



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104540448 A

(43) 申请公布日 2015. 04. 22

(21) 申请号 201380017177. 6

(22) 申请日 2013. 01. 27

(30) 优先权数据

61/591, 451 2012. 01. 27 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 09. 26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/023343 2013. 01. 27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/112974 EN 2013. 08. 01

(71) 申请人 雷文斯治疗公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 J·M·沃 A·布里泽

(74) 专利代理机构 北京市中伦律师事务所

11410

代理人 张思悦 贾媛媛

(51) Int. Cl.

A61B 5/107(2006. 01)

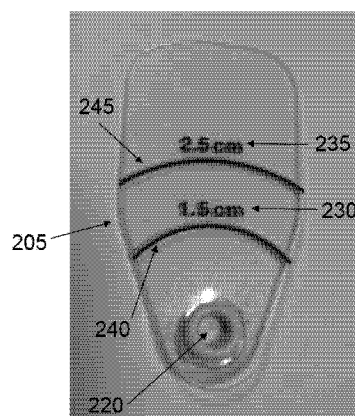
权利要求书2页 说明书13页 附图2页

(54) 发明名称

用于测量皱纹严重度的方法和评价量表

(57) 摘要

本发明提供评价皱纹严重度的设备、方法和评价量表。在临床环境下,为了简单表征皱纹或者作为根据皱纹严重度变化的处理方案的一部分,可进行使用本发明的设备、方法和评价量表的皱纹评价。因此,本发明还提供了减少皱纹出现的方法,以及包括用于评估和处理皱纹的试剂盒。



1. 一种评价皱纹严重度的评价量表,所述评价量表包括多个等级,其中每个等级对应于不同程度的皱纹严重度,并且其中基于皱纹的至少两个测量的物理表征的组合来定义皱纹严重度的每个程度。
2. 如权利要求 1 所述的评价量表,其中基于皱纹的两个测量的物理表征的组合来定义皱纹严重度的每个程度。
3. 如权利要求 2 所述的评价量表,其中所述两个测量的物理表征为皱纹长度和皱纹深度。
4. 如权利要求 1 所述的评价量表,其中皱纹的所述至少两个测量的物理表征中的一个为皱纹长度。
5. 如权利要求 1 所述的评价量表,其中皱纹的所述至少两个测量的物理表征中的一个为皱纹深度。
6. 如权利要求 1 所述的评价量表,其中评价通过描述所述至少两个测量的物理表征中的每一个的量值的文本、图像或它们的组合来表示所述评估量表中的每个等级。
7. 如权利要求 1 所述的评价量表,其中所述评价量表为表格形式。
8. 如权利要求 1 所述的评价量表,其中所述评价量表被电子存储。
9. 如权利要求 1 所述的评价量表,其中所述皱纹选自外眦线、眉间线、前额线、颈阔肌线、鼻唇线或口周线组成的组。
10. 如权利要求 9 所述的评价量表,其中所述皱纹是外眦线。
11. 一种减少受试者中皱纹出现的方法,所述方法包括:
确定皱纹长度;
根据评价量表评价皱纹严重度,其中所述评价量表包括多个等级,每个等级对应于皱纹严重度的不同程度,并且基于皱纹长度和皱纹的至少一个其他测量的物理表征的组合来定义皱纹严重度个每个程度,和
根据对应于所述皱纹严重度的等级的处理方法来处理所述皱纹以减少所述皱纹出现。
12. 如权利要求 11 所述的方法,其中所述皱纹选自外眦线、眉间线、前额线、颈阔肌线、鼻唇线或口周线组成的组。
13. 如权利要求 12 所述的方法,其中所述皱纹是外眦线。
14. 如权利要求 11 所述的方法,其中处理所述皱纹的所述步骤包括施用有效量的抗皱纹组合物。
15. 如权利要求 14 所述的方法,其中所述抗皱纹组合物通过注射施用。
16. 如权利要求 14 所述的方法,其中所述抗皱纹组合物通过局部应用施用。
17. 如权利要求 14-16 中任一项所述的方法,其中所述抗皱纹组合物包含选自肉毒杆菌毒素、石房蛤毒素、破伤风毒素、河豚毒素和其组合组成的组的化学去神经支配剂。
18. 如权利要求 17 所述的方法,其中所述化学去神经支配剂包含肉毒杆菌毒素。
19. 如权利要求 18 所述的方法,其中所述肉毒杆菌毒素是肉毒杆菌神经毒素。
20. 一种皱纹长度测量设备,包括
测量部件,包括测量单元,所述测量单元起始于所述测量部件的内部部分并朝向所述测量部件的边缘向远端延伸的测量单元,以形成测量量表。
21. 如权利要求 20 所述的皱纹长度测量设备,还包括连接到所述测量部件的手柄。

22. 如权利要求 21 所述的皱纹长度测量设备,其中所述手柄和所述测量部件是一体的。

23. 如权利要求 22 所述的皱纹长度测量设备,其中所述手柄和所述测量部件是由单片材料形成的。

24. 如权利要求 21 所述的皱纹长度测量设备,其中所述手柄和所述测量部件枢轴连接。

25. 如权利要求 21 所述的皱纹长度测量设备,其中所述手柄连接于所述测量部件的区域,所述区域至所述测量量表的起点比至所述测量量表的远端更近。

26. 如权利要求 20 或 21 所述的皱纹长度测量设备,其中所述测量部件包含透明材料。

27. 如权利要求 26 所述的皱纹长度测量设备,其中所述测量单元中的每一个由相应的刻度指示,每个刻度具有相对于所述测量量表的起点而定义的曲率半径。

28. 如权利要求 20 所述的皱纹长度测量设备,其中将所述测量部件校准以测量面部线条。

29. 如权利要求 28 所述的皱纹长度测量设备,其中所述面部线条是外眦线。

30. 如权利要求 20 所述的皱纹长度测量设备,其中测量部件包括至少两个测量单元。

31. 如权利要求 20 所述的皱纹长度测量设备,其中所述测量部件包括以长度的英制或公制单位表示的测量单元。

32. 如权利要求 20 所述的皱纹长度测量设备,其中所述设备被配置为单次使用设备。

33. 如权利要求 20 所述的皱纹长度测量设备,其中所述设备被消毒并且密封在消毒的容器中。

34. 一种评估皱纹的方法,所述方法包括

使用如权利要求 20 或 21 所述的皱纹长度测量设备测量所述皱纹长度;和

任选地通过展开所述皱纹来评估所述皱纹周围皮肤的弹性;和

任选地通过手动触摸所述皱纹来评估所述皱纹深度。

35. 一种试剂盒,包括

如权利要求 20 或 21 所述的皱纹长度测量设备和

评价量表,其中所述评价量表包括多个等级,每个等级对应于皱纹严重度的不同程度,并且基于皱纹长度和皱纹的至少一个其他测量的物理表征的组合来定义皱纹严重度的每个程度。

36. 如权利要求 35 所述的试剂盒,其中皱纹的所述至少一个其他测量的物理表征是皱纹深度。

37. 如权利要求 36 所述的试剂盒,还包括抗皱纹组合物。

38. 如权利要求 37 所述的试剂盒,其中所述抗皱纹组合物包含选自由肉毒杆菌毒素、石房蛤毒素、破伤风毒素、河豚毒素和其组合组成的组的化学去神经支配剂。

39. 如权利要求 38 所述的方法,其中所述化学去神经支配剂包括肉毒杆菌毒素。

40. 如权利要求 39 所述的方法,其中所述肉毒杆菌毒素是肉毒杆菌神经毒素。

用于测量皱纹严重度的方法和评价量表

技术领域

[0001] 本发明涉及用于评价皱纹严重度等级的方法和评价量表。

背景技术

[0002] 皱纹是熟知的衰老现象。取决于皱纹严重度等级,减轻皱纹不同表征的处理方法具有不同效果。

[0003] 衰老相关的皱纹发展之前已由 Glogau 在“衰老皮肤的审美和解剖学分析 (Aesthetic and anatomic analysis of the aging skin)”Semin. Cutan. Med. Surg. 1996 ; 15 (3) :134-138 中描述,并分类为多个阶段的连续发展。例如,对于十几岁的受试者,从眼睛的远端眼角发散并且被称为鱼尾纹的外眦线 (LCL) 在微笑时自然发生,但放松时不存在。这样的外眦线反映积极的情感联系,但并不认为是衰老迹象。患者通常仅在他们的面部肌肉放松时也具有外眦线之后才寻求处理,因为这种线通常由衰老引起。放松时的外眦线已被显示是在面部年龄感知中的重要因素。

[0004] 处理皱纹的流行的美容方法包括施用肉毒杆菌毒素。示例性的施用方法是通过单次或多次注射毒素至患者体内或通过局部应用,如美国申请第 11/072026 号中所描述的,其通过引用并入本文。A 型肉毒杆菌毒素 (BoNTA) 通过阻止外周神经肌肉接头处的乙酰胆碱释放来封闭胆碱能神经传递。局部注射 BoNTA 对面部线条暂时改善是有效的。这些面部线条包括在眉毛之间和鼻子上方形成的眉间线 ;和外眦线 (LCL)。

[0005] 之前的皱纹处理缺乏可靠的皱纹测量设备来评价皱纹的严重度。此外,皱纹处理普遍基于处理医生的主观决定而不是基于根据皱纹严重度调整的标准处理流程。因此,需要评价皱纹的改进的方法和相应的处理皱纹的方法。

发明内容

[0006] 本发明提供了用于评价皱纹严重度的设备、方法和评价量表。为了简单表征皱纹的目的或者作为根据皱纹的严重度而变化的处理方案的一部分,可进行使用本发明的设备、方法和评价量表的皱纹评价。因此,本发明还提供了减少皱纹的出现的方法以及包括用于评估和处理皱纹的试剂盒。

[0007] 在一个方面中,本发明提供皱纹长度测量设备。所述设备包括手柄和连接到手柄的测量部件。测量部件包括测量单元,测量单元起始于测量部件内部部分并朝向测量部件的边缘向远端延伸。测量单元,合在一起,形成测量量表。

[0008] 在另一个方面中,本发明还提供了评价皱纹严重度的评价量表。所述评价量表具有两个或更多个等级,其中每个等级对应于皱纹严重度的不同程度。皱纹严重度的每个程度是基于皱纹的至少两个测量的物理表征的组合来定义的,其可以是,例如,皱纹长度和皱纹深度。

[0009] 在另一个方面中,本发明提供了评价皱纹严重度的评价系统。所述评价系统包括测量设备以评估皱纹长度。该测量设备可包括手柄和连接到手柄的测量部件。测量部件包

括测量单元,测量单元起始于测量部件内部部分并朝向测量部件的边缘向远端延伸,以形成校准的设备。所述评价系统还包括评价皱纹严重度的评价量表。所述评价量表具有多个等级,其中每个等级对应于皱纹严重度的不同程度。皱纹严重度的每个程度是基于皱纹的至少两个测量的物理表征的组合来定义的。

[0010] 在另一个方面中,本发明提供用于评价皱纹严重度的方法。所述方法包括测量皱纹长度并根据评价量表评价皱纹严重度。皱纹长度可用适用于测量皱纹长度的任何校准的设备来测量。任选地,如本文所述的皱纹长度测量设备被用于测量皱纹长度。例如,皱纹长度测量设备可以是包括手柄和连接到手柄的测量部件的设备。在这样的设备中,所述测量部件可以通过包括测量单元进行校准,测量单元起始于测量部件内部部分并朝向测量部件的边缘向远端延伸。测量单元,合在一起,形成校准的测量量表。任选地,测量量表的单元被校准,以对应于评价量表的严重度等级。如本文所述,评价量表可包括多个等级,其中每个等级对应于皱纹严重度的不同程度。

[0011] 本发明还提供了用于在受试者中减少皱纹出现的方法。所述方法包括确定皱纹长度,根据评价量表评价皱纹严重度,并用根据对应于皱纹严重度等级的处理方法处理皱纹,以减少皱纹出现。皱纹长度可以使用如本文所述的皱纹长度测量设备来确定。如本文所述,评价量表包括多个等级,并且每个等级对应于皱纹严重度的不同程度。皱纹严重度的每个程度是基于皱纹长度和皱纹的至少一个其他测量的物理表征例如皱纹深度的组合来定义的。

[0012] 在一个方面中,本发明提供了一种试剂盒,其包括皱纹长度测量设备和包含评价量表的介质。皱纹长度测量设备包括如本文所述的手柄和具有测量单元的测量部件。该试剂盒还包括如本文所述的评价量表。

附图说明

[0013] 图 1 :显示了评估外眦线 (LCL) 长度的测量设备。图 1A 显示设备的一个侧面的视图,其中测量部件上的测量单元清晰可见。图 1B 显示设备的另一个侧面的视图,其任选地具有印刷在其上的说明。

[0014] 图 2 显示了评估外眦线 (LCL) 长度的测量设备。

具体实施方式

[0015] 术语“皱纹”,如本文所用的,是指在皮肤上的褶皱或折痕。皱纹可以有不同尺寸和强度,从细纹到深皱纹。皮肤中的皱纹可以分为三种不同的类型:动态皱纹,静态皱纹和皱纹褶皱。动态皱纹是由皮肤之下的肌肉反复收缩引起的。例如,皱眉或蹙额导致眉毛之间的皱纹(即眉间线),而微笑和/或眯眼导致眼睛的远端眼角的皱纹(即外眦线)。静态皱纹,或者放松皱纹,当面部处于平静或自然位置时,因皮肤失去弹性所导致,其可能源于多种因素,其中包括阳光伤害、营养不良、吸烟和遗传因素,或来源于肌肉的痉挛或紧实度。皱纹褶皱,可能是出现在鼻子和嘴之间的深槽,例如,由于面部结构下层的下垂。

[0016] 通常观察到的某些皱纹图案可能会由静态和动态皱纹的组合导致。举例来说并且不希望受限于任何理论,据信微笑时的外眦线 (LCL) 来源于几个肌肉的收缩,例如颧大肌、眼轮匝肌、提肌、口轮大肌 (oris major)、提肌、口轮小肌 (oris minor)。但是,据信放松时

的外眦线只来自于眼轮匝肌的痉挛或紧实度。

[0017] 通常,本发明的方法适合于测量和评价各类皱纹的皱纹严重度。任选地,在下层肌肉放松时评估皱纹。本发明还提供了基于根据本发明确定的皱纹严重度的程度的处理决策。一般来说,本发明适用于评价和处理需要处理的受试者的皮肤的任何区域上存在的皱纹。可被处理的区域的非限制性实例包括面部、头部、颈部、手、脚、肩部、胸部、躯干和背部。此外,当有待评估的区域是面部时,皱纹可以位于面部的特定亚区,例如前额、眼睛、太阳穴、面颊或下巴。

[0018] 在一个方面,本发明提供了用于测量皱纹长度的设备。本发明认识到虽然每天测量物体长度通常是简单的,但皱纹的测量,特别是在面部上,造成某些技术挑战。例如,大多数人不喜欢有异物例如标尺按压在他们的面部,并且测量过程中可能会不由自主地移动他们的头部。外眦线(即鱼尾纹)是尤其困难的。外眦线从眼睛的外部眼角发散并向外散开穿过太阳穴。为了用传统的标尺测量这种线条,人们面对两个并不希望的替代方案。在一种方法中,标尺的零点(即,“零”)被放置在眼角,并且将标尺对准每条外眦线进行测量。这种方法是危险的,因为一般为尖锐的标尺的零点通常位于眼角。如果临床医生或受试者进行突然的出乎意料的运动,那么将标尺的尖角放置在受试者眼睛附近可能会伤害眼睛。可选择地,标尺的零点可以与远离眼角的外眦线末端对齐。但是,在这种结构中,标尺的主体按压受试者的眼睑。标尺施加的压力对受试者来说是不舒服的。

[0019] 因此,本发明提供用于测量皱纹长度的设备。一般来说,本发明所考虑的设备被设计为避免与使用传统的标尺在受试者面部测量皱纹有关的危险性和不舒服。例如,在某些优选的实施方案中,皱纹长度测量设备不具有任何尖角。不然,存在的任何角都是圆形的以尽量减少设备不小心接触眼睛而伤害眼睛的可能。此外,在某些实施方案中,测量量表的零点位于所述设备的内部部分,而不是在该设备的末端之一。以这种方式,临床医生或受试者突然的出乎意料的运动不太可能导致由设备的端部之一所造成的眼睛损伤。

[0020] 图1显示与本发明的原理一致的皱纹长度测量设备的一个实施例。如图1A所示,为了本文中所讨论的原因,皱纹长度测量设备100包括手柄110和测量部件105,由于本文所述的原因,其任选地可由透明材料例如塑料制成。手柄110在连接部120枢轴连接至测量部件105,使得手柄110固定时测量部件105可以绕连接部120转动。连接部120也可作为测量部件105上测量量表的零点。测量量表还包括标志140和145,其如本实施方案中所示可以是弯曲的并且分别对应于测量单元130和135。在本实施方案中,测量单元130和135用标记“1.5厘米”和“2.5厘米”注释,以表明标志140和145相对于连接部120的中心分别具有1.5厘米和2.5厘米的曲率半径。弯曲刻度方便测量起始于基本上单个点(眼角)并以不同角度向外辐射的多条外眦线。连接部120起到测量部件105上测量量表的零点的作用。

[0021] 图1B显示图1A中所示的皱纹长度测量设备的背侧面。在本实施方案中,文本被直接印刷在手柄110上,以提供使用皱纹长度测量设备100的说明。

[0022] 在某些优选的实施方案中,皱纹长度测量设备100用于测量受试者的外眦线的长度。通常,用户会握住手柄110并使用它将连接部120定位在受试者的眼角。然后转动测量部件105直到它与受试者的外眦线重叠。在本实施方案中,由于测量部件105由透明材料制得,用户可以通过测量部件105看到所有外眦线,并且将它们的长度与刻度140和145

比较,以测量线。所述透明材料允许用户确定测量部件 105 下所有外眦线的长度,而不需要重新定位测量部件 105。而且,由于手柄 110 和测量部件 105 为枢轴连接,即使在测量过程中测量部件 105 定位在受试者的外眦线时,手柄 110 仍可以被定位成远离受试者的眼睛。在这种方式,设备 100 为受试者提供了更安全和更舒适的测量过程。任选地,所述测量部分被成形为具有曲度,以接近于眼睛边缘周围头部的侧面。这种弯曲的测量组件将有助于测量从源头延伸并在曲面继续的线长度。此外,测量部分任选地为柔性的,使得其可以在测量过程中变形为头部侧面的形状。

[0023] 如果需要的话,皱纹长度测量设备 100 可以制成为没有手柄 110。图 2 显示本实施方案的非限制性实例。在图 2 中,皱纹长度测量设备 205 包括原点 220,原点 220 作为包括标志 240 和 245 的测量量表的原点,所述标志 240 和 245 任选地可以是弯曲的并分别对应于测量单元 230 和 235。测量单元 230 和 235 用标记“1.5 厘米”和“2.5 厘米”注释,以表明标志 240 和 245 具有相对于原点 220 的中心分别为 1.5 厘米和 2.5 厘米的曲率半径。这些弯曲刻度方便测量起始于基本上单个点(眼角)并以不同角度向外辐射的多条外眦线。当皱纹长度测量设备 205 用于测量外眦线时,原点 220 通常定位在眼角而外眦线的长度通过将其与标记 240 和 245 比较来评估。任选地,皱纹长度测量设备 205 是由透明材料制得,从而使用户可以通过皱纹长度测量设备 205 看到所有外眦线,并且将它们的长度与刻度 240 和 245 比较以便测量线。所述透明材料允许用户确定皱纹长度测量设备 205 下所有外眦线的长度而无需重新定位。

[0024] 在某些实施方案中,皱纹长度测量设备被消毒。例如,当皱纹长度测量设备用于测量眼睛周围的皱纹时,所述设备任选地可以是在制造过程中被消毒并分配在无菌包装中的单次使用设备。在这种方式中,传染性眼疾例如细菌或病毒性结膜炎的传播可以被减到最少。在另一个实施方案中,所述设备可以由消毒的材料制得,其非限制性实例包括塑料、金属或它们的组合。在这种实施方案中,最终用户,例如临床医生,可以在使用前消毒设备。

[0025] 在另一个方面,本发明提供了用于评价皱纹严重度的评价量表。在某些实施方案中,本发明提供内容有效的、可靠的、构建有效的、能够检测临床变化并能够建立处理获益的阈值的皱纹评价量表。在这种背景下,评价量表如果是基于以下两个行为开发的则被认为是“内容有效的”: (i) 鉴定有关的测量观测值,例如通过文献综述、临床医生输入和患者直接输入(例如,通过面谈,也被称为“概念启发 (concept elicitation)”), 和 (ii) 预期的用户可以了解评价量表和它是用来测量什么的演示(例如,通过临床顾问委员会评估或者称为“认知述谈”的对受试者的有安排的面谈)。如果评价量表所依据的每个观测值都可以重复地测量,那么评价量表被认为是“可靠的”。评价量表的可靠性可以通过观察者内和观察者间高的相关值来建立。如本领域已知的, κ (kappa) 统计可以被用来评价一致性。 κ 值范围介于 0 (无一致性) 和 1 (绝对一致性)。如本领域已知的,在 <0.20 的范围内的 κ 值表示较差的一致性;在 $0.21-0.40$ 范围内的 κ 值显示基本的一致性;在 $0.41-0.60$ 范围内的 κ 值显示中度一致性;在 $0.61-0.80$ 范围内的 κ 值显示良好的一致性;而在 $0.81-1.00$ 范围内的 κ 值显示非常好(近乎完美)的一致性。如果能够显示评价量表实际并可重复地测量其被设计来测量的事物,则评价量表被认为是“构建有效的”。如本领域技术人员理解的,构建有效性常常是测量量表有效性的的重要组成部分。在某些实施方案中,评价量表的构建有效性可以通过显示与测量类似概念的其他量表的高相关性来建立。如果所选择的

与评价量表相关联的观测值允许用户显著并始终如一地区分归因于处理的变化,则评价量表被认为“能够检测变化”。如果用户能够将作为处理结果的变化与预先确定的阈值进行比较以便确定是否满足阈值,则评价量表被认为“能够建立处理获益的阈值”。

[0026] 一般来说,本发明的评价量表包括多个等级,其中每个等级对应于皱纹严重度的不同程度。在某些实施方案中,评价量表的等级通过参照皱纹的一个或多个物理表征来定义,其非限制性实例包括长度、宽度、深度、面积、形态、位置、皮肤刚度、体积、下层肌肉形状、皱纹的数量和皱纹-到-皱纹的距离。基于与测量的物理表征有关的描述符,在评价量表中的每个等级可以与其他相区分。描述符的形式没有特别限制并且可包括文本、图像或它们的组合。任选地,评级系统可被用于唯一地标识评价量表的每个等级。例如,所述评级系统可以是数值的,具有对应于皱纹的最低严重等级的评级系统最低值,和对应于皱纹的最高严重等级的评级系统最高值。使用评价量表的组合也是本发明所考虑的。例如,表征在患者放松时的皱纹严重度的评价量表可与表征皮肤处于肌肉紧张(例如,由于微笑、皱眉、眯眼等等)时的皱纹严重度的评价量表相结合。如本文所公开,两个或两个以上的评价量表可用于获得整体评价,之后其可以被用作进一步评估或处理的基础。

[0027] 在某些实施方式中,本发明提供了专门构建用于评价外眦线严重度的评价量表。本发明的一个方面是,认识到评估至少两个物理表征对于构建用于测量外眦线严重度的评价量表来说是必要的,该评价量表是内容有效的、可靠的、构建有效的、能够检测临床变化并能够建立处理获益的阈值。本发明的另一个方面是,认识到可以通过使用仅仅两个物理表征,即皱纹长度和皱纹深度,来构建用于测量皱纹严重度例如外眦线的评价量表。出人意料地,这种涉及仅仅两个物理表征的评价量表是内容有效的、可靠的、构建有效的、能够检测临床变化并能够建立处理获益的阈值。一般地,皱纹长度和皱纹深度可通过本领域已知的任何方法来测量。在测量皱纹长度时,测量可以以英寸厘米的分数(in fractions of inches centimeters)或者使用任何其他任意校准量表来进行。以毫米或者八分之一或十六分之一英寸的校准提供更敏感的能力,以检测皱纹严重度的变化。然而,在某些优选的实施方案中,皱纹长度使用本文所公开皱纹长度测量设备测量。皱纹深度可以通过多种技术来测量,其非限制性实例包括多光子显微术,硅树脂铸件/粘度测量法(visiometry),激光轮廓测量法等等。任选地,皱纹深度是由临床医生心理评估来确定。这种心理评估是本领域熟知的,并且可通过使用,非限制性地,问卷调查、测试、评价和面谈来进行。在一个具体实施方案中,皱纹的深度可以由临床医生使用调查问卷来测量,其要求临床医生将皱纹分类为“无”、“浅”或“深”。当然,也可以使用其它术语或不同数量的术语而不脱离本发明的精神和范围。此外,皱纹任选地可通过触摸来评价,以提供对皱纹深度的定性评估。例如,医生可能会直接向下按压皱纹,或与皱纹线垂直地运动他或她的手指。当皱纹和周围皮肤形成感觉固定并且僵硬的脊,则皱纹通常被表征为深皱纹。另一方面,当皱纹和周围皮肤是柔软的并且容易顺服于(readily)临床医生的直接触摸,则皱纹通常被表征为浅皱纹。通过触摸定性评价皱纹深度可以与本文所述的皱纹深度的物理测量或心理测量组合使用或替代本文所述的皱纹深度的物理测量或心理测量。

[0028] 此外,临床医生可能会尝试“展开”皱纹来表征其周围皮肤的弹性。这种评估可以手动完成,例如,通过将某人的手指按压在皱纹的任一侧的皮肤上并且之后移动手指分开以使皮肤延展。在这样的评估中,可以理解的是皮肤延展的程度是患者感觉不痛且皮

肤组织不被伤害。如果由于这样施加的展开力,皱纹变得更宽,则临床医生可以得出结论,皱纹周围的皮肤是足够有弹性的,皱纹积极响应使用麻醉剂例如肉毒杆菌毒素和类似物的处理。例如,如果由于所施加的展开力,皱纹在其最宽点的宽度以至少 20%、30%、40% 或 50% 增加,则可以施用麻醉剂,诸如肉毒杆菌毒素。另一方面,如果由于所施加的展开力,皱纹在其最宽点的宽度以少于 20%、15% 或 10% 增加,则周围的皮肤弹性可能并不足以使皱纹积极响应麻醉剂的施用,而不涉及麻醉剂施用的其他处理可能是优选的。如本领域已知的,这样的其它处理包括,例如外科手术或使用填料。

[0029] 评价量表的形式没有特别的限制并且可以是适合存储和组织信息的任何格式。例如,在某些实施方案中,评价量表是电子存储的,例如在计算机可读介质上或数据库(例如相关数据库)中并且按需要访问。在某些实施方案中,评价量表被描述为表格,其中表格的每一行对应于严重度的不同等级。表 1 和 2 显示与本发明原理一致的评价量表的实例。具体地,表 1 显示在受试者的面部肌肉放松时测量外眦线严重度的评价量表。

表 1

评级得分	放松时的皱纹严重度	描述
0	无	无可见皱纹
1	微小	微小皱纹, 在外眦的 1.5cm 半径内并且可以微小刻印 (etch)
2	轻度	浅皱纹, 在外眦的 1.5 至 2.5cm 半径之间延伸并且可以微小刻印
3	中度	中等深度皱纹, 在外眦的 1.5 至 2.5cm 半径之间延伸并且可以中度刻印
4	重度	非常深的皱纹, 超过外眦的 2.5cm 半径并且可以深度刻印

[0030] 表 1 中包括数值评级系统(从 0-4)以及描述评价量表中每个等级的文字。在这种情况下,每个等级通过参照皱纹长度和皱纹深度两者来定义,其使用本文描述的方法来确定。

[0031] 表 2 显示当受试者微笑时测量外眦线严重度的评价量表。表 2 中的评价表同样包括数值评级系统(从 0-4)以及描述评价量表中每个等级的文字。然而,在该示例性实施方案中,只有一个物理表征(即下层侧眼轮匝肌的形状)被用来描述评价量表中的每个等级。表 2 中也显示的是用于心理评估外眦线的示例性五层量表,在这种情况下,使用术语“无”、“最小”、“轻度”、“中度”和“重度。”

表 2

评级得分	微笑时轮匝肌活动	描述
0	无	无可见的轮匝肌肌肉褶皱

1	微小	微小的轮匝肌肌肉褶皱
2	轻度	轻度的轮匝肌肌肉褶皱
3	中度	中度的轮匝肌肌肉褶皱
4	重度	突出的轮匝肌肌肉褶皱

[0032] 在还有另一方面中,本发明提供了评价皱纹严重度的方法。所述方法包括测量皱纹的至少一个物理表征并根据评价量表评价皱纹严重度的步骤。任选地,所述方法包括测量皱纹的两个物理表征,或者任选地皱纹的两个以上的物理表征。一个或多个测量的物理表征可以包括本文公开的任何物理表征。优选地,物理表征是皱纹长度或下层肌肉的形状。所述皱纹长度可以通过任何合适的方法测量,包括使用本文公开的皱纹长度测量设备。如本文所公开的,所述方法还包括根据包括多个等级的评价量表评价皱纹严重度的步骤。在某些实施方案中,评价量表的等级是通过参考皱纹长度和皱纹的至少一个其它测量的物理表征例如皱纹深度来定义的。任选地,皱纹也可以通过如本文描述的展开皱纹来评估。例如,如果皱纹分级为表 1 和 2 中所展示的量表上的“3”(中度)或“4”(重度),可通过将其展开进行皱纹的物理评估。

[0033] 本发明还提供了减少受试者中皱纹出现的方法。所述方法包括使用本文描述的方法评价皱纹例如外眦线严重度的等级,并用对应于所确定的严重度等级的处理来处理皱纹。在某些实施方案中,将评价皱纹严重度作为初步评估的一部分。初步评估后,可根据皱纹严重度的等级选择处理程序。本文描述用于评价皱纹严重度的方法来可用于连续(sequential)测量,以便评价在一段时间内的处理进展和/或成果。这段时间可以是,非限制性的,足以检测皱纹物理表征变化的任何时间,例如皱纹长度或皱纹深度变化。在某些实施方案中,时间段可以为一天、三天、一周、两周、三周、四周、六周或八周、六个月、一年或者按照评价处理进展的任何人所建立的时间表,该任何人包括例如经历处理的个体、医生或其他健康护理专业人员。

[0034] 在某些实施例中,一旦确定皱纹严重度等级,则施用对应于所确定的严重度等级的处理。一般来说,处理包括施用有效量的抗皱纹组合物。如本文所用的,术语“有效量”是指足以产生预期的效果但是无疑(implicitly)为安全量(即低至足以避免严重的副作用的量)的量。期望的效果包括但不限于皱纹物理表征的衰减,例如,诸如皱纹长度或皱纹深度的减少。

[0035] 本发明考虑到的抗皱纹组合物没有特别的限制。例如,抗皱纹处理任选含有化学去神经支配(chemodenervating)剂,其非限制性的实例包括肉毒杆菌毒素、石房蛤毒素、破伤风毒素、河豚毒素和其组合。在某些实施方案中,化学去神经支配剂包括肉毒杆菌毒素的血清型(即 A、B、C₁、D、E、F 或 G 型肉毒杆菌毒素)中的一种,其任选地作为分离的神经毒素存在。本发明考虑到的抗皱纹组合物还包括本领域已知的其他抗皱纹剂,其非限制性的实例包括视黄醇、 α -羟基酸、胶原蛋白、弹性蛋白和透明质酸。

[0036] 抗皱纹组合物可以注射或局部施用。当通过注射施用抗皱纹组合物时,注射可以是皮内、肌肉或皮下的。例如,在某些实施方案中,包含肉毒杆菌毒素的可注射抗皱纹

组合物以本文公开的方法和设备施用。可选择地,抗皱纹组合物可局部施用,使用例如在 W02008/045107、美国授权前公开第 20060182766 号或美国授权前公开第 20070116724 号中公开的组合物。在某些实施方案中,抗皱纹组合物包括美国专利第 7,807,780 号或美国授权前公开第 20050196414 号中公开的那些。可以理解的是前述参考文献,就像本文所引用的所有参考文献一样,通过引用全文并入。

[0037] 在一个方面中,本发明还提供了用于评价皱纹的试剂盒。所述试剂盒可包括用于测量皱纹的至少一个物理表征的设备,其非限制性实例为本文所公开的皱纹长度测量设备。所述试剂盒任选地包括评价量表,非限制性地,其在试剂盒中可以作为表格、图表或作为计算机可读介质上的数据文件存在。如本文所描述的,评价量表包括多个等级,其中每个等级对应于皱纹严重度的不同程度。任选地,所述试剂盒包括抗皱纹组合物或一系列抗皱纹组合物,其可根据使用评价量表确定的皱纹严重度的等级来施用。在某些实施方案中,所述试剂盒包含作为单个剂量处理施用的一个或多个抗皱纹组合物。可选择地,在某些实施方案中,例如,所述试剂盒可以包括高浓度的抗皱纹组合物,其被最终用户稀释以便用于多个应用。

实施例 1

外眦线评价量表

[0038] 这一实施例描述了临床量表,称为“研究者对外眦线严重度量表的整体评价 (Investigator's Global Assessment of Lateral Canthal Line Severity Scale)” (“IGA-LCL 量表”),其被开发用以评价处于放松的平静的面部位置中的外眦线。IGA-LCL 量表允许直接评估化学去神经支配药物对相关目标肌肉,眼轮匝肌的作用并且由此提供评估药物的适当且具体的手段。

[0039] IGA-LCL 量表被开发为内容有效的、可靠的、构建有效的、能够检测临床变化并能够建立处理获益的阈值。按照几个步骤将 IGA-LCL 量表细化并验证。第一,进行概念启发并建立内容有效性。用于评估外眦线的重要并且相关的皱纹物理表征的鉴定是以文献综述、临床医生输入和患者输入为基础的。令人惊讶的是,在考虑外眦线严重度时,只有两个物理表征,即外眦线的深度和长度,一直作为医生和患者的焦点出现。因此,这些物理表征成为定量量表开发努力的基础。外眦评估器 (LCE),如图 1 所示,被用来标准化长度确定。心理测量深度评估由经验丰富的临床医生使用视觉检验进行。所使用的深度类别是“浅”和“深”。分别评估长度和深度两者,作为临床医生评价的一部分。如表 1 中的评价量表中所说明的,这两个属性的组合产生唯一的、非重叠的评级得分。组织所述属性以确保受试者的外眦线必须在长度和深度两者上均被改善,以便实现自它们的中度或重度基线得分的 2 点改善。

[0040] 要确认评价方法的有效性,采用传统的验证研究,以通过观察者内部和观察者之间的相关性来评估量表的可靠性。对一致性的统计学估量评价不同个体之间(评级者之间)的一致性程度以及由同一个体(评级者内部)做出的响应的可重复性。评级者内部可靠性(两个不同场合下的同一评级者)的评估基于对由受过训练的研究人员相隔两个星期对真人受试者的两次单独的研究拜访时记录的处理前 IGA-LCL 得分进行的比较。照片未被用作这些评价的基础。基于 17 名评级者和 451 名受试者的评级,0.89 和 0.88 的 κ 估量表示非常好的评级者内部可靠性。进行另外的研究以评估评级者之间的可靠性。第一项研究使用两对评级者来评估 31 名受试者。这一项研究的 κ 估量是 0.81。在第二项研究中,具

有美容成果经验的八位医生分别评价包括所有的评级的 10 名真人模特。在真人受试者上进行所有评级。这一研究的总体加权的 κ 估量为 0.77, 证实了使用表 1 中的评级得分的评级者之间具有良好至非常好的一致性。

[0041] 鉴定和解释应测量的皱纹的物理表征之后, 基于临床医生和患者响应开发了 IGA-LCL 量表。此外, IGA-LCL 量表的内容有效性通过临床医生核查来建立, 其证实了深度和长度为外眦线严重度的临床评价的核心。确认内容有效性后, 采用传统的验证研究通过观察者内部和观察者之间的相关性来评估量表的可靠性。 κ 统计被用来评价 IGA-LCL 量表的一致。如表 3 所概括的, 评级者内部可靠性 (两个不同场合下的同一评级者) 的评估基于对筛选和基线严重度评价的比较。

表 3. IGA-LCL 量表的评级者内部可靠性

部位	所评价的LCA	精确匹配的数目	得分相差1的数目	得分相差2的数目	κ *
007	20	20 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1.0000
008	78	76 (97.4%)	2 (2.6%)	0 (0%)	0.9484
009	36	36 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1.000
010	24	24 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1.000
013	36	22 (61.1%)	14 (38.9%)	0 (0%)	0.2500
014	108	105 (97.2%)	3 (2.8%)	0 (0%)	0.9423
016	60	60 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1.000
总数	362	343 (94.8%)	19 (5.2%)	0 (0%)	0.8945

* 加权和不加权的 κ 是相同的

[0042] 基于 0.89 和 0.88 的 κ 估量, 有共有 17 名评级者和 451 名受试者证实的非常好的评级者内部可靠性。在基线处, 登记在这些研究中的受试者在研究开始时有中度或重度皱纹。结果证实在实施 IGA-ICL 量表的所有研究中的评级者中有非常好的一致性。进行另外两项研究以评估评级者之间的可靠性。第一项研究使用两对评级者来评估 31 名受试者。基于 0.81 的 κ 估量, 采用由大量研究者参与的第二项研究。这一研究允许具有美容成果经验的八位医生分别评估涵盖 IGA-ICL 量表上所有评级的 10 名真人模特。所有评级在真人受试者上进行。这一研究的总体加权 κ 估量为 0.77, 证实了使用 IGA-LCL 的评级者之间具有良好至非常好的一致性 (见表 4)。

表 4. IGA-LCL 量表的评级者之间可靠性 (RT001-MK001)

部位	所评价的LCA	精确匹配的数目	得分相差1的数目	得分相差2的数目	κ	加权的 κ
007/009	16	14 (87.5%)	2 (12.5%)	0 (0%)	0.8261	0.9126
013	16	6 (37.5%)	10 (62.5%)	0 (0%)	0.2271	0.5855
014	16	11 (68.8%)	4 (25.0%)	1 (6.3%)	0.6117	0.7405
009	16	13 (81.3%)	3 (18.8%)	0 (0%)	0.7333	0.8696
015	16	7 (43.8%)	9 (56.3%)	0 (0%)	0.2727	0.5955
016	16	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0 (0%)	0.9179	0.9592
010	16	14 (87.5%)	2 (12.5%)	0 (0%)	0.8333	0.9116
017	16	7 (43.8%)	9 (56.3%)	0 (0%)	0.2727	0.5814
总数	128	87 (68.0%)	40 (31.3%)	1 (0.8%)	0.5795	0.7717

[0043] 一旦建立合适的可靠性,则评估其他所需的测量特性,例如构建有效性。构建有效性和临床关联性通过 IGA-LCL 量表与基于患者的外眦线测量直接相关来证实,包括患者对改善和严重度的自我认知。所述患者是处理的单一驱使者 (driver),并且在这一指征中被定义为结果的临床意义和重要性。在这一背景下,“临床上有意义的”由待处理的状况来定义,在这种情况下所述状况是患者寻求改善的外眦线的基线严重度 (处于平静的面部位置)。美容指征上的研究者量表提供了患者自身成果的客观性和临床验证。由于 IGA-LCL 量表是其类型的最经验性的设计并且最客观的量表,基于患者响应,增量和结果是有临床意义的。因此评估的结果是基于患者的成果。

[0044] 考虑到基于患者的成果测量的重要性,研究者评级的 IGA-LCL 量表和对患者报告的心理成果量表的响应之间的相关性,被称为“患者整体变化的印象 (Patient Global Impression of Change)” (PGIC),被用来评估两项临床试验中的构建有效性。PGIC 是基于一个 7 点量表 (改善很多、改善、有点改善、没有变化、有点变差、变差、变差很多) 的心理评估。IGA-LCL 量表和患者自我评级的严重度静态得分之间的严重度得分的相关性,被称为“患者严重度评价 (patient Severity Assessment)” (PSA),也被检查。PSA,其也是心理评估,将 IGA-LCL 反映为 5 点量表 (无、最小、轻度、中度和重度)。患者报告的成果、PGIC 和 PSA,都通过与从未用肉毒杆菌毒素处理的 31 名患者的深入面谈而开发和测试的。这两种心理量表都包含与 IGA-LCL 相似的概念,并因此代表临床关联性和构建有效性的适当基准。

[0045] 在两项研究中对 IGA-LCL 量表和 PSA 得分之间的相关性进行了检查。在这两项研究中,两个工具之间有正相关关系。IGA-LCL 量表证实与 PSA 得分的基本一致性 (右侧: κ 值 = 0.80 而左侧: κ 值 = 0.76)。此外,当 IGA-LCL 量表结果在 LCL 严重度上与患者报告

的 PGIC 改善评价相关时, Spearman 和 Pearson 相关系数两者均显示 IGA-LCL 和 PGIC 量表之间的统计学上显著的一致性 (Pearson 相关性的 $r = 0.3317$ 至 $r = 0.3972$, $p = 0.048$ 至 $p = 0.0006$; Spearman 相关性的 $r = 0.3697$ 至 $r = 0.4673$; $p = 0.027$ 至 $p < 0.0001$)。

[0046] 通过使用本发明的评价量表和方法, 例如美国授权前公开第 20050196414 号中所公开的, 测试的 A 型肉毒杆菌毒素局部凝胶被证实满足预先确定的外眦线处理效果的标准。受试者需要具有放松时基于严重度量表分级为中度 (3) 或重度 (4) (如表 1 中所详述的 0-4 的评级) 的两侧 (双眼) 外眦线。患者接受用于每个外眦区 (LCA) 30 分钟的 0.5ml 的 A 型肉毒杆菌毒素局部凝胶或对照; 非粘性封闭敷料被用来确保患者在停留时间期间没有无意中转移药物。停留时间后使用清洁步骤去除并灭活残留的 A 型肉毒杆菌毒素局部凝胶。

[0047] 一般来说, 结果表明当医生评估外眦线的积极变化时, 患者也认为他们的外眦线改善。同样, 当医生报告没有变化时, 也观察到患者报告较低水平的改善。对 IGA-LCL 量表的改善的临床相关性是通过传统的基于锚点 (anchor) 的途径来证实的, 其将 IGA-LCL 量表与作为美容成果标准的整体患者报告测量的锚点相关联。IGA-LCL 和 PGIC 变化之间的相关性非常高, 对于右眼具有 Spearman 相关系数 $r = 0.70$, IGA 变化为 PGIC ($P < 0.0001$), 以及对于左眼 $r = 0.73$, IGA 变化为 PGIC ($P < 0.0001$)。位于 PGIC 上“改善或改善很多”的反应者在 80% 的受试者中在所选择的 RT001 剂量具有 2 点或更多的两侧 IGA 改善。因此, 经验证的 PGIC 上的改善的临床关联性对应于具有 IGA-LCL 上的改善的大部分受试者。也研究了 IGA-LCL 得分和测量相似概念 (PSA) 的严重度的受试者评级之间的 Spearman 相关性的模式和量值。两种工具之间有预期的正相关关系。

[0048] 同样, 如由 IGA-LCL 量表所评价的和由“患者整体变化的印象 (PGIC)”评价的改进在两个研究中也都紧密关联。因此, IGA-LCL 量表显示与测量相似概念的两个基于患者的工具的正相关, 从而支持构建有效性和临床关联性。

[0049] 通过将 IGA-LCL 量表与 PGIC 和 PSA 量表进行比较, 来建立构建有效性之后, 评估将 IGA-LCL 量表检测变化的能力。检测变化的能力可以通过观察处理前 / 后的变化进行评估。IGA-LCL 检测变化的能力是在两个阶段 2 研究中预先检查的。具体地说, 对于 IGA-LCL 严重度量表中从处理前到第 4 周后续拜访的变化, 计算 Spearman 相关性。所有的比较均为统计学显著的 ($P < 0.0001$) 并是强的, 在量值上具有 $r > 0.60$ 。

[0050] 总之, 在处理的背景下, IGA-ICL 量表显示变化并与每个患者的皱纹严重度相关。IGA-LCL 量表可靠地区分处理效果并具有明显低的安慰剂等级, 如表 5 中所概述的。

表 5. 放松时外眦线严重度从基线有改善的外眦区域的数目和百分比

天数	IGA-LCL 的 改善	RT100 25ng/mL %改善 (n=136)	对照 %改善 (n=132)	P 值
28	≥1 点	103 (75.7%)	29 (22.0%)	<0.0001
28	≥2 点	70(51.5%)	14(10.6%)	<0.0001

P 值来自 CMH

IGA-LCL 量表中对变化（处理响应）的灵敏度由其产生得分的能力来表征，该得分反映外眦线严重度的实际变化。在 RT100 对比对照的两项研究中，都在 IGA-LCL 量表上观察到显著的 1 点或更大，以及，单独地，显著的 2 点或更大的改善。作为在不同剂量和整个时间点的 RT100 对比对照之间的比较上的终点，

IGA-LCL 量表的改善显示是可靠的、临床上有意义的、敏感的并且统计学上鲁棒的。

[0051] 结果还证明通过使用基于锚点的途径来评估 IGA-LCL 上的严重度得分，患者报告他们皱纹的物理表征“改善”或“改善很多”。对于在 PGIC 上报告“改善”的患者，评级得分上的平均变化支持他们的评级得分的 -2 的变化。

[0052] 这些得分建立了代表临床上有意义的获益阈值的变化的等级。对于报告均有改善（“有点改善”或更好）的患者，评估 IGA-LCL 上评级得分的变化。下面表 6 显示报告 PGIC 上“有点改善”的患者的个体左边（-1.00）和右边 IGA-LCL（-1.00）的平均变化得分。表 7，概述 PGIC 上的每个等级和 IGA-LCL 量表的每个等级的变化的患者比例，支持 -1 的变化为表现临床上重要的等级改善。

表 6. 第 4 周的 PGIC 得分与基线和第 4 周之间 IGA-LCL 变化得分的关系

PGIC	IGA-LCL 变化得分（左边）				IGA-LCL 变化得分（右边）			
	0	1	2	3	0	1	2	3
变差很多	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
变差	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
有点变差	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
没有变化	30 (34.1%)	10 (11.4%)	4 (4.5%)	0 (0.0%)	25 (28.4%)	14 (15.9%)	5 (5.7%)	0 (0.0%)
有点改善	6 (6.8%)	4 (4.5%)	6 (6.8%)	0 (0.0%)	5 (5.7%)	6 (6.8%)	5 (5.7%)	0 (0.0%)
改善	0 (0.0%)	4 (4.5%)	10 (11.4%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	3 (3.4%)	11 (12.5%)	1 (1.1%)
很大改善	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (9.1%)	5 (5.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	9 (10.2%)	4 (4.5%)
Spearman 相关性	R=0.73, p<.0001				r=0.70, p<.0001			

表 7. 通过 PGIC 响应从基线至第 4 周的 IGA-LCL 平均变化得分

PGIC组	IGA（左侧） 平均变化得分 4周	IGA（右侧） 平均变化得分 4周	IGA平均值 平均变化得分 4周
改善很多	-2.38 (N=13)	-2.31 (N=13)	-2.345 (N=26)
改善	-1.80 (N=15)	-1.87 (N=15)	-1.835 (N=30)
有点改善	-1.00 (N=16)	1.00 (N=16)	-1.000 (N=32)
没有变化	-0.41 (N=44)	-0.55 (N=44)	-0.480 (N=88)
有点变差	(N=0)	(N=0)	(N=0)
变差	(N=0)	(N=0)	(N=0)
变差很多	(N=0)	(N=0)	(N=0)
整体p值	<.0001	<.0001	<.0001

[0053] 所有参考文献,包括本文引用的专利申请和出版物,通过引用全文并且为所有目的并入本文,以如同每个单独的出版物或专利或专利申请被具体并单独地表明为了所有目的通过引用全文并入本文的程度。如同对于本领域那些熟练的技术人员来说显而易见的,可以进行本发明的许多修改和变化而不背离其精神和范围。本文描述的具体实施方案仅作为示例的方式提供而本发明仅由所附的权利要求书的术语以及这些权利要求所给予权利的其等价物的全部范围来确定。

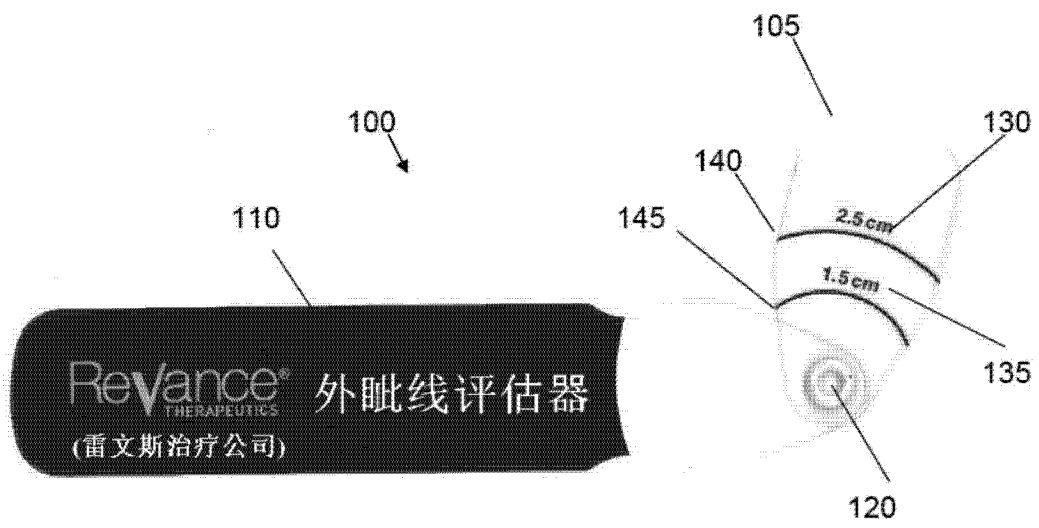


图 1A

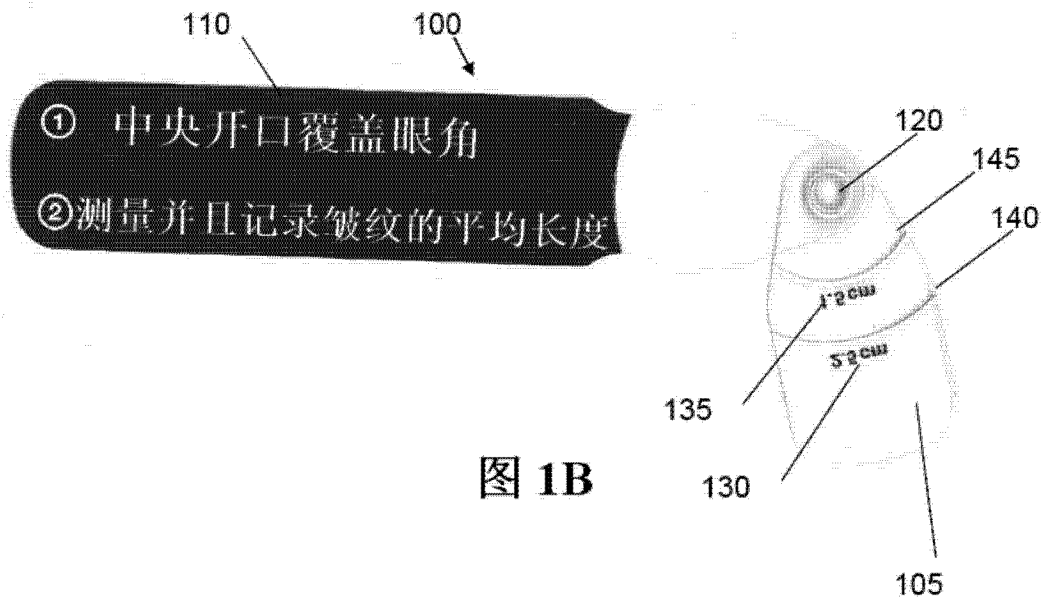


图 1B

图 1

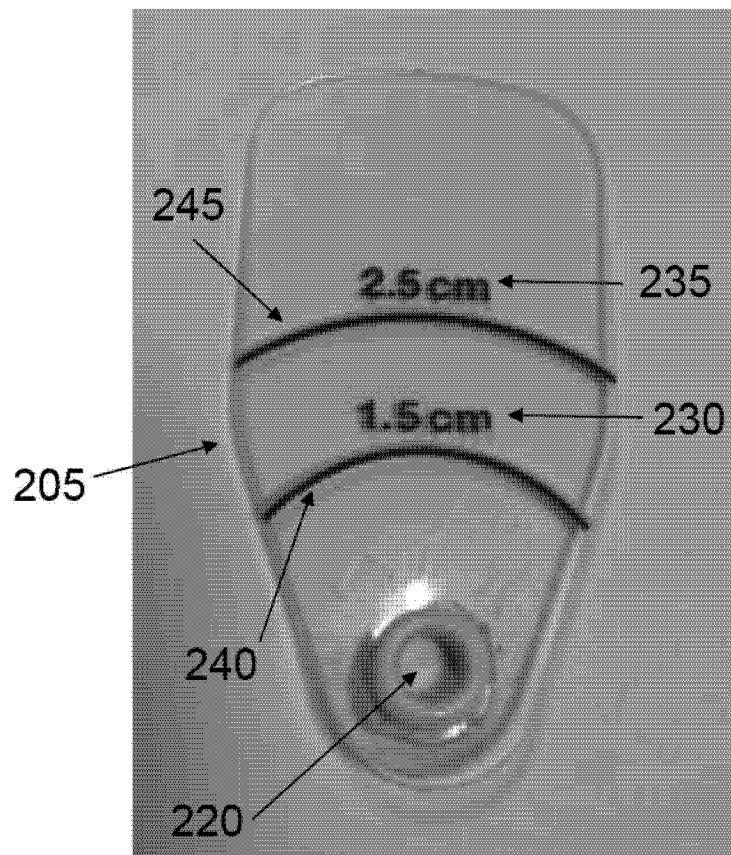


图 2