

【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 2 区分

【発行日】令和 3 年 3 月 25 日 (2021.3.25)

【公表番号】特表 2020-509048 (P2020-509048A)

【公表日】令和 2 年 3 月 26 日 (2020.3.26)

【年通号数】公開・登録公報 2020-012

【出願番号】特願 2019-547483 (P2019-547483)

【国際特許分類】

A 6 1 K 35/37 (2015.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 K 35/38 (2015.01)

A 6 1 K 35/407 (2015.01)

A 6 1 K 35/36 (2015.01)

A 6 1 K 35/22 (2015.01)

A 6 1 K 9/06 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 35/37

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 1/04

A 6 1 K 35/38

A 6 1 K 35/407

A 6 1 K 35/36

A 6 1 K 35/22

A 6 1 K 9/06

A 6 1 K 9/08

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 2 月 9 日 (2021.2.9)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象の食道の炎症を阻害するかまたは食道狭窄症を低減するための方法における使用のための組成物であって、前記組成物は、細胞外マトリックス (E C M) ヒドロゲルを含み、前記 E C M ヒドロゲルは、以下の特徴：

a) 約 37 の温度での 50 % ゲル化までの時間が 30 分未満；

b) 食道への注入に適する流動粘度；および

c) 約 10 から約 300 パスカル (P a) の剛性

を有し、前記方法は、前記 E C M ヒドロゲルを、食道の炎症を有する前記対象の食道に投与し、

それによって、前記対象の食道の炎症を阻害するかまたは食道狭窄症を低減することを含み、組成物。

【請求項 2】

50 % ゲル化までの前記時間が、約 37 で、約 3 から約 30 分である、請求項 1 に記

載の組成物。

【請求項 3】

50%ゲル化までの前記時間が、約37 で、約3から約10分である、請求項1に記載の組成物。

【請求項 4】

50%ゲル化までの前記時間が、約4から約10分である、請求項2に記載の組成物。

【請求項 5】

前記流動粘度が、約0.1/sのせん断速度で、約1から約40 Pa^{*}sであり、1000/sのせん断速度で、約0.01から約0.2 Pa^{*}sである、請求項1から4のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

前記流動粘度が、1/sのせん断速度で、約0.1から約25 Pa^{*}sであり、約100/sのせん断速度で、約0.02から約0.8 Pa^{*}sである、請求項1から4のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記ECMヒドロゲルが、10～70 Paの剛性を有する、請求項1から6のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記ECMヒドロゲルが、食道のECMヒドロゲルである、請求項1から7のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記ヒドロゲルのECM濃度が、2 mg/mlから約16 mg/mlである、請求項1から8のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

前記ECMヒドロゲルが、経口的に、内視鏡によりまたはカテーテルを介して投与されることを特徴とする、請求項1から9のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

前記ECMヒドロゲルが、
(a)消化された食道のECMを生成するために、酸性溶液中での酸性プロテアーゼによる組織の消化によって脱細胞化細胞外マトリックス(ECM)を可溶化すること；および
(b)中和消化溶液を生成するために、前記消化された食道のECMのpHを7.2から7.8の間のpHに上昇させること
によって生成される、請求項1から10のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 12】

前記消化されたECMのpHを上昇させること(b)が、前記消化されたECMのpHを上昇させるために、塩基または等張緩衝液を添加することを含む、請求項11に記載の組成物。

【請求項 13】

前記酸性プロテアーゼが、ペプシン、トリプシンまたはこれらの組合せである、請求項10または請求項11に記載の組成物。

【請求項 14】

前記ECMヒドロゲルが、前記対象への投与の前に、25 でまたは25 未満で維持される、請求項1から13のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 15】

前記対象が、バレット食道を有するかまたはバレット食道のリスクがある、請求項1から14のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 16】

前記方法が、前記対象の食道新生物の発生を阻害する、請求項15に記載の組成物。

【請求項 17】

前記ECMヒドロゲルが、前記対象の食道における上皮バリアを復元する、請求項1か

ら 16 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 18】

前記 E C M ヒドロゲルが、前記対象の食道における傷の部位への上皮細胞および / または幹細胞の両方の走化性を増加させる、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 19】

前記 E C M ヒドロゲルが、前記対象の食道狭窄症を低減する、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 20】

細胞外マトリックス (E C M) ヒドロゲルを含む組成物であって、前記 E C M ヒドロゲルが、以下の特徴：

- a) 約 37 での 50 % ゲル化までの時間が 10 分未満；
- b) 食道への注入に十分な流動粘度；
- c) 約 10 から約 300 パスカル (P a) の剛性；および
- d) 前記ヒドロゲルが、食道のヒドロゲルである

を有し、前記組成物が食道への投与のために製剤化される、組成物。

【請求項 21】

50 % ゲル化までの前記時間が、約 37 で、a) 約 3 から約 30 分；b) 約 4 から約 10 分；または c) 約 3 から約 10 分である、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記ヒドロゲルが、約 10 から約 70 P a の剛性を有する、請求項 20 または請求項 21 に記載の組成物。

【請求項 23】

約 2 m g / m l から約 16 m g / m l の前記 E C M ヒドロゲルを含む、請求項 20 から 22 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 24】

前記 E C M ヒドロゲルが、

(a) 消化された食道の E C M を生成するために、酸性溶液中での酸性プロテアーゼによる食道組織の消化によって、脱細胞化細胞外マトリックス (E C M) を可溶化すること；

(b) 中和消化溶液を生成するために、前記消化された食道の E C M の p H を 7 . 2 から 7 . 8 の間の p H に上昇させること；および

(c) 約 8 m g / m l から約 12 m g / m l の濃度の前記 E C M ヒドロゲルにするために、前記消化された食道の E C M を希釈すること
によって生成される、請求項 21 から 23 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 25】

前記消化された E C M の p H を上昇させること (b) が、前記消化された食道の E C M の p H を上昇させるために、塩基または等張緩衝液を添加することを含む、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 26】

前記酸性プロテアーゼが、ペプシン、トリプシンまたはこれらの組合せである、請求項 24 または請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 27】

前記 E C M ヒドロゲルが、25 度または 25 度未満で維持される、請求項 20 から 26 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 28】

対象の食道の炎症を阻害することに使用するための、請求項 20 から 27 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 29】

対象の食道における上皮バリアを復元することに使用するための、請求項 20 から 27

のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 30】

前記対象が、バレット食道を有する、請求項 28 または請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 31】

対象の食道狭窄症を低減するための、請求項 20 から 27 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 32】

a) 請求項 20 から 31 のいずれか一項に記載の組成物、またはその凍結乾燥形態を含む容器、および b) 前記組成物を使用するための説明書を含むキット。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0008】

本発明の前述および他の目的、特色、および利点は、添付の図面を参照して進める以下の詳細な説明からより明らかとなる。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目 1)

対象の食道の炎症を阻害するかまたは食道狭窄症を低減するための方法であって、以下の特徴：

a) 約 37 °C の温度での 50 % ゲル化までの時間が 30 分未満；

b) 食道への注入に適する流動粘度；および

c) 約 10 から約 300 パスカル (Pa) の剛性

を有する治療有効量の細胞外マトリックス (ECM) ヒドロゲルを、食道の炎症を有する前記対象の食道に投与し、

それによって、前記対象の食道の炎症を阻害するかまたは食道狭窄症を低減することを含む、方法。

(項目 2)

50 % ゲル化までの前記時間が、約 37 °C で、約 3 から約 30 分である、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

50 % ゲル化までの前記時間が、約 37 °C で、約 3 から約 10 分である、項目 1 に記載の方法。

(項目 4)

50 % ゲル化までの前記時間が、約 4 から約 10 分である、項目 2 に記載の方法。

(項目 5)

前記流動粘度が、約 0.1 / s のせん断速度で、約 1 から約 40 Pa · s であり、1000 / s のせん断速度で、約 0.01 から約 0.2 Pa · s である、項目 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6)

前記流動粘度が、1 / s のせん断速度で、約 0.1 から約 25 Pa · s であり、約 1000 / s のせん断速度で、約 0.02 から約 0.8 Pa · s である、項目 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7)

前記 ECM ヒドロゲルが、10 ~ 70 Pa の剛性を有する、項目 1 から 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8)

前記 ECM ヒドロゲルが、食道の ECM ヒドロゲルである、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9)

前記ヒドロゲルの E C M 濃度が、 2 mg / ml から約 16 mg / ml である、項目 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 10)

前記 E C M ヒドロゲルが、経口的に、内視鏡によりまたはカテーテルを介して投与される、項目 1 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 11)

前記 E C M ヒドロゲルが、

(a) 消化された食道の E C M を生成するために、酸性溶液中での酸性プロテアーゼによる組織の消化によって脱細胞化細胞外マトリックス (E C M) を可溶化すること ; および
(b) 中和消化溶液を生成するために、前記消化された食道の E C M の pH を 7 . 2 から 7 . 8 の間の pH に上昇させること

によって生成される、項目 1 から 10 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 12)

前記消化された E C M の pH を上昇させること (b) が、前記消化された E C M の pH を上昇させるために、塩基または等張緩衝液を添加することを含む、項目 11 に記載の方法。

(項目 13)

前記酸性プロテアーゼが、ペプシン、トリプシンまたはこれらの組合せである、項目 10 または項目 11 に記載の方法。

(項目 14)

前記 E C M ヒドロゲルが、前記対象への投与の前に、 25°C でまたは 25°C 未満で維持される、項目 1 から 13 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 15)

前記対象が、バレット食道を有するかまたはバレット食道のリスクがある、項目 1 から 14 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 16)

前記対象の食道新生物の発生を阻害する、項目 15 に記載の方法。

(項目 17)

前記 E C M ヒドロゲルが、前記対象の食道における上皮バリアを復元する、項目 1 から 16 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 18)

前記 E C M ヒドロゲルが、前記対象の食道における傷の部位への上皮細胞および / または幹細胞の両方の走化性を増加させる、項目 1 から 17 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 19)

前記 E C M ヒドロゲルが、前記対象の食道狭窄症を低減する、項目 1 から 18 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 20)

細胞外マトリックス (E C M) ヒドロゲルを含む組成物であって、前記 E C M ヒドロゲルが、以下の特徴 :

- a) 約 37°C での 50 % ゲル化までの時間が 10 分未満 ;
- b) 食道への注入に十分な流動粘度 ;
- c) 約 10 から約 300 パスカル (Pa) の剛性 ; および
- d) 前記ヒドロゲルが、食道のヒドロゲルである

を有し、前記組成物が食道への投与のために製剤化される、組成物。

(項目 21)

50 % ゲル化までの前記時間が、約 37°C で、a) 約 3 から約 30 分 ; b) 約 4 から約 10 分 ; または c) 約 3 から約 10 分である、項目 20 に記載の組成物。

(項目 22)

前記ヒドロゲルが、約 10 から約 70 Pa の剛性を有する、項目 20 または項目 21 に

記載の組成物。

(項目23)

約2mg/mlから約16mg/mlの前記ECMヒドロゲルを含む、項目20から22のいずれか一項に記載の組成物。

(項目24)

前記ECMヒドロゲルが、

(a)消化された食道のECMを生成するために、酸性溶液中での酸性プロテアーゼによる食道組織の消化によって、脱細胞化細胞外マトリックス(ECM)を可溶化すること

；

(b)中和消化溶液を生成するために、前記消化された食道のECMのpHを7.2から7.8の間のpHに上昇させること；および

(c)約8mg/mlから約12mg/mlの濃度の前記ECMヒドロゲルにするために、前記消化された食道のECMを希釈すること

によって生成される、項目21から23のいずれか一項に記載の組成物。

(項目25)

前記消化されたECMのpHを上昇させること(b)が、前記消化された食道のECMのpHを上昇させるために、塩基または等張緩衝液を添加することを含む、項目24に記載の組成物。

(項目26)

前記酸性プロテアーゼが、ペプシン、トリプシンまたはこれらの組合せである、項目24または項目25に記載の組成物。

(項目27)

前記ECMヒドロゲルが、25℃でまたは25℃未満で維持される、項目20から26のいずれか一項に記載の組成物。

(項目28)

対象の食道の炎症を阻害することに使用するための、項目20から27のいずれか一項に記載の組成物。

(項目29)

対象の食道における上皮バリアを復元することに使用するための、項目20から27のいずれか一項に記載の組成物。

(項目30)

前記対象が、バレット食道を有する、項目28または項目29に記載の組成物。

(項目31)

対象の食道狭窄症を低減するための、項目20から27のいずれか一項に記載の組成物。

(項目32)

a)項目20から31のいずれか一項に記載の組成物、またはその凍結乾燥形態を含む容器、およびb)前記組成物を使用するための説明書を含むキット。