(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6960333号
(P6960333)

(45)発行日　令和3年11月5日(2021.11.5)　(24)登録日　令和3年10月13日(2021.10.13)

(51)Int.Cl.		F I	
A61K 35/50	(2015.01)	A61K	35/50
A61K 9/12	(2006.01)	A61K	9/12
A61K 9/14	(2006.01)	A61K	9/14
A61K 47/32	(2006.01)	A61K	47/32
A61K 47/34	(2017.01)	A61K	47/34

請求項の数 16　(全 32 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2017-513128(P2017-513128)
(86)(22)出願日　平成27年9月8日(2015.9.8)
(65)公表番号　特表2017-527575(P2017-527575A)
(43)公表日　平成29年9月21日(2017.9.21)
(86)国際出願番号　PCT/US2015/049033
(87)国際公開番号　WO2016/040385
(87)国際公開日　平成28年3月17日(2016.3.17)
審査請求日　平成30年9月4日(2018.9.4)
(31)優先権主張番号　62/048,218
(32)優先日　平成26年9月9日(2014.9.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

前置審査

(73)特許権者　514156585
ミメディクス　グループ　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国，ジョージア州　３００６２，マリエッタ，１７７５　ウェスト　オーク　コモンズ　コート　ノースイースト
(74)代理人　100114775
弁理士　高岡　亮一
(74)代理人　100121511
弁理士　小田　直
(74)代理人　100202751
弁理士　岩堀　明代
(74)代理人　100191086
弁理士　高橋　香元

最終頁に続く

(54)【発明の名称】任意にシーラントを含む微粒子化胎盤組織の組成物、ならびにその組成物の作製方法および使用方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
羊膜と絨毛膜の積層物を含む微粒子化胎盤組織粒子であって、前記羊膜の中間層が除去されている、微粒子化胎盤組織粒子と、
適切な賦形剤中の生体適合性ゲル化剤と、
を含む噴霧可能な組成物であって、約０℃～約２０℃においてゾル（液体）相であり、約２５℃～約４０℃においてゲル（固体）相に移行し、
前記生体適合性ゲル化剤がポロクサマーを含み、
前記粒子が２５μｍ～２００μｍの粒径を有し、
前記生体適合性ゲル化剤が１５重量％より多く２０重量％より少ない量で存在する、組成物。
【請求項２】
前記組成物が、対象に適用する前には液体、ゲル、またはペーストである、請求項１に記載の噴霧可能な組成物。
【請求項３】
前記組成物が、対象に適用した後に固体、半固体、またはゲルとなる、請求項１または２に記載の噴霧可能な組成物。
【請求項４】
生体適合性接着剤をさらに含む、請求項１に記載の噴霧可能な組成物。
【請求項５】

前記生体適合性接着剤が、ポリアクリレート、ポリイソブチレン、マロン酸メチリデンポリマー、およびシアノアクリレートからなる群から選択される、請求項４に記載の噴霧可能な組成物。

【請求項６】

前記微粒子化胎盤組織粒子および前記ゲル化剤が、創傷に適用する直前に混合される、請求項１～５のいずれか１項に記載の噴霧可能な組成物。

【請求項７】

前記微粒子化胎盤組織粒子が、１００μｍ未満の粒径を有する、請求項１～６のいずれか１項に記載の噴霧可能な組成物。

【請求項８】

創傷を手当するためのデュアルチャンバ噴霧器システムであって、

羊膜と絨毛膜の積層物を含む微粒子化胎盤組織粒子であって、前記羊膜の中間層が除去されており、前記粒子が２５μｍ～２００μｍの粒径を有する、微粒子化胎盤組織粒子、を含む第１の噴霧可能な組成物であって、流動性の形態である第１の噴霧可能な組成物、

適切な賦形剤中に生体適合性ゲル化剤を含む第２の噴霧可能な組成物であって、流動性の形態である第２の噴霧可能な組成物、および

投与装置であって、前記投与装置の中に配置された前記第１の噴霧可能な組成物を有する第１のチャンバと、前記投与装置の中に保存された前記第２の噴霧可能な組成物を有する第２のチャンバと、前記投与装置から前記第１の噴霧可能な組成物および第２の噴霧可能な組成物を排出するように構成された１つまたは複数の開口部と、を含む投与装置、を含み、

前記生体適合性ゲル化剤がポロクサマーを含み、

第１の組成物および第２の組成物は、混合されると、約０℃～約２０℃においてゾル（液体）相である第３の組成物であって約２５℃～約４０℃においてゲル（固体）相に移行する第３の組成物、を形成し、前記生体適合性ゲル化剤が前記第３の組成物において１５重量％より多く２０重量％より少ない量で存在する、

システム。

【請求項９】

前記微粒子化胎盤組織粒子が、１００μｍ未満の粒径を有する、請求項８に記載のシステム。

【請求項１０】

前記第２の噴霧可能な組成物が生体適合性接着剤をさらに含む、請求項８～９のいずれか１項に記載のシステム。

【請求項１１】

前記生体適合性接着剤が、ポリアクリレート、ポリイソブチレン、マロン酸メチリデンポリマー、およびシアノアクリレートからなる群から選択される、請求項１０に記載のシステム。

【請求項１２】

前記投与装置が、デュアルチャンバの噴霧器を含む、請求項８～１１のいずれか１項に記載のシステム。

【請求項１３】

治癒を促進させるように創傷を手当するための、請求項１～７のいずれか１項に記載の噴霧可能な組成物。

【請求項１４】

治癒を促進させるように創傷を手当するための方法において使用するための、請求項８～１２のいずれか１項に記載のデュアルチャンバ噴霧器システムであって、前記方法が、

前記デュアルチャンバ噴霧器システムを準備するステップと、

対象の創傷部位の上に前記投与装置を配置するステップと、

前記第１および第２の噴霧可能な組成物を前記創傷の上に同時に適用するために前記投与装置に力を加えるステップであって、前記投与装置に力を加えることが、前記第１のチ

ャンバおよび前記第２のチャンバ内の圧力および／または体積を変化させ、前記第１のチャンバからの前記第１の噴霧可能な組成物の排出および前記第２のチャンバからの前記第２の噴霧可能な組成物の排出をもたらす、ステップと、
を含む、システム。
【請求項１５】
前記第１の噴霧可能な組成物および第２の噴霧可能な組成物が、前記投与装置の近位開口部からの排出の前に、チャンバまたはチューブの中で混合する、請求項１４に記載のシステム。
【請求項１６】
前記第１の噴霧可能な組成物が第１のノズルまたは開口部から排出され、前記第２の噴霧可能な組成物が第２のノズルまたは開口部から排出され、前記第１の噴霧可能な組成物および第２の噴霧可能な組成物の混合が前記投与装置の外部でのみ起こる、請求項１４に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連案件の相互参照
本願は、２０１４年９月９日に出願の米国仮特許出願番号第６２／０４８，２１８号の優先権を主張するものであり、この文献全体は参照として本明細書中援用されている。
【０００２】
技術分野
本発明は概して創傷ケアの分野に関する。
【背景技術】
【０００３】
皮膚は、環境に存在する多くの細菌、ウイルス、真菌、および他の微生物から身体を保護する保護障壁である。創傷により、対象の皮膚の連続性が中断される。創傷は、たとえば外科手術、銃撃、穿刺創、落下または他の事故、スポーツに関連する外傷、熱傷、動物の咬傷もしくは引っ掻き傷、または他の外傷により引き起こされる可能性がある。外科手術または擦りむいた膝により引き起こされるかどうかに関わらず、何等かの皮膚の破損は、病原体が血流に入ることが妨がれていない経路を作製する。結果として、適切に洗浄および手当を行っていない場合、いずれの創傷も感染する可能性がある。細菌の黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ）およびＡ群レンサ球菌（ｇｒｏｕｐ　Ａ　Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）は、創傷感染症の最も一般的な原因の一部である。創傷感染症は、疼痛、腫脹、および発赤を引き起こす可能性がある。適切に治療されない場合、感染症は拡大し、結果として敗血症などのより重篤かつ／または生命を危うくする病態となる可能性がある。外科手術後の創傷感染症は、依然として最も蔓延している院内感染の１つであり、手術後の罹患率および死亡率の大きな原因である。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００４】
病院の内外において、創傷治癒を改善させる組成物、手法、および装置が必要とされている。治癒する創傷を保護する製品を改善する必要がある。たとえば、使用が簡単であり、生体適合性があり、身体の天然の治癒過程を促進し、微生物に対して保護するよう創傷を密閉し、かつ／または長期間（たとえば複数日）の保護を提供する製品が必要とされている。
【課題を解決するための手段】
【０００５】
本明細書中、使用部位で、胎盤組織の成分を維持する薬剤と組み合わせて胎盤組織の成分を使用する固有の試みを記載する。一態様では、本発明は、流動性組成物中の微粒子化

胎盤組織の懸濁物であって、組織に使用する際に使用部位の位置を保持する粘着性の塊を形成する、懸濁物に関する。たとえば、粘着性の塊は、ゲル化、皮膚と反応する接着剤、相転移剤（ハイドロゲル／ポロクサマー）、溶媒の蒸発などにより形成することができる。このような組成物は、創傷治癒および他の医療用途に有用である。

【０００６】

特に、微粒子化胎盤成分と、使用前に流動性があり、創傷または組織に使用した後にゲル、半固体、または固体となる生体適合性薬剤とを含む組成物、およびその医薬組成物またはキットを、本明細書中で記載する。本組成物は、創傷の治療を含む多くの医療用途を有する。創傷は、慢性創傷または急性創傷とすることができる。組成物およびキットを作製し使用するシステムおよび方法もまた、本明細書中で記載されている。

【０００７】

胎盤組織は、概して選択的帝王切開手術の後に収集される。胎盤は、臍帯および羊膜腔から構成されている。羊膜腔は一般的に羊膜とも呼ばれており、羊水を含み、胎児の環境を保護する。羊膜腔は、２つの主な組織層、羊膜および絨毛膜を有する。羊膜の組織は、羊膜腔の最も内側の層であり、羊水と直接接触している。組織の評価から、羊膜の膜の層が、上皮細胞の単一層、薄い細網線維（基底膜）、厚い緻密層、および線維芽細胞層からなることが示されている。羊膜の線維層（すなわち基底膜）は、コラーゲンＩＶ型、Ｖ型、およびＶＩＩ型、ならびにフィブロネクチンおよびラミニンを含む細胞接着生理活性因子を含む。このような成分は、創傷部位で制御される方法で使用する場合に創傷治癒を支援することができる。

【０００８】

本明細書中、一態様では、創傷の治療に有用な組成物を開示する。一態様は、適切な賦形剤中、微粒子化胎盤成分と、生体適合性の接着剤またはゲル化剤と、任意の微粒子化胎盤成分由来の抽出物とを含む組成物に関する。一態様では、本組成物は噴霧可能である。一態様では、本組成物を含むキット、および本組成物を送達または使用するための装置を提供する。

【０００９】

本明細書中、一態様では、適切な賦形剤中、羊膜、絨毛膜、中間組織層、またはそれらのいずれかからなる群から選択される微粒子化胎盤組織と、生体適合性接着剤または生体適合性ゲル化剤とを含む組成物であって、対象に使用する前では流動性の形態である、組成物を開示する。一実施形態では、本組成物は、使用前は液体、ゲル、またはペーストである。一実施形態では、本組成物は、対象に使用した後に固体、半固体、またはゲルとなる。

【００１０】

また本明細書中、一態様において、創傷を手当するシステムであって、羊膜、絨毛膜、中間組織層、またはそれらのいずれかの組み合わせからなる群から選択される微粒子化胎盤組織を含み、流動性の形態である第１の組成物と、賦形剤中の生体適合性の接着剤またはゲル化剤を含み、流動性の形態である第２の組成物と、投与装置であって、投与装置の中に配置した第１の組成物を有する第１のチャンバ、投与装置の中に保存した第２の組成物を有する第２のチャンバ、および投与装置から第１の組成物および第２の組成物を排出するように構成された１つまたは複数の開口部を含む投与装置とを含むシステムを開示する。一実施形態では、投与装置はデュアルチャンバの噴霧器を含む。一実施形態では、投与装置はダブルシリンジを含む。

【００１１】

一実施形態では、生体適合性ゲル化剤は、熱感受性ゾルゲル可逆性ハイドロゲルを含む。一実施形態では、生体適合性ゲル化剤はポロクサマーである。一実施形態では、生体適合性接着剤は、ポリアクリレート、ポリイソブチレン、マロン酸メチリデンポリマー、およびシアノアクリレートからなる群から選択される。

【００１２】

一実施形態では、微粒子化胎盤組織および生体適合性の接着剤またはゲル化剤は、創傷

に使用する直前に混合する。一実施形態では、本組成物は局所用組成物である。一実施形態では、本組成物は噴霧可能な組成物である。

【００１３】

一実施形態では、微粒子化胎盤組織は、１００μｍ未満の粒径を有する。

【００１４】

また本明細書中、一態様では、治癒を促進するように創傷を手当する方法であって、本明細書中記載の組成物を創傷に使用することを含む、方法を開示する。

【００１５】

一実施形態では、治癒を促進するように創傷を手当する方法は、羊膜、絨毛膜、中間組織層、またはそれらのいずれかの組み合わせからなる群から選択される微粒子化胎盤組織を含み、流動性の形態である第１の組成物と、適切な賦形剤中の生体適合性の接着剤またはゲル化剤を含み、流動性の形態である第２の組成物とを含む、創傷を手当するためのシステムを準備することであって、組成物が投与装置に存在する、ことと、対象の創傷部位の上に投与装置を配置することと、第１の組成物および第２の組成物を創傷の上に同時に使用するために投与装置に力を加えることであって、投与装置に力を加えることが、第１および第２のチャンバの中の圧力および／または体積を変化させることより、第１のチャンバからの第１の組成物の排出および第２のチャンバから第２の組成物の排出をもたらす、こととを含む。一実施形態では、第１および第２の組成物は、投与装置の近位開口部から押し出す前に、チャンバまたはチューブの中で混合する。一実施形態では、第１の組成物は第１のノズルまたは開口部から排出され、第２の組成物は、第２のノズルまたは開口部から排出され、第１および第２の組成物の混合は、投与装置の外でのみ起こる。

【００１６】

別の態様は、（ａ）適切な賦形剤中の微粒子化胎盤成分、および任意に、微粒子化胎盤成分由来の抽出物を含む第１の組成物と、（ｂ）適切な賦形剤中の生体適合性の接着剤またはゲル化剤を含む第２の組成物とを含むキットに関する。一実施形態では、微粒子化胎盤組織および生体適合性の接着剤またはゲル化剤は、投与の直前まで分離されている。一態様では、第１の組成物は噴霧可能である。一態様では、第２の組成物は噴霧可能である。一態様では、本組成物は局所用組成物である。一態様では、本キットは、１つまたは両方の組成物を送達または使用するための１つまたは複数の装置をさらに含む。

【００１７】

一部の態様では、本明細書中記載される組成物は、サイトカイン、ケモカイン、他の天然に存在する調節タンパク質および酵素、細胞外マトリックス成分、ならびに／または本明細書中記載される他の薬剤などの追加的な生物学的に活性の薬剤をさらに含む。

【００１８】

また、本組成物またはキットを作製または使用する方法および装置を開示する。

【００１９】

本発明のいくつかの利点は、以下に続く説明の一部に記載されており、当該説明から部分的に明らかになるものであり、または以下に記載される態様の実行により理解され得る。以下に記載される利点は、添付の特許請求の範囲で特に指摘されている要素および組み合わせにより理解かつ達成されるものである。上記の一般的な説明および以下の詳細な説明は両方とも例示的なものであり、単なる説明であり、限定するものではないことが理解されている。

【００２０】

本技術の特定の特性、態様、および利点が、本開示の一部を形成する添付の図面を参照して本明細書中にさらに説明されている。例示された実施形態は単なる例であり、限定を意図するものではない。本発明の趣旨または範囲を逸脱することなく、他の実施形態を利用し、他の変化を作製することが可能である。一般的に本明細書中に記載され、図面に例示される本開示の態様は、幅広く様々な異なる構成で配置、置換、組み合わせ、かつ設計することができ、これらすべてが明らかに考慮されており、本開示の一部を形成するものである。特段記載がない限り、図面の特性は縮尺通りではない。

【図面の簡単な説明】
【００２１】
【図１】微粒子化胎盤組織組成物およびシーラントのうちの１つまたは両方を投与するために使用する投与装置の一実施形態を概略的に例示する。
【図２】微粒子化胎盤組織組成物およびシーラントのうちの１つまたは両方を投与するために使用する投与装置の一実施形態を概略的に例示する。
【図３】微粒子化胎盤組織組成物およびシーラントのうちの１つまたは両方を投与するために使用する投与装置の一実施形態を概略的に例示する。
【図４】微粒子化胎盤組織組成物およびシーラントのうちの１つまたは両方を投与するために使用する投与装置の一実施形態を概略的に例示する。
【図５】微粒子化胎盤組織組成物およびシーラントのうちの１つまたは両方を投与するために使用する投与装置の一実施形態を概略的に例示する。
【図６】微粒子化胎盤組織組成物およびシーラントのうちの１つまたは両方を投与するために使用する投与装置の一実施形態を概略的に例示する。
【図７】微粒子化胎盤組織組成物およびシーラントのうちの１つまたは両方を投与するために使用する投与装置の一実施形態を概略的に例示する。
【図８】微粒子化胎盤組織組成物およびシーラントのうちの１つまたは両方を投与するために使用する投与装置の一実施形態を概略的に例示する。
【図９】微粒子化胎盤組織組成物およびシーラントのうちの１つまたは両方を投与するために使用する投与装置の一実施形態を概略的に例示する。
【図１０】微粒子化胎盤組織組成物およびシーラントのうちの１つまたは両方を投与するために使用する投与装置の一実施形態を概略的に例示する。
【図１１】微粒子化胎盤組織組成物およびシーラントのうちの１つまたは両方を投与するために使用する投与装置の一実施形態を概略的に例示する。
【図１２】微粒子化胎盤組織組成物およびシーラントのうちの１つまたは両方を投与するために使用する投与装置の一実施形態を概略的に例示する。
【図１３】微粒子化胎盤組織組成物およびシーラントのうちの１つまたは両方を投与するために使用する投与装置の一実施形態を概略的に例示する。
【図１４】本明細書中記載される微粒子化組成物を作製する工程の一実施形態の概略的なフローチャートである。
【発明を実施するための形態】
【００２２】
本発明は当然変動し得るため、記載および例示されている特定の実施形態に限定されないことが理解されている。詳細な説明は、読み手の便宜上のためにのみ様々なセクションに分割されており、いずれかのセクションで見いだされる開示は別のセクションと組み合わせることができる。また、本明細書中で使用される用語は、単に特定の実施形態を説明するためのものであり、本発明の範囲は添付の特許請求の範囲によってのみ限定されるため、限定を意図するものではないことが理解されている。
【００２３】
定義
特段他の定義がない限り、本明細書中で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する分野の当業者によって一般的に理解される意味と同一の意味を有する。本明細書中使用されるように、以下の用語は以下の意味を有する。
【００２４】
本明細書中使用される用語「例示的な」は、「例または例示として作用すること」を意味しており、必ずしも他の実施形態を超える好ましくまたは有用なものとして解釈されるものではない。本明細書中に記載される対象物の趣旨または範囲を逸脱することなく、他の実施形態を利用することができ、修正を行うことができる。本明細書中に記載および例示される開示の態様は、様々な異なる構成で配置、組み合わせ、および設計することができ、これらすべてが明らかに考慮されており、本開示の一部を形成する。

【００２５】
本明細書および添付の特許請求の範囲で使用されるように、単数形「ａ」、「ａｎ」、および「ｔｈｅ」は、文脈で特段他の記載がない限り複数形を含む。よってたとえば、「生理活性剤」への言及は、２つ以上の当該薬剤の混合物を含む。場合により、特許請求の範囲および／または開示は、「複数の」、「１つまたは複数の」、または「少なくとも１つの」などの用語を含み得るが、当該用語が存在しない場合に、複数が考慮されないことを意味するように意図されてはおらず、解釈するべきではない。
【００２６】
本明細書中使用される「複数の」は、１超を表す。たとえば複数の賦形剤は、２個、３個、４個、５個、またはそれ以上の賦形剤であり得る。
【００２７】
数字の範囲の前で使用する場合を含む、たとえば時間、量などといった数字表示の前に使用される場合の用語「約」は、（＋）または（－）１０％、５％、または１％変動し得る近似値を表す。
【００２８】
「含んでいる」または「含む」は、システム、組成物、および方法が記載される要素を含み、かつ他のいずれかの要素を追加的に含み得ることを意味するように意図されている。「本質的に～からなる」は、システム、組成物、および方法が記載される要素を含み、かつ記載される目的のため組み合わせに対していずれかの本質的に有意な他の要素を排除することを意味する。よって、本明細書中定義される要素から本質的になるシステム、組成物、または方法は、請求する発明の基本的かつ新規な特徴（複数可）に実質的に影響しない他の物質またはステップを排除するものではない。「～からなる」は、システム、組成物、および方法が、記載される要素を含み、かつ微細または重要ではない要素またはステップを超えるものをすべて排除することを意味する。これらの各移行句により定義される実施形態は本開示の範囲内にある。
【００２９】
「任意の」または「任意に」は、後述の事象または状況が起こり得るまたは起こり得ないこと、ならびに説明が事象または状況が起こる例および事象または状況が起こらない例を含むことを意味し得る。たとえば「任意に洗浄するステップ」との文言は、洗浄ステップを行ってもよく、または行わなくてもよいことを意味する。同様に、この用語は、後述の構成要素または特徴が一部の実施形態に存在し、他の実施形態では存在しないことを意味し得る。この用語がない場合に、特定して記載される事象、構成要素、または特徴が、同様に特定して同定される限り必要であることを意味すると解釈すべきではない。
【００３０】
本明細書中使用される用語「対象」は、限定するものではないが、ヒト、家畜、家庭用ペットなどの哺乳類の対象を含むいずれかの脊椎動物である。
【００３１】
本明細書中使用される用語「羊膜」は、中間組織層が無処置であるか、または実質的に除去されている羊膜を含む。
【００３２】
用語「胎盤組織」は、限定するものではないが、羊膜、絨毛膜、ワルトンゼリーなどを含む胎盤のあらゆる既知の成分を表す。１つの好ましい実施形態では、胎盤組織は、臍帯の成分（たとえばワルトンゼリー、臍帯の静脈および動脈、ならびに周辺膜）を全く含まない。
【００３３】
用語「治療」または「治療する」は、疾患または病態に関連する程度まで、疾患もしくは病態を発症させないようにすること、疾患もしくは病態を阻害すること、疾患もしくは病態を排除すること、および／または疾患もしくは病態の１つまたは複数の症状を軽減することを含む。
【００３４】

本明細書中使用される用語「生体適合性」は、対象への局所的な使用または移植もしくは注射などの対象への投与に適した物質を表す。様々な態様では、生体適合性物質は、対象に投与された後、毒性または損傷作用を引き起こさない。

【００３５】

用語「生体適合性ゲル化剤」は、創傷または組織に使用する前（たとえば室温またはそれ以下の温度、または空気に曝露する前）では液体であり、使用後（たとえば体温または空気に曝露した後）でゲル、半固体、または固体となるいずれかの薬剤を表す。非限定的な例を以下に提供する。

【００３６】

本明細書中使用される用語「流動性」は、流動できるような粘性を有する組成物、たとえば液体、ゲル、ペースト、揺変剤などの形態を表す。好ましくは、本組成物は、たとえばシリンジ、噴霧器、スポイト、アプリケーター、スクイーズボトルなどを介して、ある部位に使用できるように流動性である。

【００３７】

略語

以下の略語は、本明細書全体で使用されており、以下の意味を有する。

℃＝摂氏度
ｃｍ＝センチメートル
Ｄａ＝ダルトン
ＤＩ＝脱イオン化
ＤＭＳＯ＝ジメチルスルホキシド
ＥＤＴＡ＝エチレンジアミン四酢酸
Ｍ＝モル濃度（ｍｏｌ／Ｌ）
ｍｇ＝ミリグラム
ｍｌ＝ミリリットル
ｍｍ＝ミリメートル
ＰＢＳ＝リン酸緩衝生理食塩水
ｒｐｍ＝毎分回転数
μｍ＝マイクロメートル

【００３８】

表題または副題は読み手の便宜上本明細書中に使用され得るが、本発明の範囲に影響するようには意図されていない。さらに、本明細書中使用される一部の用語は、より具体的に以下に定義されている。

【００３９】

Ｉ．組成物

一態様では、創傷を治療するのに有用である、微粒子化胎盤成分を含む組成物およびそのキットが本明細書中記載されている。一態様は、適切な賦形剤中の、微粒子化胎盤成分と、生体適合性の接着剤またはゲル化剤と、任意に微粒子化胎盤成分由来の抽出物とを含む組成物に関する。別の態様は、（ａ）適切な賦形剤中の微粒子化胎盤成分、および任意に微粒子化胎盤成分由来の抽出物を含む第１の組成物と、（ｂ）適切な賦形剤中の生体適合性接着剤もしくはゲル化剤を含む第２の組成物、または適切な賦形剤中の生体適合性接着剤もしくはゲル化剤を含む局所用組成物とを含むキットまたはシステムに関する。一実施形態では、本組成物（複数可）は噴霧可能である。

【００４０】

微粒子化胎盤成分、および微粒子化胎盤成分を調製する方法が、たとえば２０１２年２月１３日に出願の国際特許公開公報第２０１２／１１２４１０号、２０１３年８月９日に出願の米国特許出願公開公報第２０１４／００５０７８８号、ならびに２０１５４年５月２１日に出願の米国特許仮出願番号第１４／７１８，７０３号、および２０１５年７月７日に出願の同第１４／７９３，６７３号に記載されている。これら各出願の内容全体は参照として具体的に援用されている。

【００４１】
微粒子化胎盤成分由来の抽出物は、たとえば米国特許出願公開公報第２０１４／００５０７８８号に記載されている。一部の態様では、この抽出物は、羊膜、絨毛膜、中間組織層、臍帯成分（複数可）、またはそれらのいずれかの組み合わせの増殖因子および／またはサイトカインを含む。一態様では、抽出物は、微粒子化胎盤成分の、生理食塩水抽出物、滅菌水抽出物、または当該分野で知られた適切な緩衝液を使用した抽出物である。
【００４２】
関連する態様では、抽出物の分離は、残りの微粒子化胎盤成分が未だ有意な量の増殖因子を含むように行われる。
【００４３】
さらなる態様では、本組成物は微粒子化した羊膜を含む。別の態様では、本組成物は、微粒子化した羊膜および微粒子化した中間組織層を含む。別の態様では、本組成物は、微粒子化した羊膜および微粒子化した絨毛膜を含む。別の態様では、本組成物は、２つ以上の層を含む微粒子化した組織移植片であって、上記層が羊膜、絨毛膜、中間層、およびそれらのいずれかの組み合わせである微粒子化した組織移植片を含む。
【００４４】
生体適合性接着剤は当該分野で知られており、プレポリマーおよびポリマーまたはタンパク質の両方を含む。ポリマーは、概して生体適合性溶媒系で使用されており、溶媒の蒸発後、ポリマーフィルムを残す。水、メタノール、エタノールなどの沸点の低い溶媒が好ましい。プレポリマーは、ポリマーフィルムを形成するようにｉｎ　ｓｉｔｕで重合する反応性モノマーまたはオリゴマーである。適切なポリマー（溶媒の蒸発により、またはプレポリマーの重合によりポリマーから派生するかどうかにかかわらず）として、限定するものではないが、ポリアクリレート、ポリイソブチレン、マロン酸メチリデンポリマー、およびＮ－ブチル２－シアノアクリレート、Ｎ－ブチル－シアノアクリレート、および２－オクチルシアノアクリレートなどのシアノアクリレートが挙げられる。ポリアクリレート系の生体適合性のシーラントまたは接着剤の例が、米国特許第５，６７４，２７５号（ポリアクリレートおよびポリメタクリレートエステル系ハイドロゲル接着剤を記載）、同第３，６９１，１４０号（たとえば不溶解性、溶媒分散性、溶媒不溶性、本質的に粘着性なアクリレートエラストマーコポリマーのマイクロスフィアを記載）、および同４，４２０，４７０号（皮膚への良好な接着性および有効成分に対する良好な溶解度を有するアクリル系コポリマーを記載）、ならびに米国特許出願公開公報第２０１４／０００４２０４号（生体適合性ポリアクリレート組成物を記載）に記載されている。医療装置に使用されるポリイソブチレン系接着剤系の例が、たとえば米国特許第３，３３９，５４６号および第４，２５３，４６０号に記載されている。マロン酸メチリデンポリマーの例が、たとえば米国特許出願公開公報第２０１０／０２８６４３８号、第２０１０／０２８６４３９号、および第２０１３／０１９７２６４号に記載されている。シアノアクリレートの例は、たとえばＥａｇｌｓｔｅｉｎ　ＷＨ，　ｅｔ　ａｌ．，　Ｃｙａｎｏａｃｒｙｌａｔｅｓ　ｆｏｒ　ｓｋｉｎ　ｃｌｏｓｕｒｅ，　Ｄｅｒｍａｔｏｌ　Ｃｌｉｎ．，　２００５，２３（２）：１９３－８，　Ｓｈｉｖａｍｕｒｔｈｙ，　ＤＭ，　ｅｔ　ａｌ．，　Ｃｏｍｐａｒｉｓｏｎ　ｏｆ　ｏｃｔｙｌ－２－ｃｙａｎｏａｃｒｙｌａｔｅ　ａｎｄ　ｃｏｎｖｅｎｔｉｏｎａｌ　ｓｕｔｕｒｅｓ　ｉｎ　ｆａｃｉａｌ　ｓｋｉｎ　ｃｌｏｓｕｒｅ，　Ｎａｔｌ　Ｊ　Ｍａｘｉｌｌｏｆａｃ　Ｓｕｒｇ．，　２０１０，　１（１）：１５-１９，　Ｄａｌｖｉ　ＡＡ，　ｅｔ　ａｌ．，　Ｎｏｎ－ｓｕｔｕｒｅ　ｃｌｏｓｕｒｅ　ｏｆ　ｗｏｕｎｄ　ｕｓｉｎｇ　ｃｙａｎｏａｃｒｙｌａｔｅ，　１９８６，３２（２）：９７－１００に記載されている。上記の特許または刊行物のすべてが、全体として本明細書中参照として援用されている。
【００４５】
一態様では、生体適合性接着剤はポリアクリレートを含む。
【００４６】
一態様では、生体適合性接着剤は、生体分解性であり、たとえばＢｕｒｈａｎ　Ａｔｅ

ｓ，Ｂｉｏｄｅｇｒａｄａｂｌｅ ｎｏｎ－ａｒｏｍａｔｉｃ ａｄｈｅｓｉｖｅ ｐｏｌｙｕｒｅｔｈａｎｅｓ ｂａｓｅｄ ｏｎ ｄｉｓａｃｃｈａｒｉｄｅｓ ｆｏｒ ｍｅｄｉｃａｌ ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ，Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ａｄｈｅｓｉｏｎ ａｎｄ Ａｄｈｅｓｉｖｅｓ，Ｍａｒｃｈ ２０１４，４９：９０‐９６に記載されている二糖に基づくポリウレタンがある。この文献全体は本明細書中参照として援用されている。

【００４７】

生体適合性ゲル化剤は、ポロクサマーの水溶液などの熱感受性可逆性ハイドロゲルを含む。一態様では、ポロクサマーは、ポリオキシエチレン（たとえばポリ（エチレンオキシド））の２つの親水性の鎖に隣接したポリオキシプロピレン（たとえば（ポリ（プロピレンオキシド））の中心の疎水性の鎖から構成された非イオン性トリブロックコポリマーである。一態様では、ポロクサマーは、式$HO(C_2H_4O)_b(C_3H_6O)_a(C_2H_4O)_bOH$であって、式中、ａが１０～１００、２０～８０、２５～７０、または２５～７０、または５０～７０であり、ｂが、５～２５０、１０～２２５、２０～２００、５０～２００、１００～２００、または１５０～２００である、式を有する。別の態様では、ポロクサマーは、２，０００～１５，０００、３，０００～１４，０００、または４，０００～１２，０００の分子量を有する。本明細書中有用なポロクサマーは、ＢＡＳＦにより製造された商標Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）の下で販売されている。本明細書中有用なポロクサマーの非限定的な例として、限定するものではないが、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）Ｆ６８、Ｐ１０３、Ｐ１０５、Ｐ１２３、Ｆ１２７、およびＬ１２１が挙げられる。

【００４８】

一部の態様では、適切な賦形剤は、水または水性の担体などの薬学的に許容可能な水性の賦形剤である。薬学的に許容可能な水性の賦形剤の例として、滅菌水、生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水、水性ヒアルロン酸、リンガー溶液、ブドウ糖溶液、ハンクス溶液、および他の生理学的に平衡化した塩の水溶液が挙げられる。

【００４９】

非水性の賦形剤として、固定油、オリーブ油およびゴマ油などの植物油、トリグリセリド、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールが挙げられており、またオレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルも使用することができる。

【００５０】

また賦形剤は、等張性または化学的な安定性を高める物質などの少量の添加剤を含むこともできる。緩衝剤の例として、リン酸緩衝液、炭酸水素緩衝液、およびトリス緩衝液が挙げられ、保存剤の例として、チメロソール（ｔｈｉｍｅｒｏｓｏｌ）、クレゾール、ホルマリン、およびベンジルアルコールが挙げられる。特定の態様では、投与形式に応じてｐＨを修正することができる。ある態様では、本組成物は、ｐＨ７～９などの生理学的なｐＨの範囲のｐＨを有する。

【００５１】

特定の場合の微粒子化組成物の量は、利用する特定の化合物、製剤化される特定の組成物、使用形式、ならびに治療される特定の場所および対象に応じて、変動する。一態様では、微粒子化組成物は、本組成物の０．５～２０重量％、１～１０重量％、２～５重量％、または約３重量％、またはこれらの数字のうちの２つの間のいずれかの範囲（エンドポイントを含む）である。

【００５２】

一態様では、微粒子化組成物由来の抽出物は、本組成物の０．５～２０重量％、１～１０重量％、２～５重量％、または約３重量％、またはこれら数字のうちの２つの間のいずれかの範囲（エンドポイントを含む）である。

【００５３】

一態様では、使用される生体適合性の接着剤またはゲル化剤の種類に応じて、本明細書中記載される組成物は、組成物の総重量に基づき、約０．１～１００％、０．１～５０％

、または０．１～３０％、たとえば０．１％、０．２５％、０．５％、０．７５％、１％、２％、５％、７％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、またはこれらの数字のうちの２つの間のいずれかの範囲（エンドポイントを含む）の生体適合性の接着剤またはゲル化剤を含むことができる。

【００５４】

微粒子化胎盤成分および生体適合性接着剤を含む組成物

一態様は、適切な賦形剤中、微粒子化胎盤成分、生体適合性接着剤、および任意に微粒子化胎盤成分由来の抽出物を含む組成物に関する。

【００５５】

一態様では、本組成物は、（ａ）微粒子化胎盤成分、任意に微粒子化胎盤成分由来の抽出物と、（ｂ）生体適合性接着剤と、（ｃ）水または水性担体とを含む。一実施形態では、微粒子化胎盤成分および任意に微粒子化胎盤成分由来の抽出物は、生体適合性接着剤由来の別々の組成物に存在しており、この２つの組成物は使用の直前に混合される。一実施形態では、接着性組成物は溶媒を含む。

【００５６】

一実施形態では、接着剤は、アクリル酸エステルベースモノマー、および補助モノマーのコポリマーである。アクリル酸エステルベースモノマーの例として、アクリル酸ブチル、メタクリル酸メチル、アクリル酸メチル、またはアクリル酸エチル、またはそれらの組み合わせが挙げられる。補助モノマーの例として、メタクリル酸メチル、メタクリル酸塩、スチレン、メタクリルアミド、アクリル酸フェニル、アクリル酸エチル、またはそれらの組み合わせが挙げられる。一態様では、コポリマーは、コポリマーのナノ粒子のエマルジョンの形態である。

【００５７】

一態様では、本組成物は、たとえば損傷または外科処置からもたらされる創傷に使用することができる。微粒子化胎盤成分は、創傷治癒を促進し、創傷の炎症および／または感染症を低減または予防するなどの、創傷への治療を提供する。接着剤（たとえば溶媒が乾燥すると密閉を形成することによる）は、長期間持続する創傷の治療の間、創傷部位で、微粒子化胎盤成分および任意に微粒子化胎盤成分由来の抽出物を保持、または局在化する。一態様では、創傷は損傷の結果である。一態様では、創傷は外科処置の結果である。一態様では、創傷は皮膚に開口部を有し、本組成物は、創傷の内側および／または開口部に使用される。

【００５８】

一態様では、生体適合性接着剤を含む組成物は、当該分野で知られており、または市販されており、たとえばＫｅｒｉＣｕｒｅ　Ｉｎｃによる商標ＫｅｒｉＣｕｒｅ（商標）下で入手可能な製品などのポリアクリレートを含む組成物、Ｅｔｈｉｃｏｎ，　Ｉｎｃによる商標Ｄｅｒｍａｂｏｎｄ（登録商標）下で入手可能な製品などの２－オクチルシアノアクリレートポリマーを含む組成物、およびＯｐｔＭｅｄ，　Ｉｎｃによる商標Ｂｏｎｄｅａｓｅ（登録商標）下で入手可能な製品などのマロン酸メチリデンポリマーを含む組成物がある。このような組成物は、製品の表示にしたがって第１の組成物に使用することができる。

【００５９】

別の態様では、生体適合性接着剤を含む組成物は、ナノ粒子および水のエマルジョンを含み、ここでのナノ粒子は、アクリル酸エステルベースモノマー、および補助モノマーのコポリマーを含む。アクリル酸エステルベースモノマーの例として、アクリル酸ブチル、メタクリル酸メチル、アクリル酸メチル、またはアクリル酸エチル、またはそれらの組み合わせが挙げられる。補助モノマーの例として、メタクリル酸メチル、メタクリル酸塩、スチレン、メタクリルアミド、アクリル酸フェニル、アクリル酸エチル、またはそれらの組み合わせが挙げられる。

【００６０】

接着剤を含む組成物は、ゲルもしくは医療機器の成分などの噴霧可能な組成物もしくは

局所組成物とすることができ、フィルム、パッチ、創傷被覆材、包帯、もしくはインプラントなどの身体と接触するように意図することができ、または当該装置の表面の層もしくはコーティングとすることができる。一態様では、本組成物は、本組成物の総重量に基づき約１～３０％の接着剤を含む。

【００６１】

微粒子化胎盤成分および生体適合性ゲル化剤を含む組成物

一態様は、適切な賦形剤中、微粒子化胎盤成分、生体適合性ゲル化剤、および任意に微粒子化胎盤成分由来の抽出物を含む組成物に関する。

【００６２】

一態様では、生体適合性ゲル化剤は、対象に使用する前（たとえば室温またはそれより低い温度）で流動性であり、対象に使用した後（たとえば体温）でゲルとなる薬剤である。一実施形態では、生体適合性ゲル化剤はハイドロゲルである。

【００６３】

別の態様では、微粒子化胎盤成分およびポロクサマーを含む組成物であって、約０℃～約２０℃でゾル（液体）であり、体温付近またはそれ以上、たとえば約２５℃～約４０℃、または約３０℃～約３７℃でゲル（固体）に移行する組成物を、本明細書中に開示する。

【００６４】

一態様では、本組成物は、たとえば損傷または外科処置からもたらされる創傷に使用することができる。微粒子化胎盤成分は、たとえば創傷治癒の促進、創傷の炎症の低減または予防などの創傷の治療を提供する。長期間持続する創傷の治療の間、創傷部位で微粒子化胎盤成分および任意に微粒子化胎盤成分由来の抽出物を保持または局在化するために、ゲル化剤はゲル相に移行する。一態様では、創傷は損傷の結果である。一態様では、創傷は外科処置の結果である。一態様では、創傷は皮膚に開口部を有し、本組成物は、創傷の内側および／または開口部に使用することができる。

【００６５】

微粒子化胎盤成分を含む組成物と、生体適合性の接着剤またはゲル化剤を含む組成物とを含む組成物およびキット

別の態様は、（ａ）適切な賦形剤中、微粒子化胎盤成分および任意に微粒子化胎盤成分由来の抽出物を含む第１の組成物と、（ｂ）適切な賦形剤中、生体適合性接着剤を含む第２の組成物とを含むキットに関する。一実施形態では、第１および／または第２の組成物は噴霧可能である。一実施形態では、第１および／または第２の組成物は局所用である。

【００６６】

さらなる別の態様では、（ａ）適切な賦形剤中、微粒子化胎盤成分および任意に微粒子化胎盤成分由来の抽出物を含む第１の組成物と、（ｂ）適切な賦形剤中、生体適合性ゲル化剤を含む第２の組成物とを含むキットを、本明細書中開示する。一実施形態では、第１および／または第２の組成物は噴霧可能である。一実施形態では、第１および／または第２の組成物は局所用である。

【００６７】

第１の組成物は、たとえば創傷治癒の促進、創傷の炎症および／または感染症の低減または予防などの創傷を治療するための創傷に、使用することができる。次に、長期間持続する創傷の治療の間、使用部位で第１の組成物中の微粒子化胎盤成分および任意に微粒子化胎盤成分由来の抽出物を固定または局在化するために、第２の組成物を第１の組成物の上に使用することができる。一態様では、創傷は損傷の結果である。一態様では、創傷は外科処置の結果である。一態様では、創傷は皮膚に開口部を有し、第１の組成物を、創傷の内側および／または開口部に使用することができ、第２の組成物を、第１の組成物を被覆するように創傷の開口部に使用する。

【００６８】

ＩＩ．調製方法

図１４は、本明細書中記載される微粒子化組成物の調製に使用するための胎盤性物質を

収集、処理、および調製するステップの概略（１００）および特定の態様を表す。個々の各ステップに関するより詳細な説明および論述を後述する。まず、選択的帝王切開手術の後に、同意した患者から胎盤組織を回収する（ステップ１１０）。この物質を、従来の組織の保存方法で保存し、確認および評価のための適切な処理場所または施設に移す（ステップ１２０）。次に、肉眼での処理、操作、および組織層の分離を行う（ステップ１３０）。次に容認できる組織を除染し（ステップ１４０）、脱水する（ステップ１４５）。除染および脱水の後、次に胎盤成分（たとえば個々にまたは移植片として、羊膜、中間組織層、および／または絨毛膜）を微粒子化する（ステップ１５０）。各ステップは以下に詳細に記載されている。

【００６９】

最初の組織の回収（ステップ１１０）

本明細書中記載される微粒子化組成物を生成するために使用する成分は、胎盤由来である。胎盤の供給源は変更可能である。一態様では、胎盤は、ヒト、または限定するものではないが、ウシ、ブタなどを含む他の動物などの哺乳類に由来する。ヒトの場合、胎盤の回収は病院で行われ、好ましくは帝王切開の出産の間に回収される。出産予定の母を表すドナーは、移植可能である最も安全な組織を提供するよう設計された総合的なスクリーニング処理に自発的に参加するものである。好ましくは、このスクリーニング処理は、ヒト免疫不全ウイルス１型および２型（抗ＨＩＶ－１および抗ＨＩＶ－２）に対する抗体、Ｂ型肝炎ウイルスに対する抗体（抗ＨＢＶ）、Ｂ型肝炎表面抗原（ＨＢｓＡｇ）、Ｃ型肝炎ウイルスに対する抗体（抗ＨＣＶ）、ヒトＴリンパ好性ウイルスＩ型およびＩＩ型に対する抗体（抗ＨＴＬＶ－Ｉ、抗ＨＴＬＶ－ＩＩ）、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）、および梅毒に関する試験を行い、ならびにヒト免疫不全ウイルス１型（ＨＩＶ－１）およびＣ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）に関しては、従来の血清学的試験を使用した核酸試験を行う。上記の試験の列挙は単なる例示であり、当業者に理解されているように、経時的にまたは移植片の意図する用途に応じて、これよりも多い、少ない、または異なる試験が望ましい、または必要な場合がある。

【００７０】

ドナーの情報およびスクリーニング試験の結果の審査に基づき、ドナーを、容認可能かそうではないかとみなす。さらに、送達時に、細菌、たとえばクロストリジウム（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ）またはレンサ球菌（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）の存在を判定するために培養物を採取する。ドナーの情報、スクリーニング試験、および送達培養物がすべて基準を満たしている（すなわち、リスクを全く示さない、または容認可能なレベルのリスクを示す）場合、ドナーは医長より承認され、組織の検体は、最初の段階でさらなる処理および評価にふさわしいとされる。

【００７１】

上記の選択基準に一致したヒトの胎盤は、好ましくは滅菌発送バッグ中の生理食塩水の中に入れられており、さらなる処理のための処理場所または研究室までの発送のため、湿潤氷の容器に保存されている。

【００７２】

スクリーニング試験および送達培養物から結果を得ることが完了する前に胎盤を回収する場合、このような組織はラベル付けされ、隔離したままにする。操作および使用に安全な組織を示す、必要とされるスクリーニングの評価および送達培養物が基準を満たした後にのみ、この胎盤がさらなる処理に関して承認され、最終的な承認は医長から得られるものである。

【００７３】

物質の確認および評価（ステップ１２０）

処理センターまたは研究室に到着した後、発送物を開封し、滅菌発送バッグ／容器が未だに密閉され、冷却材中にあるか、適切なドナーの書類が存在するか、書類上のドナー番号が組織を含む滅菌発送バッグ上の番号と一致するかを検証する。次に、組織を含む滅菌発送バッグを、さらなる処理を準備するまで冷蔵庫に保存する。

【００７４】
肉眼での組織処理（ステップ１３０）
組織をさらに処理する準備ができている場合、さらに胎盤組織を処理する必要がある滅菌供給物を、制御した環境のステージングエリアに集め、制御した環境へ導入するために調製する。一態様では、胎盤は室温で処理される。制御した環境が製造フードである場合、滅菌供給物を開口し、従来の滅菌技術を使用してフードの中へ入れる。制御した環境がクリーンルームである場合、滅菌供給物を開口し、滅菌ドレープにより被覆されたカートへ入れる。すべての作業表面を、従来の滅菌技術を使用して滅菌ドレープの一部により被覆し、滅菌供給物および処理器具を、再度従来の滅菌技術を使用して滅菌ドレープの上に配置する。
【００７５】
処理器具を、従来の産業上認可されている除染手法にしたがい除染し、次に制御した環境に導入する。この器具は、制御した環境の中に戦略的に配置することにより、器具が組織検体の近くにあること、または組織検体により誤って汚染される可能性を最小限にする。
【００７６】
次に、胎盤を、滅菌発送バッグから取り出し、制御した環境の中の滅菌処理ベースンへと無菌で移す。滅菌ベースンは、室温または室温近くの高張性生理食塩水溶液（たとえば１８％のＮａＣｌ）を含む。血餅の分離を支援し、胎盤組織を室温にするために胎盤をゆっくりとマッサージすることにより、胎盤の成分（たとえば羊膜および絨毛膜）を互いから分離しやすくする。最大大気温度まで温めた後（たとえば約１０～３０分後）、次に胎盤を滅菌処理ベースンから取り出し、検査のために羊膜層をふせながら処理トレイ上に平たく配置する。
【００７７】
変色、デブリ、または他の汚染、臭い、および損傷のサインに関して胎盤を試験する。また組織の大きさを記載する。この時点で、組織がさらなる処理に認容可能かどうかの判定を行う。
【００７８】
次に、羊膜および絨毛膜を注意深く分離する。一態様では、この手順に使用する物質および器具は、処理トレイ、１８％の生理食塩水溶液、滅菌４×４のスポンジ、および２つの滅菌Ｎａｌｇｅｎｅジャーを含む。次いで、羊膜を絨毛膜から分離することができる領域（概して角）を見出すため、胎盤組織を念入りに試験する。羊膜は、絨毛膜の上の薄く不透明な層として現れる。
【００７９】
線維芽細胞層は、滅菌ガーゼまたはコットンの付いたアプリケーターの一部と羊膜の各側面をやさしく接触させることにより同定する。線維芽細胞層は、試験物質に固着している。羊膜を、基底膜層を下にして処理トレイに置く。鈍器、細胞スクレーパー、または滅菌ガーゼを使用して、残る血液をも除去する。このステップは、再度羊膜を引き裂かないように、適切な注意を払って行わなければならない。羊膜が滑らかであり乳白色の外観になると、羊膜の洗浄は終了している。
【００８０】
特定の態様では、中間組織層は、スポンジ層とも呼ばれ、線維芽細胞層を曝露するために羊膜から実質的に除去されている。除去される中間組織層の量に関して、用語「実質的に除去した」は、羊膜から中間組織層の９０％超、９５％超、または９９％超を除去すると本明細書中で定義される。これは、羊膜から中間組織層をはぐことにより実施できる。あるいは、中間組織層は、ガーゼまたは他の適切なティッシュで中間組織層をぬぐうことにより羊膜から除去できる。その後、この結果として得られる羊膜を、以下に記載される処理を使用して除染することができる。
【００８１】
特定の態様では、羊膜に存在する上皮層は、羊膜の基底層を曝露するために、実質的に

除去されている。除去される上皮の量に関して、用語「実質的に除去した」は、羊膜から上皮細胞の９０％超、９５％超、または９９％超を除去すると本明細書中で定義される。羊膜層上に残る上皮細胞の存在の有無は、当該分野で知られている技術を使用して評価できる。たとえば、上皮細胞層の除去の後、処理ロットからの代表的な組織の試料を、標準的な顕微鏡の試験スライド上に配置する。次に組織の試料を、エオシンＹ染色を使用して染色し、以下に記載するように評価する。次にこの試料を被覆し、静置させる。染色を可能にするための適切な時間が経過した後、目視での観察を拡大して行う。

【００８２】

上皮層は、当該分野で知られている技術により除去できる。たとえば、上皮層は、細胞スクレーパーを使用して羊膜をこすりとることができる。他の技術として、限定するものではないが、膜の凍結、細胞スクレーパーを使用した物理的な除去、または非イオン性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤、もしくはヌクレアーゼへの上皮細胞の曝露が挙げられる。次に、脱上皮化組織を、基底膜が損なわれておらず、無処置のままであることを判定するために評価する。このステップは、処理ステップの完了後および組織が次のセクションに記載されるように脱水される前に、実施される。たとえば、代表的な試料移植片を、顕微鏡解析のために除去する。この組織試料を標準的なスライドに配置し、エオシンＹで染色し、顕微鏡で検視した。上皮が存在する場合、玉石形状の細胞として見える。

【００８３】

本明細書中に記載される方法は、羊膜中のすべての細胞成分を除去するものではない。この技術は、当該分野で「脱細胞化」と呼ばれている。脱細胞は、一般的に、上皮細胞および線維芽細胞を含む、羊膜に存在するすべての細胞の物理的および／または化学的な除去を含む。たとえば、上皮細胞の除去は任意であるが、中間組織層が除去されていても羊膜の間質系層に存在する繊維芽細胞層は無処置である。ここでは、繊維芽細胞は、繊維芽細胞層（繊維芽細胞層）（ｆｉｂｒｏｂｌａｓｔ　ｌａｙｅｒ（ｆｉｂｒｏｂｌａｓｔ　ｃｅｌｌｕｌａｒ　ｌａｙｅｒ））に存在する。

【００８４】

胎盤組織がワルトンゼリーである場合、以下の例示的な手順を使用できる。メスまたはハサミを使用して、臍帯を絨毛膜のディスクから解体する。静脈および動脈を同定し、臍帯を、静脈または動脈のいずれかの下方へ縦方向に切開する。臍帯を切開した後に、ワルトンゼリーから静脈壁および動脈壁を解体するために、外科用ハサミおよび鉗子を使用できる。次に、羊膜の外層を、羊膜を切断することによりワルトンゼリーから除去する。ここで、ワルトンゼリーが唯一の残存する成分となるように、臍帯の外膜を除去する。よって、本明細書中で使用されるワルトンゼリーは外側の臍帯膜および臍帯管を含むものではない。ワルトンゼリーは、条片に切断できる。一態様では、この条片は、約１．２５ｃｍの厚さで、約１～４ｃｍ×１０～３０ｃｍであるが、他の厚さも用途に応じて可能である。

【００８５】

化学的な除染（ステップ１４０）

胎盤組織は、以下に記載される技術を使用して化学的に除染できる。一態様では、羊膜は室温で除染される。一態様では、ステップ１３０で生成した羊膜（たとえば中間組織層を含むまたは含まない）を、次のステップのために滅菌Ｎａｌｇｅｎｅジャーまたは他の密閉可能な容器などの空の容器に配置できる。一態様では、以下の手順を使用して羊膜を清浄にできる。Ｎａｌｇｅｎｅジャーは、１８％の高張性生理食塩水溶液で無菌的に充填され、密閉されている（または上部が密閉される）。次にこのジャーを、ロッカープラットフォーム上に配置し、３０～９０分間撹拌し、これによりさらに羊膜の汚染物質を除く。ロッカープラットフォームが臨界環境（たとえば製造フード）にない場合、Ｎａｌｇｅｎｅジャーを、制御された／滅菌環境に戻し、開口する。滅菌鉗子を使用し、または中身を無菌的にデカントすることにより、羊膜を、１８％の高張性生理食塩水溶液を含むＮａｌｇｅｎｅジャーからゆっくりと取り出し、空のＮａｌｇｅｎｅジャーに入れる。次に、この羊膜を含む空のＮａｌｇｅｎｅジャーを予め混合した抗菌溶液で無菌的に充填する。

一態様では、予め混合した抗菌溶液は、硫酸ストレプトマイシンおよび硫酸ゲンタマイシンなどの抗生物質のカクテルから構成される。現在入手可能または将来入手可能な硫酸ポリミキシンＢおよびバシトラシンまたは類似の抗生物質などの他の抗生物質もまた適切である。さらに、抗菌性溶液は、羊膜の温度を変化させないよう、または羊膜を損傷させないように、添加される際に室温であることが好ましい。次に、この羊膜および抗生物質を含むジャーまたは容器を密閉または閉鎖し、ロッカープラットフォームに置き、好ましくは６０～９０分撹拌する。このような、抗菌性溶液の中での羊膜のロッキングまたは撹拌は、組織の汚染物質および細菌をさらに取り除く。任意に羊膜を界面活性剤で洗浄できる。一態様では、羊膜を、０．１～１０％、０．１～５％、０．１～１％、または０．５％のトリトンＸ洗浄溶液で洗浄できる。

【００８６】

ロッカープラットフォームが臨界環境（たとえば製造フード）にない場合、次に、羊膜および抗生物質を含むジャーまたは容器を臨界／滅菌環境に戻し、開口する。滅菌鉗子を使用し、羊膜をジャーまたは容器からゆっくりと取り出し、滅菌水または通常の生理食塩水（０．９％の生理食塩水溶液）を含む滅菌ベースンに配置する。羊膜を、少なくとも１０～１５分間、滅菌水／通常の生理食塩水中に置いて浸す。羊膜を、組織から、抗菌性溶液および他のいずれかの汚染物質の除去を促進するためにわずかに撹拌させてもよい。少なくとも１０～１５分後に、羊膜は、脱水され、さらに処理される準備ができている。

【００８７】

絨毛膜の場合、以下の例示的な手順を使用できる。羊膜から絨毛膜を分離し、線維層から血餅を除去した後、絨毛膜を、１８％の生理食塩水で１５分～６０分間すすぐ。第１のすすぎ周期の間、溶液の温度が約４８℃になるように、１８％の生理食塩水を研究室の加熱プレートを使用して滅菌容器中で加熱する。この溶液をデカントし、絨毛膜組織を滅菌容器に配置し、デカントした生理食塩水溶液を容器に注ぐ。この容器を密閉し、ロッカープレート上に置き、１５分～６０分撹拌する。槽で撹拌した後、絨毛膜組織を取り出し、さらに１５分～６０分のすすぎ周期の間第２の加熱した撹拌槽に配置する。任意に、絨毛膜組織を、羊膜の除染に関して上述した界面活性剤（たとえばトリトンＸ洗浄溶液）で洗浄できる。容器を密閉し、１５分間～１２０分間加熱することなく撹拌する。次に、絨毛膜組織を脱イオン水（たとえば２５０ｍｌのＤＩ水×４）で、各すすぎで勢いよく洗浄する。この組織を取り出し、１×ＰＢＳ／ＥＤＴＡ溶液の容器に配置する。この容器を密閉し、制御した温度で１～８時間撹拌する。絨毛膜組織を取り出し、滅菌水を使用してすすぐ。目視の検査を実施して、絨毛膜組織から残存する変色した線維状の血液の物質を除去する。絨毛膜組織は、褐色に変色する徴候がなく、乳白色の外観を有しているべきである。

【００８８】

胎盤組織がワルトンゼリーである場合、以下の例示的な手順を使用できる。ワルトンゼリーを、滅菌Ｎａｌｇｅｎｅジャーに移す。次に、室温の１８％の高張性生理食塩水溶液を添加して、組織をすすぎ、ジャーを密閉する。このジャーを３０～６０分撹拌する。インキュベートした後、ジャーを除染し、滅菌性の場に戻す。この組織を清浄な滅菌Ｎａｌｇｅｎｅジャーに移し、１８％のＮａＣｌで予め温める（約４８℃）。容器を密閉し、ロッカープレート上に配置し、６０～９０分間撹拌する。

【００８９】

すすいだ後、ジャーを除染し、滅菌性の場に戻す。組織を取り出し、抗菌性溶液の中に配置する。容器を密閉し、ロッカープラットフォーム上で６０～９０分間撹拌する。インキュベーションした後、ジャーは、最大２４時間、１℃～１０℃で冷蔵されてよい。

【００９０】

次に、ワルトンゼリーを、約２００ｍＬの滅菌水を含む滅菌ベースンに移す。この組織を、１～２分間すすぎ、約３００ｍｌの滅菌水を含む滅菌Ｎａｌｇｅｎｅジャーに移す。このジャーを密閉し、ロッカー上に３０～６０分間配置する。インキュベーションの後、ジャーを滅菌性の場に戻す。ワルトンゼリーは、褐色に変色する徴候がなく、乳白色の外

観を有するべきである。

【００９１】

脱水（ステップ１４５）

一態様では、上述の胎盤組織もしくはその成分、またはそれらのいずれかの組み合わせは、その後微粒子化される組織移植片（すなわち積層物）へと処理できる。別の態様では、胎盤組織またはその個々の成分は、独立して脱水でき、その後単独または成分の混合物として微粒子化できる。一態様では、組織（すなわち個々の膜または移植片）は、化学的な脱水、次いで凍結乾燥により脱水される。一態様では、化学的な脱水ステップは、実質的に（すなわち９０％超、９５％超、または９９％超）または完全に組織に存在する残存した水を除去（すなわち組織を脱水）するために十分な時間および量で、羊膜、絨毛膜、および／または中間層を極性有機溶媒と接触させることにより実施される。この溶媒は、プロトン性または非プロトン性とすることができる。本明細書中有用な極性有機溶媒の例として、限定するものではないが、アルコール、ケトン、エーテル、アルデヒド、またはそれらのいずれかの組み合わせが挙げられる。具体的には、非限定的例として、ＤＭＳＯ、アセトン、テトラヒドロフラン、エタノール、イソプロパノール、またはそれらのいずれかの組み合わせが挙げられる。一態様では、胎盤組織は、極性有機溶媒と室温で接触する。追加的なステップは必要とされず、組織は、以下に記載されるように直接凍結乾燥できる。

【００９２】

化学的な脱水の後、残存するいずれかの水および極性有機溶媒を除去するために組織を凍結乾燥する。一態様では、羊膜、絨毛膜、および／または中間層を、凍結乾燥する前に適切な乾燥用固定具に置くことができる。たとえば、羊膜の１つまたは複数の条片は、適切な乾燥用固定具上に置くことができる。次に、絨毛膜を羊膜の上に置く。この態様では、羊膜／絨毛膜組織の移植片を生成する。あるいは、羊膜の条片を、第１の乾燥用固定具の上に配置でき、絨毛膜の条片を第２の乾燥用固定具の上に置くことができる。乾燥用固定具は、好ましくは、胎盤組織を完全に平たく広げて載置するよう十分大きい大きさである。一態様では、乾燥用固定具は、テフロン（登録商標）またはＤｅｌｒｉｎ（登録商標）から作製され、これらは、デュポンにより発明かつ販売されているアセタール樹脂のエンジニアリングプラスチックに関するブランド名であり、また、ジョージア州マリエッタのＷｅｒｎｅｒ　Ｍａｃｈｉｎｅ，　Ｉｎｃから市販されている。熱および切断に耐性があり、湿潤組織を載置するために適切な形状へと形成できる他のいずれかの適切な物質もまた、乾燥用固定具に使用できる。

【００９３】

組織を乾燥用固定具上に配置した後、乾燥用固定具を凍結乾燥機に入れる。組織を脱水させるための凍結乾燥機の使用は、熱的脱水などの他の技術と比較して効率的かつ徹底的とすることができる。一般的に、胎盤組織で氷晶形成を回避することが望ましく、これは、氷晶形成が組織の細胞外マトリックスに損傷を与え得るためである。凍結乾燥の前に胎盤組織を化学的に脱水することにより、この問題は回避できる。

【００９４】

別の態様では、脱水ステップは、組織に熱を適用することを含む。一態様では、羊膜、絨毛膜、および／または中間層は、適切な乾燥用固定具上に配置され（上述の個々の条片または積層物のいずれかとして）、乾燥用固定具を、滅菌Ｔｙｖｅｋ（または類似の通気性があり、熱に耐性があり、密閉可能な物質）の脱水バッグに入れ、密閉する。通気性のある脱水バックは組織を早く乾燥しすぎないようにする。複数の乾燥用固定具を同時に処理する場合、各乾燥用固定具は、自身のＴｙｖｅｋバッグに配置、またはあるいはその上に複数の乾燥フレームを保持するように設計される適切な取付けフレームに配置され、次にフレーム全体を、より大きな単一の滅菌Ｔｙｖｅｋ脱水バッグに配置し、密閉する。

【００９５】

次に、１つまたは複数の乾燥用固定具を含むＴｙｖｅｋ脱水バッグを、約３５～５０℃（摂氏）にあらかじめ温めた、非真空オーブンまたはインキュベーターに配置する。Ｔｙ

ｖｅｋバッグを、３０～１２０分、オーブンに入れたままにする。一態様では、加熱ステップを、組織を過剰に乾燥または焼却することなく十分に乾燥するように、約４５℃の温度で４５分間実施することができる。特定のオーブンの特定の温度および時間は、高度、オーブンの大きさ、オーブン温度の正確性、乾燥用固定具に使用される物質、同時に乾燥される乾燥用固定具の数、乾燥用固定具の単一または複数のフレームが同時に乾燥されるかどうかなどを含む他の要因に基づき、較正かつ調節する必要がある。

【００９６】

一態様では、本明細書中記載される胎盤組織移植片は、脱水処理の速度および均一性を高める画期的な脱水装置を使用して脱水することができる。一実施形態では、乾燥時間は、従来の乾燥オーブンと比較して、脱水装置の一構成において最大４０％速めることができる。特定の態様では、胎盤組織移植片は、本明細書中記載される乾燥用固定具の上に置かれ、組織移植片を含む乾燥用固定具は、脱水処理を行う脱水装置に挿入される。他の態様では、複数の胎盤組織移植片を乾燥用固定具の上に配置して、同時に脱水装置中で１超の胎盤組織移植片を乾燥することができる。脱水装置は本明細書中記載される組織移植片の脱水に有用ではあるが、胎盤組織以外の物質を脱水するために使用することができる。

【００９７】

特定の脱水装置が、表題「ＤＥＨＹＤＲＡＴＩＯＮ　ＤＥＶＩＣＥ　ＡＮＤ　ＭＥＴＨＯＤＳ　ＦＯＲ　ＤＲＹＩＮＧ　ＢＩＯＬＯＧＩＣＡＬ　ＭＡＴＥＲＩＡＬＳ」の２０１３年１月１７日に出願された米国特許公開公報第２０１４／００５１０５９号に記載されている。この文献全体は参照として援用されている。

【００９８】

微粒子化組成物および医薬組成物の調製（ステップ１５０）

上述した胎盤組織またはその成分を、個々にまたは組織移植片の形態で脱水した後、脱水した組織（複数可）を微粒子化する。微粒子化組成物は、当該分野で知られている器具を使用して生成することができる。たとえばＲｅｔｓｃｈ　Ｏｓｃｉｌｌａｔｉｎｇ　Ｍｉｌｌ　ＭＭ４００を、本明細書中記載される微粒子化組成物を生成するために使用できる。微粒子化組成物の用途に応じて、微粒子化組成物中の物質の粒径も変動することができる。一態様では、微粒子化組成物は、５００μｍ未満、４００μｍ未満、３００μｍ未満、２００μｍ未満、１００μｍ未満、５０μｍ未満、２５μｍ未満、２０μｍ未満、１５μｍ未満、１０μｍ未満、９μｍ未満、８μｍ未満、７μｍ未満、６μｍ未満、５μｍ未満、４μｍ未満、３μｍ未満、２μｍ未満、または２μｍ～４００μｍ、２５μｍ～３００μｍ、２５μｍ～２００μｍ、または２５μｍ～１５０μｍである粒子を有する。一態様では、微粒子化組成物は、１５０μｍ未満、１００μｍ未満、または５０μｍ未満の直径を有する粒子を有する。他の態様では、より大きな直径（たとえば１５０μｍ～３５０μｍ）を有する粒子が望ましい。すべての場合で、粒子の直径はその最も長い軸に沿って測定される。

【００９９】

一実施形態では、粒子の大きさはナノ範囲にまで小さくしてもよい。当業者に理解されているように、胎盤成分のナノ粒子が、創傷での使用において密度が増加し、かつ／または放出速度が増加するため望ましい場合がある。好ましくは、微粒子化粒子の粒径は、約０．０５μｍ～約２μｍ、約０．１μｍ～約１．０μｍ、約０．２μｍ～約０．８μｍ、約０．３μｍ～約０．７μｍ、または約０．４μｍ～約０．６μｍである。あるいは微粒子化粒子の粒径は、少なくとも０．０５μｍ、少なくとも０．１μｍ、少なくとも０．２μｍ、少なくとも０．３μｍ、少なくとも０．４μｍ、少なくとも０．５μｍ、少なくとも０．６μｍ、少なくとも０．７μｍ、少なくとも０．８μｍ、少なくとも０．９μｍ、または少なくとも１μｍである。あるいは、微粒子化粒子の粒径は、１μｍ未満、０．９μｍ未満、０．８μｍ未満、０．７μｍ未満、０．６μｍ未満、０．５μｍ未満、０．４μｍ未満、０．３μｍ未満、０．２μｍ未満、０．１μｍ未満、または０．０５μｍ未満である。

【０１００】

他の態様では、ある範囲の大きさおよび体積を有する粒子は、当該粒子が創傷に異なる放出速度を提供するため、好ましい。一実施形態では、ある範囲の体積に対する質量の比率を有する粒子は、ある範囲の移植片の大きさおよび体積が提供されるように複数の層（たとえば２～１０の層）の移植片と単層の移植片の混合物を微粒子化することにより調製することができる。別の実施形態では、同一の組織物質の体積に対する表面積の比率が変わる粒子は、異なる大きさ（円形、楕円形、長方形など）の３次元の形状に直線状の移植片を圧縮することにより調製することができる。体積に対する表面積の比率が増加すると、粒子の放散が、内在性の酵素への曝露領域が大きくなるなどにより増大する。このことは、コラーゲンＩＶ型、Ｖ型、およびＶＩＩ型、フィブロネクチンおよびラミニンを含む細胞接着生理活性因子、ならびに微粒子化粒子の他の成分の放出速度をより速める。他方で、体積に対する表面積の比率が減少すると、粒子の放散が、内在性酵素へ曝露する面積が小さくなることなどにより減少する。これは、コラーゲンＩＶ型、Ｖ型、およびＶＩＩ型、フィブロネクチンおよびラミニンを含む細胞接着生理活性因子、ならびに微粒子化粒子の他の成分の放出速度を遅くする。まとめると、異なる体積に対する表面積の比率を有する微粒子化粒子の層の使用は、「徐放」機構を提供し、これにより、微粒子化移植片の利点は、即効性また徐放性の両方となる。

【０１０１】

一実施形態では、体積に対する表面積の比率（上述のある範囲の直径を有する球に基づく）は、約０．０６μｍ～約６×１０^{4}μｍ、約０．０６μｍ～約６×１０^{3}μｍ、約０．０６μｍ～約６×１０^{2}μｍ、または約０．６μｍ～約６×１０^{2}μｍの範囲にある。

【０１０２】

一態様では、最初の微粒子化は、機械的な粉砕または破砕により行われる。別の態様では、微粒子化は低温の粉砕により行われる。この態様では、組織を含む粉砕ジャーが、粉砕工程の前およびその間に、統合された冷却システムからの液体窒素を用いて連続的に冷却されている。よって試料は脆化し、揮発性の成分が保存される。さらに羊膜、中間組織層、および／または絨毛膜中のタンパク質の変性が最小限となるか、または保存される。一態様では、Ｒｅｔｓｃｈにより製造されたＣｒｙｏＭｉｌｌをこの態様で使用することができる。

【０１０３】

本明細書中記載される微粒子化成分を作製するために使用される成分の選択は、組成物の最終的な用途に応じて変動し得る。たとえば胎盤組織、または羊膜、絨毛膜、中間組織層、ワルトンゼリーなどの個々の成分もしくはそれらのいずれかの組み合わせを、互いに混合し、その後微粒子化することができる。別の態様では、１つまたは複数の胎盤組織、羊膜、絨毛膜、中間組織層、またはそれらのいずれかの組み合わせ（すなわち積層物）から構成される１つまたは複数の移植片を微粒子化することができる。さらなる態様では、１つまたは複数の羊膜、絨毛膜、中間組織層、またはいずれかの組み合わせから構成される１つまたは複数の組織移植片を、個々の成分としての羊膜、絨毛膜、中間組織層、またはそれらのいずれかの組み合わせと混合し、その後微粒子化することができる。

【０１０４】

本明細書中記載される微粒子化組成物を作製するために使用される異なる成分の量は、微粒子化組成物の用途に応じて変動できる。一態様では、微粒子化組成物が、羊膜（中間組織層を含むまたは含まない）および中間組織層から構成されている場合、中間組織層に対する羊膜の重量比は、１０：１～１：１０、９：１～１：１、８：１～１：１、７：１～１：１、６：１～１：１、５：１～１：１、４：１～１：１、３：１～１：１、２：１～１：１、または約１：１である。別の態様では、微粒子化組成物が、羊膜（中間組織層を含むまたは含まない）および絨毛膜から構成されている場合、羊膜に対する絨毛膜の重量比は、１０：１～１：１０、９：１～１：１、８：１～１：１、７：１～１：１、６：１～１：１、５：１～１：１、４：１～１：１、３：１～１：１、２：１～１：１、または約１：１である。使用される成分に関わらず、微粒子化成分の粒径は、本明細書中に記載される装置の出口、噴霧器、またはノズルを介して本組成物が容易に通過可能であるた

めのものであり、当業者により決定することができる。一態様では、アルギニンまたはその塩などの抗凝集剤を、微粒子化物質の凝集を防止するために添加することができる。

【０１０５】

粒径の分別は、粒子の懸濁液を形成することによる滅菌水中の微粒子化物質の分画により、達成することができる。懸濁液の最上部は、主に最も小さい粒子を含み、懸濁液の最下部は、主に最も重い粒子を含む。分画により粒径で分離され、分画を反復することにより、微粒子化粒子を様々な大きさに分けることとなる。このように分離した粒子は、治療される創傷に最も適切であるように、望ましい粒径の比率に組み合わせることができる。

【０１０６】

胎盤組織、羊膜、中間組織層、および絨毛膜に加えて、微粒子化の前および／または後で、さらなる成分を本組成物に添加することができる。

【０１０７】

別の態様では、生理活性剤を、微粒子化の前および／または後に本組成物に添加することができる。生理活性剤の例として、限定するものではないが、自己血液回収および分離生成物、または期限切れの保存血由来の血小板濃縮物のいずれかを使用した、血小板濃縮物由来の天然に存在する増殖因子；骨髄穿刺液；濃縮したヒト胎盤性臍帯血幹細胞由来の幹細胞、濃縮した羊水幹細胞またはバイオリアクター中で増殖させた幹細胞；抗炎症剤；または抗生物質が挙げられる。対象となる領域に生理活性剤を有する微粒子化組成物を使用すると、生理活性剤は、経時的にこの領域に送達される。よって、本明細書中に記載される微粒子化粒子は、対象に投与する場合に、生理活性剤および他の医薬製剤の送達装置として有用である。放出プロファイルは、とりわけ微粒子化組成物を作製するために使用される成分の選択、および粒子の大きさに基づき、修正することができる。

【０１０８】

さらなる別の態様では、微粒子化胎盤成分を、懸濁液を形成するために、生理食塩水、滅菌水、または当該分野で知られているいずれかの適切なバッファーに懸濁することができる。その後、微粒子化胎盤成分の抽出物を、たとえば分画によって溶液から微粒子化胎盤粒子を分離することにより、調製する。増殖因子およびサイトカインを含む得られた抽出物は、直接的な使用もしくは注射で使用されるか、または他の医薬的な製品もしくは美容上の製品と組み合わせる。さらに、残りの微粒子化胎盤成分は、創傷の治療または他の医薬的な用途に有意な量の増殖因子を含む。

【０１０９】

さらなる態様では、羊膜は、中間組織層、絨毛膜、または第２の羊膜組織と架橋することができる。たとえば架橋剤を、微粒子化の前および／または後に本組成物（たとえば、個々の成分および／または組織移植片としての羊膜、絨毛膜、中間組織層、またはそれらのいずれかの組み合わせ）に添加することができる。一般的に、架橋剤は非毒性かつ非免疫原性である。複数の成分、たとえば羊膜、中間組織層、および／または絨毛膜（またはそれらの組織移植片）を架橋剤で処理する場合、架橋剤は同一または異なるものとすることができる。一態様では、羊膜、中間組織層、および絨毛膜は、別々に架橋剤で処理することができ、またはあるいは、羊膜、中間組織層、および絨毛膜は、同一の架橋剤を用いてまとめて処理することができる。特定の態様では、羊膜、中間組織層、および絨毛膜は、２つ以上の異なる架橋剤で処理できる。羊膜、中間組織層、および絨毛膜を処理する条件は変動し得る。他の態様では、羊膜、中間組織層、および／または絨毛膜は微粒子化することができ、その後微粒子化組成物を架橋剤で処理することができる。一態様では、架橋剤の濃度は、０．１Ｍ～５Ｍ、０．１Ｍ～４Ｍ、０．１Ｍ～３Ｍ、０．１Ｍ～２Ｍ、または０．１Ｍ～１Ｍである。

【０１１０】

架橋剤は、一般的に、共有結合を生成するようタンパク質と反応できる２つ以上の官能基を有する。一態様では、架橋剤は、タンパク質に存在するアミノ基と反応できる基を有する。このような官能基の例として、限定するものではないが、ヒドロキシル基、置換また非置換アミノ基、カルボキシル基、およびアルデヒド基が挙げられる。一態様では、架

橋剤は、たとえばグルタルアルデヒドなどのジアルデヒドとすることができる。別の態様では、架橋剤は、たとえば（Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチル－カルボジイミド（ＥＤＣ）などのカルボジイミドとすることができる。他の態様では、架橋剤は、酸化デキストラン、ｐ－アジドベンゾイルヒドラジド、Ｎ－［α－マレイミドアセトキシ］スクシンイミドエステル、ｐ－アジドフェニルグリオキサール一水和物、ビス－［β－（４－アジドサリシルアミド）エチル］ジスルフィド、ビス－［スルホスクシンイミジル］スベレート、ジチオビス［スクシンイミジル］プロピオネート、ジスクシンイミジルスベレート、および１－エチル－３－［３－ジメチルアミノプロピル］カルボジイミドハイドロクロライド、二官能性オキシラン（ＯＸＲ）、またはエチレングリコールジグリシジルエーテル（ＥＧＤＥ）とすることができる。

【０１１１】

一態様では、糖は架橋剤であり、ここでの糖は、共有結合を形成するように羊膜、中間組織層、および絨毛膜に存在するタンパク質と反応することができる。たとえば、この糖は、糖を還元することによりタンパク質上のアミノ基の非酵素的なグリコシル化により開始し、その後共有結合の形成をもたらすメイラード反応により、タンパク質と反応することができる。架橋剤として有用な糖の例として、限定するものではないが、Ｄ－リボース、グリセロース、アルトロース、タロース、エルテオース（ｅｒｔｈｅｏｓｅ）、グルコース、リキソース、マンノース、キシロース、グロース、アラビノース、イドース、アロース、ガラクトース、マルトース、ラクトース、スクロース、セリビオース（ｃｅｌｌｉｂｉｏｓｅ）、ゲンチビオース、メリビオース、ツラノース、トレハロース、イソマルトース、またはそれらのいずれかの組み合わせが挙げられる。

【０１１２】

本明細書中開示される組成物は、当該分野で知られた技術を使用して調製することができる。一態様では、本組成物は、薬学的に許容可能な化合物および／または賦形剤と本明細書中記載される微粒子化組成物を混合することにより、調製される。用語「混合する」は、化学反応または物理的な相互作用が存在しないように２つの成分をまとめて混合することとして定義されている。用語「混合する」はまた、本配合物と薬学的に許容可能な化合物との間の化学反応または物理的な相互作用をも含む。

【０１１３】

存在し得る界面活性剤（または界面活性物質）は、陰イオン性、非イオン性、陽イオン性、および／または両性の界面活性剤である。陰イオン性界面活性剤の典型例として、限定するものではないが、石鹸、アルキルベンゼンスルホネート、アルカンスルホネート、オレフィンスルホネート、アルキルエーテルスルホネート、グリセロールエーテルスルホネート、α－メチルエステルスルホネート、スルホ脂肪酸、アルキルスルフェート、脂肪アルコールエーテルスルフェート、グリセロールエーテルスルフェート、脂肪酸エーテルスルフェート、ヒドロキシ混合型エーテルスルフェート、モノグリセリド（エーテル）スルフェート、脂肪酸アミド（エーテル）スルフェート、モノおよびジアルキルスルホスクシネート、モノおよびジアルキルスルホスクシナメート、スルホトリグリセリド、アミド石鹸、エーテルカルボン酸およびその塩、脂肪酸イセチオネート、脂肪酸サルコシネート、脂肪酸タウリド、Ｎ－アシルアミノ酸、たとえばアシルラクチレート、アシルタルトレート、アシルグルタメートおよびアシルアスパルテート、アルキルオリゴグルコシドスルフェート、タンパク質脂肪酸縮合物（特にコムギ系の植物性生成物）、ならびにアルキル（エーテル）ホスフェートが挙げられる。非イオン性界面活性剤の例として、限定するものではないが、脂肪アルコールポリグリコールエーテル、アルキルフェノールポリグリコールエーテル、脂肪酸ポリグリコールエステル、脂肪酸アミドポリグリコールエーテル、脂肪アミンポリグリコールエーテル、アルコキシ化トリグリセリド、混合エーテル、または混合したホルマール、任意に部分的に酸化したアルキ（エン）イルオリゴグリコシドまたはグルコロン酸（ｇｌｕｃｏｒｏｎｉｃ　ａｃｉｄ）誘導体、脂肪酸Ｎ－アルキルグルカミド、タンパク質の加水分解物（特にコムギ系の植物性生成物）、ポリオール脂肪酸エステル、糖エステル、ソルビタンエステル、ポリソルベート、および酸化アミンが挙げら

れる。両性または双性イオン性界面活性剤の例として、限定するものではないが、アルキルベタイン、アルキルアミドベタイン、アミノプロピオネート、アミノグリシネート、イミダゾリニウム－ベタイン、およびスルホベタインが挙げられる。

【０１１４】

一態様では、界面活性剤は、脂肪アルコールポリグリコールエーテルスルフェート、モノグリセリドスルフェート、モノおよび／またはジアルキルスルホサクシネート、脂肪酸イセチオネート、脂肪酸サルコシネート、脂肪酸タウリド、脂肪酸グルタメート、α－オレフィンスルホネート、エーテルカルボン酸、アルキルオリゴグルコシド、脂肪酸グルカミド、アルキルアミドベタイン、両性アセタール（ａｍｐｈｏａｃｅｔａｌ）、および／またはタンパク質脂肪酸縮合物とすることができる。

【０１１５】

双性イオン性界面活性剤の例として、ベタイン、たとえば、それぞれの場合でアルキル基またはアシル基に８～１８個の炭素原子を有する、ココアルキルジメチルアンモニウムグリシネートなどのＮ－アルキル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムグリシネート、ココアシルアミノプロピルジメチルアンモニウムグリシネートなどのＮ－アシルアミノプロピル－Ｎ、Ｎ－ジメチルアンモニウムグリシネート、および２－アルキル－３－カルボキシメチル３－ヒドロキシエチルイミダゾリン、ならびにココアシルアミノエチルヒドロキシエチル－カルボキシメチルグリシネートが挙げられる。

【０１１６】

一態様では、乳化剤は、以下：８～２２個の炭素原子を有する直鎖脂肪アルコールの上、１２～２２個の炭素原子を有する脂肪酸の上、アルキル基に８～１５個の炭素原子を有するアルキルフェノール上、およびアルキルラジカルに８～２２個の炭素原子を有するアルキルアミン上への２～３０ｍｏｌのエチレンオキシドおよび／または０～５ｍｏｌのプロピレンオキシドの付加生成物；アルキ（エン）イルラジカルおよびそのエトキシ化類似体に８～２２個の炭素原子を有するアルキルおよび／またはアルケニルオリゴグリコシド；ヒマシ油および／または水素付加したヒマシ油上への１～１５ｍｏｌのエチレンオキシドの付加生成物；ヒマシ油および／または水素付加したヒマシ油上への１５～６０ｍｏｌのエチレンオキシドの付加生成物；不飽和、直鎖状または飽和、分枝状の、１２～２２個の炭素原子を有する脂肪酸および／または３～１８個の炭素原子を有するヒドロキシカルボン酸とのグリセロールおよび／またはソルビタンの部分的なエステル、および１～３０ｍｏｌのエチレンオキシドとのそれらの付加物；ポリグリセロール（平均自己縮合度２～８）、トリメチロールプロパン、ペンタエリトリトール、糖アルコール（たとえばソルビトール）、アルキルグルコシド（たとえばメチルグルコシド、ブチルグルコシド、ラウリルグルコシド）、およびポリグリコシド（たとえばセルロース）（飽和および／または不飽和、直鎖または分枝状の、１２～２２個の炭素原子を有する脂肪酸、および／または３～１８個の炭素原子を有するヒドロキシカルボン酸を有する）の部分的なエステル、および１～３０ｍｏｌのエチレンオキシドを含むそれらの付加物；ペンタエリトリトール、脂肪酸、クエン酸、および脂肪アルコールの混合エステル、および／または６～２２個の炭素原子を有する脂肪酸、メチルグルコース、およびポリオール、好ましくはグリセロールまたはポリグリセロール、モノ、ジ、およびトリアルキルホスフェート、およびモノ、ジ、および／またはトリ－ＰＥＧアルキルホスフェート、ならびにそれらの塩の混合エステル；羊毛脂アルコール；ポリシロキサン－ポリアルキル－ポリエーテルコポリマー、および対応する誘導体：ならびにブロックコポリマー、たとえばポリエチレングリコール－３０　ジポリヒドロキシヒドロキシステアレートから選択される非イオノーゲン性界面活性剤とすることができる。一態様では、乳化剤は、たとえばポリエチレングリコールまたはポリプロピレングリコールなどのポリアルキレングリコールである。別の態様では、乳化剤は、分子量１００Ｄａ～５，０００Ｄａ、２００Ｄａ～２，５００Ｄａ、３００Ｄａ～１，０００Ｄａ、４００Ｄａ～７５０Ｄａ、５５０Ｄａ～６５０Ｄａ、または約６００Ｄａを有するポリエチレングリコールである。

【０１１７】

別の態様では、乳化剤は、１つまたは複数の脂肪アルコールから構成される。一態様では、脂肪アルコールは、直鎖または分枝状のＣ$_{6}$～Ｃ$_{35}$脂肪アルコールである。脂肪アルコールの例として、限定するものではないが、カプリルアルコール（１－オクタノール）、２－エチルヘキサノール、ペラルゴンアルコール（１－ノナノール）、カプリンアルコール（１－デカノール、デシルアルコール）、ウンデシルアルコール（１－ウンデカノール、ウンデカノール、ヘンデカノール）、ラウリルアルコール（ドデカノール、１－ドデカノール）、トリデシルアルコール（１－トリデカノール、トリデカノール、イソトリデカノール）、ミリスチルアルコール（１－テトラデカノール）、ペンタデシルアルコール（１－ペンタデカノール、ペンタデカノール）、セチルアルコール（１－ヘキサデカノール）、パルミトレイルアルコール（シス－９－ヘキサデセン－１－オール）、ヘプタデシルアルコール（１－ｎ－ヘプタデカノール、ヘプタデカノール）、ステアリルアルコール（１－オクタデカノール）、イソステアリルアルコール（１６－メチルヘプタデカン－１－オール）、エライジルアルコール（９Ｅ－オクタデセン－１－オール）、オレイルアルコール（シス－９－オクタデセン－１－オール）、リノレイルアルコール（９Ｚ，１２Ｚ－オクタデカジエン－１－オール）、エライドリノレイルアルコール（９Ｅ，１２Ｅ－オクタデカジエン－１－オール）、リノレニルアルコール（９Ｚ，１２Ｚ，１５Ｚ－オクタデカトリエン－１－オール）エライドリノレニルアルコール（９Ｅ，１２Ｅ，１５－Ｅ－オクタデカトリエン－１－オール）、リシノレイルアルコール（１２－ヒドロキシ－９－オクタデセン－１－オール）、ノナデシルアルコール（１－ノナデカノール）、アラキジルアルコール（１－エイコサノール）、ヘンエイコシルアルコール（１－ヘンエイコサノール）、ベヘニルアルコール（１－ドコサノール）、エルシルアルコール（シス－１３－ドコセン－１－オール）、リグノセリルアルコール（１－テトラコサノール）、セリルアルコール（１－ヘキサコサノール）、モンタニルアルコール、クルイチル（ｃｌｕｙｔｙｌ）アルコール（１－オクタコサノール）、ミリシルアルコール、メリッシルアルコール（１－トリアコンタノール）、ゲジル（ｇｅｄｄｙｌ）アルコール（１－テトラトリアコンタノール）、またはセテアリルアルコールが挙げられる。

【０１１８】

一態様では、本明細書中記載される微粒子化組成物から得た抽出物を、安定性を促進し、活性を保存し、かつ貯蔵寿命を上げるために凍結乾燥（たとえばフリーズドライ）することができる。当業者は、使用前に凍結乾燥した生成物を再構成する方法を理解するものである。

【０１１９】

ＩＩＩ．使用方法

本明細書中記載される組成物、キット、システム、および装置は、創傷の治療に有用である。一態様では、創傷は損傷の結果である。一態様では、創傷は外科処置の結果である。一態様では、創傷は皮膚に開口部を有する。別の態様では、創傷は、対象の内部の臓器または組織の内部創傷である。微粒子化胎盤成分を含む組成物は、創傷治癒を促進し、創傷の炎症および／または感染症を低減または予防するなど、創傷を治療するために創傷の表面または内部に使用することができる。接着性組成物は、長期間、たとえば１日、２日、３日、１週間、２週間、または接着剤および／もしくは微粒子化成分を含む組成物が、生分解、皮膚の細胞死、および交換などの天然の工程により移動するまで、創傷部位に微粒子化組成物を保持することにより、長期間の創傷の治療を提供する。さらに接着性組成物は、汚染および／または感染などの外部環境から創傷を保護する。

【０１２０】

一態様では、微粒子化組成物を含むスプレー組成物を、皮膚充填剤として使用できる。この皮膚は、３つの層：表皮、真皮、および皮下から構成される。表皮は外部層であり、外部環境に対する障壁として機能する。真皮は、コラーゲンおよびエラスチン線維である構造上の要素を含む皮膚の第２の層である。コラーゲンは皮膚に強度を提供し、エラスチン線維は皮膚に弾性を提供する。真皮－表皮接合部と呼ばれている領域は表皮と真皮との間である。これは、乳頭間突起と呼ばれる指様の突起の形成、真皮中の血管に曝露してい

る表皮の表面積の増大と連動している。表皮の細胞は真皮中の血管から栄養素を受領する。皮膚の最後の層は、脂肪細胞を含む皮下組織である。これらの脂肪細胞は皮膚を膨らませ、若々しく見せる。また、身体に対する遮蔽を提供する。

【０１２１】

羊膜は、創傷治癒および再上皮化を促進するＥＧＦ、ｂＦＧＦ、およびＰＤＧＦなどの増殖因子を含む。理論により拘束されることを望むものではないが、本明細書中に記載される微粒子化組成物から構成される局所組成物の皮膚の上皮層が破壊されている領域での使用は、治癒を促進させるために、損傷部位に直接増殖因子を送達する際に有効となり得る。

【０１２２】

羊膜は、コラーゲンＩＶ型、Ｖ型、およびＶＩＩ型の存在によって固有のＥＣＭであり、これらにより羊膜を水と結合および膨張させることができる。また、羊膜の中間組織層は、主に糖タンパク質およびプロテオグリカンにより構成されており、同様に、これによって中間組織層が水に結合することができる。よって、皮膚または創傷に使用される場合に、微粒子化粒子は皮膚に水を保持することを支援し、これにより創傷治癒が促進する。たとえば、創傷治癒カスケード内の細胞の遊走が親水性の環境内で促進される。また中間層は、コラーゲンＩ型、ＩＩＩ型、およびＩＶ型から構成される。Ｉ型コラーゲンは、細胞の付着および高分子の固定のための主な生体力学的なスキャフォールドを提供することにより、皮膚に機械的な強度を提供する。ＩＩＩ型コラーゲンは弾性を提供する。よって、真皮の深部に中間組織層の組織を追加することにより、皮膚の弾性およびスキャフォールディングを増大させるだけでなく、柔らかな感じを与えることが可能である。皮膚に有用な中間組織層における別の重要な成分はプロテオグリカンである。プロテオグリカンにより中間組織層が大きな度合まで水と結合し、良好に膨張する。

【０１２３】

一態様では、本明細書中記載される微粒子化組成物は、創傷治癒の亢進または改善に有用である。日常的に医師により提示される創傷の種類は様々である。急性的な損傷は、外科処置、外傷、および熱傷により引き起こされる。慢性創傷は、その他の点では健常な個体を治癒する場合と比較して、閉鎖が遅れる創傷である。患者を悩ませる慢性創傷の種類の例として、糖尿病性下腿潰瘍、静脈性足部潰瘍、褥瘡、動脈性潰瘍、および感染した外科的な創傷が挙げられる。

【０１２４】

外傷性の創傷を治療する場合の医師の目的は、患者が、創傷領域において最小限の傷跡および感染症を伴い天然の機能を保持できるようにしつつ、創傷を治癒することである。創傷が感染すると、肢または寿命を喪失する可能性がある。大部分では、医師は、問題なくこれらの患者を治癒する。しかしながら慢性創傷を扱う医師は、肢および寿命の喪失をもたらし得る感染症のリスクを最小限にするように、可能な限り早く創傷を閉鎖することに関して、主に関心がある。慢性創傷は、治癒のカスケードを複雑にし、または遅らせる合併症有する患者における創傷である。一態様では、本明細書中記載される微粒子化組成物は、炎症の低減、治癒の亢進、および瘢痕組織の形成の低減を支援するために重要な創傷治癒因子、細胞外マトリックスタンパク質、および炎症性媒介因子を送達する組織再生のテンプレートとして機能することができる。この態様では、本明細書中記載される微粒子化胎盤組成物は、熱傷および潰瘍、たとえば慢性潰瘍、糖尿病性潰瘍、褥瘡などを含む、陰圧技術に適した創傷の治療に使用される。

【０１２５】

別の態様では、微粒子化胎盤組織は、限定するものではないが、陰圧療法を含む従来の治療と組み合わせて使用され、さらに、コラーゲン、ヒアルロン酸、ゼラチン、またはそれらの組み合わせなどの生体適合性物質から構成されるマトリックスまたはスキャフォールドと併用して使用してもよい。

【０１２６】

別の態様では、本明細書中記載される微粒子化組成物は、創傷治癒を亢進し、外科的な

切開の結果としての瘢痕の形成を防止するために使用することができる。一態様では、微粒子化組成物は、開口した切開に使用した後、切開部の縫合を行うことができる。たとえば微粒子化組成物は、切開部の中に本組成物を分散させることにより、またはシリンジ、小さなふいご装置、もしくは他の関連する装置を使用して切開部に本組成物を注入することにより、開口した切開部に直接使用することができる。微粒子化組成物は、特に大きな切開部が外科処置によって作製される場合に有用である。このような手法の例として、対象の背中に沿った大きな切開部を必要とする、脊柱側弯症の治療が挙げられる。一態様では、上皮層が無処置である羊膜／絨毛膜の積層物から構成される微粒子組成物は、最小限の瘢痕を伴う外科的な切開の治癒に有用である。創傷治癒および瘢痕形成の防止に関して、本明細書中に記載される微粒子化組成物を、他の創傷治癒製品と併用して使用することができる。たとえば、微粒子化組成物に対する前駆体である本明細書中に記載される組織移植片のいずれかを、微粒子化組成物および接着剤またはゲル化剤を使用した後に創傷に使用することができる。

【０１２７】

一態様では、本明細書中記載される組成物は、脊椎または脊椎の近くの瘢痕形成の防止または低減、および硬膜裂傷の封鎖に有用である。

【０１２８】

外科処置に応じて、微粒子化組成物を、脊椎硬膜、神経根を含む脊椎の周辺領域、またはそれらの組み合わせに、直接使用することができる。脊椎の固有の構造により、微粒子化組成物を、対象の適切な位置に配置かつ固定することができる。また微粒子化組成物は、脊椎の薄膜が罹患領域への曝露のために除去された場合、近位および遠位の障壁の被覆を提供し得る。

【０１２９】

微粒子化組成物は、脊椎に関連する様々な外科処置からもたらされ得る瘢痕の形成の防止または低減に有用である。微粒子化組成物は、首、背中の中央、または背中の下側のいずれかの処置の後に使用することができる。用途に応じて、羊膜の上皮を実質的に除去することができる。たとえば椎弓切除術または椎間板切除術などの後方の処置において、羊膜の上皮層が実質的に除去される。上皮細胞層の除去によって羊膜の基底膜層が曝露され、これにより細胞シグナリングの特性が増大する。このアップレギュレーションの応答は、細胞の遊走および抗炎症性タンパク質の発現を亢進することにより、線維症を阻害する。脊椎硬膜は、概して、後方の処置の後では保護されないままである。

【０１３０】

他の態様では、羊膜の上皮細胞の層は除去されない。たとえば、前方経路腰椎椎体間固定（ＡＬＩＦ）および経椎間孔的腰椎椎体間固定（ＴＬＩＦ）などの前方の処置または改変した前方の処置では、羊膜上皮層は除去されず、無処置のままである。これらの態様では、微粒子化組成物は、腹膜、大きな血管、および腹部の筋系からの分離を維持することにより、脊椎の手術部位に追加的な保護を提供する。微粒子化組成物は、接着および瘢痕に対する解剖学的な摩擦低下障壁として作用する。たとえば、微粒子化組成物は、瘢痕組織が、主な血管から脊椎に結合しないようにすることができる。これは、脊椎の手術後に伴う一般的な問題であり、２回目の外科手術がこの問題に対処するために必要である。

【０１３１】

本明細書中に教示される接着剤またはゲル化剤と併用した微粒子化組成物は、外科処置の後の生殖系における瘢痕組織の量を低下させるパッチとして使用することができる。瘢痕組織は、繊維状組織の別の形態であり、この妊孕性の問題の原因となり得る。卵巣上または卵管の中の瘢痕の量を最小限にする能力は、手術後の妊孕性およびさらには疼痛を支援し得る。別の態様では、微粒子化組成物は、重篤な子宮内膜症の治療の後に子宮壁を再度作製し、患者の妊娠能力を上げるために使用することができる。さらなる態様では、微粒子化組成物は、卵巣嚢胞の除去の後の抗接着障壁として使用することができ、または膣壁のびらんの修復を支援することができる。

【０１３２】

本明細書中記載される接着剤またはゲル化剤と併用した微粒子化組成物は、一般的な外科処置に使用することができる。たとえば一般的な外科処置として、腹腔に関連した処置が挙げられる。これらは、腸、胃、結腸、肝臓、胆嚢、虫垂、胆管、および甲状腺を含む。処置は、ヘルニア、ポリープ切除術、癌の除去、クローン病および潰瘍性大腸炎の外科治療を含んでもよい。これらの処置は、開腹して行ってもよく、または腹腔鏡下で行われてもよい。他の態様では、微粒子化組成物は、吻合の閉鎖、吻合術のための抗接着障壁、またはヘルニアの回復のための抗接着障壁を促進するために、使用することができる。

【０１３３】

ＩＶ．使用するための装置および方法

上述するように、一部の投与方法では、微粒子化組成物は、コーティング、パッチ、もしくは包帯として使用され、または処置場所の上または中に注入される。また微粒子化組成物は、治療場所に噴霧またはこすりつけてもよい。このような一部の態様では、追加的な保護層を提供するため、および治療場所に微粒子化組成物を密閉するために、接着剤（またはシーラント）またはゲル化剤を、微粒子化組成物の上または微粒子化組成物と併用して、使用する。

【０１３４】

一部の実施形態では、微粒子化組成物および接着剤またはゲル化剤の組成物は、それぞれ、流動性の形態にある。一実施形態では、各組成物は液体、ゲル、揺変剤、またはペーストである。それぞれが、別々に保存され、順次使用されてもよい。たとえば、微粒子化組成物および接着剤またはゲル化剤の組成物は、それぞれ別々のビン、またはたとえば図１～９に示される容器のいずれかなどの他の容器に保存し得る。図１～９に示される容器は、それぞれ、容器の分野の当業者に知られている。投与装置は、たとえば、図１に示されるなど、その中に含まれる組成物（たとえばゲルまたは液体）の制御された押し出しおよび送達のための狭い吐出口を備えるスクイーズボトルであってもよい。あるいは投与装置は、図２などの、キャップの内部に保存されたアプリケーターを含む容器であってもよい。このような実施形態では、アプリケーターは、たとえば剛毛を備えるブラシまたはスポンジであってもよい。アプリケーターは、キャップが容器上に固定されている場合、容器の内部に有意に延びるようにスティックまたは他の延長部の先端に配置されてもよい。他の実施形態では、投与装置は、装置の近位端から延びるアプリケーターチップを備えるビンであってもよく、ここで近位端は、患者の対象に適用される先端である。アプリケーターチップは、たとえば、図３および４にそれぞれ示されるように、回転ボールまたはスポンジであってもよい。このようなビンは容易に圧縮可能であってもよい。あるいは、ビンは、実質的に強固であってもよく、アプリケーターがビンの残りの下に位置する場合に重力を介して組成物が使用されてもよい。他の実施形態では、容器は、図７に示されるなど、押圧可能なシリンジを含んでもよい。このような実施形態では、シリンジを押圧する際に圧力が容器の中に作製されることにより、容器の中の流動性組成物が容器のノズルの近位チップから押し出される。

【０１３５】

さらなる他の実施形態では、微粒子化組成物および接着剤またはゲル化剤の組成物のうちの１つまたは複数は、スプレーボトルを介して対象に投与してもよい。様々な噴霧ボトルが知られており、いずれかの適切な噴霧ボトルの技術を本明細書中で使用してもよい。たとえば図５および６に記載される噴霧器などの噴霧器を使用してもよい。噴霧器を用いて、ノズルを引き抜くまたは上部を押圧してもよく、これによりストローの中のばねの押圧または容器内の他の物体の移動がもたらされるため、ストローの中の圧力が低下する。圧力の低下により、容器から液体がストローへ入り、微細な液滴のミストとして容器から液体が排出される速度で、液体が前へと提供される。同様に、たとえばそれぞれが図８および９に示されるような、ＨＶＬＰ（大容量低圧力：Ｈｉｇｈ　Ｖｏｌｕｍｅ　Ｌｏｗ　Ｐｒｅｓｓｕｒｅ）噴霧器またはポンプ型の噴霧器を使用してもよい。このような噴霧器は、空気の取り込みを介して（図８のＨＶＬＰ噴霧器）またはポンプの押圧を介して（図９のポンプ型噴霧器）を介して、容器の中に圧力を作製することにより、液体を、ノズル

を介して容器の外に排出させる。様々な噴霧の実施形態では、ファンチップノズルを使用してスプレーの角度を制御してもよい。たとえば図９に示されるように、一部の実施形態では、ノズルは、約０度から約１２０度またはそれ以上の範囲の様々な噴霧角度を提供するように調節することができる。

【０１３６】

他の実施形態では、上記のセクションで上述されるように、組み合わせた製剤を作製してもよく、組み合わせた製剤は、微粒子化胎盤組織成分と接着剤またはゲル化剤との両方から形成された流動性（たとえば液体またはゲル様）製剤を含む。単一の組み合わせにおける微粒子化胎盤組織およびシーラントの両方を含む実施形態では、上述されており、図１～９に表されている装置のいずれかなどの、いずれかの適切な使用装置を、対象に製剤を使用するために使用してもよい。

【０１３７】

上述のように、好ましい実施形態では、微粒子化胎盤組織組成物および接着剤またはゲル化剤の組成物の同時の使用が望ましい。しかしながら、２つの組成物の一部の実施形態は、反応性であり、別々に保存しなければならない。このような実施形態では、二重送達装置を使用してもよい。二重送達装置の非限定的な例が、図１０～１３に表されている。

【０１３８】

特に、図１０～１１は、デュアルチャンバのアトマイジング噴霧器の２つの例を表す。示されているように、ノズルを備える噴霧器の上部／頭部は、２つのチャンバに結合している。上述される流動性微粒子化胎盤組織組成物のいずれかの実施形態などの流動性微粒子化胎盤組織組成物は、第１のチャンバの中に提供されている。上述される流動性接着剤またはゲル化剤の組成物のいずれかの実施形態などの流動性接着剤またはゲル化剤の組成物は、第２のチャンバの中に提供されている。一部の実施形態では、各チャンバは、たとえば図１０に示されるように別々のボトルである。他の実施形態では、２つの別々の液密チャンバが、たとえば図１１に示されるように同一のボトルの中に提供されている。図１１では、２つのチャンバが並んでいる。他の実施形態では、第１のチャンバは、第２のチャンバの中に配置されており、第２のチャンバにより囲まれていてもよい。

【０１３９】

様々な実施形態では、第１のストローが、上部／頭部から第１のチャンバへ延びており、第２のストローが、頭部／上部から第２のチャンバへ延びている。各ストローは、噴霧器のハンドルを引くと圧縮することにより、両方のストローの中の圧力を低下させ、両ストロー中の液体の取り込みをもたらすスプリング（ｓｐｒｉｎｇｅ）を備えてもよい。図１０に示されるように、一部の実施形態では、各ストローの一端は、噴霧器の上部／頭部の中に配置されている混合リザーバーまたはその中で終結する。このような実施形態では、流動性微粒子化胎盤組織組成物および流動性の接着剤またはゲル化剤の組成物を接触させ、混合リザーバーの中で簡単に混合した後、エアロゾル化スプレーとしての単一の共有ノズルから排出させる。図１１に示されるように、他の実施形態では、噴霧器から排出させる前に、両成分の混合を完全に回避することが好ましくてもよい。このような実施形態では、噴霧器は２つのノズルと共に提供され得る。第１のノズルは第１のチャンバと流体連結されていてもよく、第２のノズルは第２のチャンバと流体連結されていてもよい。たとえば一部の実施形態では、第１のノズルは第１のストローと結合している第１のリザーバーと結合しており、他の実施形態では、第１のストローは第１のノズルと直接結合している。同様に、第２のノズルは第２のストローと結合する第２のリザーバーと結合していてもよく、または第２のストローは第２のノズルと直接結合していてもよい。２つのノズルを有する実施形態では、これらノズルは、好ましくは、微粒子化胎盤組織組成物の液滴および接着剤またはゲル化剤の組成物の液滴が、噴霧器から排出されると混合するように共に近接して配置されている。

【０１４０】

図１２～１３は、微粒子化胎盤組織組成物および接着剤またはゲル化剤の組成物を対象に同時に投与するために使用され得る、ダブルシリンジの例を表す。シリンジの第１のチ

ャンバまたはバイアルは、微粒子化胎盤組織組成物を伴い提供されており、第２のチャンバは、接着剤またはゲル化剤の組成物を伴い提供されている（またはその逆）。第１のチャンバは、第１の送達チューブまたは針に結合しており、第２のチャンバは第２の送達チューブまたは針に結合している。開口部は、各送達チューブまたは針の近位端に配置されている。

【０１４１】

少なくとも一部の実施形態では、２つのチャンバが並んで配置されており、２つの送達チューブまたは針が並んで配置されている。各チャンバは、プランジャーと共に提供されている。押圧されると、各プランジャーは近くに移動し、これにより各チャンバの体積が減少することにより、各チャンバの中身が送達チューブまたは針を介して近位開口部の外に排出される。このような実施形態では、２つのプランジャーは、たとえば共有する上部の表面を介して結合されており、プランジャーの同時かつ等しい動きを促進させる。このような特性は、微粒子化胎盤組織組成物および接着剤またはゲル化剤の組成物の均等な使用を確実にすることを支援することができる。一部の実施形態では、均等な比率が好ましくない場合がある。このような実施形態では、チャンバの大きさおよび／または送達チューブもしくは針の直径は、望ましい比率の接着剤またはゲル化剤の組成物に対する微粒子化胎盤性組織組成物がプランジャーの押圧によりシリンジから排出されるように、変動してもよい。

【０１４２】

任意に、ダブルシリンジの一部の実施形態では、流動性組成物の使用および／または混合を容易にするために、アプリケーターが送達チューブまたは針の近位端に結合されている。たとえば一部の実施形態では、ブラシまたはスクレーパーが近位端に配置されている（図１２参照）。このような実施形態では、シリンジの押圧により、微粒子化胎盤組織組成物および接着剤またはゲル化剤の組成物がアプリケーター上に排出される。次に、２つの組成物を使用または組み合わせるために、アプリケーターを対象と軽く接触させるか、またはやさしくこすりつけることができる。他の実施形態では、アプリケーターは、第１および第２の送達チューブまたは針の両方の近位端の遠位端で取り付けられているコネクタであり、近位端で単一の内腔を画定する（図１３参照）。このような実施形態では、組成物の混合は、単一の内腔の近位端から排出される前に、コネクタの中で起こり得る。

【０１４３】

本発明は上述の実施形態と共に記載されているが、上記の説明および実施例は、本発明の範囲を例示し、かつ限定しないように意図されていると理解されている。他の態様、利点、省略、置換、および修正は、上記範囲を逸脱することなく行うことができる。よって本発明の範囲は、上述の説明によってではなく、以下の特許請求の範囲により定義されるものである。特許請求の範囲に均等な意味および範囲の内にあるすべての変更は、特許請求の範囲内に含まれている。

【図１】

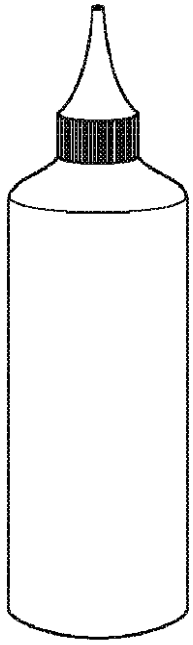


FIG. 1

【図２】

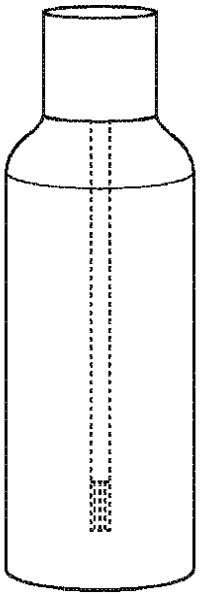


FIG. 2

【図３】



FIG. 3

【図４】



FIG. 4

【図５】

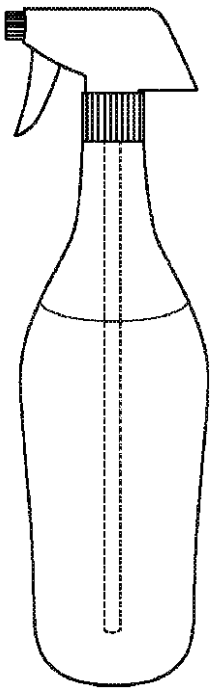


FIG. 5

【図６】

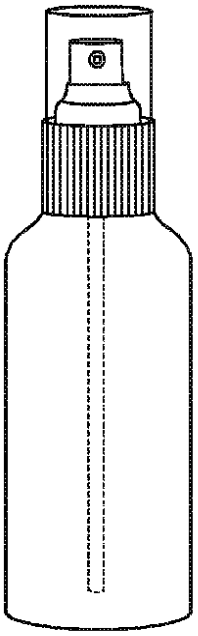


FIG. 6

【図７】

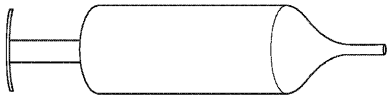


FIG. 7

【図８】

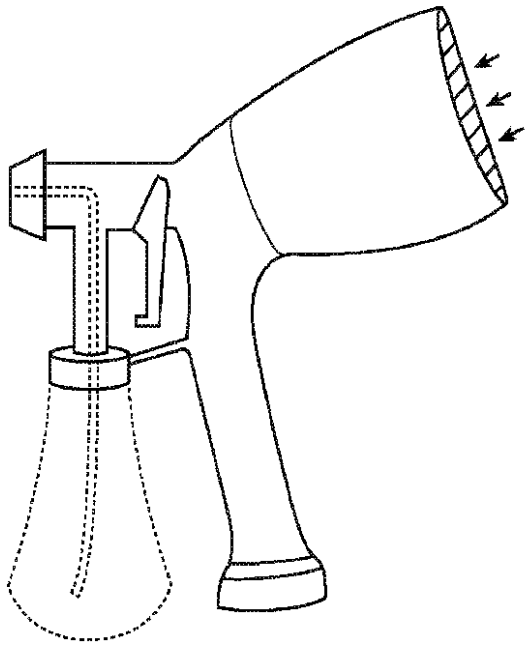


FIG. 8

【図９】

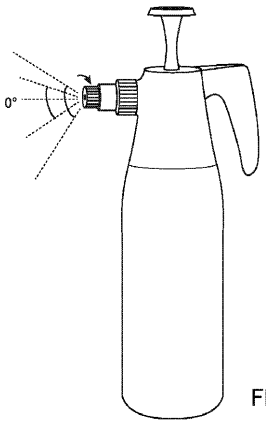


FIG. 9

【図１０】

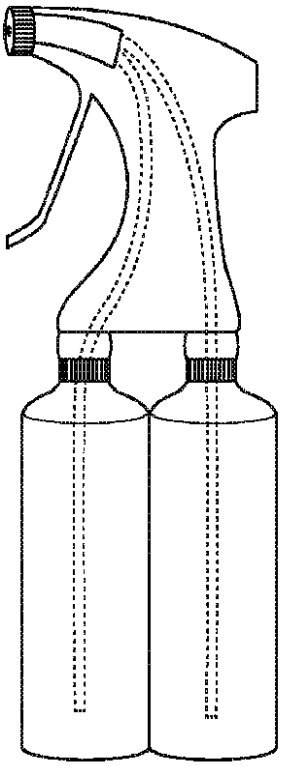


FIG. 10

【図１１】

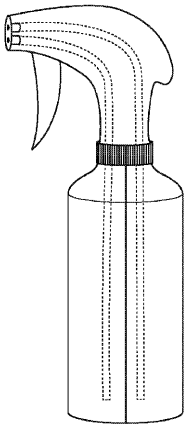


FIG. 11

【図１２】

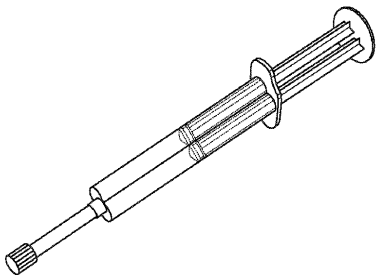


FIG. 12

【図１３】

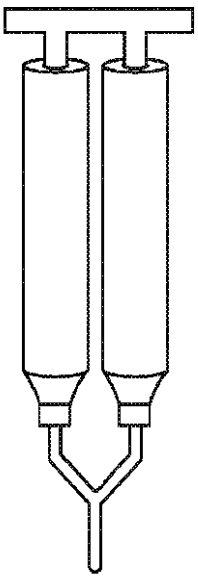
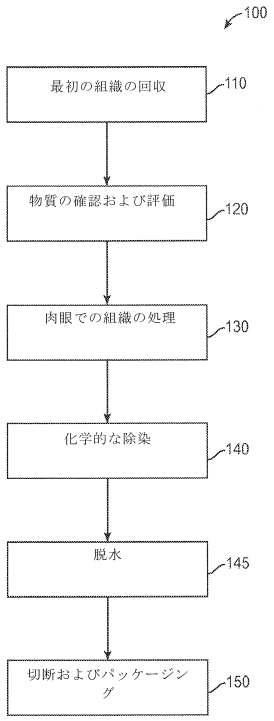


FIG. 13

【図１４】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
A61M 35/00	***(2006.01)***	A61M	35/00	Z
A61P 17/02	***(2006.01)***	A61P	17/02	

(72)発明者 マクイーン, アダム
アメリカ合衆国, ジョージア州 ３００６２, マリエッタ, １７７５ ウェスト オーク コモンズ コート ノースイースト, ミメディクス グループ インコーポレイテッド内
(72)発明者 バロウズ, フランク
アメリカ合衆国, ジョージア州 ３００６２, マリエッタ, １７７５ ウェスト オーク コモンズ コート ノースイースト, ミメディクス グループ インコーポレイテッド内
(72)発明者 クーブ, トマス
アメリカ合衆国, ジョージア州 ３００６２, マリエッタ, １７７５ ウェスト オーク コモンズ コート ノースイースト, ミメディクス グループ インコーポレイテッド内

審査官 長谷川 茜

(56)参考文献 特表２００９－５１００９１（ＪＰ, Ａ）
特表２０１４－５０５１１１（ＪＰ, Ａ）
国際公開第２０１２／００３３７７（WO, Ａ１）
特開昭５６－１５２６４１（ＪＰ, Ａ）
米国特許第０４９７８３３６（ＵＳ, Ａ）
国際公開第２００８／１５３０５９（WO, Ａ１）
国際公開第２００７／０８３５２２（WO, Ａ１）
コスメトロジー研究報告, 2006年, Vol.14, pp.22-26

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ ３５／００－３５／７６８
Ａ６１Ｋ ９／００－ ９／７２
Ａ６１Ｋ ４７／００－４７／６９
Ａ６１Ｍ ３５／００