

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第3区分

【発行日】平成30年1月18日(2018.1.18)

【公開番号】特開2014-221905(P2014-221905A)

【公開日】平成26年11月27日(2014.11.27)

【年通号数】公開・登録公報2014-065

【出願番号】特願2014-142045(P2014-142045)

【国際特許分類】

C 0 8 B	37/08	(2006.01)
A 6 1 L	27/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/08	(2006.01)
A 6 1 K	31/722	(2006.01)
A 6 1 K	9/14	(2006.01)
C 1 2 P	19/26	(2006.01)

【F I】

C 0 8 B	37/08	A
A 6 1 L	27/00	J
A 6 1 L	27/00	G
A 6 1 P	19/08	
A 6 1 K	31/722	
A 6 1 K	9/14	
C 1 2 P	19/26	

【誤訳訂正書】

【提出日】平成29年11月30日(2017.11.30)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

キトオリゴマーを製造するための方法であって、

キチンを、30～60%の脱アセチル化度まで不均一脱アセチル化するステップと、

当該部分的脱アセチル化キチンを酸性条件下で溶解するステップと、

当該部分的脱アセチル化キチンを、ファミリー18キチナーゼで徹底的に酵素加水分解するステップと、

得られたオリゴマーを、限外濾過に付して、モノマーを排除し、二量体から五量体のオリゴマーの量を減少させ、保持物を集めるステップと、

を含む方法。

【請求項2】

前記脱アセチル化が、20～50の範囲の温度で行われる、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記限外濾過工程が、1kDaの限外濾過膜を用いた限外濾過を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

さらに、前記の得られたキトオリゴマーを乾燥して、粉末、薄片、または纖維状材料から選択される乾燥形態にあるキトオリゴマーを得ることを含む、請求項1に記載の方法。

【誤訳訂正2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0011

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0011】

#### 発明の要旨

本発明の目的は、治療の適用例に向けた、高度に精製された部分的脱アセチル化キチンの方法および組成物を提供することである。生体外または生体内でのファミリー18キチナーゼによる徹底的な(extensive)加水分解により、部分的脱アセチル化ポリマー組成物は、治療活性を有するキチン質ヘテロ多糖を生成することになる。したがって本発明は、2つの形の組成物、即ちインプラントの適用例に向けた生体材料への活性成分として適切な、菌体内毒素などの有機汚染物質から実質的に精製されたポリマー組成物と、全身投与に適切なオリゴマー組成物とを提供する。本明細書では「キトバイオマー」と呼ぶこれらのポリマーおよびオリゴマー組成物は、従来のキトサンおよび従来技術のキチン由来材料とは明らかに異なる、生物学的に関連ある特徴を含む。さらに、本発明により提供されるオリゴマー組成物は、生物学的利用能、生物安定性、および生物活性を含めた、キトバイオマー組成物全体の治療活性の最適化を示す。これらのオリゴマー組成物を、本明細書では「治療用キトオリゴ多糖」(T-ChOS)と呼ぶ。ポリマー組成物は、特に局所マクロファージによって発現される内因性ファミリー18キチナーゼがポリマー基質をその場で徐々に分解し、瘢痕組織の形成を予防しかつ損傷軟骨および骨組織に組織再生を誘発させることができ、治療的に活性なT-ChOSを生成するという、優れたin situ送達システムを提供する。これは、組織特異的な軟骨および骨前駆細胞の活性化と平行して、T-ChOS組成物による損傷組織での線維芽細胞活性の低減または阻害が行われる。しかしオリゴマー組成物は、ファミリー18キチナーゼによるポリマー-キトバイオマー組成物の徹底的な加水分解によって、商業ベースで生体外で生成することもでき、経口や筋肉内、皮下、静脈内投与などの任意の種類の全身送達用として、またはインプラント組成物での局所送達用として、T-ChOSを提供することができる。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0012

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0012】

本発明の第1の態様では、治療的に活性な部分的脱アセチル化キチンヘテロポリマー(キトバイオマー)を生成するプロセスの、最適化がもたらされる。この最適化には、完全に溶解した部分的脱アセチル化キチンポリマーを精製するための方法が含まれ、この方法は、a)脱アセチル化後に部分的脱アセチル化キチンを中和するステップと、b)酸性溶液中に部分的脱アセチル化キチンを溶解するステップと、c)逐次的濾過ステップを通じて、溶解していない粒子を除去するステップと、d)溶液を、8よりも高いpHに調節するステップと、e)高温および塩の添加によって、溶液のカオトロビック因子を増大させる溶解した部分的脱アセチル化キチンを析出させるステップとを含む。この方法は、篩分けによる析出後の析出物の回収、または遠心分離を特徴とし、この場合、析出物の温度は50よりも高くなっている。この最適化は特に、ファミリー18キチナーゼによるポリマー-キトバイオマーの徹底的な加水分解によって生成された、加水分解生成物に焦点を当てることによって得られる。基質は、全てのファミリー18キチナーゼに対してかなりの抵抗力を有するヘテロ-オリゴマーに分解することになる。提供されたプロセスで脱アセチル化ステップを慎重に制御することにより、均一性および脱アセチル化度の両方に関して、加水分解ステップ中に生成されたT-ChOS組成物の相対的收量を制御することができる。これは、キトバイオマー組成物の治療活性の最適化をもたらす。定義されたポリマー-キトバイオマー組成物は、脱アセチル化度が30~70%の範囲内に限定され、從

来のキトサンとは実質的に異なる溶解特性を示す。この定義により、全てのキトバイオマー組成物は、生理的 pH で溶解性を示す。