

【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 1 部門第 2 区分

【発行日】令和 1 年 6 月 13 日 (2019.6.13)

【公表番号】特表 2018-521717 (P2018-521717A)

【公表日】平成 30 年 8 月 9 日 (2018.8.9)

【年通号数】公開・登録公報 2018-030

【出願番号】特願 2017-559852 (P2017-559852)

【国際特許分類】

A 6 1 L	27/20	(2006.01)
A 6 1 L	27/50	(2006.01)
A 6 1 L	27/38	(2006.01)
A 6 1 L	27/44	(2006.01)
A 6 1 L	27/52	(2006.01)
A 6 1 L	27/34	(2006.01)
A 6 1 L	27/28	(2006.01)
A 6 1 L	27/54	(2006.01)
A 6 1 L	27/24	(2006.01)
A 6 1 L	27/16	(2006.01)
A 6 1 L	27/18	(2006.01)
A 6 1 L	27/56	(2006.01)
A 6 1 K	35/12	(2015.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	35/39	(2015.01)
A 6 1 P	1/18	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	49/00	(2006.01)
A 6 1 K	9/52	(2006.01)
A 6 1 K	9/48	(2006.01)
A 6 1 K	47/36	(2006.01)
A 6 1 K	47/42	(2017.01)
A 6 1 K	47/34	(2017.01)
A 6 1 K	47/32	(2006.01)

【 F I 】

A 6 1 L	27/20	
A 6 1 L	27/50	
A 6 1 L	27/38	
A 6 1 L	27/44	
A 6 1 L	27/52	
A 6 1 L	27/34	
A 6 1 L	27/28	
A 6 1 L	27/54	
A 6 1 L	27/24	
A 6 1 L	27/16	
A 6 1 L	27/18	
A 6 1 L	27/56	
A 6 1 K	35/12	
A 6 1 P	43/00	1 0 7
A 6 1 K	35/39	

A 6 1 P 1/18
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 K 49/00
 A 6 1 K 9/52
 A 6 1 K 9/48
 A 6 1 K 47/36
 A 6 1 K 47/42
 A 6 1 K 47/34
 A 6 1 K 47/32

【手続補正書】

【提出日】令和1年5月8日(2019.5.8)

【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】

生体医療デバイスの調製物であって、

該デバイスは、サブコンパートメント化されていないヒドロゲルカプセルであり、該調製物の該デバイスの少なくとも 90% が、(i) 球形状または回転楕円体形状を有し、(ii) 少なくとも X mm であるが Y mm 以下の直径を有し、但し Y は X より大きく、X が 1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9 または 2.0 であり、Y が 2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5 または 10.0 であり、

(a) 該調製物の該デバイスの 10% 以下が、球形状または回転楕円体形状以外を有し、

(b) 球形状または回転楕円体形状を有する該調製物の該デバイスの少なくとも 90% が、複数の生細胞を含み、

(c) 該調製物の該デバイスの少なくとも 90% 中の該細胞が、該デバイス全体にわたって本質的に均一に分布し、

(d) 球形状または回転楕円体形状を有する該調製物の該デバイスの少なくとも 90% が、該調製物全体にわたって本質的に均一に分布する、
調製物。

【請求項 2】

前記生体医療デバイスは、生体適合性材料を含み、該生体適合性材料が、アルギナートまたはアルギナート誘導体である、請求項 1 に記載の調製物。

【請求項 3】

球形状を有する該調製物の該デバイスの少なくとも 90% が、少なくとも 1000 個の生細胞／デバイスを含む、請求項 1 から 2 のいずれかに記載の調製物。

【請求項 4】

球形状を有する該調製物の該デバイスの少なくとも 90% が、少なくとも 2000 個の生細胞／デバイスを含む、請求項 1 から 2 のいずれかに記載の調製物。

【請求項 5】

該調製物の該デバイスの少なくとも 95% が球形状であり、X = 1.5 であり、前記細胞が腓島細胞である、請求項 1 から 2 のいずれかに記載の調製物。

【請求項 6】

該調製物の該デバイスの少なくとも 95%が、球様形状であり、少なくとも 1.3 mm の直径を有し、球様形状を有する該調製物の該デバイスの少なくとも 90%が、少なくとも 5000 個の生細胞／デバイスを含む、請求項 1 から 2 のいずれかに記載の調製物。

【請求項 7】

被験体を処置する方法における使用のための請求項 1 から 6 のいずれかに記載の調製物であって、該方法は、

(a) 該被験体に、治療効果を少なくとも 14 日間 提供する、有効量の該調製物の最初の投与を施す工程、および

(b) 該被験体に、有効な量の該調製物の、その後の投与を施す工程を含み、

該最初の投与と該その後の投与とが少なくとも 14 日離れており、中間の投与が提供されない、調製物。

【請求項 8】

被験体を治療的または診断的に処置する方法における使用のための請求項 1 から 6 のいずれかに記載の調製物であって、該方法は、

被験体への有効な量の該調製物の最初の投与の少なくとも 14 日後に、有効な量の該調製物の、その後の投与を施す工程を含み、

該最初の投与と該その後の投与とが少なくとも 14 日離れている、調製物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0035

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0035】

疾患を処置する方法は概して、対象に、哺乳動物細胞および抗炎症薬を封入した生体適合性ヒドロゲルを投与することを伴う。一部の実施形態において、抗炎症薬は、制御放出ポリマー中に封入される。これらの実施形態の一部において、封入された細胞は、疾患を処置するための治療有効量の物質を、少なくとも 30 日間、好ましくは少なくとも 60 日間、より好ましくは少なくとも 90 日間、好ましくは分泌する。特に好ましい実施形態において、細胞は、対象において糖尿病を処置するための治療有効量のインスリンを、少なくとも 30 日間、好ましくは少なくとも 60 日間、より好ましくは少なくとも 90 日間分泌する膵島細胞である。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

生体医療デバイスの調製物であって、

該調製物の該デバイスの少なくとも 60%が、(i) 球様形状または回転楕円体様形状を有し、(ii) 少なくとも X mmであるが Y mm以下の直径を有し、但し Y は X より大きく、X が 1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9 または 2.0 であり、Y が 2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5 または 10.0 であり、

(a) 該調製物の該デバイスの 20%以下が、球様形状または回転楕円体様形状以外を有し、

(b) 該調製物の該デバイスの少なくとも 50%が、1 個の生細胞もしくは複数の生細胞、または少なくとも 1000、2000 もしくは 5000 個の生細胞／デバイスを含み

、
(c) 球様形状または回転楕円体様形状を有する該調製物の該デバイスの少なくとも50%が、1個の生細胞もしくは複数の生細胞、または少なくとも1000、2000もしくは5000個の生細胞を含み、

(d) 該調製物の該デバイスの20%以下が、エッジを有し、

(e) 該調製物の該デバイスの少なくとも50%中の該細胞が、該デバイス全体にわたって本質的に均一に分布し、

(f) 球様形状または回転楕円体様形状を有する該調製物の該デバイスの少なくとも50%中の該細胞が、該デバイス全体にわたって本質的に均一に分布し、

(g) 該調製物の該デバイスの少なくとも50%中の該細胞が、該デバイス全体にわたって本質的に均一に分布しておらず、

(h) 該調製物の該球様形状または回転楕円体様形状のデバイスの少なくとも50%中の該細胞が、該デバイス全体にわたって本質的に均一に分布していない、調製物。

(項目2)

前記生体医療デバイスは、生体適合性材料を含み、該生体適合性材料が、アルギナートまたはアルギナート誘導体である、項目1に記載の調製物。

(項目3)

$X = 1.2$ および $Y = 10.0$ である、項目1から2のいずれかに記載の調製物。

(項目4)

$X = 1.2$ および $Y = 8.0$ である、項目1から2のいずれかに記載の調製物。

(項目5)

$X = 1.3$ および $Y = 10.0$ である、項目1から2のいずれかに記載の調製物。

(項目6)

$X = 1.3$ および $Y = 8.0$ である、項目1から2のいずれかに記載の調製物。

(項目7)

前記調製物の前記デバイスの少なくとも60%が、球様形状または回転楕円体様形状を有する、項目1から6のいずれか一項に記載の調製物。

(項目8)

前記調製物の前記デバイスの少なくとも70%が、球様形状または回転楕円体様形状を有する、項目1から7のいずれか一項に記載の調製物。

(項目9)

前記調製物の前記デバイスの少なくとも80%が、球様形状または回転楕円体様形状を有する、項目1から8のいずれか一項に記載の調製物。

(項目10)

前記調製物の前記デバイスの少なくとも80%が、サブコンパートメント化されていない、項目1から9のいずれか一項に記載の調製物。

(項目11)

前記調製物の前記デバイスの少なくとも80%が、サブコンパートメント化されており、少なくとも1つのサブコンパートメントが、細胞を本質的に含まない、項目1から10のいずれか一項に記載の調製物。

(項目12)

被験体を処置する方法であって、

(a) 該被験体に、治療効果を少なくともZ日間提供する、有効量の項目1から11のいずれか一項に記載の調製物の最初の投与を施す工程、および

(b) 該被験体に、有効な量の該調製物の、その後の投与を施す工程を含み、

該最初の投与と該その後の投与とが少なくともZ-10、Z-5またはZ日離れており、中間の投与が提供されない、方法。

(項目13)

Zが少なくとも14日である、項目12に記載の方法。

(項目 1 4)

Z が少なくとも 30 日である、項目 1 2 に記載の方法。

(項目 1 5)

被験体を処置する方法であって、

被験体への有効な量の項目 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の調製物の前記最初の投与の少なくとも Z 日後に、有効な量の該調製物の、その後の投与を施す工程を含み、

該最初の投与と該その後の投与とが少なくとも Z - 10、Z - 5 または Z 日離れている、方法。

(項目 1 6)

Z が少なくとも 14 日である、項目 1 4 に記載の方法。

(項目 1 7)

Z が少なくとも 30 日である、項目 1 5 に記載の方法。

(項目 1 8)

細胞を封入したヒドロゲルカプセルであって、

該カプセルは、

内側の無細胞コア層、

哺乳動物分泌細胞、哺乳動物代謝細胞、哺乳動物構造細胞およびそれらの集合体からなる群から選択される移植される細胞を含有する、ヒドロゲル層、ならびに

外側の無細胞バリアまたは構造層の 3 層からなる、ヒドロゲルカプセル。

(項目 1 9)

平均直径が 1 mm 超 8 mm 未満である、項目 1 8 に記載のヒドロゲルカプセル。

(項目 2 0)

前記コア層が、治療剤、予防剤または診断剤を含む、項目 1 8 または 1 9 に記載のヒドロゲルカプセル。

(項目 2 1)

前記コア層が、抗炎症剤、フェノール系酸化防止剤および抗増殖薬からなる群から選択される治療剤を含む、項目 2 0 に記載のヒドロゲルカプセル。

(項目 2 2)

前記コア層が、埋め込み部位で放出される治療剤を含む、項目 2 0 または 2 1 に記載のヒドロゲルカプセル。

(項目 2 3)

細胞を封入したヒドロゲルカプセルであって、

該カプセルは、哺乳動物分泌細胞、哺乳動物代謝細胞、哺乳動物構造細胞およびそれらの集合体からなる群から選択される移植される細胞を含有する、ヒドロゲル層、ならびに

外側の無細胞バリアまたは構造層の 2 つまたはそれ超の層からなり、

該カプセルは、直径が少なくとも 1 mm かつ 8 mm 未満であり、直径 1 mm 未満の同じカプセルより埋め込み後の線維化反応の誘発が少ない、ヒドロゲルカプセル。

(項目 2 4)

直径が少なくとも 1.2 mm である、項目 2 3 に記載のヒドロゲルカプセル。

(項目 2 5)

直径が少なくとも 1.5 mm である、項目 2 3 に記載のヒドロゲルカプセル。

(項目 2 6)

内側の無細胞コア層、

前記哺乳動物分泌細胞、哺乳動物代謝細胞、哺乳動物構造細胞およびそれらの集合体からなる群から選択される移植される細胞を含有する、ヒドロゲル層、ならびに

前記外側の無細胞バリアまたは構造層の 3 層からなる、項目 2 4 から 2 5 のいずれか一項に記載のヒドロゲルカプセル。

(項目 27)

前記ヒドロゲルが、多糖、コラーゲン、アガロース、ポリホスファゼン、ポリ（アクリル酸）、ポリ（メタクリル酸）、アクリル酸およびメタクリル酸のコポリマー、ポリ（アルキレンオキシド）、ポリ（ビニルアセテート）、ポリビニルピロリドン（PVP）、ならびにそれらのコポリマーおよびブレンドからなる群から選択されるポリマーを含む、項目 18 から 26 のいずれか一項に記載のヒドロゲルカプセル。

(項目 28)

前記ヒドロゲルが、アルギナート、キトサン、ヒアルロナンおよびコンドロイチン硫酸からなる群から選択される多糖である、項目 18 から 27 のいずれか一項に記載のヒドロゲルカプセル。

(項目 29)

前記カプセルの表面が親水性である、項目 18 から 28 のいずれか一項に記載のヒドロゲルカプセル。

(項目 30)

前記細胞が、臍島細胞または未分化のもしくは部分的に分化したそれらの前駆体である、項目 18 から 29 のいずれか一項に記載のヒドロゲルカプセル。

(項目 31)

前記哺乳動物細胞が、同種異系または自家性である、項目 18 から 30 のいずれか一項に記載のヒドロゲルカプセル。

(項目 32)

前記哺乳動物細胞が臍島細胞である、項目 18 から 31 のいずれか一項に記載のヒドロゲルカプセル。

(項目 33)

細胞を封入したヒドロゲルカプセルの集団であって、該カプセルが、哺乳動物分泌細胞、哺乳動物代謝細胞、哺乳動物構造細胞およびそれらの集合体からなる群から選択される移植される細胞を含有し、カプセルの前記集団中の全てのカプセルは、直径が少なくとも 1 mm かつ 8 mm 未満であり、前記ヒドロゲルカプセルは、直径 1 mm 未満の同じカプセルより埋め込み後の線維化反応の誘発が少ない、集団。

(項目 34)

前記集団中の前記カプセルが、直径が 1 mm 未満であるカプセルおよび直径が少なくとも 8 mm であるカプセルから、直径が少なくとも 1 mm かつ 8 mm 未満であるカプセルを分離することによって選択されたものである、項目 33 に記載のヒドロゲルカプセルの集団。

(項目 35)

前記集団中の全ての前記カプセルは、直径が少なくとも 1.2 mm である、項目 33 または 34 に記載のヒドロゲルカプセルの集団。

(項目 36)

前記集団中の全ての前記カプセルは、直径が少なくとも 1.5 mm である、項目 33 または 34 に記載のヒドロゲルカプセルの集団。

(項目 37)

前記ヒドロゲルが、多糖、コラーゲン、アガロース、ポリホスファゼン、ポリ（アクリル酸）、ポリ（メタクリル酸）、アクリル酸およびメタクリル酸のコポリマー、ポリ（アルキレンオキシド）、ポリ（ビニルアセテート）、ポリビニルピロリドン（PVP）、ならびにそれらのコポリマーおよびブレンドからなる群から選択されるポリマーを含む、項目 33 から 36 のいずれか一項に記載のヒドロゲルカプセルの集団。

(項目 38)

前記ヒドロゲルが、アルギナート、キトサン、ヒアルロナンおよびコンドロイチン硫酸からなる群から選択される多糖である、項目 33 から 37 のいずれか一項に記載のヒドロゲルカプセルの集団。

(項目 39)

前記カプセルの表面が親水性である、項目 33 から 38 のいずれか一項に記載のヒドロゲルカプセル。

(項目 40)

前記細胞が、臍島細胞または未分化のもしくは部分的に分化したそれらの前駆体である、項目 33 から 39 のいずれか一項に記載のヒドロゲルカプセルの集団。

(項目 41)

前記哺乳動物細胞が、同種異系または自家性である、項目 33 から 40 のいずれか一項に記載のヒドロゲルカプセルの集団。

(項目 42)

前記哺乳動物細胞が臍島細胞である、項目 33 から 43 のいずれか一項に記載のヒドロゲルカプセルの集団。

(項目 43)

機能細胞を、それを必要とする個体に提供する方法であって、項目 18 から 42 のいずれか一項に記載のヒドロゲルカプセルの有効量を前記個体に投与する工程を含む、前記方法。

(項目 44)

細胞を封入したヒドロゲルカプセルを作製する方法であって、
該カプセルは、

内側の無細胞コア層

哺乳動物分泌細胞、哺乳動物代謝細胞、哺乳動物構造細胞およびそれらの集合体からなる群から選択される移植される細胞を含有する、ヒドロゲル層、ならびに

外側の無細胞バリアまたは構造層

の 3 層からなり、

該方法は、3つの別個の同心チューブからなるノズルを出口に有する電気スプレー装置を準備する工程、

1 種または複数種の抗炎症薬または撮像試薬を任意選択で含む、ヒドロゲル形成性材料を、該ノズルの最も内側のチューブ内へポンプ注入する工程、

ヒドロゲル形成性材料および封入される細胞を含有する第 2 の流れを、該ノズルの中間のチューブ内へポンプ注入する工程、

ヒドロゲル形成性材料を含有する第 3 の流れを、最も外側のチューブ内へポンプ注入し、3つの流れが該ノズルの該出口で合流し、ヒドロゲル溶液の粘度によって該 3 つの流れの間の顕著な混じり合いが防止され、それによって、電界下で 3 つの明瞭な同心層を有する液滴が形成される工程、ならびに

該液滴を、ヒドロゲルを架橋するための二価イオンを含有するゲル浴に落下させ、3層カプセルを形成させる工程を含む、方法。

(項目 45)

細胞を封入したヒドロゲルカプセルを作製する方法であって、
該カプセルは、

哺乳動物分泌細胞、哺乳動物代謝細胞、哺乳動物構造細胞およびそれらの集合体からなる群から選択される移植される細胞を含有する、ヒドロゲル層、ならびに

外側の無細胞バリアまたは構造層

の 2 つまたはそれ超の層からなり、

該カプセルは、直径が少なくとも 1 mm かつ 8 mm 未満であり、直径 1 mm 未満の同じカプセルより埋め込み後の線維化反応の誘発が少なく、

第 1 のヒドロゲル流体（その中に懸濁された細胞を有する）および第 2 のヒドロゲル流体を、二流体同軸電気噴射に提供し、該 2 つの流体の比較的高い粘度およびそれらの間の短い相互作用時間によって、該流体が静電気力下で混じり合うことを防止する工程、

コアシェルの構造を有するマイクロ液滴を形成する工程、ならびに

二価架橋イオンを含有するゲル化浴中で該マイクロ液滴を架橋して、ヒドロゲルカプセル

を形成する工程
を含む、方法。

(項目46)

生体適合性材料を含む埋め込み用生体医療デバイスであって、該デバイスは、直径が少なくとも1 mmかつ10 mm未満であり、該デバイスの表面孔は、0 nm超10 μ m未満であり、該デバイスの表面は、中性または親水性であり、該デバイスは、回転楕円体様形状を有し、該デバイスの表面の曲率は、該表面の全ての点において、少なくとも0.2かつ2以下であり、該デバイスの表面は、平面、鋭角、溝または峰を有さず、該デバイスは、直径1 mm未満の同じデバイスより埋め込み後の線維化反応の誘発が少ない、デバイス

。