

【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 12 月 26 日 (2019.12.26)

【公表番号】特表 2017-506923 (P2017-506923A)

【公表日】平成 29 年 3 月 16 日 (2017.3.16)

【年通号数】公開・登録公報 2017-011

【出願番号】特願 2016-543634 (P2016-543634)

【国際特許分類】

A 6 1 L 15/28 (2006.01)

A 6 1 L 15/42 (2006.01)

A 6 1 F 13/00 (2006.01)

A 6 1 F 13/02 (2006.01)

【F I】

A 6 1 L 15/28 1 0 0

A 6 1 L 15/42 1 0 0

A 6 1 F 13/00 3 0 1 Z

A 6 1 F 13/02 3 1 0 Z

【誤訳訂正書】

【提出日】令和 1 年 11 月 12 日 (2019.11.12)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 0 2

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 0 2】

皮膚の傷、特に、深刻な傷と火傷を治療することは時々難しい。皮膚の傷治癒には、損傷した組織を復旧し、皮膚の障壁機能を再確立する一連の細胞型および分子型過程が含まれる。損傷後、初期反応は血液損失と感染を防止するフィブリン塊の形成である。解除されたフィブリンと化学活動性は、感染を防止し、新しい血管を形成し、細胞のマトリックスを合成するようにそれぞれ機能する好中球 (neutrophils)、マクロファージ (macrophages)、内皮細胞および線維芽細胞を誘惑する。以後、塊障壁は、傷表面を復旧して新しい機能上皮を再構成する移動 (migrating) 角質細胞で代替される。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 0 4

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 0 4】

成長した (adult) 哺乳動物の治癒過程の主な構成要素は細胞外マトリックスを生成するための線維芽細胞の刺激である。細胞外マトリックスは傷領域を復旧するように発達する結合組織の主な成分を構成する。しかし、復旧過程は完璧ではなく、結合組織は、時々繊維型であり、結合組織の傷跡 (線維症) がよく形成される。傷跡は、フィブロネクチンとコラーゲン類型 1 および 3 のマトリックスが支配的な結合組織として構成される。傷跡は、(皮膚の傷跡からわかるように) 異常な構造のコラーゲン繊維からなることもあり得、または (中枢神経系の傷跡からわかるように) 結合組織が異常に蓄積されたものであり得る。多くの傷跡は異常に構成されたコラーゲンと過剰コラーゲンからなる。

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0029

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0029】

【図1】一実施形態によりパターンニングされたメンブレンを製造する方法を図示する図面。

【図2】他の一実施形態によりパターンニングされたメンブレンを製造する方法を図示する図面。

【図3】パターンニングされたメンブレンを製造する方法の第2実施形態に係る加圧段階を図示する図面。

【図4】パターンニングされたメンブレンを製造する方法の第3実施形態に係る乾燥段階を図示する図面。

【図5】1 μ m フィルタークロス (cloth) で製造されたマイクロパターンニングされたNFCメンブレンのSEM画像を図示する図面であって、倍率：x100、A；x400 B、およびx1200 C。フィルタークロスは生産に使用される (x400、D)。

【図6】10 μ m フィルタークロスで製造されたマイクロパターンニングされたNFCメンブレンのSEM画像を図示する図面であって、倍率：x100、A；x400 B、およびx1200 C。フィルタークロスは生産に使用される (x400、D)。

【図7】10 μ m フィルタークロスのSEM画像 (A) および対応するNFCメンブレンの部分的に重畳された反転SEM画像 (B) を図示する図面。

【図8】傾斜角が互いに異なる1 μ m フィルタークロスで製造されたNFCメンブレンのSEM画像を図示する図面。傾斜角0°、x100 A；傾斜角0°、x300 B；傾斜角45°、x100 C；傾斜角45°、x200 D。

【図9】細胞が治療のために傷に伝達される前に細胞の分離および製造のための一般的な技法を図示する図面。

【図10】表面パターンニングとhASC細胞に対する差を表す走査電子顕微鏡を図示する図面。700X倍率。(A) 表面上に付着されようとするhASCを図示するメンブレンのなめらかな側。スフェロイド (spheroid) を形成する細胞の形態学参照。(B) 粗パターンニングされたメンブレン側。ナノセルロースメンブレンの上のhASC成長の断層の詳細図。

【図11】プラスチック (A - C) およびナノセルロースメンブレン (D - F) 上に互いに異なるコート状態で培養されるhASC細胞の透過電子顕微鏡を図示する図面。A - C、プラスチック上に培養される細胞はhASCの通常の線維芽細胞型形態学を図示する。細胞核は、コンパクト化され、細胞質内で偏心される脂肪滴を認識することができる。これは、培養1週間後に細胞中の一部が分化し始めたことを表す。NFCメンブレンの真上にシーディングされた細胞は、プラスチックの上で成長した細胞と類似の特徴を表す。細胞核はさらに楕円形であり、ミトコンドリアは正常なクレスタ (crista) を表す。E、細胞は細長型核および明確なミトコンドリアを表す。F、細胞コーティングの開始時に、細胞はいかなる核変形も提示しない。細胞質レベルで、培養の脂肪滴の増加する量を観察することができる。

【図12】未分化間充織マーカーのためのQRT-PCRからの結果を図示する、アガロースゲル電気泳動を表す。互いに異なる状態でNFCメンブレンの上に1、3日と7日培養された後で、hASC細胞は、プラスチックの上で培養されるこれらの写本 (counterparts) と同じレベルで間充織未分化マーカーを発現し続ける。

【図13】ナノセルロースメンブレン対プラスチックの上に互いに異なるコーティングで培養されるhASC細胞間のサイトカイン発現の差を図示するX線露出された膜を表す。

【図14】ナノセルロースメンブレンおよび細胞治療後5日での対照および治療動物の病理学研究を図示する図面。(A)、損傷未治療。この損傷は外傷領域を表す。境界にある

ピンクラインはフィブリンのラインである。このフィブリン合成は損傷後傷治癒応答の第1信号のトーン (t o n e) である。多くの炎症細胞が表皮から検出される。これは、損傷が傷治癒回復の初期段階にあることを表す。さらに深い部分 (下の表皮および初期真皮) では、多くの線維芽細胞が埋没された細胞外マトリックスが検出され、これは傷が回復の未熟段階 (初期段階) にあることを意味する。 (B) . 表皮がかなり回復して成熟した。真皮は、さらに成熟されており、浮腫および炎症細胞のトレースを有する。傷治癒は、治療された細胞でさらに早く、特に、表面にあって適切な細胞と接触する層でさらに早い。過程の間、真皮は進化し続ける必要がある。毛穴は十分に発達して構成されている。真皮は再構築中であり、筋肉はまだきちんと構成されていない。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0108

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0108】

一実施形態において、装置が具備するメンブレンの少なくとも一面は、メンブレンに対する細胞接着を向上させる薬剤でコーティングされるかそのような薬剤と化学的に結合される。このような薬剤は、ラミニン、フィブロネクチン、ビトロネクチン、類型Iコラーゲン、類型IIコラーゲン、および類型IVコラーゲンおよび/またはこれらの組合せやフラクション (f r a c t i o n s) または複合混合物などのすべての種類の細胞外マトリックス蛋白質のすべての種類を含む。他の一実施形態において、メンブレンが両面上にパターンニングされた場合、メンブレンの互いに他の面は同じ薬剤または互いに異なる薬剤でコーティングされるかこのような薬剤と化学的に結合され得る。適切に、薬剤は、蛋白質、ペプチド、炭水化物、脂質、核酸およびこれらの断片、抗ウイルス化合物、抗炎症化合物、抗真菌化合物と抗バクテリア化合物などの抗生化合物、細胞分化剤、鎮痛剤、医療診断撮像のための造影剤、酵素、サイトカイン、麻酔剤、抗ヒスタミン剤、免疫系に作用する薬剤、免疫刺激剤、止血剤、ホルモン、血管形成剤または抗血管形成剤、神経伝達物質、治療用オリゴ核酸塩、ウイルス粒子、ベクター、成長因子、レチノイド、細胞接着因子、骨形成因子、抗体、抗原、細胞、および、無細胞マトリックスからなる群から選択される。

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0111

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0111】

一実施形態において、療法的に有用な細胞は、自家細胞、同種異形細胞、幹細胞、前駆細胞、前駆体 (p r e c u r s o r) 細胞、結合組織細胞、上皮細胞、筋肉細胞、神経細胞性細胞、内皮細胞、線維芽細胞、角質細胞、平滑筋細胞、間質細胞、間充織細胞、臍帯血細胞、胚胎幹細胞、誘導多能性細胞、胎盤細胞、骨髓誘導細胞、免疫系細胞、造血細胞、樹状細胞、毛包細胞、軟骨細胞、ハイブリドーマ細胞、および/または、これらの組合せを含む。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0151

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0151】

様態31は様態30中のいずれか一つに係る装置を提供し、前記生理活性剤は、蛋白質、ペプチド、炭水化物、脂質、核酸およびこれらの断片、抗ウイルス化合物、抗炎症化

物、抗真菌化合物と抗バクテリア化合物などの抗生物質、細胞分化剤、鎮痛剤、医療診断撮像のための造影剤、酵素、サイトカイン、抗ヒスタミン剤、免疫系に作用する薬剤、免疫刺激剤、止血剤、ホルモン、血管形成剤または抗血管形成剤、神経伝達物質、治療オリゴ核酸塩、ウイルス粒子、ベクター、成長因子、レチノイド、細胞接着因子、骨形成因子、抗体、抗原、細胞、および、無細胞マトリックスからなる群から選択される。

【誤訳訂正 7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0154

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0154】

様態34は様態25～様態33中のいずれか一つに係る装置を提供し、細胞は、自家細胞、同種異形細胞、幹細胞、前駆細胞、前駆体細胞、結合組織細胞、上皮細胞、筋肉細胞、神経細胞性細胞、内皮細胞、線維芽細胞、角質細胞、平滑筋細胞、間質細胞、間充織細胞、臍帯血細胞、胚胎幹細胞、誘導多能性細胞、胎盤細胞、骨髓誘導細胞、免疫系細胞、造血細胞、樹状細胞、毛包細胞、軟骨細胞、ハイブリドーマ細胞、および/または、これらの組合せを含む。

【誤訳訂正 8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0157

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0157】

様態37は様態36に係る装置を提供し、細胞は、自家細胞、同種異形細胞、幹細胞、前駆細胞、前駆体細胞、結合組織細胞、上皮細胞、筋肉細胞、神経細胞性細胞、内皮細胞、線維芽細胞、角質細胞、平滑筋細胞、間質細胞、間充織細胞、臍帯血細胞、胚胎幹細胞、誘導多能性細胞、胎盤細胞、骨髓誘導細胞、免疫系細胞、造血細胞、樹状細胞、毛包細胞、軟骨細胞、ハイブリドーマ細胞、および/またはこれらの組合せを含む。

【誤訳訂正 9】

【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】

傷を治療するための装置であって、

当該装置は、連続構成で配列されたナノフィブリル多糖類を含むメンブレンを有し、前記メンブレンの少なくとも一面は、マイクロスケール凹部および/または突出部を含む少なくとも一つのパターンニングされた領域を含み、

前記ナノフィブリル多糖類は、植物由来のナノフィブリルセルロースを含み、

前記パターンニングされた領域は、単位の繰返しパターンを含み、一つの単位の少なくとも一つの寸法が、前記メンブレンの平面に沿って1 μm ～500 μm であり、かつ、

当該装置は、前記メンブレンの前記パターンニングされた領域上に、治療に有用な細胞を有する、
前記装置。

【請求項 2】

前記メンブレンの少なくとも一面は、マイクロスケール凹部および/または突出部を連続的相互接続単位として有するパターンニングされた領域を含む、請求項1に記載の装置。

【請求項 3】

前記パターンニングされた領域の数平均厚さは、100 nm～100 μm である、請求項

1 ~ 請求項 2 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 4】

前記パターンニングされた領域は、 $10\text{ nm} \sim 10\text{ }\mu\text{ m}$ の幅を有する共通壁と相互接続された単位の繰返しパターンを含む、請求項 1 ~ 請求項 3 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 5】

前記メンブレンは、 $1\text{ }\mu\text{ m} \sim 300\text{ }\mu\text{ m}$ の厚さを有する、請求項 1 ~ 請求項 4 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 6】

前記メンブレンは、ナノフィブリル多糖類の乾燥重量 $90 \sim 100\%$ を含む、請求項 1 ~ 請求項 5 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 7】

前記ナノフィブリル多糖類は、ヘミセルロース、キチン、キトサン、アルジネート、ペクチン、アラビノキシラン、またはこれらの誘導体をさらに含む、請求項 1 ~ 請求項 6 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 8】

前記ナノフィブリル多糖類は、植物由来のセルロースの誘導体を含む、請求項 1 ~ 請求項 7 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 9】

前記ナノフィブリル多糖類は、機械的に崩壊されたものである、請求項 1 ~ 請求項 8 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 10】

前記ナノフィブリル多糖類は、 $1 \sim 500\text{ nm}$ の数平均直径を有する多糖類ナノフィブリルおよび/またはナノフィブリル束を含む、請求項 1 ~ 請求項 9 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 11】

前記メンブレンの両面が、前記のパターンニングされた領域を含む、請求項 1 ~ 請求項 10 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 12】

前記細胞は冷凍乾燥される、請求項 1 ~ 請求項 11 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 13】

当該装置は、乾燥した形態になっている、請求項 1 ~ 請求項 12 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 14】

前記マイクロスケール凹部および/または突出部は、前記細胞が前記メンブレンの凹部を収容できるようにしておよび/または前記細胞が前記メンブレンの突出部上に本質的に付着できるようにする寸法を有する、請求項 1 ~ 請求項 13 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 15】

前記メンブレン内に吸収された水性培地を含み、

前記水性培地は、水、滅菌水、精製水、生理的食塩水、生理的緩衝剤、培養培地、栄養剤、および/または生理活性剤、およびこれらの組合せを含む、請求項 1 ~ 請求項 14 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 16】

前記生理活性剤は、蛋白質、ペプチド、炭水化物、脂質、核酸およびこれらの断片、抗ウイルス化合物、抗炎症化合物、抗真菌化合物と抗バクテリア化合物などの抗生物質、細胞分化剤、鎮痛剤、医療診断撮像のための造影剤、酵素、サイトカイン、麻酔剤、抗ヒスタミン剤、免疫系に作用する薬剤、免疫刺激剤、止血剤、ホルモン、血管形成剤または抗血管形成剤、神経伝達物質、治療用オリゴ核酸塩、ウイルス粒子、ベクター、成長因子、レチノイド、細胞接着因子、骨形成因子、抗体、抗原、および細胞からなる群から選択される、請求項 15 に記載の装置。

【請求項 17】

前記生理活性剤は、無細胞マトリックスである、請求項 15 に記載の装置。

【請求項 18】

前記メンブレンの少なくとも一面中の少なくとも一部は、ラミニン、フィブロネクチン、ビトロネクチン、類型 I コラーゲン、類型 II コラーゲン、および類型 V コラーゲンおよび / またはこれらの組合せやフラクションまたは複合混合物などのすべての種類の細胞外マトリックス蛋白質からなる群から選択される細胞接着を向上させるための薬剤でコーティングされるかこのような薬剤と化学的に結合された、請求項 1 ~ 請求項 17 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 19】

前記装置の中心領域または周辺領域などの前記生体医学的装置の少なくとも一部の上で延びる一つ以上の層をさらに含み、前記する一つ以上の層は、支持層、バックング (backing) 層、保湿層、吸湿層、吸気障壁層、気体障壁層、臭い吸収層、薬物含有層、接着層および / または粘膜粘着層中で選択される、請求項 1 ~ 請求項 18 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 20】

前記細胞は、自家細胞、同種異形細胞、幹細胞、前駆細胞、前駆体細胞、結合組織細胞、上皮細胞、筋肉細胞、神経細胞性細胞、内皮細胞、線維芽細胞、角質細胞、平滑筋細胞、間質細胞、間充織細胞、臍帯血細胞、胚胎幹細胞、誘導多能性細胞、胎盤細胞、骨髓誘導細胞、免疫系細胞、造血細胞、樹状細胞、毛包細胞、軟骨細胞、ハイブリドーマ細胞、および / またはこれらの組合せを含む、請求項 1 ~ 請求項 19 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 21】

連続構成で配列されたナノフィブリル多糖類を含む、請求項 1 ~ 請求項 20 のいずれか一項に記載された装置を製造する方法であって、

メンブレンの少なくとも一面は、マイクロスケール凹部および / または突出部を含む少なくとも一つのパターンニングされた領域を含み、前記パターンニングされた領域は、単位の繰返しパターンを含み、一つの単位の少なくとも一つの寸法が、前記メンブレンの平面に沿って $1\ \mu\text{m} \sim 500\ \mu\text{m}$ であり、

当該方法は、

- a. 治療に有用な細胞を提供する段階、
 - b. 連続構成で配列されたナノフィブリル多糖類を含むメンブレンを吸収する段階であって、前記メンブレンの少なくとも一面は水性培地とともにマイクロスケール凹部および / または突出部を含む少なくとも一つのパターンニングされた領域を含む、該段階、
 - c. 前記メンブレン上に前記細胞を転写する段階、および
 - d. 前記メンブレン上に前記細胞が付着できるし前記細胞の未分化な成長または分化した成長や維持が可能な状態で前記細胞を培養する段階を含む、
- 前記方法。

【請求項 22】

前記細胞は、自家細胞、同種異形細胞、幹細胞、前駆細胞、前駆体細胞、結合組織細胞、上皮細胞、筋肉細胞、神経細胞性細胞、内皮細胞、線維芽細胞、角質細胞、平滑筋細胞、間質細胞、間充織細胞、臍帯血細胞、胚胎幹細胞、誘導多能性細胞、胎盤細胞、骨髓誘導細胞、免疫系細胞、造血細胞、樹状細胞、毛包細胞、軟骨細胞、ハイブリドーマ細胞、および / またはこれらの組合せを含む、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記細胞は冷凍乾燥される、請求項 21 または請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

前記 b の段階と前記 c の段階は同時に実行される、請求項 21 ~ 請求項 23 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

療法に使うための、請求項 1 ~ 請求項 20 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 26】

真皮組織損傷からの回復の間、炎症、免疫拒否、または傷跡形成を防止することに使うように脂肪誘導幹細胞または骨髄誘導幹細胞を含む、請求項 1 ~ 請求項 20 のいずれか一項に記載の装置。