

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-514074

(P2015-514074A)

(43) 公表日 平成27年5月18日 (2015.5.18)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 7 6
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	4 H 0 4 5
A 6 1 K 47/48 (2006.01)	A 6 1 K 47/48	
A 6 1 K 47/42 (2006.01)	A 6 1 K 47/42	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 20 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2015-501926 (P2015-501926)	(71) 出願人	509168461
(86) (22) 出願日	平成25年3月22日 (2013. 3. 22)		ルバンス セラピューティックス インク.
(85) 翻訳文提出日	平成26年10月29日 (2014. 10. 29)		REVANCE THERAPEUTIC
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/033417		S, INC.
(87) 国際公開番号	W02013/142755		アメリカ国 カリフォルニア94560
(87) 国際公開日	平成25年9月26日 (2013. 9. 26)		ニューアーク ゲートウェイブルバード7
(31) 優先権主張番号	61/614, 206		555
(32) 優先日	平成24年3月22日 (2012. 3. 22)	(74) 代理人	100107984
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 廣田 雅紀
		(74) 代理人	100102255
			弁理士 小澤 誠次
		(74) 代理人	100096482
			弁理士 東海 裕作
		(74) 代理人	100188352
			弁理士 松田 一弘
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 局所化学的神経麻痺薬を使用して皺を処置する方法

(57) 【要約】

対象において皺の外観を低減させるための方法が、本明細書で提供される。本発明の方法は、対象における皺分布を特定するステップと、少なくとも一種の化学的神経麻痺薬を含む局所組成物を、皺分布上に及びそれに沿って塗布するステップとを含む。本明細書に開示される方法は、皺の処置のために化学的神経麻痺薬を皮膚に送達するための代替的方法を提供する。



FIGURE 1
(PRIOR ART)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象の皮膚における皺分布を特定するステップであって、前記皺分布が、1つ又は2つ以上の皺を含むステップと、

少なくとも一種の化学的神経麻痺薬を含む局所組成物を、前記皺分布中の1つ又は2つ以上の皺の外観を低減させるために、直接前記皺分布上に及びそれに沿って塗布するステップと

を含む、皺の外観を低減させる方法。

【請求項 2】

皺分布が、対象の顔、頭、首、手、足、肩、胸、又は背中に存在する、請求項 1 に記載の方法。 10

【請求項 3】

皺分布が、対象の顔に存在する、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

皺分布が、外眼角のライン、眉間のライン、前額部のライン、広頸筋のライン、鼻唇のライン、又は口周囲の唇のラインを含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

皺分布が、外眼角のラインを含む、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

少なくとも一種の化学的神経麻痺薬が、ボツリヌス毒素、サキシトキシン、破傷風毒素、テトロドトキシン、及びそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。 20

【請求項 7】

化学的神経麻痺薬が、ボツリヌス毒素である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

ボツリヌス毒素が、ボツリヌス毒素 A、B、C₁、D、E、F、及び G からなる群から選択される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

ボツリヌス毒素が、ボツリヌス毒素 A 型である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

ボツリヌス毒素が、150 kD のボツリヌス毒素 A 型神経毒素分子である、請求項 8 に記載の方法。 30

【請求項 11】

ボツリヌス毒素が、組換えボツリヌス毒素である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 12】

ボツリヌス毒素が、改変されたボツリヌス毒素である、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

局所組成物が、正に荷電したポリマー担体を、化学的神経麻痺薬の経皮投与のための有効量で含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

正に荷電したポリマー担体が、正に荷電したポリペプチド又は正に荷電した非ペプチド性ポリマーを含み、 40

任意で、前記正に荷電したポリペプチド又は正に荷電した非ペプチド性ポリマーに結合した少なくとも1個の効率基を含む、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 15】

正に荷電したポリペプチドが、ポリリジン、ポリアルギニン、及びポリオルニチンからなる群から選択される、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

正に荷電したポリペプチド又は正に荷電した非ペプチド性ポリマーが、500～500,000 D の分子量を有する、請求項 14 に記載の方法。 50

【請求項 17】

正に荷電したポリペプチド又は正に荷電した非ペプチド性ポリマーが、500～50,000Dの分子量を有する、請求項16に記載の方法。

【請求項 18】

正に荷電したポリペプチド又は正に荷電した非ペプチド性ポリマーが、500～5,000Dの分子量を有する、請求項17に記載の方法。

【請求項 19】

効率基が、 $-(\text{gly})_{n1}-(\text{arg})_{n2}$ 、 $(\text{gly})_p\text{-RGRDDRRQRRR}-(\text{gly})_q$ 、 $(\text{gly})_p\text{-YGRKKRRQRRR}-(\text{gly})_q$ 、 $(\text{gly})_p\text{-RKKRRQRRR}-(\text{gly})_q$ 、及びアンテナペディアタンパク質形質導入ドメイン

(式中、下付き文字 p 及び q は、それぞれ独立して 0～20 の整数であり、式中、下付き文字 n1 は、独立して 1～8 の整数であり、下付き文字 n2 は、独立して 7～17 の奇数である)

からなる群から選択される、請求項14に記載の方法。

【請求項 20】

効率基が、 $-(\text{gly})_{n1}-(\text{arg})_{n2}$ である、請求項19に記載の方法。

【請求項 21】

効率基が、 $(\text{gly})_p\text{-RGRDDRRQRRR}-(\text{gly})_q$ である、請求項19に記載の方法。

【請求項 22】

効率基が、 $(\text{gly})_p\text{-YGRKKRRQRRR}-(\text{gly})_q$ である、請求項19に記載の方法。

【請求項 23】

効率基が、 $(\text{gly})_p\text{-RKKRRQRRR}-(\text{gly})_q$ である、請求項19に記載の方法。

【請求項 24】

効率基が、アンテナペディアタンパク質形質導入ドメインである、請求項19に記載の方法。

【請求項 25】

少なくとも一種の化学的神経麻痺薬を含む局所組成物の塗布の後に、皺分布に密封包帯を施すステップをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 26】

密封包帯が、ポリマーシートを含む、請求項25に記載の方法。

【請求項 27】

ポリマーシートが、セルロース繊維を含む、請求項25に記載の方法。

【請求項 28】

ポリマーシートが、塩化ポリアルキレン、ポリ乳酸、ポリイソブテン、ポリエチレンービニルアセテート、テフロン、ポリウレタン、ポリエチレン、ポリプロピレン、及びポリスチレンからなる群から選択されるポリマーを含む、請求項25に記載の方法。

【請求項 29】

ポリマーシートが、ポリエチレンを含む、請求項28に記載の方法。

【請求項 30】

ポリマーシートが、ポリプロピレンを含む、請求項28に記載の方法。

【請求項 31】

ポリマーシートが、ポリスチレンを含む、請求項28に記載の方法。

【請求項 32】

ポリマーシートが、粘着剤を含有しない、請求項26に記載の方法。

【請求項 33】

ポリマーシートが、粘着剤を含有する、請求項26に記載の方法。

【請求項 34】

粘着剤が、ポリマーシートの一部のみに存在する、請求項33に記載の方法。

【請求項 35】

密封包帯が、有効量の化学的神経麻痺薬を皮膚に浸透させるために十分な期間前記皮膚に留まる、請求項25に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 36】

期間が、5分～4時間の範囲である、請求項35に記載の方法。

【請求項 37】

期間が、10分～2時間の範囲である、請求項36に記載の方法。

【請求項 38】

期間が、15分～1時間の範囲である、請求項37に記載の方法。

【請求項 39】

期間が、およそ30分である、請求項38に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、皺を処置するために局所化学的神経麻痺薬を塗布する方法を含む、化学的神経麻痺薬を含む局所組成物を使用して皺を処置する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

ボツリヌス毒素は、クロストリジウム・ボツリナム (*Clostridium botulinum*) 細菌によって産生される極めて強力な神経毒素である。ボツリヌス毒素は、神経筋接合部を横切る神経伝達物質アセチルコリンの放出を阻害し、それにより、シナプス伝達を防止すること及び筋肉の収縮を阻害することで一過性麻痺を引き起こすことによって、化学的神経麻痺薬として作用する。

20

【0003】

歴史的には、ボツリヌス毒素は、片側顔面痙攣、成人発症型痙攣性斜頸、裂肛、眼瞼痙攣、脳性麻痺、頸部ジストニア、片頭痛、及び斜視など、神経障害及び神経筋障害の是正に使用されてきた。さらに最近では、ボツリヌス毒素は、多汗症、顔面皺 (facial rhytide) (皺)、及び顔面の筋肉の攣縮又は収縮から生じる他の障害の制御など、特定の皮膚科学的及び化粧品学的適応症に有用であることが判明している。

【0004】

皺を処置するためのボツリヌス毒素の使用は、現在最も人気のある美容処置の1つであるが、毒素を患者に注射することによりこの目的で毒素を投与する従来の方法は、いくつかの問題をもたらす。まず、ボツリヌス毒素は、典型的に、所与の皺を処置するために複数の部位に注射されなければならない。詳細な注射部位の選択は容易ではなく、筋肉の解剖学的構造に対する深い理解を有する当業者により決定されなければならない。注射は、皺を形成する原因となる筋肉 (複数可) に沿って (皺自体に沿ってではなく) 行われ、適切な技術を用いてなされなければならない。不適切な注射技術は、毒素が注射部位から離れて隣接する筋肉へと意図せず広がることを含む、望ましくない作用につながり、それにより、筋肉を弱め、顔の表情又は機能に影響を与える可能性がある。額のラインを処置する際に不適切な注射技術が使用されると、例えば、眼瞼下垂 (垂れ下がった眼瞼) が生じ得る。

30

【0005】

さらに、単一の皺の処置に必要な複数回の注射は、痛みを伴う可能性もあり、注射により注射部位周辺のあざ及び／又は炎症が生じる可能性もある。注射に関連する痛み又は予想される痛みは、患者の不安、ストレス、又は困惑につながり、それにより、患者の生活の質に影響を与える可能性がある。さらに、そのような化学的神経麻痺薬の使用により潜在的に恩恵を受け得る全ての患者集団は、針に関する深刻な恐怖症又は嫌悪に起因して未処置のままである。

40

【0006】

さらに、ボツリヌス毒素などのほとんどの化学的神経麻痺薬の作用は、一過性である。注射されたボツリヌス毒素の作用は、典型的に、3～6か月持続し、その後、麻痺した神経は回復し、新たな神経枝を形成することにより筋肉を神経再支配する。それゆえ、麻痺が治まると、患者は、追加の痛みを伴う注射を受けることが見込まれる状況に直面する。

50

現行の技術では、患者は、所望の結果を達成し維持するために、定期的な注射を無期限に受けなければならない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

したがって、皺を処置するためにボツリヌス毒素などの強力な化学的神経麻痺薬を投与する、改善された方法が必要である。具体的には、皺の外観（appearance）を低減させるためにボツリヌス毒素などの化学的神経麻痺薬を患者に送達する、効果的で痛みが少ない方法が必要である。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、化学的神経麻痺薬を含む局所組成物を使用して皺を処置する方法に関する。皺を処置する方法は、対象の皮膚における皺分布を特定するステップを含む。皺分布は、1つ又は2つ以上の皺を含み得る。一種又は二種以上の化学的神経麻痺薬を含む組成物は、皺分布中の1つ又は2つ以上の皺の外観を低減させるために、皺分布上に及びそれに沿って局所的に塗布される。対象の皮膚の処置領域に密封包帯を施してもよい。

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1】眉間のラインを処置するためにボツリヌス毒素を注射するための先行技術の注射パターンの模式図である。

【図2】眉間のラインを処置するためにボツリヌス毒素を注射するための先行技術の注射パターンの模式図である。

【図3】眉間のラインを処置するためにボツリヌス毒素を注射するための先行技術の注射パターンの模式図である。

【発明を実施するための形態】

【0010】

顔面の皺を処置するためにボツリヌス毒素を注射することは、皺を引き起こす原因となる顔面の筋肉（複数可）を特定することと、当該筋肉（複数可）に沿って複数の注射部位を選択することを含む。複数の注射部位が選択されたら、臨床従事者は、適切な量のボツリヌス毒素を各部位に投与するよう注意しながら、ボツリヌス毒素をそれらの部位に特異的に注意深く注射しなければならない。図1～3は、以前の研究（Letessier et al., "Treatment of wrinkles with botulinum toxin," J. Derm. Treat. (1999) 10, 31-36を参照、その内容は、参照によりその全体が組み込まれる）で論じられる、外眼角のラインを処置するための例示的な注射部位のプロファイルを示す。図1に示されるように、この注射パターンは、三種の異なる筋肉：（1）鼻根筋（ここで、注射部位は、1個の四角により表される）、（2）皺眉筋（ここで、注射部位は、4個の大きな円により表される）、及び（3）前頭筋（ここで、注射部位は、10個の小さな円により表される）にわたって分布する15の部位へのボツリヌス毒素の注射を必要とする。図2は、二種の異なる筋肉：（1）皺眉筋（ここで、注射部位は、4個の大きな円により表される）及び（2）前頭筋（ここで、注射部位は、12個の小さな円により表される）にわたって分布する16の部位へのボツリヌス毒素の注射を含む、異なる注射パターンを示す。第3の注射パターンは、図3により提示され、二種の異なる筋肉：（1）皺眉筋（ここで、注射部位は、4個の大きな円により表される）及び（2）前頭筋（ここで、注射部位は、12個の小さな円により表される）にわたって分布する16回の注射を必要とする。

【0011】

先行技術における上記の注射パターンのそれぞれにおいて、外眼角のラインを処置するための注射部位は、外眼角のライン自体の場所ではなく、下層にある筋肉の解剖学的構造に基づいて選択されることに留意されたい。例えば、図1～3に描写される前頭筋に対する注射部位は、外眼角のラインが見られる眉間の区域に分離されるのではなく、額を横切って広がる。実際、そのような注射パターンにおいて、注射部位は、外眼角のラインに

10

20

30

40

50

関連する皮膚の皺発生のない領域に相当し得る。

【0012】

本発明は、局所的に塗布される皺を処置するための化学的神経麻痺薬は、皮膚の皺を引き起こす原因となる下層にある筋肉の解剖学的構造に基づいて塗布される必要はないという驚くべき発見に、少なくとも部分的には基づく。換言すれば、本発明は、局所投与が使用される場合、皺を処置するためにボツリヌス毒素を注射するための以前使用されたプロトコル（つまり、皺の原因となる筋肉を特定すること、筋肉の解剖学的構造に基づいて複数の投与部位を選択すること、及び選択された投与部位に従いボツリヌス毒素を投与すること）は必要でないことを認識する。

【0013】

一態様において、本発明は、皺の外観を低減させるために、ボツリヌス毒素などの化学的神経麻痺薬を局所的に投与するための方法を提供する。特定の実施形態において、皺の外観を低減させるための方法は、対象の皮膚における皺分布を特定するステップと、次いで化学的神経麻痺薬を含む局所組成物を、皺分布中の1つ又は2つ以上の皺の外観を低減させるために、直接皺分布に及びそれに沿って塗布するステップとを含む。

【0014】

本明細書で使用する時、用語「皺」は、皮膚の折り目又はひだを指す。皺は、微細なラインから深い筋まで、サイズ及び程度が様々であり得る。微細な皺は、「縮緬皺 (crinkle)」、及び浅い窪みを有するが典型的に顕著な隆起を有さないラインを包含し；隆起は、皺の端部が、隣接する皺のない皮膚の面よりも高く持ち上がることを指し；微細な皺は、典型的に、皺を横切る角度で照射される光によって影を落とさない。深い皺は、隣接する皮膚の面よりも低い窪み及び隣接する皺のない皮膚の面よりも高く延びる隆起の両方を有する傾向がある。深い皺は、典型的に、皺を横切る角度で適切な光源で照射された際に影を落とし得る。皮膚の皺は、3つの異なる種類：動的皺 (dynamic wrinkle)、静的皺 (static wrinkle)、及び折り皺 (wrinkle fold) に分類され得る。動的皺は、皮膚の下層にある筋肉の収縮の繰り返しにより引き起こされる。例えば、顔をしかめる又は眉をひそめると、眉の間の皺 (眉間のライン又は「渋面ライン (frown line)」) を引き起こし、眉を持ち上げると、額に沿った横ライン (額の横皺) を引き起こし、微笑む及び／又は目を細めると、目のきわの皺 (外眼角のライン又は「目尻の小皺 (crow's feet)」) を引き起こす。静的皺は、日光による損傷、栄養不足、喫煙、及び遺伝的因子を含む種々の因子から起こり得る、皮膚の弾性の喪失から生じる。折り皺は、鼻と口の間に深い溝として現れる場合があり、下層にある顔の構造のたるみから起こる。一般的に、本発明の方法は、全ての種類の皺の処置に適している。本発明の特定の実施形態において、局所化学的神経麻痺薬で処置される皺は、動的皺である。

【0015】

本明細書で使用する時、用語「皺分布」は、処置を必要とする対象の皮膚の所与の領域に存在する1つ又は2つ以上の皺を指す。概して、本発明は、処置を必要とする対象の皮膚のいかなる領域に存在する皺分布を処置するためにも適している。処置され得る領域の非限定的な例としては、顔、頭、首、手、足、肩、胸、胴、及び背中が挙げられる。加えて、処置予定の領域が顔である場合、皺分布は、額、こめかみ、頬、又は下顎の輪郭など、顔の特定の小領域に位置し得る。

【0016】

皺分布の具体的な形状及び皺分布中の皺の数は、特に限定されない。本発明は、具体的には、皺分布が、1つの皺、2つの皺、3つの皺、4つの皺、又はさらには5つ若しくは6つ以上の皺を含む実施形態を企図する。皺分布が2つ又は3つ以上の皺を含む場合、皺のいくつか又は全ては、連続していてもよい。しかしながら、本発明は、皺分布中の少なくとも1つの皺が他の皺と連続していない皺分布を明確に企図する。例えば、皺分布は、顔の両側に対称的に位置する皺を含み得る。本発明の方法により外観を低減させることができる皺分布中に存在する皺の非限定的な種類は、外眼角のライン (目尻の小皺)、眉間のライン (眉の間の縦皺)、前額部のライン、広頸筋のライン (首の皺)、鼻唇のライン

10

20

30

40

50

(「微笑み皺」又は「笑い皺」)、又は口周囲の唇のライン(口及び唇周辺の)である。

【0017】

特定の実施形態において、皺分布が特定されたら、少なくとも一種の化学的神経麻痺薬を含む局所組成物を、皺分布上に及びそれに沿って塗布する。これに関連して、「皺分布上に及びそれに沿って塗布される」は、局所組成物を、皺分布中の1つ又は2つ以上の皺の輪郭に沿って直接塗布することを指す。これは、例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるRueggらの米国特許出願公開(U.S. Pre-Grant Publication)第2011/010621号明細書に記載される塗布具などの特注の塗布具を使用することにより達成され得る。或いは、局所組成物は、まず局所組成物を綿棒又はさらには単に手袋をはめた指などの器具に塗布し、次いで皺分布中の皺の輪郭を綿棒又は手袋をはめた指でなぞることにより、皺分布上に及びそれに沿って塗布されてもよい。

10

【0018】

本発明の原理と一致する特定の実施形態において、局所組成物は、少なくとも1つの外眼角のライン、眉間のライン、前額部のライン、広頸筋のライン、1つの鼻唇のライン、又は口周囲のラインを含む皺分布上に及びそれに沿って塗布される。当然ながら、皺分布は、そのような皺の組合せを含有し得る。さらに、特定の実施形態において、局所組成物は、複数の皺分布に塗布することもできる。

【0019】

一方、本発明は、皮膚の特定の領域における皺分布は、皮膚の領域の区域全体を、少なくとも一種の化学的神経麻痺薬を含む局所組成物の層で覆うことにより処置され得ることを認識する。この手法は、特に化学的神経麻痺薬が毒性の高い物質(例えば、ボツリヌス毒素)である場合、局所組成物を皺分布上に及びそれに沿って塗布することよりも好ましくない。例えば、この手法は、高用量の化学的神経麻痺薬の慢性投与につながるおそれがあり、ひいては、患者に化学的神経麻痺薬に対する免疫を生じさせるおそれがある。

20

【0020】

密封包帯

少なくとも一種の化学的神経麻痺薬を含む局所組成物の塗布に続いて、処置の領域に密封包帯を施してもよい。密封包帯は、局所組成物で処置された皮膚の領域との不測の接触を防止すること、局所的に塗布された組成物が皮膚の他の区域に不注意に広がるのを防止すること、又は皮膚の表面の過剰の局所組成物を吸収若しくは吸着により除去するのを助けることを含む、1つ又は2つ以上の目的を果たし得る。特定の実施形態において、密封包帯は、局所組成物が時期尚早に乾燥し、それにより化学的神経麻痺薬の経皮流動(transdermal flux)が減少し得るのを防止する。したがって、いくつかの実施形態において、密封包帯は、有効量の化学的神経麻痺薬を皮膚に浸透させるために十分な期間皮膚に留まる。当業者には認識されるように、密封包帯が皮膚の処置領域に留まる期間は、局所組成物の具体的な製剤、意図される投与量、及び塗布される量を含むがこれらに限定されないいくつかの因子に依存する。この点に関して、密封包帯は、皮膚の処置領域に少なくとも1、2、3、5、10、15、20、25、又は30分間かつ最大で45、50、60、65、70、75、80、90、100、120、150、180、又は240分間施されてもよく、下限及び上限の各具体的な組合せが、本発明に明確に企図される実施形態である。特に有用な一実施形態において、密封包帯は、約30分間皮膚の処置領域に留まる。

30

40

【0021】

密封包帯として使用される材料は、本明細書に記載の目的を果たす限り、特に限定されない。典型的に、密封包帯は、皮膚の処置領域の形状に適合することができるよう柔軟である。特定の好ましい実施形態において、処置領域と接触する密封包帯の部分は、局所製剤に対して化学的に不活性である。密封包帯は、シート状材料(例えば、布又は金属箔)であってもよく、それは、密封包帯を患者の皮膚に付着させるための粘着剤で片側に模様を施されてもよい(may be patterned)。特定の実施形態において、密封包帯は、ポリマー材料を含み、その非限定的な例としては、セルロース繊維、塩化ポリアルキレン、ポ

50

リ乳酸、ポリエチレンービニルアセテート、テフロン (Teflon) (登録商標)、ポリウレタン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレン、及びそれらの組合せ又はコポリマーが挙げられる。密封包帯は、テガダーム (Tegaderm) (商標) 及びグラッドクリングラップ (Glad Cling Wrap) (商標) を含んでもよい。

【0022】

化学的神経麻痺薬

本明細書に開示される皺を処置するための方法で使用するための局所組成物は、典型的に、少なくとも一種の化学的神経麻痺薬を含有する。用語「化学的神経麻痺薬」は、本明細書で使用する時、神経がその標的組織、例えば、筋肉、腺、又は別の神経を刺激するのを防止する物質を指す。概して、化学的神経麻痺薬は、神経筋接合部又は神経分泌腺 (neuroglandular) 接合部を横切る神経インパルスの伝達を中断し、それにより、神経伝達物質の神経細胞からの放出を阻止又は低減し、或いは神経細胞のナトリウムチャネル電圧ゲートでの活動電位を変化させることにより作用する。本発明に企図される化学的神経麻痺薬の非限定的な例としては、ボツリヌス毒素、破傷風毒素、サキシトキシン、及びテトロドトキシン、並びにそれらの全ての血清型 (serotype) 及び全ての組合せが挙げられる。

10

【0023】

用語「化学的神経麻痺」は、化学的神経麻痺薬により直接的に又は間接的に誘導される全ての作用を包含し、それゆえ、前記化学的神経麻痺薬の上流の、下流の、又は長期的な作用も含む。それゆえ、シナプス前作用 (presynaptic effect)、並びにシナプス後作用 (postsynaptic effect)、組織作用 (tissue effect) 及び／又は脊髄神経細胞若しくは求心性神経細胞を介する間接的作用も包含される。

20

【0024】

化学的神経麻痺薬は、対象において皺分布の外観を低減させるために有効な量で局所組成物中に存在する。皺の外観の低減は、当業者が容易に決定することができる。一実施形態において、皺の低減は、局所組成物による処置前後の皺分布の表面の相対的な滑らかさを比較することによって決定され、滑らかさの向上は、皺の低減を示す。別の実施形態において、皺の低減は、当技術分野で公知のように、局所組成物による処置前後の皺分布の外観を比較することによって (例えば、写真を比較することによって) 決定される。

【0025】

特定の実施形態において、化学的神経麻痺薬は、ボツリヌス毒素である。用語「ボツリヌス毒素」は、本明細書で使用する時、細菌により産生されたものでも、組換え技術により生成されたものでもよいボツリヌス毒素の公知のいかなる種類をも指し、また操作されたバリエーション又は融合タンパク質を含む、後に見いだされ得るいかなる同様の種類をも指す。ボツリヌス毒素は、血清型の A 型、B 型、C 型、D 型、E 型、F 型、G 型、及びそれらの組合せからなる群から選択される。ボツリヌス毒素は、ボトックス (BOTOX) (商標) (Allergan, Inc.社) 及びディスポート (DYSPORE) (商標) (Ipsen, Limited社) 及びミオブロック (MYOBLOC) (商標) (Elan Pharmaceuticals, Inc.社) を含む種々の異なる商品名で商業的に利用可能である。

30

【0026】

特定の実施形態において、ボツリヌス毒素は、外因性の安定化剤によって安定化された、単離されたボツリヌス毒素分子 (例えば、ボツリヌス毒素 A 型神経毒素) として存在する。例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第 20100330123 号明細書 (表題「Albumin Free Botulinum Toxin Formulations (アルブミン不含ボツリヌス毒素製剤)」) を参照されたい。或いは、ボツリヌス毒素は、非毒性非血球凝集素タンパク質及び非毒性血球凝集素タンパク質 (通常、クロストリジウム・ボツリナム細菌によってボツリヌス毒素とともに発現される) の 1 又は 2 以上によって、少なくとも部分的に安定化された複合化形態として存在してもよい。特定の実施形態において、ボツリヌス毒素は、外因性の安定化剤、例えばアルブミンによって安定化される。

40

【0027】

50

化学的神経麻痺薬は、代替的に、天然に存在する化学的神経麻痺薬の誘導体化された形態であってもよい。例えば、化学的神経麻痺薬は、ボツリヌス毒素の誘導体化された形態であってもよく、即ち、毒素活性を有するが、天然に存在する毒素又は組換え天然型毒素に対していずれかの部分又はいずれかの鎖の1つ又は2つ以上の化学的又は機能的変換を含有している化合物であってもよい。より詳細には、ボツリヌス毒素は、改変された神経毒素（例えば、天然由来の若しくは組換えにより産生された神経毒素又はその誘導体若しくは断片に比べて少なくとも1つのアミノ酸が、欠失、改変（modified）又は置換されている神経毒素）であり得る。或いは、ボツリヌス毒素は、改変された毒素、例えばその特性を増強し又は好ましくない副作用を減少するが、所望のボツリヌス毒素活性は依然として保持するように改変された毒素であってもよい。ボツリヌス毒素は、上記のように、細菌によって産生されたいかなるボツリヌス毒素複合体であってもよい。或いは、ボツリヌス毒素は、組換え又は合成化学技術を使用して調製された毒素（例えば、組換えペプチド、融合タンパク質、異なるボツリヌス毒素血清型のサブユニット又はドメインから調製されるハイブリッド神経毒素（例えば、米国特許第6,444,209号明細書を参照））であってもよい。ボツリヌス毒素は、全体の分子のうち必要なボツリヌス毒素活性を有することが示されている一部分であってもよく、このような場合、ボツリヌス毒素は、それ自体で使用してもよく、又は、組合せ若しくは共役分子（例えば、融合タンパク質）の一部として使用してもよい。さらに、ボツリヌス毒素は、ボツリヌス毒素前駆体の形態であってもよく、当該前駆体は、それ自体は非毒性であり得、例えば非毒性の亜鉛プロテアーゼであり、これはタンパク質分解切断を受けて毒性を持つようになる。

10

20

【0028】

経皮担体

当業者には認識されるように、特定の化学的神経麻痺薬は、補助なしに皮膚を通過しない。例えば、クロストリジウム・ボツリナムによって発現されるボツリヌス毒素A型は、典型的に、150kDの神経毒素を様々な内因性の非毒素副成分（non-toxin accessory）とともに含有する900kDの複合体として存在する。900kDの複合体及び150kDの神経毒素はいずれも、単独では、補助なしに無傷の皮膚に浸透しない。

【0029】

したがって、本発明は、本明細書に記載の方法に従い皺を処置するための局所組成物は、特定の実施形態において、化学的神経麻痺薬の輸送を促進するための経皮担体を含み得ることを認識する。一般的に、化学的神経麻痺薬及び経皮担体は、好ましくは化学的神経麻痺薬の共有結合修飾なしに、共に投与される。経皮担体は、特に限定されず、少なくとも一種の化学的神経麻痺薬の皺分布上の及びそれに沿った塗布を可能にし、化学的神経麻痺薬の経皮流動を増加させるいかなる経皮担体であってもよい。例えば、経皮担体は、ジメチルスルホキシド（DMSO, dimethyl sulfoxide）などの液体化学物質担体であってもよい。また、経皮担体は、国際公開第2008/045107号パンフレットに記載されるようなナノエマルジョンの形態であってもよい。他の実施形態において、経皮担体は、米国特許出願公開第20060182766号明細書に記載されるようなスフィンゴシン及び／又はセレブロシドを含んでもよい。また、経皮担体は、例えば、米国特許出願公開第20070116724号明細書に記載されるシアロタンパク質などのシアロタンパク質を含んでもよい。上記の参考文献は、本明細書に引用される全ての参考文献と同様に、参照によりその全体が組み込まれると理解すべきである。

30

40

【0030】

特定の実施形態において、本発明による局所組成物は、例えば、米国特許出願公開第20080107690号明細書に開示されるように、正に荷電した効率基（efficiency group）が結合した正に荷電した担体分子を含む経皮担体を含む。「正に荷電した」とは、担体が、少なくともいくつかの液相条件下で、より好ましくは、少なくともいくつかの生理学的に適合する条件下で、正の電荷を有することを意味する。より具体的には、「正に荷電した」は、本明細書で使用する時、対象の基が、全てのpH条件下で荷電する官能基、例えば、第四級アミンを含有すること、又は、第一級アミンの場合におけるpH変化

50

など、特定の液相条件下で正の電荷を獲得し得る官能基を含有することを意味する。より好ましくは、「正に荷電した」は、本明細書で使用するときに、生理学的に適合する条件にわたって陰イオンと会合する挙動を有する基を指す。多数の正に荷電した部分を有するポリマーは、当業者には明らかなように、ホモポリマーである必要はない。正に荷電した部分の他の例は、先行技術で周知であり、当業者には明らかなように、容易に用いることができる。

【0031】

特定の実施形態において、正に荷電した担体は、「正に荷電した骨格」を含んでおり、この骨格は、典型的には、鎖内に生理学的 pH で正の電荷を有する基、又は、骨格から延びる側鎖に結合した正の電荷を有する基のいずれかを有する直鎖状の原子鎖である。好ましくは、正に荷電した骨格自体は、定義される酵素的又は治療的生物活性を有しない。直鎖状の骨格は、炭化水素骨格であり、いくつかの実施形態においては、窒素、酸素、硫黄、ケイ素及びリンから選択されるヘテロ原子で中断されている。骨格鎖の原子の大半は、通常、炭素である。さらに、骨格は、多くの場合は、繰り返し単位からなるポリマー（例えば、アミノ酸、ポリ（エチレンオキシ）、ポリ（プロピレンアミン）、ポリアルキレンイミンなど）であり、ヘテロポリマーであってもよい。実施形態の一群において、正に荷電した骨格は、いくつかのアミン窒素原子が正の電荷を備えるアンモニウム基（四級置換）として存在しているポリプロピレンアミンである。別の実施形態において、正に荷電した骨格は、非ペプチド性ポリマー（ヘテロポリマーであっても、ポリアルキレンイミンなどのホモポリマーであってもよく、例えば、ポリエチレンイミン又はポリプロピレンイミンであり、分子量が約 10,000 ～ 約 2,500,000、好ましくは約 100,000 ～ 約 1,800,000 であり、最も好ましくは約 500,000 ～ 約 1,400,000 であり得るポリマー）である。実施形態の別の一群において、骨格には、正に荷電した基（例えば、アンモニウム基、ピリジニウム基、ホスホニウム基、スルホニウム基、グアニジニウム基、又はアミジニウム基）を含む複数の側鎖部分が結合している。この実施形態の群の側鎖部分は、骨格に沿って一定の距離で又は可変的に間隔をあけて配置させることもできる。さらに、側鎖の長さは、同様であっても、異なってもよい。例えば、実施形態の一群において、側鎖は、1 ～ 20 個の炭素原子を有する直鎖状又は分岐状の炭化水素鎖であって、その遠位の端（骨格から離れている端）が上記の正に荷電した基の一つで終結しているものであってもよい。本発明の全ての態様において、担体と、治療上又は化粧上の活性薬剤との関わりは、非共有結合性相互作用によるものであり、非限定的な例としては、イオン相互作用、水素結合、ファンデルワールス力、又はそれらの組合せが挙げられる。

【0032】

実施形態の一群において、正に荷電した骨格は、多数の正に荷電した側鎖基（例えば、リジン、アルギニン、オルニチン、ホモアルギニンなど）を有するポリペプチドである。好ましくは、ポリペプチドは、分子量が、約 10,000 ～ 約 1,500,000、より好ましくは約 25,000 ～ 約 1,200,000、最も好ましくは約 100,000 ～ 約 1,000,000 である。当業者は、本発明のこの部分でアミノ酸が使用されるとき、側鎖が結合中心で D-型又は L-型（R 又は S 配置）のいずれかを有し得ることを認識するであろう。或いは、骨格は、ポリペプチドのアナログ、例えば、ペプトイドであり得る。例えば、Kessler, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 32:543 (1993)、Zuckermann et al. Chemtracts-Macromol. Chem. 4:80 (1992)、及び Simon et al. Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 89:9367 (1992) を参照されたい。簡潔に述べると、ペプトイドは、側鎖が、骨格の α -炭素原子ではなく窒素原子に結合しているポリグリシンである。上述のように、側鎖部分は、正に荷電した骨格構成要素を与えるように、通常、正に荷電した基で終結している。ペプトイドの合成は、例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第 5,877,278 号明細書に記載されている。本明細書で使用するときに、ペプトイド骨格構造を有する正に荷電した骨格は、天然型の α 炭素位置に側鎖を有するアミノ酸で構成されていないため、「非ペプチド」とみなされる。

【0033】

種々の他の骨格を使用することができ、例えば、ポリペプチドの立体的又は電子的模倣体であって、ペプチドのアミド結合が、エステル結合、チオアミド（ $-\text{C}(\text{S})\text{NH}-$ ）、逆チオアミド（ $-\text{NH}(\text{C}(\text{S}))-$ ）、アミノメチレン（ $-\text{NH}(\text{CH}_2)-$ ）、又は逆のメチレンアミノ（ $-(\text{CH}_2)\text{NH}-$ ）基、ケト-メチレン（ $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$ ）基、ホスフィネート（ $-\text{P}(\text{O})(\text{R})\text{CH}_2-$ ）、ホスホンアミデート及びホスホンアミデートエステル（ $-\text{P}(\text{O})(\text{R})\text{NH}-$ ）、逆ペプチド（ $-\text{NH}(\text{C}(\text{O}))-$ ）、トランス-アルケン（ $-\text{C}(\text{R})=\text{CH}-$ ）、フルオロアルケン（ $-\text{C}(\text{F})=\text{CH}-$ ）、ジメチレン（ $-(\text{CH}_2)_2-$ ）、チオエーテル（ $-(\text{CH}_2)_2\text{S}-$ ）、ヒドロキシエチレン（ $-(\text{CH}(\text{OH}))\text{CH}_2-$ ）、メチレンオキシ（ $-(\text{CH}_2)_2\text{O}-$ ）、テトラゾール（ $-(\text{CN})_4-$ ）、スルホンアミド（ $-(\text{SO}_2)\text{NH}-$ ）、メチレンスルホンアミド（ $-(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{NH}-$ ）、逆スルホンアミド（ $-(\text{NH})\text{SO}_2-$ ）、並びにFletcher et al. ((1998) Chem. Rev. 98:763)に概説され、そこでの引用文献に詳述されているようなマロネート及び／又はgem-ジアミノ-アルキルサブユニットを有する骨格などの代わりの結合で置換されている骨格を利用することができる。上記の置換の多くが、 α -アミノ酸から形成される骨格に対してほぼ等配電子のポリマー骨格をもたらす。

10

【0034】

上記の骨格のそれぞれにおいて、正に荷電した基を有する側鎖基を設けることができる。例えば、スルホンアミド結合骨格（ $-(\text{SO}_2)\text{NH}-$ 及び $-(\text{NH})\text{SO}_2-$ ）は、窒素原子に結合した側鎖基を有し得る。同様に、ヒドロキシエチレン（ $-(\text{CH}(\text{OH}))\text{CH}_2-$ ）結合は、ヒドロキシ置換基に結合した側鎖基を有し得る。当業者は、標準的な合成方法を使用して、他の化学的連結を正に荷電した側鎖基を有するように、容易に改変することができる。

20

【0035】

正に荷電した骨格は、効率基を有するポリペプチドであってよい。本明細書で使用する時、効率基とは、組織又は細胞膜を介する、正に荷電した骨格の移行を促進させる効果を有する任意の作用因子である。効率基の非限定的な例としては、 $-(\text{gly})_{n1}-(\text{arg})_{n2}$ 、 HIV-TAT 又はその断片、アンテナペディアのタンパク質形質導入ドメイン又はその断片が挙げられる（式中、下付き文字 $n1$ は、 $0 \sim 20$ 、より好ましくは $0 \sim 8$ 、さらにより好ましくは $2 \sim 5$ の整数であり、下付き文字 $n2$ は、独立して、約 $5 \sim 25$ 、より好ましくは約 $7 \sim 17$ 、最も好ましくは約 $7 \sim 13$ の、奇数の整数である）。さらにより好ましくは、これらの実施形態において、 HIV-TAT 断片は、式 $(\text{gly})_p\text{-RGRDDRRQRRR-(gly)}_q$ 、 $(\text{gly})_p\text{-YGRKKRRQRRR-(gly)}_q$ 、又は $(\text{gly})_p\text{-RKKRRQRRR-(gly)}_q$ （式中、下付き文字 p 及び q は、それぞれ独立して $0 \sim 20$ の整数である）を有し、この断片は、この断片のC末端又はN末端のいずれかを介して骨格に結合している。好ましい HIV-TAT 断片は、下付き文字 p 及び q が、それぞれ独立して $0 \sim 8$ 、より好ましくは $2 \sim 5$ の整数であるものである。いくつかの実施形態において、担体は、 $\text{RKKRRQRRR-G-(K)}_{15}\text{-G-RKKRRQRRR}$ 、 $\text{RKKRRQRRR-G-(K)}_{20}\text{-G-RKKRRQRRR}$ 、 $\text{RKKRRQRRR-G-(K)}_{25}\text{-G-RKKRRQRRR}$ 、 $\text{RKKRRQRRR-G-(K)}_{30}\text{-G-RKKRRQRRR}$ 、 $\text{RGRDDRRQRRR-G-(K)}_{15}\text{-G-RGRDDRRQRRR}$ 、 $\text{RGRDDRRQRRR-G-(K)}_{20}\text{-G-RGRDDRRQRRR}$ 、 $\text{RGRDDRRQRRR-G-(K)}_{25}\text{-G-RGRDDRRQRRR}$ 、 $\text{RGRDDRRQRRR-G-(K)}_{30}\text{-G-RGRDDRRQRRR}$ 、 $\text{YGRKKRRQRRR-G-(K)}_{15}\text{-G-YGRKKRRQRRR}$ 、 $\text{YGRKKRRQRRR-G-(K)}_{20}\text{-G-YGRKKRRQRRR}$ 、 $\text{YGRKKRRQRRR-G-(K)}_{25}\text{-G-YGRKKRRQRRR}$ 、及び $\text{YGRKKRRQRRR-G-(K)}_{30}\text{-G-YGRKKRRQRRR}$ からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する。

30

40

【0036】

別の好ましい実施形態において、正に荷電した効率基は、アンテナペディア（Antp, Antennapedia）タンパク質形質導入ドメイン（PTD, protein transduction domain）又はその活性を保持する断片である。（例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるConsole et al., J.Biol.Chem.278:35109(2003)を参照されたい。）好ましくは、正に荷電した担体は、正に荷電した効率基の側鎖を、担体の全重量の割合に対して少なくとも約 0.05% 、好ましくは約 $0.05 \sim 45$ 重量%、最も好ましくは約 $0.1 \sim$

50

約30重量%の量で含んでいる。式-(gly)_{n1}-(arg)_{n2}を有する正に荷電した効率基に関して、最も好ましい量は約0.1～約25%である。

【0037】

特定の実施形態において、骨格部分は、ポリリジンであり、正に荷電した効率基がリジンの側鎖アミノ基に結合している。いくつかの実施形態において、ポリリジンは、約10,000～約1,500,000、好ましくは約25,000～約1,200,000、最も好ましくは約100,000～約1,000,000の範囲の分子量を有し得る。特定の実施形態において、ポリリジンは、約500～約5000、約1000～約4000、約1500～約3500、又は約2000～約3000の範囲の分子量を有し得る。ポリリジンは、商業的に利用可能な(Sigma Chemical Company製、St.Louis、Mo.、USA)いかなるポリリジンでもあり得、例えば、分子量が70,000を超えるポリリジン、分子量が70,000～150,000であるポリリジン、分子量が150,000～300,000であるポリリジン、及び分子量が300,000を超えるポリリジンなどであり得る。適切なポリリジンの選択は、組成物の残りの成分に依存し、全体として正味の正の電荷を組成物に与えるために十分であるように選択され、いくつかの実施形態においては、長さが、好ましくは負に荷電した構成成分を組み合わせた長さの1～4倍となる。好ましい正に荷電した効率基又は効率基としては、例えば、-gly-gly-gly-arg-arg-arg-arg-arg-arg-arg(-Gly₃Arg₇)又はH I V-T A Tが挙げられる。別の好ましい実施形態において、正に荷電した骨格は、長鎖ポリアルキレンイミン、例えばポリエチレンイミンであり、例えば、分子量が約1,000,000のものである。

【0038】

特定の実施形態において、担体は、正に荷電した分岐基がリジンの側鎖アミノ基に結合しているポリリジンである。この特定の実施形態において使用されるポリリジンは、商業的に利用可能(例えば、Sigma Chemical Company製、St. Louis、Mo.、USA)ないかなるポリリジンでもあり得、例えば、分子量が70,000を超えるポリリジン、分子量が70,000～150,000であるポリリジン、分子量が150,000～300,000であるポリリジン、及び分子量が300,000を超えるポリリジンなどであり得る。但し、好ましくは、ポリリジンは、少なくとも約10,000の分子量を有する。好ましい正に荷電した分岐基又は効率基としては、例えば、-gly-gly-gly-arg-arg-arg-arg-arg-arg-arg(-Gly₃Arg₇)、H I V-T A T又はその断片、及び、アンテナペディアP T D又はその断片が挙げられる。

【0039】

本発明の特定の実施形態において、担体は、比較的短いポリリジン又はポリエチレンイミン(P E I、polyethyleneimine)骨格(直鎖状又は分岐状であり得る)であって、正に荷電した分岐基を有するものである。治療組成物における骨格とボツリヌス毒素との制御不能な凝集は、輸送効率の劇的な減少を引き起こし得るが、上記のような担体は、そのような凝集を最小にするために有用である。担体が比較的短い直鎖状のポリリジン又はP E I骨格であるとき、骨格の分子量は、75,000未満、より好ましくは30,000未満、最も好ましくは25,000未満である。一方、担体が比較的短い分岐状のポリリジン又はP E I骨格であるときは、骨格の分子量は、60,000未満、より好ましくは55,000未満、最も好ましくは50,000未満である。

【0040】

製剤化

本明細書に記載の皺を処置するための方法に使用される局所組成物は、典型的に、例えば、液体、クリーム、軟膏、ゲル、又はローションなど、局所組成物を皺分布上に及びそれに沿って塗布できるようにする形態である。特定の実施形態において、局所組成物は、好ましくは、局所塗布をより容易にかつより正確にするために、組成物の粘度を上昇させ得る粘度調整物質を含むように製剤化される。例えば、粘度調整剤は、ゲル化剤であってもよい。さらに、粘度調整剤は、再構成された組成物が乾燥し、それによりボツリヌス毒素などの化学的神経麻痺薬の活性が減少し得るのを防止するように選択され得る。特に好

ましい粘度調整剤は、非荷電であり、局所組成物の投与時の化学的神経麻痺薬の活性又は化学的神経麻痺薬の浸透効率に干渉しない粘度調整剤である。粘度調整剤は、セルロース系のゲル化剤を含有してもよく、その非限定的な例は、ヒドロキシプロピルセルロース（H P C, hydroxypropylcellulose）又はヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのヒドロキシルアルキルセルロースである。特定の好ましい実施形態において、局所組成物は、2～4%のH P Cを含む。或いは、粘度調整剤は、多価アルコールであってもよく、その非限定的な例は、ポリエチレングリコール（P E G, polyethylene glycol）である。

【0041】

いくつかの実施形態において、局所組成物は、非イオン界面活性剤を含むように製剤化される。一般的に、本発明は、治療剤又は化粧上の作用剤（例えば、ボツリヌス毒素）を安定化する能力を有し、医薬用途に好適であるいかなる非イオン界面活性剤の使用をも企図する。特定の実施形態において、非イオン界面活性剤は、ポリソルベートであり、その非限定的な例としては、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、及びポリソルベート80が挙げられる。他の実施形態において、非イオン界面活性剤は、ソルビタンエステルであり、その非限定的な例としては、スパン20、スパン60、スパン65、及びスパン80が挙げられる。本発明はまた、トリトンX-100又はNP-40を非イオン界面活性剤として使用することも企図する。加えて、異なる非イオン界面活性剤の組合せも企図される。特定の好ましい実施形態において、非イオン界面活性剤は、ポリソルベート、ポロキサマー、及びソルビタンからなる群から選択され、ポリソルベート及びソルビタンが特に好ましい。好ましい実施形態において、非イオン界面活性剤の濃度は、0.005%～0.5%の範囲、又は0.01%～0.2%の範囲、又は0.02%～0.1%の範囲、又は0.05～0.08%の範囲である。本発明はまた、非イオン界面活性剤の濃度が、0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、0.10%、0.11%、0.12%、0.13%、0.14%、又は0.15%である製剤も企図する。

【0042】

本明細書に記載の方法に使用される局所組成物は、好ましくは、塗布時には液体、クリーム、軟膏、ゲル、又はローションの形態であるが、局所組成物は、輸送又は保管中には異なる形態であってもよいと理解すべきである。例えば、いくつかの実施形態において、局所組成物は、取扱い、輸送、又は保管を容易にするため、固体形態で調製される。固体形態は、当技術分野で公知のいかなる方法によって調製されてもよい。かかる方法の非限定的な例としては、凍結乾燥、真空乾燥、ドラム乾燥、又は噴霧乾燥によって調製される粉末形態が挙げられ、凍結乾燥及び真空乾燥が特に好ましい。化学的神経麻痺薬がボツリヌス毒素である場合、1つの特に好適な粉末形態は、米国特許出願公開第20100330123号明細書に記載される形態である。

【0043】

化学的神経麻痺活性剤がタンパク質性材料である場合、凍結乾燥の前、その間、又はその後、非還元糖を局所組成物に含めることにより化学的神経麻痺活性剤を安定化することが多くの場合望ましい。概して、非還元糖は、ガラス転移温度が60℃を超えるいかなる糖であってもよい。特定の特に好ましい実施形態において、非還元糖は、二糖であり、その非限定的な例としては、トレハロース及びスクロースが挙げられる。他の実施形態において、非還元糖は、三糖であり、その非限定的な例は、ラフィノースである。一般的に、本発明の局所製剤中の非還元糖の濃度は、10%～40%、好ましくは10%～25%、より好ましくは15%～20%の範囲である。いくつかの好ましい実施形態において、非還元糖の濃度は、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、又は20%である。

【0044】

特定の実施形態において、本発明の局所組成物は、局所組成物の凍結乾燥形態の取扱いをより容易にする増量剤を含む。好ましくは、増量剤は、凍結乾燥条件下で結晶化し、固体状態にあるとき、その他の賦形剤と十分に混ざらない。かかる増量剤の非限定的な例と

しては、ソルビトール、マンニトール、グリシン、アルギニン、及びヒスチジンが挙げられる。増量剤の濃度は、1%～10%、2%～6%、3%～5%、又は4%～4.5%の範囲であり得る。増量剤が使用される場合、非還元糖の濃度は、10%～40%の範囲から0.5%～3.0%の範囲まで減少させてもよい。さらに、好ましい実施形態において、非還元糖と増量剤の比は、0.07～2.0の範囲、好ましくは0.4～0.6の範囲である。したがって、単なる例として、製剤は、増量剤としてマンニトール、及び非還元糖としてトレハロースを含んでもよく、マンニトールは1.5%～7.5%の濃度範囲で存在し、トレハロースは0.5%～3.0%の濃度範囲で存在してもよい。

【0045】

本発明の局所組成物を再構成するための希釈剤としては、局所組成物を再構成し得る任意の薬学的に又は化粧学的に許容される希釈剤が挙げられる。特定の実施形態において、希釈剤は、単に水、生理食塩水、又は薬学的に許容される緩衝液である。かかる緩衝液の非限定的な例としては、クエン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、マレイン酸、及びヒスチジンの塩を含む緩衝液が挙げられる。好適な緩衝液濃度の非限定的な例としては、0.400%～0.600%、0.450%～0.575%、又は0.500%～0.565%の範囲の緩衝液濃度が挙げられる。本発明はまた、緩衝塩の混合物を含む希釈剤も企図し、その非限定的な例としては、クエン酸塩／酢酸塩、クエン酸塩／ヒスチジン、クエン酸塩／酒石酸塩、マレイン酸塩／ヒスチジン、又はコハク酸塩／ヒスチジンが挙げられる。特定の好ましい実施形態において、緩衝液は、リン酸緩衝液である。

【0046】

いくつかの実施形態において、希釈剤は、ポロキサマーを含み、その非限定的な例としては、101、ポロキサマー105、ポロキサマー108、ポロキサマー122、ポロキサマー123、ポロキサマー124、ポロキサマー181、ポロキサマー182、ポロキサマー183、ポロキサマー184、ポロキサマー185、ポロキサマー188、ポロキサマー212、ポロキサマー215、ポロキサマー217、ポロキサマー231、ポロキサマー234、ポロキサマー235、ポロキサマー237、ポロキサマー238、ポロキサマー282、ポロキサマー284、ポロキサマー288、ポロキサマー331、ポロキサマー333、ポロキサマー334、ポロキサマー335、ポロキサマー338、ポロキサマー401、ポロキサマー402、ポロキサマー403、及びポロキサマー407が挙げられる。特定の好ましい実施形態において、ポロキサマーは、10～30%、又は13～25%、又は14～21%、又は15～17%、又は16～16.5%の範囲の濃度で存在する。

【0047】

当業者には認識されるように、所与の局所組成物中に存在する化学的神経麻痺薬の量は、例えば、選択された具体的な化学的神経麻痺薬、選択された具体的な経皮担体、及び所望の効果を含むいくつかの因子に依存する。概して、局所組成物は、有効量の化学的神経麻痺薬を含有する。用語「有効量」は、所望の結果を達成するために十分であるが、絶対的に安全でもある（即ち、望ましくない副作用が、存在するとしても、許容されるレベルであるような）量を指す。例えば、化学的神経麻痺薬がボツリヌス毒素A型である場合、有効量は、10U～150U又は1,000U～2,500Uの範囲であり得る。特定の実施形態において、治療量は、400U～800U、又は1,000U～50,000U、好ましくは2,000～35,000U、より好ましくは3,000U～30,000U、より一層好ましくは4,000U～25,000Uの範囲である。特定の実施形態において、治療量は、4,000U～8,000U、9,000U～19,000U、又は20,000U～40,000Uの範囲である。当然ながら、所与の局所製剤中のボツリヌス毒素A型の具体的な量は、選択された経皮担体に依存し、当業者が容易に決定することができる。

【0048】

処置レジメン

本明細書に記載の方法は、様々な処置レジメンに組み込むことができる。例えば、本明

10

20

30

40

50

細書に記載の皺を処置するための方法は、所与の患者に対して、1週間、2週間、3週間、1か月、2か月、3か月、4か月、5か月、6か月、7か月、8か月、9か月、10か月、11か月、又は12か月ごとに行われ得る。塗布間の時間の長さは、選択された具体的な化学的神経麻痺薬、初回投与量、及び処置された領域に皺が再び現れる速さを含む多くの因子に依存して変化する。例えば、ボツリヌス毒素A型の場合、皺を処置するための方法は、必要に応じて3又は4か月ごとに繰り返され得る。

【図 1】



FIGURE 1
(PRIOR ART)

【図 2】



FIGURE 2
(PRIOR ART)

【図 3】



FIGURE 3
(PRIOR ART)

【配列表】

2015514074000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US13/33417

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 39/08, 8/64; A61P 17/00; A61F 13/00 (2013.01) USPC - 424/239.1, 247.1, 78.03 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8): A61K 39/08, 39/02; 8/64; A61P 17/00; A61F 13/00 (2013.01) USPC: 424/239.1, 236.1, 247.1, 234.1, 184.1, 278.1, 78.02, 78.03 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) MicroPatent (US-G, US-A, EP-A, EP-B, WO, JP-bib, DE-C,B, DE-A, DE-T, DE-U, GB-A, FR-A); Google; Google Scholar; DiallogPRO; ACS; botox, botulinum, chemodenerv*, topical, wrinkle, rhytide, telfa, cellulose, polyethylene, polypropylene, occlusive, dressing, bandage		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	WO 2005/084410 A2 (DAKE, MD et al.), September 15, 2005; abstract; paragraphs [0008], [0018], [0022], [0052], [0054]; Claims 5, 6	1-3, 6-25 4, 5, 26-39
Y	US 7276246 B2 (ZHANG, H), October 2, 2007; column 5, lines 42-64; column 6, lines 10-19; column 15, lines 22-32	26-39
Y	US 5632731 A (PATEL, HA), May 27, 1997; figure 4; column 2, lines 43-53; column 3, lines 28-36	32
Y	MATARASSO, SL. Comparison Of Botulinum Toxin Types A And B: A Bilateral And Double-Blind Randomized Evaluation In The Treatment Of Canthal Rhytides. January 2003. Dermatologic Surgery. Vol. 29, No. 1; pp 7-13 <URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12534505 >; abstract; Method section; Conclusion section	4, 5
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 June 2013 (17.06.2013)		Date of mailing of the international search report 27 JUN 2013
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT QSP: 571-272-7774

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 K	47/34	(2006.01)	A 6 1 K	47/34
A 6 1 F	13/00	(2006.01)	A 6 1 F	13/00 3 5 5 G
A 6 1 F	13/02	(2006.01)	A 6 1 F	13/02 3 1 0 D
A 6 1 F	13/12	(2006.01)	A 6 1 F	13/12
C 0 7 K	14/00	(2006.01)	C 0 7 K	14/00 Z N A
C 0 7 K	14/195	(2006.01)	C 0 7 K	14/195
C 0 7 K	14/33	(2006.01)	C 0 7 K	14/33
C 0 7 K	14/46	(2006.01)	C 0 7 K	14/46

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC

(74)代理人 100131093

弁理士 堀内 真

(74)代理人 100150902

弁理士 山内 正子

(74)代理人 100177714

弁理士 藤本 昌平

(74)代理人 100141391

弁理士 園元 修一

(74)代理人 100198074

弁理士 山村 昭裕

(72)発明者 ウォー ジェイコブ

アメリカ国 カリフォルニア 94119 サンフランシスコ ピー. オー. ボックス 192004

(72)発明者 ブラウン エル. ダニエル

アメリカ国 カリフォルニア 94301 パロアルト ヘイルストリート 656

Fターム(参考) 4C076 EE41A EE59A FF34 FF56

4C084 AA02 AA16 DA33 MA63 NA14 ZA892

4H045 AA10 AA30 BA10 CA11 CA52 DA83 EA20 EA34 FA10 FA71