｎｃｅ，Ｉｎｃ．、米国ミネソタ州セントポール）が、持久性の見込みがある（材料の分解が少ないため）として１９９９年に市場に投入されたが、その主張は臨床データによって裏付けられておらず、この製品の性能はコラーゲンと同等であると思われる。最近になってＱ－Ｍｅｄ　ＡＢ（スウェーデン　ウプサラ）が、Ｚｕｉｄｅｘ™という、デキストラノマーの添加によって強化されたＨＡゲルを導入したが、この製品は速効性と投与の容易さが見込まれる。本発明の多糖類模倣体ポリマーなどの新規の生体材料は、必要となる材料がより少なく、注入回数がより少なく、寿命がより優れているならば、市場に影響を与えるものとなり得る。

【００９５】

声帯の増大：麻痺、萎縮、および不全麻痺などの声帯障害においては、一方または両方の声帯が脆弱化し、声帯を閉じて適切に振動する能力が喪失し、その結果、声が小さくなるか、気息音が混じるか、または弱くなる。また、声帯の罹患によって、気管または肺に食物や液体が混入し、嚥下や咳がしづらくなることがある。声帯麻痺は、胸部および頸部の手術、脳損傷、頚部外傷、肺癌または甲状腺癌、特定の神経性疾患、またはウイルス感染症が原因となる場合がある。老人の声帯萎縮は、発声に影響を及ぼすよく見られる疾患である。声帯障害の標準的な治療には、音声治療および手術が含まれる。手術において、医師は、損傷した声帯内に物質（例えば、脂肪またはコラーゲン）を注入することによって、声帯に増量剤を添加することを試みる。これによって損傷した声帯が損傷のない声帯の近くに移動して、良好な接触が可能となり、発語や嚥下が改善される。シリコーンペースト、テフロン（登録商標）ペースト、カルシウムヒドロキシルアパタイト、およびヒアルロン酸などの他の物質も、声帯増大に関する検討が行われているところである。

【００９６】

癒着防止剤

本発明のポリマーは、癒着防止剤として使用される場合がある。癒着防止剤は、手術後に組織同士が異常に結合しないようにする手段である。この癒着と呼ばれる異常な結合は、腹部手術後の腹壁の切開部と小腸との間に形成され、慢性疼痛や腸閉塞さえも生じる場合がある。また、癒着は婦人科手術後にも発現して、線維性の瘢痕化を生じる場合があり、これは、子宮、膀胱、腸または卵巣ならびに卵管を冒す場合があり、最悪の場合は不妊性につながる可能性もある。これまで、ステロイド、非ステロイド系抗炎症薬、および最小限の侵襲性外科手術などの広範な手法が、癒着を予防する試みに使用されてきたが、生分解性の隔膜が、手術後の隣接する臓器の分離の維持に使用できる手段として最も有望であると思われる（Ｐ．Ｂ．Ａｒｎｏｌｄ　ｅｔ　ａｌ．，Ｆｅｒｔｉｌ．Ｓｔｅｒｉｌ．，２０００，７３：１５７－１６１）。このような隔膜の例には、腹膜の局在領域に配置される場合がある癒着防止膜（例えば、Ｉｎｔｅｒｃｅｅｄ　Ａｂｓｏｒｂａｂｌｅ　Ａｄｈｅｓｉｏｎ　Ｂａｒｒｉｅｒ（Ｊｏｈｎｓｏｎ　＆　Ｊｏｈｎｓｏｎ　Ｐａｔｉｅｎｔ　Ｃａｒｅ　Ｉｎｃ．、米国ニュージャージー州ニューブランズウィック）；Ｐｒｅｃ

ｌｕｄｅ Ｓｕｒｇｉｃａｌ Ｍｅｍｂｒａｎｅ（Ｅ．Ｌ．Ｇｏｒｅ Ｃｏ．、米国アリゾナ州フラッグスタッフ）、およびＳｅｐｒａｆｉｌｍ Ｓｕｒｇｉｃａｌ Ｍｅｍｂｒａｎｅ（Ｇｅｎｚｙｍｅ、米国マサチューセッツ州ケンブリッジ））；ならびに粘性ゲル（例えば、Ｈｙｓｋｏｎ（Ｐｈａｒｍａｃｉａ、米国ニュージャージー州ピスカタウェイ）；Ｓｅｐｒａｃｏａｔ（Ｇｅｎｚｙｍｅ）、およびＩｎｔｅｒｇｅｌ（Ｌｉｆｅｃｏｒｅ Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌ，Ｉｎｃ．、米国ミネソタ州チャスカ））が含まれるが、これらに限定されない。

【００９７】

本発明のポリマーのその他の使用および応用は、当業者にはすぐに明らかになるであろう。

【００９８】

Ｂ．用法・用量

本発明の治療方法において、本発明のポリマーまたはその医薬組成物は一般的に、少なくとも１つの所望の結果を達成するのに必要または十分な量および時間にて投与される。当業者であれば理解するように、所望の結果は、治療する病態（例えば、骨関節炎、白内障、皮膚組織または皮下組織の喪失、尿失禁、または声帯障害）およびポリマーの目的（例えば、関節内補充療法、組織増大、癒着予防、または軟部組織の維持、支持もしくは保護）により異なる場合がある。したがって、例えば、ある実施形態において、本発明のポリマーは、疼痛を軽減する、腫脹を予防または抑制する、関節の動きの低下を予防または抑制する、および／または関節の動きを改善するような量および時間にて、骨関節炎を患う罹患体の膝関節に投与される場合がある。他の実施形態において、本発明のポリマーは、軟部組織の維持および支持、組織の取扱い、潤滑、組織の保護、または癒着の予防を実現する量にて、白内障手術を受ける罹患体の眼に投与される場合がある。さらに他の実施形態において、本発明のポリマーは、線、ひだ、しわまたは軽度の顔の陥凹が充填されるような量および時間にて、美容整形術を受ける罹患体の皮膚に投与される場合がある。

【００９９】

本発明による治療は、一定期間にわたる単回投与または複数回投与からなる場合がある。投与は、１日に、１週に（またはその他の数日の間隔で）１回または複数回、あるいは間欠的な日程で行われる場合がある。投与する本発明のポリマーまたはその医薬組成物の正確な量は、被験体により変動し、いくつかの因子（下記参照）により異なる。

【０１００】

本発明のポリマーまたはその医薬組成物は、所望の効果を達成するのに効果的ないずれかの投与経路を使用して投与される場合がある。一般的に投与は、全身投与ではなく、局所投与である。局所投与の方法には、経皮経路、皮内経路、筋肉内経路、腹腔内経路、皮下経路、経眼経路、および関節内経路が含まれるが、これらに限定されない。

【０１０１】

投与経路に応じて、有効量が、治療する被験体の体重、体表面積または臓器の大きさによって算出される場合がある。適切な投与量は、ヒト臨床試験で認められた薬物動態データに鑑みて、当業者が容易に最適化することができる。あるいはまたはさらに、投与する投与量は、治療する特定の種類の病態に関する動物モデルを使用した研究、および／または同様の薬理活性を示すことが知られている薬剤から得られた動物またはヒトのデータから決定することもできる。最終的な用法・用量は、活性剤の作用を修飾する各種の因子、例えば、薬剤の特異的な活性、ｉｎ ｖｉｖｏでの薬剤の特異的な半減期、病態の重症度、罹患体の応答性、罹患体の年齢、病態、体重、性別および食事、感染症（罹患する場合）の重症度、投与期間、他の併用療法の使用の有無、ならびに他の臨床的因子などを考慮して、受け持ちの外科医または主治医によって決定される。

【０１０２】

Ｃ．併用療法

本発明の治療方法が他の療法と併用できる（すなわち、１つ以上の所望の治療または医療手術と同時に、その前に、またはその後に、本発明による治療を施すことができる）こ

とは理解されるであろう。このような併用療法において使用する療法（治療または手術）の特定の併用では、所望の治療および／または手術、ならびに達成する所望の治療効果の適合性が考慮される。

【０１０３】

したがって、例えば、骨関節炎を患っている罹患体に本発明の多糖類模倣体ポリマーを関節内補充剤として投与する方法では、前記罹患体は、非ステロイド性抗炎症薬またはステロイド性抗炎症薬の投与をさらに受ける場合があり、および／または理学療法を受ける場合もある。あるいはまたはさらに、本発明のポリマーは、別の関節内補充剤（例えば、ヒアルロン酸塩、キトサン）と併用して投与される場合がある。あるいはまたはさらに、本発明のポリマーは、別の水溶性ポリマー（例えば、ＰＥＧ、ＰＥＯ、ＰＡＡ）と併用して投与される場合がある。

【０１０４】

本発明の多くの方法において、多糖類模倣体ポリマーは、外科手術または臨床手術の一部として投与される。例えば、粘弾性剤として使用されるポリマーは、白内障の手術中に投与される場合がある。組織詰物として使用される本発明のポリマーは、尿失禁治療のための手術時に、声帯疾患治療のための組織増大術時に、または例えばひだの充填のための美容整形術時に投与される場合がある。癒着防止剤として使用される本発明のポリマーは、手術後の癒着形成を予防するために、腹部手術または婦人科手術時に投与される場合がある。

【０１０５】

ＩＶ．多糖類置換物の医薬組成物

上述の通り、本発明の治療方法は、それ自体のままたは医薬組成物の形態で本発明のポリマーを投与する工程を含む。医薬組成物は一般的に、有効量の少なくとも１つの本発明のポリマーと、少なくとも１つの医薬的に許容される担体または賦形剤とを含む。

【０１０６】

本発明の医薬組成物は、一般的な製薬手法にしたがって配合される場合がある（例えば、“Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ”および“Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ”，Ｊ．Ｓｗａｒｂｒｉｃｋ，ａｎｄ Ｊ．Ｃ．Ｂｏｙｌａｎ（Ｅｄｓ．），Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ：Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８８を参照）。最適な医薬製剤は、投与経路および所望の投与量に応じて異なる可能性がある。このような製剤は、投与した化合物の物理的状態、安定性、ｉｎ ｖｉｖｏでの放出速度、およびｉｎ ｖｉｖｏでのクリアランス速度に影響を与える場合がある。好ましくは、配合によって、液体または半液体（例えば、ゲル状）の医薬組成物が作製される。

【０１０７】

医薬組成物は、投与の容易さおよび投与量の均一性のために、単位用量形態で配合される場合がある。本明細書で使用される「単位用量形態」という用語は、治療する罹患体のための多糖類模倣体ポリマーの物理的に分離した単位を指す。各単位は、所望の効果が生じるように算出された所定量の活性物質を含有する。但し、前記組成物の全体の投与量は、適切な医学的判断の範囲内で主治医により決定されることが理解されるであろう。

【０１０８】

本発明の医薬組成物の配合は、主に選択した投与形態により異なる。ある実施形態において、例えば、関節（例えば、膝）、椎間板、泌尿器系または声帯への投与には、注射可能な製剤（例えば、液剤、分散剤、懸濁剤、乳剤）が好ましい。注射可能な製剤はまた、特定の再建術または美容整形術にも使用することができる。あるいは、他の手術では、治療を必要とする部位に施すことが可能なゲル、ローション、クリーム、軟膏剤、硬膏剤、バンデージ、シート、泡沫、フィルム、スポンジ、包帯剤、または生体吸収性貼付剤が使用される場合がある。

【０１０９】

製剤

本発明の医薬組成物とともに使用する生理学的に許容される担体、ビヒクルおよび／または賦形剤は、特定の用途のために当業者が慣例的に選択することができる。これらには、溶媒、緩衝剤、不活性希釈剤、不活性充填剤、懸濁化剤、分散剤、湿潤剤、保存剤、安定化剤、キレート剤、乳化剤、消泡剤、軟膏基剤、透過増強剤、保湿剤、緩和剤、および皮膚保護剤が含まれるが、これらに限定されない。

【０１１０】

溶媒の例には、水、リンゲル液、Ｕ．Ｓ．Ｐ．、等張食塩液、アルコール、植物油、魚油、鉱油、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール、およびポリアルキルシロキサン液が含まれる。不活性希釈剤または不活性充填剤は、スクロース、ソルビトール、糖、マンニトール、微結晶性セルロース、デンプン、炭酸カルシウム、塩化ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、またはリン酸ナトリウムである場合がある。緩衝剤の例には、クエン酸、酢酸、乳酸、リン酸水素（ｈｙｄｒｏｇｅｎｏｐｈｏｓｐｈｏｒｉｃ　ａｃｉｄ）、およびジエチルアミンが含まれる。適切な懸濁化剤には、例えば、天然由来のゴム（例えば、アカシアゴム、アラビアゴム、キサンタンガム、およびタラカントガム）、セルロース（例えば、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、およびヒドロキシプロピルメチルセルロース）、アルギン酸塩、およびキトサンが含まれる。分散剤または湿潤剤の例には、天然由来のリン脂質（例えば、レシチンまたは大豆レシチン）、エチレンオキシドと脂肪酸または長鎖脂肪族アルコールとの縮合物（例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトール、およびモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン）が含まれる。

【０１１１】

製剤の安定性に影響を及ぼす可能性があり、罹患体の感染症の原因となる微生物汚染を予防するために、保存剤を本発明の医薬組成物に添加する場合がある。保存剤の適切な例には、パラベン（例えば、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、ｐ－ヒドロキシ－ベンゾエート、ブチルパラベン、イソブチルパラベン、およびイソプロピルパラベン）、ソルビン酸カリウム、ソルビン酸、安息香酸、安息香酸メチル、フェノキシエタノール、ブロノポール、ブロニドックス（ｂｒｏｎｉｄｏｘ）、ＭＤＭヒダントイン、ヨードカルバミン酸プロピニルブチル、塩化ベンザルコニウム、セトリミド、およびベンジルアルコールが含まれる。キレート剤の例には、ＥＤＴＡナトリウムおよびクエン酸が含まれる。

【０１１２】

乳化剤の例には、天然由来のゴム、天然由来のリン脂質（例えば、大豆レシチン、モノオイレン酸ソルビタン誘導体）、ソルビタンエステル、モノグリセリド、脂肪アルコール、および脂肪酸エステル（例えば、脂肪酸のトリグリセリド）がある。消泡剤は通常作製を容易にするが、気相液相界面を不安定にすることにより泡を消散させ、液体をエアポケットから流出させる。消泡剤の例には、シメチコン、ジメチコン、エタノール、およびエーテルが含まれる。

【０１１３】

ゲル基剤または増粘剤の例には、流動パラフィン、ポリエチレン、脂肪油、コロイダルシリカまたはアルミニウム、グリセロール、プロピレングリコール、カルボキシビニルポリマー、珪酸アルミニウムマグネシウム、親水性ポリマー（例えば、デンプンまたはセルロース誘導体）、水膨潤性親水コロイド、カラゲナン、ヒアルロン酸塩、およびアルギン酸塩が含まれる。本発明の医薬組成物での使用に適した軟膏基剤は、疎水性である場合もあれば親水性である場合もあり、具体例には、パラフィン、ラノリン、ポリアルキルシロキサン液、セタノール、パルミチン酸セチル、植物油、脂肪酸のソルビタンエステル、ポリエチレングリコール、ならびに脂肪酸のソルビタンエステルと、エチレンオキシド（例えば、モノオイレン酸ポリオキシエチレンソルビタン）と、ポリソルベートとの間の縮合物が含まれる。

【０１１４】

保湿剤の例には、エタノール、イソプロパノールグリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール、乳酸、および尿素がある。適切な緩和剤には、コレステロールおよびグリセロールが含まれる。皮膚の保護剤の例には、ビタミンＥ、アラントイン、グリセリン、酸化亜鉛、ビタミン剤、および日焼け防止剤が含まれる。

【０１１５】

あるいはまたはさらに、ある実施形態において、本発明の医薬組成物は、増粘剤、生体付着性ポリマー、および透過性増強剤などの他の種類の賦形剤を含む場合がある。

【０１１６】

一般的に、増粘剤は、粘度を増加させるため、および医薬組成物の生体付着性を改善するために使用される。増粘剤の例には、セルロース、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、天然由来のゴム、ゼラチン、カラヤゴム、ペクチン、アルギン酸、およびポビドンが含まれるが、これらに限定されない。ある実施形態において、増粘剤は、チキソトロープ性（すなわち、振盪または撹拌によって低下する粘度）を有するために選択される。医薬組成物中にこのような薬剤が存在することで、組成物の粘度が投与時に低下して、例えば修復する皮膜領域への適用が容易になった後、組成物が投与部位に残存するように適用後に上昇する。

【０１１７】

透過増強剤は、皮膚を介した有効成分の送達に影響を与える特定の薬剤を含有するビヒクルである。一般的に、透過増強剤は、溶媒と表面活性化合物（両性分子）の２種類に分けられる。溶媒の透過増強剤の例には、アルコール（例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール）、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、１－ドデシルアゾシクロヘプタン－２－オン、Ｎ－デシル－メチルスルホキシド、乳酸、Ｎ，Ｎ－ジエチル－ｍ－トルアミド、Ｎ－メチルピロリドン、ノナン、オレイン酸、ペトロラタム、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、サリチル酸、尿素、テルペン、およびトリクロロエタノールが含まれる。本発明の医薬組成物の内の界面活性剤の透過増強剤は、非イオン性、両性、陽イオン性、陰イオン性、または双性イオン性である場合がある。適切な非イオン性界面活性剤には、ポロキサマーとして商業的に知られているポリ（オキシエチレン）－ポリ（オキシプロピレン）ブロックコポリマー；エトキシレート化硬化ヒマシ油；Ｔｗｅｅｎ　２０またはＴｗｅｅｎ　８０などのポリソルベートが含まれる。両性界面活性剤には、四級化イミダゾール誘導体が含まれ；カチオン界面活性剤には、塩化セチルピリジニウム、「石鹸」（脂肪酸）、アルキルスルホン酸塩（直鎖アルキルベンゼンスルホン酸塩（ＬＡＳ）など、合成洗剤の主要構成要素）、高級アルコール硫酸エステル塩（シャンプーまたは以前の中性洗剤の主要構成要素）が含まれ；双性イオン性界面活性剤には、ベタインやスルホベタインが含まれる。

【０１１８】

注射可能な製剤は、例えば、細菌保持フィルターによる濾過によって、使用前に無菌水または他の無菌注入媒質中に溶解または分散させることができる無菌固体組成物の形態で滅菌剤を含有させることによって、あるいは放射線滅菌（例えば、ガンマ線および電子ビーム）によって、滅菌することができる。

【０１１９】

生物活性剤

ある実施形態において、本発明のポリマーは、本発明の医薬組成物の中で唯一の活性成分である。他の実施形態において、前記医薬組成物は、１つ以上の生物活性剤もさらに含む。すでに上で述べた通り、生物活性剤は、本発明のポリマーと会合する場合がある。あるいはまたはさらに、生物活性剤はポリマーの組成物に添加される場合があるが、ポリマーとの会合は形成しない。

【０１２０】

当業者であれば理解するように、本発明の医薬組成物の１つ以上の成分としての１つ以上の生物活性剤の選択は、医薬組成物の所期の目的（例えば、関節の治療における関節内補充剤としての使用、白内障手術における粘弾性体としての使用、美容整形術、尿失禁治

療、または声帯疾患治療のための組織詰物としての使用、または創傷治療のための癒着防止剤としての使用）に基づいて行われる。

【０１２１】

一般的に、本発明の医薬組成物中に存在する生物活性剤の量は、局所投与から所望の結果を得るのに必要とされる通常の投与量となる。このような投与量は、製薬および／または医療分野の当業者に既知であるか、容易に決定される。

【０１２２】

本発明の医薬組成物中に存在することができる生物活性剤の例には、鎮痛薬、麻酔薬、鎮痛剤、抗微生物剤、抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤、抗菌薬、抗炎症剤、抗酸化剤、防腐剤、鎮痒剤、免疫賦活剤、および外皮用剤が含まれるが、これらに限定されない。適切な生物活性剤の具体例については、以下に示し、考察する。

【０１２３】

鎮痛剤：生物活性剤は、疼痛、うずきまたは不快感を予防または軽減する、局所麻痺または局所麻酔を提供する、および／または急性術後外科的疼痛を予防または抑制することができるように選択される場合がある。したがって、適切な鎮痛剤には、局所的に適用した場合に一時的な鎮痛効果、麻酔効果、痺れ効果、麻痺効果、リラックス効果または鎮静効果を有する化合物、分子または薬物が含まれるが、これらに限定されない。

【０１２４】

本発明での使用に適した鎮痛薬には、非ステロイド系抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）が含まれる。ＮＳＡＩＤは、鎮痛作用、解熱作用および抗炎症作用を有する。ＮＳＡＩＤは、末梢神経系に作用して、シクロオキシゲナーゼ（ＣＯＸ）の阻害によってプロスタグランジンの合成を妨げることによって鎮痛効果を提供する。ＮＳＡＩＤには、アスピリンや他のサリチル酸塩など、多くの異なる種類がある。例としては、イブプロフェン、ナプロキセン、スリンダク、ジクロフェナク、ピロキシカム、ケトプロフェン、ジフルニサル、ナブメトン、エトドラク、オキサプロジン、およびインドメタシンが含まれるが、これらに限定されない。アスピリンは、高用量で投与される場合は抗炎症性を有するが、それ以外ではアセトアミノフェンのような単なる鎮痛剤である。アセトアミノフェンは、ＮＳＡＩＤと同様の鎮痛効果および解熱効果を有するが、抗炎症効果は提供しない。より効能の高いＮＳＡＩＤのいくつかは、身体の疼痛領域に局所投与する局所的製剤としてすでに開発されている。

【０１２５】

また、本発明での使用に適した鎮痛薬にはオピオイドも含まれる。本明細書で使用される「オピオイド」という用語は、μオピオイド受容体、κオピオイド受容体およびσオピオイド受容体などのオピオイド受容体ならびに種々のサブタイプのいずれかのアゴニストまたはアンタゴニストを指す。オピオイドの例には、アルフェンタニル、アリルプロジン、アルファプロジン、アミフェナゾール、アニレリジン、ベンゼンアセトアミン、ベンゾイルヒドラゾン、ベンジルモルフィン、ベンジトラミド、ノルビナルトルフィミン、ブレマゾシン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、シクラゾシン、デソモルヒネ、デキストロモラミド、デゾシン、ジアンプロミド、ジヒドロコデイン、酢酸ジヒドロコデインエノール、ジヒドロモルフィン、ジメノキサドール、ジメヘプタノール、ジメチルチアンブテン、酪酸ジオキサフェチル、ジピパノン、ジプレノルフィン、エプタゾシン、エトヘプタジン、エチルケトシクラゾシン、エチルメチルチアンブテン、エトニタゼン、エトルフィン、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、ケトベミドン、レバロルファン、レボルファノール、ロフェンタニル、ロペラミド、メペリジン、メプタジノール、メタゾシン、メタドン、メトポン、モルフィン、モルフィセプチン、ミロフィン、ナルブフィン、ナルメフェン、ナロルフィン、ナルトリンドール、ナロキソン、ナルトレキソン、ナルセイン、ニコモルフィン、ノルレボルファノール、ノルメタドン、ノルモルフィン、ノルピパノン、オピウム、オキシコドン、オキシモルホン、パパベレタム、パパベリン、ペンタゾシン、フェナドキソン、フェナゾシン、フェノペリジン、ピミノジン、ピペリジン、ピリトラミド、プロヘプ

タジン、プロメドール、プロピラム、プロポキシフェン、レミフェンタニル、スピラドリン、サフェンタニル、チリジン、トリフルアドム（ｔｒｉｆｌｕａｄｏｍ）、およびこれらの活性誘導体、プロドラッグ、類似体、医薬的に許容される塩、または混合物が含まれるが、これらに限定されない。

【０１２６】

オピオイドペプチドの例には、［Ｌｅｕ^{5}］エンケファリン、［Ｍｅｔ^{5}］エンケファリン、ダイノルフィンＡ、ダイノルフィンＢ、α－ネオエンドルフィン、β－ネオエンドルフィン、β_{h}－エンドルフィン、デルトルフィンＩＩ、モルフィセプチン、およびこれらの活性誘導体、類似体、医薬的に許容される塩、または混合物が含まれるが、これらに限定されない。

【０１２７】

三環系抗鬱薬は、アジュバント鎮痛薬として有用である可能性がある。三環系抗うつ薬は、オピオイドの鎮痛効果を高めることが知られており（Ｖ．Ｖｅｎｔａｆｒｉｄｄａ ｅｔ ａｌ．，Ｐａｉｎ，１９９０，４３：１５５－１６２）、固有の鎮痛性を有することが知られている（Ｍ．Ｂ．Ｍａｘ ｅｔ ａｌ．，Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ，１９８７，３７：５８９－５９６；Ｂ．Ｍ．Ｍａｘ ｅｔ ａｌ．，Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ，１９８８，３８：１４２７－１４３２；Ｒ．Ｋｉｓｈｏｒｅ－Ｋｕｍａｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｔｈｅｒ．，１９９０，４７：３０５－３１２）。三環系抗鬱薬には、アミトリプチリン、アモキサピン、クロミプラミン、デシプラミン、ドキセピン、イミプラミン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、およびトリミプラミンが含まれるが、これらに限定されない。

【０１２８】

本発明の実施において使用するのに適切な麻酔薬には、ナトリウムチャネル遮断薬が含まれる。ナトリウムチャネル遮断薬の例には、アンブカイン、アモラノン、アミロカイン、ベノキシネート、ベンゾカイン、ベトキシカイン、ビフェナミン、ブピバカイン、ブタカイン、ブタンベン、ブタニリカイン、ブテタミン、ブトキシカイン、カルチカイン、クロロプロカイン、コカエチレン、コカイン、シクロメチカイン、ジブカイン、ジメチソキン、ジメトカイン、ジペロドン、ジクロニン、エクゴニジン、エクゴニン、エチドカイン、ユープロシン、フェナルコミン、フォモカイン、ヘキシルカイン、ヒドロキシテトラカイン、ｐ－アミノ安息香酸イソブチル、ロイシノカイン、レボキサドロール、リドカイン、メピバカイン、メプリルカイン、メタブトキシカイン、塩化メチル、ミルテカイン、ネパイン、オクタカイン、オルトカイン、オキセサゼイン、パレントキシカイン、フェナカイン、フェノール、ピペロカイン、ピリドカイン、ポリドカノール、プラモキシン、プリロカイン、プロカイン、プロパノカイン、プロパラカイン、プロピポカイン、プロポキシカイン、プソイドコカイン、ピロカイン、ロピバカイン、サリチルアルコール、テトラカイン、トリカイン、トリメカイン、ゾラミン、およびこれらの活性誘導体、プロドラッグ、類似体、医薬的に許容される塩、または混合物が含まれるが、これらに限定されない。

【０１２９】

組成物の有効性および忍容性を改善するために、薬力学的特性および薬物動態が異なる局所麻酔薬を本発明の医薬組成物中で組み合わせる場合がある。例えば、本発明の組成物は、リドカインとプリロカインとの共融混合物、またはリドカインとテトラカインとの混合物を含む場合がある。糖質ステロイドと局所麻酔薬との併用投与は、局所麻酔薬の効果を延長するか、その他の方法により高める場合があることが報告されている（例えば、米国特許第５９２２３４０号および第６０４６１８７号を参照）。糖質ステロイドの例には、デキサメタゾン、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、フルニソリド、フルオシノロン、アセトニド、フルオシノニド、トリアムシノロンなどが含まれる。

【０１３０】

また、局所作用性血管収縮剤は、特に放出制御により投与される場合に、局所麻酔の効果を高めることが知られている。血管収縮剤の例には、カテコールアミン（例えば、エピ

ネフリン、ノルエピネフリン、およびドパミン）；メタラミノール、フェニレフリン、スマトリプタンおよび類似体、α－１およびα－２アドレナリンアゴニスト（例えば、クロニジン、グァンファシン、グアナベンズ、およびドーパ（すなわち、ジヒドロキシフェニルアラニン））、メチルドパ、エフェドリン、アンフェタミン、メタンフェタミン、メチルフェニデート、エチルノルエピネフリン、リタリン、ペモリン、およびその他の交感神経様作動薬が含まれるが、これらに限定されない。

【０１３１】

抗感染剤：本発明の医薬組成物で使用する抗感染剤は、局所投与する場合に抗感染性活性を有する（すなわち、感染症のリスクを低下させる；感染症を予防する；または感染症を阻害、抑制、対抗もしくは治療することができる）化合物、分子または薬物である。抗感染剤には、防腐剤、抗微生物剤、抗菌薬、抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤、抗原虫薬、および免疫賦活剤が含まれるが、これらに限定されない。

【０１３２】

本発明での使用に適した抗ウイルス剤には、ＲＮＡ合成阻害剤、タンパク質合成阻害剤、免疫賦活剤、およびプロテアーゼ阻害剤が含まれる。例えば、抗ウイルス剤は、アシクロビル、塩酸アマンタジン、ホスカルネットナトリウム、ガンシクロビルナトリウム、フェノール、リバビリン、ビダラビン、およびジドブジンからなる群から選択される場合がある。

【０１３３】

適切な抗真菌剤の例には、乳酸、ソルビン酸、アムホテリシンＢ、シクロピロックス、クロトリマゾール、エニルコナゾール、エコナゾール、フルコナゾール、グリセオフルビン、ハロプロジン、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミコナゾール、ナフチフィン、ナイスタチン、オキシコナゾール、スルコナゾール、チアベンダゾール、テルビナフィン、トルナフテート、ウンデシレン酸、マフェナイド、スルファジアジン銀、および石炭酸フクシンが含まれる。

【０１３４】

抗菌薬および他の抗微生物剤は、バシトラシン；セファロスポリン（例えば、セファドロキシル、セファゾリン、セファレキシン、セファロチン、セファピリン、セフラジン、セファクロル、セファマンドール、セホニシド、セホラニド、セフォキシチン、セフロキシム、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフォテタン、セフタジジム、セフチゾキシム、セフトリアキソン、およびメロペネム）；サイクロセリン；ホスホマイシン、ペニシリン（例えば、アムジノシリン、アンピシリン、アモキシシリン、アズロシリン、バカンピシリン、ペニシリンＧベンザチン、カルベニシリン、クロキサシリン、シクラシリン、ジクロキサシリン、メチシリン、メズロシリン、ナフシリン、オキサシリン、ペニシリンＧ、ペニシリンＶ、ピペラシリン、およびチカルシリン）；リストセチン；バンコマイシン；コリスチン；ノボビオシン；ポリミキシン（例えば、コリスチン、硫酸コリスチン、およびポリミキシンＢ）；アミノグリコシド（例えば、アミカシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、ネオマイシン、ネチルマイシン、パロモマイシン、スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、およびトブラマイシン）、テトラサイクリン（例えば、デメクロサイクリン、ドキシサイクリン、メタサイクリン、ミノサイクリン、およびオキシテトラサイクリン）；カルバペネム（例えば、イミペネム）；モノバクタム（例えば、アズトレオナム）；クロラムフェニコール；クリンダマイシン；シクロヘキシミド；フシジン；リンコマイシン；ピューロマイシン；リファンピシン；他のストレプトマイシン；マクロライド（例えば、エリスロマイシンおよびオレアンドマイシン）；フルオロキノロン；アクチノマイシン；エタンブトール；５－フルオロシトシン；グリセオフルビン；リファマイシン；スルホンアミド（例えば、スルファシチン、スルファジアジン、スルフイソキサゾール、スルファメトキサゾール、スルファメチゾール、およびスルファピリジン）；およびトリメトプリムからなる群から選択される場合がある。

【０１３５】

他の抗菌剤には、ビスマス含有化合物（例えば、アルミン酸ビスマス、次クエン酸ビス

マス、次没食子酸ビスマス、および次サリチル酸ビスマス）；ニトロフラン（例えば、ニトロフラゾン、ニトロフラントイン、およびフラゾリドン）；メトロニダゾール；チニダゾール；ニモラゾール；および安息香酸が含まれるが、これらに限定されない。

【０１３６】

防腐剤は、塩化ベンザルコニウム、クロルヘキシジン、ベンゾイルペルオキシド、過酸化水素、ヘキサクロロフェン、フェノール、レソルシノール、および塩化セチルピリジニウムからなる群から選択される場合がある。

【０１３７】

感染症のリスクは、疾患または薬物療法により抑制された免疫系に直接の影響を受ける。免疫賦活剤は、例えば感染部位にマクロファージを送ることによって異物の存在に応答するように罹患体の免疫系を刺激する化合物、分子または薬物である。本発明での使用に適した免疫賦活剤は、インターロイキン１アゴニスト、インターロイキン２アゴニスト、インターフェロンアゴニスト、ＲＮＡ合成阻害剤、およびＴ細胞刺激剤などな広範な治療剤から選択される場合がある。

【０１３８】

抗炎症剤：本発明の医薬組成物で使用する抗炎症剤は、局所投与する場合に抗炎症作用を有する（すなわち、炎症の持続期間および／または重症度を抑制または低下させる；負傷／損傷部位の細胞の損傷を予防または抑制する；炎症による周囲組織の損傷または悪化を予防または抑制する；および／または紅斑、腫脹、組織虚血、そう痒、発熱、瘢痕などの炎症の発現の少なくとも１つからの軽減をもたらすことができる）化合物、分子または薬物である。

【０１３９】

抗炎症剤には、ＮＳＡＩＤおよびステロイド系抗炎症剤が含まれる。ＮＳＡＩＤの例については、上に記載されている。ステロイド系抗炎症剤の例には、ジプロピオン酸アクロメタゾン、フルニソリド、フルチカゾン、ブデソニド、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、ヒドロコルチゾン、コルチゾン、デキサメタゾン、フランカルボン酸モメタゾンモメタゾン、プレドニゾン、アセポン酸メチルプレドニゾロン、およびプレドニゾロンが含まれるが、これらに限定されない。

【０１４０】

あるいはまたはさらに、抗炎症剤は、抗酸化活性を示す広範な化合物、分子および薬物から選択される場合がある。抗酸化剤は、組織の酸化損傷を予防または抑制することができる薬剤である。抗酸化剤の例には、ビタミンＡ（レチナール）、ビタミンＢ（３，４－ジデヒドロレチノール）、ビタミンＣ（Ｄ－アスコルビン酸、Ｌ－アスコルビン酸）、α－カロテン、β－カロテン、γ－カロテン、δ－カロテン、ビタミンＥ（α－トコフェロール）、β－トコフェロール、γ－トコフェロール、δ－トコフェロール、トコキノン、トコトリエノール、ブチルヒドロキシアニソール、システイン、およびこれらの活性誘導体、類似体、前駆体、プロドラッグ、医薬的に許容される塩、または混合物が含まれるが、これらに限定されない。

【０１４１】

他の生物活性剤

ある実施形態において、生物活性剤は、身体内に生来的に存在する、および／または負傷または損傷部位（すなわち、身体領域）で生来的に分泌され、生来的な治癒プロセスにおいて役割を果たす生体分子である。当業者であれば理解するように、これらの生体分子の変異体、合成類似体、誘導体および活性部分は、あるいは、天然の生体分子と実質的に同じ種類の特性／活性を示す限り、本発明の組成物で使用することができる。このような変異体、合成類似体、誘導体または活性部分は、「生物活性剤」という用語の範囲内に含まれるものとして意図される。

【０１４２】

生物活性生体分子は、哺乳類の組織から抽出され、本発明の医薬組成物でそのままたま

は精製後に使用される場合がある。あるいは、これらの生体分子は、化学的に調製される場合もあれば、あるいは従来の遺伝子工学技術、例えば、合成遺伝子、または部位特異的突然変異によって改変された遺伝子の発現を介して調製される場合もある。

【０１４３】

適切な生物活性生体分子の例には、サイトカインおよび成長因子が含まれる。サイトカインおよび成長因子は、哺乳類細胞の移動、増殖、分化および代謝を調節するポリペプチド分子である。広範にわたるこれらの生体分子が、治癒の調節に重要な役割を果たす可能性があるとして確認されている。サイトカインの例には、インターロイキン（ＩＬ）（例えば、ＩＬ－１、ＩＬ－２、ＩＬ－４、およびＩＬ－８）、インターフェロン（ＩＦＮ）（例えば、ＩＦＮ－α、ＩＦＮ－β、およびＩＦＮ－γ）、および腫瘍壊死因子（例えば、ＴＮＦ－α）、またはこれらのいずれかの変異体、合成類似体、活性部分、もしくは組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。成長因子の例には、上皮細胞成長因子（ＥＧＦ）、血小板由来成長因子（ＰＤＧＦ）、ヘパリン結合性成長因子（ＨＢＧＦ）、線維芽細胞成長因子（ＦＧＦ）、血管内皮成長因子（ＶＥＧＦ）、インスリン様成長因子（ＩＧＦ）、結合組織活性化ペプチド（ＣＴＡＰ）、トランスフォーミング成長因子α（ＴＧＦ－α）およびトランスフォーミング成長因子β（ＴＧＦ－β）、神経成長因子（ＮＧＦ）、コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦおよびＧＭ－ＣＳＦ）など、またはこれらのいずれかの変異体、合成類似体、活性部分、もしくは組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【０１４４】

適切な生物活性生体分子の他の例には、プロテオグリカンまたはその部分が含まれる。プロテオグリカンは、これらのグリコサミノグリカン（ＧＡＧ）成分を特徴とするタンパク質－炭水化物複合体である。ＧＡＧは、高荷電性の硫酸化ポリアニオン系多糖類およびカルボキシ化ポリアニオン系多糖類である。本発明の医薬組成物での使用に適したＧＡＧの例には、ヒアルロナン、硫酸コンドロイチン、硫酸デルマタン、硫酸ヘパラン、および硫酸ケラタンが含まれるが、これらに限定されない。

【０１４５】

適切な生物活性生体分子のさらに他の例には接着分子が含まれる。接着分子は、細胞－細胞間および細胞－細胞外マトリックス間の接着、認識、活性化および移動に関与する細胞外および細胞表面糖タンパク質の多様なファミリーを構成する。接着分子は、大部分の組織の構造的完全性および恒常性機能に不可欠であり、胚形成、炎症、血栓形成、および組織修復などの広範な生物学的プロセスに関与する。接着分子には、マトリックス細胞タンパク質（例えば、トロンボスポンジンおよびテネイシン）、および細胞表面接着分子（例えば、インテグリン、セレクチン、カドヘリン、および免疫グロブリン）が含まれる。

【実施例】

【０１４６】

以下の実施例では、本発明の好適な作製様式および実施様式の一部を記載する。しかし、これらの実施例は、単に例示を目的としたものであり、本発明の適用範囲を限定することを目的としたものではないことを理解する必要がある。さらに、実施例の記載が過去時制で示されない限り、本文は、本明細書の残りの部分と同様に、実験が実際に実施された、またはデータが実際に得られたことを示唆するものとして意図されない。

【０１４７】

（実施例１）　多糖類模倣体の合成

実験概要：すべての反応は、乾燥器で乾燥させたガラス器具内で室温にて行った。すべての溶媒は使用前に蒸留した。ゲル浸透クロマトグラフィ（ＧＰＣ）は、Ｗａｔｅｒ　ＨＲ－５有機カラムを介してテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）を溶離液として使用するか、またはＳｈｏｄｅｘ－ＯＨ　ｐａｃｋカラムを介して水を溶離液として使用するかのいずれかによって行った。すべての分子量は、ＴＨＦポリマーの場合ポリスチレン標準を比較して測定し、水溶性ポリマーの場合はデキストラン標準を比較して測定した。プロトンＮＭＲスペクトルは、Ｖａｒｉａｎ　Ｉｎｏｖａ　４０００ＭＨｚスペクトロメータで記録し

、化学シフトは、テトラメチルシランから低磁場にてｐｐｍの単位で報告した。ポリマーのスペクトルで多く認められる幅広のピークや重なったピークは、以下では「ｂｒ」と示す。

【０１４８】

エチル－５－ノルボルネン－２－カルボン酸塩、１：

塩化オキサリル（２３．０ｍＬ、２６４ｍｍｏｌ）と、新たに蒸留したジクロロメタン（CH_2Cl_2、１２０ｍＬ）と、５－ノルボルネン－２－カルボン酸のｅｎｄｏ／ｅｘｏ混合物（１１．３ｇ、０．０８１７ｍｏｌ）とを混合することによって、モノマーを調製した。ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）を１滴添加すると、溶液は激しく泡立った。４０分間撹拌した後、溶媒を真空除去してオレンジ色の油を得た。この油を、CH_2Cl_2（１００ｍＬ）、トリエチルアミン（１２．０ｍＬ、８６．１ｍｍｏｌ）、ジメチルアミノピリジン（１．００ｇ、０．００８１８ｍｏｌ）およびエタノール（５０ｍＬ、８６１．７３ｍｍｏｌ）に溶解し、その溶液を窒素下でさらに２０時間撹拌した。

【０１４９】

次いで、溶媒を室温にて真空除去し、茶色の液体を得た。この茶色の液体を真空蒸留し、ｅｎｄｏ／ｅｘｏ異性体の４：１混合物（９．６２ｇ、収率７１％）としてエチル－５－ノルボルネン－２－カルボン酸塩（化合物１）を得た。

【０１５０】

【化６】

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.1 (dd, J=5.7 Hz, 3 Hz, *endo H-6*), 6.0-6.05 (m, *exo H-5, H-6*), 5.85 (dd, J=5.7 Hz, 3 Hz, *endo H-5*), 4.0 (m, 2H, *H-9*), 3.1 (s, endo *H-4*), 2.95 (s, exo *H-4*), 2.8-2.9 (m, 2H, *H-1, H-2*), 1.8-1.9 (m, 1H, *H-3*), 1.1 (t, J = 7 Hz, 3H, *H-10*). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) : δ 174 (*C-8*), 137.5 (*C-5*), 132.2 (*C-4*), 59.9 (*C-9*), 49.5 (*C-7*), 45.4 (*C-3*), 43.1 (*C-2*), 42.4 (*C-6*), 29.1 (*C-1*), 14.1 (*C-10*). EI m/z 167 (MH^+).

。

【０１５１】

ポリ（エチル－５－ノルボルネン－２－カルボン酸塩）、２：

まず、１９ｍＬの８：１（ｖ：ｖ）ベンゼン：ジクロロメタンに化合物１（０．５７０ｇ、３．４３ｍｍｏｌ）溶解することによって、ポリマー２を合成した。グラブス触媒（７ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ）を添加して、溶液を窒素下でさらに４時間撹拌した。次いで、過剰なエチルビニルエーテルを添加して重合を終了させ、溶液をさらに３０分間撹拌した。その溶液を２００ｍＬのメタノール中に注ぐと、ポリマーが沈殿した。

【０１５２】

次に洗浄と乾燥を行い、０．５１０ｇ（収率９０％）のポリ（エチル－５－ノルボルネン－２－カルボン酸塩）２を得た。

【０１５３】

【化７】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 5.4-5.2 (br m, *H-5, 6*), 4.0 (br m, *H-8*), 3.0-2.4 (br m, *H-1,2,4*), 2.0-1.4 (br m, *H-3,7*), 1.1 (br m, *H-9*). M_w = 187,600, M_n = 172,100, PDI = 1.09.

ポリマー２の分子量は、グラブス触媒の異なる比を使用して１，０００～１０，０００，０００の間で調節することができる（表１を参照）。

【０１５４】

ポリ（エチル－５，６－ジヒドロキシノルボルナン－２－カルボン酸塩）３：

CH_2Cl_2（１２．６ｍＬ）にポリ（エチル－５－ノルボルネン－２－カルボン酸塩）２（１．２５ｇ、７．６８モルの反復単位）とトリフルオロ酢酸テトラエチルアンモニ

ウム（ＴＥＡ－ＴＦＡ、３．５ｍＭ）とを溶解することによって、ジヒドロキシル化ポリマー３を調製し、それを氷上で５℃に冷却した。氷で冷やした別のフラスコにて、CH_2Cl_2（９．４ｍＬ）に５０％過酸化水素（H_2O_2；２．４２ｍＬ）を添加した。この溶液にトリフルオロ酢酸無水物（６．８ｍＬ）を滴下した。

【０１５５】

２つのフラスコの内容物を混合し、得られた溶液を４５℃にて４時間還流させた後、これらの溶媒を減圧除去した。残油に水を添加し、白色のポリマー３（１．０ｇ、収率８０％）を沈殿させた。

【０１５６】

【化８】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.4-3.8 (br m, *H-5,6*), 3.8-3.6 (br m, *H-5, 6*), 3.3-3.0 (m, *H-7*), 2.9-1.3 (br m, *H-1, 2, 3, 4*), 1.2 (m, *H-8*). M_w = 158,700. M_n = 146,000. PDI = 1.09.

ポリマー３の分子量は、２の調製時のグラブス触媒の異なる比を使用して１，０００～１０，０００，０００の間で調節することができる（表１を参照）。

【０１５７】

ポリ（５，６－ジヒドロキシノルボルナン－２－カルボン酸）４：

CH_3OH（２８ｍＭ）にポリ（エチル－５，６－ジヒドロキシノルボルナン－２－カルボン酸塩）３（１．０ｇ、５．００モルの反復単位）とK_2CO_3（０．３０ｇ、１２．５ｍｍｏｌ）とを６０℃にて溶解することによって、親水性ポリマー４を合成した。溶液を４時間撹拌し、その時点でメタノールを減圧除去した。１モルのＨＣｌを添加し、ポリマー４（０．５２３ｇ、収率５２％）を沈殿させた。

【０１５８】

【化９】

^{1}H NMR (D_2O): δ 4.4-4.6 (br m, *H-5,6*), 3.1- 3.4 (br m, *H-5,6*), 1-2.8 (br m, *H-1, 2, 3, 4, 7*).

ポリマー（４）の分子量は、２の調製時のグラブス触媒の異なる比を使用して、１，０００～１０，０００，０００の間で調節することができる（表１を参照）。

【０１５９】

メチル－５－オキサノルボルネン－２－カルボン酸塩５：

モノマー５を調製するために、（１）のオキソ類似体と、フラン（１ｍＬ、０．１３７ｍｍｏｌ）と、アクリル酸メチル（０．９ｍＬ、０．０１００ｍｍｏｌ）と、触媒のヨウ化亜鉛（９６２ｍｇ、０．００３ｍｍｏｌ）とを４０℃にて６８時間撹拌した。次いで、１００ｍＭの酢酸エチルで溶液を希釈し、２０ｍＭの０．１Ｍ Na_2SO_3で洗浄した。Na_2SO_4で乾燥させ濾過した後、溶媒を減圧除去して、オレンジ色の液体を得た。このオレンジ色の液体を真空蒸留し、無色の液体としてメチル－５－オキサノルボルネン－２－カルボン酸塩（化合物５）を得た。

【０１６０】

【化１０】

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.37 (m, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.70 (d, J = 4 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.35 (m, 1H).

シフトはｅｘｏ産物と一致する。ＥＩ　ｍ／ｚ＝１５５（MH^+）。

【０１６１】

ポリ（メチル－５－オキサノルボルナン－２－カルボン酸塩）（６）：

まず、１２．０ｍＬの８：１（ｖ／ｖ）ベンゼン：ジクロロメタンにメチル－５－オキサノルボルナン－２－カルボン酸塩５（１ｇ、１０．９ｍｍｏｌ）を溶解することによって、ポリマー６を合成した。グラブス触媒（０．１４ｍｇ、０．１４μｍｏｌ）を添加して、溶液を窒素下で４時間撹拌した。この溶液にエチルビニルエーテルを添加して、溶液をさらに３０分間攪拌して、重合を終了させた。その溶液を６００ｍＬのメタノール中に注ぐと、ポリマーが沈殿した。

【０１６２】

次にメタノール洗浄と乾燥を行い、白色のポリマーとして０．９１６ｇ（収率９２％）のポリ（メチル－５－オキサノルボルナン－２－カルボン酸塩）６を得た。

【０１６３】

【化１１】

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 5.7-5.2 (br m, *H-5,6*), 4.8-4.3 (br m, *H-7*), 3.6 (br m, CH_3), 3.2-1.7 (br m, *H-1,2,3,4*). M_w = 3,400,000 PDI = 1.2.

ポリマー６の分子量は、グラブス触媒の異なる比を使用して１，０００～３，５００，０００の間で調節することができる（表１を参照）。

【０１６４】

ポリ（メチル－５，６－ジヒドロキシオキサノルボルナン－２－カルボン酸塩）７：

ポリ（メチル－５－オキサノルボルナン－２－カルボン酸塩）６（０．５１１４ｇ）とＴＥＡ－ＴＦＡ（１．４ｍＬ）とを混合した後、CH_2Cl_2（１０．０ｍＬ）に溶解し、氷上で５℃に冷却することによって、ポリマー７を調製した。氷で冷やした別のフラスコにて、CH_2Cl_2（４．０ｍＬ）に５０％H_2O_2（０．９６ｍＬ）を添加した。この溶液にトリフルオロ酢酸無水物（２．７１ｍＬ）を滴下した。

【０１６５】

これらの２つのフラスコの内容物を混合し、得られた溶液を４５℃にて４時間還流させた後、これらの溶媒を減圧除去した。残油に水を添加し、白色のポリマー７（０．４７７ｇ、収率９３％）を沈殿させた。

【０１６６】

【化１２】

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 3.6 (br m, CH_3), 4.8-3.0 (br m, CH_2), 2.5-1.8 (br m, *H-1, 2, 3, 4, 5, 6*). M_w = 3,000,000. PDI = 1.5.

ポリマー７の分子量は、ポリマー６の調製時のグラブス触媒の異なる比を使用して１，０００～３，５００，０００の間で調節することができる（表１を参照）。

【０１６７】

ポリ（５，６－ジヒドロキシオキサノルボルナン－２－カルボン酸）８：

CH_3OH（１５．０ｍＭ）にポリマー７（０．２１５９ｇ）とK_2CO_3（０．１００ｇ、０．７２５ｍｍｏｌ）とを６０℃にて溶解することによって、親水性ポリマー８を合成した。溶液を４時間撹拌し、その時点でメタノールを減圧除去した。次いで、得られた薄オレンジ色の残渣を１ＭのＨＣｌに溶解して、白色の繊維状ポリマー８（０．１１１１ｍｇ、収率５２％）を得た。

【０１６８】

【化１３】

^{1}H NMR (DMSO): δ 4.8-3.0 (br m, CH_2), 2.5-1.8 (br m, *H-1, 2, 3, 4, 5, 6*).

ポリマー８の分子量は、ポリマー６の調製時のグラブス触媒の異なる比を使用して１，

０００～３，５００，０００の間で調節することができる（表１を参照）。
【０１６９】
ポリ（５－オキサノルボルナン－２－カルボン酸ナトリウム塩）９：
ＴＨＦ（１００ｍＬ）に溶解したポリ（メチル－５－オキサノルボルナン－２－カルボン酸塩）６（０．５ｇ）と、１ＭのＮａＯＨ（５０ｍＬ）とを混合することによって、ポリマー９を調製した。次いで、この溶液を窒素下で２４時間撹拌した。有機溶媒を蒸発させた後、１ＭのＨＣｌを添加することによって、ポリマーを沈殿させた。
【０１７０】
次にメタノール洗浄と乾燥を行い、０．４５ｇ（収率９０％）のポリマー９（白色のポリマー）を得た。
【０１７１】
【化１４】

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 5.7-5.2 (br m, *H-5,6*), 4.8-4.3 (br m, *H-7*), 3.2-1.7 (br m, *H-1,2,3,4*). M_w = 3,400,000 PDI = 1.3.

ポリマー９の分子量は、ポリマー６の調製時のグラブス触媒の異なる比を使用して１，０００～３，５００，０００の間で調節することができる（表１を参照）。
【０１７２】
ポリ（５－ノルボルネン－２－カルボン酸ナトリウム塩）１０：
ＴＨＦ（１００ｍＬ）に溶解したポリ（エチル－５－ノルボルネン－２－カルボン酸塩）２（０．５ｇ）と、１ＭのＮａＯＨ（５０ｍＬ）とを混合することによって、ポリマー１０を調製した。次いで、この溶液を窒素下で２４時間撹拌した。有機溶媒を蒸発させた後、１ＭのＨＣｌを添加することによって、ポリマーを沈殿させた。
【０１７３】
次にメタノール洗浄と乾燥を行い、０．４６ｇ（収率９２％）のポリマー１０（白色のポリマー）を得た。
【０１７４】
【化１５】

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 5.4-5.2 (br m, *H-5, 6*), 3.0-2.4 (br m, *H-1,2,4*), 2.0-1.4 (br m, *H-3,7*), 1.1 (br m, *H-9*). M_w = 500 PDI = 1.3.

ポリマー１０の分子量は、ポリマー２の調製時のグラブス触媒の異なる比を使用して１，０００～５００，０００の間で調節することができる（表１を参照）。
【０１７５】
（実施例２）　多糖類模倣体の物理的特性
摩擦係数は、ペルチェ温度制御装置を備えたＴＡ　ＩｎｓｔｒｕｍｅｎｔのＲＡ　１０００歪制御型レオメータで測定を行った。摩擦係数の測定には、直径４０ｍｍの鋼板を使用し、２５℃にて測定を行った。５Ｎの垂直抗力を粘弾性材に印加し、１％の歪み制御で振動周波数掃引（０．０１～１０Ｈｚ）を２５℃にて行った。これによって材料の振動応力を測定することができ、次いでこれを垂直応力を使用して摩擦係数に変換することができる。データは１Ｈｚの振動数で報告する。図６に示す通り、ポリマー９は、ＨＡと同様の摩擦係数を有することが明らかになった。
【０１７６】
粘度は、ペルチェ温度制御装置を備えたＴＡ　ＩｎｓｔｒｕｍｅｎｔのＲＡ　１０００歪制御型レオメータで測定を行った。粘性の測定には、４７μｍの間隙を有する角度が２°の直径４０ｍｍの鋼板を使用し、２５℃にて測定を行った。線形応答の歪み制御で振動周波数掃引（０．０１～１０Ｈｚ）を２５℃にて行った。これによって材料の粘度を測定することができる。データは１Ｈｚの振動数で報告する。
【０１７７】

接触角は、イメージング用のＣＣＤカメラに接続したＲａｍ－ｈａｒｔゴニオメータを使用して算出した。

【０１７８】

本発明のポリマーで測定した接触角を表１に列挙する。本発明のポリマーで得た粘度データを図３および図５に示し、摩擦係数を図６に示す。

【０１７９】

（実施例３）　多糖類模倣体の注入

ニュージランドホワイトラビット肘関節を使用して、潤滑剤の注入を行った。ポリマー９をヨウ化された造影剤（１０容量％）と混合し、撹拌して、混合物が均一であることを確認した。蛍光透視鏡（ＯＥＣ　６６００）による誘導下で２２Ｇ針を使用して、滑膜関節腔にアクセスした。天然の滑液を除去した後、（ポリマーと造影剤とを含有する）混合物を関節腔に注入した。関節腔への混合物の送達をＸ線で確認した。図７には、ポリマー９と造影剤との混合物が注入されたニュージランドホワイトラビット肘関節のＸ線写真を示す。

【０１８０】

他の実施形態

本発明の他の実施形態は、本明細書に開示される本発明の仕様または実施についての考察から当業者に明らかになるであろう。本明細書および実施例は単に例示的なものと見なされ、本発明の真の適用範囲は添付の特許請求の範囲に示されていることが意図される。

【図１】

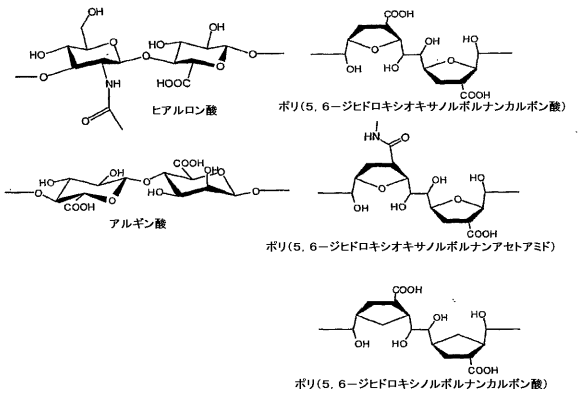


Figure 1

【図２】

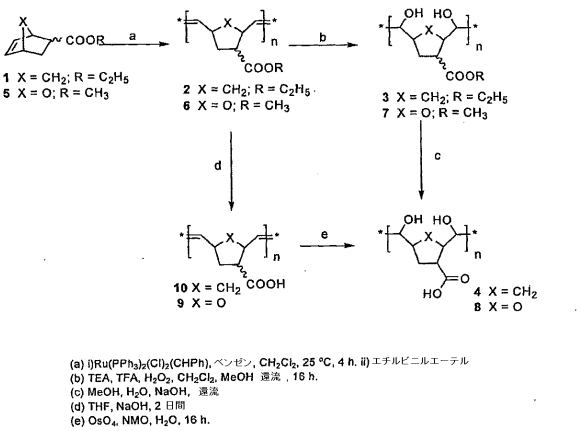


Figure 2

【図２Ａ】

ポリマー	M_w	モノマー／触媒比	PDI	接触角
2	187,600 350,000 500,000 10,000,000	1,100 2,100 3,000 60,000	1.09 1.1 1.1 1.2	57-65
3	158,700 350,000 500,000 10,000,000		1.09 1.1 1.1 1.2	30-40
4	158,700 350,000 500,000 10,000,000		1.2 1.1 1.1 1.2	9-12
6	58,200 350,000 500,000 3,500,000	380 2300 3200 22700	1.1 1.2 1.3 1.5	46-56
7	50,200 340,000 500,000 3,500,000		1.1 1.2 1.3 1.5	20-25
8	52,200 350,000 500,000 3,500,000		1.1 1.2 1.2 1.6	12-15
9	52,200 350,000 500,000 3,400,000		1.1 1.2 1.2 1.6	10-15
10	158,700 350,000 500,000		1.2 1.2 1.3	30-40

表 1

【図３】

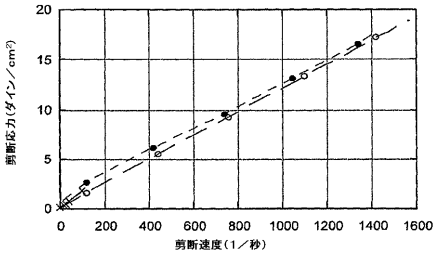


Figure 3

【図４】

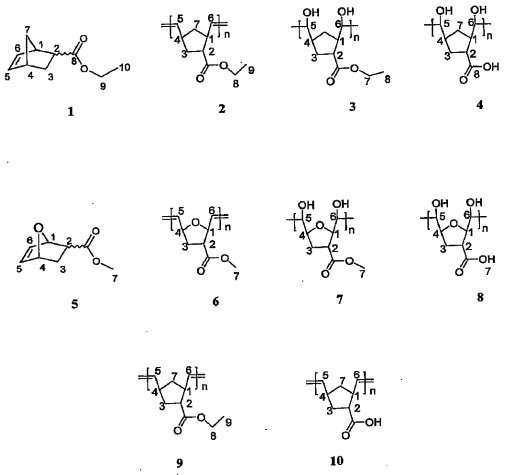


Figure 4

【図５】

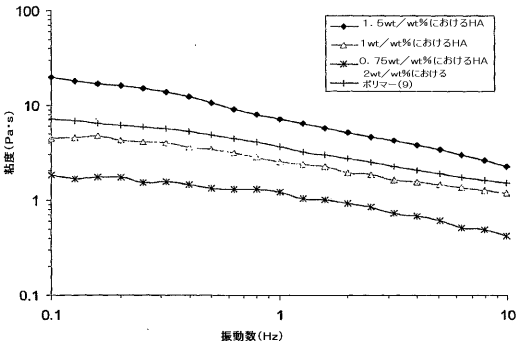


Figure 5

【図６】

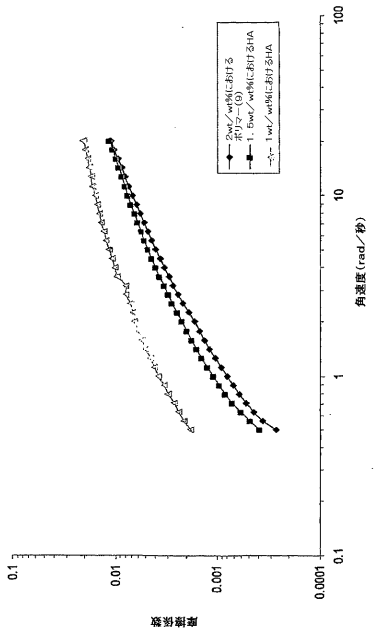
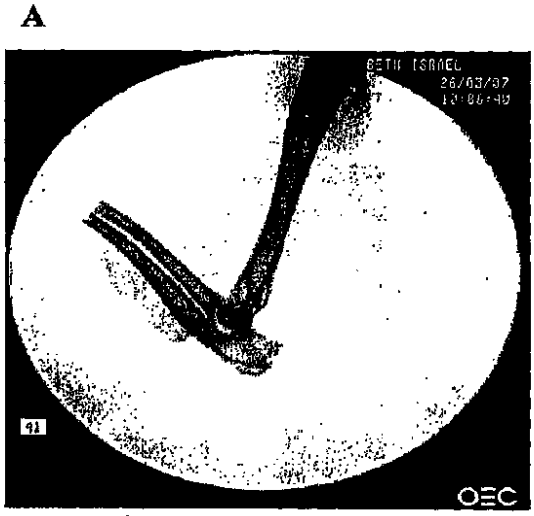
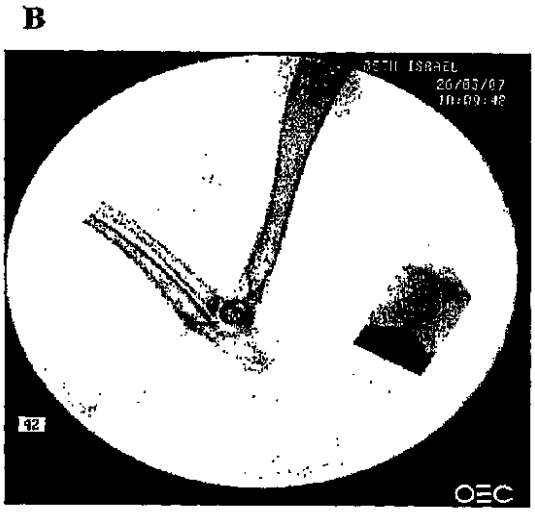


Figure 6

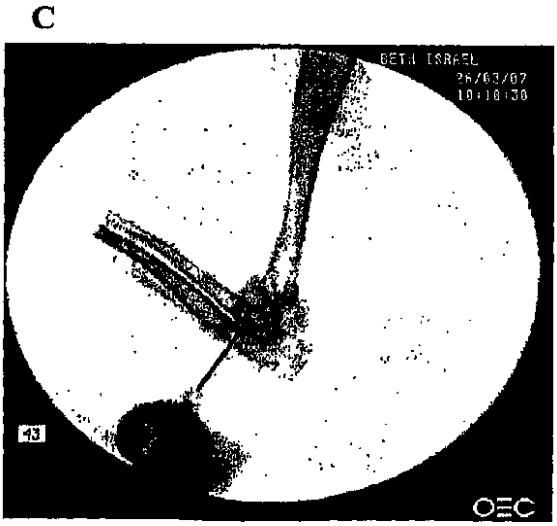
【図７Ａ】



【図７Ｂ】



【図７Ｃ】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 07/11888

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61F 2/00; A61N 1/00; A61K 38/00 (2007.10)
USPC - 424/423; 604/500
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)
USPC: 424/423; 604/500

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC: 424/423; 604/500(text delimited) and Google Scholar (text search)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PubWEST(USPT,PGPB,EPAB,JPAB); DialogPRO(Engineering); Google Scholar; WIPO documents
Search Terms Used: polymer, polysaccharide, mimic, substitute, viscosupplement, tissue space fillers, osteoarthritic, synovial joint, intervertebral disc, urinary incontinence

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4,511,559 A (SZENDREI et al.) 16 April 1985 (16.04.1985), col 1, ln 7-20; col 2, ln 54-55; col 4, ln 34-51; col 8, ln 55-60; col 9, ln 53-59; col 10, ln 25-39; claim 8	1-6, 25, 26, 29-49
Y	BARROW et al., "The structure of a novel polysaccharide isolated from Zymomonas mobilis determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy", European Journal of Biochemistry, 1984, vol 145, pg 173-179, (1984), pg 173, col 1, para 1-2; table 1	1-3, 7-15, 25, 27, 29-49
Y	WO 2005/035588 A1 (BLASZCZAK et al.) 21 April 2005 (21.04.2005), pg 4, ln 25 to pg 9, ln 4	4-6, 16-24, 26, 28
Y	US 5,676,964 A (DELLA VALLE et al.) 14 October 1997 (14.10.1997), col 1, ln 38-45 and ln 67; col 2, ln 36-64; col 7, ln 7-14 and ln 44-61; col 8, ln 31-37; col 9, ln 1-31; col 13, ln 8-10 and ln 45-47; col 13, ln 62 to col 14, ln 28; col 14, ln 62-67; col 15, ln 5-12 and ln 35-40; col 16, ln 5-48	7-24, 27-28, 43-46
Y	US 5,827,937 A (AGERUP) 27 October 1998 (27.10.1998), abstract; col 4, ln 50-65; col 5, ln 20 -28; col 7, ln 10-18; claim 17	31, 38-39, 49
Y	WO 2003/000191 A2 (THOMPSON et al.) 03 January 2003 (03.01.2003), abstract; pg 3, para 3; pg 11; pg 12, para 2	40-42

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐

* 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	Date of mailing of the international search report
12 December 2007 (12.12.2007)	24 JAN 2008
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 07/11888

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

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

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

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

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

– see extra box

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

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

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

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

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

☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 07/11888

Continuation of Box No. III -- Observations where unity of invention is lacking

Group I: claims 1-6, 25, 26, and 29-49
Group II: claims 7-24, and 27-49

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to from a single general inventive concept under PCT Rule 13.1.

Group I: claims 1-6, 25, 26, and 29-49 are directed to a polymer having one of the chemical structures as disclosed in claims 1 and 4.

Group II: claims 7-24, and 27-49 are directed to a polymer having one of the chemical structures as disclosed in claims 7 and 16.

Claims that are considered generic: 29-49

The inventions listed as Groups I-II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding technical features for the following reasons:

Groups II does not include the polymers having one of the chemical structures as disclosed in claims 1 and 4 of Group I.

Groups I does not include the polymers having one of the chemical structures as disclosed in claims 7 and 16 of Group II.

None of these technical features are common to the other groups, nor do they correspond to a special technical feature in the other groups. Therefore, unity of invention is lacking.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ　13/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/00	
Ａ６１Ｐ　17/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00	
Ａ６１Ｐ　19/08	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/08	
Ｃ０８Ｇ　61/00	*(2006.01)*	Ｃ０８Ｇ	61/00	

(81)指定国　AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＥＦＬＯＮ

(72)発明者　グリンスタッフ，　マーク　ダブリュー．
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２４４５，　ブルックライン，　ビールズ　ストリート　５３
(72)発明者　ウォティエ，　ミシェル
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２４４６，　ブルックライン，　ビーコン　ストリート　１３７８，　アパートメント　ナンバー８

Ｆターム(参考)　4C076 AA09 BB11 BB32 CC09 EE02A FF15 FF17
4C081 AB05 BB05 CA011 CD042 CD082 CE01 CE02 DA12 DC12
4C084 AA17 MA05 NA14 ZA812 ZA892 ZA962
4J032 BA07 BB01 BC03 BD05 CA34 CA36 CB01 CD02 CE03 CF03