

(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2014-510590

(P2014-510590A)

(43) 公表日 平成26年5月1日(2014.5.1)

(51) Int.Cl.

A 61 L 27/00 (2006.01)

F 1

A 61 L 27/00

テーマコード(参考)

4 C O 8 1

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 23 頁)

(21) 出願番号	特願2014-501668 (P2014-501668)
(86) (22) 出願日	平成24年4月2日 (2012.4.2)
(85) 翻訳文提出日	平成25年11月22日 (2013.11.22)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2012/055979
(87) 国際公開番号	W02012/131095
(87) 国際公開日	平成24年10月4日 (2012.10.4)
(31) 優先権主張番号	61/470,211
(32) 優先日	平成23年3月31日 (2011.3.31)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(71) 出願人	513241486 ガルデルマ・リサーチ・アンド・デベロップメント G a l d e r m a R e s e a r c h & D e v e l o p m e n t フランス国、エフアール—O 6 4 1 0 ピオット、ルート・デ・コレ・レ・タンブリール 2 4 0 0 2 4 0 0 R o u t e d e s C o l l e s L e s T e m p l i e r s , F R — O 6 4 1 0 B I O T , F r a n c e
(74) 代理人	100108855 弁理士 藏田 昌俊

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】フィラー製品および少なくとも1つの生体吸収性および生分解性シリカベースの材料を含む組成物

## (57) 【要約】

本発明は、失禁を治療するための、または皮膚の加齢および瘢痕を治療するための、少なくとも1つのフィラー製品と、少なくとも1つの生体吸収性および生分解性シリカベースの材料とを含む組合せ製品に関する。さらに、本発明は、生理学的に許容される媒体において、少なくとも1つのフィラー製品と、少なくとも1つの生体吸収性および生分解性シリカベースの材料とを含む組成物に関する。

【選択図】なし

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

少なくとも 1 つのフィラー製品と、少なくとも 1 つの生体吸収性および生分解性シリカベースの材料とを含む組合せ製品。

**【請求項 2】**

失禁を治療するための請求項 1 に記載の組合せ製品。

**【請求項 3】**

皮膚の加齢を治療するための請求項 1 に記載の組合せ製品。

**【請求項 4】**

生理学的に許容される媒体において、少なくとも 1 つのフィラー製品と、少なくとも 1 つの生体吸収性および生分解性シリカベースの材料とを含む組成物であって、組織増大製品として使用される組成物。 10

**【請求項 5】**

非経口的に投与されることを特徴とする請求項 1 から 4 の 1 項に記載の組成物。

**【請求項 6】**

前記フィラー製品が、コラーゲンおよびその誘導体、ヒアルロン酸、その塩およびその誘導体、アルギネートおよびその塩、合成ポリマー、エラスチンならびに生体高分子、ならびにこれらの混合物から選択されることを特徴とする請求項 1 から 3 に記載の組合せ製品または請求項 4 もしくは 5 に記載の組成物。 20

**【請求項 7】**

前記フィラー製品が、ヒト由来のコラーゲン、ブタ由来のコラーゲン、ウシ由来のコラーゲン、架橋コラーゲン、ヒアルロン酸およびその誘導体、アルギン酸塩、架橋アルギネート、乳酸ポリマー、ポリカプロラクトンポリマー、メタクリレート誘導体、リン酸カルシウム誘導体、ポリアクリルアミド、ポリウレタン、ポリアルキルイミドゲル、ポリビニルミクロスフェア、シリコーン、シリカ ( $\text{SiO}_2$ ) ポリマー、メチルセルロース、アガロース、デキストランまたはキトサンポリマー、およびこれらの混合物から選択されることを特徴とする請求項 1、2、3 および 6 の何れか 1 項に記載の組合せ製品または請求項 4 もしくは 5 に記載の組成物。

**【請求項 8】**

前記フィラー製品が、ヒアルロン酸であるか、または、ナトリウムもしくはカリウム塩から選択される、その薬学的に許容される塩もしくは誘導体であることを特徴とする先行する請求項のいずれか 1 項に記載の組合せ製品または組成物。 30

**【請求項 9】**

前記ヒアルロン酸が、架橋ヒアルロン酸であることを特徴とする、先行する請求項のいずれか 1 項に記載の組合せ製品または組成物。

**【請求項 10】**

前記組成物が、2 から 50 mg / ml のヒアルロン酸を含むことを特徴とする請求項 9 に記載の組合せ製品または組成物。

**【請求項 11】**

前記生体吸収性および生分解性シリカベースの材料が、粒子、フィラメント、繊維または不織繊維状のおよび / もしくは織られたラップの形態で作製されることを特徴とする先行する請求項のいずれか 1 項に記載の組合せ製品または組成物。 40

**【請求項 12】**

前記生体吸収性および生分解性シリカベースの材料が、粒子の形態で使用されることを特徴とする先行する請求項のいずれか 1 項に記載の組合せ製品または組成物。

**【請求項 13】**

前記粒子のサイズが、50 から 250 ミクロンの間の範囲であることを特徴とする請求項 11 または 12 に記載の組合せ製品または組成物。

**【請求項 14】**

前記組成物が、40 から 130 mg / g のシリカベースの粒子を含むことを特徴とする 50

請求項 11から13に記載の組合せ製品または組成物。

【請求項 15】

前記組成物が、麻酔薬を含むことを特徴とする先行する請求項のいずれか1項に記載の組合せ製品または組成物。

【請求項 16】

前記組成物が、1から5mg/mlの範囲内でリドカインを含むことを特徴とする請求項15に記載の組合せ製品または組成物。

【請求項 17】

便または尿失禁を治療するための先行する請求項の1項に記載の組合せ製品または組成物。

10

【請求項 18】

皮膚の加齢を治療するための先行する請求項の1項に記載の組合せ製品または組成物。

【請求項 19】

前記皮膚の加齢の治療が、しわ、小じわ、線維芽細胞欠乏および皮膚の脱水の治療を含むことを特徴とする請求項18に記載の組合せ製品または組成物。

【請求項 20】

失禁を治療するための先行する請求項の1項に記載の組成物の組合せ製品の使用。

【請求項 21】

皮膚の加齢および瘢痕を治療するための先行する請求項の1項に記載の組成物の組合せ製品の使用。

20

【発明の詳細な説明】

【発明の概要】

【0001】

本発明は、生理学的に許容される媒体において、少なくとも1つのフィラー製品と、少なくとも1つの生体吸収性および生分解性シリカベースの材料とを含む、非経口適用のための組成物に関する。本発明は、治療的ならびに美容用の両方の目的のための、組織増大のためのこれらの組成物の使用にも関する。優先的には、組成物を、失禁、または皮膚の加齢を治療するために、特にしわおよび小じわ(fine line)、線維芽細胞欠乏、皮膚脱水およびすべての型の瘢痕の治療のために使用する。

【0002】

組織増大における使用のための組成物が、治療的ならびに美容用の両方の目的のために望ましい。

【0003】

治療的適用は、例えば、適切な機能のために拡大される必要がある組織の増大である。そのようなものの例は、弱くなった、または薄すぎる組織重量を有する、声帯、食道、様々な括約筋である。増大材料は、乳房の移植片だけでなく、便または尿失禁の治療のための、尿道または直腸の括約筋増大に特に適している。

【0004】

失禁は、尿の逆流によって引き起こされ得る。膀胱尿管逆流(VUR)は、小児に影響し、重度の尿路感染およびさらには不可逆的腎臓損傷を与え得る膀胱の奇形である。VURを治療するための手術の代替物は、ほとんど存在しない。Oceana Therapeuticsによって販売されている、Deflux(登録商標)は、それらの1つであり、内視鏡的注射において使用されている。Deflux(登録商標)は、VURの治療のための最初のヒアルロン酸ベースの製品であり、魅力がより少ない代替物、例えばTeflonに取って代わった。材料は、尿管口の周りに注射されて、弁機能を生み出し、尿が尿管に逆流するのを止める。

40

【0005】

人口の約2パーセントが、便失禁(これはガスおよび糞便を制御する能力の喪失を意味する)に罹っており、Solesta(登録商標)(Oceana Therapeutics)は、便失禁の治療のために開発された、生体適合性組織增量剤である。それは、

50

手術または麻酔の必要なく、外来患者状況において投与される唯一の注射可能なゲルである。Solestaは、肛門管の近位部における深い粘膜下の層において注射される。

#### 【0006】

すべての型の失禁は、社会的困惑を生み出し、非侵襲性の、手術がより少ない療法のための新規な製品の必要性が今なお存在している。本発明は、かかる失禁を治療するための新規な生体適合性組成物を提案する。

#### 【0007】

美容外科の分野において、組織増大は、皮膚の加齢を治療するために適用される。皮膚の加齢は、老化プロセスの最も可視の変化の1つである。さらに、皮膚は、この生理学的プロセスを加速しがちである多数の因子に暴露される。

10

#### 【0008】

皮膚の加齢の2つの型は、区別されている。1番目は、内因性（または生理学的）加齢であり、これは、通常は太陽光に暴露されない皮膚の領域上でより容易に評価され、2番目は、外因性加齢であり、環境因子、特に紫外線の相互作用によって引き起こされる。これらの環境因子は、特にフェアーフォトタイプ（fair phototype）の人の場合、太陽光に暴露される体の部分に非常に多くの顕著な影響を及ぼす。それゆえこれは、光線性加齢と称される。他の因子、例えば食習慣、喫煙、アルコールの過剰摂取、慢性疾患および内分泌腺の機能障害も、この加齢の原因となる。

#### 【0009】

内因性の皮膚の加齢の間、角質層は、ゆるやかに改変される。表皮は、萎縮性であり、皮膚-表皮接合部は、平らにされ、その結果、真皮の接着は不十分であり、気泡の形成を促進する。真皮の厚さは著しく低減され、より少ない血管が存在する。観察される線維芽細胞もより少なく、生合成および増殖のためのそれらの能力は、低減される。弾性繊維は、最初に変化を受け、最後には消滅する。

20

#### 【0010】

外因性加齢に関して、組織崩壊および異形成の兆候とともに、不規則な、時折萎縮性で時折過形成性の表皮が観察される。メラニン細胞は、ある種の場所においてより多く、他の場所においてはより少ない。メラノソーム移入問題に続いて、表皮におけるメラニン分布の不規則さもある。ランゲルハンス細胞の数は減少する。小さい血管は最初に拡張され、次いで細く、萎縮性になる。

30

#### 【0011】

しわは、加齢の最も可視の兆候である。いくつかの型、特に表面じわと深いしわは区別されている。深いしわは、皮膚-下皮の変化によると考えられている一方で、表面じわは、真皮および、おそらくは表皮の変化によって説明され得る。しわは、とりわけ、皮膚の弾性の喪失によって引き起こされる。真皮に存在するコラーゲンは断片化し、この断片化は、構造的完全性の喪失および線維芽細胞機能障害につながる（Fisherら, Loo king older, Arch Dermatol. 2008; 144(5): 666-672）。表皮下の弾性のネットワークの障害は、加齢した皮膚の表面のゆるみおよびその表面の折りたたみを生じさせる。真皮網状層における弾性繊維の再構築は、弾性および伸びた後に皮膚がその形を取り戻す能力の喪失に関与している。しわの型、強度および形態によって、適応される治療が可能になる。

40

#### 【0012】

皮膚は、ヒトの体において含有されるすべての水の20%を含有し、皮膚の水の70%は、真皮に集中している。それは、真皮の機械的特性および皮膚の生理学的機能、特に皮膚障壁の完全性に関与することによって、必須の役割を果たす。ヒアルロン酸（これは線維芽細胞およびケラチノサイトによって合成される）は、細胞外マトリックス（これは重要な構造機能を有する）の主要な構成物であり、真皮の密度、したがって皮膚の堅さを維持するための重要な要素の1つとなっている。それは、真の水スponジでもあり、加湿を維持するために必須である。ヒアルロン酸の合成および質は、年を重ねるにつれて減少し、皮膚の脱水、崩壊、堅さの喪失を引き起こす。したがって、それは、皮膚の加齢を制限

50

するために、皮膚の加湿の良好なレベルを維持するためには必須である。

【0013】

ある種の瘢痕は、病理学的である：これらの中で、陥凹瘢痕（hollow scar）およびレリーフ瘢痕（relief scar）を挙げてもよい。陥凹瘢痕は、より詳細には、それらが、座瘡瘢痕の場合に顔に影響する場合、見苦しいであろう低形成性瘢痕（hypotrophic scar）である。

【0014】

加齢および瘢痕に関連する審美的でない皮膚の変化の治療は、近年、非常に大きな進歩を遂げた。比較的多数の天然または合成物質が、加齢、外傷または疾患から生じる皮膚障害を治すために、真皮の移植片、すなわち皮膚中に直接的に注射される物質として既に記載されている。

10

【0015】

かかる治療的技法は、特に、不活化したボツリヌス毒素（Botox（登録商標））の局所注射またはレーザー技法の使用である。これらの様々な治療法は排他的ではなく、それらの組合せが推奨すらされてきた。多数の真皮の移植片が、現在使用されているが、いずれも組織増加の安全で健康な手段として理想的であるとまだみなされていない（Naoum C, Dasiou-Plakida D., Dermal filler materials and botulinum toxin, Int. J. Dermatol. 2001 Oct; 40(10): 609-21）。

20

【0016】

前述のことを考慮に入れると、本発明が解決しようとする問題は、組織増大のための新規な組成物を作製することである。好ましくは、組成物は、尿または便失禁を効率的に治療する、皮膚の加齢を治療する、および同時にフィラー製品の生体適合性を促進しながらそれらの耐久性を増加させるために使用される。

【0017】

本発明は、改善された有効性で、尿もしくは便失禁を治療すること、または皮膚の加齢、特にしわおよび小じわを予防もしくは治療することを可能にする。

30

【0018】

したがって、本発明の1つの主題は、「機械的」フィラー（これはそれ自体知られている）と生体吸収性および生分解性シリカベースの材料との両方を含む組合せ製品である。かかる組合せは、特に注入することによって、効率的かつ安全に、失禁を治療するための、または皮膚の加齢および瘢痕を治療するための組織増大製品として使用されることを可能にする。

【0019】

したがって、本発明の最初の主題は、

- 少なくとも1つのフィラー製品と、
- 少なくとも1つの生体吸収性および生分解性シリカベースの材料とを含む、組合せ製品である。

【0020】

本発明による組合せ製品は、優先的には、失禁を治療するためにおよび皮膚の加齢を治療するために、より優先的には、しわおよび小じわを治療するために使用する。

40

【0021】

本発明は、生理学的に許容される媒体において、少なくとも1つのフィラー製品と、少なくとも1つの生体吸収性および生分解性シリカベースの材料とを含む組成物にも関する。

【0022】

本発明による組成物は、優先的には、例えば注射によって非経口的に投与する。優先的には、本発明による組成物は、皮内に、皮下に注射するか、または移植することができる。したがって、好ましくは、本発明による組成物は、注射可能な形態であり、注射器を通して投与する。

50

## 【0023】

フィラー製品はまた、別の有効成分、例えば麻酔薬、優先的には、例えばリドカインを含有してもよい。

## 【0024】

組成物は、皮膚の加齢および瘢痕を治療することを目的とする。優先的には、組成物は、しわおよび小じわを治療することを目的とする。

## 【0025】

「皮膚の加齢」という用語は、より詳細には、しわ、小じわ、線維芽細胞欠乏および皮膚の脱水を意味する。

## 【0026】

「注入製品」または「フィラー」という用語は、組織増大につながり、注射によって投与することができる任意の製品を意味する。

## 【0027】

組成物という用語は、医薬用または美容用組成物を意味し、その成分は、生体適合性であり、注射可能である。

## 【0028】

本発明の組成物の粘稠性は、注入される陥凹の深さに応じて程度の差はあれ濃厚である。

## 【0029】

前記フィラー製品は、コラーゲンおよびその誘導体、ヒアルロン酸、その塩およびその誘導体、アルギネート、合成ポリマー、エラスチンおよび生体高分子、ならびにこれらの混合物から特に選択される。

## 【0030】

好ましくは、フィラー製品は、遊離または架橋型における、ヒト由来のコラーゲン、ブタ由来のコラーゲン、ウシ由来のコラーゲン、架橋コラーゲン、ヒアルロン酸、その塩およびその誘導体、乳酸ポリマー、ポリカプロラクトンポリマー、メタクリレート誘導体、リン酸カルシウム誘導体、ポリアクリルアミド、ポリウレタン、ポリアルキルイミドゲル、ポリビニルミクロスフェア、シリコーン、シリカ(SiO<sub>2</sub>)ポリマーおよび生体高分子、ならびにその混合物から選択される。

## 【0031】

コラーゲンは、約300kDaの纖維状のタンパク質であり、動物界における結合組織を構成する。それは、ヒトまたは非ヒト由来、特にブタまたはウシ由来のものであってもよい。コラーゲン誘導体は、とりわけ、架橋コラーゲンを含む。コラーゲンおよびその誘導体は、麻酔薬、例えばリドカインと任意選択で混合してもよい。

## 【0032】

コラーゲンおよびその誘導体をベースとするしわ - フィラー製品は、特に以下のものである：

- *Inamed / Allergan* 製の *Cosmoderm* (登録商標) および *Cosmoplast* (登録商標) (これらは、リドカインと混合した精製したヒトコラーゲンである)；

- *Inamed / Allergan* 製の *Zyderm* (登録商標) および *Zyplast* (登録商標) (これらは、リドカインと混合した高度に精製したウシコラーゲンである)；または代わりに

- *ColBar* 製の *Evolence* (登録商標) (これは、架橋ブタコラーゲンから成る)。

## 【0033】

フィラー製品はまた、アルギネートまたはその塩であってもよい。使用してもよいアルギネートの中で、アルギン酸ナトリウム、または架橋アルギネートを挙げてもよい。

## 【0034】

フィラー製品はまた、合成ポリマーであってもよい。「合成ポリマー」という用語は、

10

20

30

40

50

モノマー分子の重合によって調製される、合成由来の多数の同一または異なるモノマー単位の共有結合に由来する、同じ化学的性質の巨大分子の組み立てによって形成される系を意味する。好ましくは、前記合成ポリマーは、乳酸ポリマー、例えばポリ-L-乳酸、メタクリレート誘導体、例えばメタクリル酸ヒドロキシエチル(HEMA)、メタクリル酸エチル(EMA)、ポリメタクリル酸メチル(PMMA)、リン酸カルシウム誘導体、例えばヒドロキシアパタイトまたはリン酸三カルシウム、ポリアクリルアミド、ポリウレタン、ポリカプロラクトンポリマー、ポリアルキルイミドゲル、ポリビニルミクロスフェア、シリコーンおよびシリカ(SiO<sub>2</sub>)ポリマー、ならびにこれらの混合物から選択される。

## 【0035】

10

合成ポリマーをベースとするしわ注入製品は、特に以下のものである：

- Dermik 製の Sculptra (登録商標) (これは、合成乳酸ポリマーである) ;
- Artes Medical 製の Artefill (登録商標) または Artectol 1 (登録商標) (これは、PMMA、ウシコラーゲンおよびリドカインの混合物である) ;
- BioForm 製の Radiess (登録商標) (これは、カルシウムヒドロキシアパタイトである) ;
- Siefel 製の Beta-Altean (登録商標) (これは、リン酸三カルシウムである) ;
- Skin Rx Distribution Inc. 製の Bio-Alcamid (登録商標) (これは、ポリアルキルイミドゲルである)、または代わりに
- Procytech SA 製の Evolution (登録商標) (これは、ポリビニルミクロスフェアである)、または代わりに
- Ferrosan A/S/Contura 製の Aquamid (登録商標) (これは、ポリアクリルアミドゲルである)。

20

## 【0036】

フィラー製品はまた、生体高分子であってもよい。「生体高分子」という用語は、天然または合成由来(天然ポリマーの化学修飾によって得られた)の多数の同一または異なるモノマー単位の共有結合に由来する、同じ化学的性質の巨大分子の組み立てによって形成される系を意味する。好ましくは、前記生体高分子は、メチルセルロース、アガロース、デキストランおよびキトサンポリマーから選択される。

30

## 【0037】

生体高分子をベースとするしわ注入製品は、特に以下のものである：

- Rofil Medical International 製の Reviderm Intra (登録商標) (これは、デキストランポリマーである)。

40

## 【0038】

より優先的には、フィラー製品は、ヒアルロン酸、その薬学的に許容される塩または誘導体、特にナトリウムまたはカリウム塩から選択される。ヒアルロン酸は、様々な形態：線形または架橋型における、塩、誘導体、例えばエステルまたはアミドで使用してもよい。特に、分子量は、慣習的に 500 kDa から 5000 kDa の間であり、架橋の程度は、特にしわの分野において、使用および適用の場所次第である。様々な架橋剤、例えば酸化物塩、ポリアジリジル化合物またはグリシジルエーテル、より明確には 1,4-ブタジオールジグリシジルエーテルが使用される。

## 【0039】

「薬学的に許容される塩」という用語は、塩基性または酸性塩を意味し、この非限定的な例は、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸、酒石酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩(gentisinate)、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩(glucar-

50

onate)、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびパモ酸塩(すなわち、1,1'-メチレンビス(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート))、ならびにアルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛またはジエタノールアミン塩を含む。本発明によるある種の化合物は、様々なアミノ酸と薬学的に許容される塩を形成してもよい(Bergerら, 66 J. Pharm. Sci. 1-19 (1977))。

## 【0040】

ヒアルロン酸は、最も単純な細菌から人まで同じ形態で存在する遍在性の天然多糖である。それは、交互に現れるベータ-1,4およびベータ-1,3グリコシド結合を通して一緒に結合したD-グルクロン酸およびN-アセチルグルコサミンから交互に成る多糖である。Saari Hら(Differential effects of reactive oxygen species on native synovial fluid and purified human umbilical cord hyaluronate, Inflammation 17 (1993) : 403-415)によれば、この繰り返し単位のポリマーは、インビボで $10^2$ から $10^4$  kDaの間のサイズを有することができ、臍帯から採取されたヒアルロン酸は、2500 kDaの重量を有する。

10

## 【0041】

ヒアルロン酸は、真皮の天然の構成成分であり、そこでヒアルロン酸は、皮膚の加湿および弾性において重要な役割を果たす。しかしながら、それは、年齢とともに量および質において減少し、これは皮膚の乾燥につながり、皮膚にしわが寄る。それは、高度に水溶性であり、水において高粘度の溶液を形成する。ヒアルロン酸の耐性は、非常に良く、免疫原性は、この物質と関連していない。

20

## 【0042】

ヒアルロン酸は、ヒトまたは非ヒト由来、例えばトリまたは細菌由来のものであってよい。

## 【0043】

ヒアルロン酸はまた、そのインビボでの分解を減速させるために、少なくとも1つのデキストランと組み合わせてもよい。

30

## 【0044】

ヒアルロン酸およびその誘導体をベースとするしわ注入製品は、特に以下のものである：

- Galderma / Q-Med 製の Restylane (登録商標) および Perlane (登録商標)、または Allergan / Corneal 製の Juvederm (登録商標)、または Genzyme 製の Prevelle Silk (登録商標) (これらは、Streptococcus バクテリア由来のヒアルロン酸である)；
- Genzyme / Allergan 製の Hyalaf orm (登録商標)、Hyalaf orm Plus (登録商標) または Captique (登録商標) (これらは、トリ由来の化学修飾されたヒアルロン酸である)；
- Anika 製の Eleve ss (登録商標) (これは、リドカインと混合した Streptococcus バクテリア由来のヒアルロン酸から成る)；または代わりに
- TBMC Aesthetics 製の Matridge (登録商標) (これは、デキストランビーズ (DEAE Sephadex) と組み合わせたヒアルロン酸から成るゲルである)；
- Galderma 製の Emerve l (登録商標) filler range (これは、HA の架橋の種々の程度および種々のゲル粒径を有し、それぞれその特定の効能を有し、リドカインを有する、または有さない、完全に異なるテクスチャーのヒアルロン酸をベースとする5つの製品を提案する)。

40

## 【0045】

50

ヒアルロン酸および誘導体をベースとする失禁製品は、特に以下のものである：

- Oceana Therapeuticsによって販売されているDefluxは、無菌であり、非動物性安定化ヒアルロン酸の担体ゲルにおけるデキストラノマーミクロスフェアの高度に粘性のあるゲルである。

【0046】

- Oceana Therapeuticsによって販売されているSolesta（登録商標）は、生体適合性組織增量剤（tissue bulking agent）であり、デキストラノマーミクロスフェアおよび安定化ヒアルロン酸ナトリウムから成る。

【0047】

本発明に従って、優先的に使用するフィラー製品は、ヒアルロン酸である。 10

【0048】

ヒアルロン酸は、動物および非動物由来の様々な供給源から得ることができる。非動物由来の供給源は、酵母および好ましくはバクテリアを含む。単一のヒアルロン酸分子の分子量は、典型的に0.1～10MDaの範囲内であるが、他の分子量が可能である。ある種の態様において、前記ヒアルロン酸の濃度は、1から100mg/mlの範囲内である。いくつかの態様において、前記ヒアルロン酸の濃度は、2から50mg/mlの範囲内である。特定の態様において、前記ヒアルロン酸の濃度は、5から30mg/mlの範囲内または10から30mg/mlの範囲内である。

【0049】

ある種の態様において、ヒアルロン酸は、架橋している。架橋ヒアルロン酸は、ヒアルロン酸鎖間の架橋を含み、これは、共有結合架橋、ヒアルロン酸鎖の物理的なもつれおよび種々の相互作用、例えば静電相互作用、水素結合およびファンデルワールス力によって一緒に保持されたヒアルロン酸分子の連続的なネットワークを作る。ヒアルロン酸の架橋は、化学架橋剤での修飾によって達成してもよい。化学架橋剤は、ジビニルスルホン、マルチエポキシドおよびジエポキシドから成る群から例えば選択してもよい。態様によれば、化学架橋剤は、1,4-ブタンジオールジグリシジルエーテル（B D D E）、1,2-エタンジオールジグリシジルエーテル（E D D E）およびジエポキシオクタンから成る群から選択される。好ましい態様によれば、化学架橋剤は、1,4-ブタンジオールジグリシジルエーテル（B D D E）である。 20

【0050】

架橋ヒアルロン酸製品は、好ましくは生体適合性である。これは、治療された個体において免疫応答が起こらない、または非常に軽度にのみ起こることを暗示している。つまり、治療された個体において望ましくない局所的または全身的な影響が起こらないか、または非常に軽度にのみ起こる。 30

【0051】

本発明による架橋ヒアルロン酸製品は、ゲル、またはヒドロゲルであってもよい。つまり、それは、水不溶性とみなすことができるが、液体、典型的に水性液体に供した場合、ヒアルロン酸分子の架橋系を実質的に希釈する。

【0052】

ゲルは、主に液体を重量で含有し、例えば90～99.9%の水を含有することができるが、それは、液体内の三次元の架橋ヒアルロン酸ネットワークにより、固体のように挙動する。その著しい液体含有量により、ゲルは、構造的に柔軟であり、天然組織に類似しており、これが、組織エンジニアリングにおける、および組織増大のための足場としてゲルを非常に有用にする。 40

【0053】

上記のように、架橋ヒアルロン酸ゲルを形成するためのヒアルロン酸の架橋は、化学架橋剤、例えばB D D E（1,4-ブタンジオールジグリシジルエーテル）での修飾によって例えば達成してもよい。ヒアルロン酸濃度および架橋の程度は、機械的特性、例えばゲルの弾性率G'、および安定性特性に影響する。架橋ヒアルロン酸ゲルは、「修飾の程度」の点からしばしば特徴付けられる。ヒアルロン酸ゲルの修飾の程度は、一般に0.1か 50

ら 15 モル % の間の範囲である。修飾の程度（モル %）は、HA に結合している架橋剤（複数可）の量、すなわち反復 HA 二糖単位の総モル量に対する結合している架橋剤（複数可）のモル量を述べる。修飾の程度は、HA が、架橋剤によってどの程度化学修飾されたかを反映する。架橋に関する反応条件および修飾の程度を決定するために適した分析技法は、すべて当業者によく知られており、当業者は、これらおよび他の関連する因子を容易に調節し、したがって、0.1 ~ 2 % の範囲内で修飾の程度を得るために適した条件を提供し、修飾の程度に関して生じた製品特徴を検証することができる。B D D E (1, 4-ブタンジオールジグリシジルエーテル) 架橋ヒアルロン酸ゲルは、例えば、本明細書に組み込まれた、公開された国際特許出願 WO 97 04012 において記載された方法に従って調製してもよい。

10

## 【0054】

好みしい態様において、組成物のヒアルロン酸は、化学架橋剤によって架橋した架橋ヒアルロン酸ゲルの形態で存在し、ここで前記ヒアルロン酸の濃度は、10 から 30 mg / ml の範囲内であり、前記化学架橋剤との修飾の程度は、0.1 から 2 モル % の範囲内である。

## 【0055】

ヒアルロン酸ゲルはまた、架橋していない、すなわち三次元の架橋ヒアルロン酸ネットワークに結合していないヒアルロン酸の部分を含んでよい。しかしながら、ゲル組成物における少なくとも 50 重量 %、好みしくは少なくとも 60 重量 %、より好みしくは少なくとも 70 重量 %、最も好みしくは少なくとも 80 重量 % のヒアルロン酸が、架橋ヒアルロン酸ネットワークの部分を形成することが好みしい。

20

## 【0056】

本発明に従って、組成物は、生体吸収性および生分解性シリカベースの材料も含む。様々な努力が、ヒト医薬および医薬技術における様々な適用のための新規な生分解性材料および／または生体吸収性材料を開発するために今なお進行中である。これらの部門はさらに、特に材料の生体適合性、生物活性および中毒学的特性に関して、ますます高度な要求をしている。

## 【0057】

「生体吸収性および生分解性」という言い回しは、注射後 5 から 10 年の間、優先的には 2 から 5 年の間、より優先的には注射後 1 年以内の吸収時間有する製品を表す。

30

## 【0058】

本発明による特定の態様において、失禁を治療するために使用する場合、好みしくは本発明の組成物は、5 から 10 年の間の吸収時間有することになる。本発明による別の特定の態様において、皮膚加齢を治療するために使用する場合、好みしくは本発明の組成物は、注射後 1 年の吸収時間有することになる。

## 【0059】

吸収性シリカゲルは、従来技術において知られている。D E 196 09 551 は、生分解性、生体吸収性シリカ纖維を特に記載しているが、プロセスは、これらの纖維に関する良好な細胞毒性または最適作製收率を得ることを可能にしない。

40

## 【0060】

本発明に従って使用してもよい生体吸収性および生分解性シリカベースの材料は、優先的には、特許出願 C A 2675181 (これは、全体が本特許出願中に組み込まれている) において報告された非細胞毒性材料である。

## 【0061】

より詳細には、本発明による組成物において使用する材料は、上記の特許出願において記載された、シリカゲル、粒子または纖維である。C A 2675181 において記載された発明によるプロセス由来のシリカベースの材料および製品は、粒子、フィラメント、纖維、纖維状の不織のおよび／または織られたラップ (woven 1 ap) の形態で調製することができ、優れた生分解性および生体吸収性を有する。C A 2675181 によるシリカ纖維の別の利点は、記載された作製プロセスによって、それらが改善された生体適

50

合性を有することである。さらに、特許請求された不織のシリカ纖維および纖維状のネットワークが、創傷に瘢痕を形成して治す、より良好な特性を有することが実験的に示された。したがって、より詳細には、これらの材料は、創傷および瘢痕治療部門において有利に使用してもよい。

【0062】

出願人は、フィラー製品およびシリカベースの材料の生体吸収性および生分解性の組合せが、同時に優れた生体適合性を維持しながら、注射後のフィラーの分解時間を改善することができるこことを発見した。さらに、皮膚のマトリックス中への異物の注射は、ネオコラーゲン合成の誘導を可能にする。したがって、本発明による注射用組成物は、皮膚の加齢および瘢痕を治療すること、より優先的には、しわおよび小じわを治療することを可能にする。

10

【0063】

優先的には、シリカベースの材料は、シリカゲル、纖維または粒子である。より好ましくは、シリカベースの材料は、サイズが50から250ミクロンの間、好ましくは80から150ミクロンの間の範囲である、約100ミクロンの平均の好ましいサイズを有する、粒子の形態である。

【0064】

特定の態様において、安定化ヒアルロン酸は、主に担体として働き、移植片部位でシリカベースの粒子を残す。

20

【0065】

本発明による組成物は、組成物の重量あたり10から200mg/gの間の濃度で、シリカベースの化合物を含む。優先的には、シリカベースの材料は、総組成物の40から130mg/gの間の範囲内で存在する。

【0066】

知られている様式において、本発明による組成物はまた、当業者によく知られている通常のアジュvantを含有してもよい。特に、本発明による組成物はまた、別の有効成分を含有してもよい。好ましくは、組成物は、例えば、アミドおよびエステル型局所麻酔剤またはその組合せから成る群から選択される麻酔薬を含有する。局所麻酔剤は、可逆的局所麻酔および侵害受容の喪失を引き起こす薬物である。それを、特異的な神経経路（神経ブロック）上で使用した場合、効果、例えば鎮痛（痛覚の喪失）および麻痺（筋力の喪失）を達成することができる。局所麻酔剤を、ヒアルロン酸組成物に加えて、注射手順により患者によって経験される痛みまたは不快感を低減することができる。アミド（アミノアミドとも通例称される）型局所麻酔剤およびエステル（アミノエステルとも通例称される）型局所麻酔剤の群は、当技術分野においてよく定義され、認識されている。

30

【0067】

アミドおよびエステル型局所麻酔剤分子は、アミドまたはエステル結合によって塩基性側鎖に連結された芳香族部分から成る、単純な化学計画上で構築される。唯一の例外は、塩基性基を有さないベンゾカインである。すべての他の麻酔剤は、主に8~9の範囲内にあるpKa値を有する、弱塩基であり、その結果、それらは生理学的pHで大部分はイオン化するが、完全にイオン化するとは限らない。それらの類似性の結果として、それらは、ヒアルロン酸組成物に及ぼす類似の化学的および物理的効果を有することが期待されてよい。

40

【0068】

ある種の態様によれば、局所麻酔剤は、アミドおよびエステル型局所麻酔剤、例えばブピバカイン、ブタニリカイン、カルチカイン、シンコカイン（ジブカイン）、クリブカイン、パラピペリジノアセチルアミノ安息香酸エチル、エチドカイン、リグノカイン（リドカイン）、メピバカイン、オキセサゼイン、ブリロカイン、ロピバカイン、トリカイン、トリメカイン、バドカイン、アルチカイン、レボブピバカイン、アミロカイン、コカイン、プロパノカイン、クロルメカイン、シクロメチカイン、プロキシメタカイン、アメトカイン（テトラカイン）、ベンゾカイン、ブタカイン、ブトキシカイン、アミノ安息香酸ブ

50

チル、クロロプロカイン、ジメトカイン（ラロカイン）、オキシブロカイン、ピペロカイン、パレトキシカイン、プロカイン（ノボカイン）、プロポキシカイン、トリカインまたはその組合せから成る群から選択される。

#### 【0069】

いくつかの態様によれば、局所麻酔剤は、ブピバカイン、リドカイン、およびロビバカイン、またはその組合せから成る群から選択される。特定の態様によれば、局所麻酔剤は、リドカインである。リドカインは、よく知られている物質であり、これは、注射用製剤、例えばヒアルロン酸組成物における局所麻酔剤として広範に使用してきた。

#### 【0070】

アミドまたはエステル局所麻酔剤の濃度は、当業者によって、各特定の局所麻酔剤またはその組合せの治療的に妥当な濃度範囲内で選択してもよい。ある種の態様において、前記局所麻酔剤の濃度は、0.1から30mg/mlの範囲内である。いくつかの態様において、前記局所麻酔剤の濃度は、0.5から10mg/mlの範囲内である。リドカインを局所麻酔剤として使用する場合、リドカインは、1から5mg/mlの範囲内、より好ましくは2から4mg/mlの範囲内の濃度で、例えば約3mg/mlの濃度で好ましくは存在してもよい。

#### 【0071】

より特定の態様において、ゲルの形態である、注射可能なヒアルロン酸組成物であって、2から50mg/mlのヒアルロン酸；0.5から10mg/mlのリドカイン；および40から130mg/gのシリカベースの粒子を含むヒアルロン酸ゲル水溶液を含むヒアルロン酸組成物が提供される。

#### 【0072】

本発明の組成物は、好ましくは非経口的に投与される。「非経口的に」という用語は、皮下または皮内適用を意味する。非経口組成物の非限定的な例として、灌流のための、または注射のための溶液または懸濁液の形の組成物を挙げてもよい。非経口経路を通して、組成物を、標準的な注射器またはダブルシリンジ（この中で、2つの組成物が、漏れ止め膜（leak tight membrane）によって、互いに分離されており、注射器を出る際に混合が起こる）を通して投与してもよい。当業者は、注射器の針のサイズを本発明による組成物に適合させることになる。針は、15から30Gの間、好ましくは21Gから27Gの間のサイズの範囲から選択することができる。

#### 【0073】

本発明による組成物は、前もって注入された注射器、すなわち本発明の組成物で前もって注入され、オートクレーブされた注射器の形態で提供してもよい。

#### 【0074】

いくつかの態様において、組成物は、滅菌に供されている。ある種の態様において、組成物は滅菌されており、すなわち、組成物は、組成物を滅菌するために、熱および/または蒸気処理に供されている。いくつかの態様において、組成物は、オートクレーブすること、または熱もしくは蒸気による同様の滅菌によって、滅菌に供されている。

#### 【0075】

本発明は、皮膚の加齢および瘢痕を治療するための、少なくとも1つのフィラー製品および少なくとも1つの生体吸収性および生分解性シリカベースの材料を含む組成物に関する。本発明による組成物は、しわおよび/または加齢した皮膚を治療するのに適しており、その影響を低減することを特に対象としている。しわ、小じわ、線維芽細胞欠乏、皮膚脱水およびすべての型の瘢痕の治療は、注入することによって特に行われる。

#### 【0076】

本発明による組成物を、顔または身体の皮膚に適用してもよい。特に、本発明による組成物を、表情じわの、またはとりわけ痘瘡によって引き起こされた瘢痕の跡がある顔または額の領域に適用してもよい。

#### 【0077】

本発明は、修復手術において使用される、少なくとも1つのしわ注入製品および少なく

10

20

30

40

50

とも 1 つの生体吸収性および生分解性シリカベースの材料を含む組成物の使用にも関する。

【 0 0 7 8 】

本発明は、皮膚の加齢を治療するための組合せ製品または組成物に関する。本発明は、皮膚の加齢および瘢痕を治療するための、好ましくはしわを治療するための組合せ製品または組成物の使用にも関した。

【 0 0 7 9 】

本発明は、便または尿失禁を治療するための組合せ製品または組成物にも関する。本発明は、便または尿失禁を治療するための、少なくとも 1 つの注入製品および少なくとも 1 つの生体吸収性および生分解性シリカベースの材料を含む組成物の使用にも関する。

10

【 0 0 8 0 】

そこに限定されることを望むことなく、本発明を、例によって、以下において例示する。

【 0 0 8 1 】

例 1：本発明による組成物

球状のシリカ粒子を、 HA ゲルと混合し、生体外組織中に注射するための可能性について評価した。シリカ粒子は、硬い粒子である一方、 HA ゲル粒子は、柔らかい。評価は、シリカ粒子およびゲル粒子の混合物を生体外組織において注射することが可能であることを示した。

【 0 0 8 2 】

2 つのゲルプロトタイプを、架橋 HA ゲルを球状のシリカ粒子と混合して製造した。

20

【 0 0 8 3 】

研究において使用した材料を、以下の表において示す。ゲルプロトタイプを、 1 mL ガラス注射器に注入した。注射前に、注射器を遠心分離して、配合物における空気を除去した。

【 表 1 】

材料	情報
ゲルプロトタイプ 1; 47 mg SiO <sub>2</sub> /g ゲル	バッチ番号 1
ゲルプロトタイプ 2; 128 mg SiO <sub>2</sub> /g ゲル	バッチ番号 2
参照ゲル	BDDE と架橋した HA ゲル
注射器	BD、1mL ガラス注射器
注射針	BD 30 G
	BD 27 G
	Braun 25 G
	BD 23 G
	Braun 21 G 0,8 x 50 mm
	BD 18 G
生体外組織	メスドナー、腹部の皮膚

30

40

【 0 0 8 4 】

例 2：本発明による例 1 のゲル組成物の可視化

ゲルプロトタイプを、2 つの異なる顕微鏡、Leica DM 500 および実体顕微鏡 Leica MZ 16 A において評価し、撮影した。

【 0 0 8 5 】

Leica DM 500

ゲルプロトタイプの小さい液滴を、顕微鏡スライド上に置き、カバーガラスで覆った。

50

カバーガラスを押し、シリカ粒子の単層を形成した。写真を、 $4 \times$  および  $10 \times$  対物レンズで撮り、接眼レンズは、 $10 \times$  であった。例写真を、以下に示す。スケールバーは、シリカ粒子のおおよそのサイズを示す。HA ゲル粒子は、可視ではない。シリカ粒子は、円形である、図 1 を参照されたい。

【0086】

Leica MZ 16 A

ゲルプロトタイプを、トルイジンブルーで着色した。シリカ粒子とゲル粒子の両方を染色した、図 2 を参照されたい。シリカ粒子のサイズの測定値は、約  $100 \mu\text{m}$  の平均直径を示した。単一粒子の最大サイズは、直径において約  $150 \mu\text{m}$  であることが分かった。写真を選択して、ゲルプロトタイプにおける粒子の 2 つの型、HA ゲルの粒子およびシリカベースの材料の球状の粒子を可視化する。

10

【0087】

例 3：ヒト生体外腹部組織中への注射

ヒトの腹部の皮膚を、約  $2 \text{ cm}$  の脂肪組織が残るまで解剖した。皮膚を、コルクプレートにピンで留めた。皮膚を、試験材料同定物でしをつける、注射を、それぞれの同定物の下に行った。架橋 HA ゲル単独を、参照ゲルとして使用した。試験材料を、緑の食用色素で着色して、組織における可視化を可能にし、 $1 \text{ mL}$  ガラス注射器に注入した。注射のために選択した注射針は、Braun 21 G であった。試験材料を、真皮の深い層中だが、主に皮下組織層中に注射した。約  $0.3 \text{ mL}$  を、同じ点で注射した。

20

【0088】

ゲルプロトタイプは、よりかたい材料として、どちらも容易に触知できた一方、参考の HA ゲルは、より柔らかであった。

【0089】

次いで、皮膚を、組織内のゲルの可視化のために解剖した。

【0090】

HA ゲルと混合した 2 つの異なる濃度のシリカ粒子を、生体外組織において注射することが可能であった。注射深さおよび注射針は、意図された使用に関して選択するべきである。

【図面の簡単な説明】

【0091】

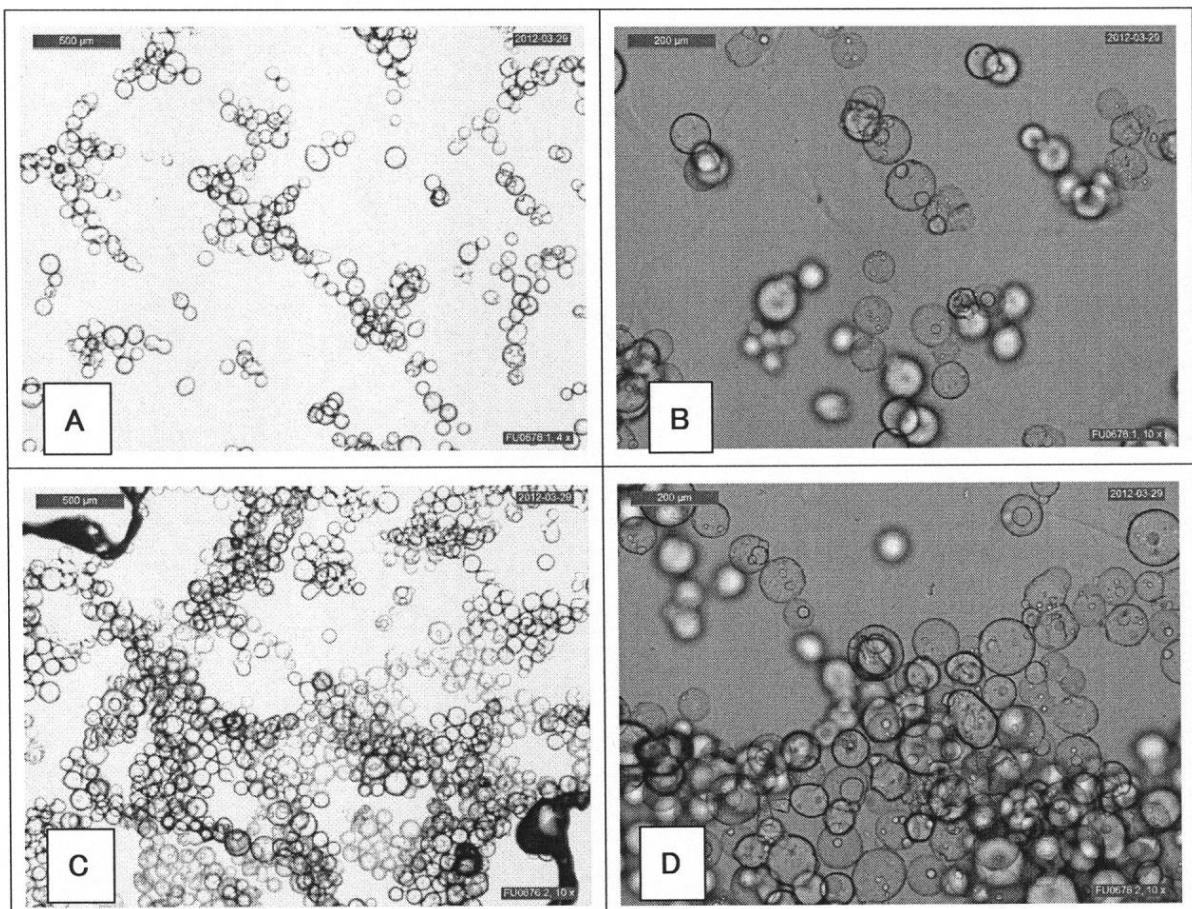
30

【図 1】 Leica DM 500 において評価し、撮影したゲルプロトタイプ。

【図 2】 実体顕微鏡 Leica MZ 16 A において評価し、撮影したゲルプロトタイプ。

【図1】

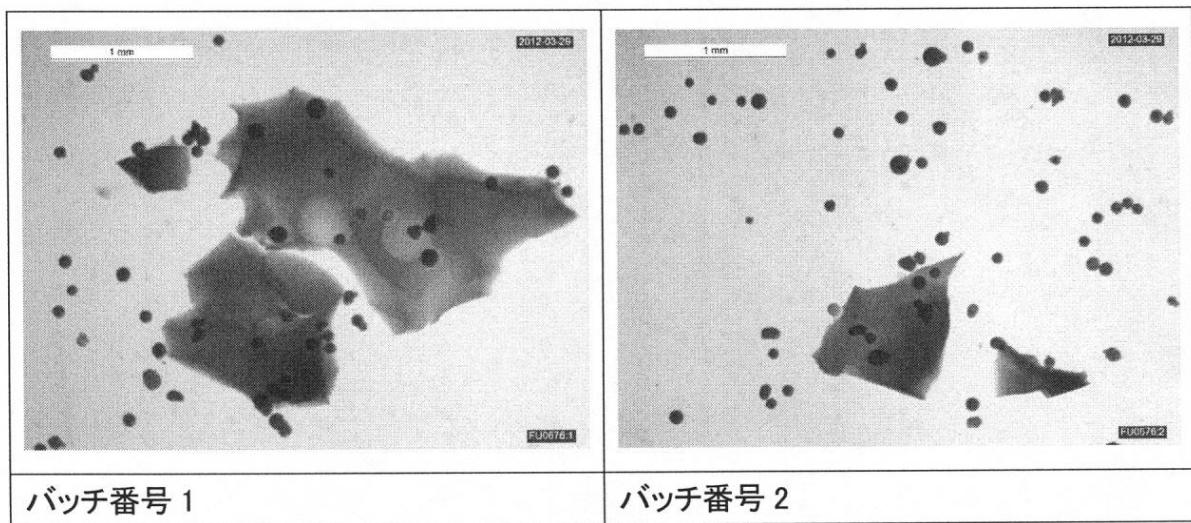
図1

FIGURE 1:

A=バッチ番号 1、4×、B=バッチ番号 1、10×、C=バッチ番号 2、4×、D=バッチ番号 2、  
10×

【図2】

図2

FIGURE 2:

【手続補正書】

【提出日】平成25年11月26日(2013.11.26)

【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】

架橋ヒアルロン酸またはその誘導体である少なくとも1つのフィラー製品と、粒子の形態における少なくとも1つの生体吸収性および生分解性シリカベースの材料とを含む組合せ製品。

【請求項2】

前記生体吸収性および生分解性シリカベースの材料の前記粒子のサイズが、50から250ミクロンの間の範囲である請求項1に記載の組合せ製品。

【請求項3】

前記架橋ヒアルロン酸フィラー製品が、粒子の形態である請求項1または2に記載の組合せ製品。

【請求項4】

前記組合せ製品が、麻酔薬をさらに含む請求項1から3のいずれか1項に記載の組合せ製品。

【請求項5】

前記麻酔薬がリドカインである請求項4に記載の組合せ製品。

【請求項6】

生理学的に許容される媒体において、請求項1から5の何れか1項に記載の組合せ製品を含む組成物。

【請求項7】

前記組成物は、40から130mg/gの前記シリカベースの材料を粒子の形態で含む請求項6に記載の組成物。

【請求項8】

前記組成物は、2から50mg/mlの架橋ヒアルロン酸を含む請求項6または7に記載の組成物。

【請求項9】

前記組成物は、1から5mg/mlのリドカインを含む請求項6から8の何れか1項に記載の組成物。

【請求項10】

組織増大製品としての、請求項1から9の何れかに記載の組合せ製品または組成物の使用。

【請求項11】

皮膚の加齢および瘢痕を治療するための、請求項1から9の何れか1項に記載の組合せ製品または組成物の使用。

【請求項12】

前記皮膚の加齢の治療が、しわ、小じわ、線維芽細胞欠乏および皮膚の脱水の治療を含む請求項11に記載の使用。

【請求項13】

便または尿失禁の治療における使用のための、請求項1から9の何れか1項に記載の組合せ製品または組成物。

【請求項14】

組織増大製品としての使用のための、請求項1から9の何れか1項に記載の組合せ製品または組成物。

【請求項15】

皮膚の加齢または瘢痕の治療における使用のための、請求項 1 から 9 の何れか 1 項に記載の組合せ製品または組成物。

【請求項 1 6】

前記皮膚の加齢の治療が、しわ、小じわ、線維芽細胞欠乏および皮膚の脱水の治療を含む請求項 1 5 に記載の組合せ製品または組成物。

【請求項 1 7】

前記組成物は非経口的に投与される、請求項 1 3 から 1 6 の何れか 1 項に記載の、使用のための組合せ製品または組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 9 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 9 0】

H A ゲルと混合した 2 つの異なる濃度のシリカ粒子を、生体外組織において注射することが可能であった。注射深さおよび注射針は、意図された使用に関して選択するべきである。

以下に、当初の特許請求の範囲に記載していた発明を付記する。

[ 1 ]

少なくとも 1 つのフィラー製品と、少なくとも 1 つの生体吸収性および生分解性シリカベースの材料とを含む組合せ製品。

[ 2 ]

失禁を治療するための [ 1 ] に記載の組合せ製品。

[ 3 ]

皮膚の加齢を治療するための [ 1 ] に記載の組合せ製品。

[ 4 ]

生理学的に許容される媒体において、少なくとも 1 つのフィラー製品と、少なくとも 1 つの生体吸収性および生分解性シリカベースの材料とを含む組成物であって、組織増大製品として使用される組成物。

[ 5 ]

非経口的に投与されることを特徴とする [ 1 ] から [ 4 ] の 1 に記載の組成物。

[ 6 ]

前記フィラー製品が、コラーゲンおよびその誘導体、ヒアルロン酸、その塩およびその誘導体、アルギネットおよびその塩、合成ポリマー、エラスチンならびに生体高分子、ならびにこれらの混合物から選択されることを特徴とする [ 1 ] から [ 3 ] に記載の組合せ製品または [ 4 ] もしくは [ 5 ] に記載の組成物。

[ 7 ]

前記フィラー製品が、ヒト由来のコラーゲン、ブタ由来のコラーゲン、ウシ由来のコラーゲン、架橋コラーゲン、ヒアルロン酸およびその誘導体、アルギン酸塩、架橋アルギネット、乳酸ポリマー、ポリカプロラクトンポリマー、メタクリレート誘導体、リン酸カルシウム誘導体、ポリアクリルアミド、ポリウレタン、ポリアルキルイミドゲル、ポリビニルミクロスフェア、シリコーン、シリカ (SiO<sub>2</sub>) ポリマー、メチルセルロース、アガロース、デキストランまたはキトサンポリマー、およびこれらの混合物から選択されることを特徴とする [ 1 ]、[ 2 ]、[ 3 ] および [ 6 ] の何れか 1 に記載の組合せ製品または [ 4 ] もしくは [ 5 ] に記載の組成物。

[ 8 ]

前記フィラー製品が、ヒアルロン酸であるか、または、ナトリウムもしくはカリウム塩から選択される、その薬学的に許容される塩もしくは誘導体であることを特徴とする先行する項目のいずれか 1 に記載の組合せ製品または組成物。

[ 9 ]

前記ヒアルロン酸が、架橋ヒアルロン酸であることを特徴とする、先行する項目のいずれか1に記載の組合せ製品または組成物。

[ 1 0 ]

前記組成物が、2から50mg/mlのヒアルロン酸を含むことを特徴とする[9]に記載の組合せ製品または組成物。

[ 1 1 ]

前記生体吸収性および生分解性シリカベースの材料が、粒子、フィラメント、纖維または不織纖維状のおよび/もしくは纖られたラップの形態で作製されることを特徴とする先行する項目のいずれか1に記載の組合せ製品または組成物。

[ 1 2 ]

前記生体吸収性および生分解性シリカベースの材料が、粒子の形態で使用されることを特徴とする先行する項目のいずれか1に記載の組合せ製品または組成物。

[ 1 3 ]

前記粒子のサイズが、50から250ミクロンの間の範囲であることを特徴とする[1]または[12]に記載の組合せ製品または組成物。

[ 1 4 ]

前記組成物が、40から130mg/gのシリカベースの粒子を含むことを特徴とする[11]から[13]に記載の組合せ製品または組成物。

[ 1 5 ]

前記組成物が、麻酔薬を含むことを特徴とする先行する項目のいずれか1に記載の組合せ製品または組成物。

[ 1 6 ]

前記組成物が、1から5mg/mlの範囲内でリドカインを含むことを特徴とする[15]に記載の組合せ製品または組成物。

[ 1 7 ]

便または尿失禁を治療するための先行する項目のいずれか1に記載の組合せ製品または組成物。

[ 1 8 ]

皮膚の加齢を治療するための先行する項目のいずれか1に記載の組合せ製品または組成物。

[ 1 9 ]

前記皮膚の加齢の治療が、しわ、小じわ、線維芽細胞欠乏および皮膚の脱水の治療を含むことを特徴とする[18]に記載の組合せ製品または組成物。

[ 2 0 ]

失禁を治療するための先行する項目の1に記載の組成物の組合せ製品の使用。

[ 2 1 ]

皮膚の加齢および瘢痕を治療するための先行する項目の1に記載の組成物の組合せ製品の使用。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/EP2012/055979
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K47/02 A61K47/34 A61P13/02 A61K8/84 A61K8/25 A61Q19/08		
<b>ADD.</b> <small>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</small>		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> <small>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</small> <b>A61K A61Q</b>		
<small>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</small>		
<small>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</small> <b>EPO-Internal, WPI Data</b>		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/052090 A2 (OAKS PHARMACEUTICAL CORP 7 [US]; STANLEY RICHARD THOMAS [US]; STANLEY) 23 April 2009 (2009-04-23) paragraphs [0050], [0081]; claim 1 -----	1-21
X	US 4 777 041 A (MERCADO CLARA [US]) 11 October 1988 (1988-10-11) claims -----	1-21
X	EP 0 621 038 A1 (NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO [JP]) 26 October 1994 (1994-10-26) claim 1 -----	1,6,7
X	EP 1 132 095 A1 (NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO [JP]) 12 September 2001 (2001-09-12) claim 1 -----	1
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<small>* Special categories of cited documents :</small> "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		
<small>"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          "&amp;" document member of the same patent family</small>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
20 July 2012	30/07/2012	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  <b>Giese, Hans-Hermann</b>	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No PCT/EP2012/055979
---------------------------------------------------

**C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	WO 2011/104215 A1 (BAYER INNOVATION GMBH [DE]; BAECKER IWER [DE]; SUSCHECK CHRISTOPH [DE]) 1 September 2011 (2011-09-01) the whole document -----	1

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2012/055979

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 2009052090	A2	23-04-2009	EP US WO	2211868 A2 2009130230 A1 2009052090 A2		04-08-2010 21-05-2009 23-04-2009
US 4777041	A	11-10-1988		NONE		
EP 0621038	A1	26-10-1994	AT CN DE DE DK EP ES JP JP SG US US US	173932 T 1101260 A 69414904 D1 69414904 T2 0621038 T3 0621038 A1 2127302 T3 2588109 B2 6271471 A 45236 A1 5534509 A 5658896 A 5807951 A		15-12-1998 12-04-1995 14-01-1999 12-05-1999 16-08-1999 26-10-1994 16-04-1999 05-03-1997 27-09-1994 16-01-1998 09-07-1996 19-08-1997 15-09-1998
EP 1132095	A1	12-09-2001	AU CA CN EP KR US	2313201 A 2337484 A1 1312080 A 1132095 A1 20010082721 A 2003018011 A1		23-08-2001 18-08-2001 12-09-2001 12-09-2001 30-08-2001 23-01-2003
WO 2011104215	A1	01-09-2011	DE WO	102010008981 A1 2011104215 A1		25-08-2011 01-09-2011

---

フロントページの続き

(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,MD,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,I,E,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,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,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,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,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN

(74)代理人 100109830

弁理士 福原 淑弘

(74)代理人 100088683

弁理士 中村 誠

(74)代理人 100103034

弁理士 野河 信久

(74)代理人 100075672

弁理士 峰 隆司

(74)代理人 100140176

弁理士 砂川 克

(72)発明者 エロイ、ロジー

フランス国、エフアール 6 9 3 6 0 テルナイ、シュマン・ドゥ・ロンニ 7

(72)発明者 カールッソン、アンデルス

スウェーデン国、エスイー 7 4 3 4 0 ストーブレタ、スポーベゲン 1

F ターム(参考) 4C081 BA12 BB06 CD081 CF131 DA11